

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO N. 3179991

DAL TITOLO:

“COMBINAZIONI TERAPEUTICHE DI UN INIBITORE DI BTK E UN INIBITORE DI BCL-2”

*** **

Descrizione

RIFERIMENTO INCROCIATO A DOMANDE CORRELATE

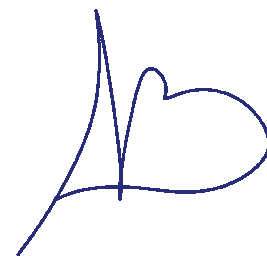
[001] Questa domanda rivendica il beneficio della Domanda provvisoria U.S. N. 62/035,795 depositata l'11 agosto 2014; Domanda provvisoria U.S. N. 62/088,240 depositata il 5 dicembre 2014; Domanda provvisoria U.S. N. 62/115,497 depositata il 12 febbraio 2015; e Domanda provvisoria U.S. N. 62/181,160 il 17 giugno 2015.

CAMPO DELL'INVENZIONE

[002] Nel presente documento sono divulgate combinazioni terapeutiche di un inibitore di tirosin chinasi di Bruton (BTK), un inibitore di linfoma a cellule B-2 (BCL-2), e facoltativamente un inibitore di fosfoinositide 3-chinasi (PI3K), e/o un inibitore di Janus chinasi-2 (JAK-2), e usi delle combinazioni terapeutiche. In particolare, sono divulgati una combinazione di un inibitore di BCL-2 e un inibitore di BTK e loro usi.

STATO DELL'ARTE DELL'INVENZIONE

[003] Le PI3K chinasi sono membri di una famiglia unica e conservata di chinasi lipidiche intracellulari che fosforilano il gruppo 3'-OH su fosfatidilinositoli o fosfoinositidi. Le PI3K chinasi sono enzimi di



segnalazione chiave che trasmettono segnali dai recettori della superficie cellulare agli effettori a valle. La famiglia PI3K comprende 15 chinasi con specificità di substrato, pattern di espressione e modalità di regolazione distinte. Le PI3K chinasi di classe I (p110 α , p110 β , p110 δ , e p110 γ) sono tipicamente attivate da tirosin chinasi o recettori accoppiati a proteine G per generare PIP3, che ingaggia effettori a valle come quelli nella via Akt/PDK1, mTOR, le chinasi della famiglia Tec e le GTPasi della famiglia Rho.

[004] La via di segnalazione di PI3K è nota per essere una delle più altamente mutate nei cancri umani. La segnalazione di PI3K è anche un fattore chiave in stati patologici tra cui neoplasie ematologiche maligne, linfoma non Hodgkin (come linfoma diffuso a grandi cellule B), dermatite allergica da contatto, artrite reumatoide, osteoartrite, malattie infiammatorie intestinali, disturbo polmonare ostruttivo cronico, psoriasi, sclerosi multipla, asma, disturbi correlati a complicanze diabetiche e complicanze infiammatorie del sistema cardiovascolare come sindrome coronarica acuta. Il ruolo di PI3K nel cancro è stato discusso, per esempio, in Engleman, Nat. Rev. Cancer 2009, 9, 550-562. Le isoforme PI3K- δ e PI3K- γ sono espresse preferenzialmente in leucociti normali e maligni.

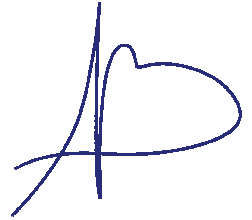
[005] L'isoforma delta (δ) di PI3K di classe I (PI3K- δ) è coinvolta nelle funzioni del sistema immunitario dei mammiferi come funzione delle cellule T, attivazione delle cellule B, attivazione dei mastociti, funzione delle cellule dendritiche e attività dei neutrofili.

Grazie al suo ruolo nelle funzioni del sistema immunitario, PI3K- δ è coinvolta anche in numerose malattie correlate a risposta immunitaria indesiderata, come reazioni allergiche, malattie infiammatorie, angiogenesi mediata da infiammazione, artrite reumatoide, malattie autoimmuni come lupus, asma, enfisema e altre malattie respiratorie. L'isoforma gamma (γ) di PI3K di classe I (PI3K- γ) è coinvolta anche in funzioni del sistema immunitario e svolge un ruolo nella segnalazione dei leucociti ed è stata implicata in infiammazione, artrite reumatoide e malattie autoimmuni come il lupus.

[006] I mediatori a valle della via di trasduzione del segnale di PI3K includono Akt e bersaglio della rapamicina nei mammiferi (mTOR). Una funzione importante di Akt è quella di aumentare l'attività di mTOR, attraverso la fosforilazione di TSC2 e altri meccanismi. mTOR è una serina-treonina chinasi correlata alle chinasi lipidiche della famiglia PI3K ed è stata implicata in un'ampia gamma di processi biologici tra cui crescita cellulare, proliferazione cellulare, motilità cellulare e sopravvivenza. La disregolazione della via di mTOR è stata riportata in vari tipi di cancro.

[007] Alla luce di quanto sopra, gli inibitori di PI3K sono bersagli primari per lo sviluppo di farmaci, come descritto in Kurt e Ray-Coquard, *Anticancer Res.* 2012, 32, 2463-70. Sono noti diversi inibitori di PI3K, inclusi quelli che sono inibitori di PI3K- δ , inibitori di PI3K- γ e inibitori di PI3K- δ,γ .

[008] La tirosin chinasi di Bruton (BTK) è una protein chinasi



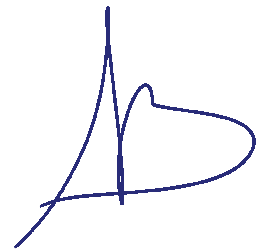
non recettore della famiglia Tec espressa in cellule B e cellule mieloidi. La funzione di BTK in vie di segnalazione attivate dall'ingaggio del recettore delle cellule B (BCR) e FCER1 sui mastociti è ben stabilita. Le mutazioni funzionali di BTK negli esseri umani determinano una malattia da immunodeficienza primaria caratterizzata da un difetto nello sviluppo delle cellule B con un blocco tra gli stadi pro- e pre-cellule B. Il risultato è una quasi completa assenza di linfociti B, che causa una riduzione pronunciata dell'immunoglobulina sierica di tutte le classi. Questi risultati sostengono un ruolo chiave di BTK nella regolazione della produzione di auto-anticorpi in malattie autoimmuni.

[009] Altre malattie con un ruolo importante per le cellule B disfunzionali sono le neoplasie maligne delle cellule B. Il ruolo nella regolazione della proliferazione e dell'apoptosi delle cellule B riportato per BTK indica il potenziale di inibitori di BTK nel trattamento di linfomi a cellule B. Gli inibitori di BTK sono stati quindi sviluppati come potenziali terapie, come descritto in D'Cruz e Uckun, *OncoTargets and Therapy* 2013, 6, 161-176.

[0010] JAK-2 è un enzima che è un membro della famiglia Janus chinasi di quattro tirosin chinasi citoplasmatiche che include anche JAK-1, JAK-3 e Tyk2 (tirosin chinasi 2). La famiglia Janus chinasi trasduce segnali mediati da citochine come parte della via di segnalazione JAK-STAT (dove STAT è un acronimo per "trasduttore di segnale e attivatore di trascrizione"), come descritto in K. Ghoreschi, A. Laurence, J. J. O'Shea, *Janus kinases in immune cell signaling*.

Immunol. Rev. 2009, 228, 273-287. La via JAK-STAT è comunemente espressa nei leucociti. La famiglia di enzimi Janus chinasi è necessaria per la segnalazione da parte di recettori di citochine e fattore di crescita che sono privi di attività chinasi intrinseca. JAK-2 è implicato in processi di segnalazione da parte di membri della famiglia di recettori delle citochine di tipo II (come recettori dell'interferone), della famiglia di recettori di GM-CSF (IL-3R, IL-5R e GM-CSF-R), della famiglia di recettori di gp130 (ad esempio IL-6R), e dei recettori a catena singola (ad esempio Epo-R, Tpo-R, GH-R, PRL-R), come descritto nella pubblicazione di domanda di brevetto U.S. n. 2012/0157500. La segnalazione di JAK-2 è attivata a valle dal recettore della prolattina. Gli inibitori di JAK-2 sono stati sviluppati dopo la scoperta di una mutazione di tirosin chinasi attivante (la mutazione V617F) in cancro mieloproliferativo. Gli inibitori di JAK-2 sono stati sviluppati come potenziali terapie per neoplasie mieloproliferative, policitemia vera, trombocitemia essenziale e mielofibrosi primaria, come discusso in S. Verstovsek, Therapeutic potential of JAK2 inhibitors, Hematology (American Society of Hematology Education Book), 2009, 636-642.

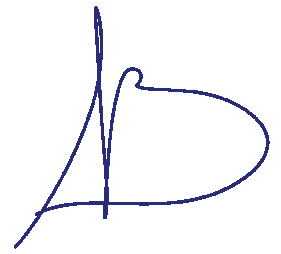
[0011] Il linfoma a cellule B-2 (BCL-2) è il prototipo di una famiglia di geni di mammifero e delle proteine che producono, che governano la permeabilizzazione della membrana esterna mitocondriale, e che possono essere anti-apoptotici (ad esempio, BCL-2 proprio, BCL-xL, e BCL-w) o pro-apoptotici (ad esempio, BAX, BAD, BAK e BOK).



[0012] La famiglia BCL-2 ha una struttura generale costituita da un'elica idrofoba circondata da eliche anfipatiche. BCL-2 è una proteina pro-sopravvivenza che può condividere fino a quattro domini altamente conservati noti come BH1, BH2, BH3 e BH4. Questi domini costituiscono la base per siti di interazione proteina-proteina tra membri della famiglia BCL-2 di proteine. I domini BH sono noti per essere cruciali per la funzione, poiché la delezione di questi domini influenza i tassi di apoptosi. Nelle proteine BCL-2 anti-apoptotiche, tutti e quattro i domini BH sono conservati.

[0013] Il sito di azione per la famiglia BCL-2 è principalmente sulla membrana mitocondriale esterna. All'interno dei mitocondri vi sono fattori pro-apoptotici (ad esempio, citocromo C) che, se rilasciati, attivano caspasi che sono proteine chiave nella cascata apoptotica. A seconda della loro funzione, una volta attivate, le proteine BCL-2 promuovono il rilascio di questi fattori (direttamente attraverso proteine BCL-2 pro-apoptotiche multidominio), o li mantengono sequestrati (mediante il legame di proteine BCL-2 anti-apoptotiche) nei mitocondri.

[0014] Il gene BCL-2 può essere legato a una serie di cancro, inclusi melanoma, cancro al seno, della prostata e del polmone. La ricerca ha dimostrato che la sovraespressione di proteine della famiglia BCL-2 può essere associata a progressione del tumore, prognosi infausta e resistenza alla chemioterapia (Stauffer, Curr. Top. Med. Chem. 2007, 7, 961-965). Lo sviluppo di terapie per inibire le proteine BCL-2 può rivelarsi vantaggioso nel cancro e in altri disturbi proliferativi.



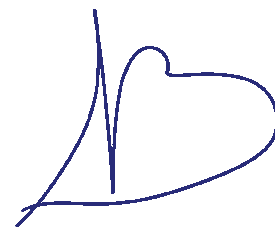
[0015] Le terapie mirate con BCL-2, nello specifico, l'antagonismo delle interazioni proteina-proteina delle proteine della famiglia BCL-2 (incluse BCL-2 e BCL-xL) sono considerati punti estremamente importanti per l'intervento farmacologico nel cancro. Inibitori di BCL-2 a piccole molecole sono sempre più sviluppati come nuovi agenti anti-cancro in grado di superare la resistenza all'apoptosi. Inoltre, gli sforzi sono anche diretti a sviluppare combinazioni nuove e più efficaci di farmaci anti-cancro che includono inibitori di BCL-2.

[0016] In molti tumori solidi, il microambiente di supporto (che può costituire la maggior parte della massa tumorale) è una forza dinamica che permette la sopravvivenza del tumore. Il microambiente tumorale è generalmente definito come una miscela complessa di "cellule, fattori solubili, molecole di segnalazione, matrici extracellulari e segnali meccanici che promuovono la trasformazione neoplastica, supportano la crescita e l'invasione tumorale, proteggono il tumore dall'immunità dell'ospite, favoriscono la resistenza terapeutica e forniscono nicchie per lo sviluppo di metastasi dominanti", come descritto in Swartz et al., *Cancer Res.*, 2012, 72, 2473. Sebbene i tumori esprimano antigeni che dovrebbero essere riconosciuti dalle cellule T, l'eliminazione del tumore da parte del sistema immunitario è rara a causa della soppressione immunitaria da parte del microambiente. Anche affrontare le cellule tumorali stesse con, ad esempio, chemioterapia si è dimostrato insufficiente per superare gli effetti protettivi del microambiente. Sono quindi urgentemente necessari

nuovi approcci per un trattamento più efficace di tumori solidi che tengano conto del ruolo del microambiente.

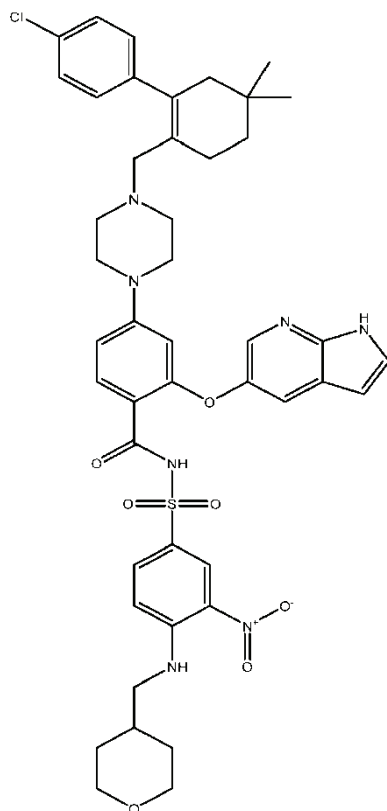
Schwamb et al (B-cell receptor triggers drug sensitivity of primary CLL cells by controlling glycosylation of ceramides, Blood, 120, n. 19, 2012, p. 3978-3985) hanno identificato inibitori di PI3K e BTK nuovi e altamente efficaci che hanno invertito la resistenza indotta da IgM verso l'apoptosi di cellule CLL. Inoltre, L. A. Mathews Griner et al (High-throughput combinatorial screening identifies drugs that cooperate with ibrutinib to kill activated B-cell like diffuse large B-cell lymphoma cells, PNAS, vol. 111, n. 6, 2014, p. 2349-2354) hanno usato un nuovo metodo di screening per identificare terapie di combinazione comprendenti ibrutinib e inibitori di Bcl-2 per il trattamento del linfoma diffuso a grandi cellule B.

[0017] La presente invenzione fornisce la scoperta inaspettata che una combinazione di un inibitore di BCL-2 e un inibitore di BTK è efficace nel trattamento di qualsiasi di svariati tipi di cancro come leucemia, linfoma e tumori solidi. La presente invenzione fornisce inoltre la scoperta inaspettata che una combinazione di un inibitore di JAK-2, un inibitore di PI3K, un inibitore di BTK e un inibitore di BCL-2 è efficace nel trattamento di qualsiasi di svariati tipi di cancro come leucemia, linfoma e cancro tumorali solidi. Forme di realizzazione dell'invenzione sono utili anche nella scoperta e/o nello sviluppo di prodotti farmaceutici per il trattamento di qualsiasi di svariati tipi di cancro come leucemia, linfoma e cancro tumorali solidi.

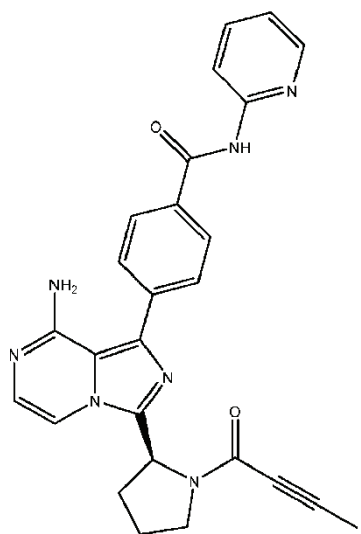


SOMMARIO DELL'INVENZIONE

[0018] L'invenzione fornisce combinazioni di un inibitore di tirosin chinasi di Bruton (BTK) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un inibitore di linfoma a cellule B-2 (BCL-2) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nel trattamento del cancro, in cui l'inibitore di BCL-2 è venetoclax, anche indicato nel presente documento come un composto di formula (LXVI), o un composto avente la struttura:



e l'inibitore di BTK è un composto della formula (XVIII) anche indicato nel presente documento come un composto avente la struttura:



[0019] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce una combinazione comprendente (1) un inibitore di BCL-2 o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; (2) un inibitore di BTK o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra e (3) un inibitore di fosfoinositide 3-chinasi (PI3K) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nel trattamento del cancro. Questa combinazione è tipicamente una combinazione farmaceutica.

[0020] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce una combinazione comprendente (1) un inibitore di BCL-2 o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; (2) un inibitore di BTK o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; e (3) un inibitore di PI3K- δ o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nel trattamento del cancro. Questa combinazione è tipicamente una combinazione farmaceutica.

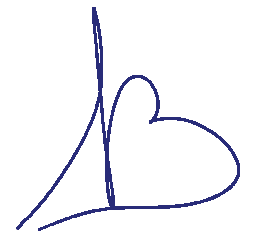
[0021] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce una combinazione comprendente (1) un inibitore di BCL-2 o un sale

farmaceuticamente accettabile come definito sopra; (2) un inibitore di BTK o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; e (3) un principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico, per l'uso nel trattamento del cancro. Questa combinazione è tipicamente una combinazione farmaceutica.

[0022] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce una combinazione comprendente (1) un inibitore di BCL-2 o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; (2) un inibitore di BTK o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; e (3) un inibitore di fosfoinositide 3-chinasi (PI3K) o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (4) un principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico, per l'uso nel trattamento del cancro. Questa combinazione è tipicamente una combinazione farmaceutica.

[0023] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce una combinazione comprendente (1) un inibitore di BCL-2 o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; (2) un inibitore di BTK o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; e (3) un inibitore di PI3K- δ o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (4) un principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico, per l'uso nel trattamento del cancro. Questa combinazione è tipicamente una combinazione farmaceutica.

[0024] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce una combinazione comprendente (1) un inibitore di BCL-2 o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; (2) un inibitore di



BTK o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; e (3) un inibitore di JAK-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nel trattamento del cancro. Questa combinazione è tipicamente una combinazione farmaceutica.

[0025] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce una combinazione comprendente (1) un inibitore di BCL-2 o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; (2) un inibitore di BTK o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; e (3) un inibitore di PI3K- δ o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (4) un inibitore di JAK-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nel trattamento del cancro. Questa combinazione è tipicamente una combinazione farmaceutica.

[0026] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce una composizione comprendente (1) un inibitore di BCL-2 o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; e (2) un inibitore di BTK o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra, per l'uso nel trattamento del cancro. Questa composizione è tipicamente una composizione farmaceutica.

[0027] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce una composizione comprendente (1) un inibitore di BCL-2 o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; (2) un inibitore di BTK o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; e (3) un inibitore di fosfoinositide 3-chinasi (PI3K) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nel trattamento del cancro.




Questa composizione è tipicamente una composizione farmaceutica.

[0028] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce una composizione comprendente (1) un inibitore di BCL-2 o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; (2) un inibitore di BTK o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; e (3) un inibitore di PI3K- δ o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nel trattamento del cancro. Questa composizione è tipicamente una composizione farmaceutica.

[0029] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce una composizione comprendente (1) un inibitore di BCL-2 o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; (2) un inibitore di BTK o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; e (3) un principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico, per l'uso nel trattamento del cancro. Questa composizione è tipicamente una composizione farmaceutica.

[0030] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce una composizione comprendente (1) un inibitore di BCL-2 o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; (2) un inibitore di BTK o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; e (3) un inibitore di fosfoinositide 3-chinasi (PI3K) o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (4) un principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico, per l'uso nel trattamento del cancro. Questa composizione è tipicamente una composizione farmaceutica.

[0031] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce una



composizione comprendente (1) un inibitore di BCL-2 o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; (2) un inibitore di BTK o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; e (3) un inibitore di PI3K- δ o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (4) un principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico, per l'uso nel trattamento del cancro. Questa composizione è tipicamente una composizione farmaceutica.

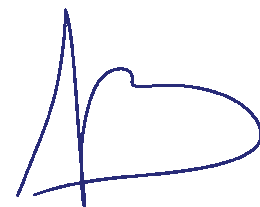
[0032] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce una composizione comprendente (1) un inibitore di BCL-2 o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; (2) un inibitore di BTK o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; e (3) un inibitore di JAK-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nel trattamento del cancro. Questa composizione è tipicamente una composizione farmaceutica.

[0033] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce una composizione comprendente (1) un inibitore di BCL-2 o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; (2) un inibitore di BTK o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; e (3) un inibitore di PI3K- δ o un sale farmaceuticamente accettabile; e (4) un inibitore di JAK-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nel trattamento del cancro. Questa composizione è tipicamente una composizione farmaceutica.

[0034] Il principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico in alcune forme di realizzazione specifiche è un

composto selezionato dal gruppo costituito da acenocumarolo, anagrelide, anagrelide cloridrato, abciximab, aloxiprina, antitrombina, apixaban, argatroban, aspirina, aspirina con dipiridamolo a rilascio prolungato, beraprost, betrixaban, bivalirudina, carbasalato calcico, cilostazolo, clopidogrel, clopidogrel bisolfato, cloricromen, dabigatran etexilato, darexaban, dalteparina, dalteparina sodica, defibrotide, dicumarolo, difenadione, dipiridamolo, ditazolo, desirudina, edoxaban, enoxaparina, enoxaparina sodica, eptifibatide, fondaparinux, fondaparinux sodico, eparina, eparina sodica, eparina calcica, idraparinux, idraparinux sodico, iloprost, indobufene, lepirudina, eparina a basso peso molecolare, melagatran, nadroparina, otamixaban, parnaparina, fenindione, fenprocumon, prasugrel, picotamide, prostaciclina, ramatroban, reviparina, rivaroxaban, sulodexide, terutroban, terutroban sodico, ticagrelor, ticlopidina, ticlopidina cloridrato, tinzaparina, tinzaparina sodica, tirofiban, tirofiban cloridrato, treprostiniil, treprostiniil sodico, triflusal, vorapaxar, warfarin, warfarin sodico, ximelagatran, loro sali e loro combinazioni.

[0035] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce un kit comprendente (1) una composizione comprendente un inibitore di BCL-2 o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; e (2) una composizione comprendente un inibitore di BTK o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra, per l'uso nel trattamento del cancro. Queste composizioni sono tipicamente composizioni farmaceutiche. Il kit è per la co-somministrazione di un



inibitore di BCL-2 e un inibitore di BTK, simultaneamente o separatamente.

[0036] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce un kit comprendente (1) una composizione comprendente un inibitore di BCL-2 o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; (2) una composizione comprendente un inibitore di BTK o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra e (3) una composizione comprendente un inibitore di PI3K o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nel trattamento del cancro. Queste composizioni sono tipicamente composizioni farmaceutiche. Il kit è per la co-somministrazione di un inibitore di BCL-2, un inibitore di BTK e un inibitore di PI3K, simultaneamente o separatamente.

[0037] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce un kit comprendente (1) una composizione comprendente un inibitore di BCL-2 o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; (2) una composizione comprendente un inibitore di BTK o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; e (3) una composizione comprendente un inibitore di PI3K- δ o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nel trattamento del cancro. Queste composizioni sono tipicamente composizioni farmaceutiche. Il kit è per la co-somministrazione di un inibitore di BCL-2, un inibitore di BTK, e un principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico, simultaneamente o separatamente.

[0038] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce un kit



comprendente (1) una composizione comprendente un inibitore di BCL-2 o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; (2) una composizione comprendente un inibitore di BTK o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; e (3) un principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico, per l'uso nel trattamento del cancro. Queste composizioni sono tipicamente composizioni farmaceutiche. Il kit è per la co-somministrazione di un inibitore di BCL-2, un inibitore di BTK, e un principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico, simultaneamente o separatamente.

[0039] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce un kit comprendente (1) una composizione comprendente un inibitore di BCL-2 o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; (2) una composizione comprendente un inibitore di BTK o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; e (3) una composizione comprendente un inibitore di PI3K o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (4) un principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico, per l'uso nel trattamento del cancro. Queste composizioni sono tipicamente composizioni farmaceutiche. Il kit è per la co-somministrazione di un inibitore di PI3K- δ , e un principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico, simultaneamente o separatamente.

[0040] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce un kit comprendente (1) una composizione comprendente un inibitore di BCL-2 o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; (2) una

composizione comprendente un inibitore di BTK o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; e (3) una composizione comprendente un inibitore di PI3K- δ o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (4) un principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico, per l'uso nel trattamento del cancro. Queste composizioni sono tipicamente composizioni farmaceutiche. Il kit è per la co-somministrazione di un inibitore di BCL-2, un inibitore di BTK, un inibitore di PI3K- δ , e un principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico, simultaneamente o separatamente.

[0041] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce un kit comprendente (1) una composizione comprendente un inibitore di BCL-2 o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; (2) una composizione comprendente un inibitore di BTK o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; e (3) una composizione comprendente un inibitore di JAK-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nel trattamento del cancro. Le composizioni sono tipicamente composizioni farmaceutiche.

[0042] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce un kit comprendente (1) una composizione comprendente un inibitore di BCL-2 o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; (2) una composizione comprendente un inibitore di BTK o un sale farmaceuticamente accettabile come definito sopra; e (3) una composizione comprendente un inibitore di PI3K- δ o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (4) una composizione comprendente

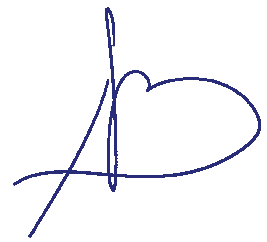
un inibitore di JAK-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nel trattamento del cancro. Le composizioni sono tipicamente composizioni farmaceutiche.

[0043] Le combinazioni, le composizioni e i kit divulgati nel presente documento sono per l'uso nel trattamento del cancro, per esempio leucemia, linfoma e/o cancro tumorale solido. In alcune forme di realizzazione specifiche, le combinazioni, le composizioni e i kit divulgati nel presente documento sono per l'uso nel trattamento del cancro selezionato dal gruppo costituito da una neoplasia ematologica maligna delle cellule B selezionata dalla neoplasia ematologica maligna selezionata dal gruppo costituito da leucemia linfocitica cronica (CLL), leucemia linfocitica a piccole cellule (SLL), linfoma non Hodgkin (NHL), linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), linfoma follicolare (FL), linfoma mantellare (MCL), linfoma di Hodgkin, leucemia linfoblastica acuta a cellule B (B-ALL), linfoma di Burkitt, macroglobulinemia di Waldenstrom (WM), linfoma di Burkitt, mieloma multiplo, o mielofibrosi.

[0044] In alcune forme di realizzazione specifiche, le combinazioni, le composizioni e i kit divulgati nel presente documento sono per l'uso nel trattamento di un cancro selezionato dal gruppo costituito da cancro della vescica, carcinoma a cellule squamose incluso cancro della testa e del collo, adenocarcinoma duttale pancreatico (PDA), cancro pancreatico, carcinoma del colon, carcinoma mammario, cancro al seno, fibrosarcoma, mesotelioma, carcinoma a cellule renali, carcinoma polmonare, tioma, cancro della prostata,

cancro coloretale, cancro ovarico, leucemia mieloide acuta, cancro del timo, cancro del cervello, cancro a cellule squamose, cancro della pelle, cancro dell'occhio, retinoblastoma, melanoma, melanoma intraoculare, cancro della cavità orale e orofaringeo, cancro gastrico, cancro dello stomaco, cancro della cervice, cancro della testa e del collo, cancro renale, cancro del rene, cancro del fegato, cancro ovarico, cancro della prostata, cancro coloretale, cancro esofageo, cancro testicolare, cancro ginecologico, cancro della tiroide, cancri correlati alla sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) (ad esempio, linfoma e sarcoma di Kaposi), cancro indotto da virus, glioblastoma, glioma, tumori esofagei, neoplasie ematologiche, cancro del polmone non a piccole cellule, leucemia mielocitica cronica, linfoma diffuso a grandi cellule B, tumore dell'esofago, linfoma del centro follicolare, tumore della testa e del collo, infezione da virus dell'epatite C, carcinoma epatocellulare, malattia di Hodgkin, cancro del colon metastatico, mieloma multiplo, linfoma non Hodgkin, linfoma non Hodgkin indolente, tumore ovarico, tumore del pancreas, carcinoma a cellule renali, cancro del polmone a piccole cellule, melanoma allo stadio IV, leucemia linfocitica cronica, leucemia linfoblastica acuta a cellule B (ALL), ALL a cellule B mature, linfoma follicolare, linfoma mantellare, linfoma del sistema nervoso centrale primario, e linfoma di Burkitt.

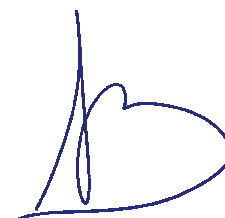
[0045] In altre forme di realizzazione specifiche, le combinazioni, le composizioni e i kit divulgati nel presente documento sono per l'uso nel trattamento di un cancro tumorale solido selezionato



dal gruppo costituito da cancro della vescica, cancro del polmone non a piccole cellule, cancro della cervice, cancro anale, cancro pancreatico, carcinoma a cellule squamose incluso cancro della testa e del collo, carcinoma a cellule renali, melanoma, cancro ovarico, cancro del polmone a piccole cellule, glioblastoma, tumore stromale gastrointestinale, cancro al seno, cancro del polmone, cancro coloretale, cancro della tiroide, sarcoma osseo, cancro dello stomaco, cancro della cavità orale, cancro orofaringeo, cancro gastrico, cancro del rene, cancro del fegato, cancro della prostata, cancro coloretale, cancro esofageo, cancro del testicolo, cancro ginecologico, cancro della tiroide, cancro del colon, e cancro del cervello.

[0046] In alcune forme di realizzazione preferite, le combinazioni, le composizioni e i kit divulgati nel presente documento sono per l'uso nel trattamento di un cancro tumorale solido, in cui i principi attivi sono in un dosaggio che è efficace nell'inibire la segnalazione tra le cellule del cancro tumorale solido e almeno un microambiente tumorale selezionato dal gruppo costituito da macrofagi, monociti, mastociti, cellule T helper, cellule T citotossiche, cellule T regolatorie, cellule natural killer, cellule soppressorie di derivazione mieloide, cellule B regolatorie, neutrofili, cellule dendritiche e fibroblasti.

[0047] In alcune forme di realizzazione preferite, le combinazioni, le composizioni e i kit divulgati nel presente documento sono per l'uso nel trattamento di un cancro tumorale solido, in cui i principi attivi sono in un dosaggio che è efficace nell'aumentare il



riconoscimento del sistema immunitario e il rigetto del tumore solido da parte del corpo umano che riceve il trattamento.

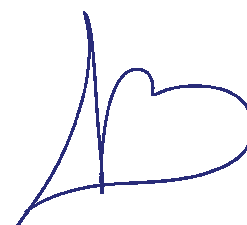
[0048] In alcune forme di realizzazione preferite, la combinazione, le composizioni e i kit divulgati nel presente documento sono per l'uso nel trattamento del cancro, in cui l'inibitore di BCL-2 è somministrato prima della somministrazione dell'inibitore di BTK.

[0049] In alcune forme di realizzazione preferite, le combinazioni, le composizioni e i kit divulgati nel presente documento sono per l'uso nel trattamento del cancro, in cui l'inibitore di BCL-2 è somministrato contemporaneamente alla somministrazione dell'inibitore di BTK.

[0050] In alcune forme di realizzazione preferite, le combinazioni, le composizioni e i kit divulgati nel presente documento sono per l'uso nel trattamento del cancro, in cui l'inibitore di BCL-2 è somministrato al soggetto dopo la somministrazione dell'inibitore di BTK.

[0051] In alcune forme di realizzazione preferite, le combinazioni, le composizioni e i kit divulgati nel presente documento sono per l'uso nella scoperta e/o nello sviluppo di prodotti farmaceutici per il trattamento terapeutico, come il trattamento del cancro. Le combinazioni, le composizioni e/o i kit possono essere usati come strumenti di ricerca nella scoperta e/o nello sviluppo di prodotti farmaceutici per il trattamento terapeutico, per esempio per il trattamento di una malattia iperproliferativa come il cancro.

[0052] In alcune forme di realizzazione preferite, l'invenzione



fornisce combinazioni, composizioni e kit per l'uso nel trattamento del cancro, per esempio leucemia, linfoma e/o un cancro tumorale solido in un soggetto.

[0053] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit per l'uso nel trattamento di leucemia, linfoma o un cancro tumorale solido in un soggetto, comprendente co-somministrare a un mammifero che ne necessita una quantità terapeuticamente efficace di un inibitore di BCL-2 e un inibitore di BTK come definito sopra.

[0054] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit per l'uso nel trattamento di leucemia, linfoma o un cancro tumorale solido in un soggetto, comprendente co-somministrare a un mammifero che ne necessita una quantità terapeuticamente efficace di un inibitore di BCL-2 come definito sopra, un inibitore di JAK-2 e un inibitore di BTK come definito sopra.

[0055] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit per l'uso nel trattamento di leucemia, linfoma o un cancro tumorale solido in un soggetto, comprendente co-somministrare a un mammifero che ne necessita una quantità terapeuticamente efficace di un inibitore di PI3K, un inibitore di BCL-2 come definito sopra, e un inibitore di BTK come definito sopra.

[0056] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit per l'uso nel trattamento di leucemia, linfoma o un cancro tumorale solido in un soggetto, comprendente co-

somministrare a un mammifero che ne necessita una quantità terapeuticamente efficace di un inibitore di PI3K- γ , un inibitore di BCL-2 come definito sopra, e un inibitore di BTK come definito sopra.

[0057] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit per l'uso nel trattamento di leucemia, linfoma o un cancro tumorale solido in un soggetto, comprendente co-somministrare a un mammifero che ne necessita una quantità terapeuticamente efficace di un inibitore di PI3K- δ , un inibitore di BCL-2 come definito sopra, e un inibitore di BTK come definito sopra.

[0058] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit per l'uso nel trattamento di leucemia, linfoma o un cancro tumorale solido in un soggetto, comprendente co-somministrare a un mammifero che ne necessita una quantità terapeuticamente efficace di un inibitore di PI3K- γ, δ , un inibitore di BCL-2 come definito sopra, e un inibitore di BTK come definito sopra.

[0059] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit per l'uso nel trattamento di leucemia, linfoma o un cancro tumorale solido in un soggetto, comprendente co-somministrare a un mammifero che ne necessita una quantità terapeuticamente efficace di un inibitore di PI3K, un inibitore di JAK-2, un inibitore di BCL-2 come definito sopra, e un inibitore di BTK come definito sopra.

[0060] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit per l'uso nel trattamento di leucemia,

linfoma o un cancro tumorale solido in un soggetto, comprendente co-somministrare a un mammifero che ne necessita una quantità terapeuticamente efficace di un inibitore di PI3K- γ , un inibitore di JAK-2, un inibitore di BCL-2 come definito sopra, e un inibitore di BTK come definito sopra.

[0061] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit per l'uso nel trattamento di leucemia, linfoma o un cancro tumorale solido in un soggetto, comprendente co-somministrare a un mammifero che ne necessita una quantità terapeuticamente efficace di un inibitore di PI3K- δ , un inibitore di JAK-2, un inibitore di BCL-2 come definito sopra, e un inibitore di BTK come definito sopra.

[0062] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit per l'uso nel trattamento di leucemia, linfoma o un cancro tumorale solido in un soggetto, comprendente co-somministrare a un mammifero che ne necessita una quantità terapeuticamente efficace di un inibitore di PI3K- γ, δ , un inibitore di JAK-2, un inibitore di BCL-2 come definito sopra, e un inibitore di BTK come definito sopra.

BREVE DESCRIZIONE DEI DISEGNI

[0063] Il sommario precedente, nonché la seguente descrizione dettagliata dell'invenzione, saranno meglio compresi quando letti unitamente ai disegni allegati.

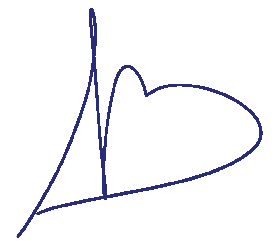
[0064] FIG. 95 illustra la sinergia osservata in alcune linee

cellulari quando l'inibitore di BTK di Formula XVIII e l'inibitore di BCL-2 di Formula (LXVI) (venetoclax) sono combinati. Le linee cellulari testate includono Mino (linfoma mantellare), U937 (linfoma istiocitico e/o mieloide), JVM-13 (linfoma cellulare, mantellare), e K562 (leucemia, mieloide e/o leucemia mieloide cronica). Le curve dose-effetto per queste linee cellulari sono date in FIG. 96, FIG. 97, FIG. 69, e FIG. 70.

[0065] FIG. 96 illustra le curve dose-effetto ottenute per la linea cellulare Mino testata (linfoma mantellare) usando dosaggio combinato dell'inibitore di BTK di Formula XVIII ("Inh.1") e dell'inibitore di BCL-2 di Formula (LXVI) ("Inh.4") (venetoclax). L'asse y ("Effetto") è dato in unità di Fa (frazione interessata) e l'asse x ("Dose") è dato in unità lineari di μM .

[0066] FIG. 97 illustra le curve dose-effetto ottenute per la linea cellulare U937 testata (linfoma istiocitico e/o mieloide) usando dosaggio combinato dell'inibitore di BTK di Formula XVIII ("Inh.1") e dell'inibitore di BCL-2 di Formula (LXVI) ("Inh.4") (venetoclax). L'asse y ("Effetto") è dato in unità di Fa (frazione interessata) e l'asse x ("Dose") è dato in unità lineari di μM .

[0067] FIG. 98 illustra le curve dose-effetto ottenute per la linea cellulare JVM-13 testata (linfoma cellulare, mantellare) usando dosaggio combinato dell'inibitore di BTK di Formula XVIII ("Inh.1") e dell'inibitore di BCL-2 di Formula (LXVI) ("Inh.4") (venetoclax). L'asse y ("Effetto") è dato in unità di Fa (frazione interessata) e l'asse x ("Dose") è dato in unità lineari di μM .

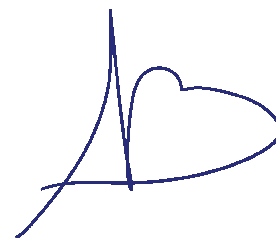


[0068] FIG. 99 illustra le curve dose-effetto ottenute per la linea cellulare K562 testata (leucemia, mieloide e/o leucemia mieloide cronica) usando dosaggio combinato dell'inibitore di BTK di Formula XVIII ("Inh.1") e dell'inibitore di BCL-2 di Formula (LXVI) ("Inh.4") (venetoclax). L'asse y ("Effetto") è dato in unità di Fa (frazione interessata) e l'asse x ("Dose") è dato in unità lineari di μM .

[0069] FIG. 100 illustra la sinergia osservata in alcune linee cellulari quando l'inibitore di BTK di Formula XVIII e l'inibitore di BCL-2 di Formula (LXVI) (venetoclax) sono combinati. Le linee cellulari testate includono Rec-1 (linfoma follicolare), EB3 (linfocita B, linfoma di Burkitt), CA46 (linfocita B, linfoma di Burkitt), DB (linfoma cellulare, mantellare), Namalwa (linfocita B, linfoma di Burkitt), HBL-1 (DLBCL-ABC), e SU-DHL-10 (DLBCL-GCB). Le curve dose-effetto per queste linee cellulari sono date in FIG. 101, FIG. 102, FIG. 103, FIG. 104, FIG. 105, FIG. 106, e FIG. 107.

[0070] FIG. 101 illustra le curve dose-effetto ottenute per la linea cellulare Rec-1 testata (linfoma follicolare) usando dosaggio combinato dell'inibitore di BTK di Formula XVIII ("Inh.1") e dell'inibitore di BCL-2 di Formula (LXVI) ("Inh.4") (venetoclax). L'asse y ("Effetto") è dato in unità di Fa (frazione interessata) e l'asse x ("Dose") è dato in unità lineari di μM .

[0071] FIG. 102 illustra le curve dose-effetto ottenute per la linea cellulare EB3 testata (linfocita B, linfoma di Burkitt) usando dosaggio combinato dell'inibitore di BTK di Formula XVIII ("Inh. 1") e



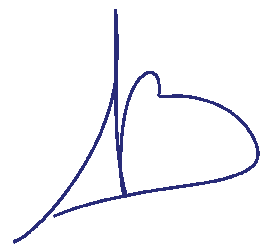
dell'inibitore di BCL-2 di Formula (LXVI) ("Inh.4") (venetoclax). L'asse y ("Effetto") è dato in unità di Fa (frazione interessata) e l'asse x ("Dose") è dato in unità lineari di μM .

[0072] FIG. 103 illustra le curve dose-effetto ottenute per la linea cellulare CA46 testata (linfocita B, linfoma di Burkitt) usando dosaggio combinato dell'inibitore di BTK di Formula XVIII ("Inh. 1") e dell'inibitore di BCL-2 di Formula (LXVI) ("Inh.4") (venetoclax). L'asse y ("Effetto") è dato in unità di Fa (frazione interessata) e l'asse x ("Dose") è dato in unità lineari di μM .

[0073] FIG. 104 illustra le curve dose-effetto ottenute per la linea cellulare DB testata (linfoma cellulare, mantellare) usando dosaggio combinato dell'inibitore di BTK di Formula XVIII ("Inh. 1") e dell'inibitore di BCL-2 di Formula (LXVI) ("Inh.4") (venetoclax). L'asse y ("Effetto") è dato in unità di Fa (frazione interessata) e l'asse x ("Dose") è dato in unità lineari di μM .

[0074] FIG. 105 illustra le curve dose-effetto ottenute per la linea cellulare Namalwa testata (linfocita B, linfoma di Burkitt) usando dosaggio combinato dell'inibitore di BTK di Formula XVIII ("Inh. 1") e dell'inibitore di BCL-2 di Formula (LXVI) ("Inh.4") (venetoclax). L'asse y ("Effetto") è dato in unità di Fa (frazione interessata) e l'asse x ("Dose") è dato in unità lineari di μM .

[0075] FIG. 106 illustra le curve dose-effetto ottenute per la linea cellulare HBL-1 testata (DLBCL-ABC) usando dosaggio combinato dell'inibitore di BTK di Formula XVIII ("Inh. 1") e dell'inibitore di BCL-2 di

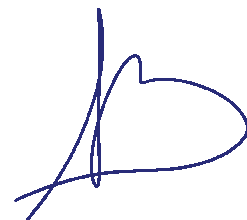


Formula (LXVI) ("Inh.4") (venetoclax). L'asse y ("Effetto") è dato in unità di Fa (frazione interessata) e l'asse x ("Dose") è dato in unità lineari di μM .

[0076] FIG. 107 illustra le curve dose-effetto ottenute per la linea cellulare SU-DHL-10 testata (DLBCL-GCB) usando dosaggio combinato dell'inibitore di BTK di Formula XVIII ("Inh. 1") e dell'inibitore di BCL-2 di Formula (LXVI) ("Inh.4") (venetoclax). L'asse y ("Effetto") è dato in unità di Fa (frazione interessata) e l'asse x ("Dose") è dato in unità lineari di μM .

[0077] FIG. 108 illustra la sinergia osservata in alcune linee cellulari quando l'inibitore di BTK di Formula XVIII e l'inibitore di BCL-2 di Formula (LXVI) (venetoclax) sono combinati. Le linee cellulari testate includono Maver-1 (linfoma a cellule B, mantellare), SU-DHL-1 (DLBCL-ABC), Pfeiffer (linfoma follicolare), SU-DHL-2 (DLBCL-ABC), TMD-8 (DLBCL-ABC), Raji (linfocita B, linfoma di Burkitt), e Jeko (linfoma a cellule B, mantellare). Le curve dose-effetto per queste linee cellulari sono date in FIG. 109, FIG. 110, FIG. 111, FIG. 112, FIG. 113, FIG. 114, e FIG. 115.

[0078] FIG. 109 illustra le curve dose-effetto ottenute per la linea cellulare Maver-1 testata (linfoma a cellule B, mantellare) usando dosaggio combinato dell'inibitore di BTK di Formula XVIII ("Inh.1") e dell'inibitore di BCL-2 di Formula (LXVI) ("Inh.4") (venetoclax). L'asse y ("Effetto") è dato in unità di Fa (frazione interessata) e l'asse x ("Dose") è dato in unità lineari di μM .

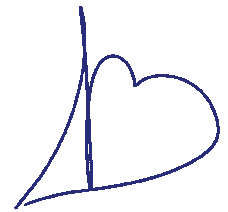


[0079] FIG. 110 illustra le curve dose-effetto ottenute per la linea cellulare SU-DHL-1 testata (DLBCL-ABC) usando dosaggio combinato dell'inibitore di BTK di Formula XVIII ("Inh.1") e dell'inibitore di BCL-2 di Formula (LXVI) ("Inh.4") (venetoclax). L'asse y ("Effetto") è dato in unità di Fa (frazione interessata) e l'asse x ("Dose") è dato in unità lineari di μM .

[0080] FIG. 111 illustra le curve dose-effetto ottenute per la linea cellulare Pfeiffer testata (linfoma follicolare) usando dosaggio combinato dell'inibitore di BTK di Formula XVIII ("Inh.1") e dell'inibitore di BCL-2 di Formula (LXVI) ("Inh.4") (venetoclax). L'asse y ("Effetto") è dato in unità di Fa (frazione interessata) e l'asse x ("Dose") è dato in unità lineari di μM .

[0081] FIG. 112 illustra le curve dose-effetto ottenute per la linea cellulare SU-DHL-2 testata (DLBCL-ABC) usando dosaggio combinato dell'inibitore di BTK di Formula XVIII ("Inh.1") e dell'inibitore di BCL-2 di Formula (LXVI) ("Inh.4") (venetoclax). L'asse y ("Effetto") è dato in unità di Fa (frazione interessata) e l'asse x ("Dose") è dato in unità lineari di μM .

[0082] FIG. 113 illustra le curve dose-effetto ottenute per la linea cellulare TMD-8 testata (DLBCL-ABC) usando dosaggio combinato dell'inibitore di BTK di Formula XVIII ("Inh.1") e dell'inibitore di BCL-2 di Formula (LXVI) ("Inh.4") (venetoclax). L'asse y ("Effetto") è dato in unità di Fa (frazione interessata) e l'asse x ("Dose") è dato in unità lineari di μM .



[0083] FIG. 114 illustra le curve dose-effetto ottenute per la linea cellulare Raji testata (linfocita B, linfoma di Burkitt) usando dosaggio combinato dell'inibitore di BTK di Formula XVIII ("Inh. 1") e dell'inibitore di BCL-2 di Formula (LXVI) ("Inh.4") (venetoclax). L'asse y ("Effetto") è dato in unità di Fa (frazione interessata) e l'asse x ("Dose") è dato in unità lineari di μM .

[0084] FIG. 115 illustra le curve dose-effetto ottenute per la linea cellulare Jeko testata (linfoma a cellule B, mantellare) usando dosaggio combinato dell'inibitore di BTK di Formula XVIII ("Inh. 1") e dell'inibitore di BCL-2 di Formula (LXVI) ("Inh.4") (venetoclax). L'asse y ("Effetto") è dato in unità di Fa (frazione interessata) e l'asse x ("Dose") è dato in unità lineari di μM .

BREVE DESCRIZIONE DEGLI ELENCHI DELLE SEQUENZE

[0085] SEQ ID NO:1 è la sequenza amminoacidica di catena pesante dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 rituximab.

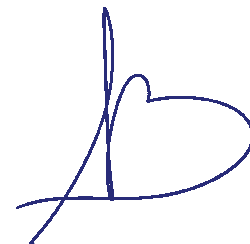
[0086] SEQ ID NO:2 è la sequenza amminoacidica di catena leggera dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 rituximab.

[0087] SEQ ID NO:3 è la sequenza amminoacidica di catena pesante dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 obinutuzumab.

[0088] SEQ ID NO:4 è la sequenza amminoacidica di catena leggera dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 obinutuzumab.

[0089] SEQ ID NO:5 è la sequenza amminoacidica di catena pesante variabile dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 ofatumumab.

[0090] SEQ ID NO:6 è la sequenza amminoacidica di catena



leggera variabile dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 ofatumumab.

[0091] SEQ ID NO:7 è la sequenza amminoacidica di catena pesante del frammento Fab dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 ofatumumab.

[0092] SEQ ID NO:8 è la sequenza amminoacidica di catena leggera del frammento Fab dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 ofatumumab.

[0093] SEQ ID NO:9 è la sequenza amminoacidica di catena pesante dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 veltuzumab.

[0094] SEQ ID NO:10 è la sequenza amminoacidica di catena leggera dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 veltuzumab.

[0095] SEQ ID NO: 11 è la sequenza amminoacidica di catena pesante dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 tositumomab.

[0096] SEQ ID NO:12 è la sequenza amminoacidica di catena leggera dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 tositumomab.

[0097] SEQ ID NO: 13 è la sequenza amminoacidica di catena pesante dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 ibritumomab.

[0098] SEQ ID NO:14 è la sequenza amminoacidica di catena leggera dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 ibritumomab.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

[0099] Se non altrimenti definiti, tutti i termini tecnici e scientifici usati nel presente documento hanno il significato comunemente inteso da un tecnico del ramo cui appartiene questa invenzione. Nel presente documento sono fornite anche definizioni in relazione ad alcune forme

di realizzazione dell'invenzione.

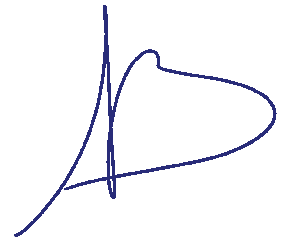
[00100] I termini "co-somministrazione" e "somministrato in combinazione con" come usati nel presente documento, comprendono la somministrazione di due o più principi attivi farmaceutici (in una forma di realizzazione preferita della presente invenzione, per esempio, almeno un inibitore di BCL-2 e almeno un inibitore di BTK) a un soggetto in modo che entrambi gli agenti e/o i loro metaboliti siano presenti nel soggetto allo stesso tempo. La co-somministrazione include la somministrazione simultanea in composizioni separate, la somministrazione in diversi momenti in composizioni separate o la somministrazione in una composizione in cui sono presenti due o più agenti. La somministrazione simultanea in composizioni separate e la somministrazione in una composizione in cui sono presenti entrambi gli agenti sono preferite. I termini "simultaneo" e "concomitante" sono usati come sinonimi nel presente documento.

[00101] Il termine "quantità efficace" o "quantità terapeuticamente efficace" si riferisce a quella quantità di un composto o di una combinazione di composti, come descritto nel presente documento, che è sufficiente per effettuare l'applicazione prevista, incluso il trattamento di una malattia. Una quantità terapeuticamente efficace può variare a seconda dell'applicazione prevista (*in vitro* o *in vivo*), o del soggetto e della condizione patologica che viene trattata (ad esempio, il peso, l'età e il genere del soggetto), dalla gravità della condizione patologica, dalla modalità di somministrazione, che può

essere facilmente determinato da un tecnico ordinario del ramo. Il termine si applica anche a una dose che indurrà una particolare risposta nelle cellule bersaglio (ad esempio, la riduzione dell'adesione piastrinica e/o migrazione cellulare). La dose specifica varierà a seconda dei particolari composti scelti, del regime posologico da seguire, del fatto che il composto sia somministrato in combinazione con altri composti, del momento di somministrazione, del tessuto cui viene somministrato e del sistema di rilascio fisico in cui il composto è trasportato.

[00102] Un "effetto terapeutico", come questo termine è usato nel presente documento, comprende un beneficio terapeutico e/o un beneficio profilattico come descritto nel presente documento. Un effetto profilattico include ritardare o eliminare l'aspetto di una malattia o condizione, ritardare o eliminare l'insorgenza di sintomi di una malattia o condizione, rallentare, arrestare o invertire la progressione di una malattia o condizione, o qualsiasi loro combinazione.

[00103] Il termine "sale farmaceuticamente accettabile" si riferisce a sali derivati da una varietà di controioni organici e inorganici noti nell'arte. Sali di addizione acida farmaceuticamente accettabili possono essere formati con acidi inorganici e acidi organici. Acidi inorganici da cui possono essere derivati sali includono, per esempio, acido cloridrico, acido bromidrico, acido solforico, acido nitrico e acido fosforico. Acidi organici da cui possono essere derivati sali includono, per esempio, acido acetico, acido propionico, acido glicolico, acido



piruvico, acido ossalico, acido maleico, acido malonico, acido succinico, acido fumarico, acido tartarico, acido citrico, acido benzoico, acido cinnamico, acido mandelico, acido metansolfonico, acido etansolfonico, acido p-toluensolfonico e acido salicilico. Sali di addizione basica farmaceuticamente accettabili possono essere formati con basi inorganiche e organiche. Basi inorganiche da cui possono essere derivati sali includono, per esempio, sodio, potassio, litio, ammonio, calcio, magnesio, ferro, zinco, rame, manganese e alluminio. Basi organiche da cui possono essere derivati sali includono, per esempio, ammine primarie, secondarie e terziarie, ammine sostituite incluse ammine sostituite presenti in natura, ammine cicliche e resine basiche a scambio ionico. Esempi specifici includono isopropilammina, trimetilammina, dietilammina, trietilammina, tripropilammina ed etanolammina. In forme di realizzazione selezionate, il sale di addizione basica farmaceuticamente accettabile è scelto tra sali di ammonio, potassio, sodio, calcio e magnesio.

[00104] "Veicolante farmaceuticamente accettabile" o "eccipiente farmaceuticamente accettabile" è destinato a includere qualsiasi e tutti i solventi, mezzi di dispersione, rivestimenti, agenti antibatterici e antifungini, agenti isotonici e ritardanti l'assorbimento, e ingredienti inerti. L'uso di tali veicolanti farmaceuticamente accettabili o eccipienti farmaceuticamente accettabili per principi attivi farmaceutici è ben noto nell'arte. Tranne nella misura in cui qualsiasi veicolante o eccipiente farmaceuticamente accettabile convenzionale è



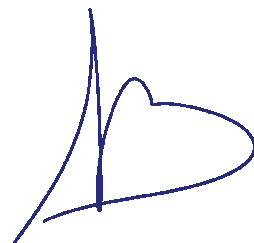
incompatibile con il principio attivo farmaceutico, è contemplato il suo uso nelle composizioni terapeutiche dell'invenzione. Ulteriori principi attivi farmaceutici, come altri farmaci, possono anche essere incorporati nelle composizioni e negli usi descritti.

[00105] Come usato nel presente documento, il termine "testa" o "gruppo di testa" si riferisce a un gruppo funzionale presente su un composto per l'uso nella presente invenzione in cui quel gruppo funzionale è in grado di legarsi in modo covalente a un residuo amminoacidico (come cisteina, lisina, istidina, o altri residui in grado di essere modificati in modo covalente) presente nella tasca di legame della proteina bersaglio, inibendo in tal modo irreversibilmente la proteina.

[00106] Il termine "*in vivo*" si riferisce a un evento che ha luogo nel corpo di un soggetto.

[00107] Il termine "*in vitro*" si riferisce a un evento che ha luogo al di fuori del corpo di un soggetto. Saggi *in vitro* comprendono saggi basati su cellule in cui sono impiegate cellule vive o morte e possono anche comprendere un saggio privo di cellule in cui vengono impiegate cellule non intatte.

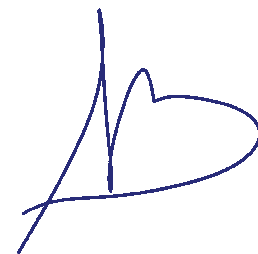
[00108] Se non diversamente indicato, le strutture chimiche illustrate nel presente documento sono destinate a includere composti che differiscono soltanto per la presenza di uno o più atomi arricchiti isotopicamente. Per esempio, composti in cui uno o più atomi di idrogeno sono sostituiti da deuterio o trizio, o in cui uno o più atomi di



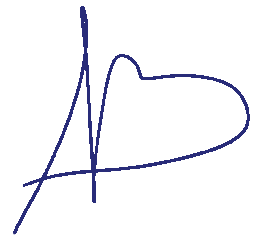
carbonio sono sostituiti da carbonio arricchito di ^{13}C o ^{14}C , rientrano nella portata di questa invenzione.

[00109] Quando intervalli sono usati nel presente documento per descrivere, per esempio, proprietà fisiche o chimiche come peso molecolare o formule chimiche, sono intese incluse tutte le combinazioni e sottocombinazioni di intervalli e forme di realizzazione specifiche al loro interno. L'uso del termine "circa" quando si fa riferimento a un numero o a un intervallo numerico significa che il numero o l'intervallo numerico a cui si fa riferimento è un'approssimazione all'interno della variabilità sperimentale (o all'interno di un errore sperimentale statistico), e quindi il numero o l'intervallo numerico può variare. La variazione è tipicamente da 0% a 15%, preferibilmente da 0% a 10%, più preferibilmente da 0% a 5% del numero o intervallo numerico dichiarato. Il termine "comprendente" (e termini correlati come "comprendere" o "comprende" o "avente" o "includente") include quelle forme di realizzazione come, per esempio, una forma di realizzazione di una qualsiasi composizione di materia, metodo o processo che "è costituito da" o "è costituito essenzialmente da" le caratteristiche descritte.

[00110] "Alchile" si riferisce a un radicale a catena idrocarburica lineare o ramificata costituito esclusivamente da atomi di carbonio e idrogeno, non contenente insaturazione, avente da uno a dieci atomi di carbonio (per esempio, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alchile). Ogniqualvolta appare nel presente documento, un intervallo numerico come "da 1 a 10" si



riferisce a ciascun numero intero nell'intervallo dato - ad esempio, "da 1 a 10 atomi di carbonio" significa che il gruppo alchile può essere costituito da 1 atomo di carbonio, 2 atomi di carbonio, 3 atomi di carbonio, fino a e inclusi 10 atomi di carbonio, sebbene la definizione sia anche destinata a coprire l'occorrenza del termine "alchile" dove non è specificamente designato alcun intervallo numerico. Gruppi alchile tipici includono, ma non sono in alcun modo limitati a, metile, etile, propile, isopropile, n-butile, iso-butile, sec-butile isobutile, terz butile, pentile, isopentile, neopentile, esile, eptile, ottile, nonile e decile. La porzione funzionale alchile può essere attaccata al resto della molecola mediante un legame singolo, come per esempio, metile (Me), etile (Et), n-propile (Pr), 1-metiletile (iso-propile), n-butile, n-pentile, 1,1-dimetiletile (t-butile) e 3-metilesile. Se non diversamente indicato specificamente nella descrizione, un gruppo alchile è facoltativamente sostituito da uno o più sostituenti che sono indipendentemente eteroalchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eterocicloalchile, arile, arilalchile, eteroarile, eteroarilalchile, idrossi, alo, ciano, trifluorometile, trifluorometossi, nitro, trimetilsilanile, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (dove t è 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (dove t è 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (dove t è 1 o 2), o $PO_3(R^a)_2$ dove ciascun R^a è indipendentemente idrogeno, alchile, fluoroalchile, carbociclile, carbocicilalchile, arile, aralchile, eterocicloalchile, eterocicloalchilalchile, eteroarile o eteroarilalchile.



[00111] "Alchilarile" si riferisce a un radicale -(alchil)arile dove arile e alchile sono come divulgati nel presente documento e che sono facoltativamente sostituiti da uno o più dei sostituenti descritti come sostituenti adatti per arile e alchile rispettivamente.

[00112] "Alchiletarile" si riferisce a un radicale -(alchil)etarile dove etarile e alchile sono come divulgati nel presente documento e che sono facoltativamente sostituiti da uno o più dei sostituenti descritti come sostituenti adatti per arile e alchile rispettivamente.

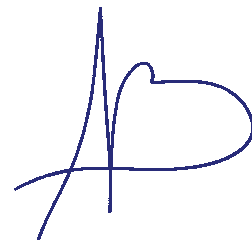
[00113] "Alchileterocicloalchile" si riferisce a un radicale -(alchil)eterociclile dove alchile ed eterocicloalchile sono come divulgati nel presente documento e che sono facoltativamente sostituiti da uno o più dei sostituenti descritti come sostituenti adatti per eterocicloalchile e alchile rispettivamente.

[00114] Una porzione funzionale "alchene" si riferisce a un gruppo costituito da almeno due atomi di carbonio e almeno un doppio legame carbonio-carbonio, e una porzione funzionale "alchino" si riferisce a un gruppo costituito da almeno due atomi di carbonio e almeno un triplo legame carbonio-carbonio. La porzione funzionale alchile, sia satura che insatura, può essere ramificata, a catena lineare, o ciclica.

[00115] "Alchenile" si riferisce a un gruppo radicale a catena idrocarburica lineare o ramificata costituito esclusivamente da atomi di carbonio e idrogeno, contenente almeno un doppio legame, e avente da due a dieci atomi di carbonio (ossia, C₂-C₁₀ alchenile). Ogniqualevolta

appare nel presente documento, un intervallo numerico come "da 2 a 10" si riferisce a ciascun numero intero nell'intervallo dato - ad esempio, "da 2 a 10 atomi di carbonio" significa che il gruppo alchenile può essere costituito da 2 atomi di carbonio, 3 atomi di carbonio, fino a e inclusi 10 atomi di carbonio. La porzione funzionale alchenile può essere attaccata al resto della molecola mediante un legame singolo, come per esempio, etenile (ossia, vinile), prop-1-enile (ossia, allile), but-1-enile, pent-1-enile e penta-1,4-dienile. Se non diversamente indicato specificamente nella descrizione, un gruppo alchenile è facoltativamente sostituito da uno o più sostituenti che sono indipendentemente alchile, eteroalchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eterocicloalchile, arile, arilalchile, eteroarile, eteroarilalchile, idrossi, alo, ciano, trifluorometile, trifluorometossi, nitro, trimetilsilanile, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (dove t è 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (dove t è 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (dove t è 1 o 2), o $PO_3(R^a)_2$ dove ciascun R^a è indipendentemente idrogeno, alchile, fluoroalchile, carbociclile, carbocicilalchile, arile, aralchile, eterocicloalchile, eterocicloalchilalchile, eteroarile o eteroarilalchile.

[00116] "Alchenil-cicloalchile" si riferisce a un radicale - (alchenil)cicloalchile dove alchenile e cicloalchile sono come divulgati nel presente documento e che sono facoltativamente sostituiti da uno o più dei sostituenti descritti come sostituenti adatti per alchenile e



cicloalchile rispettivamente.

[00117] "Alchinile" si riferisce a un gruppo radicale a catena idrocarburica lineare o ramificata costituito esclusivamente da atomi di carbonio e idrogeno, contenente almeno un triplo legame, avente da due a dieci atomi di carbonio (ossia C₂-C₁₀ alchinile). Ogniqualevolta appare nel presente documento, un intervallo numerico come "da 2 a 10" si riferisce a ciascun numero intero nell'intervallo dato - ad esempio, "da 2 a 10 atomi di carbonio" significa che il gruppo alchinile può essere costituito da 2 atomi di carbonio, 3 atomi di carbonio, fino a e inclusi 10 atomi di carbonio. L'alchinile può essere attaccato al resto della molecola mediante un legame singolo, per esempio, etinile, propinile, butinile, pentinile ed esinile. Se non diversamente indicato specificamente nella descrizione, un gruppo alchinile è facoltativamente sostituito da uno o più sostituenti che sono indipendentemente: alchile, eteroalchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eterocicloalchile, arile, arilalchile, eteroarile, eteroarilalchile, idrossi, alo, ciano, trifluorometile, trifluorometossi, nitro, trimetilsilanile, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a (dove t è 1 o 2), -S(O)_tOR^a (dove t è 1 o 2), -S(O)_tN(R^a)₂ (dove t è 1 o 2), o PO₃(R^a)₂ dove ciascun R^a è indipendentemente idrogeno, alchile, fluoroalchile, carbociclile, carbocicilalchile, arile, aralchile, eterocicloalchile, eterocicloalchilalchile, eteroarile o eteroarilalchile.

[00118] "Alchinil-cicloalchile" si riferisce a un radicale -



(alchinil)cicloalchile dove alchinile e cicloalchile sono come divulgati nel presente documento e che sono facoltativamente sostituiti da uno o più dei sostituenti descritti come sostituenti adatti per alchinile e cicloalchile rispettivamente.

[00119] "Carbossaldeide" si riferisce a un radicale $-(C=O)H$.

[00120] "Carbossile" si riferisce a un radicale $-(C=O)OH$.

[00121] "Ciano" si riferisce a un radicale $-CN$.

[00122] "Cicloalchile" si riferisce a un radicale monociclico o policiclico che contiene solo carbonio e idrogeno, e può essere saturo, o parzialmente insaturo. Gruppi cicloalchile includono gruppi aventi da 3 a 10 atomi di anello (ossia C_3 - C_{10} cicloalchile). Ogniqualvolta appare nel presente documento, un intervallo numerico come "da 3 a 10" si riferisce a ciascun numero intero nell'intervallo dato - ad esempio, "da 3 a 10 atomi di carbonio" significa che il gruppo cicloalchile può essere costituito da 3 atomi di carbonio, fino a e inclusi 10 atomi di carbonio. Esempi illustrativi di gruppi cicloalchile includono, alle seguenti porzioni funzionali: ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, ciclopentenile, cicloesile, cicloesenile, cicloeptile, cicloottile, ciclonoile, ciclodecil e norbornile. Se non diversamente indicato specificamente nella descrizione, un gruppo cicloalchile è facoltativamente sostituito da uno o più sostituenti che sono indipendentemente: alchile, eteroalchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eterocicloalchile, arile, arilalchile, eteroarile, eteroarilalchile, idrossi, alo, ciano, trifluorometile, trifluorometossi, nitro, trimetilsilanile, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, -

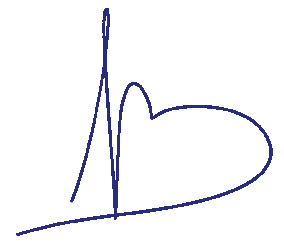
$C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$,
 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (dove t è 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (dove t è
1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (dove t è 1 o 2), o $PO_3(R^a)_2$ dove ciascun R^a è
indipendentemente idrogeno, alchile, fluoroalchile, carbociclice,
carbociclicilalchile, arile, aralchile, eterocicloalchile, eterocicloalchilalchile,
eteroarile o eteroarilalchile.

[00123] "Cicloalchil-alchenile" si riferisce a un radicale -
(cicloalchil)alchenile dove cicloalchile e alchenile sono come divulgati
nel presente documento e che sono facoltativamente sostituiti da uno o
più dei sostituenti descritti come sostituenti adatti per cicloalchile e
alchenile, rispettivamente.

[00124] "Cicloalchil-eterocicloalchile" si riferisce a un radicale -
(cicloalchil)eterocicloalchile dove cicloalchile ed eterocicloalchile sono
come divulgati nel presente documento e che sono facoltativamente
sostituiti da uno o più dei sostituenti descritti come sostituenti adatti per
cicloalchile ed eterocicloalchile, rispettivamente.

[00125] "Cicloalchil-eteroarile" si riferisce a un radicale -
(cicloalchil)eteroarile dove cicloalchile ed eteroarile sono come divulgati
nel presente documento e che sono facoltativamente sostituiti da uno o
più dei sostituenti descritti come sostituenti adatti per cicloalchile ed
eteroarile, rispettivamente.

[00126] Il termine "alcossi" si riferisce al gruppo -O-alchile,
includente da 1 a 8 atomi di carbonio di una configurazione lineare,
ramificata, ciclica e loro combinazioni attaccate alla struttura originaria



attraverso un ossigeno. Esempi includono metossi, etossi, propossi, isopropossi, ciclopropilossi e cicloesilossi. "Alcossi inferiore" si riferisce a gruppi alcossi contenenti da uno a sei carboni.

[00127] Il termine "alcossi sostituito" si riferisce ad alcossi in cui il costituente alchile è sostituito (ossia, -O-(alchile sostituito)). Se non diversamente indicato specificamente nella descrizione, la porzione funzionale alchile di un gruppo alcossi è facoltativamente sostituita da uno o più sostituenti che sono indipendentemente: alchile, eteroalchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eterocicloalchile, arile, arilalchile, eteroarile, eteroarilalchile, idrossi, alo, ciano, trifluorometile, trifluorometossi, nitro, trimetilsilanile, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (dove t è 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (dove t è 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (dove t è 1 o 2), o $PO_3(R^a)_2$ dove ciascun R^a è indipendentemente idrogeno, alchile, fluoroalchile, carbociclile, carbocicilalchile, arile, aralchile, eterocicloalchile, eterocicloalchilalchile, eteroarile o eteroarilalchile.

[00128] Il termine "alcossicarbonile" si riferisce a un gruppo della formula (alcossi)(C=O)- attaccato attraverso il carbonio carbonile in cui il gruppo alcossi ha il numero indicato di atomi di carbonio. Pertanto un gruppo C_1 - C_6 alcossicarbonile è un gruppo alcossi avente da 1 a 6 atomi di carbonio attaccati attraverso il suo ossigeno a un linker carbonile. "Alcossicarbonile inferiore" si riferisce a un gruppo alcossicarbonile in cui il gruppo alcossi è un gruppo alcossi inferiore.

[00129] Il termine "alcossicarbonile sostituito" si riferisce al gruppo (alchile sostituito)-O-C(O)- in cui il gruppo è attaccato alla struttura originaria attraverso la funzionalità carbonile. Se non diversamente indicato specificamente nella descrizione, la porzione funzionale alchile di un gruppo alcossicarbonile è facoltativamente sostituita da uno o più sostituenti che sono indipendentemente: alchile, eteroalchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eterocicloalchile, arile, arilalchile, eteroarile, eteroarilalchile, idrossi, alo, ciano, trifluorometile, trifluorometossi, nitro, trimetilsilanile, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (dove t è 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (dove t è 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (dove t è 1 o 2), o $PO_3(R^a)_2$ dove ciascun R^a è indipendentemente idrogeno, alchile, fluoroalchile, carbociclile, carbocicilalchile, arile, aralchile, eterocicloalchile, eterocicloalchilalchile, eteroarile o eteroarilalchile.

[00130] "Acile" si riferisce ai gruppi (alchil)-C(O)-, (aril)-C(O)-, (eteroaril)-C(O)-, (eteroalchil)-C(O)- e (eterocicloalchil)-C(O)-, in cui il gruppo è attaccato alla struttura originaria attraverso la funzionalità carbonile. Se il radicale R è eteroarile o eterocicloalchile, gli eteroatomi di anello o catena contribuiscono al numero totale di atomi di catena o anello. Se non diversamente indicato specificamente nella descrizione, la porzione funzionale alchile, arile o eteroarile del gruppo acile è facoltativamente sostituita da uno o più sostituenti che sono indipendentemente: alchile, eteroalchile, alchenile, alchinile, cicloalchile,

eterocicloalchile, arile, arilalchile, eteroarile, eteroarilalchile, idrossi, alo, ciano, trifluorometile, trifluorometossi, nitro, trimetilsilanile, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (dove t è 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (dove t è 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (dove t è 1 o 2), o $PO_3(R^a)_2$ dove ciascun R^a è indipendentemente idrogeno, alchile, fluoroalchile, carbociclile, carbocicilalchile, arile, aralchile, eterocicloalchile, eterocicloalchilalchile, eteroarile o eteroarilalchile.

[00131] "Acilossi" si riferisce a un radicale $R(C=O)O-$ in cui "R" è alchile, arile, eteroarile, eteroalchile o eterocicloalchile, che sono come descritti nel presente documento. Se il radicale R è eteroarile o eterocicloalchile, gli eteroatomi di anello o catena contribuiscono al numero totale di atomi di catena o anello. Se non diversamente indicato specificamente nella descrizione, l'"R" di un gruppo acilossi è facoltativamente sostituito da uno o più sostituenti che sono indipendentemente: alchile, eteroalchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eterocicloalchile, arile, arilalchile, eteroarile, eteroarilalchile, idrossi, alo, ciano, trifluorometile, trifluorometossi, nitro, trimetilsilanile, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (dove t è 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (dove t è 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (dove t è 1 o 2), o $PO_3(R^a)_2$ dove ciascun R^a è indipendentemente idrogeno, alchile, fluoroalchile, carbociclile, carbocicilalchile, arile,

aralchile, eterocicloalchile, eterocicloalchilalchile, eteroarile o eteroarilalchile.

[00132] "Ammino" o "ammina" si riferisce a un gruppo radicale $-N(R^a)_2$, dove ciascun R^a è indipendentemente idrogeno, alchile, fluoroalchile, carbociclile, carbocicilalchile, arile, aralchile, eterocicloalchile, eterocicloalchilalchile, eteroarile o eteroarilalchile, se non diversamente indicato specificamente nella descrizione. Quando un gruppo $-N(R^a)_2$ ha due sostituenti R^a diversi dall'idrogeno, essi possono essere combinati con l'atomo di azoto per formare un anello a 4, 5, 6 o 7 elementi. Ad esempio, $-N(R^a)_2$ è inteso a includere 1-pirrolidinile e 4-morfolinile. Se non diversamente indicato specificamente nella descrizione, un gruppo ammino è facoltativamente sostituito da uno o più sostituenti che sono indipendentemente: alchile, eteroalchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eterocicloalchile, arile, arilalchile, eteroarile, eteroarilalchile, idrossi, alo, ciano, trifluorometile, trifluorometossi, nitro, trimetilsilanile, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (dove t è 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (dove t è 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (dove t è 1 o 2), o $PO_3(R^a)_2$ dove ciascun R^a è indipendentemente idrogeno, alchile, fluoroalchile, carbociclile, carbocicilalchile, arile, aralchile, eterocicloalchile, eterocicloalchilalchile, eteroarile o eteroarilalchile.

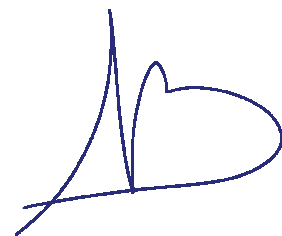
[00133] Il termine "ammino sostituito" si riferisce anche a N-ossidi dei gruppi $-NHR^d$, e NR^dR^d ciascuno come descritto sopra. N-

ossidi possono essere preparati mediante trattamento del gruppo ammino corrispondente con, per esempio, perossido di idrogeno o acido m-cloroperossibenzoico.

[00134] "Ammide" o "ammido" si riferisce a una porzione funzionale chimica con formula $-C(O)N(R)_2$ o $-NHC(O)R$, dove R è selezionato dal gruppo costituito da idrogeno, alchile, cicloalchile, arile, eteroarile (legato attraverso un carbonio di anello) ed eteroalicyclico (legato attraverso un carbonio di anello), ciascuna delle quali porzioni funzionali può essere essa stessa facoltativamente sostituita. L' R_2 di $-N(R)_2$ dell'ammide può essere facoltativamente preso insieme all'azoto a cui è attaccato per formare un anello a 4, 5, 6 o 7 elementi. Se non diversamente indicato specificamente nella descrizione, un gruppo ammido è facoltativamente sostituito indipendentemente da uno o più dei sostituenti come descritti nel presente documento per alchile, cicloalchile, arile, eteroarile o eterocicloalchile. Un'ammide può essere un amminoacido o una molecola peptidica attaccata a un composto di Formula (I), formando in tal modo un profarmaco. Le procedure e i gruppi specifici per realizzare tali ammidi sono noti ai tecnici del ramo e possono essere facilmente trovati in fonti seminali come Greene e Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3a Ed., John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999.

[00135] "Aromatico" o "arile" o "Ar" si riferisce a un radicale aromatico con da sei a dieci atomi di anello (ad esempio, C_6-C_{10} aromatico o C_6-C_{10} arile) che ha almeno un anello avente un sistema di

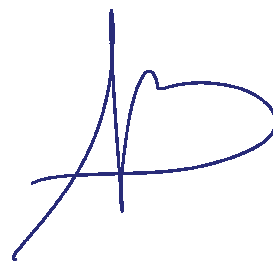
elettroni pi coniugato che è carbociclico (ad esempio, fenile, fluorenil e naftile). Radicali bivalenti formati da derivati di benzene sostituiti e aventi le valenze libere in corrispondenza degli atomi di anello sono denominati radicali fenilene sostituiti. Radicali bivalenti derivati da radicali idrocarburici policiclici univalenti i cui nomi terminano in "-ile" mediante rimozione di un atomo di idrogeno dall'atomo di carbonio con la valenza libera sono denominati aggiungendo "-idene" al nome del corrispondente radicale univalente, ad esempio, un gruppo naftile con due punti di attacco è chiamato naftilidene. Ogniqualvolta appare nel presente documento, un intervallo numerico come "da 6 a 10" si riferisce a ciascun numero intero nell'intervallo dato; ad esempio, "da 6 a 10 atomi di anello" significa che il gruppo arile può essere costituito da 6 atomi di anello, 7 atomi di anello, fino a e inclusi 10 atomi di anello. Il termine include gruppi monociclici o policiclici ad anello fuso (ossia, anelli che condividono coppie adiacenti di atomi di anello). Se non diversamente indicato specificamente nella descrizione, una porzione funzionale arile è facoltativamente sostituita da uno o più sostituenti che sono indipendentemente: alchile, eteroalchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eterocicloalchile, arile, arilalchile, eteroarile, eteroarilalchile, idrossi, alo, ciano, trifluorometile, trifluorometossi, nitro, trimetilsilanile, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a (dove t è 1 o 2), -S(O)_tOR^a (dove t è 1 o 2), -S(O)_tN(R^a)₂ (dove t è 1 o 2), o PO₃(R^a)₂ dove ciascun R^a è



indipendentemente idrogeno, alchile, fluoroalchile, carbociclile, carbocicilalchile, arile, aralchile, eterocicloalchile, eterocicloalchilalchile, eteroarile o eteroarilalchile.

[00136] "Aralchile" o "arilalchile" si riferisce a un radicale (aril)alchile dove arile e alchile sono come divulgati nel presente documento e che sono facoltativamente sostituiti da uno o più dei sostituenti descritti come sostituenti adatti per arile e alchile rispettivamente.

[00137] "Etere" si riferisce a un radicale chimico di formula -COOR, dove R è selezionato dal gruppo costituito da alchile, cicloalchile, arile, eteroarile (legato attraverso un carbonio di anello) ed eteroalicyclic (legato attraverso un carbonio di anello). Le procedure e i gruppi specifici per realizzare esteri sono noti ai tecnici del ramo e si possono trovare facilmente in fonti seminali come Greene e Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3a Ed., John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999. Se non diversamente indicato specificamente nella descrizione, un gruppo estere è facoltativamente sostituito da uno o più sostituenti che sono indipendentemente: alchile, eteroalchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eterocicloalchile, arile, arilalchile, eteroarile, eteroarilalchile, idrossi, alo, ciano, trifluorometile, trifluorometossi, nitro, trimetilsilanile, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a (dove t è 1 o 2), -S(O)_tOR^a (dove t è 1 o 2), -S(O)_tN(R^a)₂ (dove t è 1 o

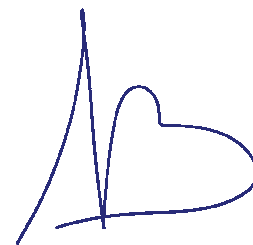


2), o $\text{PO}_3(\text{R}^a)_2$ dove ciascun R^a è indipendentemente idrogeno, alchile, fluoroalchile, carbociclile, carbocicilalchile, arile, aralchile, eterocicloalchile, eterocicloalchilalchile, eteroarile o eteroarilalchile.

[00138] "Fluoroalchile" si riferisce a un radicale alchile, come definito sopra, che è sostituito da uno o più radicali fluoro, come definito sopra, per esempio, trifluorometile, difluorometile, 2,2,2-trifluoroetile e 1-fluorometil-2-fluoroetile. La parte alchile del radicale fluoroalchile può essere facoltativamente sostituita come definito sopra per un gruppo alchile.

[00139] "Alo", "alogenuro", o, in alternativa, "alogeno" è inteso a indicare fluoro, cloro, bromo o iodo. I termini "aloalchile", "aloalchenile", "aloalchinile" e "aloalcoosi" includono strutture alchile, alchenile, alchinile e alcoosi che sono sostituite con uno o più gruppi alo o con loro combinazioni. Per esempio, i termini "fluoroalchile" e "fluoroalcoosi" includono gruppi aloalchile e aloalcoosi, rispettivamente, in cui l'alo è fluoro.

[00140] "Eteroalchile", "eteroalchenile" e "eteroalchinile" si riferiscono a radicali alchile, alchenile e alchinile facoltativamente sostituiti e che hanno uno o più atomi di catena scheletrica selezionati tra un atomo diverso dal carbonio, ad esempio, ossigeno, azoto, zolfo, fosforo o loro combinazioni. Può essere dato un intervallo numerico - ad esempio, $\text{C}_1\text{-C}_4$ eteroalchile che si riferisce alla lunghezza di catena in totale, che in questo esempio è lunga 4 atomi. Un gruppo eteroalchile può essere sostituito con uno o più sostituenti che sono

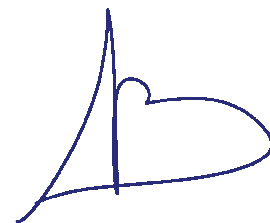


indipendentemente: alchile, eteroalchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eterocicloalchile, arile, arilalchile, eteroarile, eteroarilalchile, idrossi, alo, ciano, nitro, osso, tiosso, trimetilsilanile, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (dove t è 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (dove t è 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (dove t è 1 o 2), o $PO_3(R^a)_2$ dove ciascun R^a è indipendentemente idrogeno, alchile, fluoroalchile, carbociclile, carbocicilalchile, arile, aralchile, eterocicloalchile, eterocicloalchilalchile, eteroarile o eteroarilalchile.

[00141] "Eteroalchilarile" si riferisce a un radicale - (eteroalchil)arile dove eteroalchile e arile sono come divulgati nel presente documento e che sono facoltativamente sostituiti da uno o più dei sostituenti descritti come sostituenti adatti per eteroalchile e arile, rispettivamente.

[00142] "Eteroalchileteroarile" si riferisce a un radicale - (eteroalchil)eteroarile dove eteroalchile ed eteroarile sono come divulgati nel presente documento e che sono facoltativamente sostituiti da uno o più dei sostituenti descritti come sostituenti adatti per eteroalchile ed eteroarile, rispettivamente.

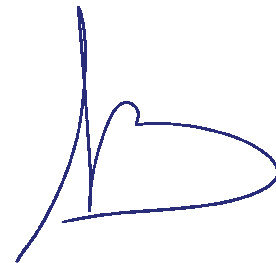
[00143] "Eteroalchileterocicloalchile" si riferisce a un radicale - (eteroalchil)eterocicloalchile dove eteroalchile ed eterocicloalchile sono come divulgati nel presente documento e che sono facoltativamente sostituiti da uno o più dei sostituenti descritti come sostituenti adatti per



eteroalchile ed eterocicloalchile, rispettivamente.

[00144] "Eteroalchilcicloalchile" si riferisce a un radicale - (eteroalchil)cicloalchile in cui eteroalchile e cicloalchile sono come divulgati nel presente documento e che sono facoltativamente sostituiti da uno o più dei sostituenti descritti come sostituenti adatti per eteroalchile e cicloalchile, rispettivamente.

[00145] "Eteroarile" o "eteroaromatico" o "HetAr" si riferisce a un radicale aromatico da 5 a 18 elementi (ad esempio, C₅-C₁₃ eteroarile) che include uno o più eteroatomi di anello selezionati tra azoto, ossigeno e zolfo, e che possono essere un sistema ad anello monociclico, biciclico, triciclico o tetraciclico. Ogniqualvolta appare nel presente documento, un intervallo numerico come "da 5 a 18" si riferisce a ciascun numero intero nell'intervallo dato - ad esempio, "da 5 a 18 atomi di anello" significa che il gruppo eteroarile può essere costituito da 5 atomi di anello, 6 atomi di anello, fino a e inclusi 18 atomi di anello. Radicali bivalenti derivati da radicali eteroarile univalenti i cui nomi terminano in "-ile" mediante rimozione di un atomo di idrogeno dall'atomo con la valenza libera sono denominati aggiungendo "-idene" al nome del corrispondente radicale univalente - ad esempio, un gruppo piridile con due punti di attacco è un piridilidene. Una porzione funzionale "eteroaromatica" o "eteroarile" contenente N si riferisce a un gruppo aromatico in cui almeno uno degli atomi scheletrici dell'anello è un atomo di azoto. Il gruppo eteroarile policiclico può essere fuso o non fuso. L'uno o più eteroatomi nel radicale eteroarile sono



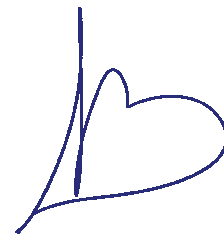
facoltativamente ossidati. Uno o più atomi di azoto, se presenti, sono facoltativamente quaternizzati. L'eteroarile può essere attaccato al resto della molecola attraverso qualsiasi atomo dell'uno o più anelli. Esempi di eteroarili includono, azepinile, acridinile, benzimidazolile, benzindolile, 1,3-benzodiossolile, benzofuranile, benzossazolile, benzo[d]tiazolile, benzotriazolile, benzo[b][1,4]diossepinile, benzo[b][1,4]ossazinile, 1,4-benzodiossanile, benzonaftofuranile, benzossazolile, benzodiossolile, benzodiossinile, benzossazolile, benzopiranile, benzopiranonile, benzofuranile, benzofuranonile, benzofurazanile, benzotiazolile, benzotienile(benzotiofenile), benzotieno[3,2-d]pirimidinile, benzotriazolile, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinile, carbazolile, cinnolinile, ciclopenta[d]pirimidinile, 6,7-diidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3 d]pirimidinile, 5,6-diidrobenzo[h]chinazolinile, 5,6-diidrobenzo[h]cinnolinile, 6,7-diidro-5H-benzo[6,7]cicloep[1,2-c]piridazinile, dibenzofuranile, dibenzotiofenile, furanile, furazanile, furanonile, furo[3,2-c]piridinile, 5,6,7,8,9,10-esaidrociclootta[d]pirimidinile, 5,6,7,8,9,10-esaidrociclootta[d]piridazinile, 5,6,7,8,9,10-esaidrociclootta[d]piridinile, isotiazolile, imidazolile, indazolile, indolile, indazolile, isoindolile, indolinile, isoindolinile, isochinolile, indolizinile, isossazolile, 5,8-metano-5,6,7,8-tetraidrochinazolinile, naftiridinile, 1,6-naftiridinonile, ossadiazolile, 2-ossoazepinile, ossazolile, ossiranile, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-ottaidrobenzo[h]chinazolinile, 1-fenil-1H-pirrolile, fenazinile, fenotiazinile, fenossazinile, ftalazinile, pteridinile, purinile, piranile, pirrolile, pirazolile,



pirazolo[3,4 d]pirimidinile, piridinile, pirido[3,2-d]pirimidinile, pirido[3,4-d]pirimidinile, pirazinile, pirimidinile, piridazinile, pirrolile, chinazolinile, chinossalinile, chinolinile, isochinolinile, tetraidrochinolinile, 5,6,7,8-tetraidrochinazolinile, 5,6,7,8-tetraidrobenczo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinile, 6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloep[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinile, 5,6,7,8-tetraidropirido[4,5-c]piridazinile, tiazolile, tiadiazolile, tiapiranile, triazolile, tetrazolile, triazinile, tieno[2,3-d]pirimidinile, tieno[3,2-d]pirimidinile, tieno[2,3-c]piridinile, e tiofenile (ossia tienile). Se non diversamente indicato specificamente nella descrizione, una porzione funzionale eteroarile è facoltativamente sostituita da uno o più sostituenti che sono indipendentemente: alchile, eteroalchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eterocicloalchile, arile, arilalchile, eteroarile, eteroarilalchile, idrossi, alo, ciano, nitro, osso, tiosso, trimetilsilanile, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (dove t è 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (dove t è 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (dove t è 1 o 2), o $PO_3(R^a)_2$ dove ciascun R^a è indipendentemente idrogeno, alchile, fluoroalchile, carbociclile, carbocicilalchile, arile, aralchile, eterocicloalchile, eterocicloalchilalchile, eteroarile o eteroarilalchile.

[00146] Eteroarile sostituito include anche sistemi ad anello sostituiti con uno o più sostituenti ossido (-O-), come, per esempio, piridinil N-ossidi.

[00147] "Eteroarilalchile" si riferisce a una porzione funzionale



avente una porzione funzionale arile, come descritto nel presente documento, collegata a una porzione funzionale alchilene, come descritto nel presente documento, in cui il collegamento al resto della molecola è attraverso il gruppo alchilene.

[00148] "Eterocicloalchile" si riferisce a un radicale ad anello non aromatico da 3 a 18 elementi stabile che comprende da due a dodici atomi di carbonio e da uno a sei eteroatomi selezionati tra azoto, ossigeno e zolfo. Ogniqualvolta appare nel presente documento, un intervallo numerico come "da 3 a 18" si riferisce a ciascun numero intero nell'intervallo dato - per esempio, "da 3 a 18 atomi di anello" significa che il gruppo eterocicloalchile può essere costituito da 3 atomi di anello, 4 atomi di anello, fino a e inclusi 18 atomi di anello. Se non diversamente indicato specificamente nella descrizione, il radicale eterocicloalchile è un sistema ad anello monociclico, biciclico, triciclico o tetraciclico, che può includere sistemi ad anello fusi o a ponte. Gli eteroatomi nel radicale eterocicloalchile possono essere facoltativamente ossidati. Uno o più atomi di azoto, se presenti, sono facoltativamente quaternizzati. Il radicale eterocicloalchile è parzialmente o completamente saturo. L'eterocicloalchile può essere attaccato al resto della molecola attraverso qualsiasi atomo dell'uno o più anelli. Esempi di tali radicali eterocicloalchile includono, diossolanile, tienil[1,3]ditanile, decaidroisochinolile, imidazolinile, imidazolidinile, isotiazolidinile, isossazolidinile, morfolinile, ottaidroindolile, ottaidroisoindolile, 2-ossopiperazinile, 2-ossopiperidinile, 2-

ossopirrolidinile, ossazolidinile, piperidinile, piperazinile, 4-piperidonile, pirrolidinile, pirazolidinile, chinuclidinile, tiazolidinile, tetraidrofurile, tritiane, tetraidropirane, tiomorfolinile, tiamorfolinile, 1-ossotiomorfolinile e 1,1-diosso-tiomorfolinile. Se non diversamente indicato specificamente nella descrizione, una porzione funzionale eterocicloalchile è facoltativamente sostituita da uno o più sostituenti che sono indipendentemente: alchile, eteroalchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eterocicloalchile, arile, arilalchile, eteroarile, eteroarilalchile, idrossi, alo, ciano, nitro, osso, tiosso, trimetilsilanile, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (dove t è 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (dove t è 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (dove t è 1 o 2), o $PO_3(R^a)_2$ dove ciascun R^a è indipendentemente idrogeno, alchile, fluoroalchile, carbociclile, carbocicilalchile, arile, aralchile, eterocicloalchile, eterocicloalchilalchile, eteroarile o eteroarilalchile.

[00149] "Eterocicloalchile" include anche sistemi ad anello biciclici in cui un anello non aromatico, solitamente con da 3 a 7 atomi di anello, contiene almeno 2 atomi di carbonio oltre a 1-3 eteroatomi indipendentemente selezionati tra ossigeno, zolfo e azoto, nonché combinazioni comprendenti almeno uno degli eteroatomi precedenti; e l'altro anello, solitamente con da 3 a 7 atomi di anello, contiene facoltativamente 1-3 eteroatomi indipendentemente selezionati tra ossigeno, zolfo e azoto e non è aromatico.

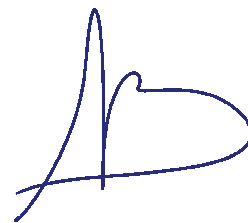


[00150] "Isomeri" sono composti differenti che hanno la stessa formula molecolare. Gli "stereoisomeri" sono isomeri che differiscono solo nel modo in cui gli atomi sono disposti nello spazio - ossia, aventi una configurazione stereochimica diversa. Gli "enantiomeri" sono una coppia di stereoisomeri che sono immagini speculari non sovrapponibili l'uno dell'altro. Una miscela 1:1 di una coppia di enantiomeri è una miscela "racemica". Il termine "(±)" è usato per designare una miscela racemica laddove appropriato. I "diastereoisomeri" sono stereoisomeri che hanno almeno due atomi asimmetrici, ma che non sono immagini speculari l'uno dell'altro. La stereochimica assoluta è specificata secondo il sistema R-S di Cahn-Ingold-Prelog. Quando un composto è un enantiomero puro la stereochimica in ciascun carbonio chirale può essere specificata da R o S. I composti risolti la cui configurazione assoluta non è nota possono essere designati con (+) o (-) a seconda della direzione (destro- o levogira) in cui essi fanno ruotare il piano della luce polarizzata alla lunghezza d'onda della linea D del sodio. Alcuni dei composti descritti nel presente documento contengono uno o più centri asimmetrici e possono quindi dare origine a enantiomeri, diastereomeri e altre forme stereoisomeriche che possono essere definite, in termini di stereochimica assoluta, come (R)- o (S)-. Le presenti entità chimiche, composizioni farmaceutiche intendono includere tutti tali possibili isomeri, incluse miscele racemiche, forme otticamente pure e miscele intermedie. Gli isomeri (R)- e (S)- otticamente attivi possono essere preparati usando sintoni chirali o reagenti chirali, o risolti usando

tecniche convenzionali. Quando i composti descritti qui contengono doppi legami olefinici o altri centri di asimmetria geometrica, e se non diversamente specificato, si intende che i composti includono isomeri geometrici sia E che Z .

[00151] "Purezza enantiomerica" come usata nel presente documento si riferisce alle quantità relative, espresse come percentuale, della presenza di un enantiomero specifico rispetto all'altro enantiomero. Per esempio, se un composto, che può potenzialmente avere una configurazione isomerica (R) o (S), è presente come miscela racemica, la purezza enantiomerica è circa 50% rispetto all'isomero (R) o (S). Se quel composto ha una forma isomerica predominante sull'altro, per esempio, 80% (S) e 20% (R), la purezza enantiomerica del composto rispetto alla forma isomerica (S) è 80%. La purezza enantiomerica di un composto può essere determinata in numerosi modi noti nell'arte, inclusa cromatografia usando un supporto chirale, misurazione polarimetrica della rotazione di luce polarizzata, spettroscopia di risonanza magnetica nucleare usando reagenti di spostamento chirale che includono complessi chirali contenenti lantanidi o l'alcol di Pirkle, o derivatizzazione di un composto usando un composto chirale come l'acido di Mosher seguita da cromatografia o spettroscopia di risonanza magnetica nucleare.

[00152] "Porzione funzionale" si riferisce a un segmento specifico o gruppo funzionale di una molecola. Le porzioni funzionali chimiche sono spesso entità chimiche riconosciute incorporate in o



attaccate a una molecola.

[00153] "Nitro" si riferisce al radicale $-\text{NO}_2$.

[00154] "Ossa" si riferisce al radicale $-\text{O}-$.

[00155] "Osso" si riferisce al radicale $=\text{O}$.

[00156] I "tautomeri" sono isomeri strutturalmente distinti che si interconvertono mediante tautomerizzazione. La "tautomerizzazione" è una forma di isomerizzazione e include una tautomerizzazione prototropica o a spostamento protonico, che è considerata un sottoinsieme della chimica acido-base. La "tautomerizzazione prototropica" o "tautomerizzazione a spostamento protonico" comporta la migrazione di un protone accompagnata da cambiamenti nell'ordine di legame, spesso l'interscambio di un singolo legame con un doppio legame adiacente. Laddove la tautomerizzazione è possibile (ad esempio in soluzione), può essere raggiunto un equilibrio chimico di tautomeri. Un esempio di tautomerizzazione è tautomerizzazione cheto-enolica. Un esempio specifico di tautomerizzazione cheto-enolica è l'interconversione di tautomeri pentan-2,4-dione e 4-idrossipent-3-en-2-one. Un altro esempio di tautomerizzazione è la tautomerizzazione fenolo-cheto. Un esempio specifico di tautomerizzazione fenolo-cheto è l'interconversione di tautomeri piridin-4-olo e piridin-4(1H)-one.

[00157] I termini "enantiomericamente arricchito", "enantiomericamente puro" e "non racemico", come usati nel presente documento, si riferiscono a composizioni in cui la percentuale in peso di un enantiomero è maggiore della quantità di quell'enantiomero in una



miscela di controllo della composizione racemica (ad esempio, maggiore di 1:1 in peso). Per esempio, una preparazione enantiomericamente arricchita dell'enantiomero (S), indica una preparazione del composto avente più di 50% in peso dell'enantiomero (S) rispetto all'enantiomero (R), come almeno 75% in peso, come almeno 80% in peso. In alcune forme di realizzazione, l'arricchimento può essere significativamente maggiore di 80% in peso, fornendo una preparazione "sostanzialmente enantiomericamente arricchita", "sostanzialmente enantiomericamente pura" o "sostanzialmente non racemica", che si riferisce a preparazioni di composizioni che hanno almeno 85% in peso di un enantiomero rispetto all'altro enantiomero, come almeno 90% in peso, come almeno 95% in peso.

[00158] In forme di realizzazione preferite, la composizione enantiomericamente arricchita ha una potenza superiore rispetto all'utilità terapeutica per unità di massa rispetto alla miscela racemica di quella composizione. Gli enantiomeri possono essere isolati dalle miscele mediante metodi noti ai tecnici del ramo, incluse la cromatografia liquida ad alta pressione (HPLC) chirale e la formazione e cristallizzazione di sali chirali; oppure enantiomeri preferiti possono essere preparati mediante sintesi asimmetriche. Si veda, per esempio, Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); E. L. Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); e E. L. Eliel e S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds* (Wiley-Interscience, New York,

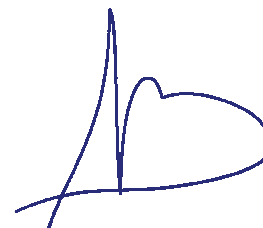


1994).

[00159] Un "gruppo o atomo uscente" è qualsiasi gruppo o atomo che, in condizioni di reazione selezionate, si sinderà dal materiale di partenza, promuovendo in tal modo la reazione in corrispondenza di un sito specificato. Esempi di tali gruppi, se non diversamente specificato, includono atomi di alogeno e gruppi mesilossi, p-nitrobenzensolfonilossi e tosilossi.

[00160] "Gruppo protettivo" intende indicare un gruppo che blocca selettivamente uno o più siti reattivi in un composto multifunzionale in modo tale che una reazione chimica possa essere condotta selettivamente su un altro sito reattivo non protetto e il gruppo possa poi essere facilmente rimosso dopo che la reazione selettiva è completa. Una varietà di gruppi protettivi sono divulgati, per esempio, in T. H. Greene e P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, terza edizione, John Wiley & Sons, New York (1999).

[00161] "Sostituito" significa che il gruppo a cui si fa riferimento può avere attaccato una o più porzioni funzionali aggiuntive singolarmente e indipendentemente selezionate tra, per esempio, acile, alchile, alchilarile, cicloalchile, aralchile, arile, carboidrato, carbonato, eteroarile, eterocicloalchile, idrossi, alcossi, arilossi, mercapto, alchiltio, ariltio, ciano, alo, carbonile, estere, tiocarbonile, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, osso, peraloalchile, perfluoroalchile, fosfato, silile, solfinile, solfonile, solfonammidile, solfossile, solfonato, urea e ammino, inclusi gruppi ammino mono- e di-sostituiti, e loro derivati protetti. I



sostituenti stessi possono essere sostituiti, per esempio, un sostituito cicloalchile può esso stesso avere un sostituito alogenuro in corrispondenza di uno o più dei suoi atomi di carbonio di anello.

[00162] "Solfanile" si riferisce a gruppi che includono -S-(alchile facoltativamente sostituito), -S-(arile facoltativamente sostituito), -S-(eteroarile facoltativamente sostituito) e -S-(eterocicloalchile facoltativamente sostituito).

[00163] "Solfinile" si riferisce a gruppi che includono -S(O)-H, -S(O)-(alchile facoltativamente sostituito), -S(O)-(ammino facoltativamente sostituito), -S(O)-(arile facoltativamente sostituito), -S(O)-(eteroarile facoltativamente sostituito) e -S(O)-(eterocicloalchile facoltativamente sostituito).

[00164] "Solfonile" si riferisce a gruppi che includono -S(O₂)-H, -S(O₂)-(alchile facoltativamente sostituito), -S(O₂)-(ammino facoltativamente sostituito), -S(O₂)-(arile facoltativamente sostituito), -S(O₂)-(eteroarile facoltativamente sostituito), e -S(O₂)-(eterocicloalchile facoltativamente sostituito).

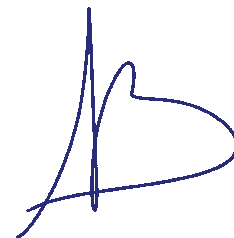
[00165] "Solfonammidile" o "solfonammido" si riferisce a un radicale -S(=O)₂-NRR, dove ciascun R è selezionato indipendentemente dal gruppo costituito da idrogeno, alchile, cicloalchile, arile, eteroarile (legato attraverso un carbonio di anello) ed eteroalicyclico (legato attraverso un carbonio di anello). I gruppi R in -NRR del radicale -S(=O)₂-NRR possono essere presi insieme all'azoto a cui sono attaccati per formare un anello a 4, 5, 6 o 7 elementi. Un

gruppo solfonammido è facoltativamente sostituito da uno o più dei sostituenti descritti per alchile, cicloalchile, arile, eteroarile, rispettivamente.

[00166] "Solfossile" si riferisce a un radicale $-S(=O)_2OH$.

[00167] "Solfonato" si riferisce a un radicale $-S(=O)_2-OR$, dove R è selezionato dal gruppo costituito da alchile, cicloalchile, arile, eteroarile (legato attraverso un carbonio di anello) ed eteroalicyclico (legato attraverso un carbonio di anello). Un gruppo solfonato è facoltativamente sostituito su R da uno o più dei sostituenti descritti per alchile, cicloalchile, arile, eteroarile, rispettivamente.

[00168] "Spiroalchile" indica alchilene, entrambe le estremità del quale sono attaccate allo stesso atomo di carbonio ed è esemplificato da C₂-spiroalchile, C₃-spiroalchile, C₄-spiroalchile, C₅-spiroalchile, C₆-spiroalchile, C₇-spiroalchile, C₈-spiroalchile e C₉-spiroalchile. Il termine "C₂-C₅-spiroalchile", come usato nel presente documento, indica C₂-spiroalchile, C₃-spiroalchile, C₄-spiroalchile e C₅-spiroalchile. Il termine "C₂-spiroalchile", come usato nel presente documento, indica et-1,2-ilene, entrambe le estremità del quale sostituiscono gli atomi di idrogeno della stessa porzione funzionale CH₂. Il termine "C₃-spiroalchile", come usato nel presente documento, indica prop-1,3-ilene, entrambe le estremità del quale sostituiscono gli atomi di idrogeno della stessa porzione funzionale CH₂. Il termine "C₄-spiroalchile", come usato nel presente documento, indica but-1,4-ilene, entrambe le estremità del quale sostituiscono gli atomi di idrogeno della



stessa porzione funzionale CH₂. Il termine "Cs-spiroalchile", come usato nel presente documento, indica pent-1,5-ilene, entrambe le estremità del quale sostituiscono gli atomi di idrogeno della stessa porzione funzionale CH₂. Il termine "C₆-spiroalchile", come usato nel presente documento, indica es-1,6-ilene, entrambe le estremità del quale sostituiscono gli atomi di idrogeno della stessa porzione funzionale CH₂.

[00169] "Spiroeteroalchile" indica spiroalchile avente una o due porzioni funzionali CH₂ sostituite con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH indipendentemente selezionati e una o due porzioni funzionali CH non sostituite o sostituite con N.

[00170] "Spiroeteroalchenile" indica spiroalchenile avente una o due porzioni funzionali CH₂ sostituite con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH indipendentemente selezionati e una o due porzioni funzionali CH non sostituite o sostituite con N e indica anche spiroalchenile avente una o due porzioni funzionali CH₂ non sostituite o sostituite con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH e una o due porzioni funzionali CH sostituite con N.

[00171] "Spirociclo" indica due sostituenti sullo stesso atomo di carbonio che, insieme all'atomo di carbonio a cui sono attaccati, formano un anello cicloalcano, eterocicloalcano, cicloalchene o eterocicloalchene.

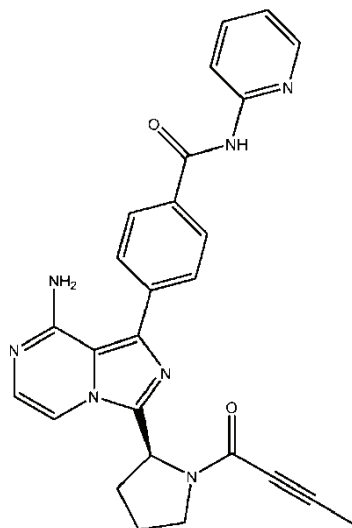
[00172] A scanso di equivoci, è inteso nel presente documento che particolari caratteristiche (per esempio numeri interi, caratteristiche, valori, usi, malattie, formule, composti o gruppi) descritte unitamente a

un particolare aspetto, forma di realizzazione o esempio dell'invenzione devono essere intese come applicabili a qualsiasi altro aspetto, forma di realizzazione o esempio descritto nel presente documento, a meno che non sia incompatibile con esso. Pertanto tali caratteristiche possono essere usate laddove appropriato unitamente a qualsiasi delle definizioni, rivendicazioni o forme di realizzazione definite nel presente documento. Tutte le caratteristiche divulgate in questa descrizione (incluse qualsiasi rivendicazione, riassunto e disegno allegati), e/o tutti i passaggi di qualsiasi metodo o processo così divulgato, possono essere combinati in qualsiasi combinazione, eccetto combinazioni in cui almeno alcune delle caratteristiche e/o passaggi si escludono reciprocamente. L'invenzione non è limitata a qualsiasi dettaglio di qualsiasi forma di realizzazione precedente. L'invenzione si estende a una qualsiasi nuova, o nuova combinazione, delle caratteristiche divulgate in questa descrizione (incluse qualsiasi rivendicazione, riassunto e disegno allegati), o a un qualsiasi nuovo, o qualsiasi nuova combinazione, dei passaggi di qualsiasi metodo o processo così divulgato.

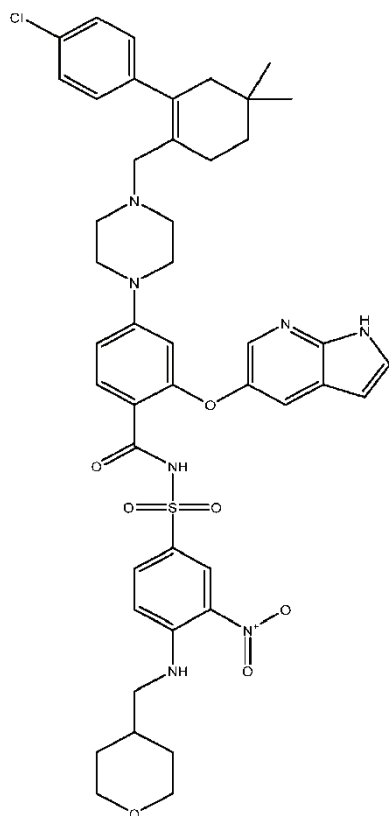
Co-somministrazione di composti

[00173] Una forma di realizzazione dell'invenzione è una combinazione comprendente un inibitore di tirosin chinasi di Bruton (BTK) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un inibitore di linfoma a cellule B-2 (BCL-2) o un suo sale farmaceuticamente accettabile per l'uso nel trattamento del cancro, in cui l'inibitore di BTK è

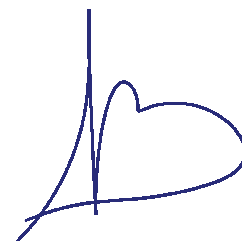
della formula:



e l'inibitore di BCL-2 è della formula:



Una forma di realizzazione dell'invenzione è una composizione,
come una composizione farmaceutica, comprendente una



combinazione di un inibitore di BTK come definito sopra e un inibitore di BCL-2 come definito sopra, per l'uso nel trattamento del cancro. Un'altra forma di realizzazione è un kit contenente un inibitore di BTK come definito sopra e un inibitore di BCL-2 come definito sopra formulati in composizioni farmaceutiche separate, che sono formulate per la co-somministrazione, per l'uso nel trattamento del cancro.

[00174] L'invenzione si riferisce alle combinazioni, composizioni e kit di cui sopra per l'uso nel trattamento di una malattia o condizione in un soggetto, in particolare un disturbo iperproliferativo come leucemia, linfoma o un cancro tumorale solido in un soggetto. La composizione farmaceutica comprendente la combinazione, e il kit, sono entrambi per uso nel trattamento di tale malattia o condizione.

[00175] In una forma di realizzazione preferita, il cancro tumorale solido è selezionato dal gruppo costituito da cancro al seno, del polmone, colorettales, della tiroide, sarcoma osseo e dello stomaco.

[00176] In una forma di realizzazione, la leucemia è selezionata dal gruppo costituito da leucemia mieloide acuta (AML), leucemia mieloide cronica (CML) e leucemia linfoblastica acuta (ALL).

[00177] In una forma di realizzazione preferita, il linfoma è linfoma follicolare, linfoma mantellare, linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), leucemia linfocitica cronica a cellule B, o linfoma di Burkitt.

[00178] L'inibitore di BTK è un composto di Formula XVIII.

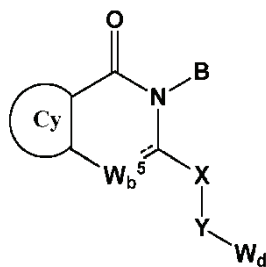
[00179] In una forma di realizzazione, l'inibitore di BTK è sotto forma di un sale farmaceuticamente accettabile.

[00180] In una forma di realizzazione, il soggetto è un mammifero. In una forma di realizzazione, il soggetto è un essere umano. In una forma di realizzazione, il soggetto è un mammifero, come un canide, un felino o un equino.

Inibitori di PI3K

[00181] Alcune forme di realizzazione (per esempio combinazioni, composizioni e/o kit) per l'uso nell'invenzione comprendono un inibitore di PI3K. L'inibitore di PI3K può essere qualsiasi inibitore di PI3K noto nell'arte. In particolare, è uno degli inibitori di PI3K descritti in maggior dettaglio nei paragrafi seguenti. Preferibilmente, è un inibitore di PI3K selezionato dal gruppo costituito da inibitore di PI3K- γ , inibitore di PI3K- δ e inibitore di PI3K- γ,δ . In una forma di realizzazione specifica, è un inibitore di PI3K- δ . In una forma di realizzazione preferita, è un composto di Formula IX o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

[00182] In una forma di realizzazione preferita, l'inibitore di PI3K, che può essere preferibilmente selezionato dal gruppo costituito da un inibitore di PI3K- γ , un inibitore di PI3K- δ , e un inibitore di PI3K- γ,δ , è un composto selezionato dalle strutture divulgate nei brevetti U.S. N. 8,193,182 e 8,569,323, e nelle pubblicazioni di domande di brevetto U.S. N. 2012/0184568 A1, 2013/0344061 A1, e 2013/0267521 A1. In una forma di realizzazione preferita, l'inibitore di PI3K, l'inibitore di PI3K- γ , l'inibitore di PI3K- δ o l'inibitore di PI3K- γ,δ è un composto di Formula (I):



Formula (I)

o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui:

Cy è selezionato tra arile ed eteroarile sostituito da 0 o 1
occorrenze di R³ e 0, 1, 2, o 3 occorrenze di R⁵;

W_b⁵ è selezionato tra CR⁸, CHR⁸, e N;

R⁸ è selezionato tra idrogeno, alchile, alchenile, alchinile,
cicloalchile, eteroalchile, alcossi, ammido, ammino, acile, acilossi,
solfonammido, alo, ciano, idrossile e nitro;

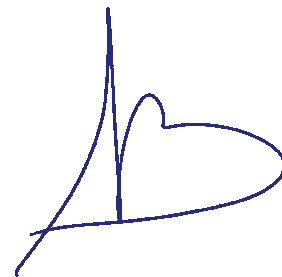
B è selezionato tra idrogeno, alchile, ammino, eteroalchile,
cicloalchile, eterociclile, arile ed eteroarile, ciascuno dei quali è
sostituito con 0, 1, 2, 3, o 4 occorrenze di R²;

ciascun R² è indipendentemente selezionato tra alchile,
eteroalchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eterociclile, arile, arilalchile,
eteroarile, eteroarilalchile, alcossi, ammido, ammino, acile, acilossi,
alcossicarbonile, solfonammido, alo, ciano, idrossile, nitro, fosfato, urea
e carbonato;

X è -(CH(R⁹))_z-;

Y è selezionato tra -N(R⁹)-C(=O)-, -C(=O)-N(R⁹)-, -C(=O)-
N(R⁹)-(CHR⁹)-, -N(R⁹)-S(=O)-, -S(=O)-N(R⁹)-, S(=O)₂-N(R⁹)-, -N(R⁹)-
C(=O)-N(R⁹) e -N(R⁹)S(=O)₂-;

z è un numero intero tra 1, 2, 3, o 4;



R^3 è selezionato tra alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eterociclile, fluoroalchile, eteroalchile, alcossi, ammido, ammino, acile, acilossi, solfinile, solfonile, solfossido, solfone, solfonammido, alo, ciano, arile, eteroarile, idrossile e nitro;

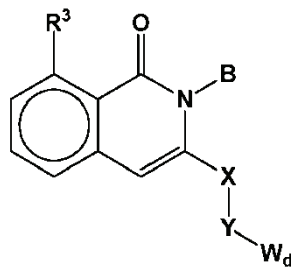
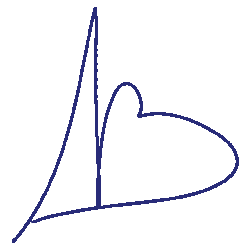
ciascun R^5 è indipendentemente selezionato tra alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eteroalchile, alcossi, ammido, ammino, acile, acilossi, solfonammido, alo, ciano, idrossile e nitro;

ciascun R^9 è indipendentemente selezionato tra idrogeno, alchile, cicloalchile, eterociclile ed eteroalchile; o due occorrenze adiacenti di R^9 insieme agli atomi a cui sono attaccate formano un anello da 4 a 7 elementi;

W_d è selezionato tra eterociclile, arile, cicloalchile ed eteroarile, ciascuno dei quali è sostituito con uno o più R^{10} , R^{11} , R^{12} o R^{13} , e

R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} sono ciascuno indipendentemente selezionati tra idrogeno, alchile, eteroalchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eterociclile, arile, arilalchile, eteroarile, eteroarilalchile, alcossi, eterocicliossi, ammido, ammino, acile, acilossi, alcossicarbonile, solfonammido, alo, ciano, idrossile, nitro, fosfato, urea, carbonato e $NR'R''$ in cui R' e R'' sono presi insieme all'azoto per formare una porzione funzionale ciclica.

[00183] In una forma di realizzazione, l'inibitore di PI3K, l'inibitore di PI3K- γ , l'inibitore di PI3K- δ , o l'inibitore di PI3K- γ,δ è un composto di Formula (1-1):

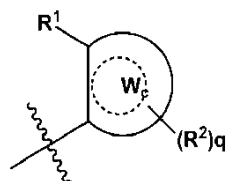


Formula (I-1)

o un suo sale farmaceuticamente accettabile,

in cui:

B è una porzione funzionale di Formula (II):



Formula (II) ;

W_c è selezionato tra arile, eteroarile, eterocicloalchile e cicloalchile;

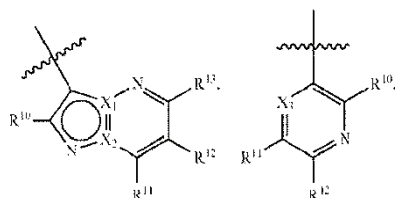
q è un numero intero tra 0, 1, 2, 3, o 4;

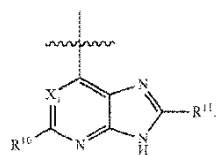
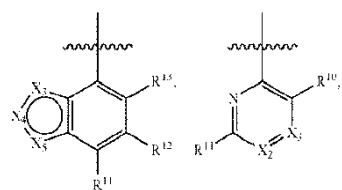
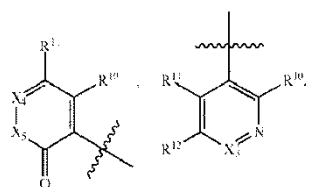
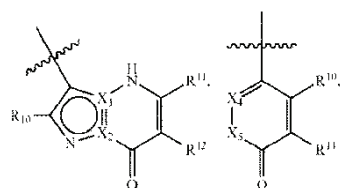
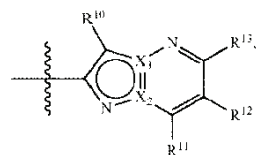
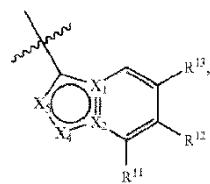
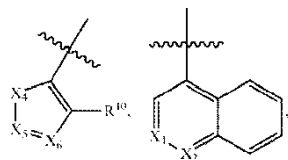
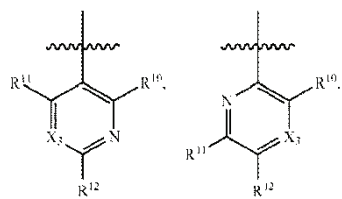
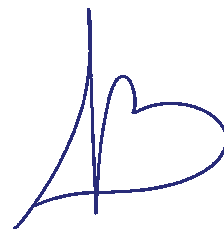
X è selezionato tra un legame e $-(CH(R^9))_z-$;

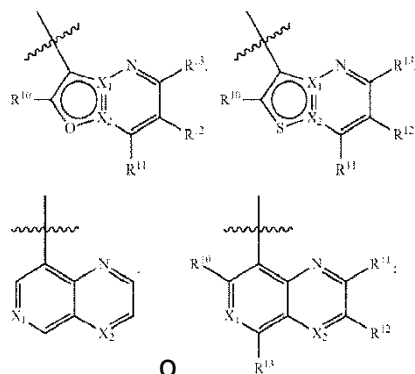
Y è selezionato tra un legame, $-N(R^9)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)(CHR^9)_z-$, $-N(R^9)-C(=O)-$, $-N(R^9)-C(=O)NH-$ e $-N(R^9)C(R^9)_2-$;

z è un numero intero tra 1, 2, 3, o 4;

W_d è:







X_1 , X_2 e X_3 sono ciascuno indipendentemente selezionati tra C, CR^{13} e N; e X_4 , X_5 e X_6 sono ciascuno indipendentemente selezionati tra N, NH, CR^{13} , S e O;

R^1 è selezionato tra idrogeno, alchile, alchenile, alchinile, alcossi, ammido, alcossicarbonile, solfonammido, alo, ciano e nitro;

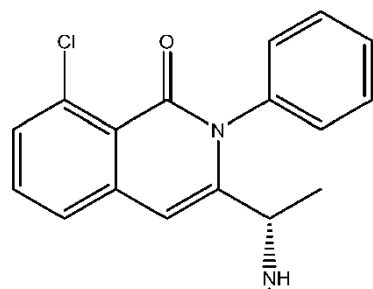
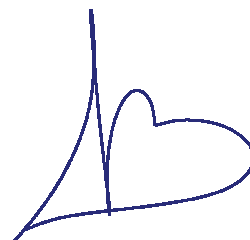
R^2 è selezionato tra alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eterocicloalchile, arile, eteroarile, eteroarilalchile, alcossi, ammino, alo, ciano, idrossi e nitro;

R^3 è selezionato tra idrogeno, alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eterocicloalchile, alcossi, ammido, ammino, alcossicarbonile, solfonammido, alo, ciano, idrossi e nitro;

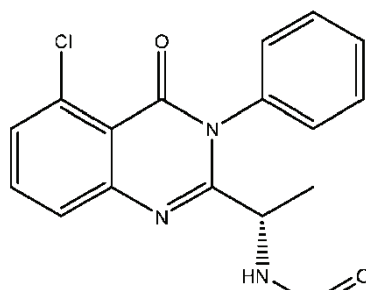
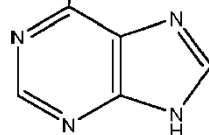
ciascun caso di R^9 è indipendentemente selezionato tra idrogeno, alchile ed eterocicloalchile; e

R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} sono come definiti in relazione alla formula (I).

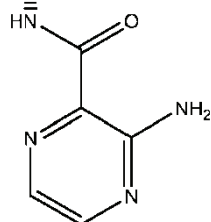
[00184] In una forma di realizzazione, l'inibitore di PI3K, l'inibitore di PI3K- γ , l'inibitore di PI3K- δ , o l'inibitore di PI3K- γ,δ è un composto di Formula (III) o Formula (IV):



Formula (III)



Formula (IV)



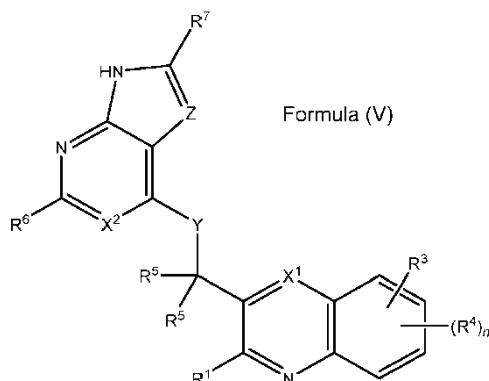
o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

[00185] In una forma di realizzazione, l'inibitore di PI3K, l'inibitore di PI3K- γ , l'inibitore di PI3K- δ , o l'inibitore di PI3K- γ,δ è (S)-3-(1-((9H-purin-6-il)ammino)etil)-8-cloro-2-fenilisochinolin-1(2H)-one o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

[00186] In una forma di realizzazione, l'inibitore di PI3K, l'inibitore di PI3K- γ , l'inibitore di PI3K- δ , o l'inibitore di PI3K- γ,δ è (S)-3-ammino-N-(1-(5-cloro-4-osso-3-fenil-3,4-diidrochinazolin-2-il)etil)pirazin-2-carbossammide o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

[00187] In una forma di realizzazione, l'inibitore di PI3K o

l'inibitore di PI3K- δ è un composto selezionato dalle strutture divulgate nei brevetti U.S. N. 8.193.199 e 8.586.739. In una forma di realizzazione, l'inibitore di PI3K o l'inibitore di PI3K- δ è un composto di Formula (V):



o qualsiasi suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui:

X^1 è C(R^9) o N;

X^2 è C(R_{10}) o N;

Y è N(R^{11}), O o S;

Z è CR⁸ o N;

n è 0, 1, 2 o 3;

R^1 è un anello monociclico a 5, 6 o 7 elementi saturo, parzialmente saturo o insaturo, direttamente legato o legato all'ossigeno, contenente 0, 1, 2, 3 o 4 atomi selezionati tra N, O e S, ma contenente non più di un O o S, in cui gli atomi di carbonio disponibili dell'anello sono sostituiti da 0, 1 o 2 gruppi osso o tiosso, in cui l'anello è sostituito da 0 o 1 sostituenti R^2 , e l'anello è inoltre sostituito da 0, 1, 2 o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, nitro, ciano, C_{1-4} alchile, OC_{1-4} alchile, OC_{1-4} alochile, NHC_{1-4} , $N(C_{1-4}$ alchil)(C_{1-4} alchile) e C_{1-4}



4aloalchile;

R^2 è selezionato tra alo, C_{1-4} aloalchile, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-OC_{2-6}$ alchil NR^aR^a , $-OC_{2-6}$ alchil OR^a , $-SR^a$, $OS(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}$ alchil NR^aR^a e $-NR^aC_{2-6}$ alchil OR^a ; o R^2 è selezionato tra C_{1-6} alchile, fenile, benzile, eteroarile, eterociclo, $-(C_{1-3}$ alchil)eteroarile, $-(C_{1-3}$ alchil)eterociclo, $-O(C_{1-3}$ alchil)eteroarile, $-O(C_{1-3}$ alchil)eterociclo, $-NR^a(C_{1-3}$ alchil)eteroarile, $-NR^a(C_{1-3}$ alchil)eterociclo, $-(C_{1-3}$ alchil)fenile, $-O(C_{1-3}$ alchil)fenile e $-NR^a(C_{1-3}$ alchil)fenile tutti i quali sono sostituiti da 0, 1, 2 o 3 sostituenti selezionati tra C_{1-4} aloalchile, OC_{1-4} alchile, Br, Cl, F, I e C_{1-4} alchile;

R^3 è selezionato tra H, alo, C_{1-4} aloalchile, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-OC_{2-6}$ alchil NR^aR^a , $-OC_{2-6}$ alchil OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aNR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}$ alchil OR^a , C_{1-6} alchile, fenile, benzile, eteroarile ed eterociclo, in cui C_{1-6} alchile, fenile, benzile, eteroarile ed

eterociclo sono inoltre sostituiti da 0, 1, 2 o 3 sostituenti selezionati tra C₁₋₆aloalchile, OC₁₋₆alchile, Br, Cl, F, I e C₁₋₆alchile;

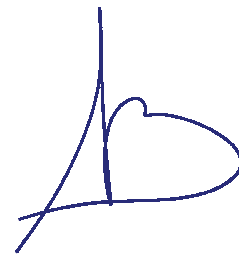
R⁴ è, indipendentemente, in ciascun caso, selezionato tra alo, nitro, ciano, C₁₋₄alchile, OC₁₋₄alchile, OC₁₋₄aloalchile, NHC₁₋₄alchile, N(C₁₋₄alchil)(C₁₋₄alchile) e C₁₋₄aloalchile;

R⁵ è, indipendentemente, in ciascun caso, selezionato tra H, alo, C₁₋₆alchile, C₁₋₄aloalchile e C₁₋₆alchile sostituito da 1, 2 o 3 sostituenti selezionati tra alo, ciano, OH, OC₁₋₄alchile, C₁₋₄alchile, C₁₋₃aloalchile, OC₁₋₄alchile, NH₂, NHC₁₋₄alchile, N(C₁₋₄alchil)(C₁₋₄alchile); o entrambi i gruppi R⁵ formano insieme un C₃₋₆spiroalchile sostituito da 0, 1, 2 o 3 sostituenti selezionati tra alo, ciano, OC₁₋₄alchile, C₁₋₄alchile, C₁₋₃aloalchile, OC₁₋₄alchile, NH₂, NHC₁₋₄alchile e N(C₁₋₄alchil)(C₁₋₄alchile);

R⁶ è selezionato tra H, alo, C₁₋₆alchile, C₁₋₄aloalchile, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(NR^a)NR^aR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a e -S(=O)₂N(R)C(=O)NR^aR^a;

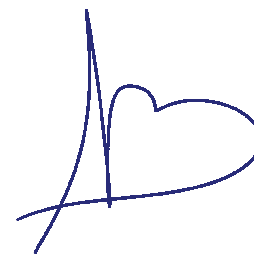
R⁷ è selezionato tra H, alo, C₁₋₆alchile, C₁₋₄aloalchile, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(NR^a)NR^aR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a e -S(=O)₂N(R)C(=O)NR^aR^a;

R⁸ è selezionato tra H, C₁₋₆aloalchile, Br, Cl, F, I, OR^a, NR^aR^a, C₁₋₆alchile, fenile, benzile, eteroarile ed eterociclo, in cui C₁₋₆alchile, fenile, benzile, eteroarile ed eterociclo sono inoltre sostituiti da 0, 1, 2 o 3 sostituenti selezionati tra C₁₋₆aloalchile, OC₁₋₆alchile, Br, Cl, F, I e C₁₋



R^9 alchile;

R^9 è selezionato tra H, alo, C_{1-4} alochile, ciano, nitro, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{OC}_{2-6}\text{alchilOR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, NR^aR^a , $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a\text{N}(\text{R}^a\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$ alchil NR^aR^a , $-\text{NR}^a\text{C}_{1-6}$ alchile, fenile, benzile, eteroarile ed eterociclo, in cui C_{1-6} alchile, fenile, eteroarile ed eterociclo sono inoltre sostituiti da 0, 1, 2 o 3 sostituenti selezionati tra alo, C_{1-4} alochile, ciano, nitro, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{OC}_{2-6}\text{alchilNR}^a\text{R}^a$, $-\text{OC}_{2-6}\text{alchilOR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, NR^aR^a , $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$ alchil OR^a ; o R^9 è un anello monociclico saturo, parzialmente saturo o insaturo a 5, 6 o 7 elementi contenente 0, 1, 2, 3 o 4 atomi selezionati tra N, O e S, ma contenenti non più di un O o S, in cui gli atomi di carbonio disponibili dell'anello sono sostituiti da 0, 1 o 2 gruppi osso o tiosso, in cui l'anello è sostituito da 0, 1, 2, 3 o 4 sostituenti selezionati tra alo, C_{1-4} alochile, ciano, nitro, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{OC}_{2-6}\text{alchilNR}^a\text{R}^a$, $-\text{OC}_{2-6}\text{alchilOR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, NR^aR^a , $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$ alchil OR^a .



$OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-OC_{2-6}alchilNR^aR^a$, $-OC_{2-6}alchilOR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}alchilNR^aR^a$ e $-NR^aC_{2-6}alchilOR^a$;

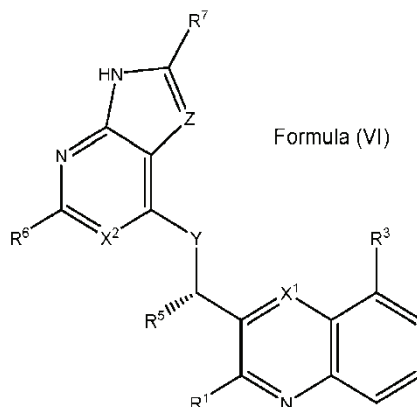
R^{10} è selezionato tra H, $C_{1-3}alchile$, $C_{1-3}aloalchile$, ciano, nitro, CO_2R^a , $C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-S(=O)R^b$, $S(=O)_2R^b$ e $S(=O)_2NR^aR^a$;

R^{11} è H o $C_{1-4}alchile$;

R^a è indipendentemente, in ciascun caso, H o R^b ; e

R^b è indipendentemente, in ciascun caso, fenile, benzile o $C_{1-6}alchile$, il fenile, benzile e $C_{1-6}alchile$ essendo sostituiti da 0, 1, 2 o 3 sostituenti selezionati tra alo, $C_{1-4}alchile$, $C_{1-3}aloalchile$, $-OC_{1-4}alchile$, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}alchile$, $-N(C_{1-4}alchil)(C_{1-4}alchile)$.

[00188] In un'altra forma di realizzazione, l'inibitore di PI3K o l'inibitore di PI3K- δ è un composto di Formula (VI):



o qualsiasi suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui:

X^1 è $C(R^9)$ o N;

X^2 è $C(R^{10})$ o N;

Y è $N(R^{11})$, O o S;

Z è CR^8 o N;

R^1 è un anello monociclico a 5, 6 o 7 elementi saturo, parzialmente saturo o insaturo, direttamente legato o legato all'ossigeno, contenente 0, 1, 2, 3 o 4 atomi selezionati tra N, O e S, ma contenente non più di un O o S, in cui gli atomi di carbonio disponibili dell'anello sono sostituiti da 0, 1 o 2 gruppi osso o tiosso, in cui l'anello è sostituito da 0 o 1 sostituenti R^2 , e l'anello è inoltre sostituito da 0, 1, 2 o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, nitro, ciano, C_{1-4} alchile, OC_{1-4} alchile, OC_{1-4} aloalchile, NHC_{1-4} alchile, $N(C_{1-4}$ alchil)(C_{1-4} alchile) e C_{1-4} aloalchile;

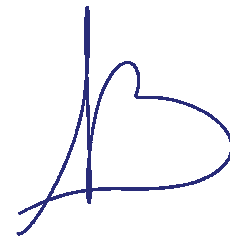
R^2 è selezionato tra alo, C_{1-4} aloalchile, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-OC_{2-6}$ alchil NR^aR^a , $-OC_{2-6}$ alchil OR^a , $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}$ alchil NR^aR^a e $-NR^aC_{2-6}$ alchil OR^a ; o R^2 è selezionato tra C_{1-6} alchile, fenile, benzile, eteroarile, eterociclo, $-(C_{1-3}$ alchil)eteroarile, $-(C_{1-3}$ alchil)eterociclo, $-O(C_{1-3}$ alchil)eteroarile, $-O(C_{1-3}$ alchil)eterociclo, -

$\text{NR}^a(\text{C}_{1-3}\text{alchil})\text{eteroarile}$, $-\text{NR}^a(\text{C}_{1-3}\text{alchil})\text{eterociclo}$, $-(\text{C}_{1-3}\text{alchil})\text{fenile}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{alchil})\text{fenile}$ e $-\text{NR}^a(\text{C}_{1-3}\text{alchil})\text{fenile}$ tutti i quali sono sostituiti da 0, 1, 2 o 3 sostituenti selezionati tra $\text{C}_{1-4}\text{aloalchile}$, $\text{OC}_{1-4}\text{alchile}$, Br, Cl, F, I e $\text{C}_{1-4}\text{alchile}$;

R^3 è selezionato tra H, alo, $\text{C}_{1-4}\text{aloalchile}$, ciano, nitro, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{OC}_{2-6}\text{alchilNR}^a\text{R}^a$, $-\text{OC}_{2-6}\text{alchilOR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{NR}^a\text{Ra}$, $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}\text{alchilOR}^a$, $\text{C}_{1-6}\text{alchile}$, fenile, benzile, eteroarile ed eterociclo, in cui $\text{C}_{1-6}\text{alchile}$, fenile, benzile, eteroarile ed eterociclo sono inoltre sostituiti da 0, 1, 2 o 3 sostituenti selezionati tra $\text{C}_{1-6}\text{aloalchile}$, $\text{OC}_{1-6}\text{alchile}$, Br, Cl, F, I e $\text{C}_{1-6}\text{alchile}$;

R^5 è, indipendentemente, in ciascun caso, H, alo, $\text{C}_{1-6}\text{alchile}$, $\text{C}_{1-4}\text{aloalchile}$ o $\text{C}_{1-6}\text{alchile}$ sostituito da 1, 2 o 3 sostituenti selezionati tra alo, ciano, OH, $\text{OC}_{1-4}\text{alchile}$, $\text{C}_{1-4}\text{alchile}$, $\text{C}_{1-3}\text{aloalchile}$, $\text{OC}_{1-4}\text{alchile}$, NH_2 , $\text{NHC}_{1-4}\text{alchile}$, $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alchil})(\text{C}_{1-4}\text{alchile})$; o entrambi i gruppi R^5 formano insieme un $\text{C}_{3-6}\text{-spiroalchile}$ sostituito da 0, 1, 2 o 3 sostituenti selezionati tra alo, ciano, $\text{OC}_{1-4}\text{alchile}$, $\text{C}_{1-4}\text{alchile}$, $\text{C}_{1-3}\text{aloalchile}$, $\text{OC}_{1-4}\text{alchile}$, NH_2 , $\text{NHC}_{1-4}\text{alchile}$, $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alchil})(\text{C}_{1-4}\text{alchile})$;

R^6 è selezionato tra H, alo, $\text{C}_{1-6}\text{alchile}$, $\text{C}_{1-4}\text{aloalchile}$, ciano, nitro, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, -

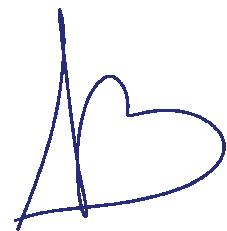


$S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, -
 $S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$;

R^7 è selezionato tra H, alo, C_{1-6} alchile, C_{1-4} aloalchile, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(NR^a)NR^aR^a$, $-S(=O)R^a$, -
 $S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, -
 $S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$;

R^8 è selezionato tra H, C_{1-6} aloalchile, Br, Cl, F, I, OR^a , NR^aR^a , C_{1-6} alchile, fenile, benzile, eteroarile ed eterociclo, in cui C_{1-6} alchile, fenile, benzile, eteroarile ed eterociclo sono inoltre sostituiti da 0, 1, 2 o 3 sostituenti selezionati tra C_{1-6} aloalchile, OC_{1-6} alchile, Br, Cl, F, I e C_{1-6} alchile;

R^9 è selezionato tra H, alo, C_{1-4} aloalchile, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-OC_{2-6}$ alchil NR^aR^a , $-OC_{2-6}$ alchil OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, -
 $S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, -
 $S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, -
 $N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, -
 $N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}$ alchil NR^aR^a , $-NR^aC_{2-6}$ alchil OR^a , C_{1-6} alchile, fenile, benzile, eteroarile ed eterociclo, in cui C_{1-6} alchile, fenile, eteroarile ed eterociclo sono inoltre sostituiti da 0, 1, 2 o 3 sostituenti selezionati tra alo, C_{1-4} aloalchile, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, -
 $C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, -
 $OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-OC_{2-6}$ alchil OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, -

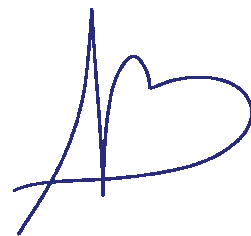


$S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$,
 $S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, NR^aR^a , $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$,
 $N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$,
 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}alchilNR^a$, $-NR^aC_{2-6}alchilOR^a$; o R^9 è un
anello monociclico saturo, parzialmente saturo o insaturo a 5, 6 o 7
elementi contenente 0, 1, 2, 3 o 4 atomi selezionati tra N, O e S, ma
contenenti non più di un O o S, in cui gli atomi di carbonio disponibili
dell'anello sono sostituiti da 0, 1 o 2 gruppi osso o tiosso, in cui l'anello
è sostituito da 0, 1, 2, 3 o 4 sostituenti selezionati tra alo, $C_{1-4}aloalchile$,
ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$,
 $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-OC_{2-6}alchilOR^a$,
 SR^a , $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$,
 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$,
 $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$,
 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}alchilNR^aR^a$ e $-NR^aC_{2-6}alchilOR^a$;

R^{10} è H, $C_{1-3}alchile$, $C_{1-3}aloalchile$, ciano, nitro, CO_2R^a ,
 $C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$,
 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-S(=O)R^b$, $S(=O)_2R^b$
o $S(=O)_2NR^aR^a$; $-R^{11}$ è H o $C_{1-4}alchile$;

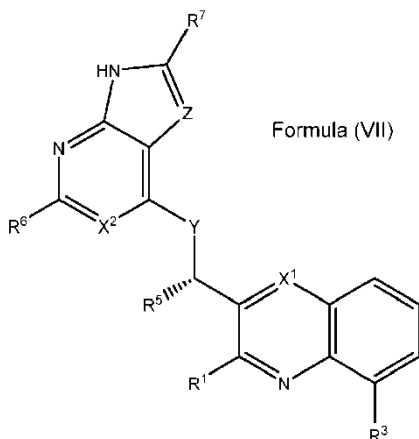
R^a è indipendentemente, in ciascun caso, H o R^b ; e

R^b è indipendentemente, in ciascun caso, fenile, benzile o $C_{1-6}alchile$, il fenile, benzile e $C_{1-6}alchile$ essendo sostituiti da 0, 1, 2 o 3 sostituenti selezionati tra alo, $C_{1-4}alchile$, $C_{1-3}aloalchile$, $-OC_{1-4}alchile$, -



NH₂, -NHC₁₋₄alchile, -N(C₁₋₄alchil)(C₁₋₄alchile).

[00189] In un'altra forma di realizzazione, l'inibitore di PI3K o l'inibitore di PI3K-δ è un composto di Formula (VII):



o qualsiasi suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui:

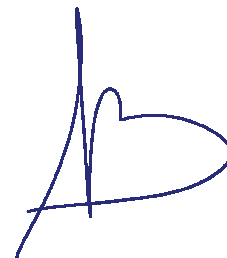
X¹ è C(R⁹) o N;

X² è C(R¹⁰) o N;

Y è N(R¹¹), O o S;

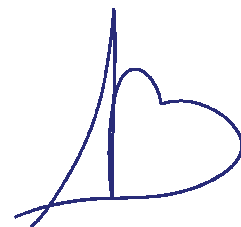
Z è CR⁸ o N;

R¹ è un anello monociclico a 5, 6 o 7 elementi saturo, parzialmente saturo o insaturo, direttamente legato o legato all'ossigeno, contenente 0, 1, 2, 3 o 4 atomi selezionati tra N, O e S, ma contenente non più di un O o S, in cui gli atomi di carbonio disponibili dell'anello sono sostituiti da 0, 1 o 2 gruppi osso o tiosso, in cui l'anello è sostituito da 0 o 1 sostituenti R², e l'anello è inoltre sostituito da 0, 1, 2 o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, nitro, ciano, C₁₋₄alchile, OC₁₋₄alchile, OC₁₋₄aloalchile, NHC₁₋₄alchile, N(C₁₋₄alchil)(C₁₋₄alchile) e C₁₋₄aloalchile;



R^2 è selezionato tra alo, C_{1-4} alcoale, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-OC_{2-6}$ alchil NR^aR^a , $-OC_{2-6}$ alchil OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, NR^aR^a , $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}$ alchil NR^aR^a e $-NR^aC_{2-6}$ alchil OR^a ; o R^2 è selezionato tra C_{1-6} alchile, fenile, benzile, eteroarile, eterociclo, $-(C_{1-3}$ alchil)eteroarile, $-(C_{1-3}$ alchil)eterociclo, $-O(C_{1-3}$ alchil)eteroarile, $-O(C_{1-3}$ alchil)eterociclo, $-NR^a(C_{1-3}$ alchil)eteroarile, $-NR^a(C_{1-3}$ alchil)eterociclo, $-(C_{1-3}$ alchil)fenile, $-O(C_{1-3}$ alchil)fenile e $-NR^a(C_{1-3}$ alchil)fenile tutti i quali sono sostituiti da 0, 1, 2 o 3 sostituenti selezionati tra C_{1-4} alcoale, OC_{1-4} alchile, Br, Cl, F, I e C_{1-4} alchile;

R^3 è selezionato tra H, alo, C_{1-4} alcoale, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-OC_{2-6}$ alchil NR^aR^a , $-OC_{2-6}$ alchil OR^1 , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}$ alchil NR^aR^a , $-NR^aC_{2-6}$ alchil OR^a , C_{1-6} alchile, fenile, benzile, eteroarile ed eterociclo, in cui C_{1-6} alchile, fenile, benzile, eteroarile ed eterociclo sono inoltre sostituiti da 0, 1, 2 o 3 sostituenti



selezionati tra C₁₋₆aloalchile, OC₁₋₆alchile, Br, Cl, F, I e C₁₋₆alchile;

R⁵ è, indipendentemente, in ciascun caso, H, alo, C₁₋₆alchile, C₁₋₄aloalchile o C₁₋₆alchile sostituito da 1, 2 o 3 sostituenti selezionati tra alo, ciano, OH, OC₁₋₄alchile, C₁₋₄alchile, C₁₋₃aloalchile, OC₁₋₄alchile, NH₂, NHC₁₋₄alchile, N(C₁₋₄alchil)(C₁₋₄alchile); o entrambi i gruppi R⁵ formano insieme un C₃₋₆-spiroalchile sostituito da 0, 1, 2 o 3 sostituenti selezionati tra alo, ciano, OC₁₋₄alchile, C₁₋₄alchile, C₁₋₃aloalchile, OC₁₋₄alchile, NH₂, NHC₁₋₄alchile, N(C₁₋₄alchil)(C₁₋₄alchile);

R⁶ è selezionato tra H, alo, C₁₋₆alchile, C₁₋₄aloalchile, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(NR^a)NR^aR^a, -S(=O)R^aS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a;

R⁷ è selezionato tra H, alo, C₁₋₆alchile, C₁₋₄aloalchile, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(NR^a)NR^aR^a, -S(=O)R^aS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a;

R⁸ è selezionato tra H, C₁₋₆aloalchile, Br, Cl, F, I, OR^a, NR^aR^a, C₁₋₆alchile, fenile, benzile, eteroarile ed eterociclo, in cui C₁₋₆alchile, fenile, benzile, eteroarile ed eterociclo sono inoltre sostituiti da 0, 1, 2 o 3 sostituenti selezionati tra C₁₋₆aloalchile, OC₁₋₆alchile, Br, Cl, F, I e C₁₋₆alchile;

R⁹ è selezionato tra H, alo, C₁₋₄aloalchile, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -OC₂₋₆alchilNR^aR^a, -OC₂₋

$\text{C}_6\text{alchilOR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S(=O)R}^a$, $-\text{S(=O)}_2\text{R}^a$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{S(=O)}_2\text{N(R}^a\text{)C(=O)R}^a$, $-\text{S(=O)}_2\text{N(R}^a\text{)C(=O)OR}^a$, $-\text{S(=O)}_2\text{N(R}^a\text{)C(=O)NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N(R}^a\text{)C(=O)R}^a$, $-\text{N(R}^a\text{)C(=O)OR}^a$, $-\text{N(R}^a\text{)C(=O)NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N(R}^a\text{)C(=NR}^a\text{)NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N(R}^a\text{)S(=O)}_2\text{R}^a$, $-\text{N(R}^a\text{)S(=O)}_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}\text{alchilOR}^a$, $\text{C}_{1-6}\text{alchile}$, fenile, benzile, eteroarile ed eterociclo, in cui $\text{C}_{1-6}\text{alchile}$, fenile, eteroarile ed eterociclo sono inoltre sostituiti da 0, 1, 2 o 3 sostituenti selezionati tra alo, $\text{C}_{1-4}\text{alochile}$, ciano, nitro, $-\text{C(=O)R}^a$, $-\text{C(=O)OR}^a$, $-\text{C(=O)NR}^a\text{R}^a$, $-\text{C(=NR}^a\text{)NR}^a\text{R}^a$, $-\text{OR}^b$, $-\text{OC(=O)R}^b$, $-\text{OC(=O)NR}^2\text{R}^b$, $-\text{OC(=O)N(R}^a\text{)S(=O)}_2\text{R}^a$, $-\text{OC}_{2-6}\text{alchilNR}^a\text{R}^a$, $-\text{OC}_{2-6}\text{alchilOR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S(=O)R}^a$, $-\text{S(=O)}_2\text{R}^b$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{S(=O)}_2\text{N(R}^a\text{)C(=O)R}^a$, $-\text{S(=O)}_2\text{N(R}^a\text{)C(=O)OR}^a$, $-\text{S(=O)}_2\text{N(R}^a\text{)C(=O)NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N(R}^a\text{)C(=O)R}^a$, $-\text{N(R}^a\text{)C(=O)OR}^a$, $-\text{N(R}^a\text{)C(=O)NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N(R}^a\text{)C(=NR}^a\text{)NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N(R}^a\text{)S(=O)}_2\text{R}^a$, $-\text{N(R}^a\text{)S(=O)}_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}\text{alchilNR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}\text{alchilOR}^a$; o R^9 è un anello monociclico saturo, parzialmente saturo o insaturo a 5, 6 o 7 elementi contenente 0, 1, 2, 3 o 4 atomi selezionati tra N, O e S, ma contenenti non più di un O o S, in cui gli atomi di carbonio disponibili dell'anello sono sostituiti da 0, 1 o 2 gruppi osso o tiosso, in cui l'anello è sostituito da 0, 1, 2, 3 o 4 sostituenti selezionati tra alo, $\text{C}_{1-4}\text{alochile}$, ciano, nitro, $-\text{C(=O)R}^a$, $-\text{C(=O)OR}^a$, $-\text{C(=O)NR}^a\text{R}^a$, $-\text{C(=NR}^a\text{)NR}^a\text{R}^a$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC(=O)R}^a$, $-\text{OC(=O)NR}^a\text{R}^a$, $-\text{OC(=O)N(R}^a\text{)S(=O)}_2\text{R}^a$, $-\text{OC}_{2-6}\text{alchilNR}^a\text{R}^a$, $-\text{OC}_{2-6}\text{alchilOR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S(=O)R}^a$, $-\text{S(=O)}_2\text{R}^a$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{S(=O)}_2\text{N(R}^a\text{)C(=O)R}^a$, $-\text{S(=O)}_2\text{N(R}^a\text{)C(=O)OR}^a$,

$S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}alchilNR^aR^a$ e $-NR^aC_{2-6}alchilOR^a$;

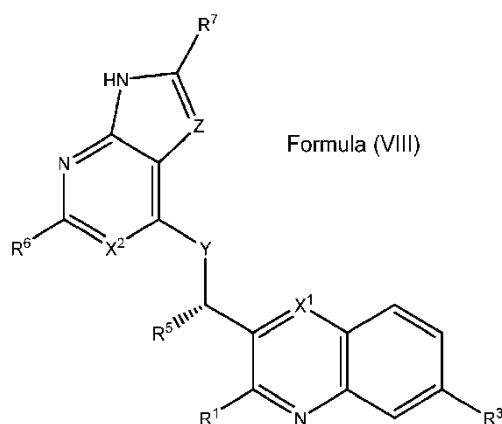
R^{10} è H, $C_{1-3}alchile$, $C_{1-3}aloalchile$, ciano, nitro, CO_2R^a , $C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-S(=O)R^b$, $S(=O)_2R^b$ o $S(=O)_2NR^aR^a$;

R^{11} è H o $C_{1-4}alchile$;

R^a è indipendentemente, in ciascun caso, H o R^b ; e

R^b è indipendentemente, in ciascun caso, fenile, benzile o $C_{1-6}alchile$, il fenile, benzile e $C_{1-6}alchile$ essendo sostituiti da 0, 1, 2 o 3 sostituenti selezionati tra alo, $C_{1-4}alchile$, $C_{1-3}aloalchile$, $-OC_{1-4}alchile$, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}alchile$, $-N(C_{1-4}alchil)(C_{1-4}alchile)$.

[00190] In un'altra forma di realizzazione, l'inibitore di PI3K o l'inibitore di PI3K- δ è un composto di Formula (VIII):



o qualsiasi suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui:

X^1 è C(R^9) o N;

X^2 è C(R^{10}) o N;



Y è N(R¹¹), O o S;

Z è CR⁸ o N;

R¹ è un anello monociclico a 5, 6 o 7 elementi saturo, parzialmente saturo o insaturo, direttamente legato o legato all'ossigeno, contenente 0, 1, 2, 3 o 4 atomi selezionati tra N, O e S, ma contenente non più di un O o S, in cui gli atomi di carbonio disponibili dell'anello sono sostituiti da 0, 1 o 2 gruppi osso o tiosso, in cui l'anello è sostituito da 0 o 1 sostituenti R², e l'anello è inoltre sostituito da 0, 1, 2 o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, nitro, ciano, C₁₋₄alchile, OC₁₋₄alchile, OC₁₋₄aloalchile, NHC₁₋₄alchile, N(C₁₋₄alchil)(C₁₋₄alchile) e C₁₋₄aloalchile;

R² è selezionato tra alo, C₁₋₄aloalchile, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -OC₂₋₆alchilOR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆alchilNR^aR^a and -NR^aC₂₋₆alchilOR^a; o R² è selezionato tra C₁₋₆alchile, fenile, benzile, eteroarile, eterociclo, -(C₁₋₃alchil)eteroarile, -(C₁₋₃alchil)eterociclo, -O(C₁₋₃alchil)eteroarile, -O(C₁₋₃alchil)eterociclo, -NR^a(C₁₋₃alchil)eteroarile, -NR^a(C₁₋₃alchil)eterociclo, -(C₁₋₃alchil)fenile, -O(C₁₋₃alchil)fenile e -NR^a(C₁₋₃alchil)fenile tutti i quali sono sostituiti da 0, 1, 2 o 3 sostituenti selezionati tra C₁₋₄aloalchile, OC₁₋₄alchile, Br, Cl, F, I

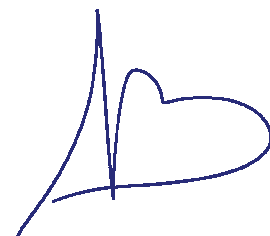
e C₁₋₄alchile;

R³ è selezionato tra H, alo, C₁₋₄aloalchile, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -OC₂₋₆alchilOR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aNR^a, -NR^a, -NR^aC₂₋₆alchilOR^a, C₁₋₆alchile, fenile, benzile, eteroarile ed eterociclo, in cui C₁₋₆alchile, fenile, benzile, eteroarile ed eterociclo sono inoltre sostituiti da 0, 1, 2 o 3 sostituenti selezionati tra C₁₋₆aloalchile, OC₁₋₆alchile, Br, Cl, F, I e C₁₋₆alchile;

R⁵ è, indipendentemente, in ciascun caso, H, alo, C₁₋₆alchile, C₁₋₄aloalchile o C₁₋₆alchile sostituito da 1, 2 o 3 sostituenti selezionati tra alo, ciano, OH, OC₁₋₄alchile, C₁₋₄alchile, C₁₋₃aloalchile, OC₁₋₄alchile, NH₂, NHC₁₋₄alchile, N(C₁₋₄alchil)(C₁₋₄alchile); o entrambi i gruppi R⁵ formano insieme un C₃₋₆-spiroalchile sostituito da 0, 1, 2 o 3 sostituenti selezionati tra alo, ciano, OC₁₋₄alchile, C₁₋₄alchile, C₁₋₃aloalchile, OC₁₋₄alchile, NH₂, NHC₁₋₄alchile, N(C₁₋₄alchil)(C₁₋₄alchile);

R⁶ è selezionato tra H, alo, C₁₋₆alchile, C₁₋₄aloalchile, ciano, nitro -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a;

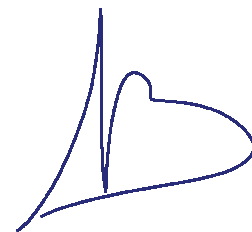
R⁷ è selezionato tra H, alo, C₁₋₆alchile, C₁₋₄aloalchile, ciano,



nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-S(=O)R^aS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$;

R^8 è selezionato tra H, C_{1-6} alcoale, Br, Cl, F, I, OR^a , NR^aR^a , C_{1-6} alchile, fenile, benzile, eteroarile ed eterociclo, in cui C_{1-6} alchile, fenile, benzile, eteroarile ed eterociclo sono inoltre sostituiti da 0, 1, 2 o 3 sostituenti selezionati tra C_{1-6} alcoale, OC_{1-6} alchile, Br, Cl, F, I e C_{1-6} alchile;

R^9 è selezionato tra H, alo, C_{1-4} alcoale, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-OC_{2-6}$ alchil NR^aR^a , $-OC_{2-6}$ alchil OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}$ alchil NR^aR^a , $-NR^aC_{2-6}$ alchil OR^a , C_{1-6} alchile, fenile, benzile, eteroarile ed eterociclo, in cui C_{1-6} alchile, fenile, eteroarile ed eterociclo sono inoltre sostituiti da 0, 1, 2 o 3 sostituenti selezionati tra alo, C_{1-4} alcoale, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-OC_{2-6}$ alchil OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$,



$N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}alchilNR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}alchilOR^a$; o R^9 è un anello monociclico saturo, parzialmente saturo o insaturo a 5, 6 o 7 elementi contenente 0, 1, 2, 3 o 4 atomi selezionati tra N, O e S, ma contenenti non più di un O o S, in cui gli atomi di carbonio disponibili dell'anello sono sostituiti da 0, 1 o 2 gruppi osso o tiosso, in cui l'anello è sostituito da 0, 1, 2, 3 o 4 sostituenti selezionati tra alo, $C_{1-4}aloalchile$, ciano, nitro, $-C(O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-OC_{2-6}alchilNR^aR^a$, $-OC_{2-6}alchilOR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}alchilNR^aR^a$ e $-NR^aC_{2-6}alchilOR^a$;

R^{10} è H, $C_{1-3}alchile$, $C_{1-3}aloalchile$, ciano, nitro, CO_2R^a , $C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-S(=O)R^b$, $S(=O)_2R^b$ o $S(=O)_2NR^aR^a$;

R^{11} è H o $C_{1-4}alchile$;

R^a è indipendentemente, in ciascun caso, H o R^b ; e

R^b è indipendentemente, in ciascun caso, fenile, benzile o $C_{1-6}alchile$, il fenile, benzile e $C_{1-6}alchile$ essendo sostituiti da 0, 1, 2 o 3 sostituenti selezionati tra alo, $C_{1-4}alchile$, $C_{1-3}aloalchile$, $-OC_{1-4}alchile$, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}alchile$, $-N(C_{1-4}alchil)(C_{1-4}alchile)$.

[00191] Forme di realizzazione preferite in relazione ai



composti di formula (V), formula (VI), formula (VII) e formula (III) sono le seguenti.

[00192] In una forma di realizzazione preferita, X^1 è $C(R^9)$. In un'ulteriore forma di realizzazione preferita, X^1 è $C(R^9)$ e X^2 è N. In un'ulteriore forma di realizzazione, X^1 è $C(R^9)$ e X^2 è $C(R^{10})$.

[00193] In un'altra forma di realizzazione, in combinazione con qualsiasi delle forme di realizzazione precedenti o seguenti, R^1 è fenile sostituito da 0 o 1 sostituyente R^2 , e il fenile è inoltre sostituito da 0, 1, 2 o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, nitro, ciano, C_{1-4} alchile, OC_{1-4} alchile, OC_{1-4} aloalchile, NHC_{1-4} alchile, $N(C_{1-4}$ alchil)(C_{1-4} alchile) e C_{1-4} aloalchile.

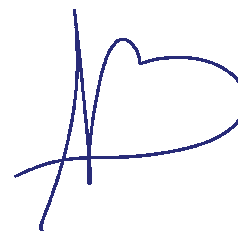
[00194] In un'altra forma di realizzazione, in combinazione con qualsiasi delle forme di realizzazione precedenti o seguenti, R^1 è fenile.

[00195] In un'altra forma di realizzazione, in combinazione con qualsiasi delle forme di realizzazione precedenti o seguenti, R^1 è fenile sostituito da R^2 , e il fenile è inoltre sostituito da 0, 1, 2 o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, nitro, ciano, C_{1-4} alchile, OC_{1-4} alchile, OC_{1-4} aloalchile, NHC_{1-4} alchile, $N(C_{1-4}$ alchil)(C_{1-4} alchile) e C_{1-4} aloalchile.

[00196] In un'altra forma di realizzazione, in una forma di realizzazione specifica, R^1 è selezionato tra 2-metilfenile, 2-clorofenile, 2-trifluorometilfenile, 2-fluorofenile e 2-metossifenile.

[00197] In un'altra forma di realizzazione specifica, R^1 è fenossi.

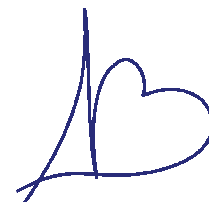
[00198] In un'altra forma di realizzazione specifica, R^1 è un



anello monociclico a 5, 6 o 7 elementi saturo, parzialmente saturo o insaturo, direttamente legato o legato all'ossigeno, contenente 1, 2, 3 o 4 atomi selezionati tra N, O e S, ma contenente non più di un O o S, in cui gli atomi di carbonio disponibili dell'anello sono sostituiti da 0, 1 o 2 gruppi osso o tiosso, in cui l'anello è sostituito da 0 o 1 sostituenti R^2 , e l'anello è inoltre sostituito da 0, 1, 2 o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, nitro, ciano, C_{1-4} alchile, OC_{1-4} alchile, OC_{1-4} aloalchile, NHC_{1-4} alchile, $N(C_{1-4}alchil)(C_{1-4}alchile)$ e $C_{1-4}aloalchile$.

[00199] In un'altra forma di realizzazione, in combinazione con qualsiasi delle forme di realizzazione precedenti o seguenti, R^1 è un anello monociclico a 5 o 6 elementi insaturo contenente 1, 2, 3 o 4 atomi selezionati tra N, O e S, ma contenente non più di un O o S, in cui l'anello è sostituito da 0 o 1 sostituenti R^2 , e l'anello è inoltre sostituito da 0, 1, 2 o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, nitro, ciano, C_{1-4} alchile, OC_{1-4} alchile, OC_{1-4} aloalchile, NHC_{1-4} alchile, $N(C_{1-4}alchil)(C_{1-4}alchile)$ e $C_{1-4}aloalchile$.

[00200] In un'altra forma di realizzazione, in combinazione con qualsiasi delle forme di realizzazione precedenti o seguenti, R^1 è un anello monociclico a 5 o 6 elementi insaturo contenente 1, 2, 3 o 4 atomi selezionati tra N, O e S, ma contenente non più di un O o S, in cui l'anello è sostituito da 0 o 1 sostituenti R^2 , e l'anello è inoltre sostituito da 1, 2 o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, nitro, ciano, C_{1-4} alchile, OC_{1-4} alchile, OC_{1-4} aloalchile, NHC_{1-4} alchile, $N(C_{1-4}alchil)(C_{1-4}alchile)$ e $C_{1-4}aloalchile$.



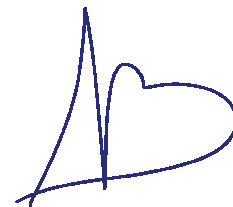
[00201] In un'altra forma di realizzazione, in combinazione con qualsiasi delle forme di realizzazione precedenti o seguenti, R^1 è un anello monociclico a 5 o 6 elementi insaturo contenente 1, 2, 3 o 4 atomi selezionati tra N, O e S.

[00202] In un'altra forma di realizzazione, in combinazione con qualsiasi delle forme di realizzazione precedenti o seguenti, R^1 è selezionato tra piridile e pirimidinile.

[00203] In un'ulteriore forma di realizzazione specifica, R^3 è selezionato tra alo, C_{1-4} alcoale, ciano, nitro, $-C(O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-OC_{2-6}$ alchil NR^aR^a , $-OC_{2-6}$ alchil OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}$ alchil NR^aR^a , $-NR^a$, C_{1-6} alchile, fenile, benzile, eteroarile ed eterociclo, in cui C_{1-6} alchile, fenile, benzile, eteroarile ed eterociclo sono inoltre sostituiti da 0, 1, 2 o 3 sostituenti selezionati tra C_{1-6} alcoale, OC_{1-6} alchile, Br, Cl, F, I e C_{1-6} alchile.

[00204] In un'altra forma di realizzazione specifica, R^3 è H.

[00205] In un'altra forma di realizzazione specifica, R^3 è selezionato tra F, Cl, C_{1-6} alchile, fenile, benzile, eteroarile ed eterociclo, in cui C_{1-6} alchile, fenile, benzile, eteroarile ed eterociclo sono inoltre sostituiti da 0, 1, 2 o 3 sostituenti selezionati tra C_{1-6} alcoale, OC_{1-6}



alchile, Br, Cl, F, I e C₁₋₆alchile.

[00206] In un'ulteriore forma di realizzazione, R⁵ è, indipendentemente, in ciascun caso, H, alo, C₁₋₆alchile, C₁₋₄aloalchile o C₁₋₆alchile sostituito da 1, 2 o 3 sostituenti selezionati tra alo, ciano, OH, OC₁₋₄alchile, C₁₋₄alchile, C₁₋₃aloalchile, OC₁₋₄alchile, NH₂, NHC₁₋₄alchile, N(C₁₋₄alchil)(C₁₋₄alchile); o entrambi i gruppi R⁵ formano insieme un C₃₋₆spiroalchile sostituito da 0, 1, 2 o 3 sostituenti selezionati tra alo, ciano, OC₁₋₄alchile, C₁₋₄alchile, C₁₋₃aloalchile, OC₁₋₄alchile, NH₂, NHC₁₋₄alchile, N(C₁₋₄alchil)(C₁₋₄alchile).

[00207] In un'altra forma di realizzazione, in combinazione con qualsiasi delle forme di realizzazione precedenti o seguenti, R⁵ è H.

[00208] In un'altra forma di realizzazione, in combinazione con qualsiasi delle forme di realizzazione precedenti o seguenti, un R⁵ è S-metile, l'altro è H.

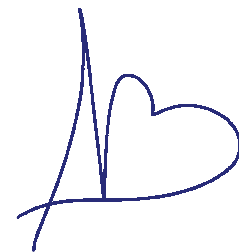
[00209] In un'altra forma di realizzazione, in combinazione con qualsiasi delle forme di realizzazione precedenti o seguenti, almeno un R⁵ è alo, C₁₋₆alchile, C₁₋₄aloalchile, o C₁₋₆alchile sostituito da 1, 2 o 3 sostituenti selezionati tra alo, ciano, OH, OC₁₋₄alchile, C₁₋₄alchile, C₁₋₃aloalchile, OC₁₋₄alchile, NH₂, NHC₁₋₄alchile, N(C₁₋₄alchile)(C₁₋₄alchile).

[00210] In una forma di realizzazione preferita, R⁶ è H.

[00211] In una forma di realizzazione preferita, R⁶ è F, Cl, ciano o nitro.

[00212] In una forma di realizzazione preferita, R⁷ è H.

[00213] In una forma di realizzazione preferita, R⁷ è F, Cl, ciano



o nitro.

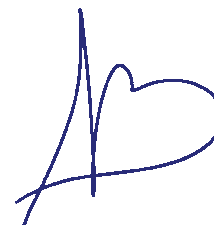
[00214] In una forma di realizzazione preferita, R^8 è selezionato tra H, CF_3 , C_{1-3} alchile, Br, Cl e F.

[00215] In una forma di realizzazione preferita, R^8 è selezionato tra H.

[00216] In una forma di realizzazione preferita, R^8 è selezionato tra CF_3 , C_{1-3} alchile, Br, Cl e F.

[00217] In una forma di realizzazione preferita, R^9 è H.

[00218] In una forma di realizzazione preferita, R^9 è selezionato tra alo, C_{1-4} aloalchile, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-OC_{2-6}$ alchil NR^aR^a , $-OC_{2-6}$ alchil OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}$ alchil NR^aR^a , $-NR^aC_{2-6}$ alchil OR^a , C_{1-6} alchile, fenile, benzile, eteroarile ed eterociclo, in cui il C_{1-6} alchile, fenile, benzile, eteroarile ed eterociclo sono inoltre sostituiti da 0, 1, 2 o 3 sostituenti selezionati tra alo, C_{1-4} aloalchile, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-OC_{2-6}$ alchil OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, -



$N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}alchilNR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}alchilOR^a$.

[00219] In un'altra forma di realizzazione, in combinazione con qualsiasi delle forme di realizzazione precedenti o seguenti, R^9 è un anello monociclico a 5, 6 o 7 elementi saturo, parzialmente saturo o insaturo contenente 0, 1, 2, 3 o 4 atomi selezionati tra N, O e S, ma contenente non più di un O o S, in cui gli atomi di carbonio disponibili dell'anello sono sostituiti da 0, 1 o 2 gruppi osso o tiosso, in cui l'anello è sostituito da 0, 1, 2, 3 o 4 sostituenti selezionati tra alo, $C_{1-4}aloalchile$, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-OC_{2-6}alchilNR^aR^a$, $-OC_{2-6}alchilOR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}alchilNR^aR^a$ e $-NR^aC_{2-6}alchilOR^a$.

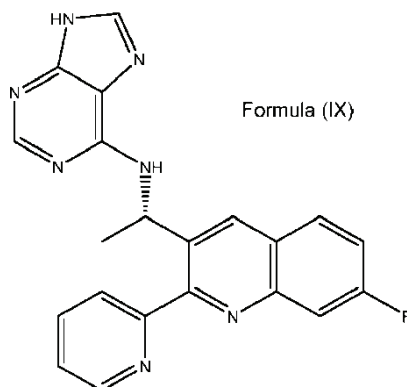
[00220] In un'altra forma di realizzazione, in combinazione con qualsiasi delle forme di realizzazione precedenti o seguenti, R^{10} è H.

[00221] In un'altra forma di realizzazione, in combinazione con qualsiasi delle forme di realizzazione precedenti o seguenti, R^{10} è ciano, nitro, CO_2R^a , $C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $S(=O)R^b$, $S(=O)_2R^b$ o $S(=O)_2NR^aR^a$.

[00222] In un'altra forma di realizzazione, in combinazione con

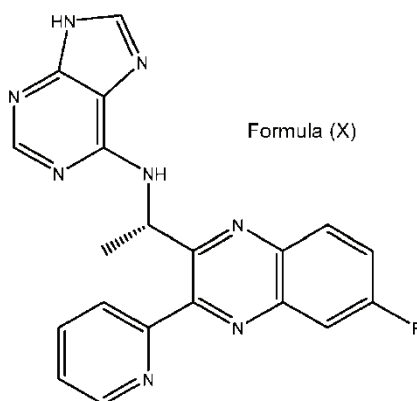
qualsiasi delle forme di realizzazione precedenti o seguenti, R¹¹ è H.

[00223] In una forma di realizzazione preferita, l'inibitore di PI3K è un inibitore di PI3K- δ , che è un composto di Formula (IX):



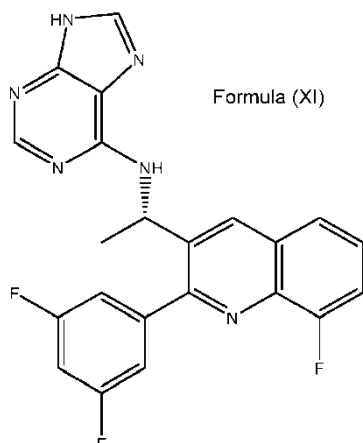
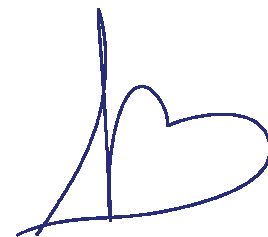
che è (S)-N-(1-(7-fluoro-2-(piridin-2-il)chinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-ammina, o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

[00224] In una forma di realizzazione preferita, l'inibitore di PI3K o l'inibitore di PI3K- δ è un composto di Formula (X):



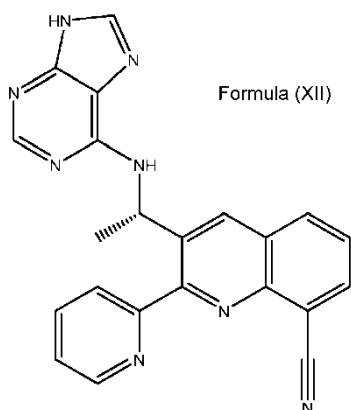
che è (S)-N-(1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)chinossalin-2-il)etil)-9H-purin-6-ammina, o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

[00225] In una forma di realizzazione preferita, l'inibitore di PI3K o l'inibitore di PI3K- δ è un composto di Formula (XI):



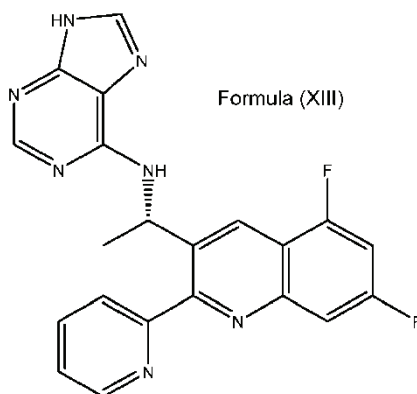
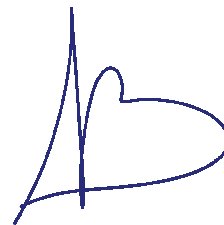
che è (*S*)-*N*-(1-(2-(3,5-difluorofenil)-8-fluorochinolin-3-il)etil)-9*H*-purin-6-ammina, o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

[00226] In una forma di realizzazione preferita, l'inibitore di PI3K o l'inibitore di PI3K- δ è un composto di Formula (XII):



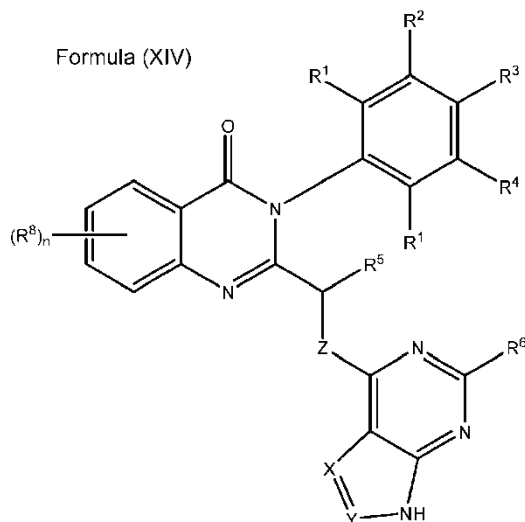
che è (*S*)-3-(1-((9*H*-purin-6-il)ammino)etil)-2-(piridin-2-il)chinolin-8-carbonitrile, o un suo sale farmaceuticamente accettabile

[00227] In una forma di realizzazione preferita, l'inibitore di PI3K o l'inibitore di PI3K- δ è un composto di Formula (XIII):



che è (S)-N-(1-(5,7-difluoro-2-(piridin-2-il)chinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-ammina, o un suo sale farmaceuticamente accettabile

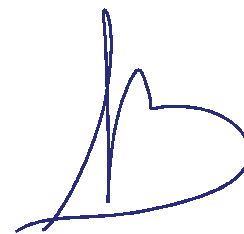
[00228] In una forma di realizzazione, l'inibitore di PI3K o l'inibitore di PI3K- δ è un composto selezionato dalle strutture divulgate nei brevetti U.S. N. 7.932.260 e 8.207.153. In una forma di realizzazione, l'inibitore di PI3K o l'inibitore di PI3K- δ è un composto di Formula (XIV):



in cui

X e Y, indipendentemente, sono N o CH;

Z è N-R⁷ o O;



R^1 sono uguali e sono idrogeno, alo o C_{1-3} alchile;

R^2 e R^3 , indipendentemente, sono idrogeno, alo, o C_{1-3} alchile;

R^4 è selezionato tra idrogeno, alo, OR^a , CN, C_{2-6} alchinile, $C(=O)R^a$, $C(=O)NR^aR^b$, C_{3-6} eterocicloalchile, C_{1-3} alchilen C_{3-6} eterocicloalchile, OC_{1-3} alchilen OR^a , OC_{1-3} alchilen NR^aR^b , OC_{1-3} alchilen C_{3-6} cicloalchile, OC_{3-6} eterocicloalchile, OC_{1-3} alchilen $C\equiv CH$, e OC_{1-3} alchilen $C(=O)NR^aR^b$;

R^5 è C_{1-3} alchile, CH_2CF_3 , fenile, $CH_2C\equiv CH$, C_{1-3} alchilen OR^c , C_{1-4} alchilen NR^aR^b , o C_{1-4} alchilene $NHC(=O)OR^a$,

R^6 è idrogeno, alo o NR^aR^b ;

R^7 è idrogeno o R^5 e R^7 sono presi insieme agli atomi a cui sono attaccati per formare un anello saturo a cinque o sei elementi;

R^8 è C_{1-3} alchile, alo, CF_3 , o CH_2C_{3-6} eterocicloalchile;

n è 0, 1 o 2;

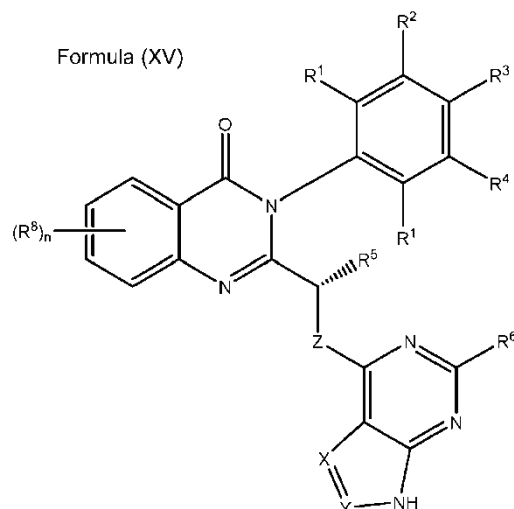
R^a è idrogeno, C_{1-4} alchile, o $CH_2C_6H_5$;

R^b è idrogeno o C_{1-3} alchile; e

R^c è idrogeno, C_{1-3} alchile, o alo,

in cui quando i gruppi R^1 sono diversi da idrogeno, R^2 e R^4 sono uguali; o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

[00229] In una forma di realizzazione preferita, l'inibitore di PI3K o l'inibitore di PI3K- δ è un enantiomero di Formula (XIV), come mostrato in Formula (XV):



in cui X, Y, Z, da R¹ fino a R⁸, R^a, R^b, R^c e n sono come definiti sopra per la Formula (XIV).

[00230] Le forme di realizzazione in relazione ai composti di Formula (XIV) e Formula (XV) sono le seguenti.

[00231] In varie forme di realizzazione che presentano una potenza aumentata rispetto ad altri composti, R⁸ è C₁₋₃alchile, F, Cl, o CF₃. In alternativa, in tali forme di realizzazione, n è 0 (in modo tale che non vi sia alcun sostituito R⁸). In alcune forme di realizzazione, n è 1, 2, 3, o 4.

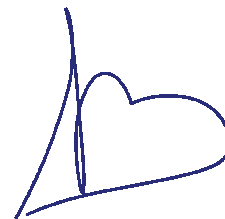
[00232] In altre forme di realizzazione che presentano tale potenza aumentata, X e Y, indipendentemente, sono N o CH. In un'ulteriore forma di realizzazione che presenta potenza aumentata, X è N e Y è CH. In alternativa, X e Y possono anche essere entrambi CH. In ulteriori forme di realizzazione che presentano potenza aumentata, R⁶ è idrogeno, alo o NH₂.

[00233] Inaspettatamente, la potenza verso PI3K- δ è

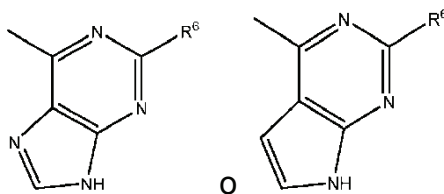
conservata quando R^1 è uguale. Nelle Formule strutturali (XIV) e (XV), R^2 e R^4 possono differire a condizione che R^1 sia H. Quando R^1 è H, la rotazione libera è inaspettatamente consentita attorno al legame che collega il sostituito dell'anello fenile all'anello chinazolina, e i composti vantaggiosamente non presentano atropisomeria (ossia, è evitata la formazione di diastereomeri multipli). In alternativa, R^2 e R^4 possono essere uguali in modo tale che i composti non presentino vantaggiosamente atropisomeria.

[00234] Come usato per quanto riguarda la Formula (XIV) e la Formula (XV), il termine "alchile" è definito come gruppi idrocarburici a catena lineare e ramificati contenenti il numero indicato di atomi di carbonio, ad esempio, metile, etile, e gruppi propile e butile a catena lineare e ramificati. I termini " C_{1-3} alchilene" e " C_{1-4} alchilene" sono definiti come gruppi idrocarburici contenenti il numero indicato di atomi di carbonio e un idrogeno in meno rispetto al gruppo alchile corrispondente. Il termine " C_{2-6} alchinile" è definito come un gruppo idrocarburico contenente il numero indicato di atomi di carbonio e un triplo legame carbonio-carbonio. Il termine " C_{3-6} cicloalchile" è definito come un gruppo idrocarburico ciclico contenente il numero indicato di atomi di carbonio. Il termine " C_{2-6} eterocicloalchile" è definito in modo simile a cicloalchile eccetto che l'anello contiene uno o due eteroatomi selezionati dal gruppo costituito da O, NR^a , e S. Il termine "alo" è definito come fluoro, bromo, cloro, e iodo.

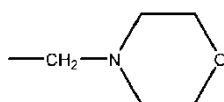
[00235] In forme di realizzazione preferite, Z è $N-R^7$, e il



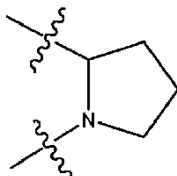
sistema ad anello biciclico contenente X e Y è:



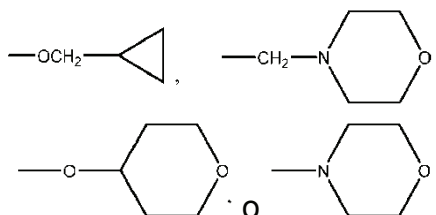
[00236] In altre forme di realizzazione preferite, R^1 è idrogeno, fluoro, cloro, metile, o



e R^2 è idrogeno, metile, cloro o fluoro; R^3 è idrogeno o fluoro; R^6 è NH_2 , idrogeno o fluoro; R^7 è idrogeno o R^5 e R^7 sono presi insieme per formare



R^8 è metile, trifluorometile, cloro o fluoro; R^4 è idrogeno, fluoro, cloro, OH, OCH_3 , $OCH_2C\equiv CH$, $O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $C(=O)CH_3$, $C=CH$, CN, $C(=O)NH_2$, $OCH_2C(=O)NH_2$, $O(CH_2)_2OCH_3$, $O(CH_2)_2N(CH_3)_2$,



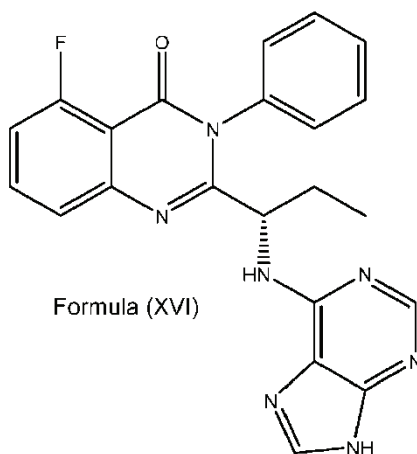
e R^5 è metile, etile, propile, fenile, CH_2OH , $CH_2OCH_2C_6H_5$, CH_2CF_3 , $CH_2OC(CH_3)_3$, $CH_2C\equiv CH$, $(CH_2)_3N(C_2H_5)_2$, $(CH_2)_3NH_2$, $(CH_2)_4NH_2$, $(CH_2)_3NHC(=O)OCH_2C_6H_5$, o $(CH_2)_4NHC(=O)OCH_2C_6H_5$; R^c è idrogeno, metile, fluoro o bromo; e n è 0 o 1. Preferibilmente, R^6 è



idrogeno.

[00237] In forme di realizzazione preferite che presentano tale potenza aumentata, n è 0 o 1; R^8 (se n è 1) è C_{1-3} alchile, F, Cl, o CF_3 ; R^6 è idrogeno; X è N e Y è CH o X e Y sono entrambi CH; Z è NH; R^1 sono uguali e sono idrogeno, alo o C_{1-3} alchile; e R^2 e R^3 , indipendentemente, sono idrogeno, alo, o C_{1-3} alchile. Preferibilmente, R^1 , R^2 , e R^3 sono idrogeno.

[00238] In una forma di realizzazione preferita, l'inibitore di PI3K o l'inibitore di PI3K- δ è idelalisib, noto anche come GS-1101 o CAL-101, con il nome chimico di (S)-2-(1-((9H-purin-6-il)ammino)propil)-5-fluoro-3-fenilchinazolin-4(3H)-one e la struttura chimica mostrata in Formula (XVI):



o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

[00239] In una forma di realizzazione, l'inibitore di PI3K o l'inibitore di PI3K- δ è 4(3H)-chinazolinone, 5-fluoro-3-fenil-2-[(1S)-1-(9H-purin-6-ilammino)propil]-5-fluoro-3-fenil-2-[(1S)-1-[(7 H-purin-6-il)ammino]propil]chinazolin-4(3H)-one o un suo sale farmaceuticamente

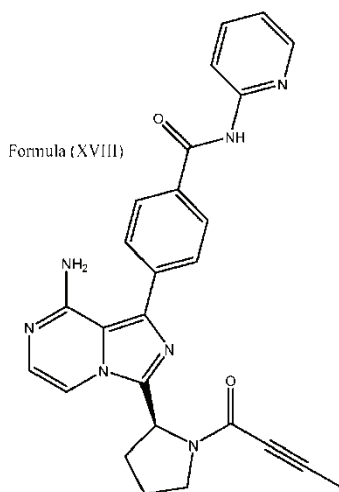
accettabile.

[00240] In una forma di realizzazione, l'inibitore di PI3K- δ è GS-9901. Altri inibitori di PI3K adatti per l'uso nella combinazione descritta con un inibitore di BTK includono anche, quelli descritti, per esempio, nel brevetto U.S. N. 8,193,182 e nelle domande pubblicate U.S. N. 2013/0267521; 2013/0053362; 2013/0029984; 2013/0029982; 2012/0184568; e 2012/0059000.

Inibitori di BTK

[00241] Le combinazioni, composizioni e/o kit per l'uso nell'invenzione comprendono un inibitore di BTK. L'inibitore di BTK è un composto di Formula XVIII o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

[00242] L'inibitore di BTK è un composto di Formula (XVIII):



o un suo sale farmaceuticamente accettabile. La preparazione di questo composto è descritta nella pubblicazione di domanda di brevetto internazionale N. WO 2013/010868 e nella pubblicazione di domanda di brevetto U.S. N. US 2014/0155385 A1. In breve, la Formula (XVIII) può essere preparata come segue.

[00243] (S)-4-(8-ammino-3-(1-(but-2-inoil)pirrolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzammide è stata realizzata a partire da (S)-4-(8-ammino-3-(pirrolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzammide e acido 2-butinoico come segue. A una soluzione di (S)-4-(8-ammino-3-(pirrolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzammide (19,7 mg, 0,049 mmol), trietilammina (20 mg, 0,197 mmol, 0,027 mL) acido 2-butinoico (4,12 mg, 0,049 mmol) in diclorometano (2 mL) è stato aggiunto HATU (18,75 mg, 0,049 mmol). La miscela è stata agitata per 30 min a temperatura ambiente. La miscela è stata lavata con acqua, essiccata su solfato di magnesio e concentrata sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa. Le frazioni contenenti il prodotto sono state raccolte e ridotte fino ad essiccazione per ottenere il composto del titolo (10,5 mg, 18,0%).

[00244] (S)-4-(8-ammino-3-(pirrolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzammide è stata preparata dai seguenti composti intermedi.

[00245] (a). (3-Cloropirazin-2-il)metanammia cloridrato è stata preparata come segue. Ad una soluzione di 3-cloropirazin-2-carbonitrile (160 g, 1,147 mol) in acido acetico (1,5 L) è stato aggiunto nichel Raney (50% sospensione in acqua, 70 g, 409 mmol). La miscela risultante è stata agitata sotto idrogeno a 4 bar a temperatura ambiente per tutta la notte. Il nichel Raney è stato rimosso mediante filtrazione su decalite e il filtrato è stato concentrato a pressione ridotta e fatto co-

evaporare con toluene. Il solido marrone rimanente è stato disciolto in etil acetato a 50 °C e raffreddato su un bagno di ghiaccio. Una soluzione di cloruro di idrogeno 2M in dietil etere (1 , 14 L) è stata aggiunta in 30 min. La miscela è stata lasciata agitare a temperatura ambiente durante il fine settimana. I cristalli sono stati raccolti mediante filtrazione, lavati con dietil etere ed essiccati a pressione ridotta a 40 °C. Il prodotto solido marrone ottenuto è stato disciolto in metanolo a 60 °C. La miscela è stata filtrata e parzialmente concentrata, raffreddata a temperatura ambiente ed è stato aggiunto dietil etere (1000 ml). La miscela è stata lasciata agitare a temperatura ambiente per tutta la notte. I solidi formati sono stati raccolti mediante filtrazione, lavati con dietil etere ed essiccati a pressione ridotta a 40 °C a dare 153,5 g di (3-cloropirazin-2-il)metanammina.cloridrato come un solido marrone (74,4%, contenuto 77%).

[00246] (b). (S)-benzil 2-((3-cloropirazin-2-il)metilcarbamoil)pirrolidin-1-carbossilato è stato preparato come segue. A una soluzione di (3-cloropirazin-2-il)metanammina HCl (9,57 g, 21,26 mmol, 40% in peso) e Z-Pro-OH (5,3 g, 21,26 mmol) in diclorometano (250 mL) è stata aggiunta trietilammina (11,85 mL, 85 mmol) e la miscela di reazione è stata raffreddata a 0 °C. Dopo 15 minuti di agitazione a 0 °C, è stato aggiunto HATU (8,49 g, 22,33 mmol). La miscela è stata agitata per 1 ora a 0 °C e successivamente per tutta la notte a temperatura ambiente. La miscela è stata lavata con soluzione di HCl 0,1 M, NaHCO₃ 5%, acqua e salamoia, essiccata su solfato di

sodio e concentrata sotto vuoto. Il prodotto è stato purificato usando cromatografia su gel di silice (eptano/etil acetato = 1/4 v/v%) a dare 5 g di (S)-benzil 2-((3-cloropirazin-2-il)metilcarbamoil)pirrolidin-1-carbossilato (62,7%).

[00247] (c). (S)-Benzil 2-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-1-carbossilato è stato preparato come segue. (S)-Benzil 2-((3-cloropirazin-2-il)metilcarbamoil)pirrolidin-1-carbossilato (20,94 mmol, 7,85 g) è stato disciolto in acetonitrile (75 ml), è stato aggiunto 1,3-dimetil-2-imidazolidinone (62,8 mmol, 6,9 ml, 7,17 g) e la miscela di reazione è stata raffreddata a 0 °C prima che POCl₃ (84 mmol, 7,81 ml, 12,84 g) fosse aggiunto goccia a goccia mentre la temperatura rimaneva intorno a 5 °C. La miscela di reazione è stata sottoposta a riflusso a 60-65 °C per tutta la notte. La miscela di reazione è stata versata con cautela in idrossido di ammonio 25% in acqua (250 ml)/ghiaccio tritato (500 ml) a dare una sospensione gialla (pH -8-9) che è stata agitata per 15 min finché non era più presente ghiaccio nella sospensione. È stato aggiunto etil acetato, gli strati sono stati separati e lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato (3x). Gli strati organici sono stati combinati e lavati con salamoia, essiccati su solfato di sodio, filtrati e fatti evaporare a dare 7,5 g di prodotto grezzo. Il prodotto grezzo è stato purificato usando cromatografia su gel di silice (eptano/etil acetato = 1/4 v/v%) a dare 6,6 g di (S)-benzil 2-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-1-carbossilato (88%).

[00248] (d). (S)-Benzil 2-(1-bromo-8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-

3-il)pirrolidin-1-carbossilato è stato preparato come segue. N-bromosuccinimide (24,69 mmol, 4,4 g) è stata aggiunta a una soluzione agitata di (S)-benzil 2-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-1-carbossilato (24,94 mmol, 8,9 g) in DMF (145 mL). La reazione è stata agitata per 3 ore a temperatura ambiente. La miscela è stata versata (lentamente) in una miscela agitata di acqua (145 mL), etil acetato (145 mL) e salamoia (145 mL). La miscela è stata successivamente trasferita in un imbuto separatore ed estratta. Lo strato acquoso è stato estratto con 2x145 mL di etil acetato. Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua 3x300 mL, 300 mL di salamoia, essiccati su solfato di sodio, filtrati e fatti evaporare. Il prodotto è stato purificato usando cromatografia su gel di silice (etil acetato/eptano = 3/1 v/v%) a dare 8,95 g di (S)-benzil 2-(1-bromo-8-cloroimidazo[1,5-a]pirazina-3-il)pirrolidin-1-carbossilato (82,3%).

[00249] (e). (S)-Benzil 2-(8-ammino-1-bromoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-1-carbossilato è stato preparato come segue. (S)-Benzil 2-(8-ammino-1-bromoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-1-carbossilato (20,54 mmol, 8,95 g) è stato sospeso in 2-propanolo (113 ml) in un recipiente a pressione. Il 2-propanolo (50 ml) è stato raffreddato a -78 °C in un pallone pre-pesato (con tappo e barra di agitazione) e il gas di ammoniaca (646 mmol, 11 g) è stato condotto attraverso per 15 minuti. La soluzione risultante è stata aggiunta alla sospensione nel recipiente a pressione. Il recipiente è stato chiuso e agitato a temperatura ambiente ed è stato osservato un leggero

aumento della pressione. Successivamente, la sospensione è stata riscaldata a 110 °C, il che ha indotto una pressione aumentata a 4,5 bar. La soluzione limpida è stata agitata a 110 °C, 4,5 bar per tutta la notte. Dopo 18 ore la pressione era rimasta a 4 bar. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto, il residuo è stato sospeso in etil acetato e successivamente lavato con acqua. Gli strati sono stati separati e lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato. Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua, soluzione satura di cloruro di sodio, essiccati su solfato di sodio e concentrati a dare 7,35 g di (S)-benzil 2-(8-ammino-1-bromoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-1-carbossilato (86%).

[00250] (S)-4-(8-Ammino-3-(pirrolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzammide è stata preparata come segue.

[00251] (a). (S)-benzil 2-(8-ammino-1-(4-(piridin-2-ilcarbamoil)fenil)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-1-carbossilato è stato preparato come segue. (S)-benzil 2-(8-ammino-1-bromoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-1-carbossilato (0,237 mmol, 98,5 mg) e acido 4-(piridin-2-il-amminocarbonil)benzenboronico (0,260 mmol, 63,0 mg) sono stati sospesi in una miscela di soluzione acquosa di carbonato di potassio 2N (2,37 mmol, 1,18 ml) e diossano (2,96 mL). L'azoto è stato fatto gorgogliare attraverso la miscela, seguito dall'aggiunta di 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene palladio (ii) cloruro (0,059 mmol, 47,8 mg). La miscela di reazione è stata riscaldata per 20 minuti a 140 °C nel microonde. L'acqua è stata aggiunta alla miscela di

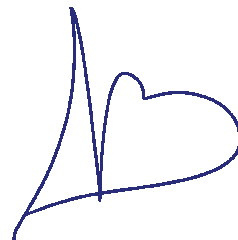
reazione, seguita da un'estrazione con etil acetato (2x). Lo strato organico combinato è stato lavato con salamoia, essiccato su solfato di magnesio e fatto evaporare. Il prodotto è stato purificato utilizzando gel di silice e diclorometano/metanolo = 9/1 v/v% come eluente per ottenere 97,1 mg di (S)-benzil 2-(8-ammino-1-(4-(piridin-2-ilcarbamoil)fenil)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-1-carbossilato (77%).

[00252] (b). (S)-4-(8-Ammino-3-(pirrolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzammide è stata preparata come segue. A (S)-benzil 2-(8-ammino-1-(4-(piridin-2-ilcarbamoil)fenil)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-1-carbossilato (0,146 mmol, 78 mg) è stata aggiunta una soluzione di acido bromidrico/acido acetico 33% (1 1,26 mmol, 2 ml) e la miscela è stata lasciata a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela è stata diluita con acqua ed estratta con diclorometano. La fase acquosa è stata neutralizzata usando una soluzione di idrossido di sodio 2N, e successivamente estratta con diclorometano. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di magnesio, filtrato e fatto evaporare a dare 34 mg di (S)-4-(8-Amino-3-(pirrolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzammide (58%).

[00253] In una forma di realizzazione preferita, l'inibitore di BTK è (S)-4-(8-ammino-3-(1-(but-2-inoil)pirrolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzammide o suo sale farmaceuticamente accettabile.

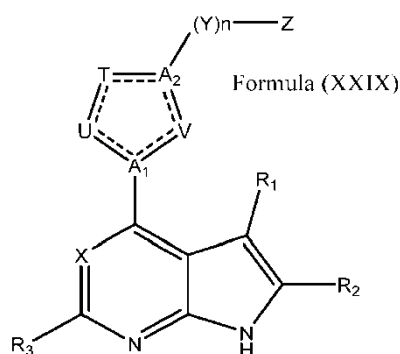
Inibitori di JAK-2

[00254] In alcune forme di realizzazione, le combinazioni,



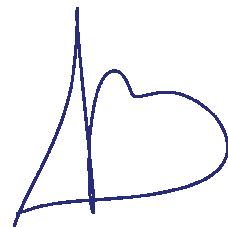
composizioni e kit per l'uso nell'invenzione includono un inibitore di JAK, per esempio un inibitore di JAK-2. In alcune forme di realizzazione, i composti forniti nel presente documento sono selettivi per JAK-2, in quanto i composti si legano o interagiscono con JAK-2 a concentrazioni sostanzialmente inferiori rispetto a quelli che si legano o interagiscono con altri recettori JAK, incluso il recettore JAK-3. In alcune forme di realizzazione, i composti si legano al recettore JAK-3 a una costante di legame almeno una concentrazione circa 2 volte superiore, una concentrazione circa 3 volte superiore, una concentrazione circa 5 volte superiore, una concentrazione circa 10 volte superiore, una concentrazione circa 20 volte superiore, una concentrazione circa 30 volte superiore, una concentrazione circa 50 volte superiore, una concentrazione circa 100 volte superiore, una concentrazione circa 200 volte superiore, una concentrazione circa 300 volte superiore, o una concentrazione circa 500 volte superiore.

[00255] In una forma di realizzazione preferita, l'inibitore di JAK-2 è un composto di Formula (XXIX):



incluso un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui:

A¹ e A² sono indipendentemente selezionati tra C e N;



T, U e V sono indipendentemente selezionati tra O, S, N, CR⁵,
e NR⁶;

in cui l'anello a 5 elementi formato da A¹, A², U, T e V è
aromatico;

X è N o CR⁴;

Y è C₁₋₈ alchilene, C₂₋₈ alchenilene, C₂₋₈ alchinilene, (CR¹¹R¹²)_p-
(C₃₋₁₀ cicloalchilene)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_p-(arilene)-(CR¹¹R¹²)_q,
(CR¹¹R¹²)_p-(C₁₋₁₀ eterocicloalchilene)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_p-
(eteroarilene)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pO(CR¹¹R¹²)_q,
(CR¹¹R¹²)_pS(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pC(O)(CR¹¹R¹²)_q,
(CR¹¹R¹²)_pC(O)NR^c(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pC(O)O(CR¹¹R¹²)_q,
(CR¹¹R¹²)_pOC(O)(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pOC(O)NR^c(CR¹¹R¹²)_q,
(CR¹¹R¹²)_pNR^c(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pNR^cC(O)NR^d(CR¹¹R¹²)_q,
(CR¹¹R¹²)_pS(O)(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pS(O)NR^c(CR¹¹R¹²)_q,
(CR¹¹R¹²)_pS(O)₂(CR¹¹R¹²)_q, o (CR¹¹R¹²)_pS(O)₂NR^c(CR¹¹R¹²)_q, in cui
detto C₁₋₈ alchilene, C₂₋₈ alchenilene, C₂₋₈ alchinilene, cicloalchilene,
arilene, eterocicloalchilene o eteroarilene, è facoltativamente sostituito
con 1, 2 o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra -D¹-D²-D³-D⁴;

Z è H, alo, C₁₋₄ alchile, C₂₋₄ alchenile, C₂₋₄ alchinile, C₁₋₄
aloalchile, alosolfanile, C₁₋₄ idrossialchile, Ci-4 cianoalchile, =C-Rⁱ, =N-
Rⁱ, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b,
OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a,
C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b,
NR^cS(O)₂R^b, C(=NOH)R^b, C(=NO(C₁₋₆ alchil)R^b, e S(O)₂NR^cR^d in cui



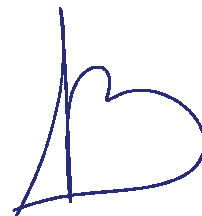
detto C_{1-8} alchile, C_{2-8} alchenile, o C_{2-8} alchinile, è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, C_{1-4} alchile, C_{2-4} alchenile, C_{2-4} alchinile, C_{1-4} aloalchile, alosolfanile, C_{1-4} idrossialchile, C_{1-4} cianoalchile, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^i)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $C(=NOH)R^b$, $C(=NO(C_{1-6} \text{ alchil})R^b$, e $S(O)_2NR^cR^d$;

in cui quando Z è H, n è 1;

o la porzione funzionale $-(Y)_n-Z$ è presa insieme a i) A^2 a cui la porzione funzionale è attaccata, ii) R^5 o R^6 di T o V, e iii) l'atomo C o N a cui R^5 o R^6 di T o V è attaccato per formare un anello arile, cicloalchile, eteroarile o eterocicloalchile da 4 a 20 elementi fuso all'anello a 5 elementi formato da A^1 , A^2 , U, T, e V, in cui detto anello arile, cicloalchile, eteroarile, o eterocicloalchile da 4 a 20 elementi è facoltativamente sostituito da 1, 2, 3, 4, o 5 sostituenti indipendentemente selezionati tra $-(W)_m-Q$;

W è C_{1-8} alchilenile, C_{2-8} alchenilenile, C_{2-8} alchinilenile, O, S, $C(O)$, $C(O)NR^c$, $C(O)O$, $OC(O)$, $OC(O)NR^c$, NR^c , $NR^cC(O)NR^d$, $S(O)$, $S(O)NR^c$, $S(O)_2$, o $S(O)_2NR^c$;

Q è H, alo, CN, NO_2 , C_{1-8} alchile, C_{2-8} alchenile, C_{2-8} alchinile, C_{1-8} aloalchile, alosolfanile, arile, cicloalchile, eteroarile, o eterocicloalchile, in cui detto C_{1-8} alchile, C_{2-8} alchenile, C_{2-8} alchinile, C_{1-8} aloalchile, arile, cicloalchile, eteroarile, o eterocicloalchile è

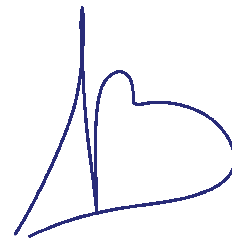


facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, C₁₋₄ alchile, C₂₋₄ alchenile, C₂₋₄ alchinile, C₁₋₄ aloalchile, alosolfanile, C₁₋₄ idrossialchile, C₁₋₄ cianoalchile, Cy², CN, NO₂, OR^{a'}, SR^{a'}, C(O)R^{b'}, C(O)NR^{c'R^{d'}}, C(O)OR^{a'}, OC(O)R^{b'}, OC(O)NR^{c'R^{d'}}, NR^{c'R^{d'}}, NR^{c'}C(O)R^{b'}, NR^{c'}C(O)NR^{c'R^{d'}}, NR^{c'}C(O)OR^{a'}, S(O)R^{b'}, S(O)NR^{c'R^{d'}}, S(O)₂R^{b'}, NR^{c'}S(O)₂R^{b'}, e S(O)₂NR^{c'R^{d'}};

Cy¹ e Cy² sono indipendentemente selezionati tra arile, eteroarile, cicloalchile ed eterocicloalchile, ciascuno facoltativamente sostituito da 1, 2, 3, 4 o 5 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, C₁₋₄ alchile, C₂₋₄ alchenile, C₂₋₄ alchinile, C₁₋₄ aloalchile, alosolfanile, C₁₋₄ idrossialchile, C₁₋₄ cianoalchile, CN, NO₂, OR^{a''}, SR^{a''}, C(O)R^{b''}, C(O)NR^{c''R^{d''}}, C(O)OR^{a''}, OC(O)R^{b''}OC(O)NR^{c''R^{d''}}, NR^{c''R^{d''}}, NR^{c''}C(O)R^{b''}, NR^{c''}C(O)OR^{a''}, NR^{c''}S(O)R^{b''}, NR^{c''}S(O)₂R^{b''}, S(O)R^{b''}, S(O)NR^{c''R^{d''}}, S(O)₂R^{b''}, e S(O)₂NR^{c''R^{d''}};

R¹, R², R³, e R⁴ sono indipendentemente selezionati tra H, alo, C₁₋₄ alchile, C₂₋₄ alchenile, C₂₋₄ alchinile, C₁₋₄ aloalchile, alosolfanile, arile, cicloalchile, eteroarile, eterocicloalchile, CN, NO₂, OR⁷, SR⁷, C(O)R⁸, C(O)NR^{9R¹⁰}, C(O)OR⁷OC(O)R⁸, OC(O)NR^{9R¹⁰}, NR^{9R¹⁰}, NR⁹C(O)R⁸, NR^cC(O)OR⁷, S(O)R⁸, S(O)NR^{9R¹⁰}, S(O)₂R⁸, NR⁹S(O)₂R⁸, e S(O)₂NR^{9R¹⁰};

R⁵ è selezionato tra H, alo, C₁₋₄ alchile, C₂₋₄ alchenile, C₂₋₄ alchinile, C₁₋₄ aloalchile, alosolfanile, CN, NO₂, OR⁷, SR⁷, C(O)R⁸, C(O)NR^{9R¹⁰}, C(O)OR⁷, OC(O)R⁸, OC(O)NR^{9R¹⁰}, NR^{9R¹⁰}, NR⁹C(O)R⁸, NR⁹C(O)OR⁷, S(O)R⁸, S(O)NR^{9R¹⁰}, S(O)₂R⁸, NR⁹S(O)₂R⁸ e



$S(O)_2NR^9R^{10}$;

R^6 è selezionato tra H, C_{1-4} alchile, C_{2-4} alchenile, C_{2-4} alchinile, C_{1-4} alchinile, OR^7 , $C(O)R^8$, $C(O)NR^9R^{10}$, $C(O)OR^7$, $S(O)R^8$, $S(O)NR^9R^{10}$, $S(O)_2R^8$ e $S(O)_2NR^9R^{10}$;

R^7 è selezionato tra H, C_{1-6} alchile, C_{1-6} aloalchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, arile, cicloalchile, eteroarile, eterocicloalchile, arilalchile, eteroarilalchile, cicloalchilalchile ed eterocicloalchilalchile;

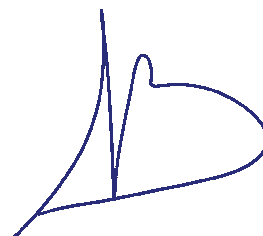
R^8 è selezionato tra H, C_{1-6} alchile, C_{1-6} aloalchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, arile, cicloalchile, eteroarile, eterocicloalchile, arilalchile, eteroarilalchile, cicloalchilalchile ed eterocicloalchilalchile;

R^9 e R^{10} sono indipendentemente selezionati tra H, C_{1-10} alchile, C_{1-6} aloalchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, C_{1-6} alchilcarbonile, arilcarbonile, C_{1-6} alchilsolfonile, arilsolfonile, arile, eteroarile, cicloalchile, eterocicloalchile, arilalchile, eteroarilalchile, cicloalchilalchile ed eterocicloalchilalchile;

o R^9 e R^{10} insieme all'atomo di N al quale sono attaccati formano un gruppo eterocicloalchile a 4, 5, 6, o 7 elementi;

R^{11} e R^{12} sono indipendentemente selezionati tra H e $-E^1-E^2-E^3-E^4$;

D^1 ed E^1 sono indipendentemente assenti o indipendentemente selezionati tra C_{1-6} alchilene, C_{2-6} alchenilene, C_{2-6} alchinilene, arilene, cicloalchilene, eteroarilene ed eterocicloalchilene, in cui ciascuno di C_{1-6} alchilene, C_{2-6} alchenilene, C_{2-6} alchinilene, arilene, cicloalchilene, eteroarilene ed eterocicloalchilene è facoltativamente sostituito da 1, 2



o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, CN, NO₂, N₃, SCN, OH, C₁₋₆ alchile, C₁₋₆ aloalchile, C₂₋₈ alcossialchile, C₁₋₆ alcossi, C₁₋₆ aloalcossi, ammino, C₁₋₆ alchilammino e C₂₋₈ dialchilammino;

D² ed E² sono assenti o indipendentemente selezionati tra C₁₋₆ alchilene, C₂₋₆ alchenilene, C₂₋₆ alchinilene, (C₁₋₆ alchilene)_r-O-(C₁₋₆ alchilene)_s, (C₁₋₆ alchilene)_r-S-(C₁₋₆ alchilene)_s, (C₁₋₆ alchilene)_s, -NR^e-(C₁₋₆ alchilene)_s, (C₁₋₆ alchilene)_r-CO-(C₁₋₆ alchilene)_s, (C₁₋₆ alchilene)_r-COO-(C₁₋₆ alchilene)_s, (C₁₋₆ alchilene)_r-CONR^e-(C₁₋₆ alchilene)_s, (C₁₋₆ alchilene)_r-SO-(C₁₋₆ alchilene)_s, (C₁₋₆ alchilene)_r-SO₂-(C₁₋₆ alchilene)_s, (C₁₋₆ alchilene)_r-SONR^e-(C₁₋₆ alchilene)_s, e (C₁₋₆ alchilene)_r-NR^eCONR^f-(C₁₋₆ alchilene)_s, in cui ciascuno di C₁₋₆ alchilene, C₂₋₆ alchenilene e C₂₋₆ alchinilene è facoltativamente sostituito da 1, 2 o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, CN, NO₂, N₃, SCN, OH, C₁₋₆ alchile, C₁₋₆ aloalchile, C₂₋₈ alcossialchile, C₁₋₆ alcossi, C₁₋₆ aloalcossi, ammino, C₁₋₆ alchilammino e C₂₋₈ dialchilammino;

D³ ed E³ sono indipendentemente assenti o indipendentemente selezionati tra C₁₋₆ alchilene, C₂₋₆ alchenilene, C₂₋₆ alchinilene, arilene, cicloalchilene, eteroarilene ed eterocicloalchilene, in cui ciascuno di C₁₋₆ alchilene, C₂₋₆ alchenilene, C₂₋₆ alchinilene, arilene, cicloalchilene, eteroarilene ed eterocicloalchilene è facoltativamente sostituito da 1, 2 o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, CN, NO₂, N₃, SCN, OH, C₁₋₆ alchile, C₁₋₆ aloalchile, C₂₋₈ alcossialchile, C₁₋₆ alcossi, C₁₋₆ aloalcossi, ammino, C₁₋₆ alchilammino e C₂₋₈ dialchilammino;

D⁴ ed E⁴ sono indipendentemente selezionati tra H, alo, C₁₋₄

alchile, C₂₋₄ alchenile, C₂₋₄ alchinile, C₁₋₄ aloalchile, alosolfanile, C₁₋₄ idrossialchile, C₁₋₄ cianoalchile, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b, C(=NOH)R^b, C(=NO(C₁₋₆ alchil))R^b, e S(O)₂NR^cR^d, in cui detto C₁₋₈alchile, C₂₋₈alchenile, o C₂₋₈alchinile, è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, C₁₋₄ alchile, C₂₋₄ alchenile, C₂₋₄ alchinile, C₁₋₄ aloalchile, alosolfanile, C₁₋₄ idrossialchile, C₁₋₄ cianoalchile, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(NRⁱ)NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b, C(=NOH)R^b, C(=NO(C₁₋₆ alchil))R^b, e S(O)₂NR^cR^d;

R^a è selezionato tra H, Cy¹, -(C₁₋₆ alchil)-Cy¹, C₁₋₆ alchile, C₁₋₆ aloalchile, C₂₋₆ alchenile e C₂₋₆ alchinile, in cui detto C₁₋₆ alchile, C₁₋₆ aloalchile, C₂₋₆ alchenile, o C₂₋₆ alchinile è facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra OH, CN, ammino, alo, C₁₋₆ alchile, C₁₋₆ aloalchile, alosolfanile, arile, arilalchile, eteroarile, eteroarilalchile, cicloalchile ed eterocicloalchile;

R^b è selezionato tra H, Cy¹, -(C₁₋₆ alchil)-Cy¹, C₁₋₆ alchile, C₁₋₆ aloalchile, C₂₋₆ alchenile e C₂₋₆ alchinile, in cui detto C₁₋₆ alchile, C₁₋₆ aloalchile, C₂₋₆ alchenile, o C₂₋₆ alchinile è facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra OH, CN, ammino, alo, C₁₋₆ alchile, C₁₋₆ aloalchile, C₁₋₆ aloalchile, alosolfanile,

arile, arilalchile, eteroarile, eteroarilalchile, cicloalchile ed eterocicloalchile;

$R^{a'}$ e $R^{a''}$ sono indipendentemente selezionati tra H, C_{1-6} alchile, C_{1-6} aloalchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, arile, cicloalchile, eteroarile, eterocicloalchile, arilalchile, eteroarilalchile, cicloalchilalchile ed eterocicloalchilalchile, in cui detto C_{1-6} alchile, C_{1-6} aloalchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, arile, cicloalchile, eteroarile, eterocicloalchile, arilalchile, eteroarilalchile, cicloalchilalchile o eterocicloalchilalchile è facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra OH, CN, ammino, alo, C_{1-6} alchile, C_{1-6} aloalchile, alosolfanile, arile, arilalchile, eteroarile, eteroarilalchile, cicloalchile ed eterocicloalchile;

$R^{b'}$ e $R^{b''}$ sono indipendentemente selezionati tra H, C_{1-6} alchile, C_{1-6} aloalchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, arile, cicloalchile, eteroarile, eterocicloalchile, arilalchile, eteroarilalchile, cicloalchilalchile ed eterocicloalchilalchile, in cui detto C_{1-6} alchile, C_{1-6} aloalchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, arile, cicloalchile, eteroarile, eterocicloalchile, arilalchile, eteroarilalchile, cicloalchilalchile o eterocicloalchilalchile è facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra OH, CN, ammino, alo, C_{1-6} alchile, C_{1-6} aloalchile, C_{1-6} aloalchile, alosolfanile, arile, arilalchile, eteroarile, eteroarilalchile, cicloalchile ed eterocicloalchile;

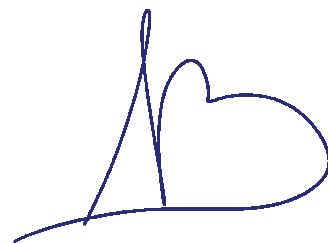
R^c e R^d sono indipendentemente selezionati tra H, Cy^1 , $-(C_{1-6}$ alchil)- Cy^1 , C_{1-10} alchile, C_{1-6} aloalchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, in

cui detto C₁₋₁₀ alchile, C₁₋₆ aloalchile, C₂₋₆ alchenile o C₂₋₆ alchinile, è facoltativamente sostituito con 1, 2 o 3 sostituenti selezionati indipendentemente tra Cy¹, -(C₁₋₆ alchil)-Cy¹, OH, CN, ammino, alo, C₁₋₆ alchile, C₁₋₆ aloalchile, C₁₋₆ aloalchile e alosolfanile;

o R^c e R^d insieme all'atomo di N a cui sono attaccati formano un gruppo eterocicloalchile a 4, 5, 6 o 7 elementi facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra Cy¹, -(C₁₋₆ alchil)-Cy¹, OH, CN, ammino, alo, C₁₋₆ alchile, C₁₋₆ aloalchile, C₁₋₆ aloalchile e alosolfanile;

R^c e R^d sono indipendentemente selezionati tra H, C₁₋₁₀ alchile, C₁₋₆ aloalchile, C₂₋₆ alchenile, C₂₋₆ alchinile, arile, eteroarile, cicloalchile, eterocicloalchile, arilalchile, eteroarilalchile, cicloalchilalchile ed eterocicloalchilalchile, in cui detto C₁₋₁₀ alchile, C₁₋₆ aloalchile, C₂₋₆ alchenile, C₂₋₆ alchinile, arile, eteroarile, cicloalchile, eterocicloalchile, arilalchile, eteroarilalchile, cicloalchilalchile o eterocicloalchilalchile è facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra OH, CN, ammino, alo, C₁₋₆ alchile, C₁₋₆ aloalchile, C₁₋₆ aloalchile, alosolfanile, arile, arilalchile, eteroarile, eteroarilalchile, cicloalchile ed eterocicloalchile;

o R^c e R^d insieme all'atomo di N a cui sono attaccati formano un gruppo eterocicloalchile a 4, 5, 6 o 7 elementi facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra OH, CN, ammino, alo, C₁₋₆ alchile, C₁₋₆ aloalchile, C₁₋₆ aloalchile, alosolfanile, arile, arilalchile, eteroarile, eteroarilalchile, cicloalchile ed



eterocicloalchile;

R^c e R^d sono indipendentemente selezionati tra H, C_{1-10} alchile, C_{1-6} aloalchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, arile, eteroarile, cicloalchile, eterocicloalchile, arilalchile, eteroarilalchile, cicloalchilalchile ed eterocicloalchilalchile, in cui detto C_{1-10} alchile, C_{1-6} aloalchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, arile, eteroarile, cicloalchile, eterocicloalchile, arilalchile, eteroarilalchile, cicloalchilalchile o eterocicloalchilalchile è facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra OH, CN, ammino, alo, C_{1-6} alchile, C_{1-6} aloalchile, C_{1-6} aloalchile, alosolfanile, arile, arilalchile, eteroarile, eteroarilalchile, cicloalchile ed eterocicloalchile;

o R^c e R^d insieme all'atomo di N a cui sono attaccati formano un gruppo eterocicloalchile a 4, 5, 6 o 7 elementi facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra OH, CN, ammino, alo, C_{1-6} alchile, C_{1-6} aloalchile, C_{1-6} aloalchile, alosolfanile, arile, arilalchile, eteroarile, eteroarilalchile, cicloalchile ed eterocicloalchile;

R^i è H, CN, NO_2 , o C_{1-6} alchile;

R^e e R^f sono indipendentemente selezionati tra H e C_{1-6} alchile;

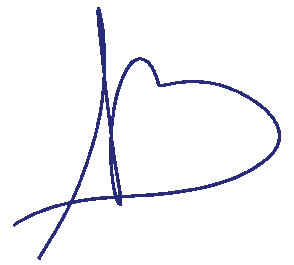
R^i è H, CN o NO_2 ;

m è 0 o 1;

n è 0 o 1;

p è 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

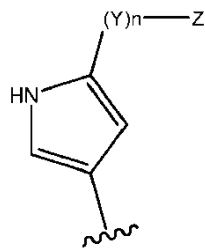
q è 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;



r è 0 o 1; e

s è 0 o 1.

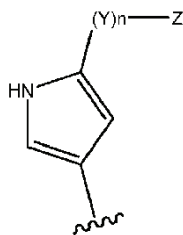
[00256] In alcune forme di realizzazione, quando X è N, n è 1, e la porzione funzionale formata da A^1 , A^2 , U, T, V, e $-(Y)_n-Z$ ha la formula:



allora Y è diverso da $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$.

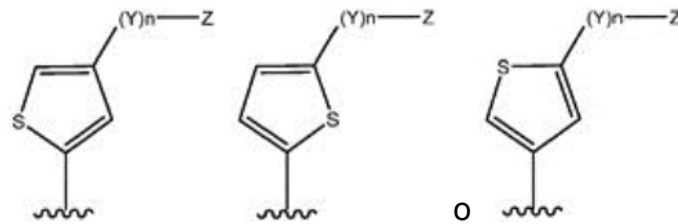
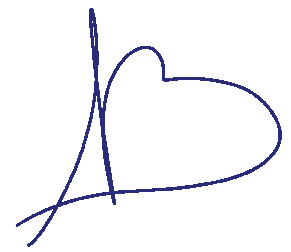
[00257] In alcune forme di realizzazione, quando X è N, l'anello a 5 elementi formato da A^1 , A^2 , U, T, e V è diverso da pirrolile.

[00258] In alcune forme di realizzazione, quando X è CH, n è 1, e la porzione funzionale formata da A^1 , A^2 , U, T, V, e $-(Y)_n-Z$ ha la formula:



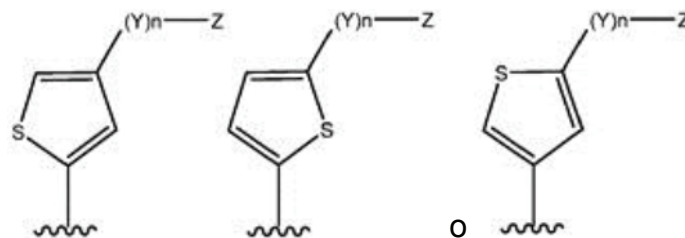
allora $-(Y)_n-Z$ è diverso da COOH.

[00259] In alcune forme di realizzazione, quando X è CH o C-alo, R^1 , R^2 , e R^3 sono ciascuno H, n è 1, e la porzione funzionale formata da A^1 , A^2 , U, T, V, e $-(Y)_n-Z$ ha la formula:



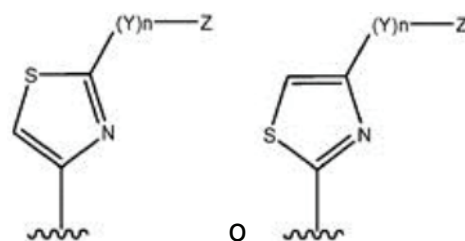
allora Y è diverso da $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ o $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$.

[00260] In alcune forme di realizzazione, quando X è CH o C-alo, R^1 , R^2 , e R^3 sono ciascuno H, n è 0, e la porzione funzionale formata da A^1 , A^2 , U, T, V, e $-(Y)_n-Z$ ha la formula:



allora Z è diverso da CN, alo, o C_{1-4} alchile.

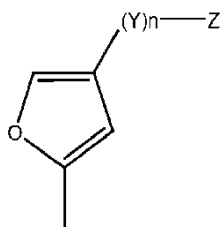
[00261] In alcune forme di realizzazione, quando X è CH o C-alo, R^1 , R^2 , e R^3 sono ciascuno H, n è 1, e la porzione funzionale formata da A^1 , A^2 , U, T, V, e $-(Y)_n-Z$ ha la formula:



allora Y è diverso da $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ o $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$.

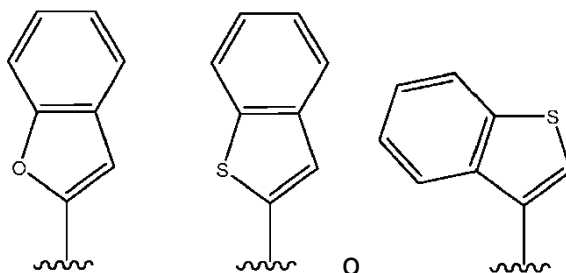
[00262] In alcune forme di realizzazione, quando X è CH o C-alo, R^1 , R^2 , e R^3 sono ciascuno H, n è 1, e la porzione funzionale

formata da A^1 , A^2 , U, T, V, e $-(Y)_n-Z$ ha la formula:



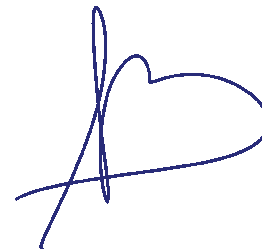
allora Y è diverso da $(CR^{11}R^{12})_pNR^c(CR^{11}R^{12})_q$.

[00263] In alcune forme di realizzazione, quando X è CH o C-alo e R^1 , R^2 , e R^3 sono ciascuno H, allora la porzione funzionale formata da A^1 , A^2 , U, T, V, e $-(Y)_n-Z$ ha una formula diversa da:



[00264] In alcune forme di realizzazione:

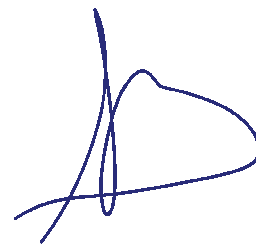
Z è H, alo, CN, NO_2 , C_{1-8} alchile, C_{2-8} alchenile, C_{2-8} alchinile, C_{1-8} aloalchile, arile, cicloalchile, eteroarile, o eterocicloalchile, in cui detto C_{1-8} alchile, C_{2-8} alchenile, C_{2-8} alchinile, C_{1-8} aloalchile, arile, cicloalchile, eteroarile, o eterocicloalchile è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, C_{1-4} alchile, C_{2-4} alchenile, C_{2-4} alchinile, C_{1-4} aloalchile, C_{1-4} idrossialchile, C_{1-4} cianoalchile, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^i)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, e $S(O)_2NR^cR^d$;



Q è H, alo, CN, NO₂, C₁₋₈ alchile, C₂₋₈ alchenile, C₂₋₈ alchinile, C₁₋₈ aloalchile, arile, cicloalchile, eteroarile, o eterocicloalchile, in cui detto C₁₋₈ alchile, C₂₋₈ alchenile, C₂₋₈ alchinile, C₁₋₈ aloalchile, arile, cicloalchile, eteroarile, o eterocicloalchile è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, C₁₋₄ alchile, C₂₋₄ alchenile, C₂₋₄ alchinile, C₁₋₄ aloalchile, C₁₋₄ idrossialchile, C₁₋₄ cianoalchile, Cy², CN, NO₂, OR^{a'}, SR^{a'}, C(O)R^{b'}, C(O)NR^{c'R^{d'}}, C(O)OR^{a'}, OC(O)R^{b'}, OC(O)NR^{c'R^{d'}}, NR^{c'R^{d'}}, NR^{c'}C(O)R^{b'}, NR^{c'}C(O)NR^{c'R^{d'}}, NR^{c'}C(O)OR^{a'}, S(O)R^{b'}, S(O)NR^{c'R^{d'}}, S(O)₂R^{b'}, NR^{c'}S(O)₂R^{b'}, e S(O)₂NR^{c'R^{d'}};

Cy¹ e Cy¹ sono indipendentemente selezionati tra arile, eteroarile, cicloalchile ed eterocicloalchile, ciascuno facoltativamente sostituito da 1, 2, 3, 4 o 5 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, C₁₋₄ alchile, C₂₋₄ alchenile, C₂₋₄ alchinile, C₁₋₄ aloalchile, C₁₋₄ idrossialchile, C₁₋₄ cianoalchile, CN, NO₂, OR^{a''}, SR^{a''}, C(O)R^{b''}, C(O)NR^{c''R^{d''}}, C(O)OR^{a''}, OC(O)R^{b''}OC(O)NR^{c''R^{d''}}, NR^{c''R^{d''}}, NR^{c''}C(O)R^{b''}, NR^{c''}C(O)OR^{a''}, NR^{c''}S(O)R^{b''}, NR^{c''}S(O)₂R^{b''}, S(O)R^{b''}, S(O)NR^{c''R^{d''}}, S(O)₂R^{b''}, e S(O)₂NR^{c''R^{d''}};

R¹, R², R³, e R⁴ sono indipendentemente selezionati tra H, alo, C₁₋₄ alchile, C₂₋₄ alchenile, C₂₋₄ alchinile, C₁₋₄ aloalchile, arile, cicloalchile, eteroarile, eterocicloalchile, CN, NO₂, OR⁷, SR⁷, C(O)R⁸, C(O)NR^{9R¹⁰}, C(O)OR⁷OC(O)R⁸, OC(O)NR^{9R¹⁰}, NR^{9R¹⁰}, NR⁹C(O)R⁸, NR^cC(O)OR⁷, S(O)R⁸, S(O)NR^{9R¹⁰}, S(O)₂R⁸, NR⁹S(O)₂R⁸, e S(O)₂NR^{9R¹⁰};



R^5 è H, alo, C_{1-4} alchile, C_{2-4} alchenile, C_{2-4} alchinile, C_{1-4} aloalchile, CN, NO_2 , OR^7 , SR^7 , $C(O)R^8$, $C(O)NR^9R^{10}$, $C(O)OR^7$, $OC(O)R^8$, $OC(O)NR^9R^{10}$, NR^9R^{10} , $NR^9C(O)R^8$, $NR^9C(O)OR^7$, $S(O)R^8$, $S(O)NR^9R^{10}$, $S(O)_2R^8$, $NR^9S(O)_2R^8$, o $S(O)_2NR^9R^{10}$;

R^6 è H, C_{1-4} alchile, C_{2-4} alchenile, C_{2-4} alchinile, C_{1-4} aloalchile, OR^7 , $C(O)R^8$, $C(O)NR^9R^{10}$, $C(O)OR^7$, $S(O)R^8$, $S(O)NR^9R^{10}$, $S(O)_2R^8$, o $S(O)_2NR^9R^{10}$;

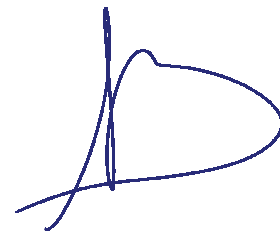
R^7 è H, C_{1-6} alchile, C_{1-6} aloalchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, arile, cicloalchile, eteroarile, eterocicloalchile, arilalchile, eteroarilalchile, cicloalchilalchile o eterocicloalchilalchile;

R^8 è H, C_{1-6} alchile, C_{1-6} aloalchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, arile, cicloalchile, eteroarile, eterocicloalchile, arilalchile, eteroarilalchile, cicloalchilalchile o eterocicloalchilalchile;

R^9 e R^{10} sono indipendentemente selezionati tra H, C_{1-10} alchile, C_{1-6} aloalchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, C_{1-6} alchilcarbonile, arilcarbonile, C_{1-6} alchilsolfonile, arilsolfonile, arile, eteroarile, cicloalchile, eterocicloalchile, arilalchile, eteroarilalchile, cicloalchilalchile ed eterocicloalchilalchile;

o R^9 e R^{10} insieme all'atomo di N al quale sono attaccati formano un gruppo eterocicloalchile a 4, 5, 6, o 7 elementi;

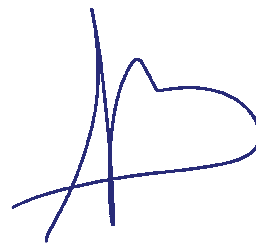
R^{11} e R^{12} sono indipendentemente selezionati tra H, alo, OH, CN, C_{1-4} alchile, C_{1-4} aloalchile, C_{2-4} alchenile, C_{2-4} alchinile, C_{1-4} idrossialchile, C_{1-4} cianoalchile, arile, eteroarile, cicloalchile, ed eterocicloalchile;



R^a , $R^{a'}$, e $R^{a''}$ sono indipendentemente selezionati tra H, C_{1-6} alchile, C_{1-6} aloalchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, arile, cicloalchile, eteroarile, eterocicloalchile, arilalchile, eteroarilalchile, cicloalchilalchile ed eterocicloalchilalchile, in cui detto C_{1-6} alchile, C_{1-6} aloalchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, arile, cicloalchile, eteroarile, eterocicloalchile, arilalchile, eteroarilalchile, cicloalchilalchile o eterocicloalchilalchile è facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra OH, CN, ammino, alo, C_{1-6} alchile, C_{1-6} aloalchile, arile, arilalchile, eteroarile, eteroarilalchile, cicloalchile ed eterocicloalchile;

R^b , $R^{b'}$ e $R^{b''}$ sono indipendentemente selezionati tra H, C_{1-6} alchile, C_{1-6} aloalchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, arile, cicloalchile, eteroarile, eterocicloalchile, arilalchile, eteroarilalchile, cicloalchilalchile ed eterocicloalchilalchile, in cui detto C_{1-6} alchile, C_{1-6} aloalchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, arile, cicloalchile, eteroarile, eterocicloalchile, arilalchile, eteroarilalchile, cicloalchilalchile o eterocicloalchilalchile è facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra OH, CN, ammino, alo, C_{1-6} alchile, C_{1-6} aloalchile, C_{1-6} aloalchile, arile, arilalchile, eteroarile, eteroarilalchile, cicloalchile ed eterocicloalchile;

R^c e R^d sono indipendentemente selezionati tra H, C_{1-10} alchile, C_{1-6} aloalchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, arile, eteroarile, cicloalchile, eterocicloalchile, arilalchile, eteroarilalchile, cicloalchilalchile ed eterocicloalchilalchile, in cui detto C_{1-10} alchile, C_{1-6} aloalchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, arile, eteroarile, cicloalchile, eterocicloalchile,

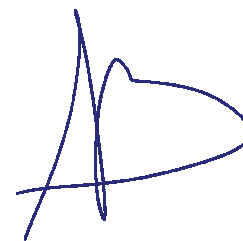


arilalchile, eteroarilalchile, cicloalchilalchile o eterocicloalchilalchile è facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra OH, CN, ammino, alo, C₁₋₆ alchile, C₁₋₆ aloalchile, C₁₋₆ aloalchile, arile, arilalchile, eteroarile, eteroarilalchile, cicloalchile o eterocicloalchile;

o R^c e R^d insieme all'atomo di N a cui sono attaccati formano un gruppo eterocicloalchile a 4, 5, 6 o 7 elementi facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra OH, CN, ammino, alo, C₁₋₆ alchile, C₁₋₆ aloalchile, C₁₋₆ aloalchile, arile, arilalchile, eteroarile, eteroarilalchile, cicloalchile ed eterocicloalchile;

R^c e R^d sono indipendentemente selezionati tra H, C₁₋₁₀ alchile, C₁₋₆ aloalchile, C₂₋₆ alchenile, C₂₋₆ alchinile, arile, eteroarile, cicloalchile, eterocicloalchile, arilalchile, eteroarilalchile, cicloalchilalchile ed eterocicloalchilalchile, in cui detto C₁₋₁₀ alchile, C₁₋₆ aloalchile, C₂₋₆ alchenile, C₂₋₆ alchinile, arile, eteroarile, cicloalchile, eterocicloalchile, arilalchile, eteroarilalchile, cicloalchilalchile o eterocicloalchilalchile è facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra OH, CN, ammino, alo, C₁₋₆ alchile, C₁₋₆ aloalchile, C₁₋₆ aloalchile, arile, arilalchile, eteroarile, eteroarilalchile, cicloalchile ed eterocicloalchile;

o R^c e R^d insieme all'atomo di N a cui sono attaccati formano un gruppo eterocicloalchile a 4, 5, 6 o 7 elementi facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra OH, CN, ammino, alo, C₁₋₆ alchile, C₁₋₆ aloalchile, C₁₋₆ aloalchile, arile,



arilalchile, eteroarile, eteroarilalchile, cicloalchile ed eterocicloalchile;

R^c e R^d sono indipendentemente selezionati tra H, C_{1-10} alchile, C_{1-6} aloalchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, arile, eteroarile, cicloalchile, eterocicloalchile, arilalchile, eteroarilalchile, cicloalchilalchile ed eterocicloalchilalchile, in cui detto C_{1-10} alchile, C_{1-6} aloalchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, arile, eteroarile, cicloalchile, eterocicloalchile, arilalchile, eteroarilalchile, cicloalchilalchile o eterocicloalchilalchile è facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra OH, CN, ammino, alo, C_{1-6} alchile, C_{1-6} aloalchile, C_{1-6} aloalchile, arile, arilalchile, eteroarile, eteroarilalchile, cicloalchile ed eterocicloalchile; e

o R^c e R^d insieme all'atomo di N a cui sono attaccati formano un gruppo eterocicloalchile a 4, 5, 6 o 7 elementi facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra OH, CN, ammino, alo, C_{1-6} alchile, C_{1-6} aloalchile, C_{1-6} aloalchile, arile, arilalchile, eteroarile, eteroarilalchile, cicloalchile ed eterocicloalchile.

[00265] In alcune forme di realizzazione, X è N.

[00266] In alcune forme di realizzazione, X è CR^4 .

[00267] In alcune forme di realizzazione, A^1 è C.

[00268] In alcune forme di realizzazione, A^1 è N.

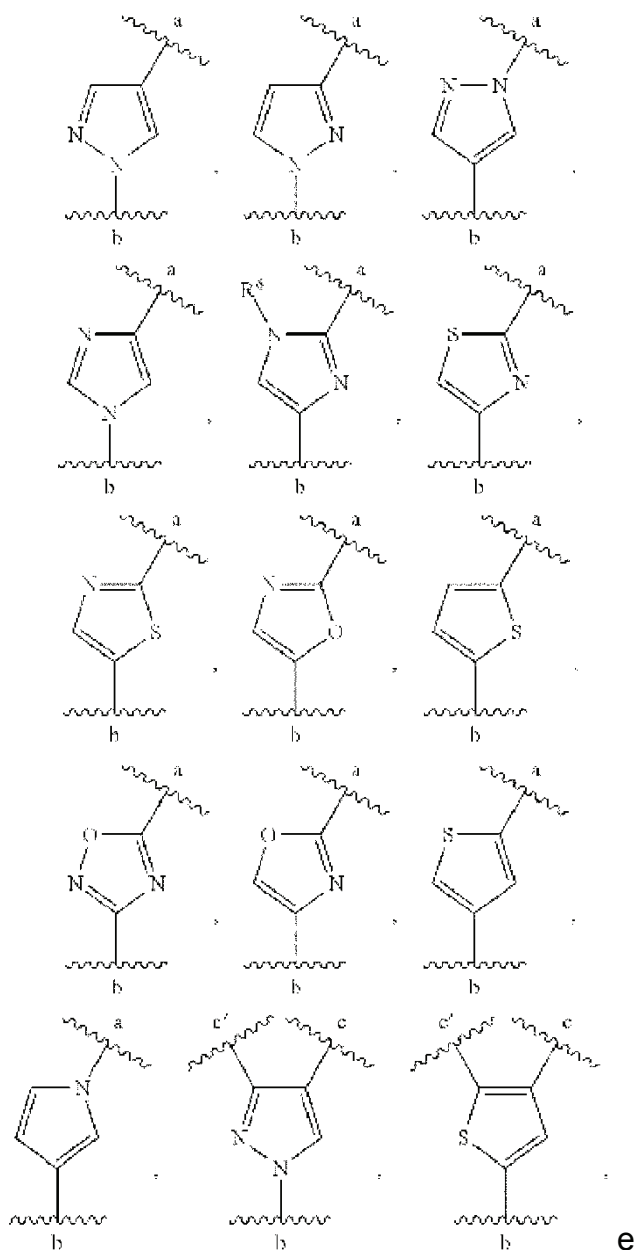
[00269] In alcune forme di realizzazione, A^2 è C.

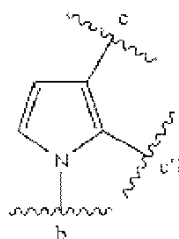
[00270] In alcune forme di realizzazione, A^2 è N.

[00271] In alcune forme di realizzazione, almeno uno tra A^1 , A^2 , U, T, e V è N.

[00272] In alcune forme di realizzazione, l'anello a 5 elementi formato da A^1 , A^2 , U, T, e V è pirrolile, pirazolile, imidazolile, ossazolile, tiazolile, o ossadiazolile.

[00273] In alcune forme di realizzazione, l'anello a 5 elementi formato da A^1 , A^2 , U, T e V è selezionato tra:

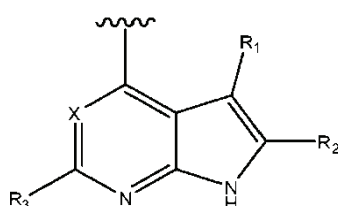




in cui:

a indica il sito di attacco della porzione funzionale $-(Y)_n-Z$;

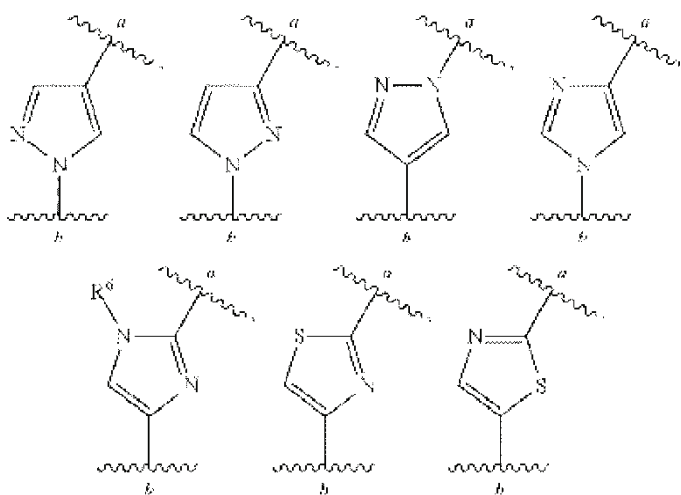
b indica il sito di attacco alla porzione funzionale centrale:

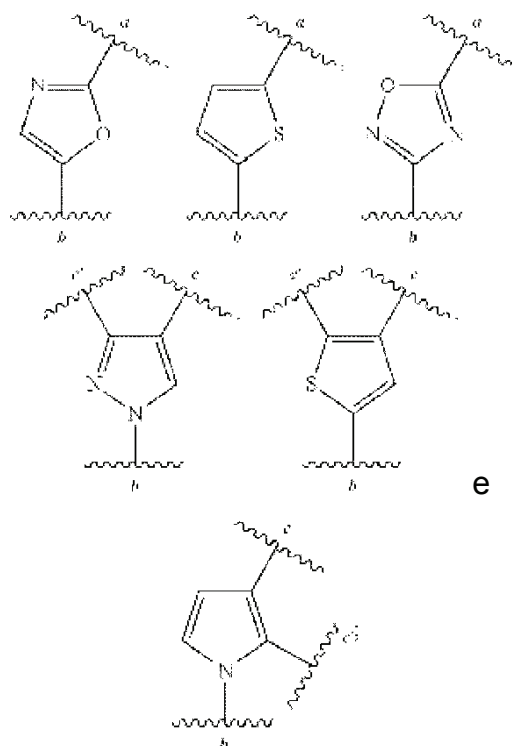


e

c e c' indicano i due siti di attacco dell'anello arile, cicloalchile, eteroarile o eterocicloalchile da 4 a 20 elementi fuso.

[00274] In alcune forme di realizzazione, l'anello a 5 elementi formato da A¹, A², U, T e V è selezionato tra:

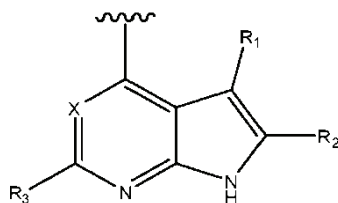




in cui:

a indica il sito di attacco della porzione funzionale $-(Y)_n-Z$;

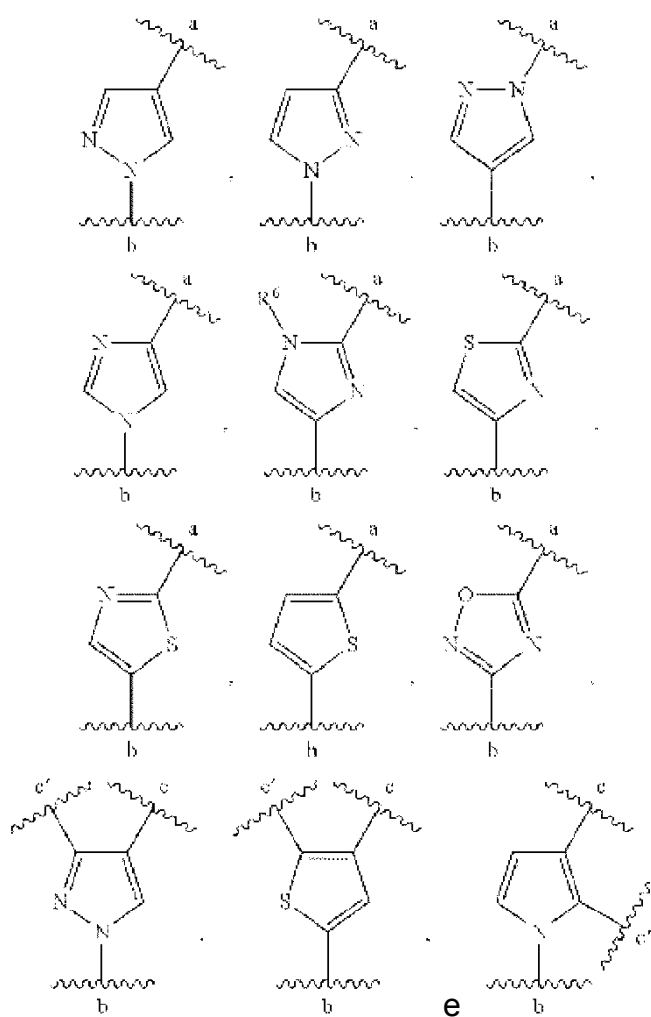
b indica il sito di attacco alla porzione funzionale centrale.



e

c e c' indicano i due siti di attacco dell'anello arile, cicloalchile, eteroarile o eterocicloalchile da 4 a 20 elementi fuso.

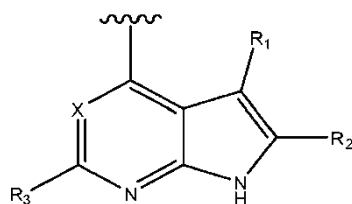
[00275] In alcune forme di realizzazione, l'anello a 5 elementi formato da A¹, A², U, T e V è selezionato tra:



in cui:

a indica il sito di attacco della porzione funzionale $-(Y)_n-Z$;

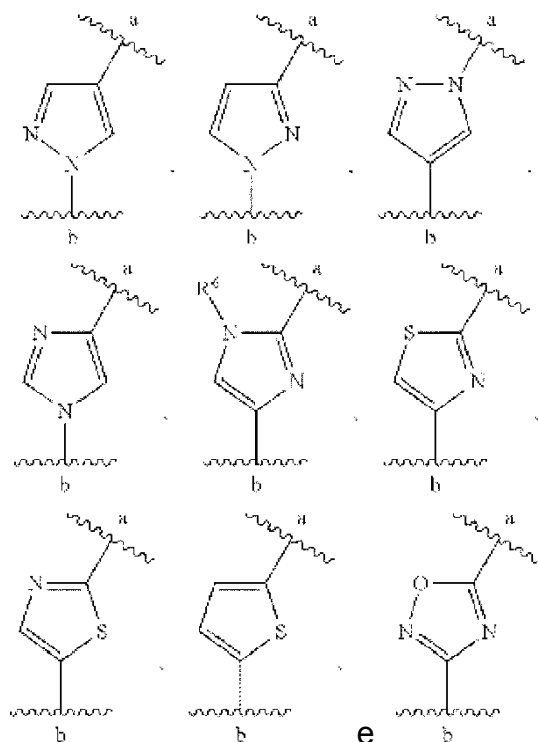
b indica il sito di attacco alla porzione funzionale centrale:



e

c e c' indicano i due siti di attacco dell'anello arile, cicloalchile, eteroarile o eterocicloalchile da 4 a 20 elementi fuso.

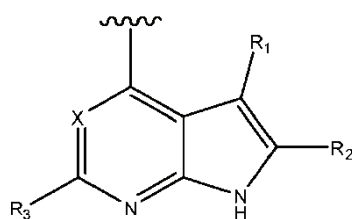
[00276] In alcune forme di realizzazione, l'anello a 5 elementi formato da A¹, A², U, T e V è selezionato tra:



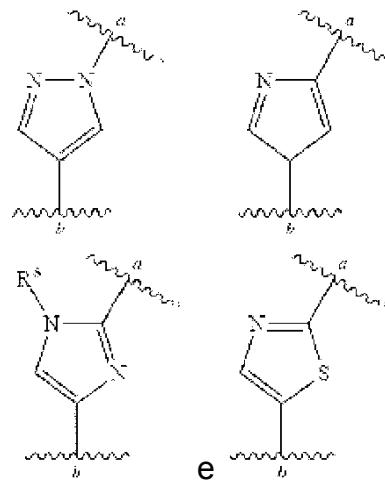
in cui:

a indica il sito di attacco della porzione funzionale $-(Y)_n-Z$;

b indica il sito di attacco alla porzione funzionale centrale:



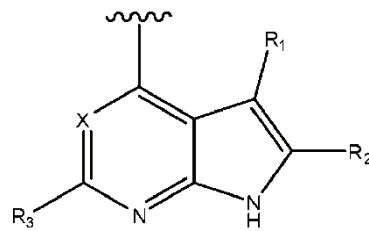
[00277] In alcune forme di realizzazione, l'anello a 5 elementi formato da A¹, A², U, T e V è selezionato tra:



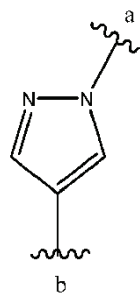
in cui:

a indica il sito di attacco della porzione funzionale $-(Y)_n-Z$;

b indica il sito di attacco alla porzione funzionale centrale:



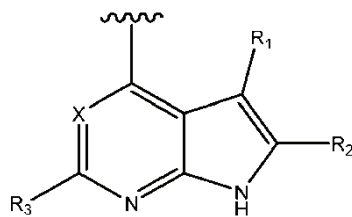
[00278] In alcune forme di realizzazione, l'anello a 5 elementi formato da A^1 , A^2 , U, T e V è selezionato tra:



in cui:

a indica il sito di attacco della porzione funzionale $-(Y)_n-Z$;

b indica il sito di attacco alla porzione funzionale centrale:



[00279] In alcune forme di realizzazione, n è 0.

[00280] In alcune forme di realizzazione, n è 1.

[00281] In alcune forme di realizzazione, n è 1 e Y è C₁₋₈ alchilene, C₂₋₈ alchenilene, (CR¹¹R¹²)_pC(O)(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pC(O)NR^c(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pC(O)O(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pOC(O)(CR¹¹R¹²)_q, in cui detto C₁₋₈ alchilene o C₂₋₈ alchenilene è facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 alo, OH, CN, ammino, C₁₋₄ alchilammino, o C₂₋₈ dialchilammino.

[00282] In alcune forme di realizzazione, n è 1 e Y è C₁₋₈ alchilene, (CR¹¹R¹²)_pC(O)(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pC(O)NR^c(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pC(O)O(CR¹¹R¹²)_q, in cui detto C₁₋₈ alchilene è facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 alo, OH, CN, ammino, C₁₋₄ alchilammino, o C₂₋₈ dialchilammino.

[00283] In alcune forme di realizzazione, n è 1 e Y è C₁₋₈ alchilene facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 alo, OH, CN, ammino, C₁₋₄ alchilammino, o C₂₋₈ dialchilammino.

[00284] In alcune forme di realizzazione, n è 1 e Y è etilene facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 alo, OH, CN, ammino, C₁₋₄ alchilammino, o C₂₋₈ dialchilammino.

[00285] In alcune forme di realizzazione, n è 1 e Y è (CR¹¹R¹²)_pC(O)(CR¹¹R¹²)_q (CR¹¹R¹²)_pC(O)NR^c(CR¹¹R¹²)_q, o (CR¹¹R¹²)_p

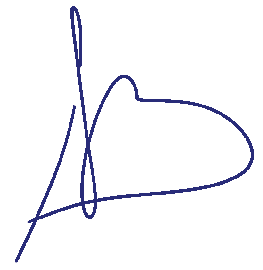


[00286] In alcune forme di realizzazione, Y è C₁₋₈ alchilene, C₂₋₈ alchilene, C₂₋₈ alchilene, (CR¹¹R¹²)_p-(C₃₋₁₀ cicloalchilene)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_p-(arilene)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_p-(C₁₋₁₀eterocicloalchilene)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_p-(eteroarilene)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pO(CR¹¹R¹²)_q, o (CR¹¹R¹²)_pS(CR¹¹R¹²)_q, in cui detto C₁₋₈ alchilene, C₂₋₈ alchilene, C₂₋₈ alchilene, cicloalchilene, arilene, eterocicloalchilene, o eteroarilene, è facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra -D¹-D²-D³-D⁴.

[00287] In alcune forme di realizzazione, Y è C₁₋₈ alchilene, C₂₋₈ alchilene, C₂₋₈ alchilene, (CR¹¹R¹²)_p-(C₃₋₁₀ cicloalchilene)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_p-(arilene)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_p-(C₁₋₁₀eterocicloalchilene)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_p-(eteroarilene)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pO(CR¹¹R¹²)_q, o (CR¹¹R¹²)_pS(CR¹¹R¹²)_q, in cui detto C₁₋₈ alchilene, C₂₋₈ alchilene, C₂₋₈ alchilene, cicloalchilene, arilene, eterocicloalchilene, o eteroarilene, è facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra D⁴.

[00288] In alcune forme di realizzazione, Y è C₁₋₈ alchilene, C₂₋₈ alchenilene, o C₂₋₈ alchinilene, o (CR¹¹R¹²)_p-(C₃₋₁₀ cicloalchilene)-(CR¹¹R¹²)_q, in cui detto C₁₋₈ alchilene, C₂₋₈ alchenilene, C₂₋₈ alchinilene, o cicloalchilene, è facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra -D¹-D²-D³-D⁴.

[00289] In alcune forme di realizzazione, Y è C₁₋₈ alchilene, C₂₋₈ alchenilene, o C₂₋₈ alchinilene, o (CR¹¹R¹²)_p-(C₃₋₁₀ cicloalchilene)-



$(CR^{11}R^{12})_q$, in cui detto C_{1-8} alchilene, C_{2-8} alchenilene, C_{2-8} alchinilene, o cicloalchilene, è facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra D^4 .

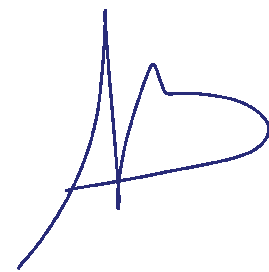
[00290] In alcune forme di realizzazione, Y è C_{1-8} alchilene, C_{2-8} alchenilene, o C_{2-8} alchinilene, ciascuno facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra $-D^1-D^2-D^3-D^4$

[00291] In alcune forme di realizzazione, Y è C_{1-8} alchilene facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra $D^1-D^2-D^3-D^4$.

[00292] In alcune forme di realizzazione, Y è C_{1-8} alchilene facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra D^4 .

[00293] In alcune forme di realizzazione, Y è C_{1-8} alchilene, C_{2-8} alchenilene, C_{2-8} alchinilene, $(CR^{11}R^{12})_pO-(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pS(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})C(O)(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pC(O)O(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pOC(O)(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pOC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pNR^c(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pNR^cC(O)NR^d(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pS(O)(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pS(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pS(O)_2(CR^{11}R^{12})_q$, o $(CR^{11}R^{12})_pS(O)_2NR^c(CR^{11}R^{12})_q$, in cui detto C_{1-8} alchilene, C_{2-8} alchenilene, C_{2-8} alchinilene è facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, OH, CN, ammino, C_{1-4} alchilammino, e C_{2-8} dialchilammino.

[00294] In alcune forme di realizzazione, Y è C_{1-8} alchilene, C_{2-8}



alchenilene, C₂₋₈ alchinilene, (CR¹¹R¹²)_p-(C₃₋₁₀ cicloalchilene)-(CR¹¹R¹²)_q,
(CR¹¹R¹²)_p-(arilene)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_p-(C₁₋₁₀eterocicloalchilene)-
(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_p-(eteroarilene)-(CR¹¹R¹²)_q,
(CR¹¹R¹²)_pO(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pS(CR¹¹R¹²)_q,
(CR¹¹R¹²)_pC(O)(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pC(O)NR^c(CR¹¹R¹²)_q,
(CR¹¹R¹²)_pC(O)O(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pOC(O)(CR¹¹R¹²)_q,
(CR¹¹R¹²)_pOC(O)NR^c(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pNR^c(CR¹¹R¹²)_q,
(CR¹¹R¹²)_pNR^cC(O)NR^d(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pS(O)(CR¹¹R¹²)_q,
(CR¹¹R¹²)_pS(O)NR^c(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pS(O)₂(CR¹¹R¹²)_q, o
(CR¹¹R¹²)_pS(O)₂NR^c(CR¹¹R¹²)_q, in cui detto C₁₋₈ alchilene, C₂₋₈

alchenilene, C₂₋₈ alchinilene, cicloalchilene, arilene, eterocicloalchilene,
o eteroarilene, è facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 sostituenti
indipendentemente selezionati tra alo, OH, CN, ammino, C₁₋₄
alchilammino, e C₂₋₈ dialchilammino.

[00295] In alcune forme di realizzazione, p è 0.

[00296] In alcune forme di realizzazione, p è 1.

[00297] In alcune forme di realizzazione, p è 2.

[00298] In alcune forme di realizzazione, q è 0.

[00299] In alcune forme di realizzazione, q è 1.

[00300] In alcune forme di realizzazione, q è 2.

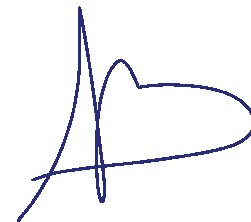
[00301] In alcune forme di realizzazione, uno tra p e q è 0 e
l'altro tra p e q è 1, 2 o 3.

[00302] In alcune forme di realizzazione, Z è H, alo, C₁₋₄ alchile,
C₂₋₄ alchenile, C₂₋₄ alchinile, C₁₋₄ aloalchile, alosolfanile, Ci-4

idrossialchile, Ci-4 cianoalchile, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^i)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $C(=NOH)R^b$, $C(=NO(C_{1-6} alkyl)R^b)$, e $S(O)_2NR^cR^d$, in cui detto C_{1-8} alchile, C_{2-8} alchenile, o C_{2-8} alchinile, è facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, C_{1-4} alchile, C_{2-4} alchenile, C_{2-4} alchinile, C_{1-4} aloalchile, alosolfanile, C_{1-4} idrossialchile, C_{1-4} cianoalchile, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^i)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $C(=NOH)R^b$, $C(=NO(C_{1-6} alchil))R^b$, e $S(O)_2NR^cR^d$.

[00303] In alcune forme di realizzazione, Z è arile, cicloalchile, eteroarile o eterocicloalchile, ciascuno facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sostituenti selezionati tra alo, C_{1-4} alchile, C_{2-4} alchenile, C_{2-4} alchinile, C_{1-4} aloalchile, alosolfanile, C_{1-4} idrossialchile, C_{1-4} cianoalchile, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^i)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, e $S(O)_2NR^cR^d$.

[00304] In alcune forme di realizzazione, Z è arile, cicloalchile, eteroarile, o eterocicloalchile, ciascuno facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sostituenti selezionati tra alo, C_{1-4} alchile, C_{2-4} alchenile, C_{2-4} alchinile, C_{1-4} aloalchile, C_{1-4} idrossialchile, C_{1-4} cianoalchile, Cy^1 ,



CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b, e S(O)₂NR^cR^d.

[00305] In alcune forme di realizzazione, Z è arile o eteroarile, ciascuno facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sostituenti selezionati tra alo, C₁₋₄ alchile, C₂₋₄ alchenile, C₂₋₄ alchinile, C₁₋₄ aloalchile, alosolfanile, C₁₋₄ idrossialchile, C₁₋₄ cianoalchile, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b, e S(O)₂NR^cR^d.

[00306] In alcune forme di realizzazione, Z è arile o eteroarile, ciascuno facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sostituenti selezionati tra alo, C₁₋₄ alchile, C₂₋₄ alchenile, C₂₋₄ alchinile, C₁₋₄ aloalchile, C₁₋₄ idrossialchile, C₁₋₄ cianoalchile, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b, e S(O)₂NR^cR^d.

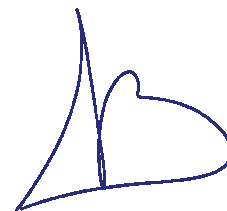
[00307] In alcune forme di realizzazione, Z è fenile o eteroarile a 5 o 6 elementi, ciascuno facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sostituenti selezionati tra alo, C₁₋₄ alchile, C₂₋₄ alchenile, C₂₋₄ alchinile, C₁₋₄ aloalchile, alosolfanile, C₁₋₄ idrossialchile, C₁₋₄ cianoalchile, Cy¹, CN,

NO_2 , OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{C}(\text{=NR}^i)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{=NR}^i)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, e $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$.

[00308] In alcune forme di realizzazione, Z è fenile o eteroarile a 5 o 6 elementi, ciascuno facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sostituenti selezionati tra alo, C_{1-4} alchile, C_{2-4} alchenile, C_{2-4} alchinile, C_{1-4} aloalchile, C_{1-4} idrossialchile, C_{1-4} cianoalchile, Cy^1 , CN , NO_2 , OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{C}(\text{=NR}^i)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{=NR}^i)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, e $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$.

[00309] In alcune forme di realizzazione, Z è fenile facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sostituenti selezionati tra alo, C_{1-4} alchile, C_{2-4} alchenile, C_{2-4} alchinile, C_{1-4} aloalchile, alosolfanile, C_{1-4} idrossialchile, C_{1-4} cianoalchile, Cy^1 , CN , NO_2 , OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{C}(\text{=NR}^i)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{=NR}^i)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, e $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$.

[00310] In alcune forme di realizzazione, Z è fenile facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sostituenti selezionati tra alo, C_{1-4} alchile, C_{2-4} alchenile, C_{2-4} alchinile, C_{1-4} aloalchile, C_{1-4} idrossialchile, C_{1-4} cianoalchile, Cy^1 , CN , NO_2 , OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$,



$\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $\text{C}(\text{=NR}^i)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{=NR}^i)\text{NR}^c\text{R}^d$,
 $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, e $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$.

[00311] In alcune forme di realizzazione, Z è cicloalchile o eterocicloalchile, ciascuno facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sostituenti selezionati tra alo, C_{1-4} alchile, C_{2-4} alchenile, C_{2-4} alchinile, C_{1-4} aloalchile, alosolfanile, C_{1-4} idrossialchile, C_{1-4} cianoalchile, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{C}(\text{=NR}^i)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{=NR}^i)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, e $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$.

[00312] In alcune forme di realizzazione, Z è cicloalchile o eterocicloalchile, ciascuno facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sostituenti selezionati tra alo, C_{1-4} alchile, C_{2-4} alchenile, C_{2-4} alchinile, C_{1-4} aloalchile, C_{1-4} idrossialchile, C_{1-4} cianoalchile, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{C}(\text{=NR}^i)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{=NR}^1)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, e $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$.

[00313] In alcune forme di realizzazione, Z è ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile o cicloeptile, ciascuno facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sostituenti selezionati tra alo, C_{1-4} alchile, C_{2-4} alchenile, C_{2-4} alchinile, C_{1-4} aloalchile, alosolfanile, C_{1-4} idrossialchile, C_{1-4} cianoalchile, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$,

$\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^c\text{R}^d$,
 $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, e $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$.

[00314] In alcune forme di realizzazione, Z è C_{1-8} alchile, C_{2-8} alchenile, o C_{2-8} alchinile, ciascuno facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sostituenti selezionati tra alo, C_{1-4} alchile, C_{2-4} alchenile, C_{2-4} alchinile, C_{1-4} aloalchile, alosolfanile, C_{1-4} idrossialchile, C_{1-4} cianoalchile, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, e $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$.

[00315] In alcune forme di realizzazione, Z è C_{1-8} alchile, C_{2-8} alchenile, o C_{2-8} alchinile, ciascuno facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sostituenti selezionati tra alo, C_{1-4} alchile, C_{2-4} alchenile, C_{2-4} alchinile, C_{1-4} aloalchile, C_{1-4} idrossialchile, C_{1-4} cianoalchile, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, e $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$.

[00316] In alcune forme di realizzazione, Z è arile, cicloalchile, eteroarile, o eterocicloalchile, ciascuno facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, C_{1-4} alchile, C_{2-4} alchenile, C_{2-4} alchinile, C_{1-4} aloalchile, alosolfanile, C_{1-4} idrossialchile, C_{1-4} cianoalchile, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$,

$\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$,
 $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, e $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^d$.

[00317] In alcune forme di realizzazione, Z è arile, cicloalchile, eteroarile, o eterocicloalchile, ciascuno facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, C_{1-4} alchile, C_{2-4} alchenile, C_{2-4} alchinile, C_{1-4} aloalchile, C_{1-4} idrossialchile, C_{1-4} cianoalchile, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^d$, NR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, e $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^d$.

[00318] In alcune forme di realizzazione, Z è arile o eteroarile, ciascuno facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, C_{1-4} alchile, C_{2-4} alchenile, C_{2-4} alchinile, C_{1-4} aloalchile, alosolfanile, C_{1-4} idrossialchile, C_{1-4} cianoalchile, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^d$, NR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, e $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^d$.

[00319] In alcune forme di realizzazione, Z è arile o eteroarile, ciascuno facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, C_{1-4} alchile, C_{2-4} alchenile, C_{2-4} alchinile, C_{1-4} aloalchile, C_{1-4} idrossialchile, C_{1-4} cianoalchile, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^d$, NR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, e $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^d$.

[00320] In alcune forme di realizzazione, Z è fenile o eteroarile

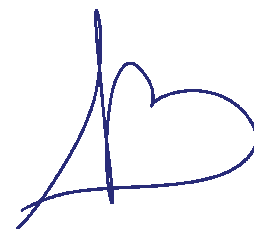


a 5 o 6 elementi, ciascuno facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, C₁₋₄ alchile, C₂₋₄ alchenile, C₂₋₄ alchinile, C₁₋₄ aloalchile, alosolfanile, C₁₋₄ idrossialchile, C₁₋₄ cianoalchile, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b, e S(O)₂NR^cR^d.

[00321] In alcune forme di realizzazione, Z è fenile o eteroarile a 5 o 6 elementi, ciascuno facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, C₁₋₄ alchile, C₂₋₄ alchenile, C₂₋₄ alchinile, C₁₋₄ aloalchile, C₁₋₄ idrossialchile, C₁₋₄ cianoalchile, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b, e S(O)₂NR^cR^d.

[00322] In alcune forme di realizzazione, Z è fenile facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, C₁₋₄ alchile, C₂₋₄ alchenile, C₂₋₄ alchinile, C₁₋₄ aloalchile, alosolfanile, C₁₋₄ idrossialchile, C₁₋₄ cianoalchile, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b, e S(O)₂NR^cR^d.

[00323] In alcune forme di realizzazione, Z è fenile facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, C₁₋₄ alchile, C₂₋₄ alchenile, C₂₋₄ alchinile, C₁₋₄ aloalchile, C₁₋₄ idrossialchile, C₁₋₄ cianoalchile, Cy¹, CN,



NO_2 , OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, e $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$.

[00324] In alcune forme di realizzazione, Z è cicloalchile o eterocicloalchile, ciascuno facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, C_{1-4} alchile, C_{2-4} alchenile, C_{2-4} alchinile, C_{1-4} aloalchile, alosolfanile, C_{1-4} idrossialchile, C_{1-4} cianoalchile, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, e $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$.

[00325] In alcune forme di realizzazione, Z è cicloalchile o eterocicloalchile, ciascuno facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, C_{1-4} alchile, C_{2-4} alchenile, C_{2-4} alchinile, C_{1-4} aloalchile, C_{1-4} idrossialchile, C_{1-4} cianoalchile, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, e $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$.

[00326] In alcune forme di realizzazione, Z è C_{1-8} alchile, C_{2-8} alchenile, o C_{2-8} alchinile, ciascuno facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, C_{1-4} alchile, C_{2-4} alchenile, C_{2-4} alchinile, C_{1-4} aloalchile, alosolfanile, C_{1-4} idrossialchile, C_{1-4} cianoalchile, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, e $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$.

$\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, e $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$.

[00327] In alcune forme di realizzazione, Z è C_{1-8} alchile, C_{2-8} alchenile, o C_{2-8} alchinile, ciascuno facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, C_{1-4} alchile, C_{2-4} alchenile, C_{2-4} alchinile, C_{1-4} aloalchile, C_{1-4} idrossialchile, C_{1-4} cianoalchile, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, e $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$.

[00328] In alcune forme di realizzazione, Z è C_{1-8} alchile, C_{2-8} alchenile, C_{2-8} alchinile, arile, cicloalchile, eteroarile, o eterocicloalchile, ciascuno facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, C_{1-4} alchile, C_{1-4} aloalchile, alosolfanile, C_{1-4} idrossialchile, C_{1-4} cianoalchile, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, e $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$.

[00329] In alcune forme di realizzazione, Z è C_{1-8} alchile, C_{2-8} alchenile, C_{2-8} alchinile, arile, cicloalchile, eteroarile, o eterocicloalchile, ciascuno facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, C_{1-4} alchile, C_{1-4} aloalchile, C_{1-4} idrossialchile, C_{1-4} cianoalchile, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, e $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$.

[00330] In alcune forme di realizzazione, Z è C_{1-8} alchile, C_{2-8} alchenile, C_{2-8} alchinile, arile, cicloalchile, eteroarile, o eterocicloalchile, ciascuno facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, C_{1-4} alchile, C_{1-4} aloalchile,

alosolfanile, C₁₋₄ idrossialchile, C₁₋₄ cianoalchile, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, e S(O)2R^b.

[00331] In alcune forme di realizzazione, Z è C₁₋₈ alchile, C₂₋₈ alchenile, C₂₋₈ alchinile, arile, cicloalchile, eteroarile, o eterocicloalchile, ciascuno facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, C₁₋₄ alchile, C₁₋₄ aloalchile, C₁₋₄ idrossialchile, C₁₋₄ cianoalchile, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, e S(O)2R^b.

[00332] In alcune forme di realizzazione, Z è sostituito con almeno un sostituito comprendente almeno un gruppo CN.

[00333] In alcune forme di realizzazione, Z è C₁₋₈ alchile, C₂₋₈ alchenile, C₂₋₈ alchinile, arile, cicloalchile, eteroarile, o eterocicloalchile, ciascuno sostituito con almeno un CN o C₁₋₄ cianoalchile e facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, 4, o 5 ulteriori sostituenti selezionati tra alo, C₁₋₄ alchile, C₂₋₈ alchenile, C₂₋₄ alchinile, C₁₋₄ aloalchile, alosolfanile, C₁₋₄ idrossialchile, C₁₋₄ cianoalchile, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b, e S(O)₂NR^cR^d.

[00334] In alcune forme di realizzazione, Z è C₁₋₈ alchile, C₂₋₈ alchenile, C₂₋₈ alchinile, arile, cicloalchile, eteroarile, o eterocicloalchile, ciascuno sostituito con almeno un CN o C₁₋₄ cianoalchile e facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, 4, o 5 ulteriori sostituenti selezionati tra alo, C₁₋₄ alchile, C₂₋₄ alchenile, C₂₋₄ alchinile, C₁₋₄



aloalchile, C₁₋₄ idrossialchile, C₁₋₄ cianoalchile, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b, e S(O)₂NR^cR^d.

[00335] In alcune forme di realizzazione, in cui la porzione funzionale $-(Y)_n-Z$ è presa insieme a i) A² a cui detta porzione funzionale è attaccata, ii) R⁵ o R⁶ di T o V, e iii) l'atomo C o N a cui detto R⁵ o R⁶ di T o V è attaccato per formare un anello arile, cicloalchile, eteroarile o eterocicloalchile da 4 a 20 elementi fuso all'anello a 5 elementi formato da A¹, A², U, T, e V, in cui detto anello arile, cicloalchile, eteroarile, o eterocicloalchile da 4 a 20 elementi è facoltativamente sostituito da 1, 2, 3, 4, o 5 sostituenti indipendentemente selezionati tra $-(W)_m-Q$.

[00336] In alcune forme di realizzazione, in cui la porzione funzionale $-(Y)_n-Z$ è presa insieme a i) A² a cui detta porzione funzionale è attaccata, ii) R⁵ o R⁶ di T o V, e iii) l'atomo C o N a cui detto R⁵ o R⁶ di T o V è attaccato per formare un anello arile, cicloalchile, eteroarile o eterocicloalchile da 4 a 8 elementi fuso all'anello a 5 elementi formato da A¹, A², U, T, e V, in cui detto anello arile, cicloalchile, eteroarile, o eterocicloalchile da 4 a 8 elementi è facoltativamente sostituito da 1, 2, 3, 4, o 5 sostituenti indipendentemente selezionati tra $-(W)_m-Q$.

[00337] In alcune forme di realizzazione, la porzione funzionale $-(Y)_n-Z$ è presa insieme a i) A² a cui detta porzione funzionale è

attaccata, ii) R^5 o R^6 di T o V, e iii) l'atomo C o N a cui detto R^5 o R^6 di T o V è attaccato per formare un anello arile, cicloalchile, eteroarile o eterocicloalchile a 6 elementi fuso all'anello a 5 elementi formato da A^1 , A^2 , U, e V, in cui detto anello arile, cicloalchile, eteroarile, o eterocicloalchile a 6 elementi è facoltativamente sostituito da 1, 2, o 3 sostituenti selezionati indipendentemente tra alo, CN, NO_2 , C_{1-8} alchile, C_{2-8} alchenile, C_{2-8} alchinile, C_{1-8} aloalchile, arile, cicloalchile, eteroarile o eterocicloalchile in cui detto C_{1-8} alchile, C_{2-8} alchenile, C_{2-8} alchinile, C_{1-8} aloalchile, arile, cicloalchile, eteroarile o eterocicloalchile è facoltativamente sostituito da 1, 2 o 3 CN.

[00338] In alcune forme di realizzazione, Cy^1 e Cy^2 sono indipendentemente selezionati tra arile, eteroarile, cicloalchile ed eterocicloalchile, ciascuno facoltativamente sostituito da 1, 2, 3, 4 o 5 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, C_{1-4} alchile, C_{2-4} alchenile, C_{2-4} alchinile, C_{1-4} aloalchile, C_{1-4} idrossialchile, C_{1-4} cianoalchile, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, e $S(O)_2NR^cR^d$.

[00339] In alcune forme di realizzazione, Cy^1 e Cy^2 sono indipendentemente selezionati tra arile, eteroarile, cicloalchile ed eterocicloalchile, ciascuno facoltativamente sostituito da 1, 2, 3, 4 o 5 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, C_{1-4} alchile, C_{2-4} alchenile, C_{2-4} alchinile, C_{1-4} aloalchile, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d ,

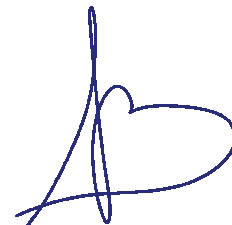
$\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, e $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$.

[00340] In alcune forme di realizzazione, Cy^1 e Cy^2 sono indipendentemente selezionati tra cicloalchile ed eterocicloalchile, ciascuno facoltativamente sostituito da 1, 2, 3, 4 o 5 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, C_{1-4} alchile, C_{2-4} alchenile, C_{2-4} alchinile, C_{1-4} aloalchile, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, e $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$.

[00341] In alcune forme di realizzazione, Cy^1 e Cy^2 sono indipendentemente selezionati tra cicloalchile facoltativamente sostituito da 1, 2, 3, 4 o 5 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, C_{1-4} alchile, C_{2-4} alchenile, C_{2-4} alchinile, C_{1-4} aloalchile, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, e $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$.

[00342] In some embodiments, R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 sono indipendentemente selezionati tra H, alo, C_{1-4} alchile, C_{2-4} alchenile, C_{2-4} alchinile, C_{1-4} aloalchile, arile, cicloalchile, eteroarile, eterocicloalchile, CN, NO_2 , OR^7 , SR^7 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^7\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, NR^9R^{10} , $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, e $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$.

[00343] In alcune forme di realizzazione, R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 sono indipendentemente selezionati tra H, alo, e C_{1-4} alchile.



[00344] In alcune forme di realizzazione, R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 sono ciascuno H.

[00345] In alcune forme di realizzazione, R^1 è H, alo, o C_{1-4} alchile.

[00346] In alcune forme di realizzazione, R^5 è H, alo, C_{1-4} alchile, C_{2-4} alchenile, C_{2-4} alchinile, C_{1-4} aloalchile, CN, NO_2 , OR^7 , SR^7 , $C(O)R^8$, $C(O)NR^9R^{10}$, $C(O)OR^7$, $OC(O)R^8$, $OC(O)NR^9R^{10}$, NR^9R^{10} , $NR^9C(O)R^8$, $NR^9C(O)OR^7$, $S(O)R^8$, $S(O)NR^9R^{10}$, $S(O)_2R^8$, $NR^9S(O)_2R^8$, o $S(O)_2NR^9R^{10}$.

[00347] In alcune forme di realizzazione, R^5 è H, alo, C_{1-4} alchile, C_{1-4} aloalchile, alosolfanile, CN, o NR^9R^{10} .

[00348] In alcune forme di realizzazione, R^5 è H, alo, C_{1-4} alchile, C_{1-4} aloalchile, CN, o NR^9R^{10} .

[00349] In alcune forme di realizzazione, R^5 è H.

[00350] In alcune forme di realizzazione, R^6 è H o C_{1-4} alchile.

[00351] In alcune forme di realizzazione, R^6 è H.

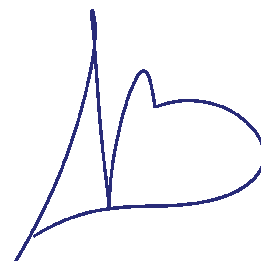
[00352] In alcune forme di realizzazione, R^{11} e R^{12} sono indipendentemente selezionati tra H, alo, C_{1-4} alchile, C_{2-4} alchenile, C_{2-4} alchinile, C_{1-4} aloalchile, alosolfanile, C_{1-4} idrossialchile, C_{1-4} cianoalchile, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^i)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $C(=NOH)R^b$, $C(=NO(C_{1-6}alkyl)R^b$, e $S(O)_2NR^cR^d$, in cui detto Ci-g alchile, C_{2-8} alchenile, o C_{2-8} alchinile, è

facoltativamente sostituito con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, C₁₋₄ alchile, C₂₋₄ alchenile, C₂₋₄ alchinile, C₁₋₄ aloalchile, alosolfanile, C₁₋₄ idrossialchile, C₁₋₄ cianoalchile, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b, C(=NOH)R^b, C(=NO(C₁₋₆alkyl))R^b, e S(O)₂NR^cR^d.

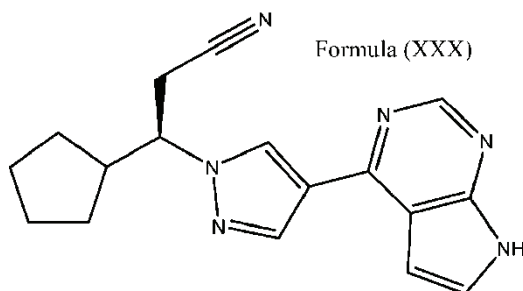
[00353] In alcune forme di realizzazione, R¹¹ e R¹² sono indipendentemente selezionati tra H, alo, OH, CN, (C₁₋₄)alchile, (C₁₋₄)aloalchile, alosolfanile, SCN, (C₂₋₄)alchenile, (C₂₋₄)alchinile, (C₁₋₄)idrossialchile, (C₁₋₄)cianoalchile, arile, eteroarile, cicloalchile, ed eterocicloalchile.

[00354] In alcune forme di realizzazione, R¹¹ e R¹² sono indipendentemente selezionati tra H, alo, OH, CN, (C₁₋₄)alchile, (C₁₋₄)aloalchile, (C₂₋₄)alchenile, (C₂₋₄)alchinile, (C₁₋₄)idrossialchile, (C₁₋₄)cianoalchile, arile, eteroarile, cicloalchile, ed eterocicloalchile.

[00355] In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è ruxolitinib (disponibile da Incyte Corp. e Novartis AG). In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è ruxolitinib fosfato (disponibile da Incyte Corp. e Novartis AG). In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrile. In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è il sale fosfato di (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrile. In una forma di realizzazione, l'inibitore



di JAK-2 è (3*R*)-3-ciclopentil-3-[4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il]propanonitrile. In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 ha la struttura chimica mostrata in Formula (XXX):



o un suo sale farmaceuticamente accettabile. La preparazione di questo composto è descritta nei brevetti U.S. N. 8,604,043, 7,834,022, 8,486,902, 8,530,485, 7,598,257, 8,541,425, e 8,410,265 e nelle pubblicazioni di domande di brevetto U.S. N. 2010/0298355 A1, 2008/0312258 A1, 2011/0082159 A1, 2011/0086810 A1, 2013/0345157 A1, 2014/0018374 A1, 2014/0005210 A1, 2011/0223210 A1, 2011/0224157 A1, 2007/0135461 A1, 2010/0022522 A1, 2013/0253193 A1, 2013/0253191 A1, 2013/0253190 A1, 2010/0190981 A1, 2013/0338134 A1, 2008/0312259 A1, 2014/0094477 A1, e 2014/0094476 A1. In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è un composto selezionato dalle strutture divulgate nei brevetti U.S. N. 8,604,043, 7,834,022, 8,486,902, 8,530,485, 7,598,257, 8,541,425, e 8,410,265 e nelle pubblicazioni di domande di brevetto U.S. N. 2010/0298355 A1, 2008/0312258 A1, 2011/0082159 A1, 2011/0086810 A1, 2013/0345157 A1, 2014/0018374 A1, 2014/0005210 A1, 2011/0223210 A1, 2011/0224157 A1, 2007/0135461 A1, 2010/0022522 A1, 2013/0253193 A1, 2013/0253191 A1, 2013/0253190 A1,

2010/0190981 A1, 2013/0338134 A1, 2008/0312259 A1, 2014/0094477 A1, e 2014/0094476 A1.

[00356] Ruxolitinib può essere preparato secondo le procedure date nei riferimenti sopra, o mediante la procedura dell'Esempio 67 del brevetto U.S. N. 7598257. In breve, la preparazione è la seguente:

[00357] Passaggio 1. (2E)- e (2Z)-3-Ciclopentilacrilonitrile. A una soluzione di *tert*-butossido di potassio 1,0 M in THF (235 mL) a 0 °C. è stata aggiunta goccia a goccia una soluzione di dietil cianometilfosfonato (39,9 mL, 0,246 mol) in TBF (300 mL). Il bagno freddo è stato rimosso e la reazione è stata riscaldata fino a temperatura ambiente seguita da ri-raffreddamento a 0 °C., momento in cui una soluzione di ciclopentancarbaldeide (22,0 g, 0,224 mol) in THF (60 mL) è stata aggiunta goccia a goccia. Il bagno è stato rimosso e la reazione riscaldata fino a temperatura ambiente e agitata per 64 ore. La miscela è stata ripartita tra dietil etere e acqua, lo strato acquoso è stato estratto con tre porzioni di etere, seguite da due porzioni di etil acetato. Gli estratti combinati sono stati lavati con salamoia, poi essiccati su solfato di sodio, filtrati e concentrati sotto vuoto per ottenere una miscela contenente 24,4 g di isomeri olefinici che è stata usata senza ulteriore purificazione (89%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,69 (dd, 1H, trans olefina), 6,37 (t, 1H, cis olefina), 5,29 (dd, 1H, trans olefina), 5,20 (d, 1H, cis olefina), 3,07-2,95 (m, 1H, cis prodotto), 2,64-2,52 (m, 1H, trans prodotto), 1,98-1,26 (m, 16H).

[00358] Passaggio 2. (3R)- e (3S)-3-Ciclopentil-3-[4-(7-[2-

(trimetilsilil)etossi]metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]-pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il]propanonitrile. A una soluzione di 4-(1*H*-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etossi]metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]-pirimidina (15,0 g, 0,0476 mol) in ACN (300 mL) è stato aggiunto 3-ciclopentilacrilonitrile (15 g, 0,12 mol) (come miscela di isomeri *cis* e *trans*), seguito da DBU (15 mL, 0,10 mol). La miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per tutta la notte. L'ACN è stato fatto evaporare. La miscela è stata diluita con etil acetato, e la soluzione è stata lavata con HCl 1,0 N. Lo strato acquoso è stato estratto nuovamente con tre porzioni di etil acetato. Gli estratti organici combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati su solfato di sodio, filtrati e concentrati. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (gradiente di etil acetato/esani) per fornire uno sciroppo trasparente viscoso, che è stato disciolto in etanolo e fatto evaporare diverse volte per rimuovere etil acetato, per ottenere 19,4 g di addotto racemico (93%). Gli enantiomeri sono stati separati mediante HPLC preparativa (colonna OD-H, 15% etanolo/esani) e usati separatamente nel passaggio successivo per generare il loro corrispondente prodotto finale. I prodotti finali (si veda il Passaggio 3) derivanti da ciascuno degli enantiomeri separati sono risultati essere inibitori attivi di JAK; tuttavia, il prodotto finale derivante dal secondo picco da eluire dalla HPLC preparativa era più attivo del suo enantiomero. I prodotti possono essere isolati mediante HPLC preparativa o altri mezzi noti ai tecnici del ramo per l'uso nel Passaggio 3 di seguito. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,85 (s, 1H), 8,32 (s, 2H),

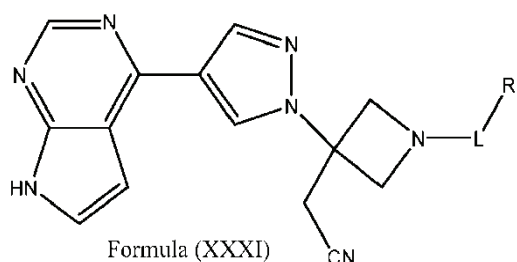
7,39 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,26 (dt, 1H), 3,54 (t, 2H), 3,14 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,67-2,50 (m, 1H), 2,03-1,88 (m, 1H), 1,80-1,15 (m, 7H), 0,92 (t, 2H), -0,06 (s, 9H); MS(ES): 437 (M+1).

[00359] Passaggio 3. A una soluzione di 3-ciclopentil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etossi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrile (6,5 g, 0,015 mol, enantiomero *R* o *S* come isolato sopra) in DCM (40 mL) è stato aggiunto TFA (16 mL) e questo è stato agitato per 6 ore. Il solvente e TFA sono stati rimossi sotto vuoto. Il residuo è stato disciolto in DCM e concentrato usando un evaporatore rotante altre due volte per rimuovere il più possibile del TFA. In seguito, il residuo è stato agitato con etilendiammina (4 mL, 0,06 mol) in metanolo (30 mL) per tutta la notte. Il solvente è stato rimosso sotto vuoto, è stata aggiunta acqua e il prodotto è stato estratto in tre porzioni di etil acetato. Gli estratti combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati su solfato di sodio, decantati e concentrati per ottenere il prodotto grezzo che è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (eluendo con un gradiente di metanolo/DCM). La miscela risultante è stata ulteriormente purificata mediante HPLC preparativa/MS (C18 eluendo con un gradiente di ACN/H₂O contenente 0,15% NH₄OH) per ottenere il prodotto (2,68 g, 58%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,69 (dd, 1H, trans olefina), 6,37 (t, 1H, cis olefina), 5,29 (dd, 1H, trans olefina), 5,20 (d, 1H, cis olefina), 3,07-2,95 (m, 1H, cis prodotto), 2,64-2,52 (m, 1H, trans prodotto), 1,98-1,26 (m, 16H).

[00360] Ruxolitinib preparato secondo i passaggi di cui sopra, o

qualsiasi altra procedura, può essere usato come sua base libera per le composizioni e i metodi descritti nel presente documento. Ruxolitinib può anche essere usato in forma di sale. Per esempio, un sale di acido fosforico cristallino di (*R*)-3-(4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrile può essere preparato dalla base libera come segue secondo la procedura data nell'Esempio 2 del brevetto U.S. N. 8,722,693. A una provetta è stato aggiunto (*R*)-3-(4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrile (153,5 mg) e acido fosforico (56,6 mg) seguito da alcol isopropilico (IPA) (5,75 mL). La miscela risultante è stata riscaldata fino a diventare trasparente, raffreddata a temperatura ambiente, e poi agitata per altre 2 ore. Il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione e la torta di filtrazione è stata lavata con 0,6 mL di IPA freddo. La torta di filtrazione è stata essiccata sotto vuoto a peso costante per fornire il prodotto salino finale (171,7 mg). Il sale di acido fosforico è un sale 1:1 mediante ¹H NMR e la cristallinità è confermata da diffrazione di raggi X da polveri (XRPD). La calorimetria differenziale a scansione (DSC) del prodotto produce un netto picco di fusione a circa 198,7° C.

[00361] In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è un composto di Formula (XXXI):



o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui:

L è SO₂ o CO;

R¹ è C₁₋₆ alchile, C₃₋₇ cicloalchile, fenile, eteroarile a 5 o 6 elementi, indolile, NR²R³, o OR⁴ in cui detto alchile, cicloalchile, fenile o eteroarile è facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra F, CN, e C₁₋₄ alchile;

R² e R³ sono indipendentemente selezionati tra H, C₁₋₄ alchile e fenile; e

R⁴ è C₁₋₆ alchile, fenile o benzile.

In alcune forme di realizzazione, quando L è SO₂, allora R¹ è diverso da OR⁴.

In alcune forme di realizzazione, quando L è SO₂, allora R¹ è C₁₋₆ alchile, C₃₋₇ cicloalchile, fenile, eteroarile a 5 o 6 elementi, o NR²R³, in cui detto alchile, cicloalchile, fenile, o eteroarile è facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra F e C₁₋₄ alchile. In alcune forme di realizzazione, quando L è CO, allora R¹ è C₃₋₇ cicloalchile, fenile, eteroarile a 5 o 6 elementi, indolile, NR²R³, o OR⁴, in cui detto cicloalchile, fenile o eteroarile è facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 sostituenti indipendentemente selezionati tra CN e C₁₋₄ alchile.

In alcune forme di realizzazione, L è SO₂.

In alcune forme di realizzazione, L è CO.

In alcune forme di realizzazione, R¹ è metile, etile, n-propile, isopropile, n-butile, t-butile, 2-metilprop-1-ile, 1-metilprop-1-ile, ciascuno

facoltativamente sostituito con 1, 2, o 3 F.

In alcune forme di realizzazione, R¹ è C₁₋₄ alchile.

In alcune forme di realizzazione, R¹ è etile.

In alcune forme di realizzazione, R¹ è C₃₋₇ cicloalchile facoltativamente sostituito da C₁₋₄ alchile.

In alcune forme di realizzazione, R¹ è fenile facoltativamente sostituito con F, metile o CN.

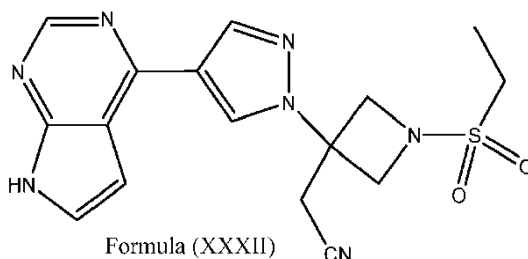
In alcune forme di realizzazione, R¹ è eteroarile a 5 elementi selezionato tra tienile, pirazolile, pirrolile, 1,2,4-ossadiazolile e isossazolile, ciascuno facoltativamente sostituito con C₁₋₄ alchile.

In alcune forme di realizzazione, R¹ è piridinile.

In alcune forme di realizzazione, R¹ è NR²R³ o OR⁴.

In alcune forme di realizzazione, L è SO₂ e R¹ è C₁₋₆ alchile.

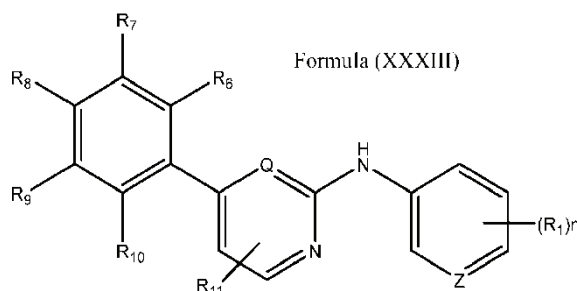
[00362] In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è baricitinib (disponibile da Incyte Corp. ed Eli Lilly & Co.). In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è 2-(3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsolfonil)azetidina-3-il)acetonitrile. In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 ha la struttura chimica mostrata in Formula (XXXII):



o un suo sale farmaceuticamente accettabile. La preparazione

di questo composto è descritta nei brevetti U.S. N. 8,158,616 e 8,420,629, nelle pubblicazioni di domande di brevetto U.S. N. 2009/0233903 A1; 2013/0225556 A1; e, 2012/0077798 A1, e nella pubblicazione di domanda di brevetto internazionale N. WO 2014/0028756. In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è un composto descritto nei brevetti U.S. N. 8,158,616 e 8,420,629, nelle pubblicazioni di domande di brevetto U.S. N. 2009/0233903 A1; 2013/0225556 A1; e, 2012/0077798 A1, e nella pubblicazione della domanda di brevetto internazionale N. WO 2014/0028756.

[00363] In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è un composto di Formula (XXXIII):

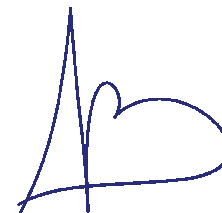


o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui:

Q e Z

sono indipendentemente selezionati tra N e CR¹; n è 1, 2 o 3;

R¹ è indipendentemente selezionato tra idrogeno, alogeno, R², OR², OH, R⁴, OR⁴, CN, CF₃, (CH₂)_nN(R²)₂, NO₂, R²R⁴, SO₂R⁴, NR²SO₂R³, COR⁴, NR²COR³, CO₂H, CO₂R², NR²COR⁴, R²CN, R²CN, R²OH, R²OR³ e OR⁵R⁴; o due sostituenti R¹ insieme agli atomi di carbonio a cui sono attaccati per formare un eterociclile insaturo a 5 o 6 elementi;



R^2 è C_{1-4} alchile sostituito o non sostituito o C_{1-4} alchilene sostituito o non sostituito dove fino a 2 atomi possono essere facoltativamente sostituiti con CO, NR^Y , $CONR^Y$, S, SO_2 o O;

R^3 è R^2 , C_{2-4} alchenile o arile sostituito o non sostituito;

R^4 è NH_2 , NHR^2 , $N(R')_2$, morfolino sostituito o non sostituito, tiomorfolino sostituito o non sostituito, tiomorfolino-1-ossido sostituito o non sostituito, tiomorfolino-1, 1-diossido sostituito o non sostituito, piperazinile sostituito o non sostituito, piperidinile sostituito o non sostituito, piridinile sostituito o non sostituito, pirrolidinile sostituito o non sostituito, pirrolile sostituito o non sostituito, ossazolile sostituito o non sostituito, imidazolile sostituito o non sostituito, tetraidrofurane sostituito o non sostituito e tetraidropiranile sostituito o non sostituito;

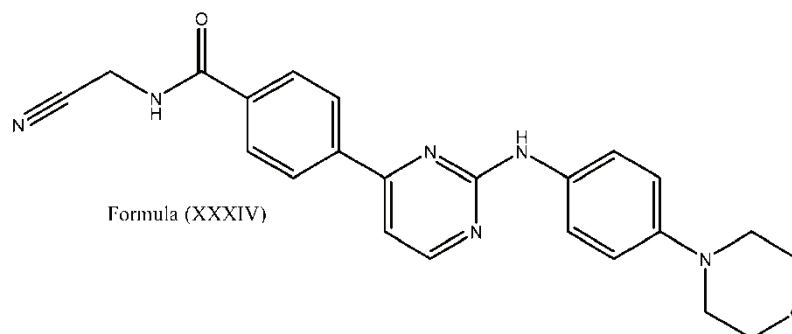
R^5 è C_{1-4} alchilene sostituito o non sostituito;

R^6 - R^{10} sono indipendentemente selezionati tra H, R^XCN , alogeno, C_M alchile sostituito o non sostituito, OR^1 , CO_2R^1 , $N(R')_2$, NO_2 , $CON(R')_2$, $SO_2N(R^Y)_2$, $N(SO_2R^A)_2$, piperazinile sostituito o non sostituito, $N(R^Y)SO_2R^2$ e CF_3 ; R^X è assente o C_{1-6} alchilene sostituito o non sostituito in cui fino a 2 atomi di carbonio possono essere facoltativamente sostituiti con CO, NSO_2R^1 , NR^Y , $CONR^Y$, S, SO_2 o O; R^Y è H o C_{1-4} alchile sostituito o non sostituito; e

R^{11} è selezionato tra H, alogeno, C_{1-4} alchile sostituito o non sostituito, OR^2 , CO_2R^2 , CN, $CON(R')_2$ e CF_3 , o un loro enantiomero.

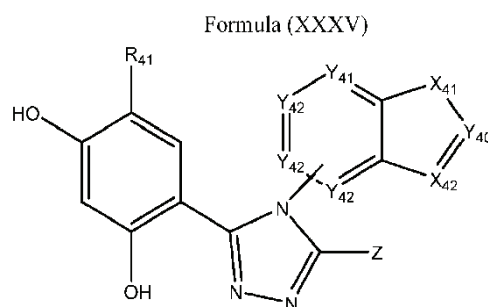
[00364] In una forma di realizzazione preferita, l'inibitore di JAK-2 è momelotinib (Gilead Sciences). Momelotinib è anche noto

come CYT-387. In una forma di realizzazione preferita, l'inibitore di JAK-2 è *N*-(cianometil)-4-(2-((4-morfolinofenil)ammino)pirimidin-4-il)benzammide. In una forma di realizzazione preferita, l'inibitore di JAK-2 è un composto di Formula (XXXIV):



o un suo sale farmaceuticamente accettabile. La preparazione di questo composto è descritta nei brevetti U.S. N. 8,486,941 e nelle pubblicazioni di domande di brevetto U.S. N. 2010/0197671 A1; 2014/0005180 A1; 2014/0011803 A1; e, 2014/0073643 A1. In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è un composto descritto nei brevetti U.S. N. 8,486,941 e nelle pubblicazioni di domande di brevetto U.S. N. 2010/0197671 A1; 2014/0005180 A1; 2014/0011803 A1; e, 2014/0073643 A1.

[00365] In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è un composto di Formula (XXXV):



o un suo tautomero, o un suo clatrato, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui:

X_{41} è O, S, o NR_{42} ;

X_{42} è CR_{44} o N;

Y_{40} è N o CR_{43} ;

Y_{41} è N o CR_{45} ;

Y_{42} , per ciascuna occorrenza, è indipendentemente N, C o CR_{46} ;

Z è OH SH, o NHR_7 ;

R_{41} è -H, -OH, -SH, un alchile facoltativamente sostituito, un alchenile facoltativamente sostituito, un alchinile facoltativamente sostituito, un cicloalchile facoltativamente sostituito, un cicloalchenile facoltativamente sostituito, un eterocicilile facoltativamente sostituito, un arile facoltativamente sostituito, un eteroarile facoltativamente sostituito, un aralchile facoltativamente sostituito, un eteraralchile facoltativamente sostituito, alo, ciano, nitro, guanadino, un aloalchile, un eteroalchile, un alcossi o cicloalcossi, un aloalcossi, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-C(S)R_7$, $-C(O)SR_7$, $-C(S)SR_7$, $-C(S)OR_7$, $-C(S)NR_{10}R_{11}$, $-C(NR_8)OR_7$, $-C(NR_8)R_7$, $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-C(NR_8)SR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-OC(S)OR_7$, $-OC(8)OR_7$, $-SC(O)R_7$, $-SC(O)OR_7$, $-SC(NR_8)OR_7$, $-OC(S)R_7$, $-SC(S)R_7$, $-SC(S)OR_7$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(O)NR_{10}R_{11}$, $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)R_7$, $-SC(NR_8)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-NR_7C(S)R_7$, $-NR_7C(S)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)R_7$, $-NR_7C(O)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)OR_7$, $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$, -

$\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{SR}_7$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$, $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}_7$, $-\text{OS}(\text{O})_p\text{OR}_7$, $-\text{OS}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$, $-\text{NR}_8\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$, $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{SS}(\text{O})_p\text{R}_7$, $-\text{SS}(\text{O})_p\text{OR}_7$, $-\text{SS}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$, o $-\text{SP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$;

R_{42} è -H, un alchile facoltativamente sostituito, un alchenile facoltativamente sostituito, un alchinile facoltativamente sostituito, un cicloalchile facoltativamente sostituito, un cicloalchenile facoltativamente sostituito, un eterociclice facoltativamente sostituito, un arile facoltativamente sostituito, un eteroarile facoltativamente sostituito, un aralchile facoltativamente sostituito, un eteraralchile facoltativamente sostituito, idrossialchile, alcossialchile, un aloalchile, un eteroalchile, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$, o $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$;

R_{43} e R_{44} sono, indipendentemente, -H, -OH, un alchile facoltativamente sostituito, un alchenile facoltativamente sostituito, un alchinile facoltativamente sostituito, un cicloalchile facoltativamente sostituito, un cicloalchenile facoltativamente sostituito, un eterociclice facoltativamente sostituito, un arile facoltativamente sostituito, un eteroarile facoltativamente sostituito, un aralchile facoltativamente sostituito, un eteraralchile facoltativamente sostituito, idrossialchile, alcossialchile, alo, ciano, nitro, guanadino, un aloalchile, un eteroalchile, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_7$, $-\text{SR}_7$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$, $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}_7$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$, $-\text{NR}_8\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, o R_{43} e R_{44} presi insieme agli atomi di carbonio a cui sono attaccati formano un

cicloalchenile facoltativamente sostituito, un arile facoltativamente sostituito, un eterociclile facoltativamente sostituito, o un eteroarile facoltativamente sostituito;

R_{45} è -H, -OH, -SH, -NR₇H, -OR₂₆, -SR₂₆, -NHR₂₆, -O(CH₂)_mOH, -O(CH₂)_mSH, -O(CH₂)_mNR₇H, -S(CH₂)_mOH, -S(CH₂)_mSH, -S(CH₂)_mNR₇H, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(O)NR₁₀R₁₁, -OC(O)R₇, -SC(O)R₇, -NR₇C(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SC(O)OR₇, -NR₇C(O)OR₇, -OCH₂C(O)R₇, -SCH₂C(O)R₇, -NR₇CH₂C(O)R₇, -OCH₂C(O)OR₇, -SCR₂C(O)OR₇, -NR₇CH₂C(O)OR₇, -OCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -SCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇CH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -OS(O)_pR₇, -SS(O)_pR₇, -NR₇S(O)_pR₇, -OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -SS(O)_pNR₁₀R₁₁, -NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁, -OS(O)_pOR₇, -SS(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pOR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -NR₇C(S)R₇, -OC(S)OR₇, -SC(S)OR₇, -NR₇C(S)OR₇, -OC(S)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -NR₇C(N₈)R₇, -OC(NR₈)OR₇, -SC(NR₈)OR₇, -NR₇C(NR₈)OR₇, -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(NR₈)NR₁₀R₁₁, o -NR₇C(N₈)NR₁₀R₁₁;

R_{46} , per ciascuna occorrenza, è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da H, un alchile facoltativamente sostituito, un alchenile facoltativamente sostituito, un alchinile facoltativamente sostituito, un cicloalchile facoltativamente sostituito, un cicloalchenile facoltativamente sostituito, un eterociclile facoltativamente sostituito, un arile facoltativamente sostituito, un eteroarile facoltativamente sostituito, un aralchile facoltativamente sostituito, un eteraralchile facoltativamente sostituito, alo, ciano, nitro, guanadino, un aloalchile, un eteroalchile, -

$\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{OR}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_7$, $-\text{SR}_7$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$, $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}_7$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$, $-\text{NR}_8\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$, o $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$;

R_7 e R_8 , per ciascuna occorrenza, sono, indipendentemente, $-\text{H}$, un alchile facoltativamente sostituito, un alchenile facoltativamente sostituito, un alchinile facoltativamente sostituito, un cicloalchile facoltativamente sostituito, un cicloalchenile facoltativamente sostituito, un eterociclice facoltativamente sostituito, un arile facoltativamente sostituito, un eteroarile facoltativamente sostituito, un aralchile facoltativamente sostituito, o un eteraralchile facoltativamente sostituito;

R_{10} e R_{11} , per ciascuna occorrenza, sono indipendentemente $-\text{H}$, un alchile facoltativamente sostituito, un alchenile facoltativamente sostituito, un alchinile facoltativamente sostituito, un cicloalchile facoltativamente sostituito, un cicloalchenile facoltativamente sostituito, un eterociclice facoltativamente sostituito, un arile facoltativamente sostituito, un eteroarile facoltativamente sostituito, un aralchile facoltativamente sostituito, o un eteraralchile facoltativamente sostituito; o R_{10} e R_{11} , presi insieme all'azoto a cui sono attaccati, formano un eterociclice facoltativamente sostituito o un eteroarile facoltativamente sostituito;

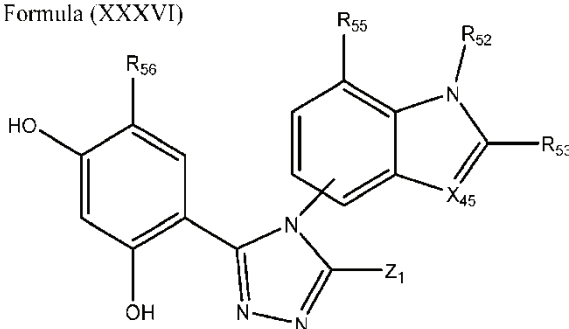
R_{26} , per ciascuna occorrenza è, indipendentemente, un alchile inferiore;

p , per ciascuna occorrenza, è, indipendentemente, 1 o 2; e

m , per ciascuna occorrenza, è indipendentemente, 1, 2, 3 o 4.

[00366] In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è un composto di Formula (XXXVI):

Formula (XXXVI)



o un suo tautomero, o un suo clatrato, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui:

X_{45} è CR_{54} o N;

Z_1 è -OH o -SH;

R_{56} è selezionato dal gruppo costituito da -H, metile, etile, isopropile e ciclopropile;

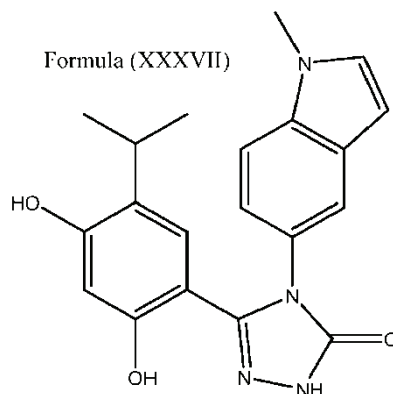
R_{52} è selezionato dal gruppo costituito da -H, metile, etile, n-propile, isopropile, n-butile, n-pentile, n-esile, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CH_2C(O)OH$, e $-C(O)N(CH_3)_2$;

R_{53} e R_{54} sono ciascuno, indipendentemente, -H, metile, etile o isopropile; o R_{53} e R_{54} presi insieme agli atomi di carbonio a cui sono attaccati formano un anello fenile, cicloesenile o cicloottenile; e

R_{55} è selezionato dal gruppo costituito da -H, -OH, $-OCH_3$, e $-OCH_2CH_3$.

[00367] In una forma di realizzazione preferita, l'inibitore di JAK-2 è ganetespib. In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è 5-(2,4-diidrossi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H indol-5-il)-2,4-diidro-3H-

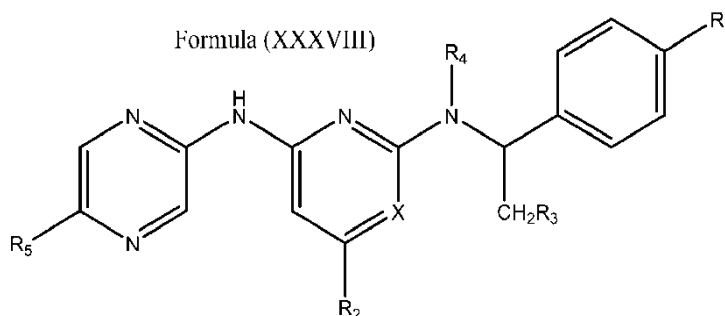
1,2,4-triazol-3-one. In una forma di realizzazione preferita, l'inibitore di JAK-2 ha la struttura chimica mostrata in Formula (XXXVII):



o un suo sale farmaceuticamente accettabile. La preparazione di questo composto è descritta nei brevetti U.S. N. 7,825,148 e 8,628,752, nelle pubblicazioni di domande di brevetto U.S. N. 2006/0167070 A1; 2014/0024030 A1; 2014/0051665 A1; 2014/0045908 A1; 2012/0128665 A1; 2013/0109045 A1, e 2014/0079636 A1, e nella pubblicazione di domanda di brevetto internazionale N. WO 2013/170182; WO 2013/028505; WO 2013/067162; WO 2013/173436; WO 2013/006864; WO 2012/162584; WO 2013/170159; WO 2013/067165; WO 2013/074594; WO 2012/162372; WO 2012/162293; e WO 2012/155063. In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è un composto descritto nei brevetti U.S. N. 7,825,148 e 8,628,752, nelle pubblicazioni di domande di brevetto U.S. N. 2006/0167070 A1; 2014/0024030 A1; 2014/0051665 A1; 2014/0045908 A1; 2012/0128665 A1; 2013/0109045 A1, e 2014/0079636 A1, e nella pubblicazione di domanda di brevetto internazionale N. WO 2013/170182; WO 2013/028505; WO 2013/067162; WO 2013/173436; WO 2013/006864;

WO 2012/162584; WO 2013/170159; WO 2013/067165; WO 2013/074594; WO 2012/162372; WO 2012/162293; e WO 2012/155063.

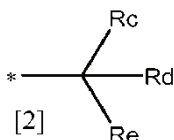
[00368] In una forma di realizzazione preferita, l'inibitore di JAK-2 è un composto di Formula (XXXVIII):



o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui il composto è definito dai seguenti (I) o (II).

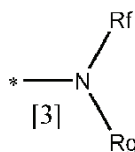
(I): X rappresenta CH o N; R¹ rappresenta un alogeno;

R² rappresenta: (1) H, (2) un alogeno, (3) ciano, (4) un gruppo rappresentato dalla seguente formula generale [2]:

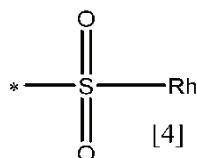


(in cui * indica la posizione di legame; e R^C, R^D e R^E sono uguali o diversi e ciascuno rappresenta (a) H, o (b) alchile facoltativamente sostituito da idrossi o alcossi, o in alternativa due tra R^C, R^D e R^E sono presi insieme al C adiacente per rappresentare un gruppo eterociclico saturo contenente N e l'altro è H, il gruppo eterociclico saturo facoltativamente sostituito da alchilsolfonile),

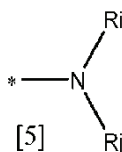
(5) un gruppo rappresentato dalla seguente formula generale [3]:



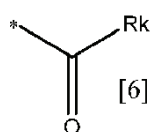
(in cui * ha lo stesso significato come descritto sopra; e R^F e R^G sono uguali o diversi e ciascuno rappresenta (a) H, (b) alchile facoltativamente sostituito da uno o due gruppi selezionati dal gruppo costituito da idrossi, ammino, dialchilammino, un gruppo ammino ciclico saturo, alchilcarbonilammino, alchilsolfonilammino, arile, eteroarile facoltativamente sostituito da alchile, tetraidrofurano, e carbamoile, (c) alchilcarbonile, (d) alchilsolfonile, (e) carbamoile, o (f) eteroarile facoltativamente sostituito da alchile, o in alternativa R^F e R^G sono presi insieme all'N adiacente per rappresentare un gruppo ammino ciclico saturo, che può essere facoltativamente sostituito da uno o due gruppi selezionati dal gruppo costituito da (a) alogeno, (b) ciano, (c) idrossi, (d) alchile facoltativamente sostituito da uno o due gruppi selezionati dal gruppo costituito da idrossi, alcossi, ammino, alcossicarbonilammino, alchilsolfonilammino e alchilcarbonilammino (e) cicloalchile, (f) aloalchile, (g) alcossi, (h) osso, (i) un gruppo rappresentato dalla seguente formula generale [4]:



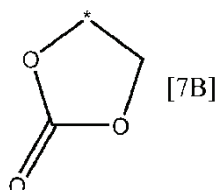
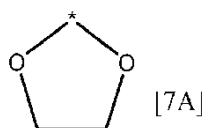
(in cui * ha lo stesso significato come descritto sopra; e R^H rappresenta alchile o arile), (j) un gruppo rappresentato dalla seguente formula generale [5]:



(in cui * ha lo stesso significato come descritto sopra; e R^I e R^J sono uguali o diversi e ciascuno rappresenta H, alchile, carbamoile, alchilcarbonile o alchilsolfonile), (k) un gruppo rappresentato dalla seguente formula generale [6]:



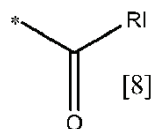
(in cui * ha lo stesso significato come descritto sopra; e R^K rappresenta alchile, idrossi, ammino, alchilammino, dialchilammino, cicloalchilammino, (cicloalchil)alchilammino, (idrossialchil)ammino, (alcossialchil)ammino, alcossi, alchilsolfonilammino, o un gruppo ammino ciclico saturo), e (1) un gruppo ammino ciclico saturo facoltativamente sostituito da idrossi; e il gruppo ammino ciclico saturo, che è formato combinando R^F, R^G e l'N adiacente, può formare un legame spiro con un gruppo rappresentato dalla seguente formula generale [7A] o [7B]:



(in cui ha lo stesso significato come descritto sopra)),

(6) un gruppo rappresentato dalla seguente formula generale

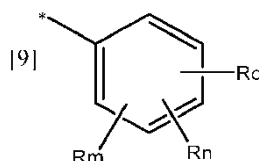
[8]:



(in cui * ha lo stesso significato come descritto sopra; e R^L rappresenta (a) alchile, (b) idrossi, (c) alcossi, (d) gruppo ammino ciclico saturo facoltativamente sostituito da alchile o alchilsolfonile, o (e) un ammino facoltativamente sostituito da uno o due gruppi selezionati dal gruppo costituito da alchile, cicloalchile, (cicloalchil)alchile, aralchile; aloalchile, dialchilamminoalchile, alcossialchile e idrossialchile),

(7) un gruppo rappresentato dalla seguente formula generale

[9]:



(in cui * ha lo stesso significato descritto sopra; e R^M , R^N e R^O sono uguali o diversi e ciascuno rappresenta H, alogeno, ciano, alcossi, carbamoile, solfamoile, monoalchilamminosolfonile, o alchilsolfonile, o in alternativa due tra R^M , R^N e R^O sono presi insieme per rappresentare metilendiossi),

(8) $-OR^P$ (R^P rappresenta un alchile facoltativamente sostituito da un gruppo selezionato dal gruppo costituito da idrossi, dialchilammino, alcossi, tetraidrofurano e cicloalchile, o un gruppo ciclico saturo facoltativamente contenente O facoltativamente sostituito da idrossi), o

(9) un eteroarile facoltativamente sostituito da uno o due gruppi selezionati dal gruppo costituito da ciano, alogeno, idrossi, alcossi, alchilcarbonile, carbamoile, alchile, cicloalchile, (cicloalchil)alchile, aralchile, idrossicarbonile e alcossialchile;

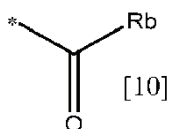
R^3 rappresenta H o idrossi;

R^2 rappresenta H o alchile; e

R^5 rappresenta H o alchile;

(II): X rappresenta $-CR^A$;

R^A rappresenta un gruppo rappresentato dalla seguente formula generale [10]:



(in cui * ha lo stesso significato come descritto sopra; e R^B rappresenta (a) ammino facoltativamente sostituito da uno o due gruppi selezionati dal gruppo costituito da alchile, cicloalchile, (cicloalchil)alchile, e alcossialchile, (b) alcossi, (c) idrossi, o (d) un gruppo ammino ciclico saturo);

R^1 rappresenta un alogeno;

R^2 rappresenta H;

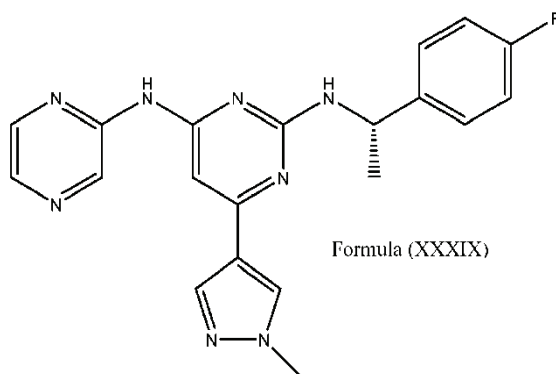
R^3 rappresenta E o idrossi;

R^4 rappresenta H o alchile; e

R^5 rappresenta H o alchile.

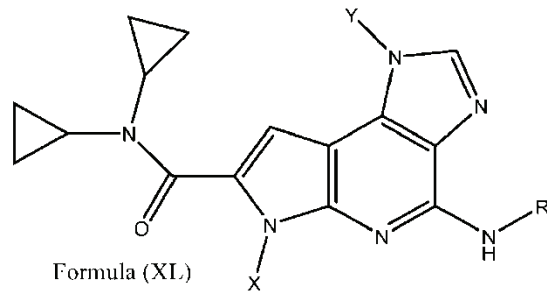
[00369] In una forma di realizzazione preferita, l'inibitore di JAK-2 è NS-018. In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è (S)-

N^2 -(1-(4-fluorofenil)etil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)- N^4 -(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diammina. In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 ha la struttura chimica mostrata in Formula (XXXIX):



o un suo sale farmaceuticamente accettabile. La preparazione di questo composto è descritta nei brevetti U.S. N. 8,673,891 e 8,586,591, nelle pubblicazioni di domande di brevetto U.S. N. 2011/0288065 A1 e 2013/0131082 A1, e nella pubblicazione di domanda di brevetto internazionale N. WO 2012/020787 e WO 2012/020786. In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è un composto descritto nei brevetti U.S. N. 8,673,891 e 8,586,591, nelle pubblicazioni di domande di brevetto U.S. N. 2011/0288065 A1 e 2013/0131082 A1, e nella pubblicazione di domanda di brevetto internazionale N. WO 2012/020787 e WO 2012/020786.

[00370] In una forma di realizzazione preferita, l'inibitore di JAK-2 è un composto di Formula (XL):



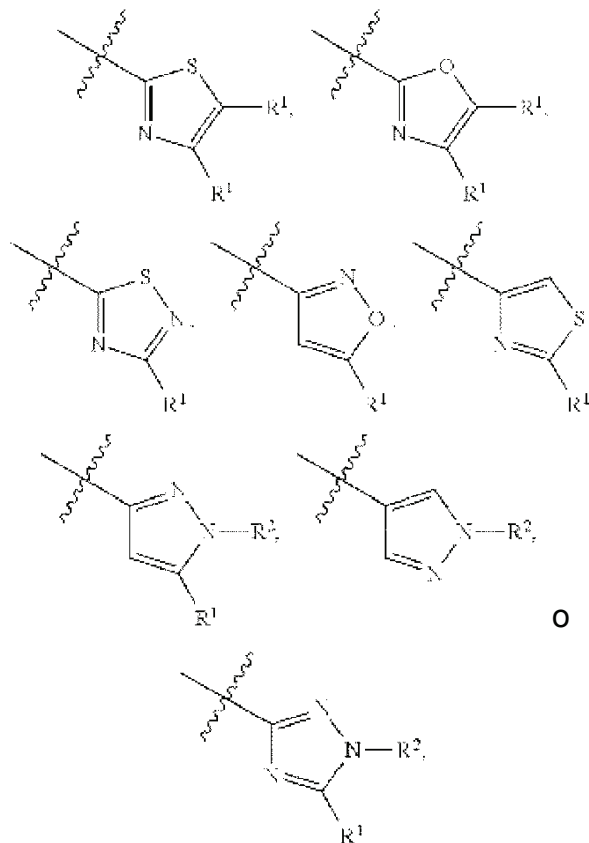
Formula (XI.)

o un suo stereoisomero, tautomero, o sale farmaceuticamente accettabile, in cui:

Y è C₁₋₄ alchile;

X è C₁₋₄ alchile;

R è



qualsiasi dei quali è facoltativamente fuso con un carbociclo o eterociclo a 5 o 6 elementi avente un eteroatomo selezionato tra NR³ o

S, detto carbociclo o eterociclo fuso essendo facoltativamente sostituito con 0-3 R¹.

R¹ è H, alo, CN, C₁₋₆ alchile sostituito con 0-3 R^c, CF₃, CONR^aR^a, NR^aR^a, COOR^b, SO₂-(C₁₋₄)alchile, C(O)R^d, cicloalchile sostituito con 0-3 R^e, furanile, tetraidropiranile o piridinile;

R² è assente, H, C₁₋₆ alchile sostituito con 0-3 R^c, C(O)O-(C₁₋₄)alchile, SO₂-(C₁₋₄)alchile, cicloalchile sostituito con 0-3 R^e, o tetraidropiranile;

R³ è assente, H, o C(O)O-(C₁₋₄)alchile;

R^a è H, C₁₋₆ alchile sostituito con 0-3 R^e, C₃₋₆ cicloalchile sostituito con 0-3 R^e, tetraidropiranile o diossotetraidrotiofenile;

R^b è H o C₁₋₆ alchile;

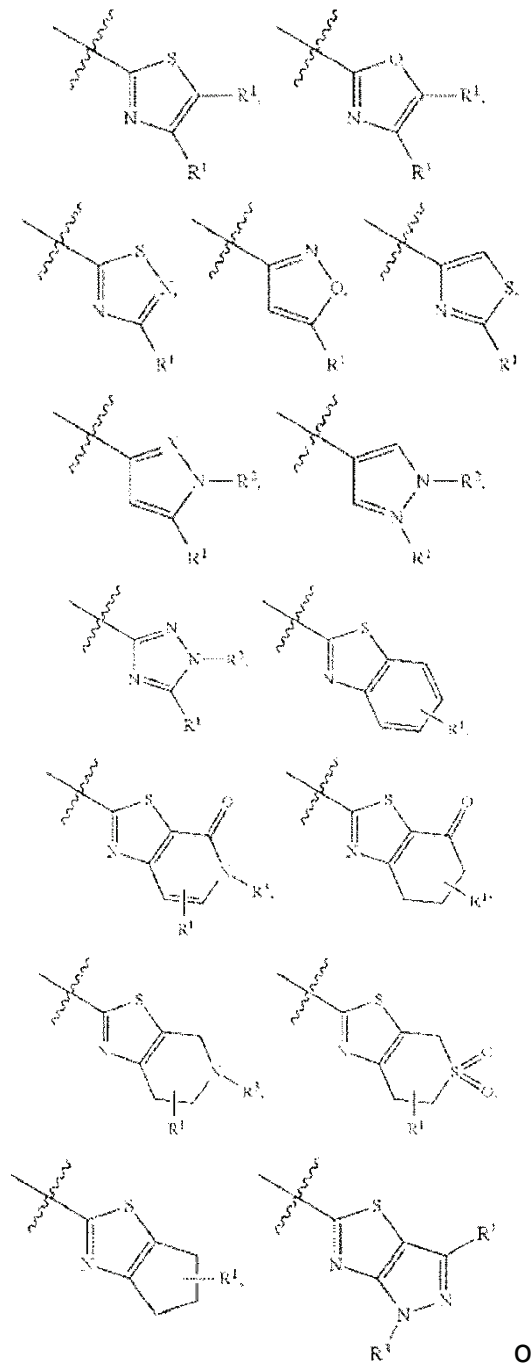
R^c è H, alo, CN, OH, O-(C₁₋₄)alchile, O-(C₁₋₄)alchil-O-(C₁₋₄)alchile, NH₂, N(C₁₋₄alchile)₂, C(O)N(C₁₋₄alchile)₂, SO₂-(C₁₋₄)alchile, o morfolinile o piperazinile, ciascuno dei quali è facoltativamente sostituito con 0-1 C₁₋₄ alchile;

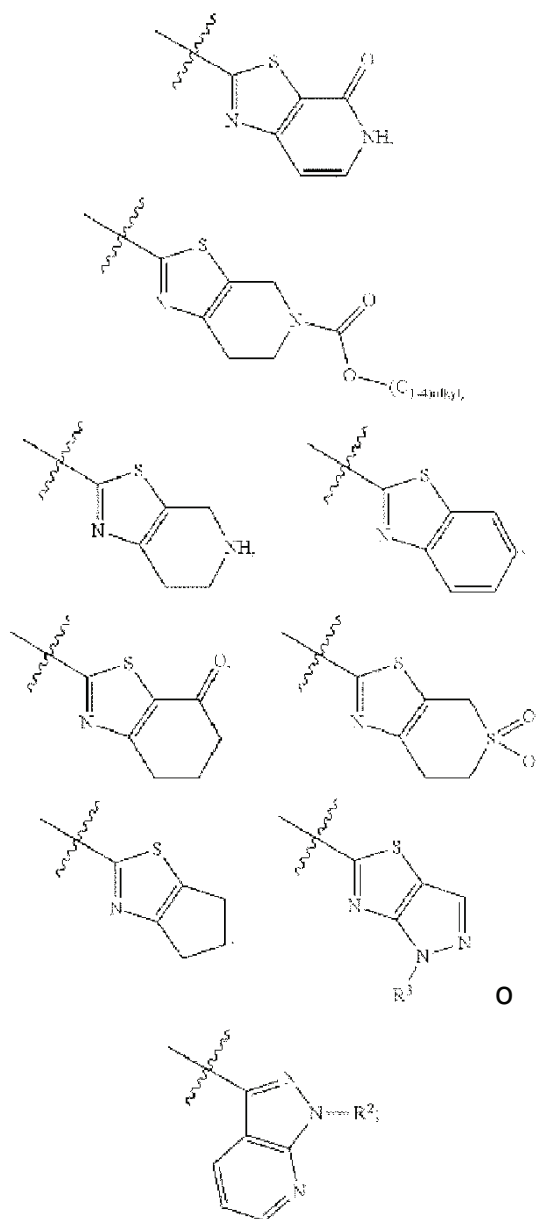
R^d è C₁₋₆ alchile, o azeridinile, azetidinite, pirrolidinile, piperidinile, morfolinile, piperazinile, diossidotiormofolinile o tetraidropiranile, qualsiasi dei quali è sostituito con 0-2 R^e; e

R^e è H, alo, CN, C₁₋₄ alchile, OH, O--(C₁₋₄)alchile, SO₂-(C₁₋₄)alchile, NHC(O)-(C₁₋₄)alchile, morfolinile, OC(O)-(C₁₋₄)alchile, C(O)N(C₁₋₄alchile)₂, o O-(C₁₋₄)alchil-O-(C₁₋₄)alchile.

[00371] In un'altra forma di realizzazione sono composti di Formula (XL), in cui:

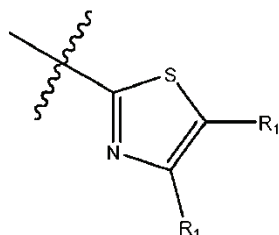
R è:





qualsiasi dei quali è facoltativamente sostituito con 0-2 R¹

[00374] In un'altra forma di realizzazione sono composti di Formula (XL), in cui R è:



R^1 è H, alo, CN, C_{1-6} alchile sostituito con 0-3 R^c , CF_3 , $CONR^aR^a$, $COOR^b$, $SO_2-(C_{1-4})$ alchile, $C(O)R^d$, cicloalchile sostituito con 0-3 R^e , o piridinile;

R^a è H, C_{1-6} alchile sostituito con 0-3 R^e , C_{3-6} cicloalchile sostituito con 0-3 R^e , tetraidropiranile o diossotetraidrotiofenile;

R^b è H o C_{1-6} alchile;

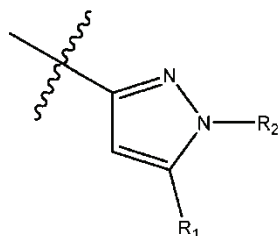
R^c è H, alo, OH, $O-(C_{1-4})$ alchile, $SO_2-(C_{1-4})$ alchile o morfolinile;

R^d è C_{1-6} alchile, o azetidinile, pirrolidinile, morfolinile, piperazinile o diossidotiormorfolinile, qualsiasi dei quali è sostituito con 0-2 R^e ;

R^e è H, alo, CN, OH, $O-(C_{1-4})$ alchile, $SO_2-(C_{1-4})$ alchile, $NHC(O)-(C_{1-4})$ alchile o morfolinile.

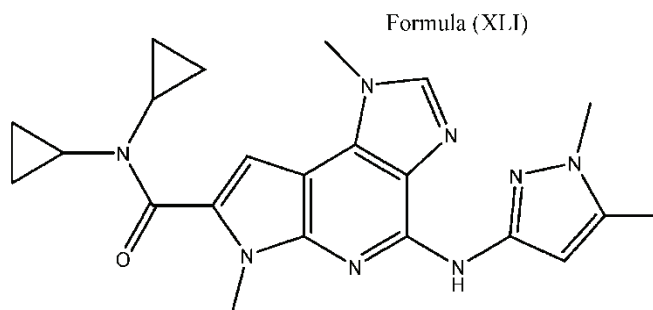
In un'altra forma di realizzazione sono composti di Formula (XL), in cui:

R è:



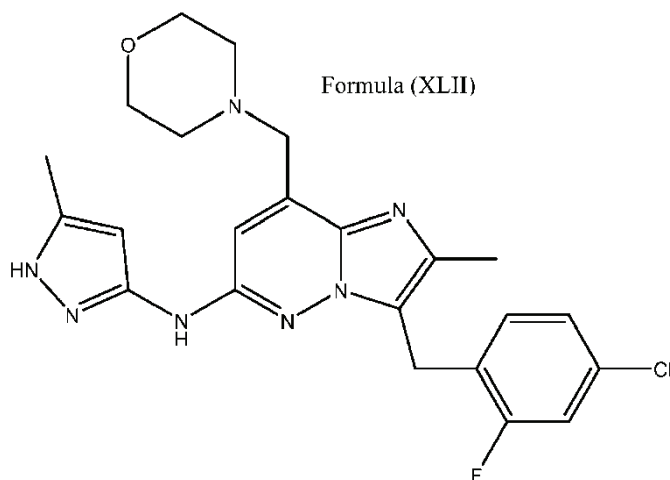
R^1 è H, alo, C_{1-6} alchile sostituito con 0-3 R^c , CF_3 , $CONR^aR^a$, $COOR^b$, $C(O)R^d$, cicloalchile sostituito con 0-3 R^e o furanile;

Formula (XLI):



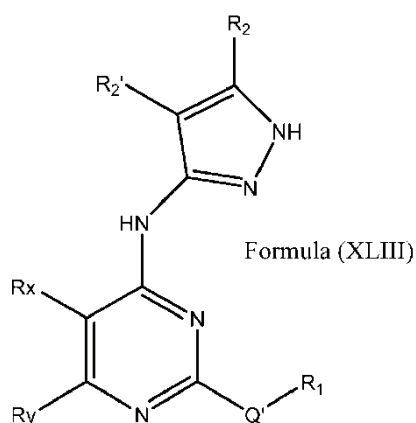
o un suo sale farmaceuticamente accettabile. La preparazione di questo composto è descritta nei brevetti U.S. N. 8,673,933 e 8,202,881 e nelle pubblicazioni di domande di brevetto U.S. N. 2013/0225551 A1 e 2011/0059943 A1. In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è un composto descritto nei brevetti U.S. N. 8,673,933 e 8,202,881 e nelle pubblicazioni di domande di brevetto U.S. N. 2013/0225551 A1 e 2011/0059943 A1.

[00377] In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è gandotinib. In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è 3-(4-cloro-2-fluorobenzil)-2-metil-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-8-(morfolinometil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina. In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 ha la struttura chimica mostrata in Formula (XLII):



o un suo sale farmaceuticamente accettabile. La preparazione di questo composto è descritta nei brevetti U.S. N. 7,897,600 e nelle pubblicazioni di domande di brevetto U.S. N. 2010/0152181 A1 e 2010/0286139 A1. In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è un composto descritto nei brevetti U.S. N. 7,897,600 e nelle pubblicazioni di domande di brevetto U.S. N. 2010/0152181 A1 e 2010/0286139 A1.

[00378] In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è un composto di Formula (XLIII):



, in cui:

R^x e R^y sono indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da $-T-R^3$ e $-L-Z-R^3$;

Q' è selezionato dal gruppo costituito da $-CR^{6''}=CR^{6''}-$ e in cui detto $-CR^{6''}=CR^{6''}-$ può essere un doppio legame cis o trans o una loro miscela,

R^1 è $-T-(\text{Anello D})$;

L'anello D è un anello monociclico a 5-7 elementi o un anello biciclico a 8-10 elementi selezionato dal gruppo costituito da arile, eteroarile, eterocicliche e carbocicliche, detto anello eteroarile o eterocicliche avente 1-4 eteroatomi di anello selezionati dal gruppo costituito da azoto, ossigeno e zolfo, in cui ciascun carbonio di anello sostituibile dell'anello D è indipendentemente sostituito da osso, $-T-R^5$ o $-V-Z-R^5$, e ciascun azoto di anello sostituibile dell'anello D è indipendentemente sostituito da $-R^4$;

T è un legame di valenza o $-(C(R^{6'})_2)-A-$;

A è un legame di valenza o una catena C_1-C_3 alchilidene in cui un'unità di metilene di detta catena C_{1-3} alchilidene è facoltativamente sostituita da $-O-$, $-S-$, $-N(R^4)-$, $-CO-$, $-CONH-$, $-NHCO-$, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $--NHSO_2--$, $--CO_2--$, $--OC(O)--$, $--OC(O)NH--$, o $-NHCO_2-$;

Z è una catena C_{1-4} alchilidene;

L è selezionato dal gruppo costituito da $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2-O-$, $-C(R^6)_2-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-$

$C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, e $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$;

R^2 e R^2 sono indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da $-R$ e $-T-W-R^6$, o R^2 e R^2 presi insieme ai loro atomi intermedi formano un anello fuso, insaturo o parzialmente insaturo, a 5-8 elementi, avente 0-3 eteroatomi di anello selezionati dal gruppo costituito da azoto, ossigeno e zolfo, in cui ciascun carbonio di anello sostituibile di detto anello fuso formato da R^2 e R^2 è indipendentemente sostituito da alo, osso, $-CN$, $--NO_2$, R^7 , o $-V-R^6$, e ciascun azoto di anello sostituibile di detto anello formato da R^2 e R^2 è indipendentemente sostituito da $-R^4$;

R^3 è selezionato dal gruppo costituito da $-R$, $-alo$, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-COCH_2COR$, $--NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^7)COR$, $-N(R^7)CO_2(C_{1-6}$ alifatico), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, e $-OC(=O)N(R)_2$;

ciascun R è indipendentemente idrogeno o un gruppo facoltativamente sostituito selezionato dal gruppo costituito da C_{1-6} alifatico, C_{6-10} arile, un anello eteroarile avente 5-10 atomi di anello, e un anello eterociclice avente 5-10 atomi di anello;

ciascun R^4 è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2(C_{1-6}$ alifatico facoltativamente sostituito), $-CON(R^7)_2$, e $-SO_2R^7$;

ciascun R^5 è selezionato indipendentemente dal gruppo costituito da -R, -alo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)F, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (C₁₋₆ alifatico facoltativamente sostituito), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, e -OC(=O)N(R⁴)₂;

V è selezionato dal gruppo costituito da -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, e -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

W è selezionato dal gruppo costituito da -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-, e -CON(R⁶)-;

ciascun R^6 è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da idrogeno e un gruppo C₁₋₄ alifatico facoltativamente sostituito, o due gruppi R^6 sullo stesso atomo di azoto possono essere presi insieme all'atomo di azoto per formare un anello eterociclico o eteroarile a 3-6 elementi;

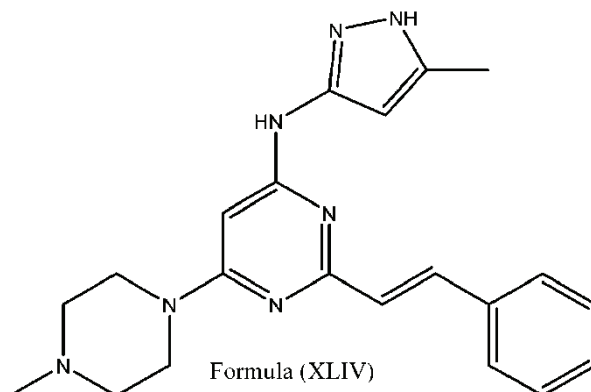
ciascun R^6 è indipendentemente selezionato dal gruppo

costituito da idrogeno e un gruppo C₁₋₄ alifatico, o due R^{6'} sullo stesso atomo di carbonio sono presi insieme per formare un anello carbociclico a 3-8 elementi;

ciascun R^{6''} è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da idrogeno, un gruppo C₁₋₄ alifatico, alogeno, arile facoltativamente sostituito, ed eteroarile facoltativamente sostituito, o due R⁶ su atomi di carbonio adiacenti sono presi insieme per formare un anello carbociclico a 5-7 elementi; e

ciascun R⁷ è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da idrogeno e un gruppo C₁₋₆ alifatico facoltativamente sostituito, o due R⁷ sullo stesso azoto sono presi insieme all'azoto per formare un anello eterociclico o eteroarile a 5-8 elementi.

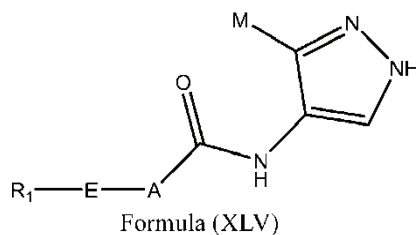
[00379] In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è ENMD-2076. In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è (*E*)-*N*-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-2-stirilpirimidin-4-ammina. In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 ha la struttura chimica mostrata in Formula (XLIV):



o un suo sale farmaceuticamente accettabile. La preparazione

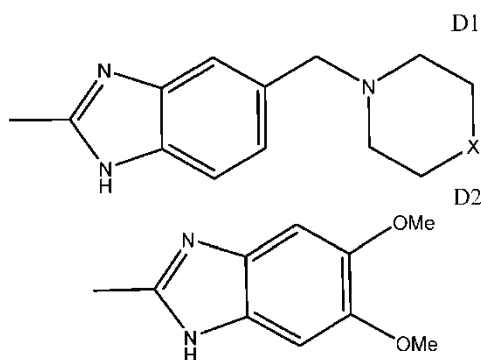
di questo composto è descritta nei brevetti U.S. N. 8,153,630; 7,563,787; e, 8,114,870 e nelle pubblicazioni di domande di brevetto U.S. N. 2008/0200485 A1; 2007/0142368 A1; 2009/0264422 A1; 2011/0318393 A1; e, 2009/0029992 A1. In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è un composto descritto nei brevetti U.S. N. 8,153,630; 7,563,787; e, 8,114,870 e nelle pubblicazioni di domande di brevetto U.S. N. 2008/0200485 A1; 2007/0142368 A1; 2009/0264422 A1; 2011/0318393 A1; e, 2009/0029992 A1.

[00380] In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è un composto di Formula (XLV):



o un suo sale,

in cui M è selezionato da un gruppo D1 e un gruppo D2:



e in cui:

(A) quando M è un gruppo D1:

X è selezionato tra O, NH e NCH₃;

A è selezionato tra un legame e un gruppo NR_2 dove R_2 è idrogeno o metile;

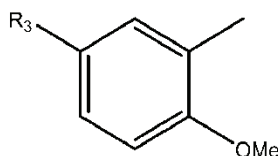
E è selezionato tra un legame, CH_2 , $\text{CH}(\text{CN})$ e $\text{C}(\text{CH}_3)_2$;

R_i è selezionato tra:

(i) un gruppo cicloalchile da 3 a 5 elementi di anello facoltativamente sostituito da idrossi, fluoro, ammino, metilammino, metile o etile;

(ii) un gruppo eterociclico saturo da 4 a 6 elementi di anello contenente 1 o 2 elementi di anello eteroatomici selezionati tra O, N, S e SO_2 , il gruppo eterociclico essendo facoltativamente sostituito da (C_{1-4})alchile, ammino o idrossi; ma esclusi 4-morfolinile non sostituito, tetraidropiran-4-ile non sostituito, 2-pirrolidinile non sostituito e piperidin-4-ile non sostituito e 1-sostituito;

(iii) un gruppo fenile 2,5-sostituito della formula:



in cui (a) quando X è NH o N- CH_3 , R^3 è selezionato tra cloro e ciano;

e (b) quando X è O, R^3 è CN;

(iv) un gruppo $\text{CR}_6\text{R}_7\text{R}_8$ in cui R_6 e R_7 sono ciascuno selezionato tra idrogeno e metile, e R_8 è selezionato tra idrogeno, metile, (C_{1-4})alchilsolfonilmetile, idrossimetile e ciano;

(v) un gruppo piridazin-4-ile facoltativamente sostituito da uno o due sostituenti selezionati tra metile, etile, metossi ed etossi;

(vi) un gruppo imidazotiazolo sostituito in cui i sostituenti sono selezionati tra metile, etile, ammino, fluoro, cloro, ammino e metilammino; e

(vii) un gruppo 1,3-diidro-isoindol-2-ile facoltativamente sostituito o 2,3-diidro-indol-1-ile facoltativamente sostituito in cui i sostituenti facoltativi in ciascun caso sono selezionati tra alogeno, ciano, ammino, C₁₋₄ mono- e dialchilammino, CONH₂ o CONH-(C₁₋₄)alchile, C₁₋₄alchile e C₁₋₄ alcossi in cui i gruppi C₁₋₄ alchile e C₁₋₄ alcossi sono facoltativamente sostituiti da idrossi, metossi, o ammino;

(viii) 3-piridile facoltativamente sostituito da uno o due sostituenti selezionati tra idrossi, alogeno, ciano, ammino, C₁₋₄ mono- e dialchilammino, CONH₂ o CONH-C₁₋₄ alchile, C₁₋₄ alchile e C₁₋₄ alcossi in cui i gruppi C₁₋₄ alchile e C₁₋₄ alcossi sono facoltativamente sostituiti da idrossi, metossi, o ammino, ma esclusi i composti acido 2-osso-1,2-diidro-piridin-3-carbossilico [3-(5-morfolin-4-ilmetil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]-ammide e 2,6-dimetossi-N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]-nicotinammide;

(ix) tiomorfolina o un suo S-ossido o S,S-diossido facoltativamente sostituito da uno o due sostituenti selezionati tra alogeno, ciano, ammino, C₁₋₄ mono- e dialchilammino, CONH₂ o CONH-C₁₋₄ alchile, C₁₋₄ alchile e C₁₋₄ alcossi in cui i gruppi C₁₋₄ alchile e C₁₋₄ alcossi sono facoltativamente sostituito da idrossi, metossi o ammino; e quando E-A è NR₂, Ri è inoltre selezionato tra:

(x) 2-fluorofenile, 3-fluorofenile, 4-fluorofenile, 2,4-difluorofenile,

3,4-difluorofenile, 2,5-difluorofenile, 3,5-difluorofenile, 2,4,6-trifluorofenile, 2-metossifenile, 5-cloro-2-metossifenile, cicloesile, 4-tetraidropiranile non sostituito e terz-butile;

(xi) un gruppo $NR_{10}R_{11}$ dove R_{10} e R_{11} sono ciascuno C_{1-4} alchile o R_{10} e R_{11} sono legati in modo che $NR_{10}R_{11}$ formi un gruppo eterociclico saturo da 4 a 6 elementi di anello facoltativamente contenente un secondo elemento di anello eteroatomico selezionato tra O, N, S e SO_2 , il gruppo eterociclico essendo facoltativamente sostituito da C_{1-4} alchile, ammino o idrossi;

(xii) piridone facoltativamente sostituito da uno o due sostituenti selezionati tra idrossi, alogeno, ciano, ammino, C_{1-4} mono- e dialchilammino, $CONH_2$, $CONH-C_{1-4}$ alchile, C_{1-4} alchile e C_{1-4} alcossi in cui i gruppi C_{1-4} alchile e C_{1-4} alcossi sono facoltativamente sostituiti da idrossi, metossi o ammino;

quando E-A è $C(CH_3)_2NR_2$ o CH_2-NR_2 , R_i è inoltre selezionato tra:

(xiii) 2-furile e 2,6-difluorofenile non sostituiti; e

quando E-A è $C(CH_3)_2NR_2$, R_i è inoltre selezionato tra:

(xiv) fenile non sostituito; e

quando E è CH_2 , R_i è inoltre selezionato tra:

(xv) tetraidropiran-4-ile non sostituito; e

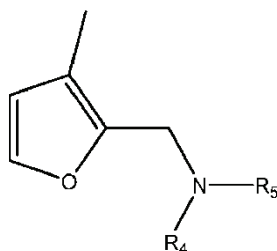
(B) quando M è un gruppo D2:

A è selezionato tra un legame e un gruppo NR_2 dove R_2 è idrogeno o metile;

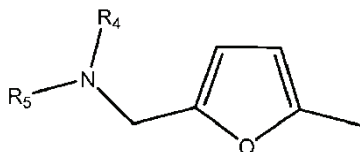
E è selezionato tra un legame, CH₂, CH(CN) e C(CH₃)₂;

Ri è selezionato tra:

(xvi) un gruppo 3-furile 2-sostituito della formula:



in cui R₄ e R₅ sono uguali o diversi e sono selezionati tra idrogeno e C₁₋₄ alchile, o R₄ e R₅ sono legati in modo che NR₄R₅ formi un gruppo eterociclico saturo a 5 o 6 elementi facoltativamente contenente un secondo eteroatomo o gruppo selezionato tra O, NH, NMe, S o SO₂, l'anello saturo a 5 o 6 elementi essendo facoltativamente sostituito da idrossi, fluoro, ammino, metilammino, metile o etile; (xvii) un gruppo 2-furile 5-sostituito della formula:

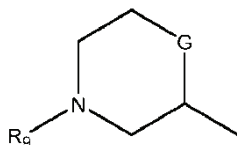


in cui R₄ e R₅ sono uguali o diversi e sono selezionati tra idrogeno e C₁₋₄ alchile, o R₄ e R₅ sono legati in modo che NR₄R₅ formi un gruppo eterociclico saturo a 5 o 6 elementi facoltativamente contenente un secondo eteroatomo o gruppo selezionato tra O, NH, NMe, S o SO₂, il gruppo eterociclico saturo a 5 o 6 elementi essendo facoltativamente sostituito da idrossi, fluoro, ammino, metilammino, metile o etile;

a condizione che il composto non sia acido 5-piperidin-1-ilmetil-

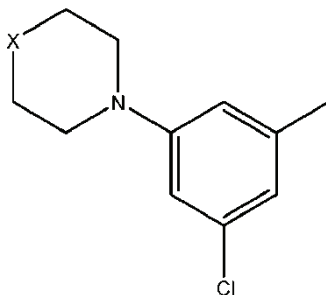
furan-2-carbossilico [3-(5,6-dimetossi-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]-ammide;

(xviii) un gruppo della formula:



in cui R₉ è idrogeno, metile, etile o isopropile; G è CH, O, S, SO, SO₂ o NH e il gruppo è facoltativamente sostituito da uno, due o tre sostituenti selezionati tra C₁₋₄ idrocarbile, idrossi, C₁₋₄ idrocarbilossi, fluoro, ammino, mono- e di-C₁₋₄ alchilammino e in cui i gruppi C₁₋₄ idrocarbile e C₁₋₄ idrocarbilossi sono ciascuno facoltativamente sostituiti da idrossi, fluoro, ammino, mono- o di-C₁₋₄ alchilammino; e

(xix) un gruppo fenile 3,5-disostituito della formula:



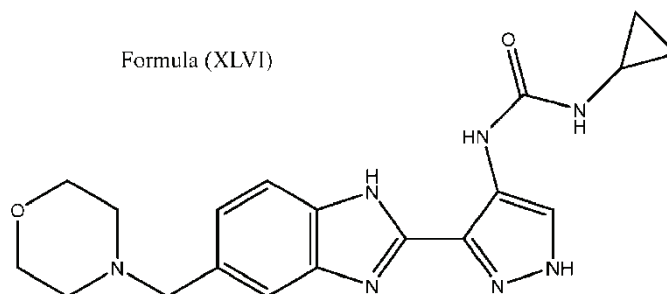
in cui X è selezionato tra O, NH e NCH₃; e

(C) quando M è un gruppo D1:

e X è O; A è un gruppo NR₂ dove R₂ è idrogeno; E è un legame; e Ri è 2,6-difluorofenile; quindi il composto della Formula (XLV) è un sale di addizione acida selezionato tra sali formati con un acido selezionato dal gruppo costituito da acido acetico, adipico, alginico, ascorbico (ad esempio L-ascorbico), aspartico (ad esempio L-aspartico),

benzensolfonico, benzoico, canforico (ad esempio (+) canforico), caprico, caprilico, carbonico, citrico, ciclamico, dodecanoato, dodecilsolfonico, etan-1,2-disolfonico, etansolfonico, fumarico, galattarico, gentisico, glucoeptonico, D-gluconico, glucuronico (ad esempio D-glucuronico), glutammico (ad esempio L-glutammico), α -ossoglutarico, glicolico, ippurico, cloridrico, isetionico, isobutirico, lattico (ad esempio (+)-L-lattico e (\pm)-DL-lattico), lattobionico, laurilsolfonico, maleico, (-)-L-malico, malonico, metansolfonico, mucico, naftalensolfonico (ad esempio naftalen-2-solfonico), naftalen-1,5-disolfonico, nicotinico, oleico, orotico, ossalico, palmitico, pamoico, fosforico, propionico, sebacico, stearico, succinico, solforico, tartarico (ad esempio (+)-L-tartarico), tiocianico, toluensolfonico (ad esempio p-toluensolfonico), valerico e xinafoico.

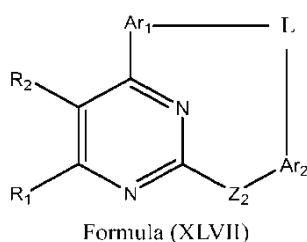
[00381] In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è AT-9283. In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è 1-ciclopropil-3-(3-(5-(morfolinometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)urea. In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 ha la struttura chimica mostrata in Formula (XLVI):



o un suo sale farmaceuticamente accettabile. La preparazione

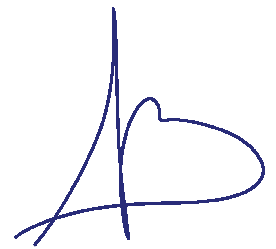
di questo composto è descritta nei brevetti U.S. N. 8,399,442 e 7,977,477 e nelle pubblicazioni di domande di brevetto U.S. N. 2010/0004232 A1; 2014/0010892 A1; 2011/0224203 A1; e, 2007/0135477. In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è un composto descritto nei brevetti U.S. N. 8,399,442 e 7,977,477 e nelle pubblicazioni di domande di brevetto U.S. N. 2010/0004232 A1; 2014/0010892 A1; 2011/0224203 A1; e, 2007/0135477.

[00382] In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è un composto di Formula (XLVII):



in cui:

R^1 e R^2 sono ciascuno indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da: H, alogeno, alchile, alchenile, alchinile, aloalchile, aloalchenile, eteroalchile, cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile, eterocicloalchenile, arile, eteroarile, cicloalchilalchile, eterocicloalchilalchile, arilalchile, eteroarilalchile, arilalchenile, cicloalchiletereoalchile, eterocicloalchiletereoalchile, eteroarililetereoalchile, ariletereoalchile, idrossi, idrossialchile, alcossi, alcossialchile, alcossiarile, alchenilossi, alchinilossi, cicloalchilossi, eterocicloalchilossi, arilossi, arilalchilossi, fenossi, benzilossi, eteroarilossi, ammino, alchilammino, amminoalchile, acilammino, arilammino, solfonilammino, solfinilammino,



-COOH, -COR³, -COOR³, -CONHR³, -NHCOR³, -NHCOOR³, -NHCONHR³, alcossicarbonile, alchilamminocarbonile, solfonile, alchilsolfonile, alchilsolfinile, arilsolfonile, arilsolfinile, amminosolfonile, -SR³, R⁴S(O)R⁶⁻, R⁴S(O)₂R⁶⁻, R⁴C(O)N(R⁵)R⁶⁻, R⁴SO₂N(R⁵)R⁶⁻, R⁴N(R⁵)C(O)R⁶⁻, R⁴N(R⁵)SO₂R⁶⁻, R⁴N(R⁵)C(O)N(R⁵)R⁶⁻ e acile, ciascuno dei quali può essere facoltativamente sostituito;

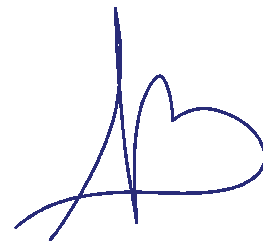
ciascun R³, R⁴ e R⁵ è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da H, alchile, alchenile, alchinile, aloalchile, eteroalchile, cicloalchile, eterocicloalchile, arile, eteroarile, cicloalchilalchile, eterocicloalchilalchile, arilalchile, eteroarilalchile e acile, ciascuno dei quali può essere facoltativamente sostituito;

ciascun R⁶ è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da un legame, alchile, alchenile, alchinile, aloalchile, eteroalchile, cicloalchile, eterocicloalchile, arile, eteroarile, cicloalchilalchile, eterocicloalchilalchile, arilalchile, eteroarilalchile e acile, ciascuno dei quali può essere facoltativamente sostituito;

Z² è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da un legame, O, S, -N(R⁷)-, -N(R⁷)C₁₋₂alchile-, e -C₁₋₂alchilN(R⁷)-;

ciascun R⁷ è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da H, alchile, alchenile, alchinile, aloalchile, eteroalchile, cicloalchile, eterocicloalchile, arile, eteroarile, cicloalchilalchile, eterocicloalchilalchile, arilalchile, eteroarilalchile e acile, ciascuno dei quali può essere facoltativamente sostituito;

Ar¹ e Ar² sono ciascuno indipendentemente selezionati dal



gruppo costituito da arile ed eteroarile, ciascuno dei quali può essere facoltativamente sostituito;

L è un gruppo di formula:



in cui X^1 è attaccato ad Ar^1 e X^2 è attaccato ad Ar^2 , e in cui X^1 , X^2 e Y sono selezionati in modo tale che il gruppo L abbia tra 5 e 15 atomi nella catena normale,

X^1 e X^2 sono ciascuno indipendentemente un gruppo eteroalchile contenente almeno un atomo di ossigeno nella catena normale,

Y è un gruppo di formula $-CR^a=CR^b-$ o un gruppo cicloalchile facoltativamente sostituito,

in cui R^a e R^b sono ciascuno indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da H, alchile, alchenile, alchinile, aloalchile, eteroalchile, cicloalchile, eterocicloalchile, arile, eteroarile, cicloalchilalchile, eterocicloalchilalchile, arilalchile, eteroarilalchile e acile, ciascuno dei quali può essere facoltativamente sostituito, o

R^a e R^b possono essere uniti in modo tale che quando presi insieme agli atomi di carbonio a cui sono attaccati formano un gruppo cicloalchenile o cicloeteroalchenile;

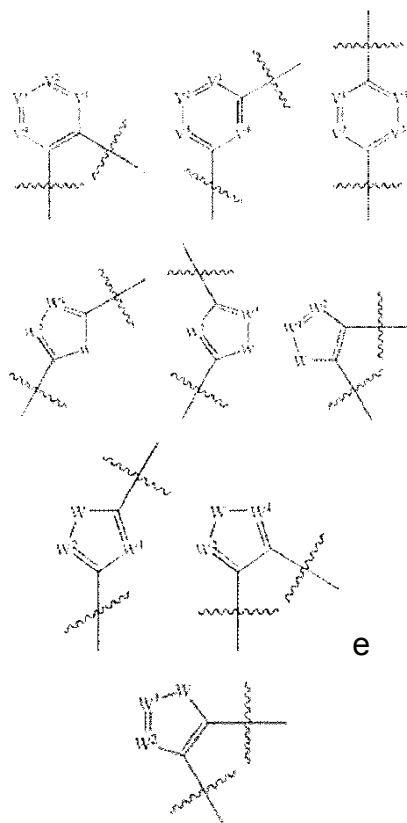
o un suo sale, o un suo N-ossido farmaceuticamente accettabile.

In alcune forme di realizzazione Z^2 è selezionato dal gruppo costituito da un legame, $-N(R^7)-$, e $-S-$. In una forma di realizzazione

specifica Z^2 è $-N(R^7)-$. In una forma di realizzazione ancora più specifica Z^2 è $-N(H)-$.

Ar^1 e Ar^2 sono ciascuno indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da arile ed eteroarile e possono essere porzioni funzionali monocicliche, bicicliche o policicliche. In alcune forme di realizzazione, ciascuno di Ar^1 e Ar^2 è una porzione funzionale monociclica o biciclica. In alcune forme di realizzazione, ciascuno di Ar^1 e Ar^2 è una porzione funzionale monociclica.

[00383] In alcune forme di realizzazione, Ar^1 è selezionato dal gruppo costituito da:



in cui V^1 , V^2 , V^3 e V^4 sono ciascuno indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da N, e $C(R^{10})$;

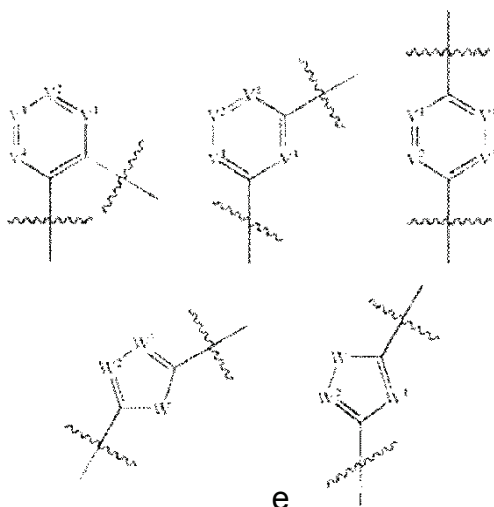
W è selezionato dal gruppo costituito da O, S e NR¹⁰;

W¹ e W² sono ciascuno indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da N e CR¹⁰;

in cui ciascun R¹⁰ è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da: H, alogeno, alchile, alchenile, alchinile, aloalchile, aloalchenile, eteroalchile, cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile, eterocicloalchenile, arile, eteroarile, cicloalchilalchile, eterocicloalchilalchile, arilalchile, eteroarilalchile, arilalchenile, cicloalchiletereoalchile, eterocicloalchiletereoalchile, eteroarilchiletereoalchile, ariletereoalchile, idrossi, idrossialchile, alcossi, alcossialchile, alcossiarile, alchenilossi, alchinilossi, cicloalchilossi, eterocicloalchilossi, arilossi, arilalchilossi, fenossi, benzilossi, eteroarilossi, ammino, alchilammino, amminoalchile, acilammino, arilammino, solfonilammino, solfinilammino, -COOH, -COR³, -COOR³, -CONHR³, -NHCOR³, -NHCOOR³, -NHCONHR³, alcossicarbonile, alchilamminocarbonile, solfonile, alchilsolfonile, alchilsolfinile, arilsolfonile, arilsolfinile, amminosolfonile, -SR³, R⁴S(O)R⁶⁻, R⁴S(O)₂R⁶⁻, R⁴C(O)N(R⁵)R⁶⁻, R⁴SO₂N(R⁵)R⁶⁻, R⁴N(R⁵)C(O)R⁶⁻, R⁴N(R⁵)SO₂R⁶⁻, R⁴N(R⁵)C(O)N(R⁵)R⁶⁻ e acile, ciascuno dei quali può essere facoltativamente sostituito,

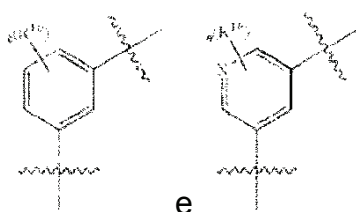
in cui R³, R⁴, R⁵ e R⁶ sono come definiti sopra.

[00384] In alcune forme di realizzazione, Ar¹ è selezionato dal gruppo costituito da:



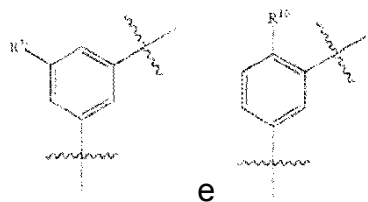
in cui $V^1, V^2, V^3, V^4, W, W^1, W^2, R^3, R^4, R^5$ e R^6 sono come definiti sopra.

In alcune forme di realizzazione, Ar^1 è selezionato dal gruppo costituito da:



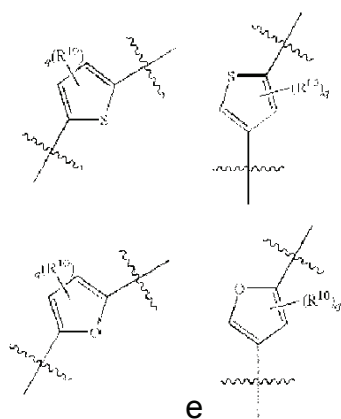
in cui ciascun R^{10} è indipendentemente come definito sopra,
 k è un numero intero selezionato dal gruppo costituito da 0, 1, 2, 3, e 4; e
 n è un numero intero selezionato dal gruppo costituito da 0, 1 e 2.

In ancora un'ulteriore forma di realizzazione Ar^1 è selezionato dal gruppo costituito da:



in cui R^{10} è come definito sopra.

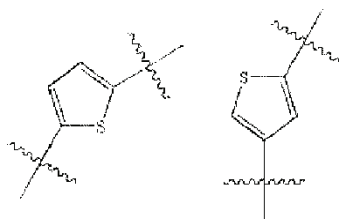
[00385] In alcune forme di realizzazione, Ar^1 è selezionato dal gruppo costituito da:

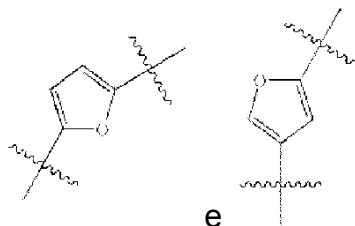


in cui ciascun R^{10} è indipendentemente come definito sopra, e q è un numero intero selezionato dal gruppo costituito da 0, 1 e

2.

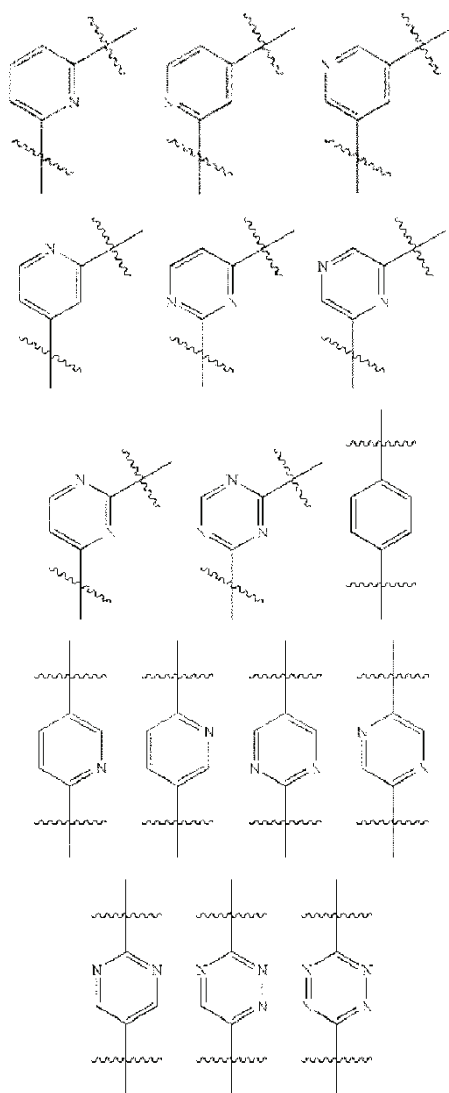
[00386] In alcune forme di realizzazione, Ar^1 è selezionato dal gruppo costituito da:



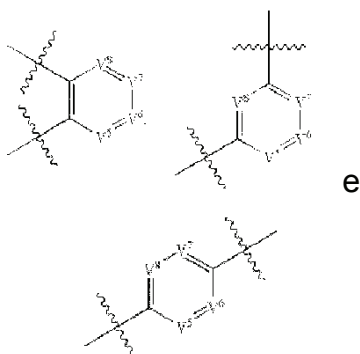


e

[00387] In alcune forme di realizzazione, Ar^1 è selezionato dal gruppo costituito da:



[00388] In alcune forme di realizzazione, Ar^2 è selezionato dal gruppo costituito da:

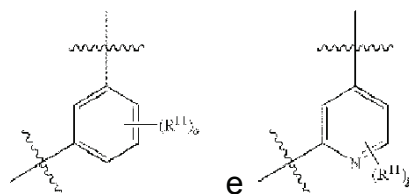


in cui V⁵, V⁶, V⁷ e V⁸ sono indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da N, e C(R¹¹),

in cui ciascun R¹¹ è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da: H, alogeno, alchile, alchenile, alchinile, aloalchile, aloalchenile, eteroalchile, cicloalchile, cicloalchenile, eterocicloalchile, eterocicloalchenile, arile, eteroarile, cicloalchilalchile, eterocicloalchilalchile, arilalchile, eteroarilalchile, arilalchenile, cicloalchiletereoalchile, eterocicloalchiletereoalchile, eteroarilaletereoalchile, ariletereoalchile, idrossi, idrossialchile, alcossi, alcossialchile, alcossiarile, alchenilossi, alchinilossi, cicloalchilossi, eterocicloalchilossi, arilossi, arilalchilossi, fenossi, benzilossi, eteroarilossi, ammino, alchilammino, amminoalchile, acilammino, arilammino, solfonilammino, solfinilammino, -COOH, -COR³, -COOR³, -CONHR³, -NHCOR³, -NHCOOR³, -NHCONHR³, alcossicarbonile, alchilamminocarbonile, solfonile, alchilsolfonile, alchilsolfonile, arilsolfonile, arilsolfonile, amminosolfonile, -SR³, R⁴S(O)R⁶⁻, R⁴S(O)₂R⁶⁻, R⁴C(O)N(R⁵)R⁶⁻, R⁴SO₂N(R⁵)R⁶⁻, R⁴N(R⁵)C(O)R⁶⁻, R⁴N(R⁵)SO₂R⁶⁻, R⁴N(R⁵)C(O)N(R⁵)R⁶⁻ e acile, ciascuno dei quali può essere facoltativamente sostituito.

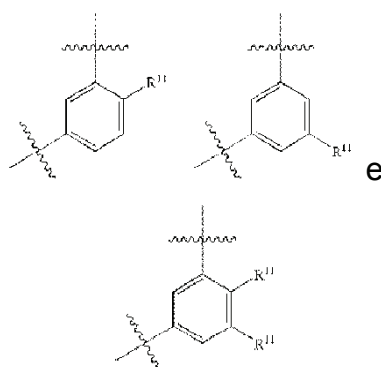
[00389] In alcune forme di realizzazione, Ar² è selezionato dal

gruppo costituito da:



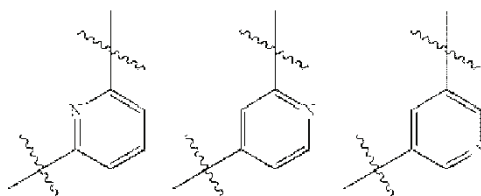
in cui ciascun R^{11} è indipendentemente come definito sopra
o è un numero intero selezionato dal gruppo costituito da 0, 1, 2,
3, e 4; e
p è un numero intero selezionato dal gruppo costituito da 0, 1, 2,
e 3.

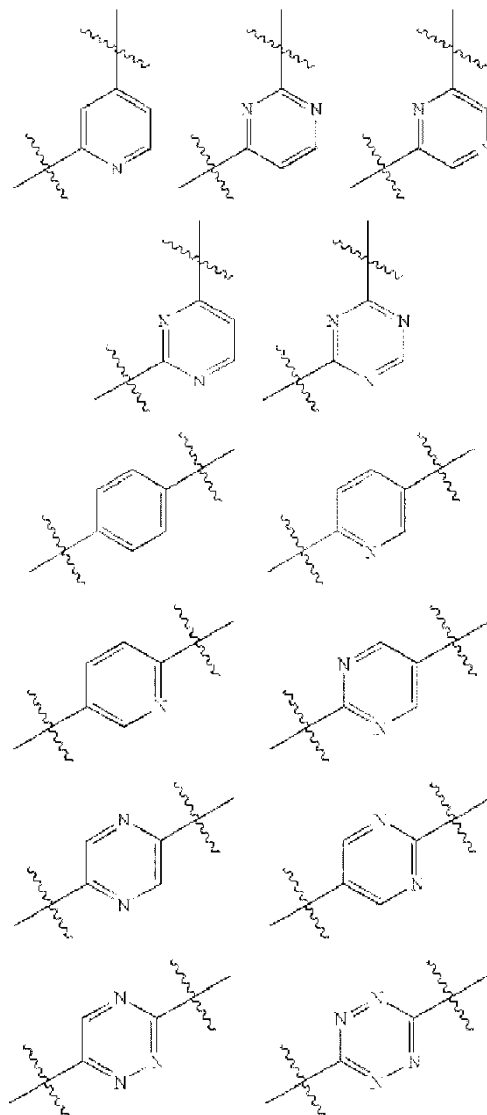
[00390] In alcune forme di realizzazione, Ar^2 è selezionato dal
gruppo costituito da:



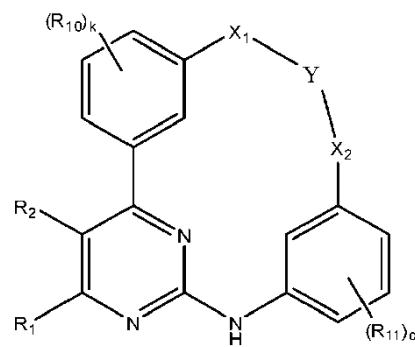
in cui ciascun R^{11} è come definito sopra.

[00391] In ancora un'ulteriore forma di realizzazione Ar^2 è
selezionato dal gruppo costituito da:





[00392] In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è un composto di Formula (XLVIII):



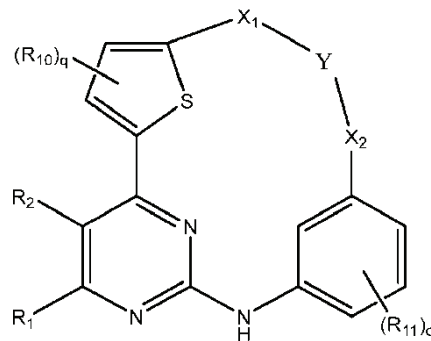
Formula (XLVIII)



o un suo sale farmaceuticamente accettabile

in cui R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} , X^1 , X^2 , Y , k e o sono come definiti sopra.

[00393] In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è un composto di Formula (XLIX):

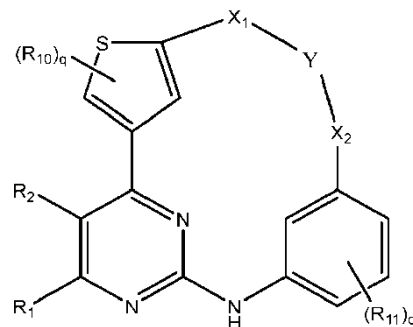


Formula (XLIX)

o un suo sale farmaceuticamente accettabile

in cui R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} , X^1 , X^2 , Y , q e o sono come definiti sopra.

[00394] In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è un composto di Formula (L):

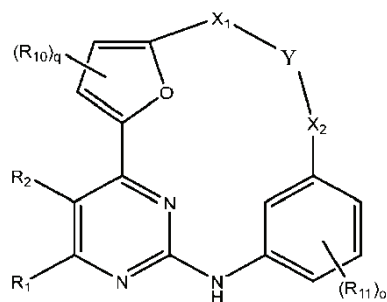
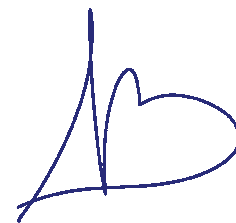


Formula (L)

o un suo sale farmaceuticamente accettabile

in cui R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} , X^1 , X^2 , Y , q e o sono come definiti sopra.

[00395] In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è un composto di Formula (LI):

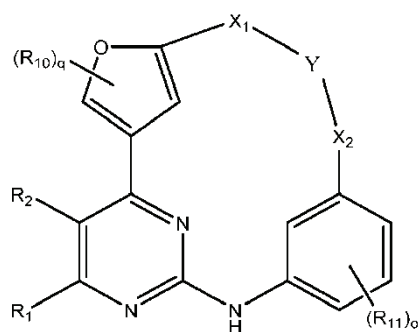


Formula (LI)

o un suo sale farmaceuticamente accettabile

in cui R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} , X^1 , X^2 , Y , q e o sono come definiti sopra.

[00396] In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è un composto di Formula (LII):

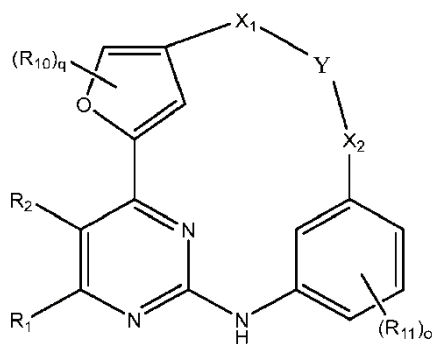


Formula (LII)

o un suo sale farmaceuticamente accettabile

in cui R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} , X^1 , X^2 , Y , q e o sono come definiti sopra.

[00397] In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è un composto di Formula (LIII):



Formula (LIII)

o un suo sale farmaceuticamente accettabile

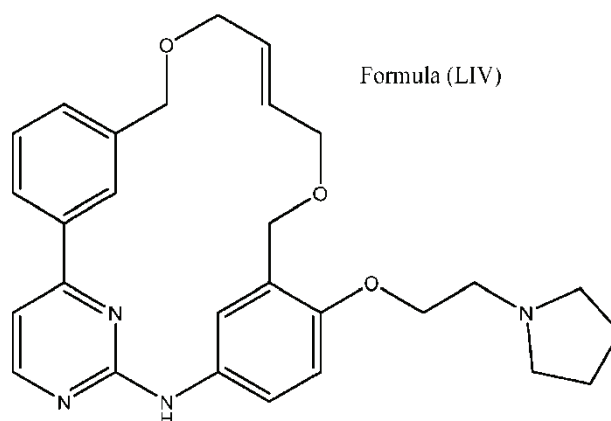
in cui R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} , X^1 , X^2 , Y , q e o sono come definiti sopra.

[00398] In forme di realizzazione in cui l'inibitore di JAK-2 ha un composto delle Formule (XLVII)-(LIII), X^1 , X^2 e Y sono scelte in modo tale che vi siano tra 5 e 15 atomi nella catena normale. In una forma di realizzazione, X^1 , X^2 e Y sono scelti in modo tale che vi siano tra 6 e 15 atomi nella catena normale. In una forma di realizzazione specifica, X^1 , X^2 e Y sono scelti in modo tale che vi siano 7 atomi nella catena normale. In un'altra forma di realizzazione specifica, X^1 , X^2 e Y sono scelti in modo tale che vi siano 8 atomi nella catena normale.

[00399] In forme di realizzazione in cui l'inibitore di JAK-2 ha un composto delle Formule (XLVII)-(LIII), X^1 e X^2 sono ciascuno indipendentemente un gruppo eteroalchile contenente almeno un atomo di ossigeno nella catena normale. In alcune forme di realizzazione, X^1 è selezionato dal gruppo costituito da: (a) - $O(C_{1-5})$ alchil-, (b) $-(C_{1-5})$ alchilO-, e (c) $-(C_{1-5})$ alchilO (C_{1-5}) alchile. In alcune forme di realizzazione, X^1 è selezionato dal gruppo costituito da: (a) - OCH_2 - (b) $-CH_2O$ -, (c) $-OCH_2CH_2$ -, (d) $-CH_2CH_2O$ -, (e) $-CH_2OCH_2$ -, e (f) $-CH_2CH_2OCH_2$ -. In una forma di realizzazione specifica X^1 è $-OCH_2$ -. In un'altra forma di realizzazione specifica X^1 è $-CH_2O$ -. In un'altra forma di realizzazione specifica X^1 è $-OCH_2CH_2$ -. In un'altra forma di realizzazione specifica X^1 è $-CH_2CH_2O$ -. In un'altra forma di realizzazione specifica X^1 è $-CH_2OCH_2$ -. In un'altra forma di realizzazione specifica X^1 è $-CH_2CH_2OCH_2$ -. In alcune forme di

realizzazione, X^2 è selezionato dal gruppo costituito da: (a) $-(C_{1-5})\text{alchil-}$, (b) $-(C_{1-5})\text{alchilO-}$, e (c) $-(C_{1-5})\text{alchilO}(C_{1-5})\text{alchile}$. In alcune forme di realizzazione, X^2 è selezionato dal gruppo costituito da: (a) $-\text{OCH}_2-$ (b) $-\text{CH}_2\text{O-}$, (c) $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, (d) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-}$, (e) $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, e (f) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$. In una forma di realizzazione specifica X^2 è $-\text{OCH}_2-$. In un'altra forma di realizzazione specifica X^1 è $-\text{CH}_2\text{O-}$. In un'altra forma di realizzazione specifica X^2 è $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$. In un'altra forma di realizzazione specifica X^2 è $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-}$. In un'altra forma di realizzazione specifica X^2 è $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$. In un'altra forma di realizzazione specifica X^2 è $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$.

[00400] In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è pacritinib. In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è (*E*)-4⁴-(2-(pirrolidin-1-il)etossi)-6,11-diossa-3-aza-2(4,2)-pirimidina-1,4(1,3)-dibenzenaciclododecapan-8-ene. In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è la struttura chimica mostrata in Formula (LIV):



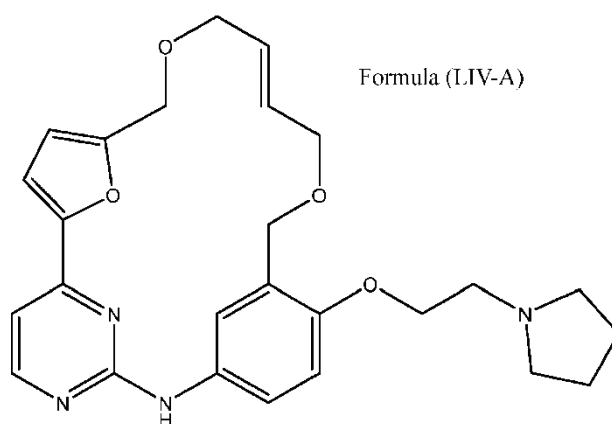
o un suo sale farmaceuticamente accettabile. La preparazione di questo composto è descritta nei brevetti U.S. N. 8,143,255; 8,153,632; e, 8,415,338 e nelle pubblicazioni di domande di brevetto

U.S. N. 2009/0258886 A1; 2012/0142680 A1; 2012/0196855 A1; e 2013/0172338 A1. La preparazione e le proprietà di questo inibitore di JAK-2 sono note ai tecnici ordinari del ramo, e per esempio sono descritte in: Hart et al., SB1518, a novel macrocyclic pyrimidine-based JAK2 inhibitor for the treatment of myeloid and lymphoid malignancies, *Leukemia* 2011, 25, 1751-1759; Hart et al., Pacritinib (SB1518), a JAK2/FLT3 inhibitor for the treatment of acute myeloid leukemia, *Blood Cancer J.*, 2011, 1(11), e44; William et al. Discovery of the macrocycle 11-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-14,19-dioxa-5,7,26-triaza-tetracyclo[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]heptacosa-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-decaene (SB1518), a potent Janus kinase 2/fms-like tyrosine kinase-3 (JAK2/FLT3) inhibitor for the treatment of myelofibrosis and lymphoma. *J. Med. Chem.* 2011, 54, 4638-4658; Poulsen et al. Structure-based design of oxygen-linked macrocyclic kinase inhibitors: discovery of SB1518 and SB1578, potent inhibitors of Janus kinase 2 (JAK2) and Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3). *J. Comput. Aided Mol. Des.* 2012, 26, 437-450.

[00401] In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è selezionato dalle strutture divulgate nei brevetti U.S. N. 8,143,255; 8,153,632; e 8,415,338 e nelle pubblicazioni di domande di brevetto U.S. N. 2009/0258886 A1; 2012/0142680 A1; 2012/0196855 A1; e 2013/0172338 A1.

[00402] In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è (E)-4⁴-(2-(pirrolidin-1-il)etossi)-6,11-diossa-3-aza-2(4,2)-pirimidina-1(2,5)-

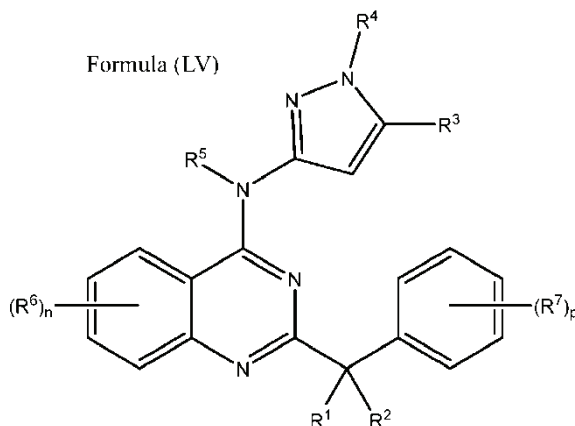
furana-4(1,3)-benzenaciclododecafan-8-ene. In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è (9E)-15-(2-(pirrolidin-1-il)etossi)-7,12,25-triossa-19,21,24-triazatetraciclo[18.3.1.1(2,5).1(14,18)]esacosano-1(24),2,4,9,14(26),15,17,20,22-nonaene. In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è la struttura chimica mostrata in Formula (LIV-A):



o un suo sale farmaceuticamente accettabile. La preparazione e le proprietà di questo inibitore di JAK-2 sono note ai tecnici ordinari del ramo, e per esempio sono descritte in: Madan et al., SB1578, a novel inhibitor of JAK2, FLT3, and c-Fms for the treatment of rheumatoid arthritis, *J. Immunol.* 2012, 189, 4123-4134 e William et al., Discovery of the macrocycle (9E)-15-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)-7,12,25-trioxa-19,21,24-triazatetracyclo[18.3.1.1(2,5).1(14,18)]hexacosano-1(24),2,4,9,14(26),15,17,20,22-nonaene (SB1578), a potent inhibitor of janus kinase 2/fms-like tyrosine kinase-3 (JAK2/FLT3) for the treatment of rheumatoid arthritis. *J. Med. Chem.* 2012, 55, 2623-2640.

[00403] In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è un composto selezionato dalle strutture divulgate nei brevetti U.S. N.

8,349,851 e nelle pubblicazioni di domande di brevetto U.S. N. 2010/0317659 A1, 2013/0245014, 2013/0296363 A1. In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è un composto di Formula (LV):



o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui

R^1 e R^2 sono selezionati tra (i), (ii), (iii), (iv), e (v) come segue:

(i) R^1 e R^2 formano insieme $=O$, $=S$, $=NR^9$ o $=CR^{10}R^{11}$;

(ii) R^1 e R^2 sono entrambi $-OR^8$, o R^1 e R^2 , insieme all'atomo di carbonio a cui sono attaccati, formano diossacicloalchile;

(iii) R^1 è idrogeno o alo; e R^2 è alo; e

(iv) R^1 è alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile o arile, in cui l'alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile e arile è facoltativamente sostituito con uno o più sostituenti selezionati tra alo, ciano, alchile, $-R^XOR^W$, $-R^XS(O)_qR^V$, $-R^XNR^YR^Z$ e $-C(O)OR^W$; e R^2 è alo o $-OR^8$; e

(v) R^1 è alo, deuterio, $-OR^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$, o $-S(O)_qR^{15}$; e R^2 è idrogeno, deuterio, alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile o arile, in cui l'alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile e arile, è facoltativamente sostituito con uno o più sostituenti selezionati tra alo, ciano, alchile, $-R^XOR^W$, $-R^XS(O)_qR^V$ e $-R^XNR^YR^Z$;

R^3 è idrogeno, alo, alchile, ciano, aloalchile, cicloalchile, cicloalchilalchile, idrossi o alcossi;

R^4 e R^5 sono ciascuno indipendentemente idrogeno o alchile;

ciascun R^6 è indipendentemente selezionato tra alo, alchile, alchenile, alchinile, aloalchile, cicloalchile, - R^xOR^{18} , - $R^xNR^{19}R^{20}$, e - $R^xS(O)_qR^v$;

ciascun R^7 è indipendentemente alo, alchile, aloalchile o - R^xOR^w ;

R^8 è alchile, alchenile o alchinile;

R^9 è idrogeno, alchile, aloalchile, idrossi, alcossi o ammino;

R^{10} è idrogeno o alchile;

R^{11} è idrogeno, alchile, aloalchile o - $C(O)OR^8$;

R^{12} è selezionato tra idrogeno, alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, cicloalchilalchile, eterociclile, eterocicilalchile, arile, aralchile, eteroarile, eteroaralchile, - $C(O)R^v$, - $C(O)OR^w$ e - $C(O)NR^yR^z$, in cui l'alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eterociclile, eterocicilalchile, arile, aralchile, eteroarile ed eteroaralchile sono ciascuno facoltativamente sostituiti con uno o più sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, osso, alchile, idrossi, alcossi, ammino e alchiltio;

R^{13} e R^{14} sono selezionati come segue:

(i) R^{13} è idrogeno o alchile; e R^{14} è selezionato tra idrogeno, alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, cicloalchilalchile, eterociclile, eterocicilalchile, arile, aralchile, eteroarile, eteroaralchile, alcossi, -

$C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$, $-C(O)NR^yR^z$ e $-S(O)_qR^v$, in cui l'alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, cicloalchilalchile, eterociclice, eterociclicilalchile, arile, aralchile, eteroarile ed eteroaralchile sono ciascuno facoltativamente sostituiti con uno o più sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, osso, alchile, idrossi, alcossi, ammino e alchiltio; o

(ii) R^{13} e R^{14} , insieme all'atomo di azoto a cui sono attaccati, formano eterociclice o eteroarile in cui l'eterociclice o eteroarile è facoltativamente sostituito con uno o più sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, alchile, idrossi, alcossi, ammino e alchiltio e in cui l'eterociclice è anche facoltativamente sostituito con osso;

R^{15} è alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, cicloalchilalchile, eterociclice, eterociclicilalchile, arile, aralchile, eteroarile, eteroaralchile, $-C(O)NR^yR^z$ o $-NR^yR^z$, in cui l'alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eterociclice, eterociclicilalchile, arile, aralchile, eteroarile ed eteroaralchile sono ciascuno facoltativamente sostituiti con uno o più sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, osso, alchile, idrossi, alcossi, ammino e alchiltio;

R^{18} è idrogeno, alchile, aloalchile, idrossi(C_{2-6})alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, cicloalchilalchile, eterociclice, eterociclicilalchile, arile, aralchile, eteroarile o eteroarilalchile; in cui R^{18} è facoltativamente sostituito con da 1 a 3 gruppi Q^1 , ciascun Q^1 indipendentemente selezionato tra alchile, idrossile, alo, aloalchile, alcossi, arilossi, alcossialchile, alcossicarbonile, alcossisolfonile, idrossicarbonile, cicloalchile, eterociclice, arile, eteroarile, aloarile e ammino;

R^{19} e R^{20} sono selezionati come segue:

(i) R^{19} e R^{20} sono ciascuno indipendentemente idrogeno o alchile; o

(ii) R^{19} e R^{20} , insieme all'atomo di azoto a cui sono attaccati, formano un eterociclile o eteroarile che è facoltativamente sostituito con da 1 a 2 gruppi ciascuno indipendentemente selezionato tra alo, alchile, aloalchile, idrossile e alcossi;

ciascun R^x è indipendentemente alchilene o un legame diretto;

R^y è idrogeno, alchile, alchenile o alchinile;

R^w è indipendentemente idrogeno, alchile, alchenile, alchinile o aloalchile;

R^y e R^z sono selezionati come segue:

(i) R^y e R^z sono ciascuno indipendentemente idrogeno, alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile o aloalchile;

(ii) R^y e R^z , insieme all'atomo di azoto a cui sono attaccati, formano un eterociclile o eteroarile che è facoltativamente sostituito con da 1 a 2 gruppi ciascuno indipendentemente selezionato tra alo, alchile, aloalchile, idrossile e alcossi;

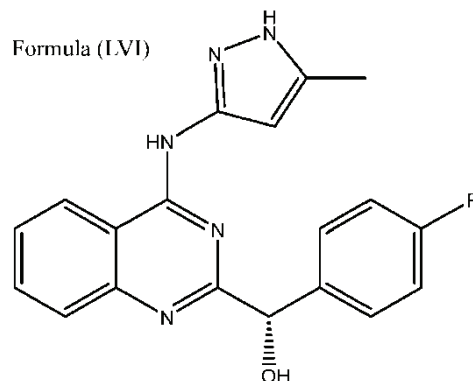
n è 0-4;

p è 0-5; e

ciascun q è indipendentemente 0, 1, o 2.

[00404] In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è AC-410 (disponibile da Ambit Biosciences). In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è (S)-(4-fluorofenil)(4-((5-metil-1H-pirazol-3-

il)ammino)chinazolin-2-il)metanolo. In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 ha la struttura chimica di Formula (LVI):



o un suo sale farmaceuticamente accettabile. La preparazione di (4-fluorofenil)(4-((5-metil-1*H*-pirazol-3-il)ammino)chinazolin-2-il)metanolo cloridrato racemico è descritta negli Esempi 3 e 12 del brevetto U.S. N. 8,349,851. Possono essere usati anche altri metodi di preparazione noti a un tecnico del ramo. La preparazione di Formula (LVI) è anche descritta nei paragrafi seguenti.

[00405] La preparazione di (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilammino)chinazolin-2-il)metanone è realizzata mediante i seguenti due passaggi (A e B). Passaggio A: A una soluzione di etil 4-clorochinazolin-2-carbossilato (0,6 g, 2,53 mmol) in THF (6 mL) a -40 °C., è stata aggiunta goccia a goccia una soluzione 1 M di 4-fluorofenilmagnesio bromuro in THF (3 mL, 3,0 mmol, 1,2 eq). La miscela è stata agitata a -40 °C per 4 ore. La reazione è stata sottoposta a quenching aggiungendo una soluzione di HCl 0,5 N (5 mL) e la miscela è stata estratta con EtOAc (2×10 mL). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia ed essiccati su MgSO₄. Il

prodotto grezzo è stato purificato su una colonna di gel di silice usando una miscela di EtOAc-esani come eluente. (4-clorochinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanone è stato ottenuto come solido giallo chiaro (440 mg, 60%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,45-7,40 (m, 2H), 8,07-8,03 (m, 1H), 8,17-8,13 (m, 2H), 8,23 (m, 2H), 8,42 (d, 1H); LC-MS (ESI) m/z 287 (M+H) $^+$. Passaggio B: A una soluzione di (4-clorochinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanone (84 mg, 0,30 mmol) in DMF (3mL) sono stati aggiunti DIEA (0,103 mL, 0,6 mmol) e 5-metil-1*H*-pirazol-3-ammina (88 mg, 0,9 mmol) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata riscaldata a 40 °C per tutta la notte. La reazione è stata sottoposta a quenching aggiungendo acqua e il precipitato giallo è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con acqua. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice eluendo con DCM/MeOH a dare (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilammino)chinazolin-2-il)metanone (30 mg, 29%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,19 (s, 3H), 6,54 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,68 (t, 1H), 7,9-7,7 (m, 2H), 8,08 (m, 2H), 8,74 (d, 1H), 10,66 (s, 1H), 12,20 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 348 (M+H) $^+$.

[00406] A una soluzione di (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilammino)chinazolin-2-il)metanone (60 mg, 0,172 mmol) in MeOH/THF 1:1 (10 mL) a 0 °C, è stato aggiunto NaBH₄ (64 mg, 1,69 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a 0 °C per 1,5 ore. La miscela di reazione è stata sottoposta a quenching aggiungendo alcune gocce di acetone e concentrata fino ad essiccazione. Il solido grezzo è

stato purificato su HPLC per ottenere (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilammino)chinazolin-2-il)metanolo (18 mg, 30%); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,25 (s, 3H), 5,67 (s, 1H), 5,83 (bs, 1H), 6,40 (bs, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 3H), 7,79 (s, 2H), 8,57 (bs, 1H), 10,43 (s, 1H), 12,12 (bs, 1H); LC-MS (ESI) m/z 350 (M+H)⁻.

[00407] A una sospensione di (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilammino)chinazolin-2-il)metanolo (2,3 g) in 30% MeOH/DCM (60 mL) a 0° C. è stato aggiunto goccia a goccia HCl 4M/1,4-diossano (10 mL). Dopo che tutto il materiale solido si era disciolto, la miscela è stata concentrata a pressione ridotta, e al residuo è stato aggiunto 30% CH₃CN/H₂O (80 mL) e la miscela è stata sonicata fino a quando tutto il materiale solido si era disciolto. La miscela è stata congelata e liofilizzata per tutta la notte per ottenere (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilammino)chinazolin-2-il)metanolo cloridrato (100%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,25 (s, 3H), 6,02 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,27 (t, 2H), 7,60 (qt, 2H), 7,80 (t, 1H), 8,08 (t, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 12,16 (s, 1H), 14,51 (b, 1H); LC-MS (ESI) m/z 350 (M+H)⁺. Formula LVI, (S)-(4-fluorofenil)(4-((5-metil-1*H*-pirazol-3-yl)amino)chinazolin-2-yl)metanolo, può essere ottenuto da questa preparazione mediante separazione cromatografica liquida chirale degli enantiomeri, o mediante altre tecniche ben note per la risoluzione di enantiomeri, come quelli descritti in: Eliel et al., Stereochemistry of Organic Compounds, Wiley-Interscience, New York, 1994.

[00408] In un'altra forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è

(*R*)-(4-fluorofenil)(4-((5-metil-1*H*-pirazol-3-il)ammino)chinazolin-2-il)metanolo, che è anche noto nell'arte per essere attivo come inibitore di JAK-2. In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è (4-fluorofenil)(4-((5-etil-1*H*-pirazol-3-il)ammino)chinazolin-2-il)metanolo racemico, che è anche noto nell'arte per essere attivo come inibitore di JAK-2.

[00409] In alcune forme di realizzazione preferite, inibitori di JAK-2 aventi le Formule (LV) o (LVI) possono essere preparati, isolati o ottenuti mediante qualsiasi metodo noto a un tecnico del ramo, inclusa, sintesi da un precursore otticamente puro adatto, sintesi asimmetrica da un materiale di partenza achirale, o risoluzione di una miscela racemica o enantiomerica, per esempio, cromatografia chirale, ricristallizzazione, risoluzione, formazione di sali diastereomerici, o derivatizzazione in addotti diastereomerici seguita da separazione.

[00410] In una forma di realizzazione, nel presente documento è divulgato un metodo per la preparazione del composto di Formula (LVI), che comprende la risoluzione di (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilammino)chinazolin-2-il)metanolo racemico con cromatografia chirale. In alcune forme di realizzazione, i due singoli enantiomeri sono separati usando una colonna chirale, in cui la fase stazionaria è gel di silice rivestito con un selettore chirale come tris-(3,5-dimetilfenil)carbamoil cellulosa.

[00411] In un'altra forma di realizzazione, nel presente documento è divulgato un metodo per la preparazione del composto di

Formula (LVI), comprendente il passaggio di riduzione del chetone achirale (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilammino)chinazolin-2-il)metanone, preparato come descritto sopra o mediante altri metodi noti a un tecnico del ramo, con idrogeno in presenza di un catalizzatore chirale. Il chetone achirale (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilammino)chinazolin-2-il)metanone può essere ridotto prevalentemente a un singolo prodotto enantiomerico con un sistema riducente chirale di "tipo A" o "tipo B", in cui il tipo A e il tipo B differiscono l'uno dall'altro esclusivamente per avere ausiliari chirali di chiralità opposte. In alcune forme di realizzazione, il catalizzatore chirale è [(S)-P-Phos RuCl₂ (S)-DAIPEN].

[00412] In alcune forme di realizzazione, la riduzione del chetone achirale (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilammino)chinazolin-2-il)metanone in presenza di un catalizzatore chirale è effettuata in alcol isopropilico come solvente. In alcune forme di realizzazione, la riduzione di chetone achirale (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilammino)chinazolin-2-il)metanone in presenza di un catalizzatore chirale è effettuata in miscela di alcol isopropilico e acqua come solvente. In alcune forme di realizzazione, alcol isopropilico e acqua sono usati in un rapporto di 1:1, 8:1 o 9:1. In una forma di realizzazione, DMSO è usato come cosolvente nella reazione. In una forma di realizzazione, DMSO è usato al 10, 20 o 30% in base alla quantità totale di miscela di alcol isopropilico e acqua. In alcune forme di realizzazione, alcol isopropilico, DMSO e acqua sono usati in un

rapporto di 1:1:1, 4:4:0,5, 8:1:1, 47:47:6, 41:58:1, 44:50:6, o 18:79:3. In alcune forme di realizzazione, alcol isopropilico, DMSO e acqua sono usati in un rapporto di 41:58:1. In alcune forme di realizzazione, alcol isopropilico e DMSO sono usati in un rapporto di 1:1. In alcune forme di realizzazione, la riduzione è eseguita in presenza di una base, come idrossido di potassio, terz-butossido di potassio e altri. In alcune forme di realizzazione, la base è usata al 2-15% in moli, in una forma di realizzazione, 2% in moli, 5% in moli, 10% in moli, 12,5% in moli o 15% in moli. In alcune forme di realizzazione, la riduzione è eseguita a una temperatura di 40-80 °C, in una forma di realizzazione, 40 °C, 50 °C, 60 °C, 70 °C o 80 °C. In alcune forme di realizzazione, la riduzione è eseguita a una temperatura di 70 °C. In alcune forme di realizzazione, la riduzione è eseguita a una pressione da 4 bar a 30 bar, in una forma di realizzazione, 4, 5, 10, 15, 20, 25 o 30 bar. In alcune forme di realizzazione, la riduzione è eseguita a una pressione di 4 bar. In alcune forme di realizzazione, il carico di catalizzatore nella reazione è 100/1, 250/1, 500/1, 1000/1, 2000/1, 3000/1, 4000/1, 5000/1, 7000/1, 10.0000/1 o 20.000/1. In alcune forme di realizzazione, il carico di catalizzatore nella reazione è 2000/1 o 4000/1.

[00413] In un'altra forma di realizzazione, nel presente documento è divulgato un metodo per la preparazione del composto di Formula (LVI), che comprende il passaggio di riduzione del chetone achirale (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilammino)chinazolin-2-il)metanone con una chetoreduccasi (ad esempio, alcol deidrogenasi). Si

veda Moore et al., Acc. Chem. Res. 2007, 40, 1412-1419; Dausmann et al., Engineering in Life Sciences 2006, 6, 125-129; Schlummer et al., Specialty Chemicals Magazine 2008, 28, 48-49; Osswald et al., Chimica Oggi 2007, 25(Suppl.), 16-18; e Kambourakis et al., PharmaChem 2006, 5(9), 2-5.

[00414] In ancora un'altra forma di realizzazione, nel presente documento è divulgato un metodo per la preparazione del composto di Formula (LVI), comprendente il passaggio di riduzione del chetone achirale (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilammino)chinazolin-2-il)metanone con un reagente riducente (ad esempio, borano o reagenti boroidruro) in presenza di un catalizzatore chirale. In alcune forme di realizzazione, l'agente riducente è borano o un reagente boroidruro. In alcune forme di realizzazione, il catalizzatore chirale è una ossazaborolidina chirale. Si vedano, Cory et al., Tetrahedron Letters 1996, 37, 5675; e Cho, Chem. Soc. Rev. 2009, 38, 443.

[00415] In un'altra forma di realizzazione, nel presente documento è divulgato un metodo per la preparazione del composto di Formula (LVI) comprendente il passaggio di riduzione del chetone achirale (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilammino)chinazolin-2-il)metanone tramite idrosililazione asimmetrica, come descritto nella pubblicazione di domanda di brevetto U.S. N. 2008/0269490.

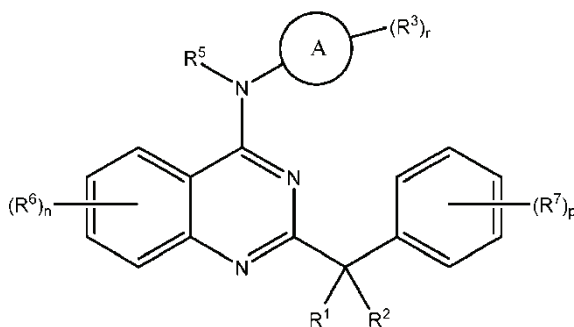
[00416] In ancora un'altra forma di realizzazione, nel presente documento è divulgato un metodo per la preparazione del composto di Formula (LVI), comprendente il passaggio di riduzione del chetone

achirale (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilammino)chinazolin-2-il)metanone tramite idrogenazione per trasferimento catalizzata da un complesso di iridio, come descritto in Malacea et al., *Coordination Chemistry Reviews* 2010, 254, 729-752.

[00417] I materiali di partenza usati nella sintesi del composto di Formula LVI forniti nel presente documento sono disponibili in commercio o possono essere preparati mediante un metodo noto a un tecnico del ramo. Per esempio, il chetone achirale (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilammino)chinazolin-2-il)metanone può essere preparato secondo i metodi descritti nei brevetti U.S. N. 8,349,851, rilasciato l'8 gennaio 2013, e 8,703,943, rilasciato il 22 aprile 2014.

[00418] In alcune forme di realizzazione, le composizioni e i metodi descritti includono uno o più inibitori di JAK-2 descritti nella pubblicazione di domanda PCT N. 2012/030914, pubblicata l'8 marzo 2012. In alcune forme di realizzazione, gli inibitori di JAK-2 hanno la struttura di Formula (LV-A):

Formula (LV-A)



o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui
A è azolile diverso da pirazolile;

R^1 e R^2 sono selezionati tra (i), (ii), (iii), (iv) e (v) come segue:

(i) R^1 e R^2 formano insieme $=O$, $=S$, $=NR^9$ o $=CR^{10}R^n$;

(ii) R^1 e R^2 sono entrambi $-OR^8$, o R^1 e R^2 , insieme all'atomo di carbonio a cui sono attaccati, formano cicloalchile o eterociclice in cui il cicloalchile è sostituito con da uno a quattro sostituenti selezionati tra alo, deutero, alchile, aloalchile, $-OR$, $-N(R)_2$, e $-S(O)_qR$ e in cui l'eterociclice contiene da uno a due eteroatomi in cui ciascun eteroatomo è indipendentemente selezionato tra O , NR^{24} , S , $S(O)$ e $S(O)_2$;

(iii) R^1 è idrogeno o alo; e R^2 è alo;

(iv) R^1 è alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile o arile, in cui l'alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile e arile sono ciascuno facoltativamente sostituiti con da uno a quattro sostituenti selezionati tra alo, deutero, alchile, cicloalchile, eterociclice, arile, eteroarile, ciano, $=O$, $=N-OR^{21}$, $-R^xOR^{21}$, $-R^xN(R^{22})_2$, $-R^xS(O)_qR^{23}$, $-C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$ e $-C(O)N(R^{22})_2$; e

(v) R^1 è alo, deutero, $-OR^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$, o $-S(O)_qR^{15}$; e R^2 è idrogeno, deutero, alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile o arile, in cui l'alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile e arile sono ciascuno facoltativamente sostituiti con da uno a quattro sostituenti selezionati tra alo, ciano, alchile, $-R^xOR^w$, $-R^xS(O)_qR^v$ e $-R^xNR^yR^z$;

R^3 è idrogeno, deutero, alo, alchile, ciano, aloalchile, deuteroalchile, cicloalchile, cicloalchilalchile, idrossi o alcossi;

R^5 è idrogeno o alchile; ciascun R^6 è indipendentemente

selezionato tra alo, alchile, alchenile, alchinile, aloalchile, cicloalchile, -
 R^xOR^{18} , $-R^xNR^{19}R^{20}$, e $-R^xS(O)_qR^y$;

ciascun R^7 è indipendentemente alo, alchile, aloalchile o -
 R^xOR^w ;

R è alchile, alchenile o alchinile;

R^9 è idrogeno, alchile, aloalchile, idrossi, alcossi o ammino;

R^{10} è idrogeno o alchile;

R^{11} è idrogeno, alchile, aloalchile o $-C(O)OR^8$;

R^{12} è selezionato tra idrogeno, alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, cicloalchilalchile, eterociclile, eterociclilalchile, arile, aralchile, eteroarile, eteroaralchile, $-C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$ e $-C(O)NR^yR^z$, in cui l'alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eterociclile, eterociclilalchile, arile, aralchile, eteroarile ed eteroaralchile sono ciascuno facoltativamente sostituiti con uno o più, in una forma di realizzazione, da uno a quattro, in una forma di realizzazione, da uno a tre, in una forma di realizzazione, uno, due o tre, sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, osso, alchile, idrossi, alcossi, ammino e alchilio;

R^{13} e R^{14} sono selezionati come segue:

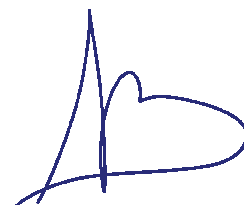
(i) R^{13} è idrogeno o alchile; e R^{14} è selezionato tra idrogeno, alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, cicloalchilalchile, eterociclile, eterociclilalchile, arile, aralchile, eteroarile, eteroaralchile, alcossi, $-C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$, $-C(O)NR^yR^z$ e $-S(O)_qR^v$, in cui l'alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, cicloalchilalchile, eterociclile, eterociclilalchile,



arile, aralchile, eteroarile ed eteroaralchile sono ciascuno facoltativamente sostituiti con uno o più, in una forma di realizzazione, da uno a quattro, in una forma di realizzazione, da uno a tre, in una forma di realizzazione, uno, due o tre, sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, osso, alchile, idrossi, alcossi, ammino e alchiltio; o

(ii) R^{13} e R^{14} , insieme all'atomo di azoto a cui sono attaccati, formano eterociclice o eteroarile in cui l'eterociclice o eteroarile sono sostituiti con uno o più, in una forma di realizzazione, da uno a quattro, in una forma di realizzazione, da uno a tre, in una forma di realizzazione, uno, due o tre, sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, alchile, idrossi, alcossi, ammino e alchiltio e in cui l'eterociclice è facoltativamente sostituito con osso; R^{15} è alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, cicloalchilalchile, eterociclice, eterociclilalchile, arile, aralchile, eteroarile, eteroaralchile, $-C(O)NR^YR^Z$ o $-NR^YR^Z$, in cui l'alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, cicloalchilalchile, eterociclice, eterociclilalchile, arile, aralchile, eteroarile ed eteroaralchile sono ciascuno facoltativamente sostituiti con uno o più, in una forma di realizzazione, da uno a quattro, in una forma di realizzazione, da uno a tre, in una forma di realizzazione, uno, due o tre, sostituenti indipendentemente selezionati tra alo, osso, alchile, idrossi, alcossi, ammino e alchiltio;

R^{18} è idrogeno, alchile, aloalchile, idrossialchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, cicloalchilalchile, eterociclice, eterociclilalchile, arile, aralchile, eteroarile o eteroarilalchile; in cui R^{18} è facoltativamente



sostituito con da 1 a 3 gruppi Q^1 , ciascun Q^1 indipendentemente selezionato tra alchile, idrossile, alo, osso, aloalchile, alcossi, arilossi, alcossialchile, alcossicarbonile, alcossisolfonile, carbossile, cicloalchile, eterociclile, arile, eteroarile, aloarile e ammino;

R^{19} e R^{20} sono selezionati come segue:

(i) R^{19} e R^{20} sono ciascuno indipendentemente idrogeno o alchile; o

(ii) R^{19} e R^{20} , insieme all'atomo di azoto a cui sono attaccati, formano un eterociclile o eteroarile che sono ciascuno facoltativamente sostituiti con da 1 a 2 gruppi ciascuno indipendentemente selezionato tra alo, osso, alchile, aloalchile, idrossile e alcossi;

R^{21} è idrogeno, alchile, alchenile, alchinile, aloalchile o cicloalchile;

ciascun R^{22} è indipendentemente idrogeno, alchile, alchenile, alchinile, aloalchile o cicloalchile; o entrambi R^{22} , insieme all'atomo di azoto a cui sono attaccati, formano un eterociclile facoltativamente sostituito con osso;

R^{23} è alchile, alchenile, alchinile o aloalchile;

R^{24} è idrogeno o alchile;

ciascun R^x è indipendentemente alchilene o un legame diretto;

R^y è idrogeno, alchile, alchenile o alchinile;

R^w è indipendentemente idrogeno, alchile, alchenile, alchinile o aloalchile;

R^y e R^z sono selezionati come segue:

(i) R^Y e R^Z sono ciascuno indipendentemente idrogeno, alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile o aloalchile; o

(ii) R^Y e R^Z , insieme all'atomo di azoto a cui sono attaccati, formano un eterociclice o eteroarile che sono facoltativamente sostituiti con da 1 a 2 gruppi ciascuno indipendentemente selezionato tra alo, alchile, aloalchile, idrossile e alcossi;

n è 0-4;

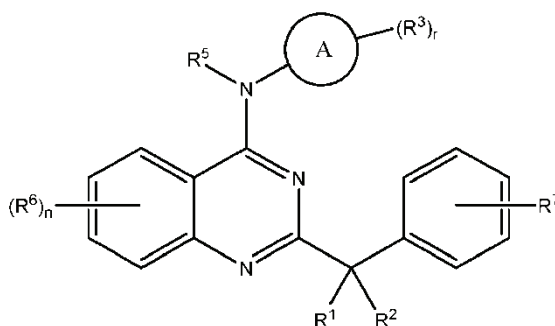
p è 0-5;

ciascun q è indipendentemente 0, 1 o 2; e

r è 1-3.

[00419] In alcune forme di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 di Formula (LV-A) ha la struttura di Formula (LV-B):

Formula (LV-B)



o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui

A è imidazolile, ossazolile, tiazolile, tiadiazolile o triazolile;

R^3 è idrogeno, alchile, aloalchile o cicloalchile;

ciascun R^6 è indipendentemente selezionato tra alo, alchile, alchenile, alchinile, aloalchile, cicloalchile, - R^XOR^{18} , - $R^XNR^{19}R^{20}$, e - $R^XS(O)_qR^V$;

R^7 è alo;

R^{18} è idrogeno, alchile, aloalchile, idrossialchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, cicloalchilalchile, eterociclile, eterocicilalchile, arile, aralchile, eteroarile o eteroarilalchile; in cui R^{18} è facoltativamente sostituito con da 1 a 3 gruppi Q^1 , ciascun Q^1 indipendentemente selezionato tra alchile, idrossile, alo, osso, aloalchile, alcossi, arilossi, alcossialchile, alcossicarbonile, alcossisolfonile, carbossile, cicloalchile, eterociclile, arile, eteroarile, aloarile e ammino;

R^{19} e R^{20} sono selezionati come segue:

(i) R^{19} e R^{20} sono ciascuno indipendentemente idrogeno o alchile; o

(ii) R^{19} e R^{20} , insieme all'atomo di azoto a cui sono attaccati, formano un eterociclile o eteroarile che sono ciascuno facoltativamente sostituiti con da 1 a 2 gruppi ciascuno indipendentemente selezionato tra alo, osso, alchile, aloalchile, idrossile e alcossi;

ciascun R^x è indipendentemente alchilene o un legame diretto;

R^y è idrogeno, alchile, alchenile o alchinile;

R^y e R^z sono selezionati come segue:

(i) R^y e R^z sono ciascuno indipendentemente idrogeno, alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile o aloalchile; o

(ii) R^y e R^z , insieme all'atomo di azoto a cui sono attaccati, formano un eterociclile o eteroarile che sono facoltativamente sostituiti con da 1 a 2 gruppi ciascuno indipendentemente selezionato tra alo, alchile, aloalchile, idrossile e alcossi;

n è 0-3;

ciascun q è indipendentemente 0, 1 o 2; e

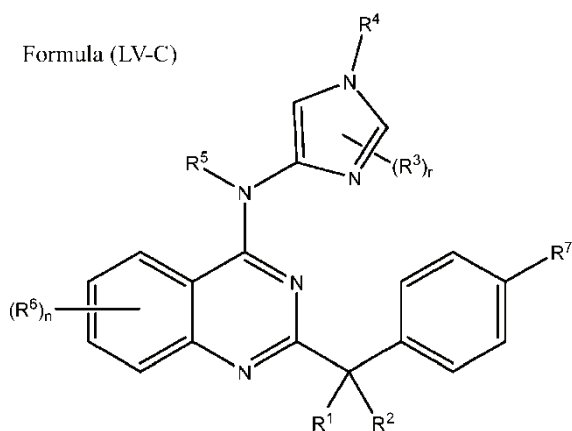
r è 1-3.

[00420] In alcune forme di realizzazione preferite dell'inibitore di JAK-2 di Formula (LV-A) o (LV-B), R^3 è idrogeno o alchile.

[00421] In alcune forme di realizzazione preferite dell'inibitore di JAK-2 di Formula (LV-A) o (LV-B), A è imidazolile, ossazolile, tiazolile, tiadiazolile o triazolile.

[00422] In alcune forme di realizzazione preferite dell'inibitore di JAK-2 di Formula (LV-A) o (LV-B), R^7 è fluoro.

[00423] In alcune forme di realizzazione preferite, l'inibitore di JAK-2 di Formula (LV-A) ha la struttura di Formula (LV-C):



o un suo sale farmaceuticamente accettabile, dove

R^1 e R^2 sono selezionati come segue:

(i) R^1 e R^2 formano insieme =0;

(ii) R^1 e R^2 , insieme all'atomo di carbonio a cui sono attaccati, formano diossacicloalchile o cicloalchile in cui il cicloalchile è sostituito con da uno a quattro sostituenti selezionati tra alo, deuterio, alchile,

cicloalchile, eterociclice, arile, eteroarile, ciano, =O, e idrossi;

(iii) R^1 è idrogeno o alo; e R^2 è alo;

(iv) R^1 è alchile, e R^2 è idrogeno, alchile, alo, idrossi o alcossi; o

(v) R^1 è alo, idrossi o alcossi; e R^2 è idrogeno o alchile;

R^3 è idrogeno, alchile o cicloalchile,

R^4 è idrogeno o alchile;

R^5 è idrogeno o alchile;

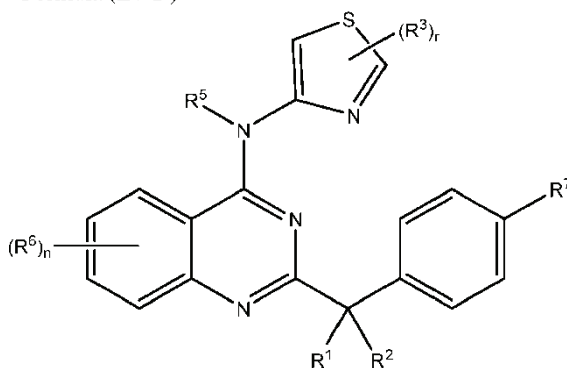
R^7 è alo; e

n è 0-3.

[00424] In alcune forme di realizzazione preferite dell'inibitore di JAK-2 di Formula (LV-C), n è 0.

[00425] In alcune forme di realizzazione preferite, l'inibitore di JAK-2 di Formula (LV-A) ha la struttura di Formula (LV-D):

Formula (LV-D)



o un suo sale farmaceuticamente accettabile, dove

R^1 e R^2 sono selezionati come segue:

(i) R^1 e R^2 formano insieme =O;

(ii) R^1 e R^2 , insieme all'atomo di carbonio a cui sono attaccati, formano diossacicloalchile o cicloalchile in cui il cicloalchile è sostituito

con da uno a quattro sostituenti selezionati tra alo, deuterio, alchile, cicloalchile, eterociclice, arile, eteroarile, ciano, =O, e idrossi;

(iii) R¹ è idrogeno o alo; e R² è alo;

(iv) R¹ è alchile, e R² è idrogeno, alchile, alo, idrossi o alcossi; o

(v) R¹ è alo, idrossi o alcossi; e R² è idrogeno o alchile; R³ è

idrogeno, alchile o cicloalchile,

R⁵ è idrogeno o alchile;

R⁷ è alo; e

n è 0-3.

[00426] In alcune forme di realizzazione preferite dell'inibitore di JAK-2 di Formula (LV-D), n è 0.

[00427] In alcune forme di realizzazione preferite, l'inibitore di JAK-2 di Formula (LV-D) è selezionato dal gruppo costituito da:

(4-fluorofenil)(4-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)ammino)chinazolin-2-il)metanolo; (4-((1*H*-imidazol-4-il)ammino)chinazolin-2-il)(4-

fluorofenil)metanolo;

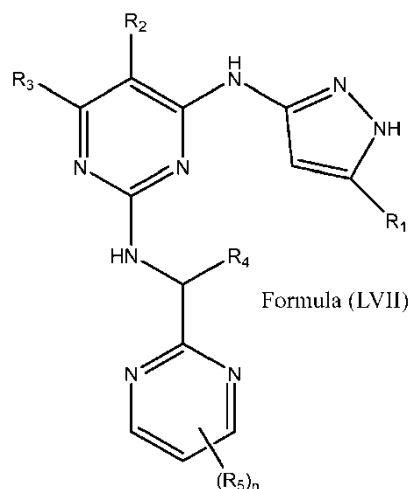
(4-fluorofenil)(4-(tiazol-4-ilammino)chinazolin-2-il)metanolo;

(4-fluorofenil)(4-((5-metiltiazol-2-il)ammino)chinazolin-2-

il)metanolo; e 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-N-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)chinazolin-4-ammina,

o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

[00428] In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è un composto di Formula (LVII):



incluso un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui:

R^1 è selezionato tra idrogeno, idrossi, ammino, mercapto, C_{1-6} alchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, C_{1-6} alcossi, C_{1-6} alcanoilossi, N-(C_{1-6} alchil)ammino, N,N-(C_{1-6} alchil) $_2$ ammino, C_{1-6} alcanoilammino, C_{1-6} alchilsolfonilammino, carbociclice a 3-5 elementi o eterociclice a 3-5 elementi; in cui R^1 può essere facoltativamente sostituito sul carbonio da uno o più R^6 ; e in cui se detto eterociclice contiene una porzione funzionale -NH- tale azoto può essere facoltativamente sostituito da un gruppo selezionato da R^7 ;

R^2 e R^3 sono indipendentemente selezionati tra idrogeno, alo, nitro, ciano, idrossi, ammino, carbossi, carbamoile, mercapto, solfamoile, C_{1-6} alchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, C_{1-6} alcossi, C_{1-6} alcanoile, C_{1-6} alcanoilossi, N-(C_{1-6} alchil)ammino, N,N-(C_{1-6} alchil) $_2$ ammino, C_{1-6} alcanoilammino, N-(C_{1-6} alchi)carbamoile, N,N-(C_{1-6} alchil) $_2$ carbamoile, C_{1-6} alchilS(O) $_a$ in cui a è da 0 a 2, C_{1-6} alcossicarbonile, N-(C_{1-6} alchil)solfamoile, N,N-(C_{1-6} alchil) $_2$ solfamoile, (C_{1-6} alchil) $_2$ N-S(O) $_2$ -NH-, (C_{1-6} alchil)NH-S(O) $_2$ -NH-, NH $_2$ -S(O) $_2$ -NH-, (C_{1-6}

$\text{C}_{1-6}\text{alchil})_2\text{N-S(O)}_2\text{-N(C}_{1-6}\text{alchil)-}$, $(\text{C}_{1-6}\text{alchil})\text{NH-S(O)}_2\text{-N(C}_{1-6}\text{alchil)-}$, $\text{NH}_2\text{-S(O)}_2\text{-N(C}_{1-6}\text{alchil)-}$, $\text{N-(C}_{1-6}\text{alchil)-N-(C}_{1-6}\text{alchilsolfonil)ammino}$, $\text{C}_{1-6}\text{alchilsolfonilammino}$, carbocicilil- R^{19} - o eterocicilil- R^{21} ; in cui R^2 e R^3 , indipendentemente l'uno dall'altro, possono essere facoltativamente sostituiti sul carbonio da uno o più R^8 ; e in cui se detto eterocicilile contiene una porzione funzionale -NH- tale azoto può essere facoltativamente sostituito da un gruppo selezionato da R^9 ;

R^4 è selezionato tra ciano, carbossi, carbamoile, $\text{C}_{1-6}\text{alchile}$, $\text{C}_{2-6}\text{alchenile}$, $\text{C}_{2-6}\text{alchinile}$, $\text{C}_{1-6}\text{alcanoile}$, $\text{N-(C}_{1-6}\text{alchil)carbamoile}$, $\text{N,N-(C}_{1-6}\text{alchil})_2\text{carbamoile}$, $\text{C}_{1-6}\text{alcossicarbonile}$, carbocicilile o eterocicilile; in cui R^4 può essere facoltativamente sostituito sul carbonio da uno o più R^{10} ; e in cui se detto eterocicilile contiene una porzione funzionale -NH- tale azoto può essere facoltativamente sostituito da un gruppo selezionato da R^{11} ;

R^5 è selezionato tra alo, nitro, ciano, idrossi, ammino, carbossi, carbamoile, mercapto, solfamoile, $\text{C}_{1-6}\text{alchile}$, $\text{C}_{2-6}\text{alchenile}$, $\text{C}_{2-6}\text{alchinile}$, $\text{C}_{1-6}\text{alcossi}$, $\text{C}_{1-6}\text{alcanoile}$, $\text{C}_{1-6}\text{alcanoilossi}$, $\text{N-(C}_{1-6}\text{alchil)ammino}$, $\text{N,N-(C}_{1-6}\text{alchil})_2\text{ammino}$, $\text{C}_{1-6}\text{alcanoilammino}$, $\text{N-(C}_{1-6}\text{alchil)carbamoile}$, $\text{N,N-(C}_{1-6}\text{alchil})_2\text{carbamoile}$, $\text{C}_{1-6}\text{alchilS(O)}_a$ in cui a è da 0 a 2, $\text{C}_{1-6}\text{alcossicarbonile}$, $\text{N-(C}_{1-6}\text{alchil)solfamoile}$, $\text{N,N-(C}_{1-6}\text{alchil})_2\text{solfamoile}$, $\text{C}_{1-6}\text{alchilsolfonilammino}$, carbocicilile o eterocicilile; in cui R^5 può essere facoltativamente sostituito sul carbonio da uno o più R^{12} ; e in cui se detto eterocicilile contiene una porzione funzionale -NH- tale azoto può essere facoltativamente sostituito da un gruppo selezionato da R^{13} ;

$n = 0, 1, 2, \text{ o } 3;$

in cui i valori di R^5 possono essere uguali o diversi;

R^6, R^8, R^{10} e R^{12} sono indipendentemente selezionati tra alo, nitro, ciano, idrossi, ammino, carbossi, carbamoile, mercapto, solfamoile, C_{1-6} alchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, C_{1-6} alcoosi, C_{1-6} alcanoile, C_{1-6} alcanoilossi, $N-(C_{1-6}$ alchil)ammino, $N,N-(C_{1-6}$ alchil) $_2$ ammino, C_{1-6} alcanoilammino, $N-(C_{1-6}$ alchil)carbamoile, $N,N-(C_{1-6}$ alchil) $_2$ carbamoile, C_{1-6} alchilS(O) $_a$ in cui a è da 0 a 2, C_{1-6} alcoossicarbonile, $N-(C_{1-6}$ alchil)solfamoile, $N,N-(C_{1-6}$ alchil) $_2$ solfamoile, C_{1-6} alchilsolfonilammino, carbociclile o eterociclile; in cui R^6, R^8, R^{10} e R^{12} indipendentemente l'uno dall'altro possono essere facoltativamente sostituiti sul carbonio da uno o più R^{14} ; e in cui se detto eterociclile contiene una porzione funzionale -NH- tale azoto può essere facoltativamente sostituito da un gruppo selezionato da R^{15} ;

R^7, R^9, R^{11}, R^{13} e R^{15} sono indipendentemente selezionati tra C_{1-6} alchile, C_{1-6} alcanoile, C_{1-6} alchilsolfonile, C_{1-6} alcoossicarbonile, carbamoile, $N-(C_{1-6}$ alchil)carbamoile, $N,N-(C_{1-6}$ alchil)carbamoile, benzile, benzilossicarbonile, benzoile e fenilsolfonile; in cui R^7, R^9, R^{11}, R^{13} e R^{15} indipendentemente l'uno dall'altro possono essere facoltativamente sostituiti sul carbonio da uno o più R^{16} ;

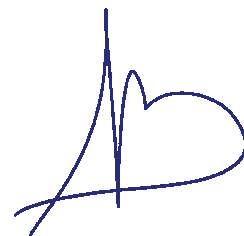
R^{14} e R^{16} sono indipendentemente selezionati tra alo, nitro, ciano, idrossi, ammino, carbossi, carbamoile, mercapto, solfamoile, C_{1-6} alchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, C_{1-6} alcoosi, C_{1-6} alcanoile, C_{1-6} alcanoilossi, $N-(C_{1-6}$ alchil)ammino, $N,N-(C_{1-6}$ alchil) $_2$ ammino, C_{1-6}

C_{1-6} alcanoilammino, N-(C_{1-6} alchil)carbamoile, N,N-(C_{1-6} alchil) $_2$ carbamoile, C_{1-6} alchilS(O) $_a$ in cui a è da 0 a 2, C_{1-6} alcossicarbonile, N-(C_{1-6} alchil)solfamoile, N,N-(C_{1-6} alchil) $_2$ solfamoile, C_{1-6} alchilsolfonilammino, carbociclile o eterociclile; in cui R^{14} e R^{16} indipendentemente l'uno dall'altro possono essere facoltativamente sostituiti sul carbonio da uno o più R^{17} ; e in cui se detto eterociclile contiene una porzione funzionale -NH- tale azoto può essere facoltativamente sostituito da un gruppo selezionato da R^{18} ;

R^{17} è selezionato tra alo, nitro, ciano, idrossi, trifluorometossi, trifluorometile, ammino, carbossi, carbamoile, mercapto, solfamoile, metile, etile, metossi, etossi, acetile, acetossi, metilammino, etilammino, dimetilammino, dietilammino, N-metil-N-etilammino, acetilammino, N-metilcarbamoile, N-etilcarbamoile, N,N-dimetilcarbamoile, N,N-dietilcarbamoile, N-metil-N-etilcarbamoile, metiltio, etiltio, metilsolfinile, etilsolfinile, mesile, etilsolfonile, metossicarbonile, etossicarbonile, N-metilsolfamoile, N-etilsolfamoile, N,N-dimetilsolfamoile, N,N-dietilsolfamoile o N-metil-N-etilsolfamoile; e

R^{19} e R^{21} sono indipendentemente selezionati tra un legame diretto, -O-, -N(R^{22})-, -C(O)-, -N(R^{23})C(O)-, -C(O)N(R^{24})-, -S(O) $_s$ -, -SO $_2$ N(R^{25})- o -N(R^{26})SO $_2$ -; in cui R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} e R^{26} sono indipendentemente selezionati tra idrogeno o C_{1-6} alchile e s è 0-2;

R^{18} è selezionato tra C_{1-6} alchile, C_{1-6} alcanoile, C_{1-6} alchilsolfonile, C_{1-6} alcossicarbonile, carbamoile, N-(C_{1-6} alchil)carbamoile, N,N-(C_{1-6} alchil)carbamoile, benzile, benzilossicarbonile, benzoile e fenilsolfonile;

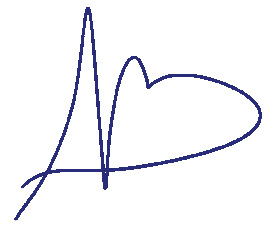


o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

In un altro aspetto, sono forniti composti di Formula (LVII), in cui: R^1 è selezionato tra idrogeno, idrossi, ammino, mercapto, C_{1-6} alchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, C_{1-6} alcossi, C_{1-6} alcanoilossi, $N-(C_{1-6}alchil)ammino$, $N,N-(C_{1-6}alchil)_2ammino$, $C_{1-6}alcanoilammino$, $C_{1-6}alchilsolfonilammino$, carbocicilile a 3-5 elementi o eterocicilile a 3-5 elementi; in cui R^1 può essere facoltativamente sostituito sul carbonio da uno o più R^6 ; e in cui se detto eterocicilile contiene una porzione funzionale -NH- tale azoto può essere facoltativamente sostituito da un gruppo selezionato da R^7 ;

R^2 e R^3 sono indipendentemente selezionati tra idrogeno, alo, nitro, ciano, idrossi, ammino, carbossi, carbamoile, mercapto, solfamoile, C_{1-6} alchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, C_{1-6} alcossi, C_{1-6} alcanoile, C_{1-6} alcanoilossi, $N-(C_{1-6}alchil)ammino$, $N,N-(C_{1-6}alchil)_2ammino$, $C_{1-6}alcanoilammino$, $N-(C_{1-6}alchil)carbamoile$, $N,N-(C_{1-6}alchil)_2carbamoile$, $C_{1-6}alchilS(O)_a$ in cui a è da 0 a 2, $C_{1-6}alcossicarbonile$, $N-(C_{1-6}alchil)solfamoile$, $N,N-(C_{1-6}alchil)_2solfamoile$, $C_{1-6}alchilsolfonilammino$, carbocicilile- R^{19} - o eterocicilile- R^{21} -; in cui R^2 e R^3 indipendentemente l'uno dall'altro possono essere facoltativamente sostituiti sul carbonio da uno o più R^8 ; e in cui se detto eterocicilile contiene una porzione funzionale -NH- tale azoto può essere facoltativamente sostituito da un gruppo selezionato da R^9 ;

R^4 è selezionato tra ciano, carbossi, carbamoile, C_{1-6} alchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, C_{1-6} alcanoile, $N-(C_{1-6}alchil)carbamoile$, $N,N-(C_{1-6}$



$_{6}\text{alchil})_2\text{carbamoile}$, $\text{C}_{1-6}\text{alcossicarbonile}$, carbocicilile o eterocicilile; in cui R^4 può essere facoltativamente sostituito sul carbonio da uno o più R^{10} ; e in cui se detto eterocicilile contiene una porzione funzionale $-\text{NH}-$ tale azoto può essere facoltativamente sostituito da un gruppo selezionato da R^{11} ;

R^5 è selezionato tra alo, nitro, ciano, idrossi, ammino, carbossi, carbamoile, mercapto, solfamoile, $\text{C}_{1-6}\text{alchile}$, $\text{C}_{2-6}\text{alchenile}$, $\text{C}_{2-6}\text{alchinile}$, $\text{C}_{1-6}\text{alcossi}$, $\text{C}_{1-6}\text{alcanoile}$, $\text{C}_{1-6}\text{alcanoilossi}$, $\text{N}-(\text{C}_{1-6}\text{alchil})\text{ammino}$, $\text{N,N}-(\text{C}_{1-6}\text{alchil})_2\text{ammino}$, $\text{C}_{1-6}\text{alcanoilammino}$, $\text{N}-(\text{C}_{1-6}\text{alchil})\text{carbamoile}$, $\text{N,N}-(\text{C}_{1-6}\text{alchil})_2\text{carbamoile}$, $\text{C}_{1-6}\text{alchilS}(\text{O})_a$ in cui a è da 0 a 2, $\text{C}_{1-6}\text{alcossicarbonile}$, $\text{N}-(\text{C}_{1-6}\text{alchil})\text{solfamoile}$, $\text{N,N}-(\text{C}_{1-6}\text{alchil})_2\text{solfamoile}$, $\text{C}_{1-6}\text{alchilsolfonilammino}$, carbocicilile o eterocicilile; in cui R^5 può essere facoltativamente sostituito sul carbonio da uno o più R^2 ; e in cui se detto eterocicilile contiene una porzione funzionale $-\text{NH}-$ tale azoto può essere facoltativamente sostituito da un gruppo selezionato da R^{13} ;

$n = 0, 1, 2, \text{ o } 3$;

in cui i valori di R^5 possono essere uguali o diversi;

R^6 , R^8 , R^{10} e R^{12} sono indipendentemente selezionati tra alo, nitro, ciano, idrossi, ammino, carbossi, carbamoile, mercapto, solfamoile, $\text{C}_{1-6}\text{alchile}$, $\text{C}_{2-6}\text{alchenile}$, $\text{C}_{2-6}\text{alchinile}$, $\text{C}_{1-6}\text{alcossi}$, $\text{C}_{1-6}\text{alcanoile}$, $\text{C}_{1-6}\text{alcanoilossi}$, $\text{N}-(\text{C}_{1-6}\text{alchil})\text{ammino}$, $\text{N,N}-(\text{C}_{1-6}\text{alchil})_2\text{ammino}$, $\text{C}_{1-6}\text{alcanoilammino}$, $\text{N}-(\text{C}_{1-6}\text{alchil})\text{carbamoile}$, $\text{N,N}-(\text{C}_{1-6}\text{alchil})_2\text{carbamoile}$, $\text{C}_{1-6}\text{alchilS}(\text{O})_a$ in cui a è da 0 a 2, $\text{C}_{1-6}\text{alcossicarbonile}$, $\text{N}-(\text{C}_{1-6}\text{alchil})\text{solfamoile}$, $\text{N,N}-(\text{C}_{1-6}\text{alchil})_2\text{solfamoile}$,



C₁₋₆alchilsolfonilammino, carbocicilile o eterocicilile; in cui R⁶, R⁸, R¹⁰ e R¹² indipendentemente l'uno dall'altro possono essere facoltativamente sostituiti sul carbonio da uno o più R¹⁴; e in cui se detto eterocicilile contiene una porzione funzionale -NH- tale azoto può essere facoltativamente sostituito da un gruppo selezionato da R¹⁵;

R⁷, R⁹, R¹¹, R¹³ e R¹⁵ sono indipendentemente selezionati tra C₁₋₆alchile, C₁₋₆alcanoile, C₁₋₆alchilsolfonile, C₁₋₆alcossicarbonile, carbamoile, N-(C₁₋₆alchil)carbamoile, N,N-(C₁₋₆alchil)carbamoile, benzile, benzilossicarbonile, benzoile e fenilsolfonile; in cui R⁷, R⁹, R¹¹, R¹³ e R¹⁵ indipendentemente l'uno dall'altro possono essere facoltativamente sostituiti sul carbonio da uno o più R¹⁶;

R¹⁴ e R¹⁶ sono indipendentemente selezionati tra alo, nitro, ciano, idrossi, ammino, carbossi, carbamoile, mercapto, solfamoile, C₁₋₆alchile, C₂₋₆alchenile, C₂₋₆alchinile, C₁₋₆alcossi, C₁₋₆alcanoile, C₁₋₆alcanoilossi, N-(C₁₋₆alchil)ammino, N,N-(C₁₋₆alchil)₂ammino, C₁₋₆alcanoilammino, N-(C₁₋₆alchil)carbamoile, N,N-(C₁₋₆alchil)₂carbamoile, C₁₋₆alchilS(O)_a in cui a è da 0 a 2, C₁₋₆alcossicarbonile, N-(C₁₋₆alchil)solfamoile, N,N-(C₁₋₆alchil)₂solfamoile, C₁₋₆alchilsolfonilammino, carbocicilile o eterocicilile; in cui R¹⁴ e R¹⁶ indipendentemente l'uno dall'altro possono essere facoltativamente sostituiti sul carbonio da uno o più R¹⁷; e in cui se detto eterocicilile contiene una porzione funzionale -NH- tale azoto può essere facoltativamente sostituito da un gruppo selezionato da R¹⁸;

R¹⁷ è selezionato tra alo, nitro, ciano, idrossi, trifluorometossi,



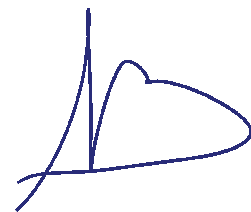
trifluorometile, ammino, carbossi, carbamoile, mercapto, solfamoile, metile, etile, metossi, etossi, acetile, acetossi, metilammino, etilammino, dimetilammino, dietilammino, N-metil-N-etilammino, acetilammino, N-metilcarbamoile, N-etilcarbamoile, N,N-dimetilcarbamoile, N,N-dietilcarbamoile, N-metil-N-etilcarbamoile, metiltio, etiltio, metilsolfonile, etilsolfonile, mesile, etilsolfonile, metossicarbonile, etossicarbonile, N-metilsolfamoile, N-etilsolfamoile, N,N-dimetilsolfamoile, N,N-dietilsolfamoile o N-metil-N-etilsolfamoile; e

R^{19} e R^{21} sono indipendentemente selezionati tra -O-, -N(R^{22})-, -C(O)-, -N(R^{23})C(O)-, -C(O)N(R^{24})-, -S(O)_s-, -SO₂N(R^{25})- o -N(R^{26})SO₂-; in cui R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} e R^{26} sono indipendentemente selezionati tra idrogeno o C₁₋₆alchile e s è 0-2;

R^{18} è selezionato tra C₁₋₆alchile, C₁₋₆alcanoile, C₁₋₆alchilsolfonile, C₁₋₆alcossicarbonile, carbamoile, N-(C₁₋₆alchil)carbamoile, N,N-(C₁₋₆alchil)carbamoile, benzile, benzilossicarbonile, benzoile e fenilsolfonile;

o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

In un altro aspetto, sono forniti composti di Formula (LVII), in cui: R^1 è selezionato tra idrogeno, idrossi, ammino, mercapto, C₁₋₆alchile, C₂₋₆alchenile, C₂₋₆alchinile, C₁₋₆alcoosi, C₁₋₆alcanoilossi, N-(C₁₋₆alchil)ammino, N,N-(C₁₋₆alchil)₂ammino, C₁₋₆alcanoilammino, C₁₋₆alchilsolfonilammino, carbociclice a 3-5 elementi o eterociclice a 3-5 elementi; in cui R^1 può essere facoltativamente sostituito sul carbonio da uno o più R^6 ; e in cui se detto eterociclice contiene una porzione funzionale -NH- tale azoto può essere facoltativamente sostituito da un

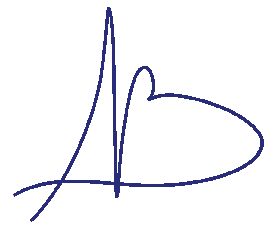


gruppo selezionato da R⁷,

R² e R³ sono indipendentemente selezionati tra idrogeno, alo, nitro, ciano, idrossi, ammino, carbossi, carbamoile, mercapto, solfamoile, C₁₋₆alchile, C₂₋₆alchenile, C₂₋₆alchinile, C₁₋₆alcossi, C₁₋₆alcanoile, C₁₋₆alcanoilossi, N-(C₁₋₆alchil)ammino, N,N-(C₁₋₆alchil)₂ammino, C₁₋₆alcanoilammino, N-(C₁₋₆alchil)carbamoile, N,N-(C₁₋₆alchil)₂carbamoile, C₁₋₆alchilS(O)_a in cui a è da 0 a 2, C₁₋₆alcossicarbonile, N-(C₁₋₆alchil)solfamoile, N,N-(C₁₋₆alchil)₂solfamoile, N-(C₁₋₆alchil)-N-(C₁₋₆alchilsolfonil)ammino, C₁₋₆alchilsolfonilammino, carbociclile-R₁₉- o eterociclile-R₂₁-; in cui R² e R³ indipendentemente l'uno dall'altro possono essere facoltativamente sostituiti sul carbonio da uno o più R⁸; e in cui se detto eterociclile contiene una porzione funzionale -NH- tale azoto può essere facoltativamente sostituito da un gruppo selezionato da R⁹;

R⁴ è selezionato tra ciano, carbossi, carbamoile, C₁₋₆alchile, C₂₋₆alchenile, C₂₋₆alchinile, C₁₋₆alcanoile, N-(C₁₋₆alchil)carbamoile, N,N-(C₁₋₆alchil)₂carbamoile, C₁₋₆alcossicarbonile, carbociclile o eterociclile; in cui R⁴ può essere facoltativamente sostituito sul carbonio da uno o più R¹⁰; e in cui se detto eterociclile contiene una porzione funzionale -NH- tale azoto può essere facoltativamente sostituito da un gruppo selezionato da R¹¹;

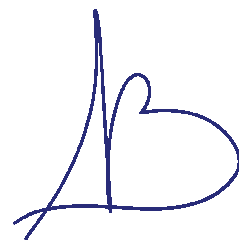
R⁵ è selezionato tra alo, nitro, ciano, idrossi, ammino, carbossi, carbamoile, mercapto, solfamoile, C₁₋₆alchile, C₂₋₆alchenile, C₂₋₆alchinile, C₁₋₆alcossi, C₁₋₆alcanoile, C₁₋₆alcanoilossi, N-(C₁₋₆alchil)ammino, N,N-



(C₁₋₆alchil)₂ammino, C₁₋₆alcanoilammino, N-(C₁₋₆alchil)carbamoile, N,N-(C₁₋₆alchil)₂carbamoile, C₁₋₆alchilS(O)_a in cui a è da 0 a 2, C₁₋₆alcossicarbonile, N-(C₁₋₆alchil)solfamoile, N,N-(C₁₋₆alchil)₂solfamoile, C₁₋₆alchilsolfonilammino, carbociclile o eterociclile; in cui R⁵ può essere facoltativamente sostituito sul carbonio da uno o più R¹²; e in cui se detto eterociclile contiene una porzione funzionale -NH- tale azoto può essere facoltativamente sostituito da un gruppo selezionato da R¹³; n=0, 1, 2 o 3; in cui i valori di R⁵ possono essere uguali o diversi;

R⁶, R⁸, R¹⁰ e R¹² sono indipendentemente selezionati tra alo, nitro, ciano, idrossi, ammino, carbossi, carbamoile, mercapto, solfamoile, C₁₋₆alchile, C₂₋₆alchenile, C₂₋₆alchinile, C₁₋₆alcoosi, C₁₋₆alcanoile, C₁₋₆alcanoilossi, N-(C₁₋₆alchil)ammino, N,N-(C₁₋₆alchil)₂ammino, C₁₋₆alcanoilammino, N-(C₁₋₆alchil)carbamoile, N,N-(C₁₋₆alchil)₂carbamoile, C₁₋₆alchilS(O)_a in cui a è da 0 a 2, C₁₋₆alcossicarbonile, N-(C₁₋₆alchil)solfamoile, N,N-(C₁₋₆alchil)₂solfamoile, C₁₋₆alchilsolfonilammino, carbociclile o eterociclile; in cui R⁶, R⁸, R¹⁰ e R¹² indipendentemente l'uno dall'altro possono essere facoltativamente sostituiti sul carbonio da uno o più R¹⁴; e in cui se detto eterociclile contiene una porzione funzionale -NH- tale azoto può essere facoltativamente sostituito da un gruppo selezionato da R¹⁵;

R⁷, R⁹, R¹¹, R¹³ e R¹⁵ sono indipendentemente selezionati tra (C₁₋₆)alchile, (C₁₋₆)alcanoile, (C₁₋₆)alchilsolfonile, (C₁₋₆)alcossicarbonile, carbamoile, N-((C₁₋₆)alchil)carbamoile, N,N-((C₁₋₆)alchil)carbamoile, benzile, benzilossicarbonile, benzoile e fenilsolfonile; in cui R⁷, R⁹, R¹¹,



R^{13} e R^{15} indipendentemente l'uno dall'altro possono essere facoltativamente sostituiti sul carbonio da uno o più R^{16} ;

R^{14} e R^{16} sono indipendentemente selezionati tra alo, nitro, ciano, idrossi, ammino, carbossi, carbamoile, mercapto, solfamoile, (C_{1-6}) alchile, (C_{2-6}) alchenile, (C_{2-6}) alchinile, (C_{1-6}) alcoosi, (C_{1-6}) alcanoile, (C_{1-6}) alcanoilossi, $N-((C_{1-6})\text{alchil})\text{ammino}$, $N,N-((C_{1-6})\text{alchil})_2\text{ammino}$, $(C_{1-6})\text{alcanoilammino}$, $N-((C_{1-6})\text{alchil})\text{carbamoile}$, $N,N-((C_{1-6})\text{alchil})_2\text{carbamoile}$, $(C_{1-6})\text{alchilS(O)}_a$ in cui a è da 0 a 2, $(C_{1-6})\text{alcoossicarbonile}$, $N-((C_{1-6})\text{alchil})\text{solfamoile}$, $N,N-((C_{1-6})\text{alchil})_2\text{solfamoile}$, $(C_{1-6})\text{alchilsolfonilammino}$, carbocicliche o eterocicliche; in cui R^{14} e R^{16} indipendentemente l'uno dall'altro possono essere facoltativamente sostituiti sul carbonio da uno o più R^{17} ; e in cui se detto eterocicliche contiene una porzione funzionale -NH- tale azoto può essere facoltativamente sostituito da un gruppo selezionato da R^{18} ;

R^{17} è selezionato tra alo, nitro, ciano, idrossi, trifluorometossi, trifluorometile, ammino, carbossi, carbamoile, mercapto, solfamoile, metile, etile, metossi, etossi, acetile, acetossi, metilammino, etilammino, dimetilammino, dietilammino, N-metil-N-etilammino, acetilammino, N-metilcarbamoile, N-etilcarbamoile, N,N-dimetilcarbamoile, N,N-dietilcarbamoile, N-metil-N-etilcarbamoile, metiltio, etiltio, metilsolfinile, etilsolfinile, mesile, etilsolfonile, metossicarbonile, etossicarbonile, N-metilsolfamoile, N-etilsolfamoile, N,N-dimetilsolfamoile, N,N-dietilsolfamoile o N-metil-N-etilsolfamoile; e

R^{19} e R^{21} sono indipendentemente selezionati tra un legame

diretto, -O-, -N(R²²)-, -C(O)-, -N(R²³)C(O)-, -C(O)N(R²⁴)-, -S(O)_s-, -SO₂N(R²⁵)- o -N(R²⁶)SO₂-; in cui R²², R²³, R²⁴, R²⁵ e R²⁶ sono indipendentemente selezionati tra idrogeno o (C₁₋₆)alchile e s è 0-2;

R¹⁸ è selezionato tra (C₁₋₆) alchile, (C₁₋₆)alcanoile, (C₁₋₆)alchilsolfonile, (C₁₋₆)alcossicarbonile, carbamoile, N-((C₁₋₆)alchil)carbamoile, N,N-((C₁₋₆)alchil)carbamoile, benzile, benzilossicarbonile, benzoile e fenilsolfonile;

o un suo sale farmaceuticamente accettabile. Valori particolari dei gruppi variabili contenuti in Formula (LVII) sono i seguenti. Tali valori possono essere usati, quando appropriato, con qualsiasi delle definizioni, rivendicazioni o forme di realizzazione definite in precedenza o in seguito.

R¹ è selezionato tra (C₁₋₆)alchile, (C₁₋₆)alcossi, carbocicliche a 3-5 elementi, e N,N-((C₁₋₆)alchil)₂ammino, in cui R¹ può essere facoltativamente sostituito sul carbonio da uno o più R⁶; e in cui R⁶ è alo,

R¹ è (C₁₋₆)alcossi o carbocicliche a 3-5 elementi.

R¹ è selezionato tra (C₁₋₆)alchile, (C₁₋₆)alcossi o carbocicliche a 3-5 elementi.

R¹ è (C₁₋₆)alchile o (C₁₋₆)alcossi.

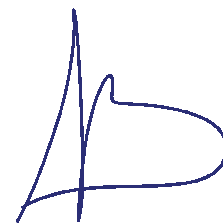
R¹ è carbocicliche a 3-5 elementi.

R¹ è N,N-((C₁₋₆)alchil)₂ammino.

R¹ è (C₁₋₆)alchile.

R¹ è (C₁₋₄)alchile.

R¹ è (C₁₋₆)alcossi.



(C_{1-6}) alcanoile, (C_{1-6}) alcanoilossi, N- (C_{1-6}) alchil)ammino, N,N- (C_{1-6}) alchil) $_2$ ammino, (C_{1-6}) alcanoilammino, N- (C_{1-6}) alchil)carbamoile, N,N- (C_{1-6}) alchil) $_2$ carbamoile, (C_{1-6}) alchilS(O) $_a$ in cui a è da 0 a 2, (C_{1-6}) alcossicarbonile, N- (C_{1-6}) alchil)sofamoile, N,N- (C_{1-6}) alchil) $_2$ sofamoile, (C_{1-6}) alchilsolfonilammino, carbociclile- R^{19} - o eterociclile- R^{21} -; in cui R^2 e R^3 indipendentemente l'uno dall'altro possono essere facoltativamente sostituiti sul carbonio da uno o più R^8 ; e in cui se detto eterociclile contiene una porzione funzionale -NH- tale azoto può essere facoltativamente sostituito da un gruppo selezionato da R^9 .

R^2 e R^3 sono indipendentemente selezionati tra idrogeno, alo, nitro, ciano, idrossi, ammino, carbossi, carbamoile, mercapto, sofamoile, (C_{1-6}) alchile, (C_{2-6}) alchenile, (C_{2-6}) alchinile, (C_{1-6}) alcossi, (C_{1-6}) alcanoile, (C_{1-6}) alcanoilossi, N- (C_{1-6}) alchil)ammino, N,N- (C_{1-6}) alchil) $_2$ ammino, (C_{1-6}) alcanoilammino, N- (C_{1-6}) alchil)carbamoile, N,N- (C_{1-6}) alchil) $_2$ carbamoile, (C_{1-6}) alchilS(O) $_a$ in cui a è da 0 a 2, (C_{1-6}) alcossicarbonile, N- (C_{1-6}) alchil)sofamoile, N,N- (C_{1-6}) alchil) $_2$ sofamoile, N- (C_{1-6}) alchil)-N- (C_{1-6}) alchilsolfonil)ammino, (C_{1-6}) alchilsolfonilammino, carbociclile- R^{19} - o eterociclile- R^{21} -; in cui R^2 e R^3 indipendentemente l'uno dall'altro possono essere facoltativamente sostituiti sul carbonio da uno o più R^8 ; e in cui se detto eterociclile contiene una porzione funzionale -NH- tale azoto può essere facoltativamente sostituito da un gruppo selezionato da R^9 .

R^2 e R^3 sono indipendentemente selezionati tra idrogeno, alo,

N-((C₁₋₆)alchil)-N-((C₁₋₆)alchilsolfonil)ammino, o eterociclile-R²¹-; in cui R²¹ è un legame diretto.

R² e R³ sono indipendentemente selezionati tra idrogeno e alo.

R² e R³ sono indipendentemente selezionati tra idrogeno e cloro.

R² e R³ sono indipendentemente selezionati tra idrogeno, fluoro, cloro, bromo, N-metil-N-mesilammino e morfolino.

R² è alo e R³ è idrogeno.

R² è cloro e R³ è idrogeno.

R² è cloro o fluoro e R³ è idrogeno. R³ è selezionato tra idrogeno, alo, ciano, N-((C₁₋₆)alchil)-N-((C₁₋₆)alchilsolfonil)ammino, (C₁₋₆)alchile, ((C₁₋₆)alchil)₂N-S(O)₂-N((C₁₋₆)alchil)-, e eterociclile-R²¹-, in cui R³ può essere facoltativamente sostituito sul carbonio da uno o più R⁸; in cui R⁸ è alo; e in cui R²¹ è un legame.

R³ è idrogeno.

R³ è alo.

R³ è selezionato tra N-((C₁₋₆)alchil)-N-((C₁₋₆)alchilsolfonil)ammino e ((C₁₋₆)alchil)₂N-S(O)₂-N((C₁₋₆)alchil)-.

R³ è selezionato tra eterociclile-R²¹-, in cui R³ può essere facoltativamente sostituito sul carbonio da uno o più R⁵; in cui R⁵ è alo; e in cui R²¹ è un legame.

R³ è selezionato tra idrogeno, cloro, ciano, trifluorometile, (CH₃)₂N-S(O)₂-N(CH₃)-, N-metil-N-mesilammino, e morfolino.

R³ è (CH₃)₂N-S(O)₂-N(CH₃)-.

R^3 è N-metil-N-mesilammino,

R^3 è morfolino.

R^4 è (C₁₋₆)alchile.

R^4 è metile.

R^5 è alo.

R^5 è fluoro.

n=1.

R^{19} e R^{21} sono indipendentemente selezionati tra -O-, -N(R^{22})-, -C(O)-, -N(R^{23})C(O)-, -C(O)N(R^{24})-, -S(O)_s-, -SO₂N(R^{25})- o -N(R^{26})SO₂-; in cui R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} e R^{26} sono indipendentemente selezionati tra idrogeno o (C₁₋₆)alchile e s è 0-2.

Pertanto in un ulteriore aspetto viene fornito un composto di Formula (LVII) (come illustrato sopra nel presente documento) in cui:

R^1 è selezionato tra (C₁₋₆)alchile, (C₁₋₆)alcossi o carbocicliche a 3-5 elementi;

R^1 e R^3 sono indipendentemente selezionati tra idrogeno, alo, N-((C₁₋₆)alchil)-N-((C₁₋₆)alchilsolfonil)ammino, o eterocicliche- R^{21} -;

R^4 è (C₁₋₆)alchile;

R^5 è alo;

n=1;

R^{21} è un legame diretto;

o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

Pertanto in un ulteriore aspetto viene fornito un composto di Formula (LVII) (come illustrato sopra nel presente documento) in cui:

R^1 è (C_{1-6}) alcoossi;

R^2 e R^3 sono indipendentemente selezionati tra idrogeno e alo;

R^4 è (C_{1-6}) alchile;

R^5 è alo;

$n=1$;

o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

Pertanto in un ulteriore aspetto viene fornito un composto di Formula (LVII) (come illustrato sopra nel presente documento) in cui:

R^1 è metile, metossi, isopropossi o ciclopropile;

R^2 e R^3 sono indipendentemente selezionati tra idrogeno, fluoro, cloro, bromo, N-metil-N-mesilammino e morfolino;

R^4 è metile;

R^5 è fluoro; e

$n=1$;

o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

Pertanto in un ulteriore aspetto viene fornito un composto di Formula (LVII) (come illustrato sopra nel presente documento) in cui:

R^1 è selezionato tra (C_{1-6}) alchile, (C_{1-6}) alcoossi, carbocicli a 3-5 elementi, e N,N- $((C_{1-6})$ alchil)₂ammino, in cui R^1 può essere facoltativamente sostituito sul carbonio da uno o più R^6 ;

R^2 è selezionato tra idrogeno, alo, nitro, e (C_{1-6}) alchile, in cui R^2 può essere facoltativamente sostituito sul carbonio da uno o più R^8 ;

R^3 è selezionato tra idrogeno, alo, ciano, N- $((C_{1-6})$ alchil)-N- $((C_{1-6})$ alchilsolfonil)ammino, (C_{1-6}) alchile, $((C_{1-6})$ alchil)₂N-S(O)₂-N- $((C_{1-6})$

6)alchil)-, e eterocicliche-R²¹-, in cui R³ può essere facoltativamente sostituito sul carbonio da uno o più R⁸;

R⁴ è (C₁₋₆)alchile;

R⁵ è alo;

R⁶ è alo;

R⁸ è alo;

R²¹ è un legame; e

n=1;

o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

Pertanto in un ulteriore aspetto viene fornito un composto di Formula (LVII) (come illustrato sopra nel presente documento) in cui:

R¹ è selezionato tra metile, metossi, trifluoroetossi, isopropossi, ciclopropile e N,N-dimetilammino;

R² è selezionato tra idrogeno, cloro, fluoro, bromo, nitro e trifluorometile;

R³ è selezionato tra idrogeno, cloro, ciano, trifluorometile, (CH₃)₂N-S(O)₂-N(CH₃)-, N-metil-N-metilammino, e morfolino;

R⁴ è metile;

R⁵ è fluoro; e

n è 1;

o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

Pertanto in un ulteriore aspetto viene fornito un composto di Formula (LVII) (come illustrato sopra nel presente documento) in cui:

R¹ è selezionato tra (C₁₋₆)alcoxi, in cui R¹ può essere

facoltativamente sostituito sul carbonio da uno o più R^6 ;

R^2 è selezionato tra idrogeno e alo;

R^3 è selezionato tra idrogeno, alo ed eterociclile- R^{21} -;

R^4 è (C_{1-6}) alchile;

R^5 è alo;

R^6 è alo;

R^{21} è un legame;

n è 1;

o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

Pertanto in un ulteriore aspetto viene fornito un composto di Formula (LVII) (come illustrato sopra nel presente documento) in cui:

R^1 è selezionato tra (C_{1-4}) alchile, (C_{1-4}) alcoosi e ciclopropile;

R^2 è selezionato tra idrogeno, alo, nitro, e (C_{1-6}) alchile, in cui R^2 può essere facoltativamente sostituito sul carbonio da uno o più R^8 ;

R^3 è selezionato tra idrogeno, alo, ciano, $N-((C_{1-6})\text{alchil})-N-((C_{1-6})\text{alchilsolfonil})\text{ammino}$, $(C_{1-6})\text{alchile}$, $((C_{1-6})\text{alchil})_2N-S(O)_2-N((C_{1-6})\text{alchil})-$, e eterociclile- R^{21} -, in cui R^3 può essere facoltativamente sostituito sul carbonio da uno o più R^8 ;

R^4 è (C_{1-6}) alchile;

R^5 è alo;

R^6 è alo;

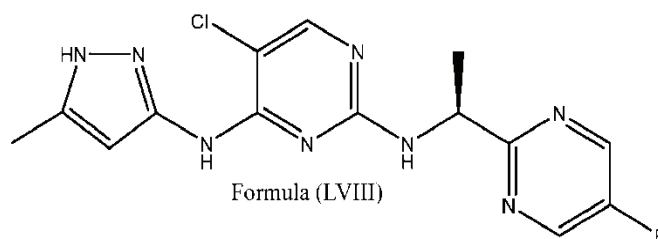
R^8 è alo;

R^{21} è un legame; e

$n=1$;

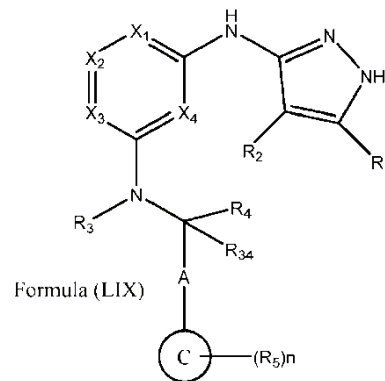
o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

[00429] In una forma di realizzazione preferita, l'inibitore di JAK-2 è AZD-1480. In una forma di realizzazione preferita, l'inibitore di JAK-2 è (S)-5-cloro-N²-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil)-N⁴-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2,4-diammina. In una forma di realizzazione preferita, l'inibitore di JAK-2 ha la struttura chimica mostrata in Formula (LVIII):



o un suo sale farmaceuticamente accettabile. La preparazione di questo composto è descritta nei brevetti U.S. N. 8,088,784 e nelle pubblicazioni di domande di brevetto U.S. N. 2008/0287475 A1; 2010/0160325 A1; e, 2012/0071480 A1. In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è selezionato dai composti descritti nei brevetti U.S. N. 8,088,784 e nelle pubblicazioni di domande di brevetto U.S. N. 2008/0287475 A1; 2010/0160325 A1; e, 2012/0071480 A1.

[00430] In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è un composto di Formula (LIX):



o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui:

R^1 e R^2 sono indipendentemente selezionati tra idrogeno, alo, nitro, ciano, idrossi, trifluorometossi, ammino, carbossi, carbamoile, mercapto, solfamoile, C_{1-6} alchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, C_{1-6} alcoosi, C_{1-6} alcanoile, C_{1-6} alcanoilossi, $N-(C_{1-6}$ alchil)ammino, $N,N-(C_{1-6}$ alchil) $_2$ ammino, C_{1-6} alcanoilammino, $N-(C_{1-6}$ alchil)carbamoile, $N,N-(C_{1-6}$ alchil) $_2$ carbamoile, C_{1-6} alchilS(O) $_a$ in cui a è da 0 a 2, C_{1-6} alcossicarbonile, $N-(C_{1-6}$ alchil)solfamoile, $N,N-(C_{1-6}$ alchil) $_2$ solfamoile, C_{1-6} alchilsolfonilammino, carbociclile o eterociclile; in cui R^1 e R^2 indipendentemente l'uno dall'altro possono essere facoltativamente sostituiti sul carbonio da uno o più R^6 ; e in cui se detto eterociclile contiene una porzione funzionale -NH- tale azoto può essere facoltativamente sostituito da un gruppo selezionato da R^7 ;

uno tra X^1 , X^2 , X^3 e X^4 è =N-, gli altri tre sono indipendentemente selezionati tra =CR 8 -, =CR 9 - e =CR 10 -;

R^3 è idrogeno o C_{1-6} alchile facoltativamente sostituito; in cui detti sostituenti facoltativi sono selezionati tra uno o più R^{11} ;

R^4 e R^{34} sono indipendentemente selezionati tra idrogeno, alo,

nitro, ciano, idrossi, trifluorometossi, ammino, carbossi, carbamoile, mercapto, solfamoile, C₁₋₆alchile, C₂₋₆alchenile, C₂₋₆alchinile, C₁₋₆alcoosi, C₁₋₆alcanoile, C₁₋₆alcanoilossi, N-(C₁₋₆alchil)ammino, N,N-(C₁₋₆alchil)₂ammino, C₁₋₆alcanoilammino, N-(C₁₋₆alchil)carbamoile, N,N-(C₁₋₆alchil)₂carbamoile, C₁₋₆alchilS(O)_a in cui a è da 0 a 2, C₁₋₆alcossicarbonile, N-(C₁₋₆alchil)solfamoile, N,N-(C₁₋₆alchil)₂solfamoile, C₁₋₆alchilsolfonilammino, carbociclile o eterociclile; in cui R⁴ e R³⁴ possono essere indipendentemente facoltativamente sostituiti sul carbonio da uno o più R¹²; e in cui se detto eterociclile contiene una porzione funzionale -NH- tale azoto può essere facoltativamente sostituito da un gruppo selezionato da R¹³;

A è un legame diretto o C₁₋₂alchilene; in cui detto C₁₋₂alchilene può essere facoltativamente sostituito da uno o più R¹⁴;

l'anello C è carbociclile o eterociclile; in cui se detto eterociclile contiene una porzione funzionale -NH- tale azoto può essere facoltativamente sostituito da un gruppo selezionato da R¹⁵;

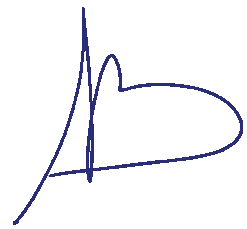
R⁵ è selezionato tra alo, nitro, ciano, idrossi, trifluorometossi, ammino, carbossi, carbamoile, mercapto, solfamoile, C₁₋₆alchile, C₂₋₆alchenile, C₂₋₆alchinile, C₁₋₆alcoosi, C₁₋₆alcanoile, C₁₋₆alcanoilossi, N-(C₁₋₆alchil)ammino, N,N-(C₁₋₆alchil)₂ammino, C₁₋₆alcanoilammino, N-(C₁₋₆alchil)carbamoile, N,N-(C₁₋₆alchil)₂carbamoile, C₁₋₆alchilS(O)_a in cui a è da 0 a 2, C₁₋₆alcossicarbonile, N-(C₁₋₆alchil)solfamoile, N,N-(C₁₋₆alchil)₂solfamoile, C₁₋₆alchilsolfonilammino, carbociclile-R³⁷- o eterociclile-R³⁸-; in cui R⁵ può essere facoltativamente sostituito sul

carbonio da uno o più R^{16} ; e in cui se detto eterociclile contiene una porzione funzionale -NH- tale azoto può essere facoltativamente sostituito da un gruppo selezionato da R^{17} ;

n è 0, 1, 2 o 3; in cui i valori di R^5 possono essere uguali o diversi;

R^8 , R^9 e R^{10} sono indipendentemente selezionati tra idrogeno, alo, nitro, ciano, idrossi, trifluorometossi, ammino, carbossi, carbamoile, mercapto, solfamoile, C_{1-6} alchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, C_{1-6} alcossi, C_{1-6} alcanoile, C_{1-6} alcanoilossi, N-(C_{1-6} alchil)ammino, N,N-(C_{1-6} alchil)₂ammino, C_{1-6} alcanoilammino, N-(C_{1-6} alchil)carbamoile, N,N-(C_{1-6} alchil)₂carbamoile, C_{1-6} alchilS(O)_a in cui a è da 0 a 2, C_{1-6} alcossicarbonile, N-(C_{1-6} alchil)solfamoile, N,N-(C_{1-6} alchil)₂solfamoile, C_{1-6} alchilsolfonilammino, carbociclile- R^{25} - o eterociclile- R^{26} -; in cui R^8 , R^9 e R^{10} indipendentemente l'uno dall'altro possono essere facoltativamente sostituiti sul carbonio da uno o più R^{18} ; e in cui se detto eterociclile contiene una porzione funzionale -NH- tale azoto può essere facoltativamente sostituito da un gruppo selezionato da R^{19} ;

R^6 , R^{11} , R^{12} , R^{14} , R^{16} e R^{18} sono indipendentemente selezionati tra alo, nitro, ciano, idrossi, trifluorometossi, ammino, carbossi, carbamoile, mercapto, solfamoile, C_{1-6} alchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, C_{1-6} alcossi, C_{1-6} alcanoile, C_{1-6} alcanoilossi, N-(C_{1-6} alchil)ammino, N,N-(C_{1-6} alchil)₂ammino, C_{1-6} alcanoilammino, N-(C_{1-6} alchil)carbamoile, N,N-(C_{1-6} alchil)₂carbamoile, C_{1-6} alchilS(O)_a in cui a è da 0 a 2, C_{1-6} alcossicarbonile, N-(C_{1-6} alchil)solfamoile, N,N-(C_{1-6}



alchil)₂solfoamiole, C₁₋₆ alchilsolfonilammino, carbociclile-R²⁷- o eterociclile-R²⁸-; in cui R⁶, R¹¹, R¹², R¹⁴, R¹⁶ e R¹⁸ indipendentemente l'uno dall'altro possono essere facoltativamente sostituiti sul carbonio da uno o più R²⁰; e in cui se detto eterociclile contiene una porzione funzionale -NH- tale azoto può essere facoltativamente sostituito da un gruppo selezionato da R²¹;

R⁷, R¹³, R¹⁵, R¹⁷, R¹⁹ e R²¹ sono indipendentemente selezionati tra C₁₋₆ alchile, C₁₋₆ alcanoile, C₁₋₆ alchilsolfonile, C₁₋₆ alcossicarbonile, carbamoile, N-(C₁₋₆ alchil)carbamoile, N,N-(C₁₋₆ alchil)carbamoile, benzile, benzilossicarbonile, benzoile e fenilsolfonile; in cui R⁷, R¹³, R¹⁵, R¹⁷, R¹⁹ e R²¹ indipendentemente l'uno dall'altro possono essere facoltativamente sostituiti sul carbonio da uno o più R²²;

R²⁰ e R²² sono indipendentemente selezionati tra alo, nitro, ciano, idrossi, trifluorometossi, ammino, carbossi, carbamoile, mercapto, solfoamiole, C₁₋₆ alchile, C₂₋₆ alchenile, C₂₋₆ alchinile, C₁₋₆ alcossi, C₁₋₆ alcanoile, C₁₋₆ alcanoilossi, N-(C₁₋₆ alchil)ammino, N,N-(C₁₋₆ alchil)₂ammino, C₁₋₆ alcanoilammino, N-(C₁₋₆ alchil)carbamoile, N,N-(C₁₋₆ alchil)₂carbamoile, C₁₋₆ alchilS(O)_a in cui a è da 0 a 2, C₁₋₆ alcossicarbonile, N-(C₁₋₆ alchil)solfoamiole, N,N-(C₁₋₆ alchil)₂solfoamiole, C₁₋₆ alchilsolfonilammino, C₁₋₆ alchilsolfonil-N-(C₁₋₆ alchil)ammino, carbociclile-R³⁵- o eterociclile-R³⁶-; in cui R²⁰ e R²² indipendentemente l'uno dall'altro possono essere facoltativamente sostituiti sul carbonio da uno o più R²³; e in cui se detto eterociclile contiene una porzione funzionale -NH- tale azoto può essere facoltativamente sostituito da un

gruppo selezionato da R²⁴;

R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R³⁵, R³⁶, R³⁷ e R³⁸ sono indipendentemente selezionati tra un legame diretto, -O-, -N(R²⁹)-, -C(O)-, -N(R³⁰)C(O)-, -C(O)N(R³¹)-, -S(O)_s-, -NH=CH-, -SO₂N(R³²)- o -N(R³³)SO₂-; in cui R²⁹, R³⁰, R³¹, R³² e R³³ sono indipendentemente selezionati tra idrogeno o C₁₋₆ alchile e s è 0-2;

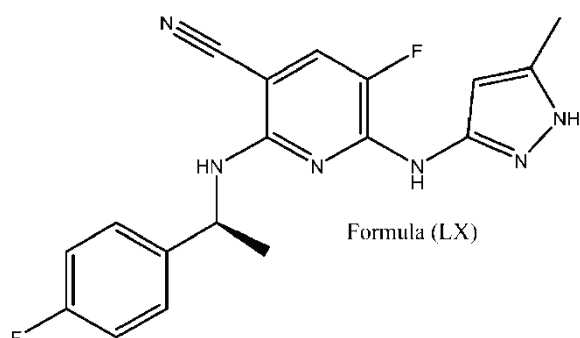
R²³ è selezionato tra alo, nitro, ciano, idrossi, trifluorometossi, trifluorometile, ammino, carbossi, carbamoile, mercapto, solfamoile, metile, etile, metossi, etossi, acetile, acetossi, metilammino, etilammino, dimetilammino, dietilammino, N-metil-N-etilammino, acetilammino, N-metilcarbamoile, N-etilcarbamoile, N,N-dimetilcarbamoile, N,N-dietilcarbamoile, N-metil-N-etilcarbamoile, metiltio, etiltio, metilsolfinile, etilsolfinile, mesile, etilsolfonile, metossicarbonile, etossicarbonile, N-metilsolfamoile, N-etilsolfamoile, N,N-dimetilsolfamoile, N,N-dietilsolfamoile, N-metil-N-etilsolfamoile o fenile; e

R²⁴ è selezionato tra C₁₋₆ alchile, C₁₋₆ alcanoile, C₁₋₆ alchilsolfonile, C₁₋₆ alcossicarbonile, carbamoile, N-(C₁₋₆ alchil)carbamoile, N,N-(C₁₋₆ alchil)carbamoile, benzile, benzilossicarbonile, benzoile e fenilsolfonile;

o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

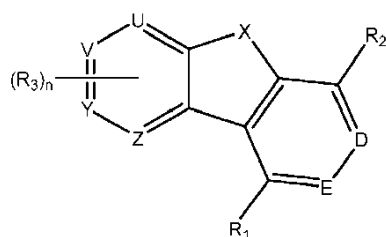
[00431] In una forma di realizzazione preferita, l'inibitore di JAK-2 è (S)-5-fluoro-2-((1-(4-fluorofenil)etil)ammino)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)ammino)nicotinonitrile. In una forma di realizzazione preferita, l'inibitore di JAK-2 ha la struttura chimica mostrata in Formula

(LX):



o un suo sale farmaceuticamente accettabile. La preparazione di questo composto è descritta nei brevetti U.S. N. 8,324,252 e nelle pubblicazioni di domande di brevetto U.S. N. 2008/0139561 A1 e 2013/0090358 A1. In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è selezionato dai composti descritti nei brevetti U.S. N. 8,324,252 e nelle pubblicazioni di domande di brevetto U.S. N. 2008/0139561 A1 e 2013/0090358 A1.

[00432] In una forma di realizzazione, l'inibitore di JAK-2 è un composto di Formula (LXII):

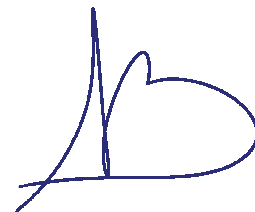


o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui:

D è CH o N;

E è CH o N;

X è CH₂, NR₄, O o S;



U è CH o N;

V è CH o N;

Y è CH o N;

Z è CH o N;

R¹ è NR₅R₆, CR₅R₆R₇, SR₅ o OR₅;

R² è (C=O)OH, (C=O)NH₂, (C=O)NHR₄ o eterociclile;

R³ è

(a) idrogeno;

(b) C₁₋₆ alchile, che è facoltativamente sostituito con alo, idrossile, ammino, fenile, eterociclile, C₁₋₆ alchile o R₁₀;

(c) C₂₋₆ alchenile, che è facoltativamente sostituito con alo, idrossile, ammino, fenile, eterociclile, C₁₋₆ alchile o R₄;

(d) C₃₋₁₀ cicloalchile, che è facoltativamente sostituito con C₁₋₆ alchile, OR₄, NR₈R₄, fenile (che è facoltativamente sostituito con C₁₋₆ alchile, OR₄, NR₈R₄), alo, R₁₀ o eterociclile;

(e) -(CO)R₈;

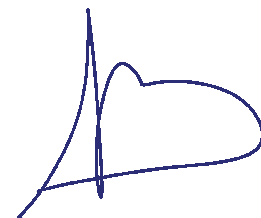
(f) -(CO)-NR₈R₉;

(g) C₄₋₁₀ eterociclile, che è facoltativamente sostituito sul carbonio o sull'eteroatomo con C₁₋₆ alchile, alo, R₁₀, OR₄, NR₈R₄, fenile (che è facoltativamente sostituito con C₁₋₆ alchile, OR₄ o NR₈R₄), -(CO)R₈ o -(CO)-NR₈R₉;

(h) OR₄;

(i) NR₈R₄;

(j) alo;



(k) Arile, che è facoltativamente sostituito con uno o più gruppi selezionati tra C₁₋₆alchile (che è facoltativamente sostituito con da uno a tre alo), alo o R₁₀;

(l) Eteroarile, che è facoltativamente sostituito con uno o più gruppi selezionati tra C₁₋₆ alchile (che è facoltativamente sostituito con da uno a tre alo), alo o R₁₀;

(m) O-arile, che è facoltativamente sostituito con uno o più gruppi selezionati tra C₁₋₆ alchile, alo o R₁₀;

(n) O-C1-6 alchile, che è facoltativamente sostituito con C₁₋₆ alchile, alo o R₁₀; o

(o) L-A-R₁₀;

R₄ è

(a) idrogeno;

(b) C₁₋₆ alchile, che è facoltativamente sostituito con alo, idrossile, ammino, arile o eterociclile;

(d) C₃₋₁₀ cicloalchile, che è facoltativamente sostituito con C₁₋₆ alchile, OR₁₁, NR₈R₁₁, fenile (che è facoltativamente sostituito con C₁₋₆ alchile, OR₁₁, NR₈R₁₁), eterociclile, arile o eteroarile;

(d) -(CO)R₈;

(e) -(CO)-NR₈R₉;

(f) C₄₋₁₀ eterociclile, che è facoltativamente sostituito sul carbonio o sull'eteroatomo con C₁₋₆ alchile, OR₁₁, NR₈R₁₁, fenile (che è facoltativamente sostituito con C₁₋₆ alchile, OR₁₁ o NR₈R₁₁), eterociclile, -(CO)R₈ o -(CO)-NR₈R₉;



(g) OR_{11} ;

(h) NR_8R_{11} ;

(i) Arile, che è facoltativamente sostituito con da uno a cinque alo o R_{10} ;

(j) Eteroarile (in cui l'eteroarile ha 5 o 6 elementi in cui 1, 2, 3, o 4 degli atomi è un eteroatomo selezionato tra N, S e O), che è facoltativamente sostituito con da uno a cinque alo o R_{10} ;

R_5 è

(a) idrogeno;

(b) Ci-s alchile, che è facoltativamente sostituito con alo, idrossile, ammino, arile, cicloalchile o eterociclile;

(c) C_{3-10} cicloalchile, che è facoltativamente sostituito con C_{1-6} alchile, $(C_{1-6}$ alchil)arile, $(C_{1-6}$ alchil) OR_9 , OR_4 , NR_8R_4 , fenile (che è facoltativamente sostituito con C_{1-6} alchile, OR_4 , NR_8R_4 , eterociclile, $-(CO)R_8$ o $-(CO)-NR_8R_9$);

(d) $-(CO)R_8$;

(e) $-(CO)-NR_8R_9$;

(f) C_{1-6} alchil $(C=O)NR_8CR_9(C=O)NR_8R_9$;

(g) C_{4-10} eterociclile che è facoltativamente sostituito sul carbonio o sull'eteroatomo con da uno a tre sostituenti selezionati tra C_{1-6} alchile, alo, OR_4 , NR_8R_4 , $-(CO)R_8$, $(CO)-NR_8R_9$ o fenile (che è facoltativamente sostituito con C_{1-6} alchile, OR_4 , NR_8R_4 , eterociclile, $-(CO)R_8$ o $-(CO)-NR_8R_9$);

R_6 è

(a) idrogeno;

(b) C₁₋₈ alchile, che è facoltativamente sostituito con alo, idrossile, ammino, arile, cicloalchile o eterociclile;

(c) C₃₋₁₀ cicloalchile, che è facoltativamente sostituito con C₁₋₆ alchile, (C₁₋₆alchil)arile, (C₁₋₆ alchil)OR₉, OR₄, NR₈R₄, fenile (che è facoltativamente sostituito con C₁₋₆ alchile, OR₄, NR₈R₄, eterociclile, - (CO)R₈ o -(CO)-NR₈R₉;

(d) -(CO)R₈;

(e) -(CO)-NR₈R₉;

(f) C₁₋₆ alchil(C=O)NR₈CR₉(C=O)NR₈R₉;

(g) C₄₋₁₀ eterociclile che è facoltativamente sostituito sul carbonio o sull'eteroatomo con da uno a tre sostituenti selezionati tra C₁₋₆ alchile, alo, OR₄, NR₈R₄, - (CO)R₈, (CO)-NR₈R₉ o fenile (che è facoltativamente sostituito con C₁₋₆ alchile, OR₄, NR₈R₄, eterociclile, - (CO)R₈ o -(CO)-NR₈R₉);

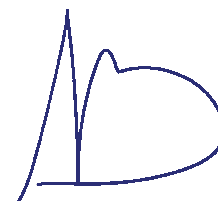
R₇ è

(a) idrogeno;

(b) C₁₋₆ alchile, che è facoltativamente sostituito con alo, idrossile, ammino, fenile o eterociclile;

(c) C₃₋₁₀ cicloalchile, che è facoltativamente sostituito con C₁₋₆ alchile, OR₄, NR₈R₄, fenile (che è facoltativamente sostituito con C₁₋₆ alchile, OR₄, NR₈R₄, eterociclile, -(CO)R₈ o -(CO)-NR₈R₉);

(d) C₄₋₁₀ eterociclile, che è facoltativamente sostituito sul carbonio o sull'eteroatomo con C₁₋₆ alchile, OR₄, NR₈R₄, fenile (che è



facoltativamente sostituito con C₁₋₆ alchile, OR₄, NR₈R₄, eterocicliche, - (CO)R₈ o -(CO)-NR₈R₉);

Oppure R₅ e R₆, insieme agli atomi tra di loro, possono formare un anello eterociclico o eteroarile da tre a dieci elementi che è facoltativamente sostituito con C₁₋₆ alchile, (C₁₋₆ alchil)arile, (C₁₋₆ alchenil)arile, (C₁₋₆ alchil)OR₉, OR₄, NR₈R₄, fenile (che è facoltativamente sostituito con C₁₋₆ alchile, OR₄, NR₈R₄, eterocicliche, - (CO)R₈ o -(CO)-NR₈R₉), -(CO)R₈; -(CO)-NR₈R₉, o eterocicliche;

R₈ è idrogeno o C₁₋₆ alchile, -(CO)R₁₁, -(CO)N(R₁₁)₂;

R₉ è idrogeno o C₁₋₆ alchile;

R₁₀ è:

(a) idrogeno;

(b) CO₂R₁₁;

(c) C(O)R₁₁;

(d) NHR₁₁;

(e) NR₁₁R₁₂;

(f) NHS(O)₂R₁₁;

(g) NHC(O)R₁₁;

(h) NHC(O)OR₁₁;

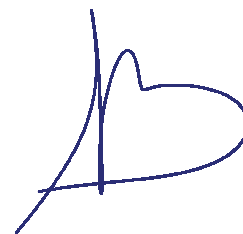
(i) NH-C=(NH)NH₂;

(j) NHC(O)NH₂;

(k) NHC(O)NHR₁₁;

(l) NHC(O)NR₁₁R₁₂;

(m) NC3-6cicloalchile;



(n) $C(O)NHR_{11}$;

(o) $C(O)NR_{11}R_{12}$;

(p) SO_2NHR_{11} ;

(q) $SO_2NHC(O)R_{12}$; o

(r) SO_2R_{11} ;

R_{11} è selezionato dal gruppo costituito da:

(a) idrogeno,

(b) C3-6cicloalchile, che è facoltativamente sostituito con arile, eteroarile o da uno a cinque alo;

(c) C_{1-6} alchile, che è facoltativamente sostituito con arile, eteroarile, o da uno a cinque alo;

(d) Arile, che è facoltativamente sostituito con da uno a cinque alo;

(e) Eteroarile (in cui l'eteroarile ha 5 o 6 elementi in cui 1, 2, 3, o 4 degli atomi è un eteroatomo selezionato tra N, S e O), che è facoltativamente sostituito con da uno a cinque alo;

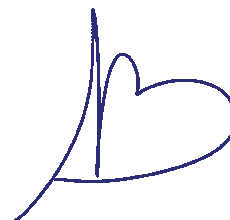
R_{12} è selezionato dal gruppo costituito da:

(a) idrogeno,

(b) C1-6alchile, che è facoltativamente sostituito con arile, eteroarile o da uno a cinque alo;

(c) C3-6cicloalchile, che è facoltativamente sostituito con arile, eteroarile o da uno a cinque alo;

(d) Arile, che è facoltativamente sostituito con da uno a cinque alo;



(e) Eteroarile (in cui l'eteroarile ha 5 o 6 elementi in cui 1, 2, 3, o 4 degli atomi è un eteroatomo selezionato tra N, S e O), che è facoltativamente sostituito con da uno a cinque alo;

A è assente o è selezionato dal gruppo costituito da: arile o eteroarile (in cui l'eteroarile è un anello monociclico di 5 o 6 atomi o un anello biciclico di 9 o 10 atomi in cui 1, 2, 3 o 4 degli atomi è un eteroatomo selezionato tra N, S e O), in cui detto arile o eteroarile è facoltativamente sostituito con uno o più sostituenti selezionati tra alo, (C₁₋₃)alchile, -C(O)OH, CF₃, - SO₂(C₁₋₃)alchile, SO₂N(C₁₋₃)alchile, SO₂NHC(O)-(C₁₋₃)alchile o N(CH₃)₂;

L è assente o è selezionato dal gruppo costituito da: -(CH₂)_k-W-, -Z-(CH₂)_k-, -C≡C-, -C₁₋₆alchile-, -C₃₋₆cicloalchile- e -C₂₋₅ alchene-, in cui l'alchene è facoltativamente sostituito con uno o più gruppi selezionati tra C₁₋₆alchile o C₁₋₆cicloalchile;

W è selezionato dal gruppo costituito da: O, NH, NC₁₋₆alchile e S(O)_m, con la condizione che quando W è O, S(O)_m, NH o NC₁₋₆alchile e contemporaneamente A è assente allora R₁₀ è CO₂R₁₁, COR₁₁, CONHR₁₁ o CONR₁₁R₁₂;

k=0, 1, 2, 3, 4, o 5;

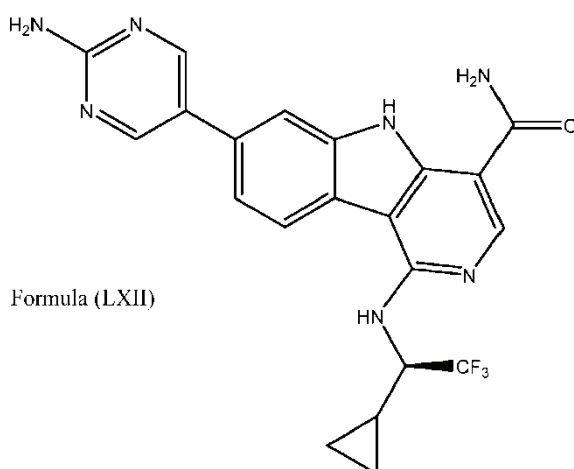
m=0, 1, o 2;

n=0, 1, 2, o 3;

o un suo sale, o suo stereoisomero farmaceuticamente accettabile.

[00433] In una forma di realizzazione preferita, l'inibitore di

JAK-2 è ((*R*)-7-(2-amminopirimidin-5-il)-1-((1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)ammino)-5*H*-pirido[4,3-*b*]indolo-4-carbossammide, che è anche chiamata 7-(2-amminopirimidin-5-il)-1-[[(*R*)-1 ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]ammino]-5*H*-pirido[4,3-*b*]indolo-4-carbossammide. In una forma di realizzazione preferita, l'inibitore di JAK-2 ha la struttura chimica mostrata in Formula (LXII):



o un suo sale farmaceuticamente accettabile. La preparazione di questo composto è nota ai tecnici ordinari del ramo, ed è descritta in J. Lim, et al., Discovery of 1-amino-5*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-4-carboxamide inhibitors of Janus kinase-2 (JAK2) for the treatment of myeloproliferative disorders, J. Med. Chem. 2011, 54, 7334-7349.

[00434] In forme di realizzazione selezionate, l'inibitore di JAK-2 è un composto selezionato tra gli inibitori di JAK-2 divulgati nel brevetto U.S. N. 8,518,964 o nella pubblicazione di domanda di brevetto U.S. N. 2010/0048551 A1.

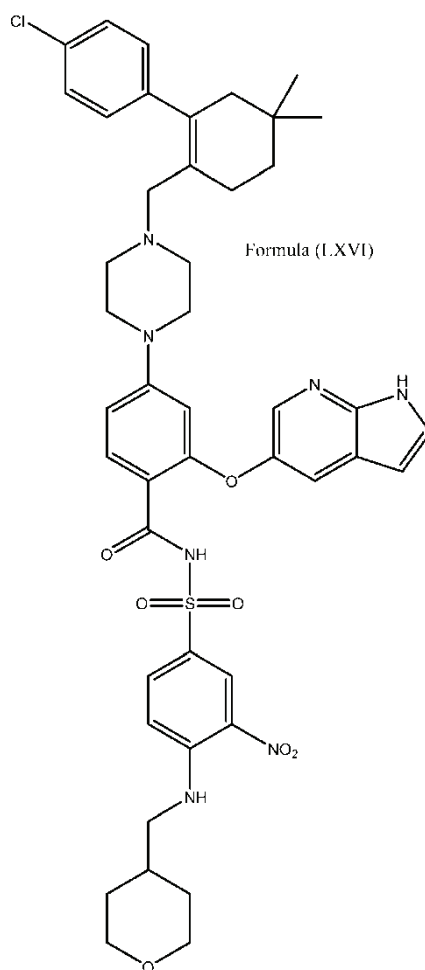
Inibitori di BCL-2

[00435] Le combinazioni, composizioni e/o kit per l'uso

nell'invenzione comprendono un inibitore di BCL-2. L'inibitore di BCL-2 è un composto di Formula (LXVI) o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

[00436] L'inibitore di BCL-2 è venetoclax (disponibile da AbbVie, Inc., noto anche come ABT-199). Questo inibitore di BCL-2 ha il nome chimico 2-((1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)ossi)-4-(4-((4'-cloro-5,5-dimetil-3,4,5,6-tetraidro-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)piperazin-1-il)-*N*-((3-nitro-4-(((tetraidro-2*H*-piran-4-il)metil)ammino)fenil)-solfonil)benzamide.

L'inibitore di BCL-2 ha la struttura chimica mostrata in Formula (LXVI):



o un suo sale farmaceuticamente accettabile. Un nome chimico alternativo per la Formula (LXVI) è 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilossi)benzammide. L'efficacia di venetoclax nel cancro è nota a un tecnico ordinario del ramo, e per esempio, è descritta in: Souers, et al., Nat Med. 2013, 19, 202-208.

[00437] La preparazione di venetoclax è descritta nei brevetti U.S. N. 8,722,657, 8,580,794, 8,546,399, 8,557,983, e 8,338,466, e nelle pubblicazioni di domande di brevetto U.S. N. 2012/0129853, 2012/0157470, 2012/0277210, 2012/0108590, 2011/0124628, 2013/0267514, 2010/0305122, 2012/0190688, 2013/0267534, 2014/0094471, 2014/0113910, 2010/0298323, 2014/0088106, 2010/0184766, and 2013/0184278. Per esempio, venetoclax (Formula (LXVI)) adatto per l'uso con le presenti invenzioni può essere preparato mediante la seguente procedura.

[00438] Il Composto A, 3-nitro-4-((tetraidro-2H-piran-4-il)metilammino) benzensolfonammide, può essere preparato come segue. Una miscela di 4-fluoro-3-nitrobenzensolfonammide (2,18 g), 1-(tetraidropiran-4-il)metilammina (1,14 g) e trietilammina (1 g) in tetraidrofurano (30 mL) è stata agitata per tutta la notte, neutralizzata con HCl concentrato e concentrata. Il residuo è stato sospeso in etil acetato e i precipitati sono stati raccolti, lavati con acqua ed essiccati per fornire il Composto A.

[00439] Il composto B, metil 4,4-dimetil-2-(trifluorometilsolfonilossi)cicloes-1-encarbossilato, può essere preparato come segue. A una sospensione di NaH lavato con esano (17 g) in diclorometano (700 mL) è stato aggiunto 5,5-dimetil-2-metossicarbonilcicloesano (38,5 g) goccia a goccia a 0 °C. Dopo agitazione per 30 minuti, la miscela è stata raffreddata a -78° C. ed è stata aggiunta anidride trifluoroacetica (40 mL). La miscela di reazione è stata scaldata fino a temperatura ambiente e agitata per 24 ore. Lo strato organico è stato lavato con salamoia, essiccato (Na₂SO₄), filtrato e concentrato a dare il prodotto (Composto B).

[00440] Il Composto C, metil 2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-encarbossilato, può essere preparato come segue. Composto B (62,15 g), acido 4-clorofenilboronico (32,24 g), CsF (64 g) e tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (2 g) in dimetossietano/metanolo 2:1 (600 mL) sono stati riscaldati a 70 °C per 24 ore. La miscela è stata concentrata. È stato aggiunto etere (4×200 mL) e la miscela è stata filtrata. La soluzione di etere combinata è stata concentrata a dare il prodotto (Composto C).

[00441] Il Composto D, (2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metanolo, può essere preparato come segue. A una miscela di LiBH₄ (13 g), Composto C (53,8 g) ed etere (400 mL), è stato aggiunto metanolo (25 mL) lentamente mediante una siringa. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 24 ore. La reazione è stata sottoposta a quenching con HCl 1N con raffreddamento con ghiaccio.

La miscela è stata diluita con acqua ed estratta con etere (3x100 mL). Gli estratti sono stati essiccati (Na_2SO_4), filtrati e concentrati. Il prodotto grezzo è stato sottoposto a cromatografia su gel di silice con 0-30% etil acetatolesani per fornire il prodotto (Composto D).

[00442] Il Composto E, *t*-butil 4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-carbossilato, può essere preparato come segue. Cloruro di mesile (7,5 mL) è stato aggiunto tramite una siringa al Composto D (29,3 g) e trietilammina (30 mL) in CH_2Cl_2 (500 mL) a 0 °C e la miscela è stata agitata per 1 minuto. *N-t*-butossicarbonilpiperazina (25 g) è stata aggiunta e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 24 ore. La sospensione è stata lavata con salamoia, essiccata, (Na_2SO_4), filtrata e concentrata. Il prodotto grezzo è stato sottoposto a cromatografia su gel di silice con 10-20% etil acetatolesani per fornire il prodotto (Composto E).

[00443] Il Composto F, 1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazina, può essere preparato come segue. Composto E (200 mg) e trietilsilano (1 mL) sono stati agitati in diclorometano (15 mL) e acido trifluoroacetico (15 mL) per 1 ora. La miscela è stata concentrata, ripresa in etil acetato, lavata due volte con NaH_2PO_4 , e salamoia, ed essiccata (Na_2SO_4), filtrata e concentrata per fornire il prodotto (Composto F).

[00444] Il Composto G, 5-bromo-1-(triisopropilsilil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, può essere preparato come segue. A una miscela di 5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (15,4 g) in tetraidrofurano (250 mL)

è stato aggiunto litio esametildisilazoturo 1 M in tetraidrofurano (86 mL), e dopo 10 minuti, è stato aggiunto TIPS-Cl (triisopropilclorosilano) (18,2 mL). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 24 ore. La reazione è stata diluita con etere e la soluzione risultante è stata lavata due volte con acqua. Gli estratti sono stati essiccati (Na_2SO_4), filtrati e concentrati. Il prodotto grezzo è stato sottoposto a cromatografia su gel di silice con 10% etil acetato/esani per fornire il prodotto (Composto G).

[00445] Il Composto H, 1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-olo, può essere preparato come segue. A una miscela di Composto G (24,3 g) in tetraidrofurano (500 mL) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. è stato aggiunto BuLi 2,5 M (30,3 mL). Dopo 2 minuti è stato aggiunto trimetilborato (11,5 mL), e la miscela è stata lasciata riscaldare fino a temperatura ambiente per 1 ora. La reazione è stata versata in acqua, estratta tre volte con etil acetato, e gli estratti combinati sono stati lavati con salamoia e concentrati. Il prodotto grezzo è stato ripreso in tetraidrofurano (200 mL) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ ed è stato aggiunto NaOH 1M (69 mL), seguito da H_2O_2 al 30% (8,43 mL), e la soluzione è stata agitata per 1 ora. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 g) è stato aggiunto e il pH è stato regolato a 4-5 con HCl concentrato e NaH_2PO_4 solido. La soluzione è stata estratta due volte con etil acetato e gli estratti combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati (Na_2SO_4), filtrati e concentrati. Il prodotto grezzo è stato sottoposto a cromatografia su gel di silice con 5-25% etil acetato/esani.

[00446] Il Composto I, metil 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ilossi)-

4-fluorobenzoato, può essere preparato come segue. Una miscela di Composto H (8,5 g), metil 2,4-difluorobenzoato (7,05 g), e K_3PO_4 (9,32 g) in diglima (40 mL) a 115 °C è stata agitata per 24 ore. La reazione è stata raffreddata, diluita con etere (600 mL), e lavata due volte con acqua e salamoia e concentrata. Il prodotto grezzo è stato sottoposto a cromatografia su gel di silice con 2-50% etil acetato/esani per fornire il prodotto (Composto I).

[00447] Il Composto J, metil 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato, può essere preparato come segue. Una miscela di Composto I (1,55 g), Composto F (2,42 g), e HK_2PO_4 (1,42 g) in dimetilsolfossido (20 mL) a 135 °C. è stata agitata per 24 ore. La reazione è stata raffreddata, diluita con etere (400 mL), e lavata con 3× NaOH 1M, e salamoia, e concentrata. Il prodotto grezzo è stato sottoposto a cromatografia su gel di silice con 10-50% etil acetato/esani per fornire il prodotto (Composto J).

[00448] Il Composto K, acido 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ilossi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico, può essere preparato come segue. Il Composto J (200 mg) in diossano (10 mL) e NaOH 1M (6 mL) a 50 °C. è stato agitato per 24 ore. La reazione è stata raffreddata, aggiunta a soluzione di NaH_2PO_4 ed estratta tre volte con etil acetato. Gli estratti combinati sono stati lavati con salamoia e concentrati a dare il prodotto puro.

[00449] Il Composto L, la base libera di venetoclax (4-(4-[[2-(4-



clorofenil)-4,4-dimetilcicloes-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-
[(tetraidro-2*H*-piran-4-ilmetil)ammino]fenil}solfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-
b]piridin-5-ilossi)benzammide), può essere preparata come segue.
Composto K (3,39 g), Composto A (1,87 g), 1-etil-3-[3-(dimetilammino)propil]-carbodiimmide cloridrato (2,39 g), e 4-dimetilamminopiridina (1,09 g) sono stati agitati in CH₂Cl₂ (40 mL) per 24 ore. La reazione è stata raffreddata e sottoposta a cromatografia su gel di silice con 25-100% etil acetato/esani, poi 10% metanolo/etil acetato con 1% acido acetico, a dare il prodotto (1,62 g, 32%) come un solido. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsolfossido -d₆) 11,65 (br s, 1H), 8,55 (br s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,30 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,61 (dd, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,24 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

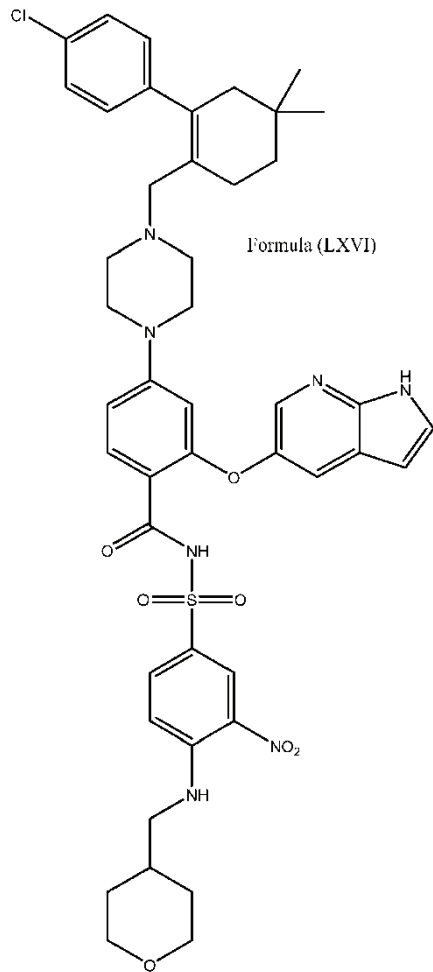
[00450] Per quanto riguarda venetoclax, il termine "base libera" è usato per comodità nel presente documento per riferirsi al composto originario di venetoclax come distinto da qualsiasi suo sale, riconoscendo al contempo che il composto originario, in senso stretto, è zwitterionico in condizioni neutre e quindi non si comporta sempre come una base vera. Forme cristalline e sali di venetoclax sono descritti nel brevetto U.S. N. 8,722,657. In una forma di realizzazione preferita, l'inibitore di BCL-2 include venetoclax nella forma cristallina anidrata di "Composto 1 base libera anidrata Pattern PXRD A", come descritto nel brevetto U.S. N. 8,722,657. La seguente via può essere usata per



preparare questa forma cristallina anidrata. Il solido Venetoclax base libera Composto 1 base libera è stato sospeso in etil acetato a temperatura ambiente per raggiungere la sua solubilità. Dopo equilibratura, i solidi sono stati isolati a temperatura ambiente per fornire un solvato di etil acetato avente un pattern di diffrazione di raggi X su polveri (PXRD) caratterizzato da riflessioni a 5,8, 7,1, 9,5, 9,9, 10,6, 11,6, 13,1, 13,8, 14,8, 16,0, 17,9, 20,2, 21,2, 23,2, 24,4, e 26,4 °2θ. Il solvato di etil acetato di base libera può essere essiccato in condizioni ambiente per fornire la forma cristallina anidrata di venetoclax, dove l'essiccazione in condizioni ambiente comporta lasciare il materiale solido a temperatura ambiente ed esposto all'aria per tutta la notte. La forma cristallina anidrata di venetoclax è caratterizzata da un pattern PXRD con riflessioni a 6,3, 7,1, 9,0, 9,5, 12,5, 14,5, 14,7, 15,9, 16,9, e 18,9 °2θ.

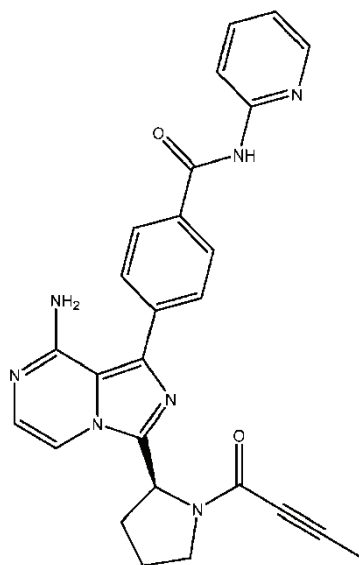
Composizioni farmaceutiche

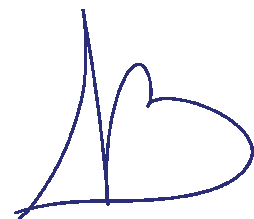
[00451] In una forma di realizzazione preferita, l'invenzione fornisce una composizione per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) un inibitore di BCL-2 o un sale farmaceuticamente accettabile avente la struttura:



è (2) un inibitore di BTK avente

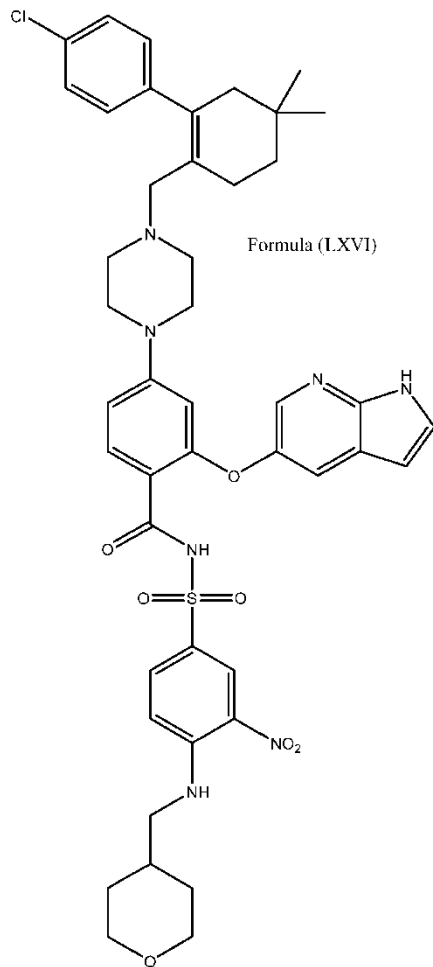
la struttura:





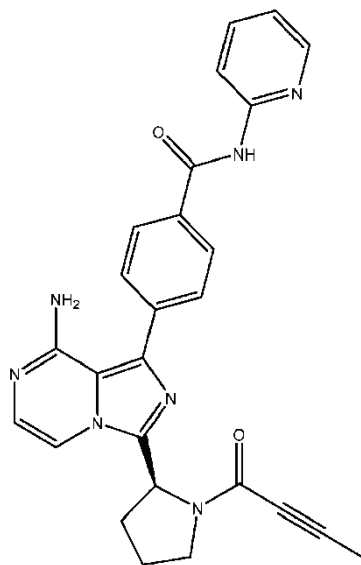
o un suo sale farmaceuticamente accettabile. Questa composizione è tipicamente una composizione farmaceutica. È fornito anche un kit per l'uso nel trattamento del cancro comprendente questo stesso inibitore di BCL-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile e questo stesso inibitore di BTK o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

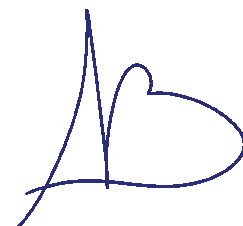
[00452] In una forma di realizzazione preferita, l'invenzione fornisce una composizione per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) un inibitore di BCL-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile avente la struttura:



∴ (2) un inibitore di BTK avente la

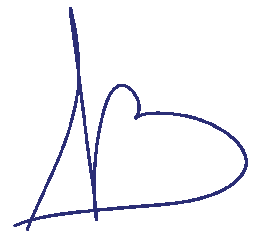
struttura:





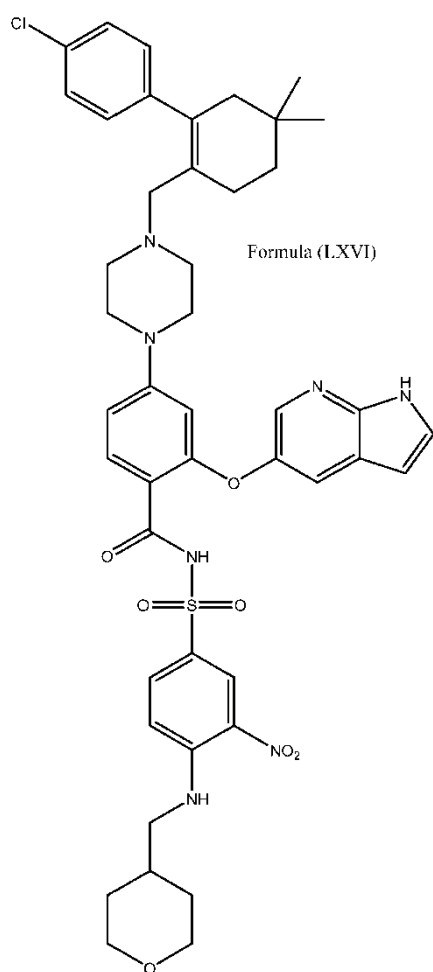
o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (3) un inibitore di PI3K o un suo sale farmaceuticamente accettabile. Questa composizione è tipicamente una composizione farmaceutica. È fornito anche un kit per l'uso nel trattamento del cancro comprendente questo stesso inibitore di BCL-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile, questo stesso inibitore di BTK o un suo sale farmaceuticamente accettabile e questo stesso inibitore di PI3K o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

[00453] In una forma di realizzazione preferita, l'invenzione fornisce una composizione per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) un inibitore di BCL-2 o un sale farmaceuticamente accettabile avente la struttura:



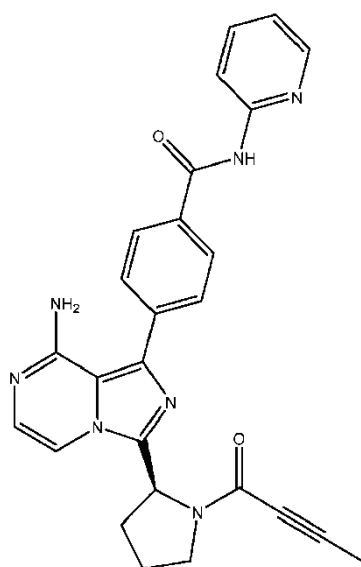
o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (3) un inibitore di PI3K- δ o un suo sale farmaceuticamente accettabile. Questa composizione è tipicamente una composizione farmaceutica. È fornito anche un kit per l'uso nel trattamento del cancro comprendente questo stesso inibitore di BCL-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile, questo stesso inibitore di BTK o un suo sale farmaceuticamente accettabile e questo stesso inibitore di PI3K- δ o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

[00454] In una forma di realizzazione preferita, l'invenzione fornisce una composizione per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) un inibitore di BCL-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile avente la struttura:



: (2) un inibitore di BTK avente la

struttura:



o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (3) un principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico. Questa composizione è tipicamente una composizione farmaceutica. Viene fornito anche un kit per l'uso nel trattamento del cancro comprendente questo stesso inibitore di BCL-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile, questo stesso inibitore di BTK o un suo sale farmaceuticamente accettabile e questo stesso principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico.

[00455] L'invenzione fornisce un kit per l'uso nel trattamento del cancro comprendente due o più composizioni e facoltativamente un foglietto illustrativo o etichetta che fornisce istruzioni per la somministrazione delle composizioni simultaneamente, separatamente o sequenzialmente in cui ciascuna composizione comprende almeno un inibitore di BTK come descritto nel presente documento e, un inibitore di BCL-2 come descritto nel presente documento, e facoltativamente un inibitore di PI3K o un inibitore di JAK-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

[00456] Composti preferiti che sono inibitori di BTK, inibitori di BCL-2, inibitori di PI3K, e inibitori di JAK-2 per l'uso in forme di realizzazione dell'invenzione sono descritti in dettaglio nel presente documento.

[00457] In una forma di realizzazione, viene fornita una combinazione, una composizione e/o un kit come descritto nel presente documento per l'uso nel trattamento del cancro comprendente un

inibitore di BTK e un inibitore di BCL-2 in cui l'inibitore di BTK è un composto di formula (XVIII) o un suo sale farmaceuticamente accettabile e l'inibitore di BCL-2 è un composto di formula (LXVI) o un suo sale farmaceuticamente accettabile

[00458] In una forma di realizzazione, viene fornita una combinazione, una composizione e/o un kit come descritto nel presente documento per l'uso nel trattamento del cancro comprendente un inibitore di BTK, un inibitore di BCL-2 e un inibitore di PI3K in cui l'inibitore di BTK è un composto di formula (XVIII) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, l'inibitore di BCL-2 è un composto di formula (LXVI) o un suo sale farmaceuticamente accettabile e l'inibitore di PI3K è un composto di formula (IX) o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

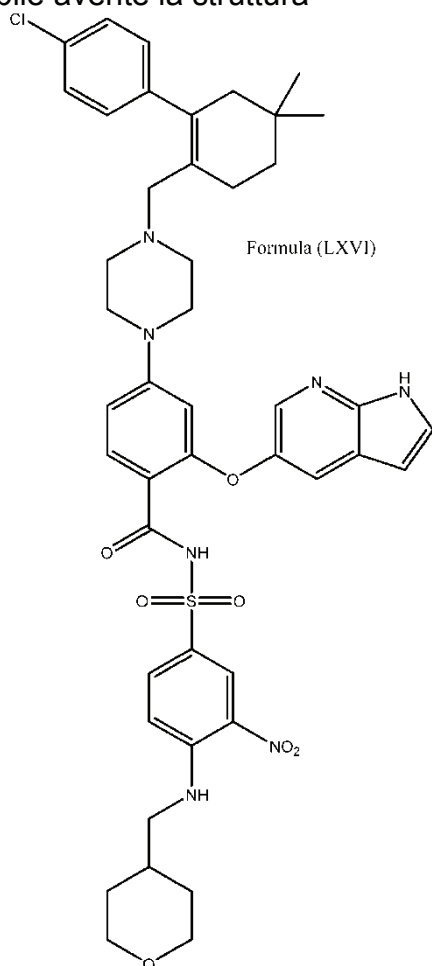
[00459] In una forma di realizzazione, viene fornita una combinazione, una composizione e/o un kit come descritto nel presente documento per l'uso nel trattamento del cancro comprendente un inibitore di BTK, un inibitore di BCL-2 e un inibitore di JAK-2 in cui l'inibitore di BTK è un composto di formula (XVIII) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, l'inibitore di BCL-2 è un composto di formula (LXVI) o un suo sale farmaceuticamente accettabile e l'inibitore di JAK-2 è un composto di formula (XXX) o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

[00460] In una forma di realizzazione, viene fornita una combinazione, una composizione e/o un kit come descritto nel presente

documento per l'uso nel trattamento del cancro comprendente un inibitore di BTK, un inibitore di BCL-2 e un inibitore di JAK-2 in cui l'inibitore di BTK è un composto di formula (XVIII) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, l'inibitore di BCL-2 è un composto di formula (LXVI) o un suo sale farmaceuticamente accettabile e l'inibitore di JAK-2 è un composto di formula (LIV) o un suo sale farmaceuticamente accettabile. Le combinazioni, composizioni e/o kit divulgati nel presente documento sono usati nel trattamento del cancro per esempio per il trattamento di leucemia, linfoma e/o un cancro tumorale solido. Le combinazioni, composizioni e/o kit divulgati nel presente documento possono essere usati, per esempio come strumento di ricerca, nella scoperta e/o nello sviluppo di prodotti farmaceutici per il trattamento di qualsiasi svariati tipi di cancro come leucemia, linfoma e cancro tumorale solido. In una forma di realizzazione preferita, il cancro tumorale solido è selezionato dal gruppo costituito da cancro al seno, del polmone, coloretale, della tiroide, sarcoma osseo e dello stomaco. In una forma di realizzazione, la leucemia è selezionata dal gruppo costituito da leucemia mieloide acuta (AML), leucemia mieloide cronica (CML) e leucemia linfoblastica acuta (ALL). In una forma di realizzazione preferita, il linfoma è linfoma follicolare, linfoma mantellare, linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), leucemia linfocitica cronica a cellule B, o linfoma di Burkitt.

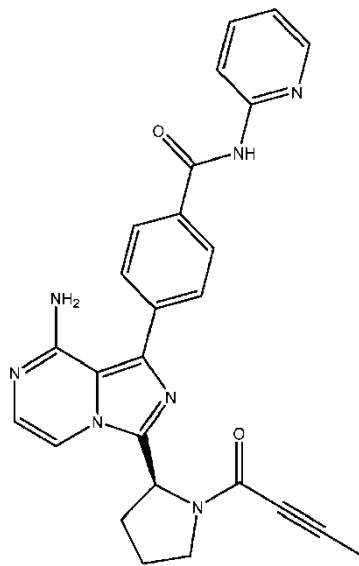
[00461] In una forma di realizzazione preferita, l'invenzione fornisce una composizione per l'uso nel trattamento del cancro

comprendente (1) un inibitore di BCL-2 o un sale farmaceuticamente accettabile avente la struttura



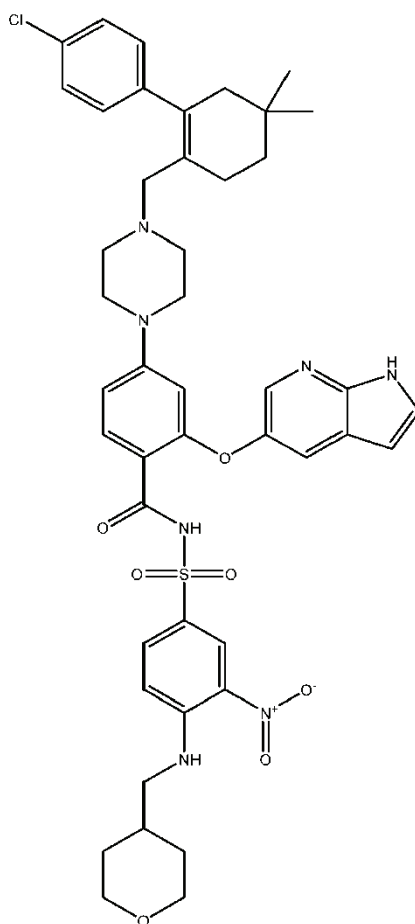
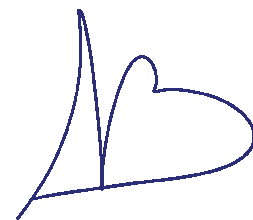
struttura:

; (2) un inibitore di BTK avente la

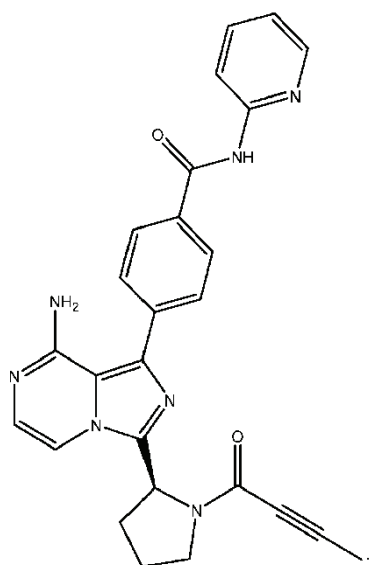


o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (3) un inibitore di PI3K- δ o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (4) un principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico. Questa composizione è tipicamente una composizione farmaceutica. Viene fornito anche un kit per l'uso nel trattamento del cancro comprendente questo stesso inibitore di BCL-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile, questo stesso inibitore di BTK o un suo sale farmaceuticamente accettabile, questo stesso inibitore di PI3K- δ o un suo sale farmaceuticamente accettabile e questo stesso principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico.

[00462] In una forma di realizzazione preferita, l'invenzione fornisce una composizione per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) un inibitore di BCL-2 avente la struttura:



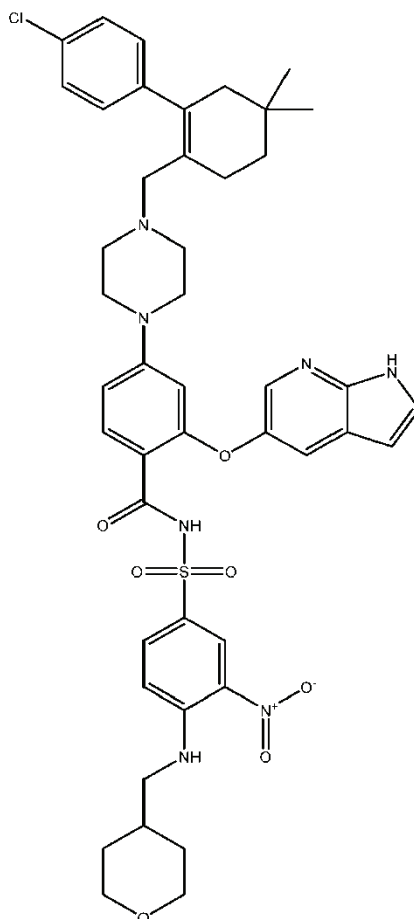
o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (2) un inibitore di BTK o un suo sale farmaceuticamente accettabile avente la struttura:



e (3) un inibitore di PI3K- δ o un suo

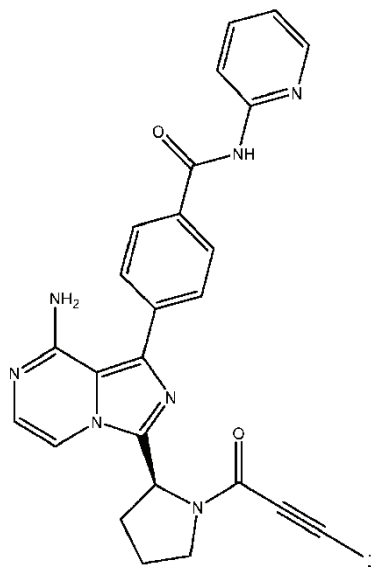
sale farmaceuticamente accettabile. Questa composizione è tipicamente una composizione farmaceutica. È fornito anche un kit per l'uso nel trattamento del cancro comprendente questo stesso inibitore di BCL-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile, questo stesso inibitore di BTK o un suo sale farmaceuticamente accettabile e questo stesso inibitore di PI3K- δ o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

[00463] In una forma di realizzazione preferita, l'invenzione fornisce una composizione per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) un inibitore di BCL-2 avente la struttura:



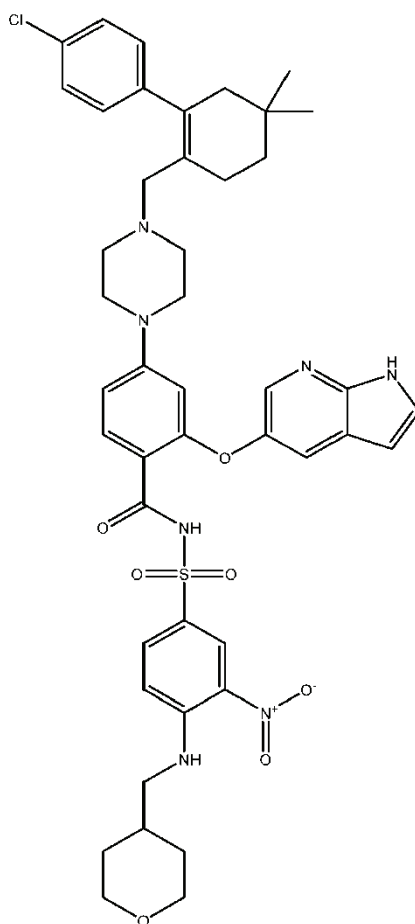
o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (2) un inibitore di

BTK o un suo sale farmaceuticamente accettabile avente la struttura:

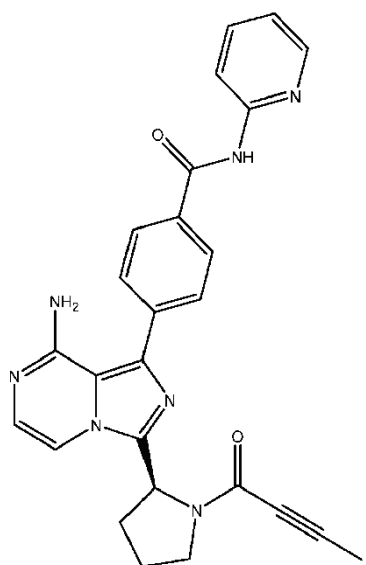


; e (3) un principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico. Questa composizione è tipicamente una composizione farmaceutica. Viene fornito anche un kit per l'uso nel trattamento del cancro comprendente questo stesso inibitore di BCL-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile, questo stesso inibitore di BTK o un suo sale farmaceuticamente accettabile e questo stesso principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico.

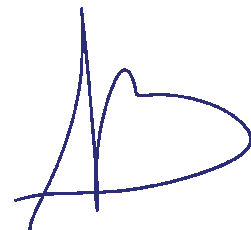
[00464] In una forma di realizzazione preferita, l'invenzione fornisce una composizione per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) un inibitore di BCL-2 avente la struttura:



o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (2) un inibitore di BTK o un suo sale farmaceuticamente accettabile avente la struttura

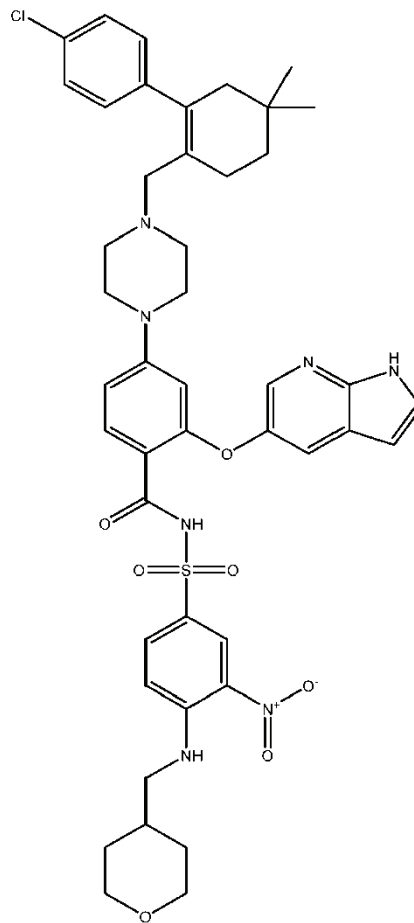


e (3) un inibitore di PI3K o un suo

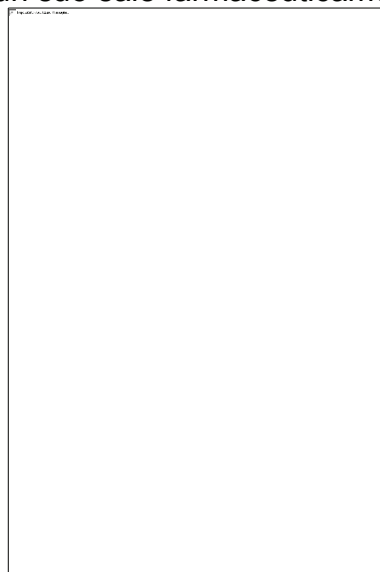


sale farmaceuticamente accettabile; e (4) un principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico. Questa composizione è tipicamente una composizione farmaceutica. Viene fornito anche un kit per l'uso nel trattamento del cancro comprendente questo stesso inibitore di BCL-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile, questo stesso inibitore di BTK o un suo sale farmaceuticamente accettabile, questo stesso inibitore di PI3K o un suo sale farmaceuticamente accettabile e questo stesso principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico.

[00465] In una forma di realizzazione preferita, l'invenzione fornisce una composizione per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) un inibitore di BCL-2 avente la struttura:



o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (2) un inibitore di BTK o un suo sale farmaceuticamente accettabile avente la struttura:



e (3) un inibitore di PI3K- δ o un suo

sale farmaceuticamente accettabile; e (4) un principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico. Questa composizione è tipicamente una composizione farmaceutica. Viene fornito anche un kit per l'uso nel trattamento del cancro comprendente questo stesso inibitore di BCL-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile, questo stesso inibitore di BTK o un suo sale farmaceuticamente accettabile, questo stesso inibitore di PI3K- δ o un suo sale farmaceuticamente accettabile e questo stesso principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico.

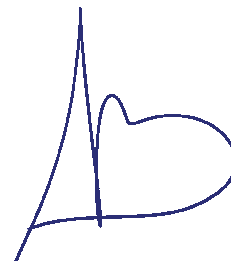
[00466] In una forma di realizzazione preferita, l'invenzione fornisce una composizione per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) un inibitore di BCL-2, che è venetoclax, o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (2) un inibitore di BTK di formula (XVIII) o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (3) un inibitore di PI3K- δ o un suo sale farmaceuticamente accettabile. Questa composizione è tipicamente una composizione farmaceutica. È fornito anche un kit per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) un inibitore di BCL-2, che è venetoclax, o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (2) un inibitore di BTK di formula (XVIII) o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (3) un inibitore di PI3K- δ o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

[00467] In una forma di realizzazione preferita, l'invenzione fornisce una composizione per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) un inibitore di BCL-2, che è venetoclax, o un suo sale

farmaceuticamente accettabile; (2) un inibitore di BTK di formula (XVIII) o un sale farmaceuticamente accettabile; e (3) un principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico. Questa composizione è tipicamente una composizione farmaceutica. È fornito anche un kit per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) un inibitore di BCL-2, che è venetoclax, o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (2) un inibitore di BTK di formula (XVIII) o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (3) un principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico.

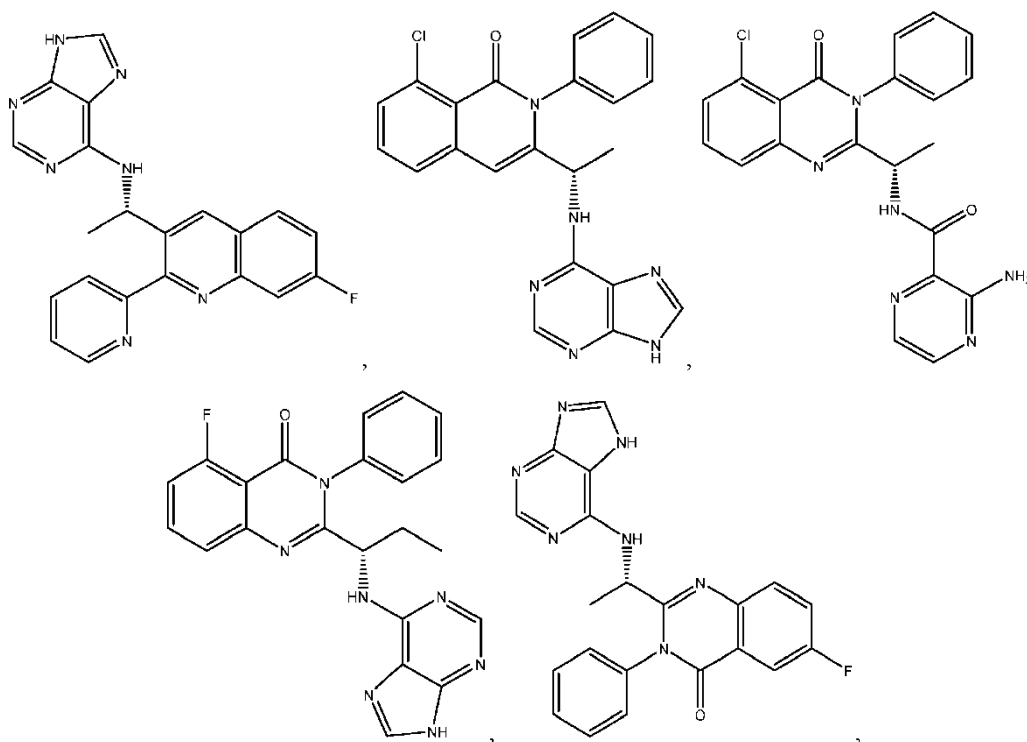
[00468] In una forma di realizzazione preferita, l'invenzione fornisce una composizione per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) un inibitore di BCL-2, che è venetoclax, o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (2) un inibitore di BTK avente la struttura di Formula (XVIII) o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (3) un inibitore di PI3K o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (4) un principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico. Questa composizione è tipicamente una composizione farmaceutica. È fornito anche un kit per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) un inibitore di BCL-2, che è venetoclax, o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (2) un inibitore di BTK avente la struttura di Formula (XVIII) o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (3) un inibitore di PI3K o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (4) un principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico.

[00469] In una forma di realizzazione preferita, l'invenzione



fornisce una composizione per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) un inibitore di BCL-2, che è venetoclax, o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (2) un inibitore di BTK di Formula (XVIII) o un sale farmaceuticamente accettabile; e (3) un inibitore di PI3K- δ o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (4) un principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico. Questa composizione è tipicamente una composizione farmaceutica. È fornito anche un kit per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) un inibitore di BCL-2, che è venetoclax, o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (2) un inibitore di BTK di Formula (XVIII) o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (3) un inibitore di PI3K- δ o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (4) un principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico.

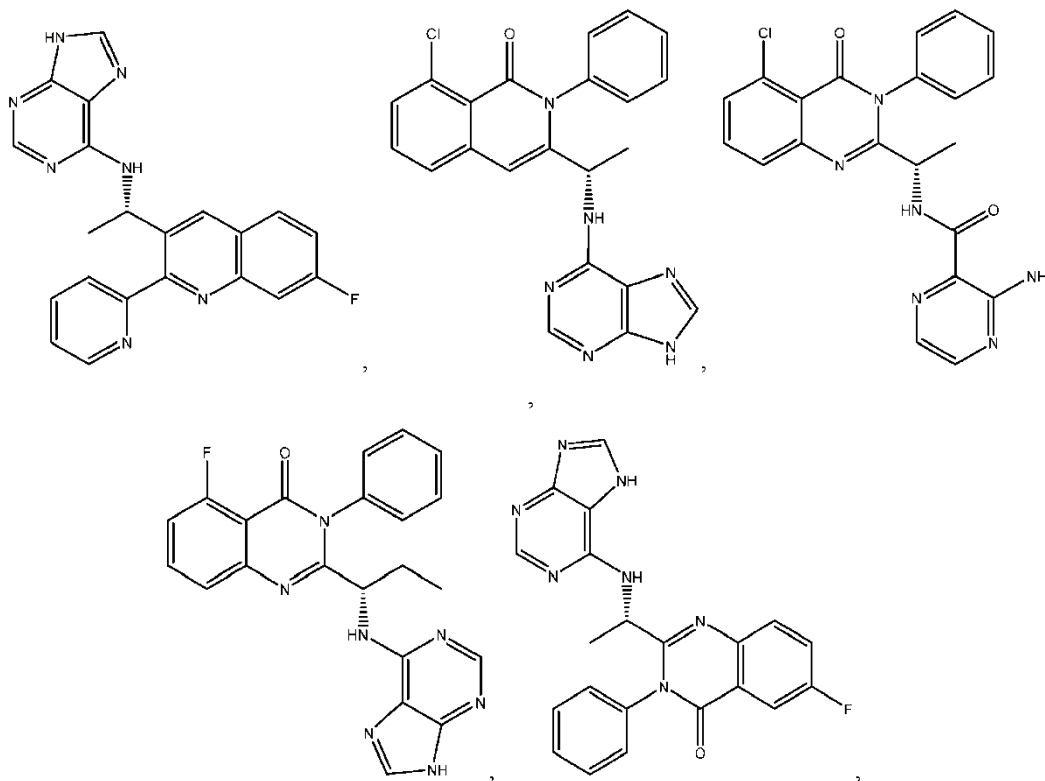
[00470] In una forma di realizzazione preferita, l'invenzione fornisce una composizione per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) un inibitore di BCL-2, che è venetoclax o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (2) un inibitore di BTK di Formula (XVIII) o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (3) un inibitore di PI3K- δ selezionato dal gruppo costituito da:



e suoi sali farmaceuticamente accettabili. Questa composizione è tipicamente una composizione farmaceutica. Viene fornito anche un kit per l'uso nel trattamento del cancro comprendente questo stesso inibitore di BCL-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile, questo stesso inibitore di BTK o un suo sale farmaceuticamente accettabile e questo stesso inibitore di PI3K- δ o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

[00471] In una forma di realizzazione preferita, l'invenzione fornisce una composizione per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) un inibitore di BCL-2 che è venetoclax o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (2) un inibitore di BTK di Formula (XVIII) o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (3) un inibitore di PI3K selezionato dal gruppo costituito da:

o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (3) un inibitore di PI3K- δ selezionato dal gruppo costituito da:



e suoi sali farmaceuticamente accettabili; e (4) un principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico. Questa composizione è tipicamente una composizione farmaceutica. Viene fornito anche un kit per l'uso nel trattamento del cancro comprendente questo stesso inibitore di BCL-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile, questo stesso inibitore di BTK o un suo sale farmaceuticamente accettabile, questo stesso inibitore di PI3K- δ o un suo sale farmaceuticamente accettabile e questo stesso principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico.

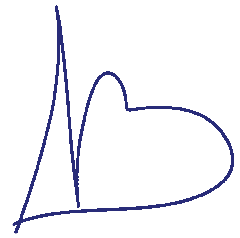
[00473] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce una

composizione per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) un inibitore di BCL-2 che è venetoclax o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (2) un inibitore di BTK di Formula (XVIII) o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (3) un inibitore di PI3K- δ o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (4) un principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico, in cui il principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico è un composto selezionato dal gruppo costituito da acenocumarolo, anagrelide, anagrelide cloridrato, abciximab, aloxiprina, antitrombina, apixaban, argatroban, aspirina, aspirina con dipiridamolo a rilascio prolungato, beraprost, betrixaban, bivalirudina, carbasalato calcico, cilostazolo, clopidogrel, bisolfato, cloricromen, dabigatran etexilato, darexaban, dalteparina, dalteparina sodica, defibrotide, dicumarolo, difenadione, dipiridamolo, ditazolo, desirudina, edoxaban, enoxaparina, enoxaparina sodica, eptifibatide, fondaparinux, fondaparinux sodico, eparina, eparina sodica, eparina calcica, idraparinux, idraparinux sodico, iloprost, indobufen, lepirudina, eparina a basso peso molecolare, melagatran, nadroparina, otamixaban, parnaparina, fenindione, fenprocumone, prasugrel, picotamide, prostaciclina, ramatroban, reviparina, rivaroxaban, sulodexide, terutroban, terutroban sodico, ticagrelor, ticlopidina, ticlopidina cloridrato, tinzaparina, tinzaparina sodica, tirofiban, tirofiban cloridrato, treprostnil, treprostnil sodico, triflusal, vorapaxar, warfarin, warfarin sodico, ximelagatran, loro sali e loro combinazioni. Questa composizione è tipicamente una composizione

farmaceutica. Viene fornito anche un kit per l'uso nel trattamento del cancro comprendente questo stesso inibitore di BCL-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile, questo stesso inibitore di BTK o un suo sale farmaceuticamente accettabile, questo stesso inibitore di PI3K- δ o un suo sale farmaceuticamente accettabile e questo stesso principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico.

[00474] In una forma di realizzazione preferita, l'invenzione fornisce una composizione per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) un inibitore di BCL-2 che è venetoclax o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (2) un inibitore di BTK di Formula (XVIII) o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (4) un inibitore di JAK-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile. Questa composizione è tipicamente una composizione farmaceutica. È fornito anche un kit per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) un inibitore di BCL-2 che è venetoclax o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (2) un inibitore di BTK di Formula (XVIII) o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (4) un inibitore di JAK-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

[00475] In una forma di realizzazione preferita, l'invenzione fornisce una composizione per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) un inibitore di BCL-2 che è venetoclax o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (2) un inibitore di BTK di Formula (XVIII) o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (3) un inibitore di PI3K o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (4) un inibitore di JAK-2 o



un suo sale farmaceuticamente accettabile. Questa composizione è tipicamente una composizione farmaceutica. È fornito anche un kit per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) un inibitore di BCL-2 che è venetoclax o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (2) un inibitore di BTK di Formula (XVIII) o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (3) un inibitore di PI3K o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (4) un inibitore di JAK-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

[00476] In una forma di realizzazione preferita, l'invenzione fornisce una composizione per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) un inibitore di BCL-2 che è venetoclax o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (2) un inibitore di BTK di Formula (XVIII) o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (3) un inibitore di PI3K- δ o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (4) un inibitore di JAK-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile. Questa composizione è tipicamente una composizione farmaceutica. È fornito anche un kit per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) un inibitore di BCL-2 che è venetoclax o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (2) un inibitore di BTK di Formula (XVIII) o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (3) un inibitore di PI3K- δ o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (4) un inibitore di JAK-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

[00477] In una forma di realizzazione preferita, l'invenzione fornisce una composizione per l'uso nel trattamento del cancro

comprendente (1) un inibitore di BCL-2 che è venetoclax o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (2) un inibitore di BTK di Formula (XVIII) o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (3) un principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico; e (4) un inibitore di JAK-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile. Questa composizione è tipicamente una composizione farmaceutica. È fornito anche un kit per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) un inibitore di BCL-2 che è venetoclax o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (2) un inibitore di BTK di Formula (XVIII) o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (3) un principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico; e (4) un inibitore di JAK-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

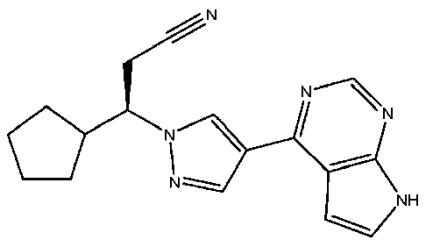
[00478] In una forma di realizzazione preferita, l'invenzione fornisce una composizione per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) un inibitore di BCL-2 che è venetoclax o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (2) un inibitore di BTK di Formula (XVIII) o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (3) un inibitore di PI3K o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (4) un principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico; e (5) un inibitore di JAK-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile. Questa composizione è tipicamente una composizione farmaceutica. È fornito anche un kit per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) un inibitore di BCL-2 che è venetoclax o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (2) un inibitore di BTK di Formula (XVIII) o un suo sale farmaceuticamente

accettabile; e (3) un inibitore di PI3K o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (4) un principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico; e (5) un inibitore di JAK-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile

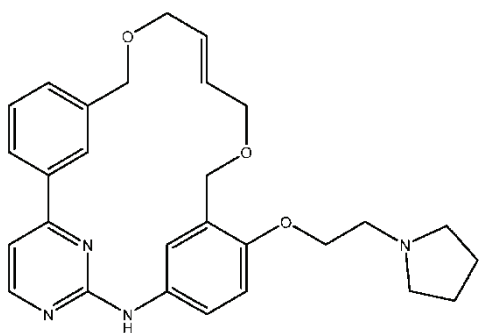
[00479] In una forma di realizzazione preferita, l'invenzione fornisce una composizione per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) un inibitore di BCL-2 che è venetoclax o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (2) un inibitore di BTK di Formula (XVIII) o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (3) un inibitore di PI3K- δ o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (4) un principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico; e (5) un inibitore di JAK-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile. Questa composizione è tipicamente una composizione farmaceutica. È fornito anche un kit per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) un inibitore di BCL-2 che è venetoclax o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (2) un inibitore di BTK di Formula (XVIII) o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (3) un inibitore di PI3K- δ o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (4) un principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico; e (5) un inibitore di JAK-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

[00480] In una forma di realizzazione preferita, l'invenzione fornisce una composizione per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) un inibitore di BCL-2 che è venetoclax o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (2) un inibitore di BTK di Formula

(XVIII) o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (3) un inibitore di JAK-2, che è selezionato dal gruppo costituito da ruxolitinib:



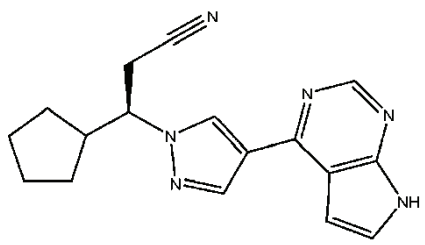
pacritinib:



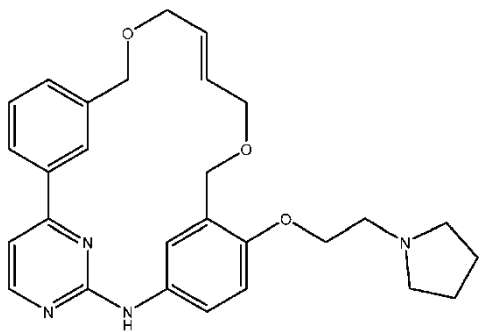
e suoi sali farmaceuticamente accettabili. Questa composizione è tipicamente una composizione farmaceutica. È fornito anche un kit per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) questo stesso inibitore di BCL-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (2) questo stesso inibitore di BTK o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (3) questo stesso inibitore di JAK-2 e suoi sali farmaceuticamente accettabili.

[00481] In una forma di realizzazione preferita, l'invenzione fornisce una composizione per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) un inibitore di BCL-2 che è venetoclax o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (2) un inibitore di BTK di Formula (XVIII) o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (3) un inibitore di PI3K o

un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (4) un inibitore di JAK-2, che è selezionato dal gruppo costituito da ruxolitinib:

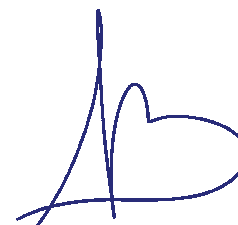


pacritinib:

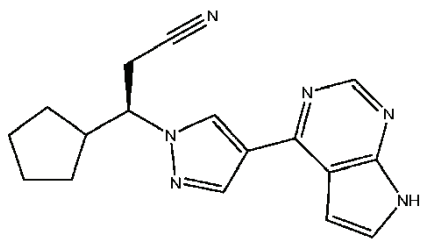


e suoi sali farmaceuticamente accettabili. Questa composizione è tipicamente una composizione farmaceutica. È fornito anche un kit per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) questo stesso inibitore di BCL-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (2) questo stesso inibitore di BTK o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (3) questo stesso inibitore di PI3K o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (4) questo stesso inibitore di JAK-2 e suoi sali farmaceuticamente accettabili.

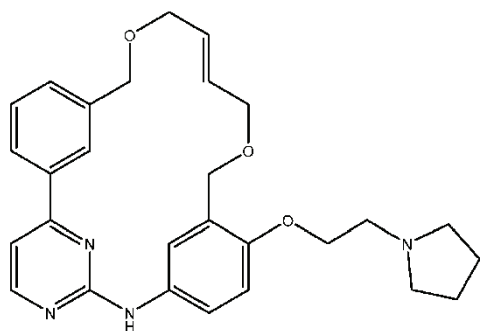
[00482] In una forma di realizzazione preferita, l'invenzione fornisce una composizione per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) un inibitore di BCL-2 che è venetoclax o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (2) un inibitore di BTK di Formula (XVIII)



o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (3) un inibitore di PI3K- δ o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (4) un inibitore di JAK-2, che è selezionato dal gruppo costituito da ruxolitinib:



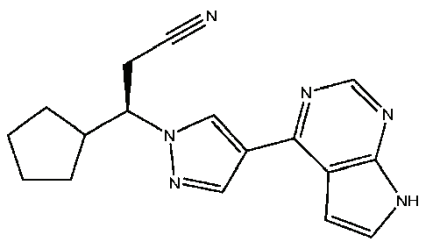
pacritinib:



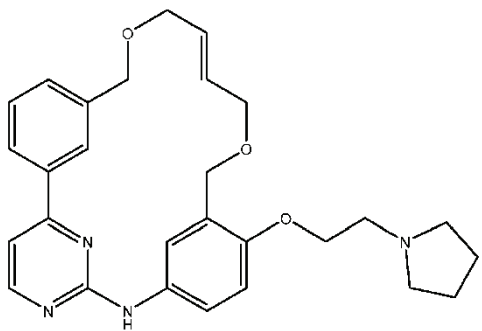
e suoi sali farmaceuticamente accettabili. Questa composizione è tipicamente una composizione farmaceutica. È fornito anche un kit comprendente (1) questo stesso inibitore di BCL-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (2) questo stesso inibitore di BTK o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (3) questo stesso inibitore di PI3K- δ o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (4) questo stesso inibitore di JAK-2 e suoi sali farmaceuticamente accettabili.

[00483] In una forma di realizzazione preferita, l'invenzione fornisce una composizione per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) un inibitore di BCL-2 che è venetoclax o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (2) un inibitore di BTK di Formula (XVIII)

o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (3) un principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico; e (4) un inibitore di JAK-2, che è selezionato dal gruppo costituito da ruxolitinib:



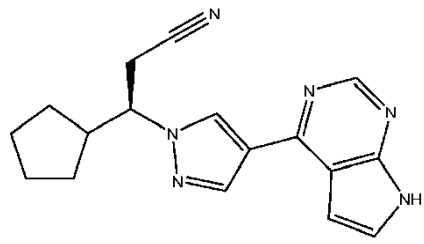
pacritinib:



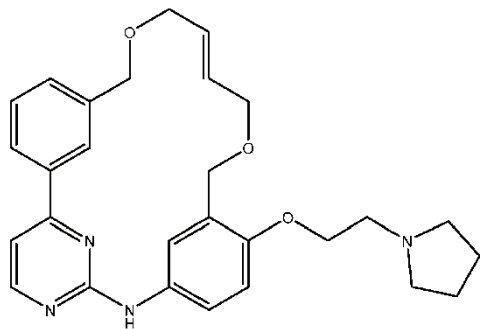
e suoi sali farmaceuticamente accettabili. Questa composizione è tipicamente una composizione farmaceutica. È fornito anche un kit per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) questo stesso inibitore di BCL-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (2) questo stesso inibitore di BTK o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (3) questo stesso principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico; e (4) questo stesso inibitore di JAK-2 e suoi sali farmaceuticamente accettabili.

[00484] In una forma di realizzazione preferita, l'invenzione fornisce una composizione per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) un inibitore di BCL-2 che è venetoclax o un suo sale

farmaceuticamente accettabile; (2) un inibitore di BTK di Formula (XVIII) o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (3) un inibitore di PI3K o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (4) un principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico; e (5) un inibitore di JAK-2, che è selezionato dal gruppo costituito da ruxolitinib:

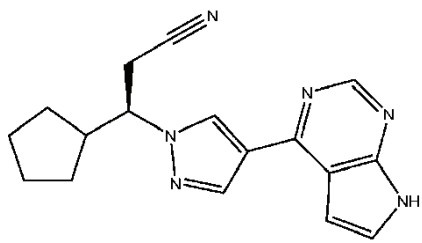


pacritinib:

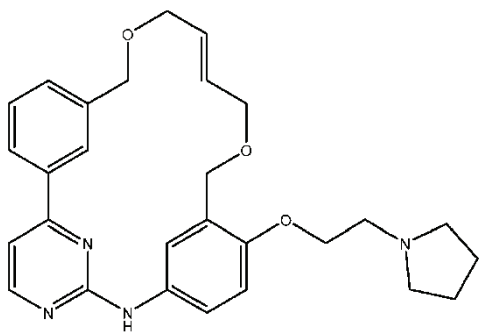


e suoi sali farmaceuticamente accettabili. Questa composizione è tipicamente una composizione farmaceutica. È fornito anche un kit per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) questo stesso inibitore di BCL-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (2) questo stesso inibitore di BTK o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (3) questo stesso inibitore di PI3K o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (4) questo stesso principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico; e (5) questo stesso inibitore di JAK-2 e suoi sali farmaceuticamente accettabili.

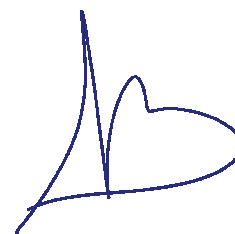
[00485] In una forma di realizzazione preferita, l'invenzione fornisce una composizione per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) un inibitore di BCL-2 che è venetoclax o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (2) un inibitore di BTK di Formula (XVIII) o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (3) un inibitore di PI3K- δ o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (4) un principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico; e (5) un inibitore di JAK-2, che è selezionato dal gruppo costituito da ruxolitinib:



pacritinib:



e suoi sali farmaceuticamente accettabili. Questa composizione è tipicamente una composizione farmaceutica. È fornito anche un kit per l'uso nel trattamento del cancro comprendente (1) questo stesso inibitore di BCL-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (2) questo stesso inibitore di BTK o un suo sale farmaceuticamente accettabile; (3) questo stesso inibitore di PI3K- δ o un suo sale



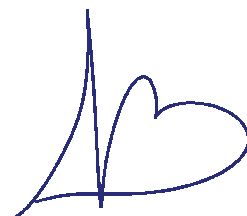
farmaceuticamente accettabile; (4) questo stesso principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico; e (5) questo stesso inibitore di JAK-2 e suoi sali farmaceuticamente accettabili.

[00486] In forme di realizzazione selezionate, l'invenzione fornisce composizioni farmaceutiche il trattamento di cancro tumorali solidi, linfomi e leucemie.

[00487] L'invenzione fornisce anche forme di realizzazione dove combinazioni, composizioni e kit sono utili nella scoperta e/o nello sviluppo di prodotti farmaceutici per il trattamento di cancro tumorali solidi, linfomi e leucemie.

[00488] Le composizioni farmaceutiche sono tipicamente formulate per fornire una quantità terapeuticamente efficace di una combinazione di un inibitore di BTK di Formula (XVIII) e un inibitore di BCL-2 che è venetoclax più facoltativamente un inibitore di PI3K, incluso un inibitore di PI3K- γ o PI3K- δ e un inibitore di JAK-2 come principi attivi, o un loro sale farmaceuticamente accettabile. Laddove desiderato, le composizioni farmaceutiche contengono un loro sale farmaceuticamente accettabile, e uno o più eccipienti, veicolanti farmaceuticamente accettabili, inclusi diluenti solidi inerti e cariche, diluenti, inclusa una soluzione acquosa sterile e vari solventi organici, potenziatori di permeazione, solubilizzanti e adiuvanti.

[00489] Le composizioni farmaceutiche sono somministrate come una combinazione di un inibitore di BTK di Formula (XVIII) e un inibitore di BCL-2 che è venetoclax più facoltativamente un inibitore di



PI3K, incluso un inibitore di PI3K- γ o PI3K- δ , e un inibitore di JAK-2. Laddove desiderato, un altro/altri agenti possono essere miscelati in una preparazione o entrambi i componenti possono essere formulati in preparazioni separate per l'uso in combinazione separatamente o nello stesso momento.

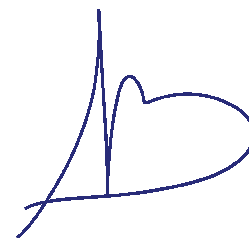
[00490] In forme di realizzazione selezionate, la concentrazione di ciascuno degli inibitori di PI3K, JAK-2, BTK e BCL-2 forniti nelle composizioni farmaceutiche per l'uso nell'invenzione è indipendentemente inferiore a, per esempio, 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% o 0,0001% p/p, p/v o v/v.

[00491] In forme di realizzazione selezionate, la concentrazione di ciascuno degli inibitori di PI3K, JAK-2, BTK e BCL-2 forniti nelle composizioni farmaceutiche per l'uso nell'invenzione è indipendentemente superiore a 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19,75%, 19,50%, 19,25% 19%, 18,75%, 18,50%, 18,25% 18%, 17,75%, 17,50%, 17,25% 17%, 16,75%, 16,50%, 16,25% 16%, 15,75%, 15,50%, 15,25% 15%, 14,75%, 14,50%, 14,25% 14%, 13,75%, 13,50%, 13,25% 13%, 12,75%, 12,50%, 12,25% 12%, 11,75%, 11,50%, 11,25% 11%, 10,75%, 10,50%, 10,25% 10%, 9,75%, 9,50%, 9,25% 9%, 8,75%,

8,50%, 8,25% 8%, 7,75%, 7,50%, 7,25% 7%, 6,75%, 6,50%, 6,25% 6%,
5,75%, 5,50%, 5,25% 5%, 4,75%, 4,50%, 4,25%, 4%, 3,75%, 3,50%,
3,25%, 3%, 2,75%, 2,50%, 2,25%, 2%, 1,75%, 1,50%, 1,25%, 1%, 0,5%,
0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%,
0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%,
0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%,
0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% o 0,0001% p/p, p/v, o
v/v.

[00492] In forme di realizzazione selezionate, la concentrazione di ciascuno degli inibitori di PI3K, JAK-2, BTK e BCL-2 per l'uso nell'invenzione è indipendentemente nell'intervallo da circa 0,0001% a circa 50%, da circa 0,001% a circa 40%, da circa 0,01% a circa 30%, da circa 0,02% a circa 29%, da circa 0,03% a circa 28%, da circa 0,04% a circa 27%, da circa 0,05% a circa 26%, da circa 0,06% a circa 25%, da circa 0,07% a circa 24%, da circa 0,08% a circa 23%, da circa 0,09% a circa 22%, da circa 0,1% a circa 21%, da circa 0,2% a circa 20%, da circa 0,3% a circa 19%, da circa 0,4% a circa 18%, da circa 0,5% a circa 17%, da circa 0,6% a circa 16%, da circa 0,7% a circa 15% da circa 0,8% a circa 14%, da circa 0,9% a circa 12% o da circa 1% a circa 10% p/p, p/v o v/v.

[00493] In forme di realizzazione selezionate, la concentrazione di ciascuno degli inibitori di PI3K, JAK-2, BTK e BCL-2 per l'uso nell'invenzione è indipendentemente nell'intervallo da circa 0,001% a circa 10%, da circa 0,01% a circa 5%, da circa 0,02% a circa 4,5%, da



circa 0,03% a circa 4%, da circa 0,04% a circa 3,5%, da circa 0,05% a circa 3%, da circa 0,06% a circa 2,5% da circa 0,07% a circa 2%, da circa 0,08% a circa 1,5%, da circa 0,09% a circa 1%, da circa 0,1% a circa 0,9% p/p, p/v o v/v.

[00494] In forme di realizzazione selezionate, la quantità di ciascuno degli inibitori di PI3K, JAK-2, BTK e BCL-2 per l'uso nell'invenzione è indipendentemente uguale o inferiore a 10 g, 9,5 g, 9,0 g, 8,5 g, 8,0 g, 7,5 g, 7,0 g, 6,5 g, 6,0 g, 5,5 g, 5,0 g, 4,5 g, 4,0 g, 3,5 g, 3,0 g, 2,5 g, 2,0 g, 1,5 g, 1,0 g, 0,95 g, 0,9 g, 0,85 g, 0,8 g, 0,75 g, 0,7 g, 0,65 g, 0,6 g, 0,55 g, 0,5 g, 0,45 g, 0,4 g, 0,35 g, 0,3 g, 0,25 g, 0,2 g, 0,15 g, 0,1 g, 0,09 g, 0,08 g, 0,07 g, 0,06 g, 0,05 g, 0,04 g, 0,03 g, 0,02 g, 0,01 g, 0,009 g, 0,008 g, 0,007 g, 0,006 g, 0,005 g, 0,004 g, 0,003 g, 0,002 g, 0,001 g, 0,0009 g, 0,0008 g, 0,0007 g, 0,0006 g, 0,0005 g, 0,0004 g, 0,0003 g, 0,0002 g o 0,0001 g.

[00495] In forme di realizzazione selezionate, la quantità di ciascuno degli inibitori di PI3K, JAK-2, BTK e BCL-2 per l'uso nell'invenzione è indipendentemente superiore a 0,0001 g, 0,0002 g, 0,0003 g, 0,0004 g, 0,0005 g, 0,0006 g, 0,0007 g, 0,0008 g, 0,0009 g, 0,001 g, 0,0015 g, 0,002 g, 0,0025 g, 0,003 g, 0,0035 g, 0,004 g, 0,0045 g, 0,005 g, 0,0055 g, 0,006 g, 0,0065 g, 0,007 g, 0,0075 g, 0,008 g, 0,0085 g, 0,009 g, 0,0095 g, 0,01 g, 0,015 g, 0,02 g, 0,025 g, 0,03 g, 0,035 g, 0,04 g, 0,045 g, 0,05 g, 0,055 g, 0,06 g, 0,065 g, 0,07 g, 0,075 g, 0,08 g, 0,085 g, 0,09 g, 0,095 g, 0,1 g, 0,15 g, 0,2 g, 0,25 g, 0,3 g, 0,35 g, 0,4 g, 0,45 g, 0,5 g, 0,55 g, 0,6 g, 0,65 g, 0,7 g, 0,75 g,

0,8 g, 0,85 g, 0,9 g, 0,95 g, 1 g, 1,5 g, 2 g, 2,5 g, 3 g, 3,5 g, 4 g, 4,5 g, 5 g, 5,5 g, 6 g, 6,5 g, 7 g, 7,5 g, 8 g, 8,5 g, 9 g, 9,5 g o 10 g.

[00496] Ciascuno degli inibitori di PI3K, JAK-2, BTK e BCL-2 è efficace in un ampio intervallo di dosaggio. Per esempio, nel trattamento di esseri umani adulti, dosaggi che variano indipendentemente da 0,01 a 1000 mg, da 0,5 a 100 mg, da 1 a 50 mg al giorno, e da 5 a 40 mg al giorno sono esempi di dosaggi che possono essere usati. Il dosaggio esatto dipenderà dalla via di somministrazione, dalla forma in cui il composto viene somministrato, dal genere e dall'età del soggetto da trattare, dal peso corporeo del soggetto da trattare e dalla preferenza e dall'esperienza del medico curante.

[00497] Di seguito sono descritte composizioni farmaceutiche esemplificative non limitative e metodi per preparare le stesse.

Composizioni farmaceutiche per somministrazione orale

[00498] In forme di realizzazione selezionate, l'invenzione fornisce una composizione farmaceutica per l'uso nel trattamento del cancro per somministrazione orale contenente la combinazione di un inibitore di BTK di Formula (XVIII) e un inibitore di BCL-2 che è venetoclax più facoltativamente un inibitore di PI3K e JAK-2, e un eccipiente farmaceutico adatto per somministrazione orale.

[00499] In forme di realizzazione selezionate, l'invenzione fornisce una composizione farmaceutica solida per l'uso nel trattamento del cancro per somministrazione orale contenente: (i) una quantità

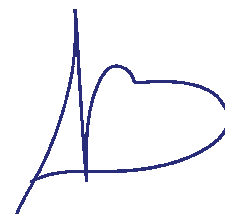
efficace di un inibitore di BTK di Formula (XVIII) e un inibitore di BCL-2 che è venetoclax più facoltativamente un inibitore di PI3K e JAK-2 in combinazione e (ii) un eccipiente farmaceutico adatto per somministrazione orale. In forme di realizzazione selezionate, la composizione contiene inoltre (iii) una quantità efficace di un quarto composto.

[00500] In forme di realizzazione selezionate, la composizione farmaceutica può essere una composizione farmaceutica liquida adatta al consumo orale. Composizioni farmaceutiche per l'uso nell'invenzione adatte per la somministrazione orale possono essere presentate come forme di dosaggio discrete, come capsule, bustine o compresse, o liquidi o spray per aerosol ciascuno contenente una quantità predeterminata di un principio attivo come polvere o in granuli, una soluzione o una sospensione in un liquido acquoso o non acquoso, un'emulsione olio in acqua, un'emulsione liquida acqua in olio, polveri per la ricostituzione, polveri per consumi orali, flaconi (includere polveri o liquidi in un flacone), film a dissoluzione orale, pastiglie orosolubili, paste, tubi, gomme e pacchetti. Tali forme di dosaggio possono essere preparate mediante uno qualsiasi dei metodi della farmacia, ma tutti i metodi includono la fase di portare l'uno o più principi attivi in associazione con il veicolante, che costituisce uno o più ingredienti necessari. In generale, le composizioni vengono preparate miscelando uniformemente e intimamente l'uno o più principi attivi con veicolanti liquidi o veicolanti solidi finemente suddivisi o entrambi, e poi, se



necessario, modellando il prodotto nella presentazione desiderata. Per esempio, una compressa può essere preparata mediante compressione o stampaggio, facoltativamente con uno o più ingredienti accessori. Le compresse sottoposte a compressione possono essere preparate comprimendo in una macchina adatta il principio attivo in una forma scorrevole, come polvere o granuli, facoltativamente miscelata con un eccipiente come un legante, un lubrificante, un diluente inerte e/o un agente tensioattivo o di dispersione. Compresse stampate possono essere realizzate stampando in una macchina adatta una miscela del composto in polvere umidificato con un diluente liquido inerte.

[00501] L'invenzione comprende inoltre composizioni farmaceutiche anidre e forme di dosaggio per l'uso nel trattamento del cancro poiché l'acqua può facilitare la degradazione di alcuni composti. Per esempio, acqua (ad esempio, 5%) può essere aggiunta nelle arti farmaceutiche come mezzo per simulare la conservazione a lungo termine al fine di determinare caratteristiche come il periodo di validità o la stabilità delle formulazioni nel tempo. Composizioni farmaceutiche e forme di dosaggio anidre per l'uso nell'invenzione possono essere preparate usando ingredienti anidri o contenenti una quantità ridotta di idratazione e condizioni di scarsa umidità o scarsa idratazione. Le composizioni farmaceutiche e forme di dosaggio anidre per l'uso nell'invenzione che contengono lattosio possono essere rese anidre se è previsto il contatto sostanziale con tracce d'acqua e/o umidità durante la produzione, il confezionamento e/o la conservazione. Una



composizione farmaceutica anidra può essere preparata e conservata in modo tale che la sua natura anidra sia mantenuta. Di conseguenza, composizioni anidre possono essere preferibilmente confezionate usando materiali noti impedire l'esposizione all'acqua in modo da poter essere incluse in kit di formulario adatti. Esempi di confezioni adatte includono, lamine ermeticamente sigillate, plastica o simili, contenitori di dose unitaria, confezioni in blister e confezioni di strisce.

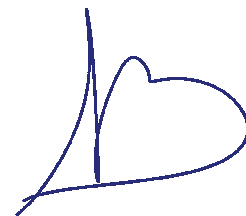
[00502] Ciascuno degli inibitori di PI3K, JAK-2, BTK e BCL-2 come principi attivi può essere combinato con uno o più degli inibitori di PI3K, JAK-2, BTK e BCL-2 in una miscela intima con un veicolante farmaceutico secondo tecniche di composizione farmaceutica convenzionali. Il veicolante può assumere un'ampia varietà di forme a seconda della forma di preparazione desiderata per la somministrazione. Nella preparazione delle composizioni per una forma di dosaggio orale, come veicolante può essere impiegato uno qualsiasi dei mezzi farmaceutici abituali, come, per esempio, acqua, glicoli, oli, alcoli, agenti aromatizzanti, conservanti, e agenti coloranti, nel caso di preparazioni liquide orali (come sospensioni, soluzioni ed elisir) o aerosol; o veicolanti come amidi, zuccheri, cellulosa microcristallina, diluenti, agenti di granulazione, lubrificanti, leganti, e agenti disintegranti possono essere usati nel caso di preparazioni solide orali, in alcune forme di realizzazione senza impiegare l'uso di lattosio. Per esempio, veicolanti adatti includono polveri, capsule e compresse, con le preparazioni orali solide. Se desiderato, le compresse possono essere

rivestite mediante tecniche acquose o non acquose standard.

[00503] Leganti adatti all'uso in composizioni farmaceutiche e forma di dosaggio includono amido di mais, amido di patata, o altri amidi, gelatina, gomme naturali e sintetiche, come acacia, alginato di sodio, acido alginico, altri alginati, gomma adragante in polvere, gomma di guar, cellulosa e suoi derivati (ad esempio, etilcellulosa, acetato di cellulosa, carbossimetilcellulosa calcica, carbossimetilcellulosa sodica), polivinilpirrolidone, metilcellulosa, amido pregelatinizzato, idrossipropilmetilcellulosa, cellulosa microcristallina e loro miscele.

[00504] Esempi di cariche adatte per l'uso nelle composizioni farmaceutiche e forme di dosaggio divulgate nel presente documento includono talco, carbonato di calcio (ad esempio, granuli o polvere), cellulosa microcristallina, cellulosa in polvere, destrati, caolino, mannitolo, acido silicico, sorbitolo, amido, amido pre-gelatinizzato e loro miscele.

[00505] Disintegranti possono essere usati nelle composizioni per l'uso nell'invenzione per fornire compresse che si disintegrano quando esposte a un ambiente acquoso. Disintegrante in eccesso può produrre compresse che si disintegrano nel flacone. In difetto può essere insufficiente affinché avvenga la disintegrazione, alterando pertanto la velocità e l'entità del rilascio dei principi attivi dalla forma di dosaggio. Pertanto, una quantità sufficiente di disintegrante che non è né troppo bassa né troppo alta da alterare in modo dannoso il rilascio dell'uno o più principi attivi può essere usata per formare le forme di



dosaggio dei composti divulgati nel presente documento. La quantità di disintegrante usata può variare in base al tipo di formulazione e alla modalità di somministrazione, e può essere facilmente distinguibile dai tecnici del ramo di ordinaria competenza. Da circa 0,5 a circa 15 per cento in peso di disintegrante, o da circa 1 a circa 5 per cento in peso di disintegrante, possono essere usati nella composizione farmaceutica. Disintegranti che possono essere usati per formare composizioni farmaceutiche e forme di dosaggio dell'invenzione includono agar-agar, acido alginico, carbonato di calcio, cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, crospovidone, polacrilin potassio, sodio amido glicolato, amido di patata o amido di tapioca, altri amidi, amido pregelatinizzato, altri amidi, argille, altre aline, altre cellulose, gomme o loro miscele.

[00506] Lubrificanti che possono essere usati per formare composizioni farmaceutiche e forme di dosaggio per l'uso nell'invenzione includono stearato di calcio, stearato di magnesio, sodio stearil fumarato, olio minerale, olio minerale leggero, glicerina, sorbitolo, mannitolo, glicole polietilenico, altri glicoli, acido stearico, sodio lauril solfato, talco, olio vegetale idrogenato (ad esempio, olio di arachidi, olio di semi di cotone, olio di girasole, olio di sesamo, olio di oliva, olio di mais e olio di soia), stearato di zinco, etil oleato, etilaureato, agar, o loro miscele. Lubrificanti aggiuntivi includono, per esempio, un gel di silice siloide, un aerosol coagulato di silice sintetica, cellulosa microcristallina silificata, o loro miscele. Un lubrificante può essere facoltativamente



aggiunto in una quantità inferiore a circa 0,5% o inferiore a circa 1% (in peso) della composizione farmaceutica.

[00507] Quando si desiderano sospensioni acquose e/o elisir per la somministrazione orale, il principio attivo essenziale può essere combinato con vari agenti dolcificanti o aromatizzanti, sostanza colorante o coloranti, e, se così desiderato, agenti emulsionanti o agenti di sospensione, insieme a tali diluenti come acqua, etanolo, glicole propilenico, glicerina e varie loro combinazioni simili.

[00508] Le compresse possono essere non rivestite o rivestite mediante tecniche note per ritardare la disintegrazione e l'assorbimento nel tratto gastrointestinale e fornire in tal modo un'azione prolungata per un periodo più lungo. Per esempio, può essere impiegato un materiale a ritardo temporale come gliceril monostearato o gliceril distearato. Formulazioni per l'uso orale possono anche essere presentate come capsule di gelatina dura, in cui il principio attivo è miscelato con un diluente solido inerte, ad esempio, carbonato di calcio, fosfato di calcio o caolino, o come capsule di gelatina morbida in cui il principio attivo è miscelato con acqua o un mezzo oleoso, ad esempio olio di arachidi, paraffina liquida od olio di oliva.

[00509] Tensioattivi che possono essere usati per formare composizioni farmaceutiche e forme di dosaggio per l'uso nell'invenzione includono tensioattivi idrofili, tensioattivi lipofili, e loro miscele. In altri termini, può essere impiegata una miscela di tensioattivi idrofili, può essere impiegata una miscela di tensioattivi lipofili o può

essere impiegata una miscela di almeno un tensioattivo idrofilo e almeno un tensioattivo lipofilo.

[00510] Un tensioattivo idrofilo adatto può generalmente avere un valore di bilancio idrofilo-lipofilo (HLB) di almeno 10, mentre tensioattivi lipofili adatti possono generalmente avere un valore di HLB uguale o inferiore a circa 10. Il valore di HLB è un parametro empirico usato per caratterizzare l'idrofilicità e l'idrofobicità relative di composti anfifilici non ionici. Tensioattivi con valori di HLB minori sono più lipofili o idrofobi e hanno una maggiore solubilità in oli, mentre tensioattivi con valori di HLB maggiori sono più idrofili e hanno maggiore solubilità in soluzioni acquose. Sono generalmente considerati tensioattivi idrofili quei composti aventi un valore di HLB maggiore di circa 10, nonché composti anionici, cationici o zwitterionici per i quali la scala HLB non è generalmente applicabile. Analogamente, tensioattivi lipofili (ossia, idrofobi) sono composti aventi un valore di HLB uguale o minore di circa 10. Tuttavia, il valore di HLB di un tensioattivo è semplicemente un mero indicatore usato generalmente per consentire la formulazione di emulsioni industriali, farmaceutiche e cosmetiche.

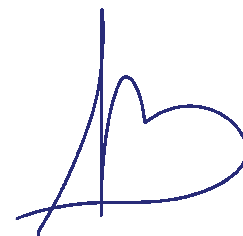
[00511] Tensioattivi idrofili possono essere ionici o non ionici. Tensioattivi ionici adatti includono sali di alchilammonio; sali di acido fusidico; derivati di acidi grassi di amminoacidi, oligopeptidi e polipeptidi; derivati di gliceridi di amminoacidi, oligopeptidi e polipeptidi; lecitine e lecitine idrogenate; lisolecitine e lisolecitine idrogenate; fosfolipidi e relativi derivati; lisofosfolipidi e relativi derivati; sali di esteri di acidi

grassi di carnitina; sali di alchilsolfati; sali di acidi grassi; sodio docusato; acilattilati; esteri di acido tartarico mono- e di-acetilati di mono- e di-gliceridi; mono- e di-gliceridi succinilati; esteri di acido citrico di mono- e di-gliceridi; e loro miscele.

[00512] All'interno del gruppo summenzionato, i tensioattivi ionici includono, a titolo di esempio: lecitine, lisolecitina, fosfolipidi, lisofosfolipidi e loro derivati; sali di estere di acido grasso di carnitina; sali di alchilsolfati; sali di acidi grassi; sodio docusato; acilattilati; esteri di acido tartarico mono- e di-acetilati di mono- e di-gliceridi; mono- e di-gliceridi succinilati; esteri di acido citrico di mono- e di-gliceridi; e loro miscele.

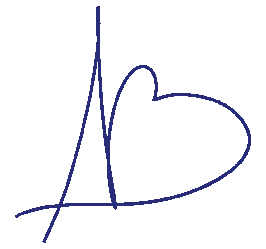
[00513] Tensioattivi ionici possono essere le forme ionizzate di lecitina, lisolecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerolo, acido fosfatidico, fosfatidilserina, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina, lisofosfatidilglicerolo, acido lisofosfatidico, lisofosfatidilserina, PEG-fosfatidiletanolamina, PVP-fosfatidiletanolamina, esteri lattilici di acidi grassi, stearoil -2-lattilato, stearoil lattilato, monogliceridi succinilati, esteri di acido tartarico mono/diacetilato di mono/digliceridi, esteri di acido citrico di mono/digliceridi, colilsarcosina, caproato, caprilato, caprato, laurato, miristato, palmitato, oleato, ricinoleato, linoleato, linolenato, stearato, lauroil solfato, tetracetil solfato, docusato, lauroil carnitine, palmitoil carnitine, miristoil carnitine e loro sali e miscele.

[00514] Tensioattivi non ionici idrofili possono includere



alchilglucosidi; alchilmaltosidi; alchiltiogluosidi; lauril macrogolgliceridi; polioossialchilene alchileteri, come alchileteri di glicole polietilenico; polioossialchilene alchilfenoli, come alchilfenoli di glicole polietilenico; esteri di acidi grassi di polioossialchilene alchilfenolo, come monoesteri di acidi grassi di glicole polietilenico e diesteri di acidi grassi di glicole polietilenico; esteri di acidi grassi di glicerolo di glicole polietilenico; esteri di acidi grassi di poliglicerolo; esteri di acidi grassi di polioossialchilene sorbitano, come esteri di acidi grassi di glicole polietilenico sorbitano; prodotti di transesterificazione idrofili di un poliolo con almeno un membro del gruppo costituito da gliceridi, oli vegetali, oli vegetali idrogenati, acidi grassi e steroli; steroli di polioossietilene, loro derivati e analoghi; vitamine polioossietilate e loro derivati; copolimeri a blocchi di polioossietilene-polioossipropilene; e loro miscele; esteri di acidi grassi di glicole polietilenico sorbitano e prodotti di transesterificazione idrofili di un poliolo con almeno un membro del gruppo costituito da trigliceridi, oli vegetali e oli vegetali idrogenati. Il poliolo può essere glicerolo, glicole etilenico, glicole polietilenico, sorbitolo, glicole propilenico, pentaeritritolo o un saccaride.

[00515] Altri tensioattivi idrofili non ionici includono, senza limitazione, PEG-10 laurato, PEG-12 laurato, PEG-20 laurato, PEG-32 laurato, PEG-32 dilaurato, PEG-12 oleato, PEG-15 oleato, PEG-20 oleato, PEG-20 dioleato, PEG-32 oleato, PEG-200 oleato, PEG-400 oleato, PEG-15 stearato, PEG-32 distearato, PEG-40 stearato, PEG-100 stearato, PEG-20 dilaurato, PEG-25 gliceril trioletato, PEG-32



dioleato, PEG-20 gliceril laurato, PEG-30 gliceril laurato, PEG-20 gliceril stearato, PEG-20 gliceril oleate, PEG-30 gliceril oleate, PEG-30 gliceril laurato, PEG-40 gliceril laurato, PEG-40 olio di palmisti, PEG-50 olio di ricino idrogenato, PEG-40 olio di ricino, PEG-35 olio di ricino, PEG-60 olio di ricino, PEG-40 olio di ricino idrogenato, PEG-60 olio di ricino idrogenato, PEG-60 olio di mais, PEG-6 caprato/caprilato gliceridi, PEG-8 caprato/caprilato gliceridi, poligliceril-10 laurato, PEG-30 colesterolo, PEG-25 fitosterolo, PEG-30 steroli di soia, PEG-20 trioleato, PEG-40 sorbitano oleato, PEG-80 sorbitano laurato, polisorbato 20, polisorbato 80, POE-9 laurilettere, POE-23 laurilettere, POE-10 oleilettere, POE-20 oleilettere, POE-20 stearilettere, tocoferil PEG-100 succinato, PEG-24 colesterolo, poligliceril-IOleato, Tween 40, Tween 60, saccarosio monostearato, saccarosio monolaurato, saccarosio monopalmitato, serie di PEG 10-100 nonilfenolo, serie di PEG 15-100 ottilfenolo e polossameri.

[00516] Tensioattivi adatti includono, solo a titolo di esempio: alcoli grassi; esteri di acidi grassi di glicerolo; esteri di acidi grassi di glicerolo acetilati; esteri di acidi grassi di alcoli inferiori; esteri di acidi grassi di glicole polietilenico; esteri di acidi grassi di sorbitano; esteri di acidi grassi di glicole polietilenico sorbitano; steroli e derivati di steroli; alchileteri di glicole polietilenico; esteri di zuccheri; eteri di zuccheri derivati di acido lattico di mono- e digliceridi; prodotti di transesterificazione idrofobi di un poliolo con almeno un membro del gruppo costituito da gliceridi; oli vegetali; oli vegetali idrogenati; acidi



grassi e steroli; vitamine/derivati di vitamine oleosolubili e loro miscele. All'interno di questo gruppo, tensioattivi lipofili preferiti includono esteri di acidi grassi di glicerolo, esteri di acidi grassi di glicole propilenico e loro miscele, o sono prodotti di transesterificazione idrofoba di un poliolo con almeno un membro del gruppo costituito da oli vegetali, oli vegetali idrogenati e trigliceridi.

[00517] In una forma di realizzazione, la composizione può includere un solubilizzante per garantire una buona solubilizzazione e/o dissoluzione del composto per l'uso nella presente invenzione e ridurre al minimo la precipitazione del composto per l'uso nella presente invenzione. Questo può essere particolarmente importante per composizioni per uso non orale - ad esempio, composizioni per iniezione. Può essere aggiunto anche un solubilizzante per aumentare la solubilità del farmaco idrofilo e/o di altri componenti, come tensioattivi, o per mantenere la composizione come una soluzione o dispersione stabile o omogenea.

[00518] Esempi di solubilizzanti adatti includono i seguenti: alcoli e polioli, come etanolo, isopropanolo, butanolo, alcol benzilico, glicole etilenico, glicole propilenico, butandioli e loro isomeri, glicerolo, pentaeritritolo, sorbitolo, mannitolo, transcutolo, dimetil isosorbide, glicole polietilenico, glicole propilenico, alcol polivinilico, idrossipropilmetilcellulosa, e altri derivati di cellulosa, ciclodestrine e derivati di ciclodestrina; eteri di glicoli polietilenici aventi un peso molecolare medio da circa 200 a circa 6000, come alcol



tetraidrofurfurilico PEG etere (glicofurolo) o metossi PEG; ammidi e altri composti contenenti azoto, come 2-pirrolidone, 2-piperidone, ϵ -caprolattame, N-alchilpirrolidone, N-idrossialchilpirrolidone, N-alchilpiperidone, N-alchilcaprolattame, dimetilacetammide e polivinilpirrolidone; esteri come etilpropionato, tributilcitrato, acetil trietilcitrato, acetil tributil citrato, trietilcitrato, etil oleato, etil caprilato, etil butirrato, triacetina, glicole propilenico monoacetato, glicole propilenico diacetato, epsilon-caprolattone e suoi isomeri, δ -valerolattone e suoi isomeri, β -butirrolattone e suoi isomeri; e altri solubilizzanti noti nell'arte, come dimetil acetammide, dimetil isosorbide, N-metil pirrolidoni, monoottanoina, glicole dietilenico monoetiletere, e acqua.

[00519] Possono essere usate anche miscele di solubilizzanti. Esempi includono triacetina, trietilcitrato, etil oleato, etil caprilato, dimetilacetammide, N-metilpirrolidone, N-idrossietilpirrolidone, polivinilpirrolidone, idrossipropilmetilcellulosa, idrossipropil ciclodestrine, etanolo, glicole polietilenico 200-100, glicofurolo, transcutolo, glicole propilenico e dimetil isosorbide. Solubilizzanti particolarmente preferiti includono sorbitolo, glicerolo, triacetina, alcol etilico, PEG-400, glicofurolo e glicole propilenico.

[00520] La quantità di solubilizzante che può essere inclusa non è particolarmente limitata. La quantità di un dato solubilizzante può essere limitata a una quantità biologicamente accettabile, che può essere facilmente determinata da un tecnico del ramo. In alcune circostanze, può essere vantaggioso includere quantità di solubilizzanti

ben superiori a quantità biologicamente accettabili, per esempio, per massimizzare la concentrazione del farmaco, il solubilizzante in eccesso venendo rimosso prima di fornire la composizione a un paziente usando tecniche convenzionali, come distillazione o evaporazione. Pertanto, se presente, il solubilizzante può essere in un rapporto in peso di 10%, 25%, 50%, 100%, o fino a circa 200% in peso, in base al peso combinato del farmaco, e altri eccipienti. Se desiderato, possono essere usate anche quantità molto piccole di solubilizzante, come 5%, 2%, 1% o anche meno. Tipicamente, il solubilizzante può essere presente in una quantità da circa 1% a circa 100%, più tipicamente da circa 5% a circa 25% in peso.

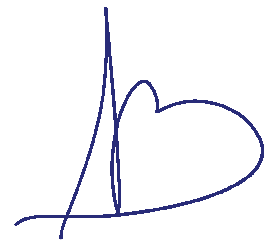
[00521] La composizione può includere, inoltre, uno o più additivi ed eccipienti farmaceuticamente accettabili. Tali additivi ed eccipienti includono, senza limitazione, deadesivanti, agenti antischiuma, agenti tamponanti, polimeri, antiossidanti, conservanti, agenti chelanti, viscomodulatori, tonicizzanti, aromatizzanti, coloranti, odoranti, opacizzanti, agenti di sospensione, leganti, cariche, plastificanti, lubrificanti e loro miscele.

[00522] In aggiunta, nella composizione può essere incorporato un acido o una base per facilitare la lavorazione, per potenziare la stabilità o per altri motivi. Esempi di basi farmaceuticamente accettabili includono amminoacidi, esteri di amminoacidi, idrossido di ammonio, idrossido di potassio, idrossido di sodio, idrogenocarbonato di sodio, idrossido di alluminio, carbonato di calcio, idrossido di magnesio,



silicato di magnesio alluminio, silicato di alluminio sintetico, idrocalcite sintetica, idrossido di magnesio alluminio, diisopropiletilammina, etanolammina, etilendiammina, trietanolammina, trietilammina, triisopropanolammina, trimetilammina, e tris(idrossimetil)amminometano (TRIS). Sono adatte anche basi che sono sali di un acido farmaceuticamente accettabile, come acido acetico, acido acrilico, acido adipico, acido alginico, acido alcansolfonico, amminoacidi, acido ascorbico, acido benzoico, acido borico, acido butirrico, acido carbonico, acido citrico, acidi grassi, acido formico, acido fumarico, acido gluconico, acido idrochinosolfonico, acido isoascorbico, acido lattico, acido maleico, acido ossalico, acido para-bromofenilsolfonico, acido propionico, acido p-toluensolfonico, acido salicilico, acido stearico, acido succinico, acido tannico, acido tartarico, acido tioglicolico, acido toluensolfonico, e acido urico. Possono essere usati sali di acidi poliprotici, come fosfato di sodio, idrogenofosfato di disodio e diidrogenofosfato di sodio. Quando la base è un sale, il catione può essere un qualsiasi catione conveniente e farmaceuticamente accettabile, come ammonio, metalli alcalini e metalli alcalino-terrosi. Esempi possono includere sodio, potassio, litio, magnesio, calcio e ammonio.

[00523] Acidi adatti sono acidi organici o inorganici farmaceuticamente accettabili. Esempi di acidi inorganici adatti includono acido cloridrico, acido bromidrico, acido iodidrico, acido solforico, acido nitrico, acido borico, e acido fosforico. Esempi di acidi



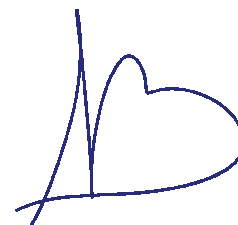
organici adatti includono acido acetico, acido acrilico, acido adipico, acido alginico, acidi alcansolfonici, amminoacidi, acido ascorbico, acido benzoico, acido borico, acido butirrico, acido carbonico, acido citrico, acidi grassi, acido formico, acido fumarico, acido gluconico, acido idrochinosolfonico, acido isoascorbico, acido lattico, acido maleico, acido metansolfonico, acido ossalico, acido para-bromofenilsolfonico, acido propionico, acido p-toluensolfonico, acido salicilico, acido stearico, acido succinico, acido tannico, acido tartarico, acido tioglicolico, acido toluensolfonico e acido urico.

Composizioni farmaceutiche per iniezione

[00524] In forme di realizzazione selezionate, l'invenzione fornisce una composizione farmaceutica per l'uso nel trattamento del cancro per iniezione contenente la combinazione di un inibitore di BCL-2 che è venetoclax e un inibitore di BTK di Formula (XVIII) più facoltativamente inibitori di PI3K e JAK-2 e un eccipiente farmaceutico adatto per iniezione. Componenti e quantità di agenti nelle composizioni sono come descritti nel presente documento.

[00525] Le forme in cui le composizioni per l'uso nella presente invenzione possono essere incorporate per la somministrazione mediante iniezione includono sospensioni acquose o oleose, o emulsioni, con olio di sesamo, olio di mais, olio di semi di cotone, o olio di arachidi, nonché elisir, mannitolo, destrosio, o una soluzione acquosa sterile, e veicoli farmaceutici simili.

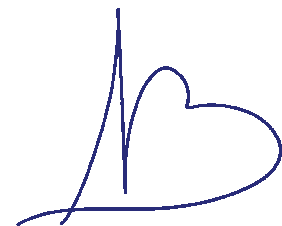
[00526] Soluzioni acquose in soluzione salina sono anche



convenzionalmente usate per iniezione. Possono anche essere impiegati etanolo, glicerolo, glicole propilenico e glicole polietilenico liquido (e loro miscele adatte), derivati di ciclodestrina e oli vegetali. La fluidità appropriata può essere mantenuta per esempio mediante l'uso di un rivestimento, quale lecitina, per il mantenimento della granulometria richiesta nel caso di dispersione e mediante l'uso di tensioattivi. La prevenzione dell'azione di microorganismi può essere realizzata mediante vari agenti antibatterici e antifungini, ad esempio parabeni, clorobutanolo, fenolo, acido sorbico e timerosal.

[00527] Soluzioni iniettabili sterili sono preparate incorporando la combinazione di un inibitore di BCL-2 che è venetoclax e un inibitore di BTK di Formula (XVIII) più facoltativamente inibitori di PI3K e JAK-2 nelle quantità richieste nel solvente appropriato con vari altri ingredienti come elencati sopra, come richiesto, seguito da sterilizzazione mediante filtrazione. In generale, le dispersioni vengono preparate incorporando i vari principi attivi sterilizzati in un veicolo sterile che contiene il mezzo di dispersione basico e gli altri ingredienti necessari tra quelli elencati sopra. Nel caso di polveri sterili per la preparazione di soluzioni iniettabili sterili, alcuni metodi di preparazione desiderabili sono tecniche di essiccazione sottovuoto e liofilizzazione che forniscono una polvere del principio attivo più qualsiasi ingrediente desiderato aggiuntivo da una sua soluzione precedentemente sterilizzata mediante filtrazione.

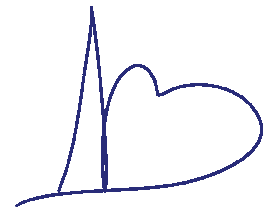
Composizioni farmaceutiche per rilascio topico



[00528] In alcune forme di realizzazione, l'invenzione fornisce una composizione farmaceutica per l'uso nel trattamento del cancro per il rilascio transdermico contenente la combinazione di un inibitore di BCL-2 che è venetoclax e un inibitore di BTK di Formula (XVIII) più facoltativamente inibitori di PI3K e JAK-2 e un eccipiente farmaceutico adatto per il rilascio transdermico.

[00529] Composizioni per l'uso nella presente invenzione possono essere formulate in preparazioni in forme solide, semi-solide o liquide adatte per la somministrazione locale o topica, come gel, gelatine idrosolubili, creme, lozioni, sospensioni, schiume, polveri, impasti, unguenti, soluzioni, oli, paste, supposte, spray, emulsioni, soluzioni saline, soluzioni a base di dimetilsolfossido (DMSO). In generale, veicolanti con densità più elevate sono in grado di fornire un'area con un'esposizione prolungata ai principi attivi. Al contrario, una formulazione in soluzione può fornire un'esposizione più immediata del principio attivo all'area scelta.

[00530] Le composizioni farmaceutiche possono anche comprendere veicolanti o eccipienti in fase solida o gel adatti, che sono composti che consentono una penetrazione aumentata di, o assistono nel rilascio di, molecole terapeutiche attraverso la barriera di permeabilità dello strato corneo della pelle. Vi sono molte di queste molecole potenziatrici di penetrazione note ai tecnici del ramo della formulazione topica. Esempi di tali veicolanti ed eccipienti includono, umettanti (ad esempio, urea), glicoli (ad esempio, glicole propilenico),



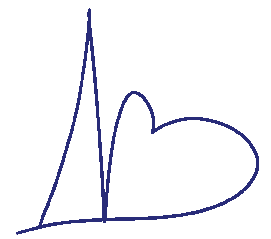
alcoli (ad esempio, etanolo), acidi grassi (ad esempio, acido oleico), tensioattivi (ad esempio, isopropil miristato e sodio lauril solfato), pirrolidoni, glicerolo monolaurato, solfossidi, terpeni (ad esempio, mentolo), ammine, ammidi, alcani, alcanoli, acqua, carbonato di calcio, fosfato di calcio, vari zuccheri, amidi, derivati di cellulosa, gelatina e polimeri come glicoli polietilenici.

[00531] Un'altra formulazione esemplificativa per l'uso nella presente invenzione impiega dispositivi di rilascio transdermico ("cerotti"). Tali cerotti transdermici possono essere usati per fornire infusione continua o discontinua della combinazione di un inibitore di BCL-2 che è venetoclax e un inibitore di BTK di Formula (XVIII) più facoltativamente inibitori di PI3K e JAK-2 in quantità controllate, con o senza un altro agente.

[00532] La costruzione e l'uso di cerotti transdermici per il rilascio di agenti farmaceutici è ben noto nell'arte. Si vedano, ad esempio, i brevetti U.S. N. 5,023,252; 4,992,445 e 5,001,139. Tali cerotti possono essere costruiti per il rilascio continuo, pulsatile o a richiesta di agenti farmaceutici.

Altre composizioni farmaceutiche

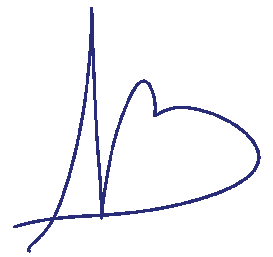
[00533] Le composizioni farmaceutiche possono anche essere preparate da composizioni descritte nel presente documento e uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili adatti per la somministrazione sublinguale, buccale, rettale, intraossea, intraoculare, intranasale, epidurale o intraspinale. Preparazioni per tali composizioni



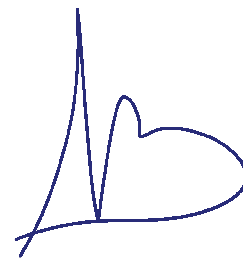
farmaceutiche sono ben note nell'arte. Si veda, per esempio, Anderson, et al. ed., Handbook of Clinical Drug Data, decima edizione, McGraw-Hill, 2002; e Pratt e Taylor, ed., Principles of Drug Action, terza edizione, Churchill Livingstone, N.Y., 1990.

[00534] La somministrazione della combinazione di un inibitore di BCL-2 che è venetoclax e un inibitore di BTK di Formula (XVIII) più facoltativamente inibitori di PI3K e JAK-2 o della composizione farmaceutica di questi composti può essere effettuata mediante qualsiasi metodo che consenta il rilascio dei composti nel sito di azione. Questi metodi includono vie orali, vie intraduodenali, iniezione parenterale (inclusa endovenosa, intraarteriosa, sottocutanea, intramuscolare, intravascolare, intraperitoneale o infusione), topica (ad esempio, applicazione transdermica), somministrazione rettale, attraverso rilascio locale mediante catetere o stent o attraverso inalazione. La combinazione di composti può anche essere somministrata per via intraadiposa o intratecale.

[00535] Le composizioni per l'uso nell'invenzione possono anche essere rilasciate attraverso un dispositivo impregnato o rivestito come uno stent, per esempio, o un polimero cilindrico inserito nell'arteria. Tale metodo di somministrazione può, per esempio, aiutare nella prevenzione o nel miglioramento della restenosi in seguito a procedure come angioplastica con palloncino. Senza essere vincolati dalla teoria, i composti per l'uso nell'invenzione possono rallentare o inibire la migrazione e la proliferazione di cellule muscolari lisce nella

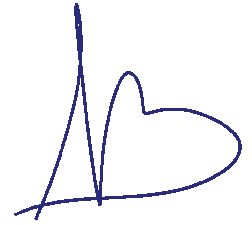


parete arteriosa che contribuiscono alla restenosi. Un composto per l'uso nell'invenzione può essere somministrato, per esempio, mediante rilascio locale dai puntoni di uno stent, da un innesto di stent, da innesti, o dalla copertura o guaina di uno stent. In alcune forme di realizzazione, un composto per l'uso nell'invenzione è miscelato con una matrice. Tale matrice può essere una matrice polimerica e può servire per legare il composto allo stent. Matrici polimeriche adatte per tale uso, includono, per esempio, poliesteri o copoliesteri a base di lattone come polilattide, policaprolattonglicolide, poliortoesteri, polianidridi, poliamminoacidi, polisaccaridi, polifosfazeni, copolimeri di poli(etero-estere) (per esempio PEO-PLLA); polidimetilsilossano, poli(etilenvinilacetato), polimeri o copolimeri a base di acrilato (ad esempio, poliidrossietil metilmetacrilato, polivinil pirrolidinone), polimeri fluorurati come politetrafluoroetilene ed esteri di cellulosa. Matrici adatte possono essere non degradanti o possono degradarsi nel tempo, rilasciando il composto o i composti. La combinazione di un inibitore di BCL-2 che è venetoclax e un inibitore di BTK di Formula (XVIII) più facoltativamente inibitori di PI3K e JAK-2 può essere applicata alla superficie dello stent mediante vari metodi come rivestimento per immersione/rotazione, rivestimento a spruzzo, rivestimento per immersione e/o rivestimento con spazzola. I composti possono essere applicati in un solvente e il solvente può essere lasciato evaporare, formando così uno strato di composto sullo stent. In alternativa, il composto può essere posizionato nel corpo dello stent o innesto, per esempio in microcanali o micropori. Quando impiantato, il



composto si diffonde fuori dal corpo dello stent per entrare in contatto con la parete arteriosa. Tali stent possono essere preparati immergendo uno stent fabbricato per contenere tali micropori o microcanali in una soluzione del composto per l'uso nell'invenzione in un solvente adatto, seguito da evaporazione del solvente. Il farmaco in eccesso sulla superficie dello stent può essere rimosso tramite un ulteriore breve lavaggio con solvente. In ancora altre forme di realizzazione, i composti per l'uso nell'invenzione possono essere legati in modo covalente a uno stent o innesto. Può essere usato un linker covalente che si degrada *in vivo*, portando al rilascio del composto per l'uso nell'invenzione. Qualsiasi legame bio-labile può essere usato per tale scopo, come legami estere, ammidi o anidride. La combinazione di un inibitore di BCL-2 che è venetoclax e un inibitore di BTK di Formula (XVIII) più facoltativamente inibitori di PI3K e JAK-2 può inoltre essere somministrata per via intravascolare da un palloncino usato durante l'angioplastica. La somministrazione extravascolare della combinazione di un inibitore di BCL-2 che è venetoclax e un inibitore di BTK di Formula (XVIII) più facoltativamente inibitori di PI3K e JAK-2 tramite il pericardio o tramite applicazione avventizia di formulazioni per l'uso nell'invenzione può anche essere eseguita per diminuire la restenosi.

[00536] Forme di somministrazione parenterale esemplificative includono soluzioni o sospensioni del composto attivo in soluzioni acquose sterili, per esempio, soluzioni di glicole propilenico o destrosio acquose. Tali forme di dosaggio possono essere opportunamente



tamponate, se desiderato.

[00537] L'invenzione fornisce anche kit per l'uso nel trattamento del cancro. I kit includono un inibitore di BCL-2 che è venetoclax e un inibitore di BTK di Formula (XVIII) più facoltativamente inibitori di PI3K e JAK-2 da soli o in combinazione in una confezione adatta, e materiale scritto (per esempio sotto forma di un foglietto illustrativo o etichetta) che può includere istruzioni per l'uso, discussione di studi clinici ed elenco di effetti collaterali. Tali kit possono anche includere informazioni come riferimenti di letteratura scientifica, foglietti illustrativi, risultati di sperimentazioni cliniche e/o sommari di questi, che indicano o stabiliscono le attività e/o i vantaggi della composizione e/o che descrivono il dosaggio, la somministrazione, gli effetti collaterali, le interazioni con i farmaci, o altre informazioni utili agli operatori sanitari. Tali informazioni possono basarsi sui risultati di vari studi, per esempio studi che usano animali da esperimento, che comportano modelli in vivo, e studi basati su prove cliniche su uomo. Il kit può inoltre contenere un altro agente. In forme di realizzazione selezionate, l'inibitore di BCL-2 che è venetoclax e un inibitore di BTK di Formula (XVIII) più facoltativamente gli inibitori di PI3K e JAK-2 e l'agente sono forniti come composizioni separate in contenitori separati all'interno del kit. In forme di realizzazione selezionate, l'inibitore di BCL-2 che è venetoclax e un inibitore di BTK di Formula (XVIII) più facoltativamente gli inibitori di PI3K e JAK-2 e l'agente sono forniti come una singola composizione all'interno di un contenitore nel kit. Confezioni adatte e



articoli aggiuntivi per l'uso (ad esempio, misurino per preparazioni liquide, involucro di lamina per ridurre al minimo l'esposizione all'aria) sono noti nell'arte e possono essere inclusi nel kit. I kit descritti nel presente documento possono essere forniti, commercializzati e/o promossi agli addetti sanitari inclusi medici, infermieri, farmacisti e redattori istituzionali di prontuari. I kit possono anche, in forme di realizzazione selezionate, essere commercializzati direttamente al consumatore.

Dosaggi e regimi posologici

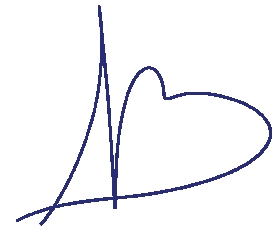
[00538] Le quantità della combinazione di un inibitore di BCL-2 che è venetoclax e un inibitore di BTK di Formula (XVIII) più facoltativamente inibitori di PI3K e JAK-2 somministrati dipenderanno dal mammifero che viene trattato, dalla gravità del disturbo o condizione, dalla velocità di somministrazione, dalla disposizione dei composti e dalla discrezionalità del medico prescrivente. Tuttavia, un dosaggio efficace è nell'intervallo da circa 0,001 a circa 100 mg per kg di peso corporeo al giorno, come da circa 1 a circa 35 mg/kg/giorno in dosi singole o suddivise. Per un essere umano di 70 kg, questo potrebbe equivalere a circa 0,05-7 g/giorno, come da circa 0,05 a circa 2,5 g/giorno. In alcuni casi, livelli di dosaggio inferiori al limite minimo dell'intervallo summenzionato possono essere più che adeguati, mentre negli altri casi possono essere impiegate dosi anche maggiori senza provocare alcun effetto collaterale dannoso, per esempio, suddividendo tali dosi più grandi in diverse piccole dosi per la somministrazione



nell'arco dell'intera giornata.

[00539] In forme di realizzazione selezionate, la combinazione di un inibitore di BCL-2 che è venetoclax e un inibitore di BTK di Formula (XVIII) più facoltativamente inibitori di PI3K e JAK-2 è somministrata in una singola dose. Tipicamente, tale somministrazione sarà mediante iniezione, per esempio, iniezione endovenosa, al fine di introdurre gli agenti rapidamente. Tuttavia, altre vie possono essere usate come appropriato. Una singola dose della combinazione degli inibitori di PI3K e BTK può anche essere usata per il trattamento di una condizione acuta.

[00540] In forme di realizzazione selezionate, la combinazione di un inibitore di BCL-2 che è venetoclax e un inibitore di BTK di Formula (XVIII) più facoltativamente inibitori di PI3K e JAK-2 è somministrata in dosi multiple. Il dosaggio può essere circa una volta, due volte, tre volte, quattro volte, cinque volte, sei volte o più di sei volte al giorno. Il dosaggio può essere circa una volta al mese, una volta ogni due settimane, una volta alla settimana o una volta ogni due giorni. In altre forme di realizzazione, la combinazione di un inibitore di BCL-2 che è venetoclax e un inibitore di BTK di Formula (XVIII) più facoltativamente inibitori di PI3K e JAK-2 è somministrata da circa una volta al giorno a circa 6 volte al giorno. In un'altra forma di realizzazione la somministrazione della combinazione di un inibitore di BCL-2 che è venetoclax e un inibitore di BTK di Formula (XVIII) più facoltativamente inibitori di PI3K e JAK-2 continua per meno di circa 7 giorni. In ancora



un'altra forma di realizzazione, la somministrazione continua per più di circa 6, 10, 14, 28 giorni, due mesi, sei mesi o un anno. In alcuni casi, il dosaggio continuo viene ottenuto e mantenuto finché necessario.

[00541] La somministrazione degli agenti per l'uso nell'invenzione può continuare finché necessario. In forme di realizzazione selezionate, la combinazione di un inibitore di BCL-2 che è venetoclax e un inibitore di BTK di Formula (XVIII) più facoltativamente inibitori di PI3K e JAK-2 è somministrata per più di 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, o 28 giorni. In alcune forme di realizzazione, la combinazione di un inibitore di BCL-2 che è venetoclax e un inibitore di BTK di Formula (XVIII) più facoltativamente inibitori di PI3K e JAK-2 è somministrata per meno di 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o 1 giorno. In forme di realizzazione selezionate, la combinazione di un inibitore di BCL-2 che è venetoclax e un inibitore di BTK di Formula (XVIII) più facoltativamente inibitori di PI3K e JAK-2 gli inibitori di PI3K, BCL-2, JAK-2, e/o BTK è somministrata cronicamente su base continuativa, ad esempio, per il trattamento di effetti cronici.

[00542] Una quantità efficace della combinazione di un inibitore di BCL-2 che è venetoclax e un inibitore di BTK di Formula (XVIII) più facoltativamente inibitori di PI3K e JAK-2 può essere somministrata in dosi singole o multiple mediante qualsiasi delle modalità di somministrazione accettate di agenti aventi utilità simili, incluse vie rettali, buccali, intranasali e transdermiche, mediante iniezione intra-arteriosa, per via endovenosa, intraperitoneale, parenterale,



intramuscolare, sottocutanea, orale, topica, o come inalante.

**Uso nel trattamento di cancro, inclusi cancro tumorali solidi,
e altre malattie**

[00543] In forme di realizzazione selezionate, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit descritti nel presente documento per l'uso nel trattamento di un disturbo iperproliferativo in un mammifero

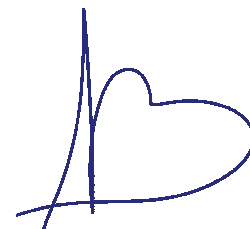
[00544] In forme di realizzazione selezionate, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit descritti nel presente documento per l'uso nel trattamento di un disturbo iperproliferativo in un mammifero selezionato dal gruppo costituito da cancro della vescica, carcinoma a cellule squamose incluso cancro della testa e del collo, adenocarcinoma duttale pancreatico (PDA), cancro pancreatico, carcinoma del colon, carcinoma mammario, cancro al seno, fibrosarcoma, mesotelioma, carcinoma a cellule renali, carcinoma polmonare, cancro della prostata, cancro coloretale, cancro ovarico, leucemia mieloide acuta, cancro del timo, cancro del cervello, cancro a cellule squamose, cancro della pelle, cancro degli occhi, retinoblastoma, melanoma, melanoma intraoculare, cancro della cavità orale e orofaringeo, cancro gastrico, cancro dello stomaco, cancro della cervice, cancro della testa e del collo, cancro renale, cancro del rene, cancro del fegato, cancro ovarico, cancro della prostata, cancro coloretale, cancro esofageo, cancro testicolare, cancro ginecologico, cancro della tiroide, cancro correlati alla sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) (ad

esempio, linfoma e sarcoma di Kaposi), cancri indotti da virus come carcinoma cervicale (papillomavirus umano), malattia linfoproliferativa a cellule B e carcinoma nasofaringeo (virus di Epstein-Barr), sarcoma di Kaposi e linfomi primitivi effusivi (herpesvirus del sarcoma di Kaposi), carcinoma epatocellulare (virus dell'epatite B e dell'epatite C), e leucemie a cellule T (virus-1 della leucemia a cellule T umana), glioblastoma, tumori esofagei, neoplasie ematologiche, cancro del polmone non a piccole cellule, leucemia mielocitica cronica, linfoma diffuso a grandi cellule B (inclusi sottotipi di cellule B attivate (ABC) e di cellule B del centro germinale (GCB)), tumore esofageo, linfoma del centro follicolare, tumore della testa e del collo, infezione da virus dell'epatite C, carcinoma epatocellulare, malattia di Hodgkin, cancro del colon metastatico, mieloma multiplo, linfoma non Hodgkin, linfoma non Hodgkin indolente, tumore ovarico, tumore del pancreas, carcinoma a cellule renali, cancro del polmone a piccole cellule, melanoma allo stadio IV, leucemia linfocitica cronica, leucemia linfoblastica acuta a cellule B (ALL), ALL a cellule B mature, linfoma follicolare, linfoma mantellare e linfoma di Burkitt.

[00545] In forme di realizzazione selezionate, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit per l'uso nel trattamento di un cancro tumorale solido, in cui la dose è efficace per inibire la segnalazione tra le cellule tumorali solide e almeno un microambiente selezionato dal gruppo costituito da macrofagi, monociti, mastociti, cellule T helper, cellule T citotossiche, cellule T regolatorie, cellule



natural killer, cellule soppressorie di derivazione mieloide, cellule B regolatorie, neutrofili, cellule dendritiche e fibroblasti. In forme di realizzazione selezionate, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit come descritto nel presente documento per l'uso nel trattamento di cancro pancreatico, cancro al seno, cancro ovarico, melanoma, cancro del polmone, cancro della testa e del collo, e cancro coloretale, in cui la dose è efficace per inibire la segnalazione tra le cellule tumorali solide e almeno un microambiente selezionato dal gruppo costituito da macrofagi, monociti, mastociti, cellule T helper, cellule T citotossiche, cellule T regolatorie, cellule natural killer, cellule soppressorie di derivazione mieloide, cellule B regolatorie, neutrofili, cellule dendritiche, e fibroblasti. L'efficacia delle combinazioni di composti descritti nel presente documento nel trattamento, nella prevenzione e/o nella gestione delle malattie o dei disturbi indicati può essere testata usando vari modelli noti nell'arte. Per esempio, modelli per determinare l'efficacia di trattamenti per il cancro pancreatico sono descritti in Herreros-Villanueva, et al. World J. Gastroenterol. 2012,18, 1286-1294. Modelli per determinare l'efficacia di trattamenti per il cancro al seno sono descritti, ad esempio, in Fantozzi, Breast Cancer Res. 2006, 8, 212. Modelli per determinare l'efficacia di trattamenti per il cancro ovarico sono descritti, ad esempio, in Mullany, et al., Endocrinology 2012, 153, 1585-92; e Fong, et al., J. Ovarian Res. 2009, 2, 12. Modelli per determinare l'efficacia di trattamenti per il melanoma sono descritti, ad esempio, in Damsky, et al., Pigment Cell & Melanoma



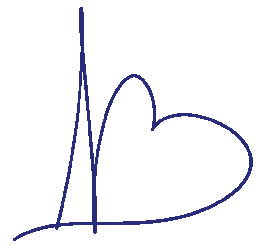
Res. 2010, 23, 853-859. Modelli per determinare l'efficacia di trattamenti per il cancro del polmone sono descritti ad esempio in Meuwissen, et al., Genes & Development, 2005, 19, 643-664. Modelli per determinare l'efficacia di trattamenti per il cancro del polmone sono descritti, ad esempio, in Kim, Clin. Exp. Otorhinolaryngol. 2009, 2, 55-60; e Sano, Head Neck Oncol. 2009, 1, 32. Modelli per determinare l'efficacia di trattamenti per il cancro coloretale, incluso il modello CT26, sono descritti di seguito negli esempi.

[00546]

Uso nel trattamento di pazienti sensibili a eventi emorragici

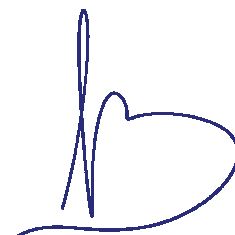
[00547] In forme di realizzazione selezionate, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit come descritti nel presente documento per l'uso nel trattamento di un cancro in un essere umano sensibile a eventi emorragici. In alcune forme di realizzazione, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit come descritto nel presente documento per l'uso nel trattamento del cancro in un essere umano intollerante a ibrutinib.

[00548] In forme di realizzazione selezionate, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit come descritti nel presente documento per l'uso nel trattamento di un cancro in un essere umano sensibile a eventi emorragici, in cui il cancro è selezionato dal gruppo costituito da cancro della vescica, carcinoma a cellule squamose incluso cancro della testa e del collo, adenocarcinoma duttale pancreatico (PDA), cancro pancreatico, carcinoma del colon, carcinoma



mammario, cancro al seno, fibrosarcoma, mesotelioma, carcinoma a cellule renali, carcinoma polmonare, tioma, cancro della prostata, cancro coloretale, cancro ovarico, leucemia mieloide acuta, cancro del timo, cancro del cervello, cancro a cellule squamose, cancro della pelle, cancro dell'occhio, retinoblastoma, melanoma, melanoma intraoculare, cancro della cavità orale e orofaringeo, cancro gastrico, cancro dello stomaco, cancro della cervice, cancro della testa e del collo, cancro renale, cancro del rene, cancro del fegato, cancro ovarico, cancro della prostata, cancro coloretale, cancro esofageo, cancro testicolare, cancro ginecologico, cancro della tiroide, cancri correlati alla sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) (ad esempio, linfoma e sarcoma di Kaposi), cancro indotto da virus, glioblastoma, tumori esofagei, neoplasie ematologiche, cancro del polmone non a piccole cellule, leucemia mielocitica cronica, linfoma diffuso a grandi cellule B, tumore dell'esofago, linfoma del centro follicolare, tumore della testa e del collo, infezione da virus dell'epatite C, carcinoma epatocellulare, malattia di Hodgkin, cancro del colon metastatico, mieloma multiplo, linfoma non Hodgkin, linfoma non Hodgkin indolente, tumore ovarico, tumore del pancreas, carcinoma a cellule renali, cancro del polmone a piccole cellule, melanoma allo stadio IV, leucemia linfocitica cronica, leucemia linfoblastica acuta a cellule B (ALL), ALL a cellule B mature, linfoma follicolare, linfoma mantellare, e linfoma di Burkitt.

[00549] In forme di realizzazione selezionate, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit come descritto nel presente



documento per l'uso nel trattamento di un cancro in un essere umano sensibile a trombosi mediata da piastrine.

[00550] In forme di realizzazione selezionate, l'inibitore di BTK di Formula (XVIII) e il principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico sono somministrati sequenzialmente. In forme di realizzazione selezionate, l'inibitore di BTK di Formula (XVIII) e il principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico sono somministrati contemporaneamente. In forme di realizzazione selezionate, l'inibitore di BTK di Formula (XVIII) è somministrato prima del principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico. In forme di realizzazione selezionate, l'inibitore di BTK di Formula (XVIII) è somministrato dopo il principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico. In forme di realizzazione selezionate, un inibitore di BCL-2 che è venetoclax è co-somministrato con l'inibitore di BTK di Formula (XVIII) e il principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico allo stesso tempo o in tempi diversi.

[00551] Principi attivi farmaceutici antiplastrinici e anticoagulanti selezionati per l'uso nella presente invenzione includono inibitori della cicloossigenasi (ad esempio, aspirina), inibitori del recettore dell'adenosina difosfato (ADP) (ad esempio, clopidogrel e ticlopidina), inibitori della fosfodiesterasi (ad esempio, cilostazolo), inibitori della glicoproteina IIb/IIIa (ad esempio, abciximab, eptifibatide e tirofiban), inibitori della ricaptazione di adenosina (ad esempio, dipiridamolo) e acido acetilsalicilico (aspirina). In altre forme di realizzazione, esempi di

principi attivi farmaceutici antiplastrinici per l'uso nella presente invenzione includono anagrelide, aspirina/dipiridamolo a rilascio prolungato, cilostazolo, clopidogrel, dipiridamolo, prasugrel, ticagrelor, ticlopidina, vorapaxar, tirofiban HCl, eptifibatide, abciximab, argatroban, bivalirudina, dalteparina, desirudina, enoxaparina, fondaparinux, eparina, lepirudina, apixaban, dabigatran etexilato mesilato, rivaroxaban e warfarin.

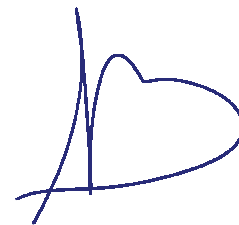
[00552] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit come descritti nel presente documento per l'uso nel trattamento di un cancro comprendenti una dose terapeuticamente efficace di un principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico, in cui il principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico è selezionato dal gruppo costituito da acenocumarolo, anagrelide, anagrelide cloridrato, abciximab, aloxiprina, antitrombina, apixaban, argatroban, aspirina, aspirina con dipiridamolo a rilascio prolungato, beraprost, betrixaban, bivalirudina, carbasalato calcico, cilostazol, clopidogrel, clopidogrel bisolfato, cloricromen, dabigatran etexilato, darexaban, dalteparina, dalteparina sodica, defibrotide, dicumarolo, difenadione, dipiridamolo, ditazolo, desirudina, edoxaban, enoxaparina, enoxaparina sodica, eptifibatide, fondaparinux, fondaparinux sodico, eparina, eparina sodica, eparina calcica, idraparinux, idraparinux sodico, iloprost, indobufene, lepirudina, eparina a basso peso molecolare, melagatran, nadroparina, otamixaban, parnaparina, fenindione, fenprocumone, prasugrel, picotamide,

prostaciclina, ramatroban, reviparina, rivaroxaban, sulodexide, terutroban, terutroban sodico, ticagrelor, ticlopidina, ticlopidina, cloridrato, tinzaparina, tinzaparina sodica, tirofiban, tirofiban cloridrato, treprostnil, treprostnil sodico, triflusal, vorapaxar, warfarin, warfarin sodico, ximelagatran, loro sali e loro combinazioni.

[00553] In forme di realizzazione selezionate, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit come descritti nel presente documento per l'uso nel trattamento di un cancro in un essere umano sensibile a trombosi mediata da piastrine.

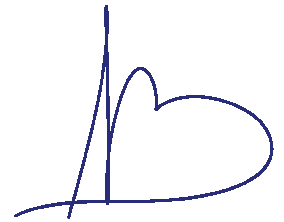
[00554] In forme di realizzazione selezionate, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit come descritti nel presente documento per l'uso nel trattamento di un cancro in un essere umano con una storia di trombosi comprendenti un agente anticoagulante o antiplastrinico, in cui l'agente anticoagulante o antiplastrinico è selezionato dal gruppo costituito da clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, ticlopidina, warfarin, acenocumarolo, dicumarolo, fenprocumone, eparina, eparina a basso peso molecolare, fondaparinux, e idraparinux.

[00555] In forme di realizzazione selezionate, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit come descritti nel presente documento per l'uso nel trattamento di un cancro in un essere umano sensibile a trombosi mediata da piastrine in cui il cancro è selezionato dal gruppo costituito da cancro della vescica, carcinoma a cellule squamose incluso cancro della testa e del collo, adenocarcinoma duttale pancreatico (PDA), cancro pancreatico, carcinoma del colon,



carcinoma mammario, cancro al seno, fibrosarcoma, mesotelioma, carcinoma a cellule renali, carcinoma polmonare, tioma, cancro della prostata, cancro coloretale, cancro ovarico, leucemia mieloide acuta, cancro del timo, cancro del cervello, cancro a cellule squamose, cancro della pelle, cancro dell'occhio, retinoblastoma, melanoma, melanoma intraoculare, cancro della cavità orale e orofaringeo, cancro gastrico, cancro dello stomaco, cancro della cervice, cancro della testa e del collo, cancro renale, cancro del rene, cancro del fegato, cancro ovarico, cancro della prostata, cancro coloretale, cancro esofageo, cancro testicolare, cancro ginecologico, cancro della tiroide, cancri correlati alla sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) (ad esempio, linfoma e sarcoma di Kaposi), cancro indotto da virus, glioblastoma, tumori esofagei, neoplasie ematologiche, cancro del polmone non a piccole cellule, leucemia mielocitica cronica, linfoma diffuso a grandi cellule B, tumore dell'esofago, linfoma del centro follicolare, tumore della testa e del collo, infezione da virus dell'epatite C, carcinoma epatocellulare, malattia di Hodgkin, cancro del colon metastatico, mieloma multiplo, linfoma non Hodgkin, linfoma non Hodgkin indolente, tumore ovarico, tumore del pancreas, carcinoma a cellule renali, cancro del polmone a piccole cellule, melanoma allo stadio IV, leucemia linfocitica cronica, leucemia linfoblastica acuta a cellule B (ALL), ALL a cellule B mature, linfoma follicolare, linfoma mantellare, e linfoma di Burkitt.

[00556] Agenti antiplastrinici e anticoagulanti preferiti per l'uso nella presente invenzione includono, inibitori della cicloossigenasi (ad



esempio, aspirina), inibitori del recettore dell'adenosina difosfato (ADP) (ad esempio, clopidogrel e ticlopidina), inibitori della fosfodiesterasi (ad esempio, cilostazolo), inibitori della glicoproteina IIb/IIIa (ad esempio, abciximab, eptifibatide e tirofiban), inibitori della ricaptazione di adenosina (ad esempio, dipiridamolo) e acido acetilsalicilico (aspirina). In altre forme di realizzazione, esempi di agenti antiplastrinici per l'uso nella presente invenzione includono anagrelide, aspirina/dipiridamolo a rilascio prolungato, cilostazolo, clopidogrel, dipiridamolo, prasugrel, ticagrelor, ticlopidina, vorapaxar, tirofiban HCl, eptifibatide, abciximab, argatroban, bivalirudina, dalteparina, desirudina, enoxaparina, fondaparinux, eparina, lepirudina, apixaban, dabigatran etexilato mesilato, rivaroxaban e warfarin.

Combinazioni di inibitori di BTK, inibitori di PI3K, inibitori di JAK-2 e/o inibitori di BCL-2 con anticorpi anti-CD20

[00557] Le combinazioni, composizioni e kit come descritti nel presente documento per l'uso nel trattamento del cancro possono anche essere co-somministrati in modo sicuro con anticorpi immunoterapeutici come gli anticorpi anti-CD20 rituximab, obinutuzumab, ofatumumab, veltuzumab, tositumomab, e ibritumomab, e/o loro frammenti leganti l'antigene, derivati, coniugati, varianti e complessi marcati con radioisotopi, che possono essere dati da soli o con principi attivi farmaceutici chemioterapici convenzionali come quelli descritti nel presente documento. L'antigene CD20 (chiamato anche antigene di differenziazione limitato ai linfociti B umani, Bp35, o B1) si

trova sulla superficie di linfociti "pre-B" e B maturi normali, inclusi linfociti B maligni. Nadler, et al., J. Clin. Invest. 1981, 67, 134-40; Stashenko, et al., J. Immunol. 1980, 139, 3260-85. L'antigene CD20 è una proteina integrale di membrana glicosilata con un peso molecolare di circa 35 kD. Tedder, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1988, 85, 208-12. CD20 è espresso anche sulla maggior parte delle cellule di linfoma non Hodgkin a cellule B, ma non si trova su cellule staminali ematopoietiche, cellule pro-B, plasmacellule normali o altri tessuti normali. Anticorpi anti-CD20 sono attualmente usati come terapie per molte neoplasie ematologiche maligne, tra cui NHL indolente, NHL aggressivo e CLL/SLL. Lim, et. al., Haematologica 2010, 95, 135-43; Beers, et. al., Sem. Hematol. 2010, 47, 107-14; e Klein, et al., mAbs 2013, 5, 22-33.

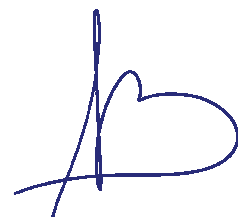
[00558] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit come descritti nel presente documento per l'uso nel trattamento di una neoplasia ematologica maligna comprendenti inoltre un anticorpo anti-CD20, in cui l'anticorpo anti-CD20 è un anticorpo monoclonale o un suo frammento legante l'antigene, derivato, coniugato, variante o complesso marcato con radioisotopi. In una forma di realizzazione, l'anticorpo anti-CD20 è selezionato tra un anticorpo chimerico, un anticorpo umanizzato e un anticorpo umano o un suo frammento legante l'antigene, derivato, coniugato, variante o complesso radiomarcato. In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit

come descritti nel presente documento per l'uso nel trattamento di una neoplasia ematologica maligna o di un cancro tumorale solido in un essere umano comprendenti inoltre un anticorpo anti-CD20, in cui l'anticorpo anti-CD20 è un anticorpo monoclonale anti-CD20 o un suo frammento legante l'antigene, derivato, coniugato, variante o complesso marcato con radioisotopi, e in cui l'anticorpo anti-CD20 umano si lega specificamente a CD20 umano con una K_D selezionata dal gruppo costituito dal gruppo costituito da 1×10^{-7} M o inferiore, 5×10^{-8} M o inferiore, 1×10^{-8} M o inferiore, e 5×10^{-9} M o inferiore. Anticorpi monoclonali anti-CD20 sono classificati come tipo I o di tipo II, come descritto in Klein, et al., mAb 2013, 5, 22-33. Gli anticorpi monoclonali anti-CD20 di tipo I sono caratterizzati dal legame all'epitopo di classe I, localizzazione di CD20 a zattere lipidiche, elevata citotossicità dipendente dal complemento, capacità di legame completa, aggregazione omotipica debole, e moderata induzione di morte cellulare. Gli anticorpi monoclonali anti-CD20 di tipo II sono caratterizzati dal legame all'epitopo di classe I, una mancanza di localizzazione di CD20 a zattere lipidiche, bassa citotossicità dipendente dal complemento, capacità di legame dimezzata, aggregazione omotipica, e forte induzione di morte cellulare. Entrambi gli anticorpi monoclonali anti-CD20 di tipo I e di tipo II presentano citotossicità anticorpo-dipendente (ADCC) e sono quindi utili con inibitori di BTK descritti nel presente documento. Anticorpi monoclonali anti-CD20 di tipo I includono rituximab, ocrelizumab e ofatumumab.

Anticorpi monoclonali anti-CD20 di tipo II includono obinutuzumab e tositumomab.

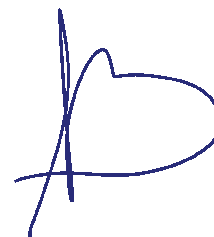
[00559] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit come descritti nel presente documento per l'uso nel trattamento di una neoplasia ematologica maligna o di un cancro tumorale solido comprendenti inoltre un anticorpo anti-CD20, in cui l'anticorpo anti-CD20 è un anticorpo monoclonale o un suo frammento legante l'antigene, derivato, coniugato, variante o complesso marcato con radioisotopi. In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit come descritti nel presente documento per l'uso nel trattamento di una neoplasia ematologica maligna o di un cancro tumorale solido in un essere umano comprendenti inoltre un anticorpo anti-CD20, in cui l'anticorpo anti-CD20 è un anticorpo monoclonale anti-CD20 o un suo frammento legante l'antigene, derivato, coniugato, variante o complesso marcato con radioisotopi, e in cui l'anticorpo anti-CD20 umano si lega specificamente a CD20 umano con una K_D selezionata dal gruppo costituito dal gruppo costituito da 1×10^{-7} M o inferiore, 5×10^{-8} M o inferiore, 1×10^{-8} M o inferiore, e 5×10^{-9} M o inferiore.

[00560] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit come descritti nel presente documento per l'uso nel trattamento di una neoplasia ematologica maligna o di un cancro tumorale solido in un essere umano comprendenti inoltre un anticorpo anti-CD20 di tipo I, o un suo frammento legante l'antigene,



derivato, coniugato, variante o complesso marcato con radioisotopi. In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit come descritti nel presente documento per l'uso nel trattamento di una neoplasia ematologica maligna o di un cancro tumorale solido in un essere umano comprendenti inoltre un anticorpo anti-CD20 di tipo II, o un suo frammento legante l'antigene, derivato, coniugato, variante o complesso marcato con radioisotopi. In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce una combinazione di un inibitore di BTK di Formula (XVIII), o un suo sale farmaceuticamente accettabile, un inibitore di BCL-2 che è venetoclax o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un anticorpo anti-CD20 di tipo I, o un suo frammento legante l'antigene, derivato, coniugato, variante o complesso marcato con radioisotopi, per l'uso nel trattamento di una neoplasia ematologica maligna o un cancro tumorale solido in un essere umano. In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce una combinazione di un inibitore di BTK di Formula (XVIII), o un suo sale farmaceuticamente accettabile, un inibitore di BCL-2 che è venetoclax o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un anticorpo anti-CD20 di tipo II, o un suo frammento legante l'antigene, derivato, coniugato, variante o complesso marcato con radioisotopi, per l'uso nel trattamento di una neoplasia ematologica maligna o un cancro tumorale solido in un essere umano.

[00561] In forme di realizzazione selezionate delle combinazioni, composizioni e kit come descritti nel presente documento per l'uso nel trattamento del cancro, l'uso comprende inoltre la



somministrazione di combinazioni dell'inibitore di BTK di formula (XVIII) con un inibitore di BCL-2 che è venetoclax, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 sequenzialmente. In forme di realizzazione selezionate delle combinazioni, composizioni e kit come descritti nel presente documento per l'uso nel trattamento del cancro, l'uso comprende inoltre la somministrazione di combinazioni dell'inibitore di BTK di formula (XVIII) con, un inibitore di BCL-2 che è venetoclax, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 in concomitanza. In forme di realizzazione selezionate delle combinazioni, composizioni e kit come descritti nel presente documento per l'uso nel trattamento del cancro, l'uso comprende inoltre la somministrazione di combinazioni dell'inibitore di BTK di formula (XVIII) con un inibitore di BCL-2 che è venetoclax prima dell'anticorpo monoclonale anti-CD20. In forme di realizzazione selezionate delle combinazioni, composizioni e kit come descritti nel presente documento per l'uso nel trattamento del cancro, l'uso comprende inoltre la somministrazione di combinazioni dell'inibitore di BTK di formula (XVIII) con un inibitore di BCL-2 che è venetoclax dopo il principio attivo farmaceutico anticoagulante o antiplastrinico. In forme di realizzazione selezionate delle combinazioni, composizioni e kit come descritti nel presente documento per l'uso nel trattamento del cancro, l'uso comprende inoltre la somministrazione di combinazioni dell'inibitore di BTK di formula (XVIII) con un inibitore di BCL-2 che è venetoclax e l'anticorpo monoclonale anti-CD20 nello stesso periodo di tempo, e la somministrazione dell'inibitore di BTK continua dopo che la



somministrazione dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 è completata.

[00562] In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 è rituximab, o un suo frammento legante l'antigene, derivato, coniugato, variante o complesso marcato con radioisotopi. Rituximab è un anticorpo monoclonale murino-umano chimerico diretto contro CD20, e la sua struttura comprende una immunoglobulina IgG1 kappa contenente sequenze di regione variabile di catena leggera e pesante murine e sequenze di regione costante umane. Rituximab è composto da due catene pesanti di 451 amminoacidi e due catene leggere di 213 amminoacidi. La sequenza amminoacidica per le catene pesanti di rituximab è riportata in SEQ ID NO:1. La sequenza amminoacidica per le catene leggere di rituximab è riportata in SEQ ID NO:2. Rituximab è disponibile in commercio, e le sue proprietà e l'uso nel cancro e in altre malattie è descritto in maggior dettaglio in Rastetter, et al., Ann. Rev. Med. 2004, 55, 477-503, e in Plosker e Figgett, Drugs, 2003, 63, 803-43. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 è un anticorpo monoclonale anti-CD20 biosimilare approvato da una o più autorità di regolamentazione dei farmaci con riferimento a rituximab. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena pesante superiore al 90% rispetto a SEQ ID NO:1. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena leggera superiore al 90% rispetto a SEQ ID NO:2. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena pesante

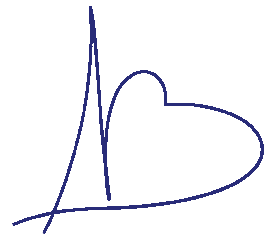
superiore al 95% rispetto a SEQ ID NO:1. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena leggera superiore al 95% rispetto a SEQ ID NO:2. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena pesante superiore al 98% rispetto a SEQ ID NO:1. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena leggera superiore al 98% rispetto a SEQ ID NO:2. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena pesante superiore al 99% rispetto a SEQ ID NO:1. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena leggera superiore al 99% rispetto a SEQ ID NO:2.

[00563] In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 è obinutuzumab, o un suo frammento legante l'antigene, derivato, coniugato, variante o complesso marcato con radioisotopi. Obinutuzumab è noto anche come afutuzumab o GA-101. Obinutuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro CD20. La sequenza amminoacidica per le catene pesanti di obinutuzumab è riportata in SEQ ID NO:3. La sequenza amminoacidica per le catene leggere di obinutuzumab è riportata in SEQ ID NO:4. Obinutuzumab è disponibile in commercio, e le sue proprietà e l'uso nel cancro e in altre malattie è descritto in maggior dettaglio in Robak, Curr. Opin. Investig. Drugs 2009, 10, 588-96. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 è un anticorpo monoclonale anti-

CD20 biosimilare approvato da una o più autorità di regolamentazione dei farmaci con riferimento a obinutuzumab. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena pesante superiore al 90% rispetto a SEQ ID NO:3. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena leggera superiore al 90% rispetto a SEQ ID NO:4. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena pesante superiore al 95% rispetto a SEQ ID NO:3. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena leggera superiore al 95% rispetto a SEQ ID NO:4. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena pesante superiore al 98% rispetto a SEQ ID NO:3. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena leggera superiore al 98% rispetto a SEQ ID NO:4. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena pesante superiore al 99% rispetto a SEQ ID NO:3. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena leggera superiore al 99% rispetto a SEQ ID NO:4. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 obinutuzumab è un'immunoglobulina G1, anticorpo anti-(antigene dei linfociti B umani CD20 (membro 1 della sottofamiglia A di 4 domini che attraversano la membrana, antigene di superficie dei linfociti B B1, Leu-16 o Bp35)), catena pesante des-

CH3107-K-γ1 di obinutuzumab monoclonale di topo umanizzato (222-219')-disolfuro con dimero di catena leggera κ di obinutuzumab monoclonale di topo umanizzato (228-228":231-231")-bisdisolfuro.

[00564] In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 è ofatumumab, o un suo frammento legante l'antigene, derivato, coniugato, variante o complesso marcato con radioisotopi. Ofatumumab è descritto in Cheson, J. Clin. Oncol. 2010, 28, 3525-30. La struttura cristallina del frammento Fab di ofatumumab è stata riportata in Protein Data Bank riferimento 3GIZ e in Du, et al., Mol. Immunol. 2009, 46, 2419-2423. Ofatumumab è disponibile in commercio, e la sua preparazione, proprietà, e uso nel cancro e in altre malattie sono descritti in maggior dettaglio nel brevetto U.S. N. 8,529,202 B2. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 è un anticorpo monoclonale anti-CD20 biosimilare approvato da una o più autorità di regolamentazione dei farmaci con riferimento a ofatumumab. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena pesante variabile superiore al 90% rispetto a SEQ ID NO:5. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena leggera variabile superiore al 90% rispetto a SEQ ID NO:6. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena pesante variabile superiore al 95% rispetto a SEQ ID NO:5. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena leggera variabile



superiore al 95% rispetto a SEQ ID NO:6. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena pesante variabile superiore al 98% rispetto a SEQ ID NO:5. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena leggera variabile superiore al 98% rispetto a SEQ ID NO:6. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena pesante variabile superiore al 99% rispetto a SEQ ID NO:5. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena leggera variabile superiore al 99% rispetto a SEQ ID NO:6. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena pesante di frammento Fab superiore al 90% a SEQ ID NO:7. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena leggera di frammento Fab superiore al 90% a SEQ ID NO:8. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena pesante di frammento Fab superiore al 95% a SEQ ID NO:7. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena leggera di frammento Fab superiore al 95% a SEQ ID NO:8. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena pesante di frammento Fab superiore al 98% a SEQ ID NO:7. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena leggera di frammento Fab superiore al 98% a SEQ ID NO:8. In una

forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena pesante di frammento Fab superiore al 99% a SEQ ID NO:7. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena leggera di frammento Fab superiore al 99% a SEQ ID NO:8. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ofatumumab è un'immunoglobulina G1, anticorpo anti-(antigene dei linfociti B umani CD20 (membro 1 della sottofamiglia A di 4 domini che attraversano la membrana, antigene di superficie dei linfociti B B1, Leu-16 o Bp35)); catena pesante γ 1 di ofatumumab-CD20 monoclonale umano (225-214')-disolfuro con dimero di catena leggera κ di ofatumumab-CD20 monoclonale umano (231-231":234-234")-bisdisolfuro.

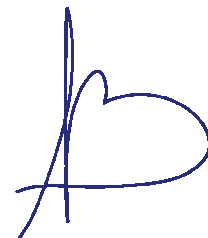
[00565] In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 è veltuzumab, o un suo frammento legante l'antigene, derivato, coniugato, variante o complesso marcato con radioisotopi. Veltuzumab è anche noto come hA20. Veltuzumab è descritto in Goldenberg, et al., Leuk. Lymphoma 2010, 51, 747-55. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 è un anticorpo monoclonale anti-CD20 biosimilare approvato da una o più autorità di regolamentazione dei farmaci con riferimento a veltuzumab. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena pesante superiore al 90% rispetto a SEQ ID NO:9. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena leggera superiore al 90% rispetto a

SEQ ID NO:10. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena pesante superiore al 95% rispetto a SEQ ID NO:9. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena leggera superiore al 95% rispetto a SEQ ID NO: 10. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena pesante superiore al 98% rispetto a SEQ ID NO:9. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena leggera superiore al 98% rispetto a SEQ ID NO: 10. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena pesante superiore al 99% rispetto a SEQ ID NO:9. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena leggera superiore al 99% rispetto a SEQ ID NO: 10. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 atumumab è un'immunoglobulina G1, anti-(antigene dei linfociti B umani CD20 (membro 1 della sottofamiglia A di 4 domini che attraversano la membrana, Leu-16 o Bp35)); [218-arginina,360-acido glutammico,362-metionina]catena pesante γ 1 di hA20 monoclonale di topo umanizzato (224-213')-disolfuro con dimero di catena leggera κ di hA20 monoclonale di topo umanizzato (230-230":233-233")-bisdisolfuro

[00566] In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 è tositumomab, o un suo frammento legante l'antigene, derivato, coniugato, variante o complesso marcato con radioisotopi. In

una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 è tositumomab marcato con ¹³¹I. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 è un anticorpo monoclonale anti-CD20 biosimilare approvato da una o più autorità di regolamentazione dei farmaci con riferimento a tositumomab. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena pesante superiore al 90% rispetto a SEQ ID NO:11. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena leggera superiore al 90% rispetto a SEQ ID NO:12. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena pesante superiore al 95% rispetto a SEQ ID NO:11. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena leggera superiore al 95% rispetto a SEQ ID NO:12. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena pesante superiore al 98% rispetto a SEQ ID NO:11. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena leggera superiore al 98% rispetto a SEQ ID NO:12. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena pesante superiore al 99% rispetto a SEQ ID NO:11. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena leggera superiore al 99% rispetto a SEQ ID NO:12.

[00567] In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale



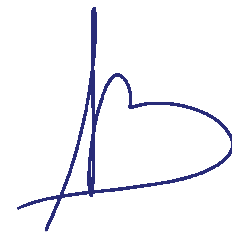
anti-CD20 è ibritumomab, o un suo frammento legante l'antigene, derivato, coniugato, variante o complesso marcato con radioisotopi. La forma attiva di ibritumomab usata in terapia è ibritumomab tiuxetano. Quando usato con ibritumomab, il chelante tiuxetano (acido dietilen triammina pentacetico) è complessato con un isotopo radioattivo come ^{90}Y o ^{111}In . In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 è ibritumomab tiuxetano, o suo complesso marcato con radioisotopi. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 è un anticorpo monoclonale anti-CD20 biosimilare approvato da una o più autorità di regolamentazione dei farmaci con riferimento a ibritumomab e/o ibritumomab tiuxetano. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena pesante superiore al 90% rispetto a SEQ ID NO:13. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena leggera superiore al 90% rispetto a SEQ ID NO:14. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena pesante superiore al 95% rispetto a SEQ ID NO:13. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena leggera superiore al 95% rispetto a SEQ ID NO:14. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena pesante superiore al 98% rispetto a SEQ ID NO: 13. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena leggera superiore al 98% rispetto a SEQ ID NO: 14.

In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena pesante superiore al 99% rispetto a SEQ ID NO: 13. In una forma di realizzazione, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 ha un'identità di sequenza di catena leggera superiore al 99% rispetto a SEQ ID NO:14.

[00568] In una forma di realizzazione, un anticorpo anti-CD20 selezionato dal gruppo costituito da obinutuzumab, ofatumumab, veltuzumab, tositumomab, e ibritumomab, e/o loro frammenti leganti l'antigene, derivati, coniugati, varianti e complessi marcati con radioisotopi, è somministrato a un soggetto mediante infusione in una dose selezionata dal gruppo costituito da circa 10 mg, circa 20 mg, circa 25 mg, circa 50 mg, circa 75 mg, 100 mg, circa 200 mg, circa 300 mg, circa 400 mg, circa 500 mg, circa 600 mg, circa 700 mg, circa 800 mg, circa 900 mg, circa 1000 mg, circa 1100 mg, circa 1200 mg, circa 1300 mg, circa 1400 mg, circa 1500 mg, circa 1600 mg, circa 1700 mg, circa 1800 mg, circa 1900 mg, e circa 2000 mg. In una forma di realizzazione, l'anticorpo anti-CD20 è somministrato settimanalmente. In una forma di realizzazione, l'anticorpo anti-CD20 è somministrato ogni due settimane. In una forma di realizzazione, l'anticorpo anti-CD20 è somministrato ogni tre settimane. In una forma di realizzazione, l'anticorpo anti-CD20 è somministrato mensilmente. In una forma di realizzazione, l'anticorpo anti-CD20 è somministrato a una dose iniziale inferiore, che è aumentata quando somministrato a intervalli successivi somministrati mensilmente. Per esempio, la prima infusione può

rilasciare 300 mg di anticorpo anti-CD20, e dosi settimanali successive potrebbero rilasciare 2.000 mg di anticorpo anti-CD20 per otto settimane, seguite da dosi mensili di 2.000 mg di anticorpo anti-CD20. Durante qualsiasi delle forme di realizzazione precedenti, gli inibitori di BTK delle forme di realizzazione della presente invenzione e combinazioni degli inibitori di BTK con inibitori di PI3K, inibitori di JAK-2 e/o inibitori di BCL-2 possono essere somministrati giornalmente, due volte al giorno, o a intervalli diversi come descritto sopra, ai dosaggi descritti sopra.

[00569] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce un kit comprendente una composizione comprendente una combinazione dell'inibitore di BTK di formula (XVIII) e un inibitore di BCL-2 che è venetoclax con inibitori di PI3K, inibitori di JAK-2, e una composizione comprendente un anticorpo anti-CD20 selezionato dal gruppo costituito da rituximab, obinutuzumab, ofatumumab, veltuzumab, tositumomab, e ibritumomab, o suo un frammento legante l'antigene, derivato, coniugato, variante, o complesso marcato con radioisotopi, per l'uso nel trattamento di CLL o SLL, neoplasie ematologiche maligne, neoplasie maligne delle cellule B, o qualsiasi delle altre malattie descritte nel presente documento. Le composizioni sono tipicamente entrambe composizioni farmaceutiche. Il kit è per l'uso nella co-somministrazione dell'anticorpo anti-CD20 e dell'inibitore di BTK e dell'inibitore di BCL-2 descritti nel presente documento, simultaneamente o separatamente, nel trattamento di CLL o SLL, neoplasie ematologiche maligne,



neoplasie maligne delle cellule B, o qualsiasi delle altre malattie descritte nel presente documento.

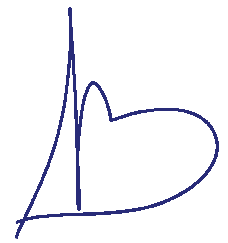
[00570] Le sequenze di anticorpi anti-CD20 a cui si fa riferimento in quanto precede sono riassunte in Tabella 1.

TABELLA 1. Sequenze di anticorpi anti-CD20.

Identificatore	Sequenza (Simboli degli amminoacidici a una lettera)
SEQ ID NO:1 catena pesante di rituximab	QVQLQQPGAE LVKPGASVKM SCKASGYTFT SYNMHWVKQT PGRGLEWIGA IYPGNGDTSY 60 NQKFKGKACL TADKSSSTAY MQLSSLTSED SAVYYCARST YYGGDWYFNV WGAGTCVTVS 120 AASTKGPSVF DLAPSSKSTS GGTAAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSV VHTFPAVLQS 180 SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICNVNHKP SNTKVDKXVE PKSCDKTHTC PFCPAPELLG 240 GPSVFLFPPK PKDTLMISR TPEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY 300 NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIETI SKAKGQPREP QVYTLPPSRD 360 ELTKNQVSLT CLVKGFPYSD LAWEWESNGQ PENNYKTTTP VLDSDGSEFLL YSKLTVDKSR 420 WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKLSLSLSPG K 451
SEQ ID NO:2 catena leggera di rituximab	QIVLSQSPAI LSASPGKVT MTCRASSSVS YIHWFQQKPG SSPKPIYAT SNLASGVPVR 60 FSGSGSGTSY SLTISRVEAE DAATYYCQQW TSNPPTFGGG TXLEIKRTVA APSVFLPPPS 120 DEQLKSGTAS VVCLLNFPY REAKVQWVKD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL 180 SKADYEKHKV YACEVTHQGL SSPVTKSFNR GEC 213
SEQ ID NO:3 catena pesante di obinutuzumab	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYAFT YSWINWVRQA PQGLEWMGR IFPGDGDITD 60 NGKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARNV FDGYWLVYWG QGTLVTVSSA 120 STRGPSVFEL APSSKSTSGG TAAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAPLQSSG 180 LYSLSVVIV TVPSSSLGTQY ICNVNHKPSN TKVDKXVEPK SCDKTHCTCP CPAPPELLGPP 240 SVFLFPPKPK DCLMISRPE VPCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 300 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIETITSK AKGQPREPQV YTLPPSRDEL 360 TKNQVSLTCL VKGFPYSDIA VEWEWESNGQE NNYKTTTPVL DSDGSEFFLYS KLTVDKSRWQ 420 QGNVFSQSVM HEALHNHYTQ KLSLSLSPGK 449
SEQ ID NO:4 catena leggera di obinutuzumab	DIVMTQTPLS LPVTPGEPAS ISCRSSKSLI HSNGITLYLW YLQKPGQSPQ LLIYQMSNLV 60 SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCAQNLLEL YTFGGGTAVE IKRIVAAPSV 120 FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWVKDVALQ SGNQSQSVTE QDSKDSYSL 180 SSTLTLEKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC 219



SEQ ID NO:5 catena pesante variabile di ofatumumab	EVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFTFN DYAMHWVRQA PGKGLEWVST ISWNSGSIQY 60 ADSVKGRFTI SRDNAKKSLY LQMNSLRAED TALYYCAKDI QYGNYYYGMD VWGQGTITVTV 120 SS 122
SEQ ID NO:6 catena leggera variabile di ofatumumab	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQXP GQAPRLLIYD ASNRATGIPA 60 RFSGSGSGTD FTLTISSELEP EDFAVYYCQQ RSNWPIITFGQ GTRLEIK 107
SEQ ID NO:7 catena pesante di frammento Fab di ofatumumab	EVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFTFN DYAMHWVRQA PGKGLEWVST ISWNSGSIQY 60 ADSVKGRFTI SRDNAKKSLY LQMNSLRAED TALYYCAKDI QYGNYYYGMD VWGQGTITVTV 120 SSASTKGPSV FPLAPGSSKS TSGTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTEPAVLQ 180 SSGLYSLSV VIVPSSSLGT QTYICNVNHHK PSNTKVDKXV EP 222
SEQ ID NO:8 catena leggera di frammento Fab di ofatumumab	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQXP GQAPRLLIYD ASNRATGIPA 60 RFSGSGSGTD FTLTISSELEP EDFAVYYCQQ RSNWPIITFGQ GTRLEIKRTV AAPSVFIFPP 120 SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLI 180 LSKADYEXHK VYACEVTHQG LSSPVCKSEN R 211



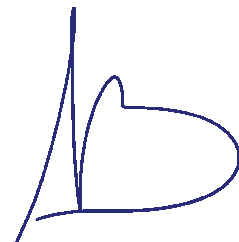
SEQ ID NO:9 catena pesante di veltuzumab	QVQLQQSGAE VKKPGSSVKV SCXASGYTFT SYNMHWVKQA PGQGLEWIGA IYPGMGDTSY 60 NQKFKGKATL TADESTNTAY MELSSLRSED TAFYYCARST YYGGDWYFDV WQQGTQTVTS 120 SASTKGPSVF ELAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSV VHTFPAVLQS 180 SGLYSLSSVV TWPSSSLGTQ TYICNVNHKP SNTKVDKRVK EKSCDKTHTC PCCPAPELLG 240 GPSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY 300 NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRE 360 EMTKNQVSLT CLVKGFPSPD IAVEWESNGQ PENNYKTPP VLDSGDSFFL YSKLTVDKSR 420 WQQGNVFSQS VMHEALHNYH TQKSLSLSPG X 451
SEQ ID NO:10 catena leggera di veltuzumab	DIQLTQSPSS LSASVGRVMT MTRASSSVS YIHWFQQKPG XAPKPNYAT SNLASGVPVR 60 FSGSGSGTDY TFTTSSLQPE DIATYYCQQW TSNPPTFGGG TXLELKRIVA APSVFLFPPS 120 DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWQVD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL 180 SKADYEKHKV YACEVTHQGL SSPVTKSFNR GEC 213
SEQ ID NO:11 catena pesante di tositumomab	QAYLQQSGAE LVRPGASVKM SCXASGYTFT SYNMHWVKQT PRQGLEWIGA IYPGNGDTSY 60 NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MQLSSLTSED SAVYFCARVV YYSNSYWFYD VWGTTTQTVV 120 SGPSVFLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY 180 SLSSVTVVPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKKAEKSC DKHTCTPCPC APELLGGPSV 240 FLFPPKPKDT LMIKSRPEVT CVVDVSHED PEVDFNWFYD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY 300 RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTIKAK GQPREPQVYV LPPSRDELTK 360 NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPEMN YKTTTPPVLDG DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG 420 NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK 447
SEQ ID NO:12 catena leggera di tositumomab	QIVLSQSPAI LSASPGKVT MTRASSSVS YHWYFQQKPG SSPKPNYAP SNLASGVPAR 60 FSGSGSGTAY SLTI SRVEAE DAATYYCQQW SPNPPTFGAG TXLELKRIVA APSVFLFPPS 120 DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWQVD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL 180 SKADYEKHKV YACEVTHQGL SSPVTKSFNR 213
SEQ ID NO:13 catena pesante di ibritumomab	QAYLQQSGAE LVRPGASVKM SCXASGYTFT SYNMHWVKQT PRQGLEWIGA IYPGNGDTSY 60 NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MQLSSLTSED SAVYFCARVV YYSNSYWFYD VWGTTTQTVV 120 SAPSVYFLAP VGGDTTSSV TLGCLVKGYF PEPVTLTWSN GSLSSGVHTF PAVLQSDLYT 180 LSSSVTVVPS TWPSSSLTQN VAHPASSTKV DKKIEPRGPT IKPCPPCKCP APNLLGGPSV 240 FIFPPKIKDV LMISLSPVVT CVVDVSEDD PDVQISWFEV NVEVHTAQTQ THREDYNSLT 300 RVVVALPISQ QDWMGKREFK CKVNNKDLPA PIERTISKPK GSVRAPQVYV LPPPEEMTK 360 KQVLTQMVT DFMPEDIYVE WTNNGKTELN YKNTPEVLDG DGSYFMYSKL RVEKKNVVER 420 NSYSCSVVHE GLHNHHTTKS FSR 443

SEQ ID	QIVLSQSPAI LSASPGEKVT MTCRASSSVS YMHVYQQKPG SSPKPNFYAP SNLASGVPAR	60
NO:14 catena	FSGSGSSTSY SLTISRVEAE DAATYYCQOW SFNPPTEGAG TXLELKRADA APTVETFPFS	120
leggera di	DEQLKSGTAS VVCLLNFFYP REAXVQWKVD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL	180
ibritumomab	SKADYEKHKV YACEVTHQGL SSPVTKSEF	209

Combinazioni di inibitori di BTK. Inibitori di PI3K. Inibitori di JAK-2 e/o inibitori di BCL-2 con principi attivi farmaceutici chemioterapici

[00571] Le combinazioni, composizioni e kit descritti nel presente documento per l'uso nel trattamento del cancro possono anche essere co-somministrati in modo sicuro con principi attivi farmaceutici chemioterapici come gemcitabina e paclitaxel legato all'albumina (nab-paclitaxel). In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit descritti nel presente documento per l'uso nel trattamento di una neoplasia ematologica maligna o un cancro tumorale solido in un essere umano comprendenti inoltre una quantità terapeuticamente efficace di gemcitabina, o un suo sale farmaceuticamente accettabile. In una forma di realizzazione, il cancro tumorale solido in qualsiasi delle forme di realizzazione precedenti è cancro pancreatico.

[00572] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit descritti nel presente documento per l'uso nel trattamento di una neoplasia ematologica maligna o un cancro tumorale solido in un essere umano comprendenti inoltre una quantità terapeuticamente efficace di una combinazione di fludarabina,



ciclofosfamide e rituximab (che nel complesso può essere indicata come "FCR" o "chemioterapia FCR"). In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit descritti nel presente documento per l'uso nel trattamento di una neoplasia ematologica maligna o un cancro tumorale solido in un essere umano comprendenti inoltre una quantità terapeuticamente efficace di chemioterapia FCR. In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit descritti nel presente documento per l'uso nel trattamento di una neoplasia ematologica maligna o un cancro tumorale solido comprendenti un inibitore di BTK di formula (XVIII) e un inibitore di BCL-2 che è venetoclax, e comprendenti inoltre una quantità terapeuticamente efficace di chemioterapia FCR. La chemioterapia FCR ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza in pazienti con cancro, come descritto in Hallek, et al., Lancet. 2010, 376, 1164-1174.

[00573] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit descritti nel presente documento per l'uso nel trattamento di una neoplasia ematologica maligna o un cancro tumorale solido in un essere umano comprendenti inoltre una quantità terapeuticamente efficace di una combinazione di rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina cloridrato (indicata anche come idrossidaunomicina), vincristina solfato (indicata anche come oncovin), e prednisone (che nel complesso può essere indicata come "R-CHOP" o "chemioterapia R-CHOP"). In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit descritti nel presente

documento per l'uso nel trattamento di una neoplasia ematologica maligna o un cancro tumorale solido in un essere umano comprendenti inoltre una quantità terapeuticamente efficace di chemioterapia R-CHOP. In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit descritti nel presente documento per l'uso nel trattamento di una neoplasia ematologica maligna o un cancro tumorale solido comprendenti inoltre una quantità terapeuticamente efficace di terapia R-CHOP. La chemioterapia R-CHOP ha dimostrato di migliorare i tassi di sopravvivenza a 10 anni senza progressione e complessivi per pazienti con cancro, come descritto in Sehn, Blood, 2010, 116, 2000-2001.

[00574] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit descritti nel presente documento per l'uso nel trattamento di una neoplasia ematologica maligna o un cancro tumorale solido in un essere umano e comprendenti inoltre una quantità terapeuticamente efficace di nab-paclitaxel. In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce combinazioni, composizioni e kit descritti nel presente documento per l'uso nel trattamento di una neoplasia ematologica maligna o un cancro tumorale solido in un essere umano comprendenti inoltre una quantità terapeuticamente efficace di nab-paclitaxel. In una forma di realizzazione, il cancro tumorale solido in qualsiasi delle forme di realizzazione precedenti è cancro pancreatico.

ESEMPI

[00575] Le forme di realizzazione racchiuse nel presente documento sono ora descritte in riferimento ai seguenti esempi. Questi esempi sono forniti esclusivamente a scopo illustrativo.

Esempio 5 - Combinazione sinergica di un inibitore di BCL-2 e dell'inibitore di BTK di Formula (XVIII)

[00576] Sono stati eseguiti esperimenti di combinazione per determinare il comportamento sinergico, additivo o antagonista di combinazioni di farmaci usando i metodi descritti sopra nell'Esempio 2. Lo studio è stato eseguito usando l'inibitore di BTK di Formula (XVIII) e l'inibitore di BCL-2 di Formula (LXVI) (venetoclax).

[00577] I risultati dettagliati degli studi sulle linee cellulari per l'inibitore di BTK di Formula (XVIII) e l'inibitore di BCL-2 di Formula (LXVI) (venetoclax) sono forniti dalla FIG. 95 alla FIG. 115. I risultati degli studi sulle linee cellulari sono riassunti nella Tabella 6.

TABELLA 6. Sommario dei risultati della combinazione di un inibitore di BTK con un inibitore di BCL-2 (S = sinergico, A = additivo, X = nessun effetto).

Linea cellulare	Indicazione	ED25	ED50	ED75	ED90
Mino	MCL	A	S	S	S
U937	Mieloide	S	S	S	S
JVM-13	Mantellare	S	S	S	S
K562	CML	X	X	X	X
REC-1	iNHL	X	S	S	S
EB3	di Burkitt	X	S	S	S

CA46	di Burkitt	X	X	X	X
DB	DLBCL	X	A	A	A
Namalwa	di Burkitt	X	S	S	S
HBL-1	ABC	X	S	S	S
SU-DHL-10	GCB	X	A	S	S
Maver-1	Mantellare	S	S	S	S
SU-DHL-1	ABC	X	S	S	S
Pfeiffer	iNHL	X	S	S	X
SU-DHL-2	ABC	X	X	X	X
TMD-8	ABC	S	S	A	X
Raji	di Burkitt	X	X	X	X
Jeko	Mantellare	S	S	S	S

ELENCO DELLE SEQUENZE

<110> Acerta Pharma B.V.

<120> COMBINAZIONI TERAPEUTICHE DI UN INIBITORE DI BTK, UN INIBITORE DI PI3K, UN INIBITORE DI JAK-2, E/O UN INIBITORE DI BCL-2

<130> 055112-5012-WO

<140> PCT/IB2015/000000

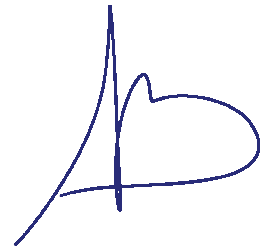
<141> 2015-08-11

<150> 62/035,795

<151> 2014-08-11

<150> 62/088,240

<151> 2014-12-05



<150> 62/115,497

<151> 2015-02-12

<150> 62/181,160

<151> 2015-06-17

<160> 14

<170> PatentIn versione 3.5

<210> 1

<211> 451

<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Sequenza amminoacidica di catena pesante

dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 rituximab.

<400> 1

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

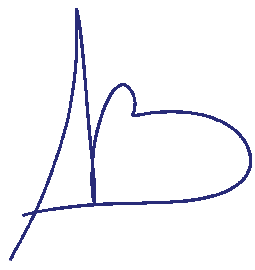
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95



Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly
100 105 110

Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 2

<211> 213

<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Sequenza amminoacidica di catena leggera

dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 rituximab.

<400> 2



Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 3

<211> 449

<212> PRT

<213> Sequenza artificiale



<220>

<223> Sequenza amminoacidica di catena pesante dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 obinutuzumab.

<400> 3

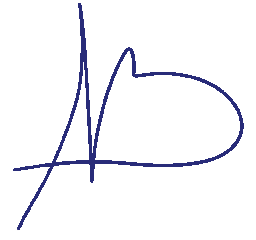
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80



Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

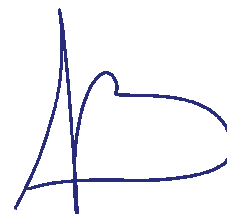
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335



Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 4

<211> 219

<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Sequenza amminoacidica di catena leggera

dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 obinutuzumab.

<400> 4



Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Val Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
85 90 95

Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

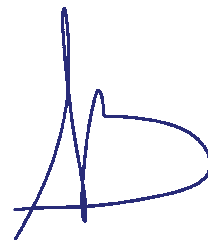
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 5

<211> 122

<212> PRT

<213> Sequenza artificiale



<220>

<223> Sequenza amminoacidica di catena pesante variabile dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 ofatumumab.

<400> 5

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 6

<211> 107

<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Sequenza amminoacidica di catena leggera variabile dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 ofatumumab.

<400> 6



Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 7

<211> 222

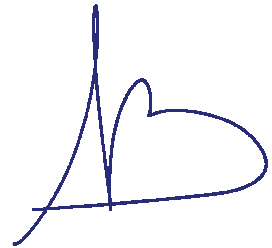
<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Frammento Fab della sequenza amminoacidica di
catena pesante dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 ofatumumab.

<400> 7



Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

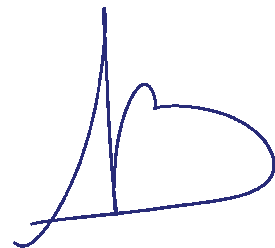
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

<210> 8

<211> 211

<212> PRT

<213> Sequenza artificiale



<220>

<223> Frammento Fab della sequenza amminoacidica di
catena leggera dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 ofatumumab.

<400> 8

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140


Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg
210



<210> 9

<211> 451

<212> PRT

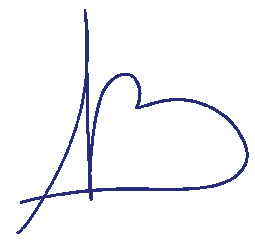
<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Sequenza amminoacidica di catena pesante

dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 veltuzumab.

<400> 9



Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Met Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

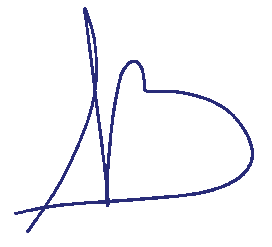
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205



Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450



<210> 10

<211> 213

<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Sequenza amminoacidica di catena leggera

dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 veltuzumab.

<400> 10

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

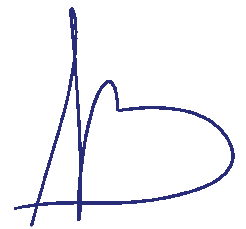
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 11

<211> 447

<212> PRT



<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Sequenza amminoacidica di catena pesante
dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 tositumomab.

<400> 11

Gln Ala Tyr Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Arg Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Val Val Tyr Tyr Ser Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180

185

190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Ala Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

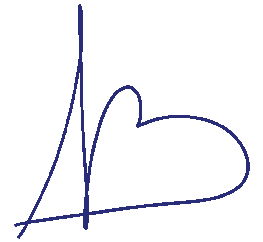
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445



<210> 12

<211> 210

<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Sequenza amminoacidica di catena leggera

dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 tositumomab.

<400> 12



Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

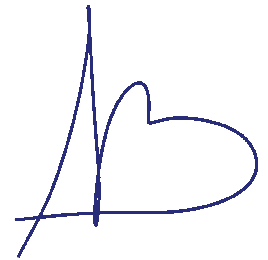
Asn Arg
210

<210> 13

<211> 443

<212> PRT

<213> Sequenza artificiale



<220>

<223> Sequenza amminoacidica di catena pesante
dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 ibritumomab.

<400> 13

Gln Ala Tyr Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Arg Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

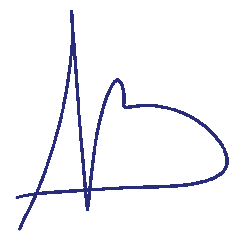
Ala Arg Val Val Tyr Tyr Ser Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175



Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp
180 185 190

Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser
245 250 255

Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp
260 265 270

Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln
275 280 285

Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser
290 295 300

Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro
340 345 350

Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met
355 360 365

Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn
370 375 380

Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn
405 410 415

Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu
420 425 430

His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg
435 440



<210> 14

<211> 209

<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Sequenza amminoacidica di catena leggera

dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 ibritumomab.

<400> 14

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro
100 105 110

Thr Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

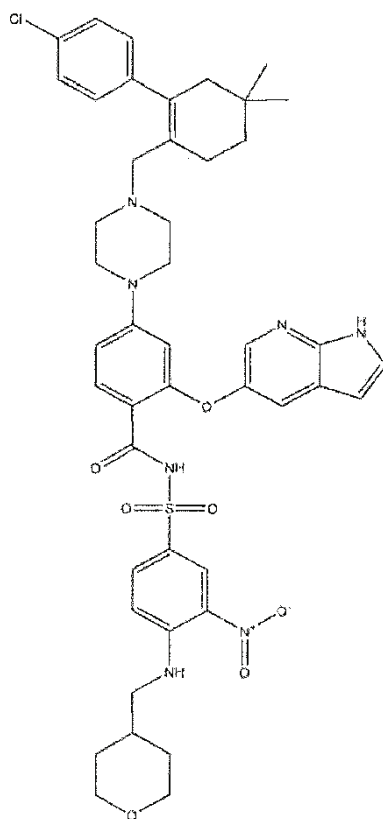
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

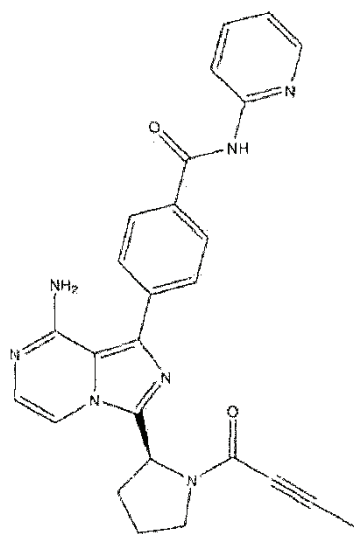
Asn

RIVENDICAZIONI

1. Combinazione farmaceutica comprendente (1) un inibitore di linfoma a cellule B 2 (BCL-2) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e (2) un inibitore di tirosin chinasi di Bruton (BTK) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nel trattamento del cancro in un soggetto umano, in cui l'inibitore di BCL-2 è un composto della formula:



e l'inibitore di BTK è un composto della formula:



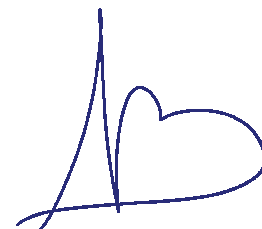
2. Combinazione farmaceutica per l'uso secondo la rivendicazione 1, in cui l'inibitore di BCL-2 deve essere somministrato prima della somministrazione dell'inibitore di BTK.

3. Combinazione farmaceutica per l'uso secondo la rivendicazione 1, in cui l'inibitore di BCL-2 deve essere somministrato contemporaneamente alla somministrazione dell'inibitore di BTK.

4. Combinazione farmaceutica per l'uso secondo la rivendicazione 1, in cui l'inibitore di BCL-2 deve essere somministrato al soggetto dopo la somministrazione dell'inibitore di BTK.

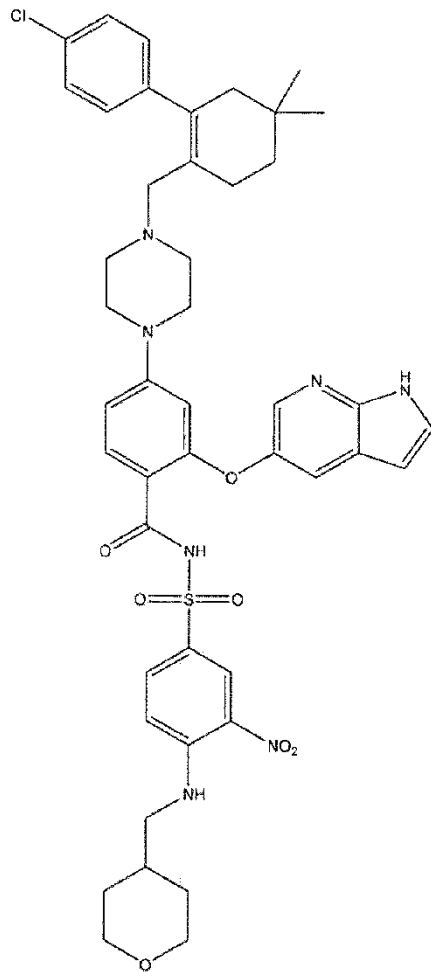
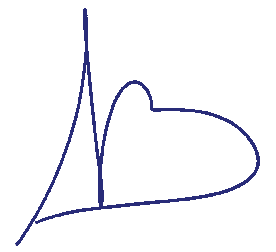
5. Combinazione farmaceutica per l'uso secondo qualsiasi rivendicazione precedente, in cui la combinazione comprende inoltre un anticorpo anti-CD20 selezionato dal gruppo costituito da rituximab, obinutuzumab, ofatumumab, veltuzumab, tositumomab e ibritumomab.

6. Combinazione farmaceutica per l'uso secondo qualsiasi rivendicazione precedente, in cui il cancro è una neoplasia ematologica maligna selezionata dal gruppo costituito da leucemia linfocitica cronica

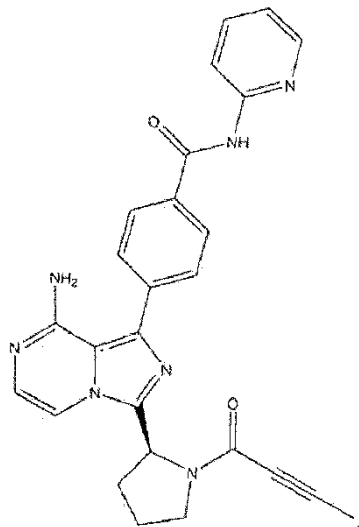


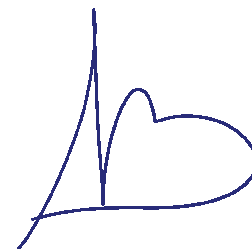
(CLL), leucemia linfocitica a piccole cellule (SLL), linfoma non Hodgkin (NHL), linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), linfoma follicolare (FL), linfoma mantellare (MCL), linfoma di Hodgkin, leucemia linfoblastica acuta a cellule B (B-ALL), linfoma di Burkitt, di macroglobulinemia di Waldenström (WM), mieloma multiplo, e mielofibrosi.

7. Composizione farmaceutica comprendente (1) un inibitore di BCL-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (2) un inibitore di BTK o un suo sale farmaceuticamente accettabile per l'uso nel trattamento del cancro in un soggetto umano, in cui l'inibitore di BCL-2 è un composto della formula:



e l'inibitore di BTK è un composto della formula:

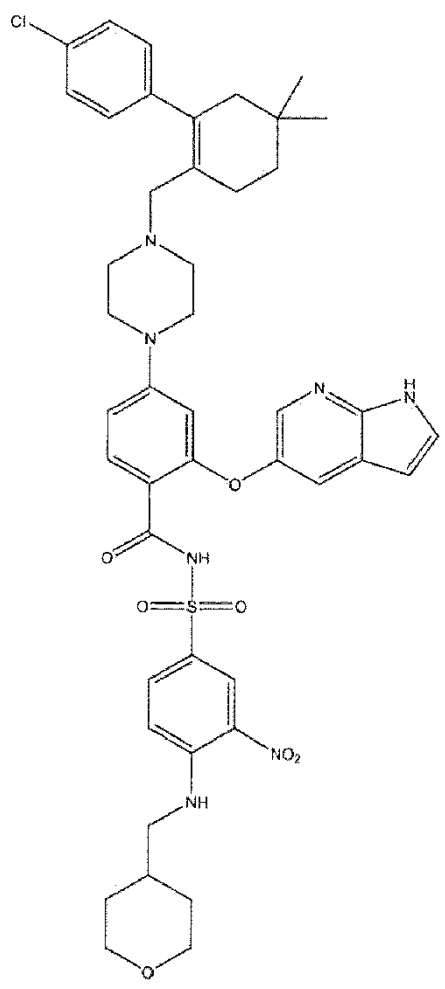
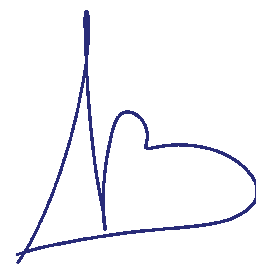




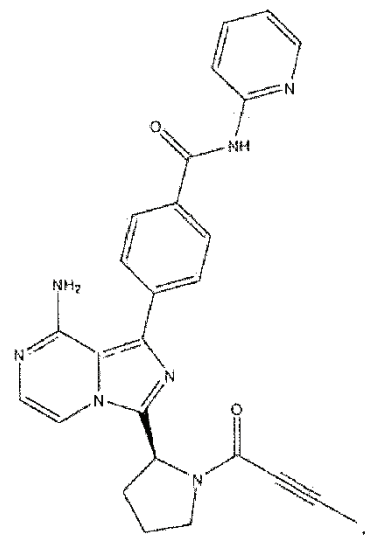
8. Composizione farmaceutica per l'uso secondo la rivendicazione 7, comprendente una quantità dell'inibitore di BTK selezionata dal gruppo costituito da 5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 525 mg, e 550 mg.

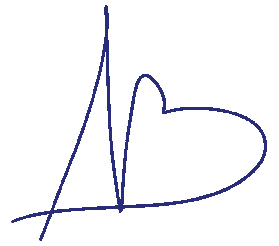
9. Composizione farmaceutica per l'uso secondo la rivendicazione 7, comprendente una quantità dell'inibitore di BCL-2 selezionata dal gruppo costituito da 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, e 500 mg.

10. Kit comprendente (1) una composizione comprendente un inibitore di BCL-2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e (2) una composizione comprendente un inibitore di BTK o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui il kit è per la co-somministrazione di un inibitore di BCL-2 e un inibitore di BTK, simultaneamente o separatamente per l'uso nel trattamento del cancro in un soggetto umano, in cui l'inibitore di BCL-2 è un composto della formula:



e l'inibitore di BTK è un composto della formula:





*** **

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.



LEGENDA DELLE TAVOLE DEI DISEGNI

TAVOLA 95/192

Figura 95

"Combination index" = Indice di combinazione

"Antagonist" = Antagonista

"Additive" = Additivo

"Synergistic" = Sinergico

TAVOLE 96-99/192

Figure 96-99

"Dose-effect curve" = Curva dose-effetto

"Effect" = Effetto

"Dose" = Dose

"Inh.*" = In.*

TAVOLA 100/192

Figura 100

"Combination index" = Indice di combinazione

"Antagonist" = Antagonista

"Additive" = Additivo

"Synergistic" = Sinergico

TAVOLE 101-107/192

Figure 101-107

"Dose-effect curve" = Curva dose-effetto

"Effect" = Effetto

"Dose" = Dose

"Inh.*" = In.*



TAVOLA 108/192

Figura 108

"Combination index" = Indice di combinazione

"Antagonist" = Antagonista

"Additive" = Additivo

"Synergistic" = Sinergico

TAVOLE 109-115/192

Figure 109-115

"Dose-effect curve" = Curva dose-effetto

"Effect" = Effetto

"Dose" = Dose

"Inh.*" = In.*

*** **

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.

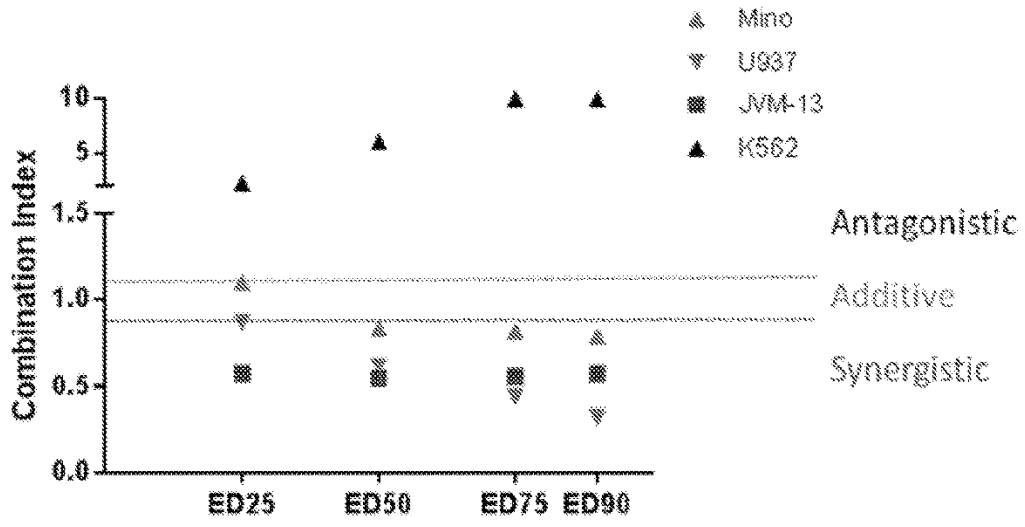
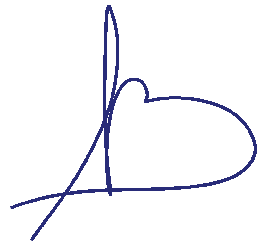


FIG. 95

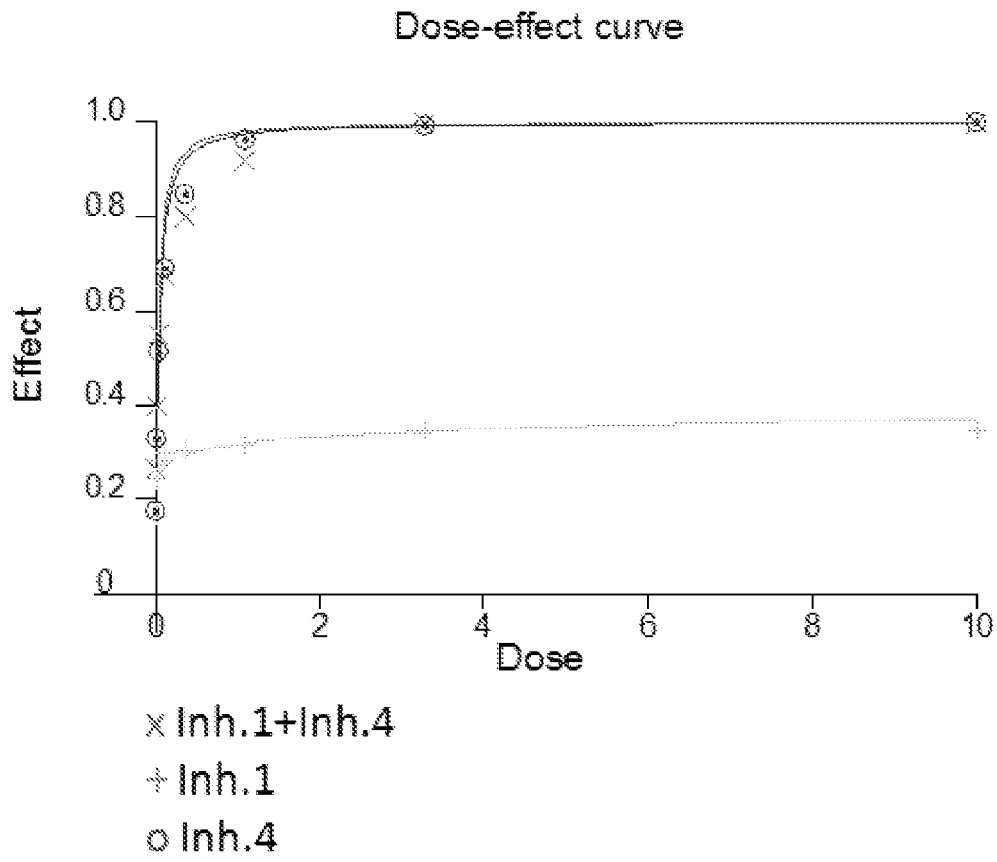
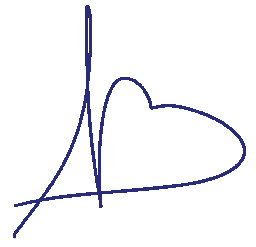


FIG. 96



Dose-effect curve

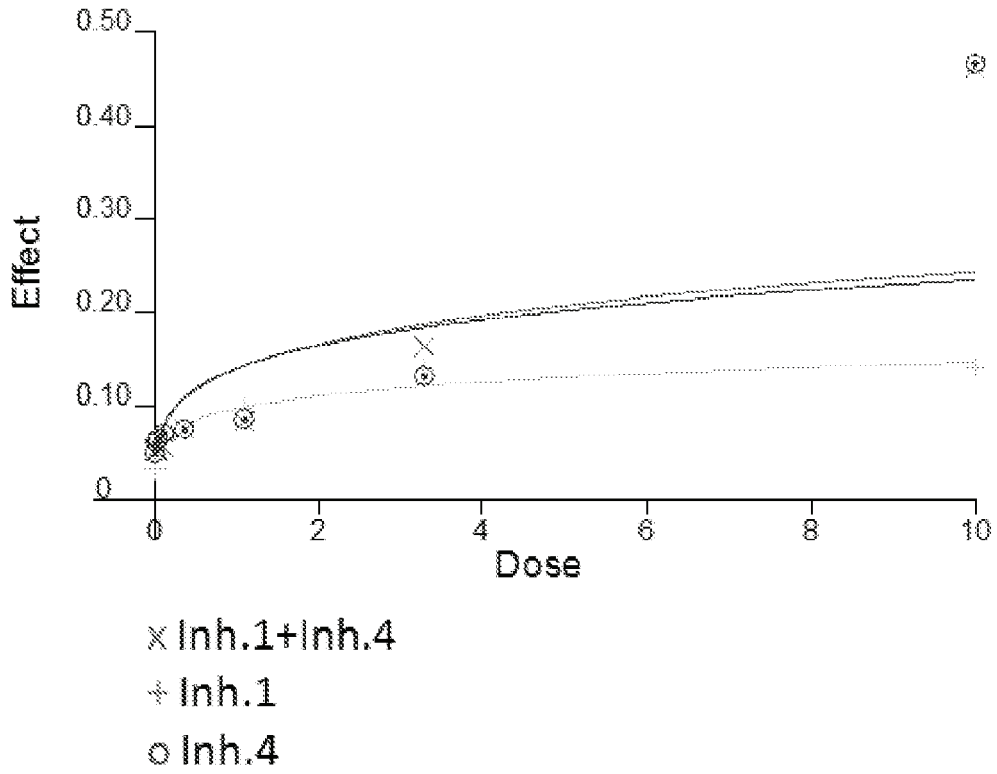
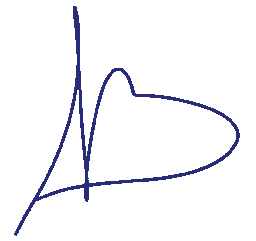


FIG. 97



Dose-effect curve

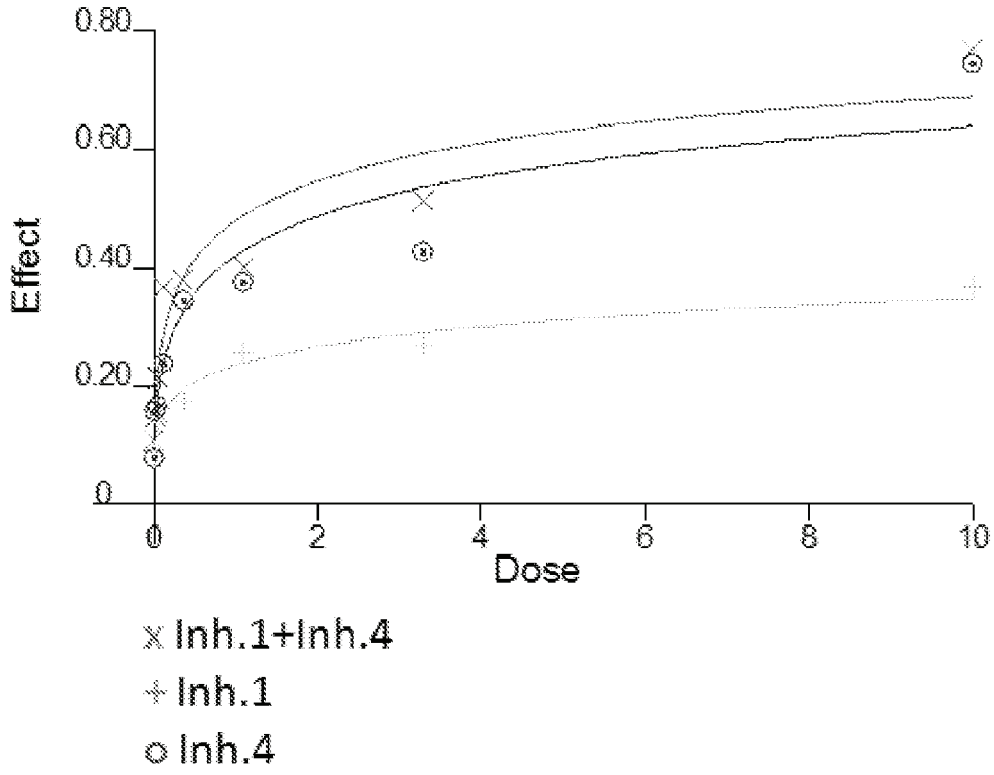
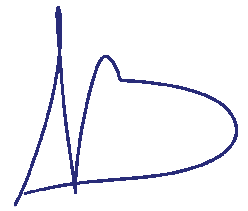


FIG. 98



Dose-effect curve

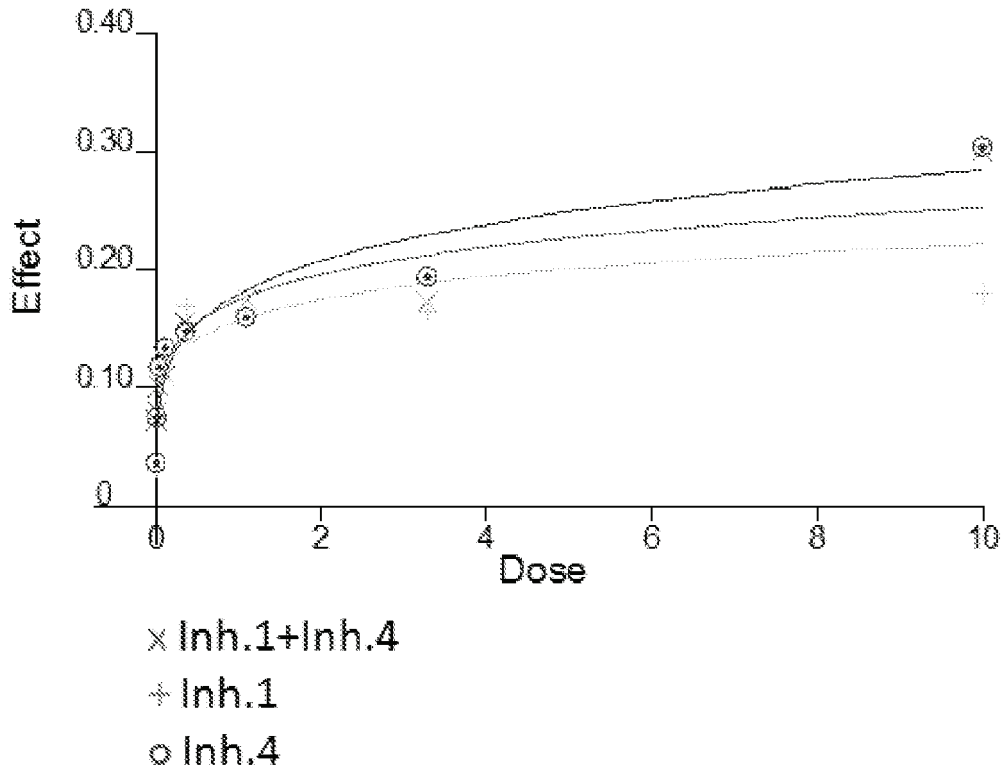


FIG. 99

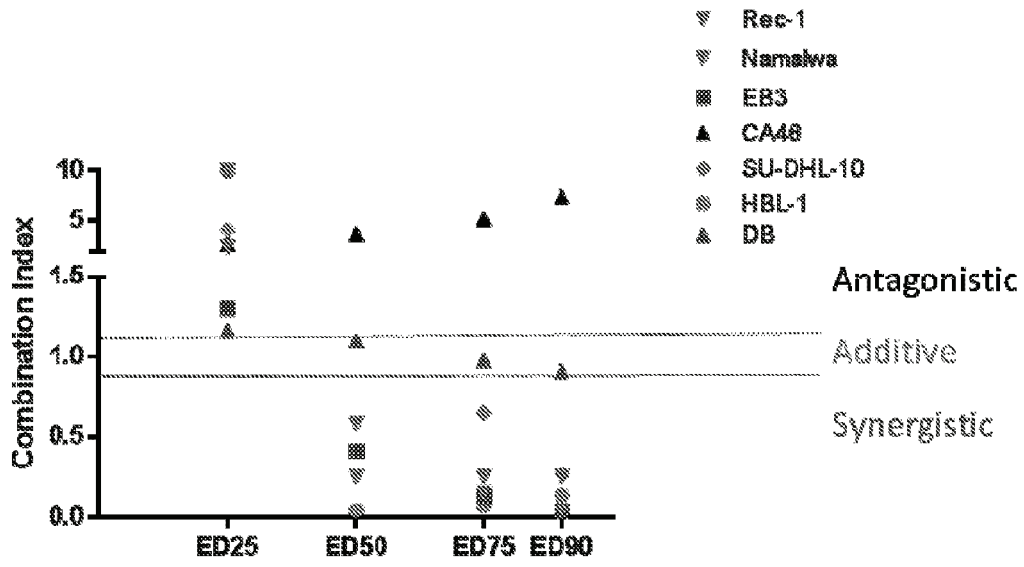
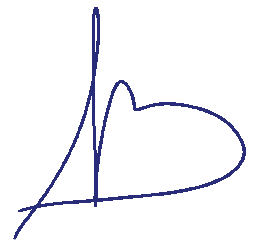


FIG. 100

Dose-effect curve

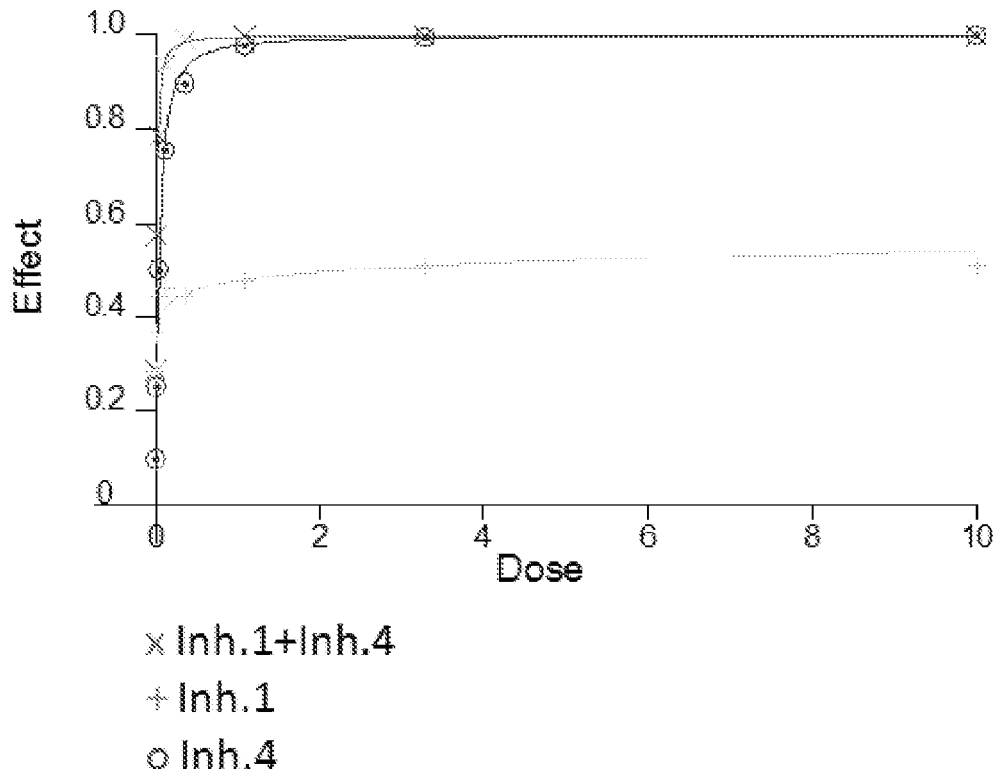


FIG. 101

Dose-effect curve

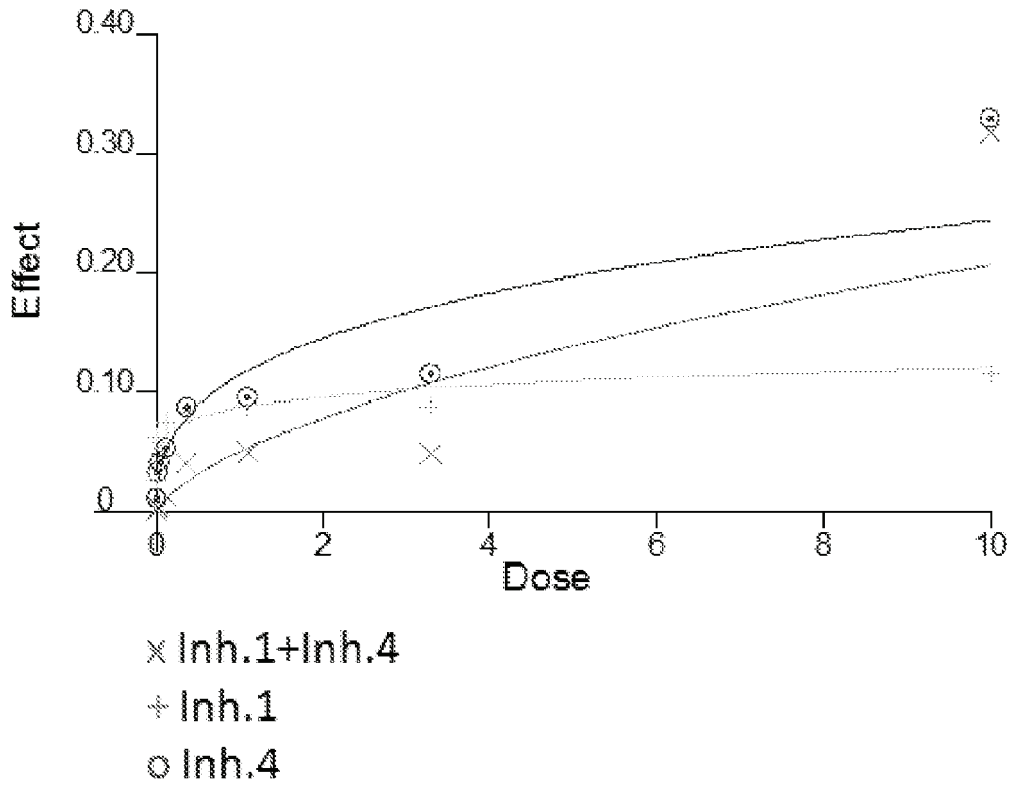
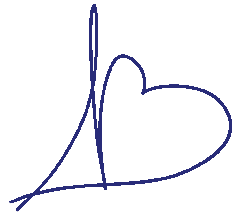


FIG. 102



Dose-effect curve

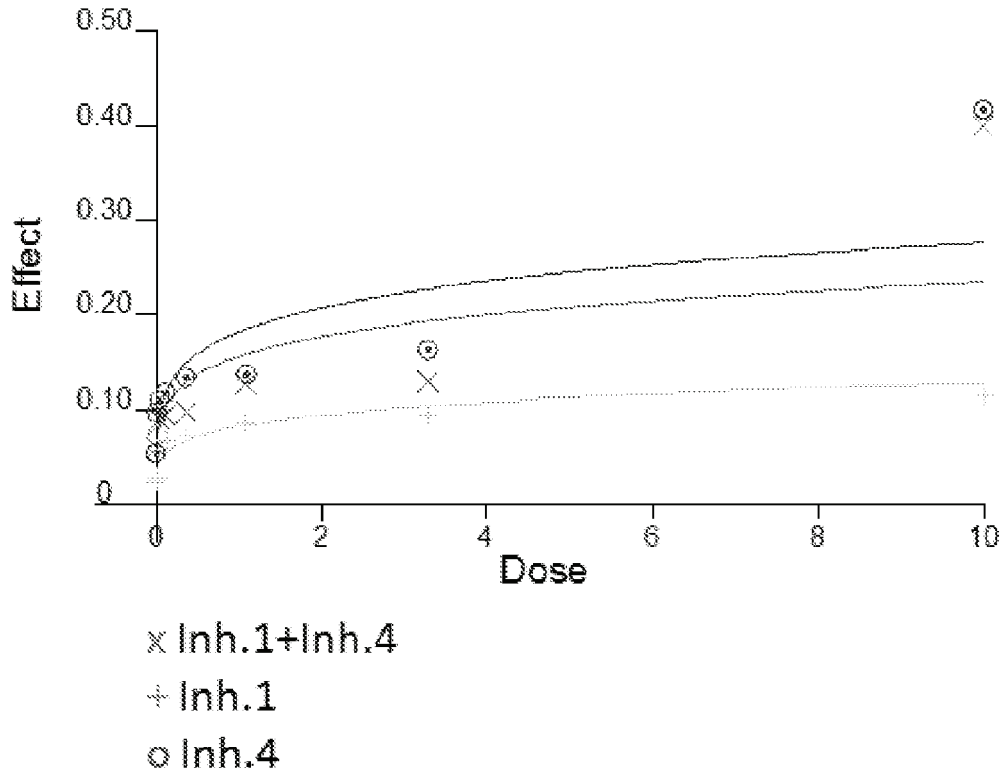
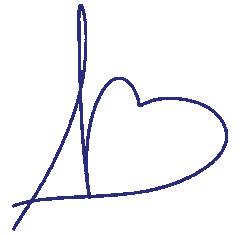


FIG. 103



Dose-effect curve

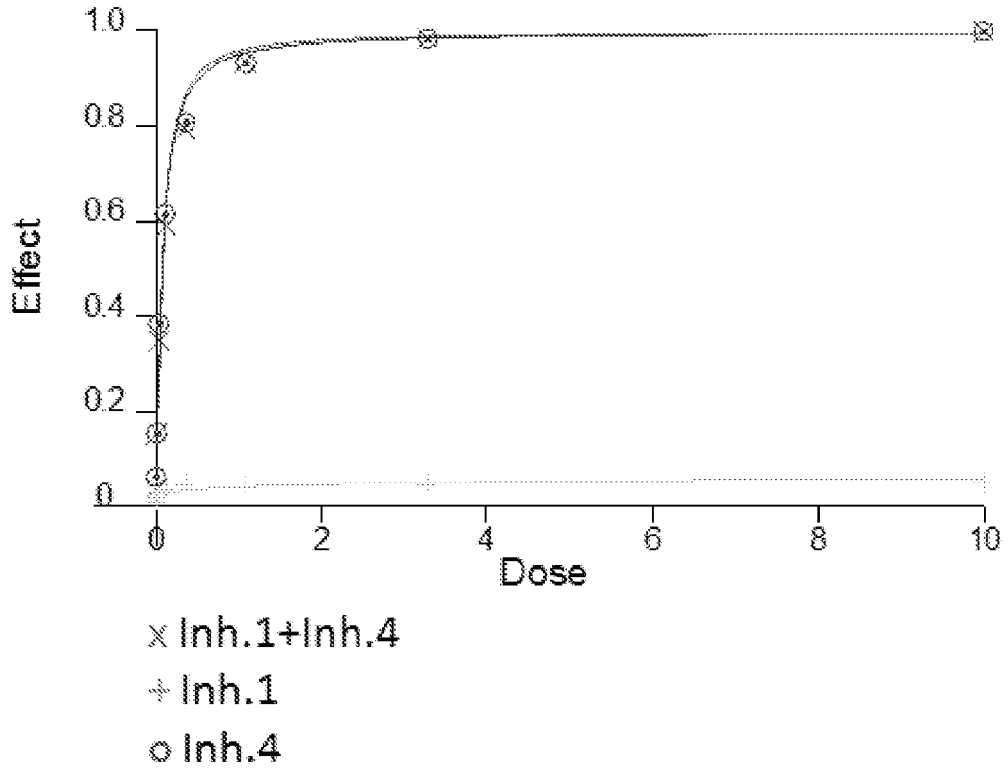
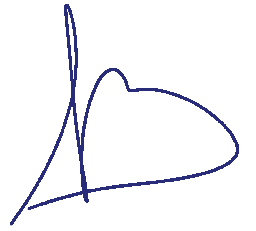


FIG. 104



Dose-effect curve

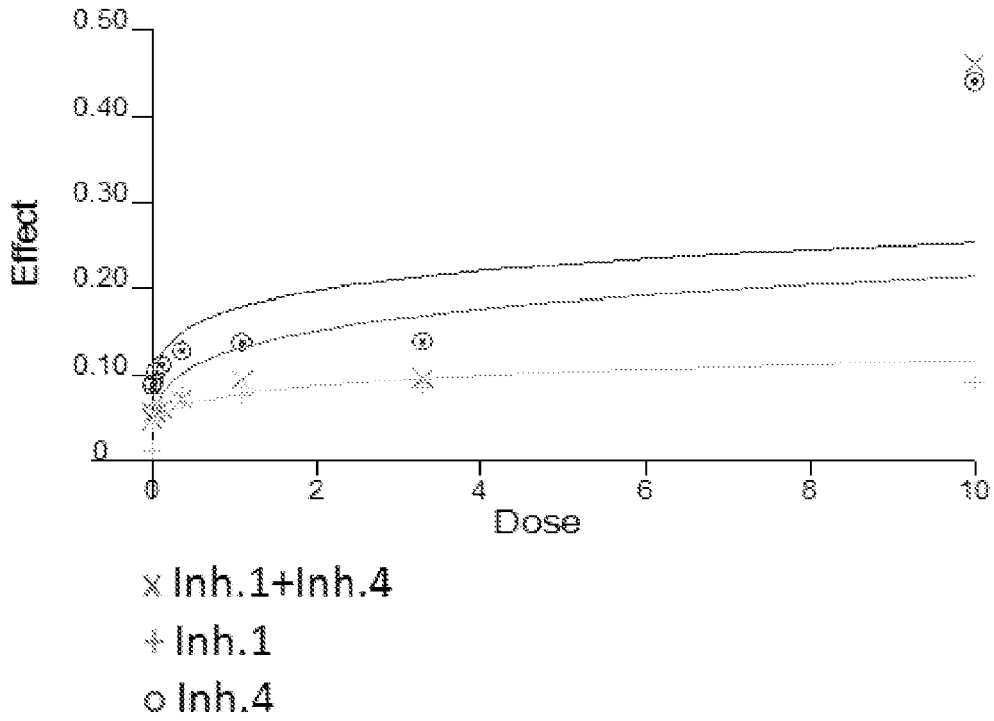


FIG. 105

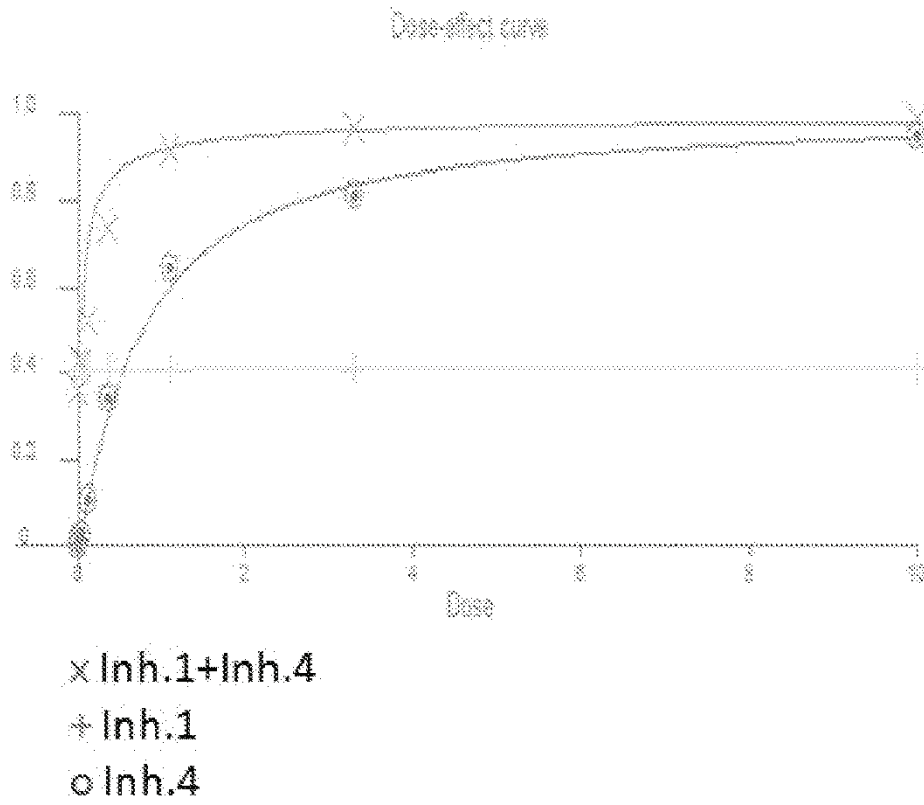
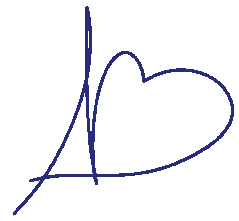
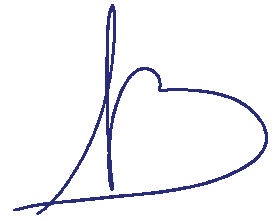


FIG. 106



Dose-effect curve

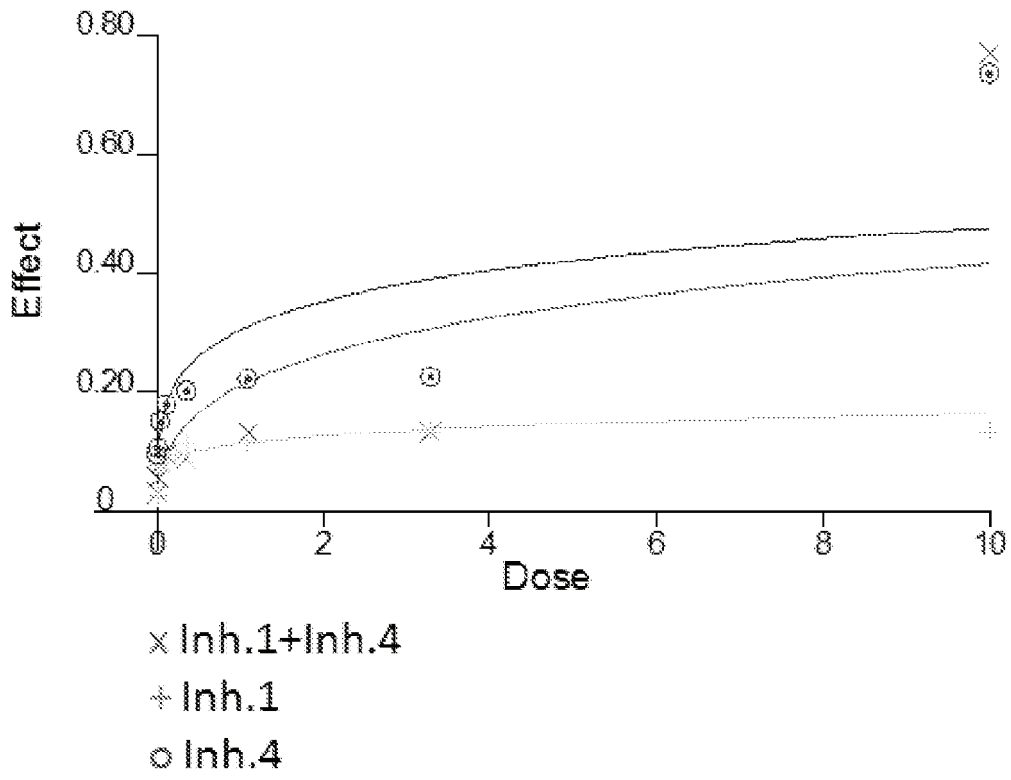


FIG. 107

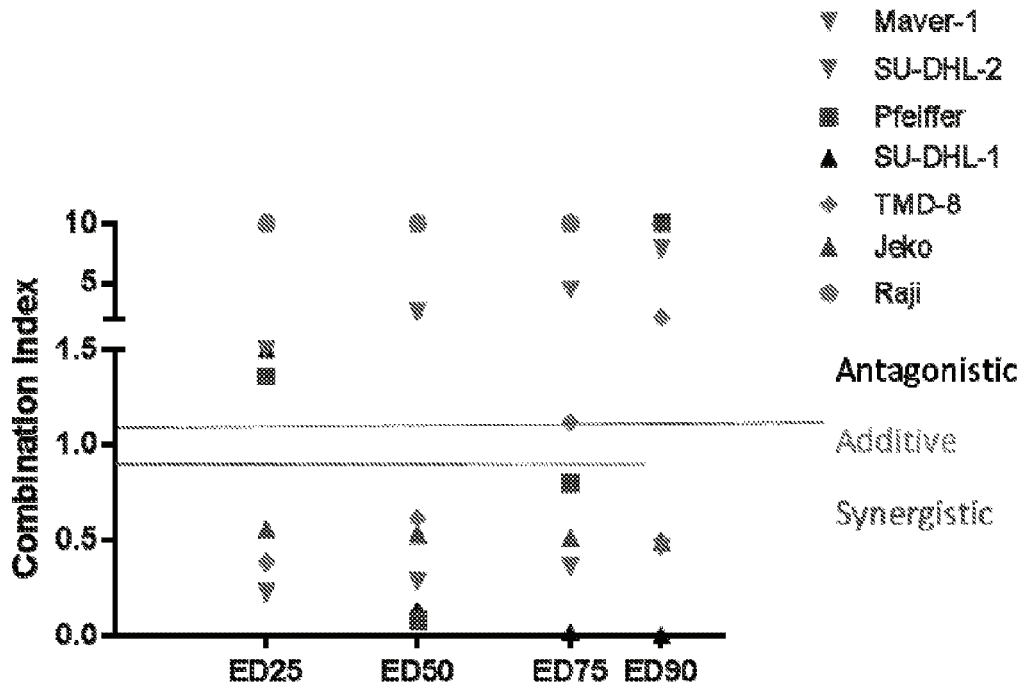
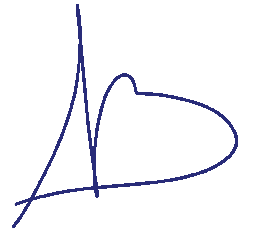


FIG. 108



Dose-effect curve

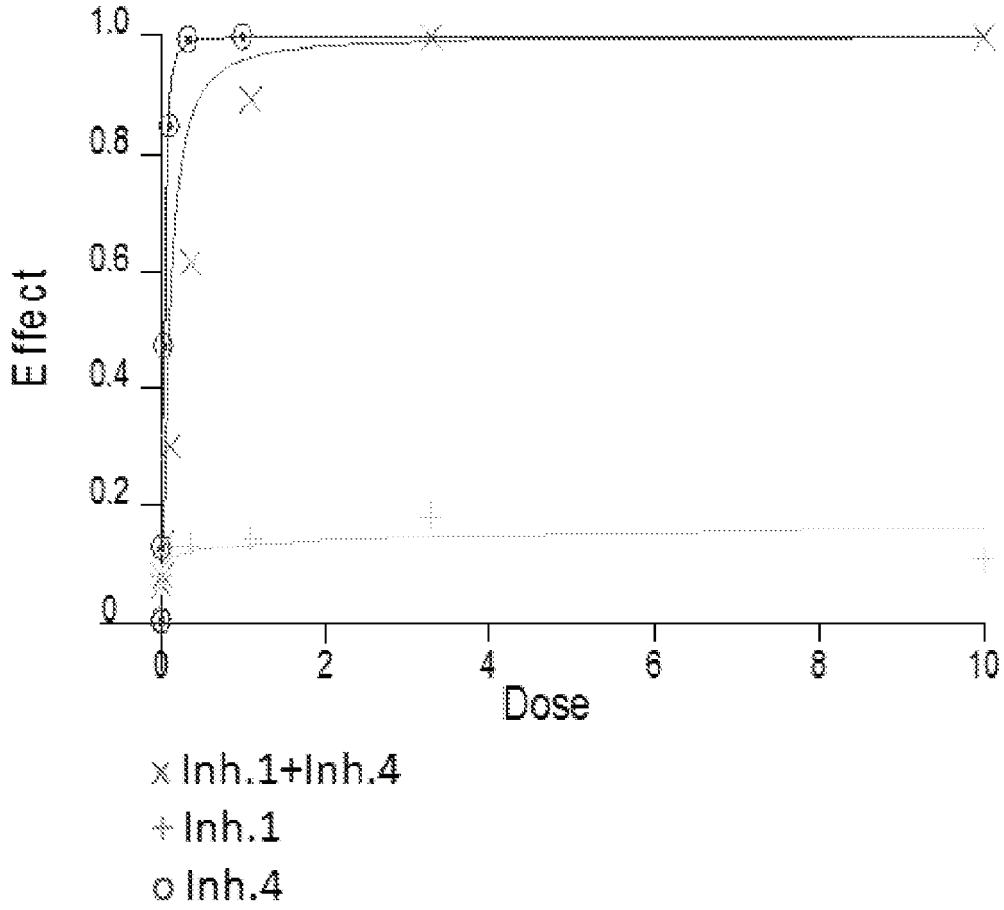
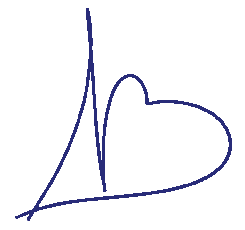


FIG. 109



Dose-effect curve

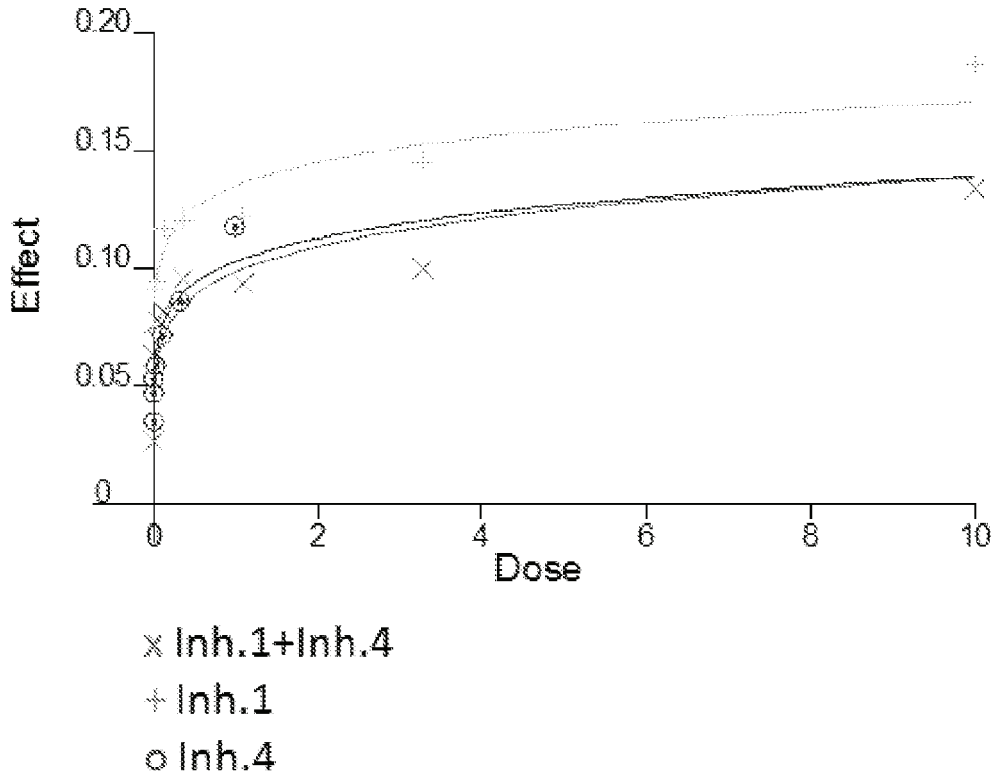


FIG. 110

Dose-effect curve

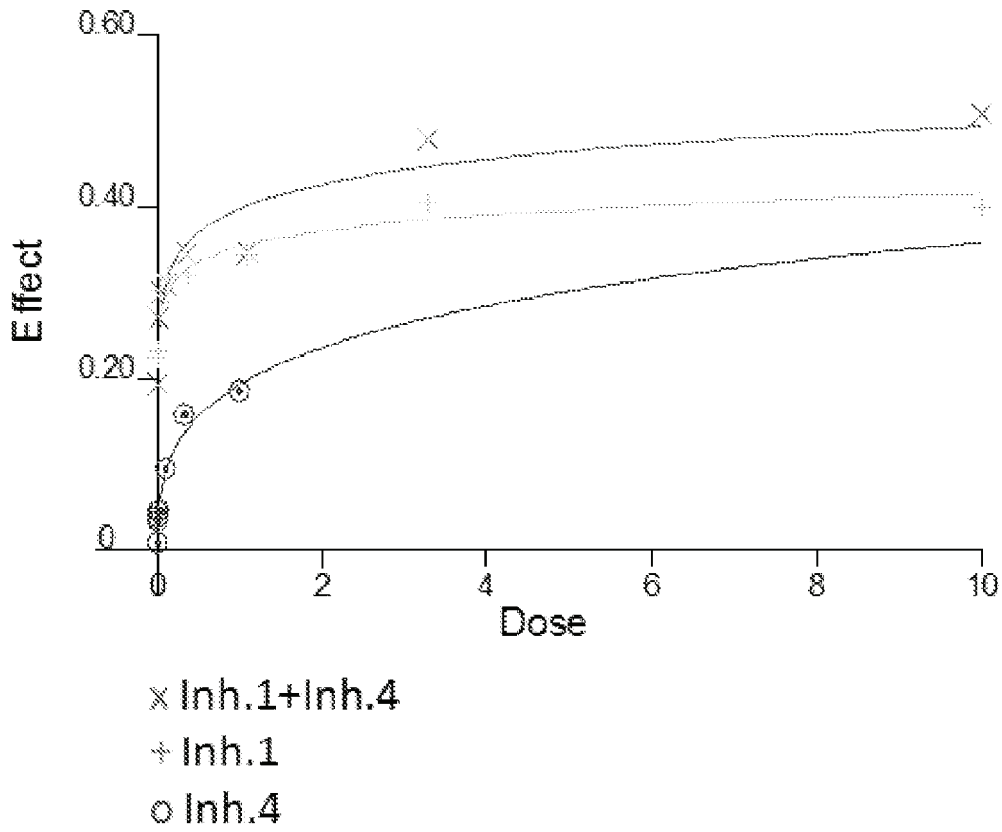


FIG. 111

Dose-effect curve

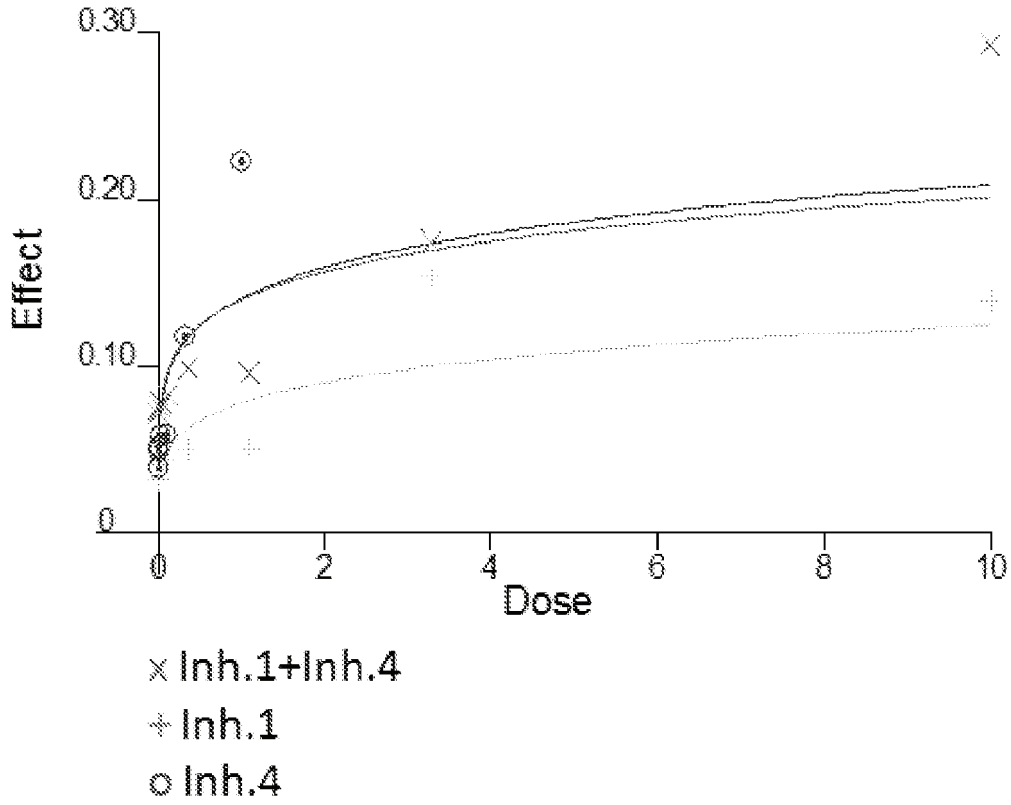
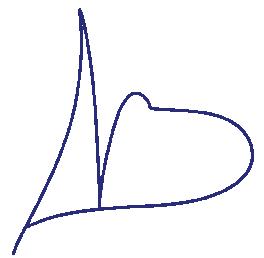


FIG. 112



Dose-effect curve

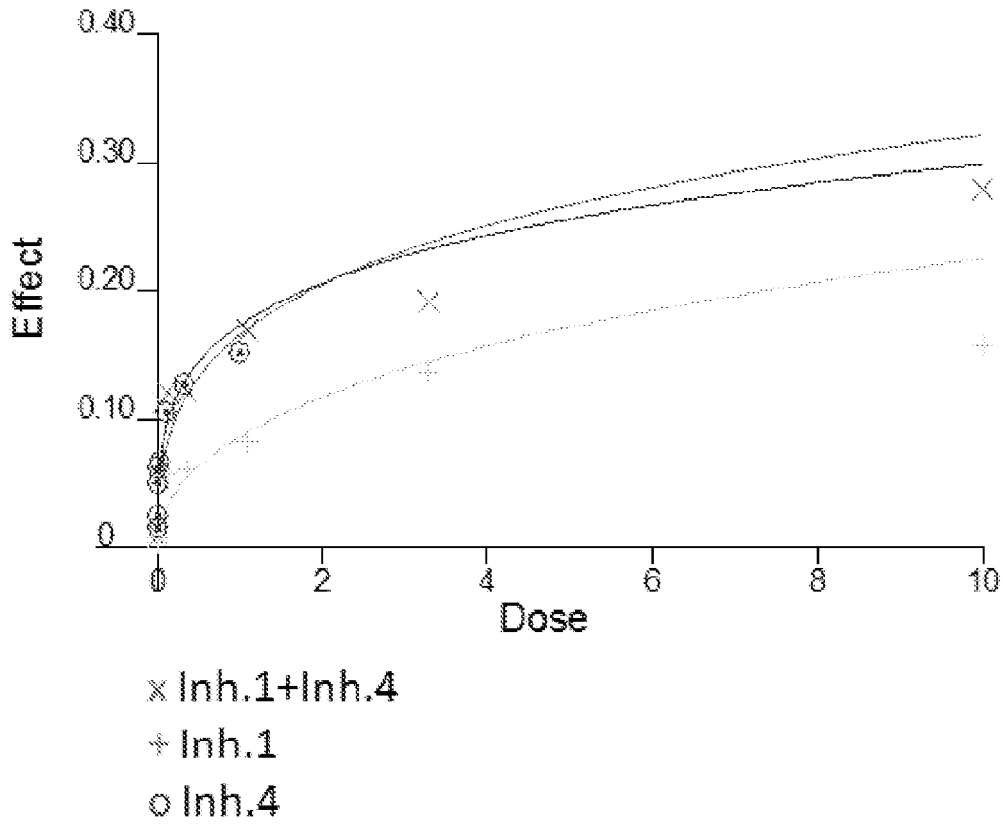
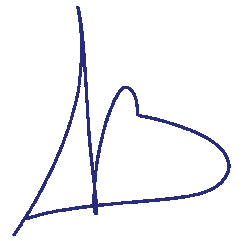


FIG. 113



Dose-effect curve

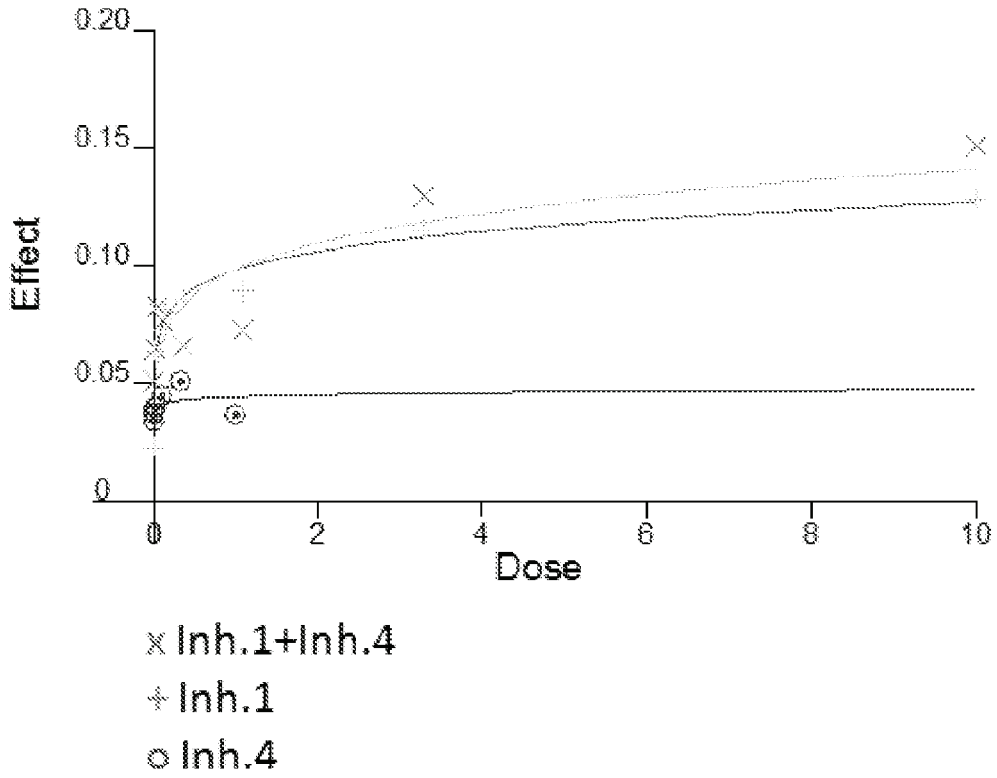
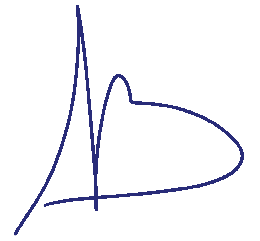


FIG. 114



Dose-effect curve

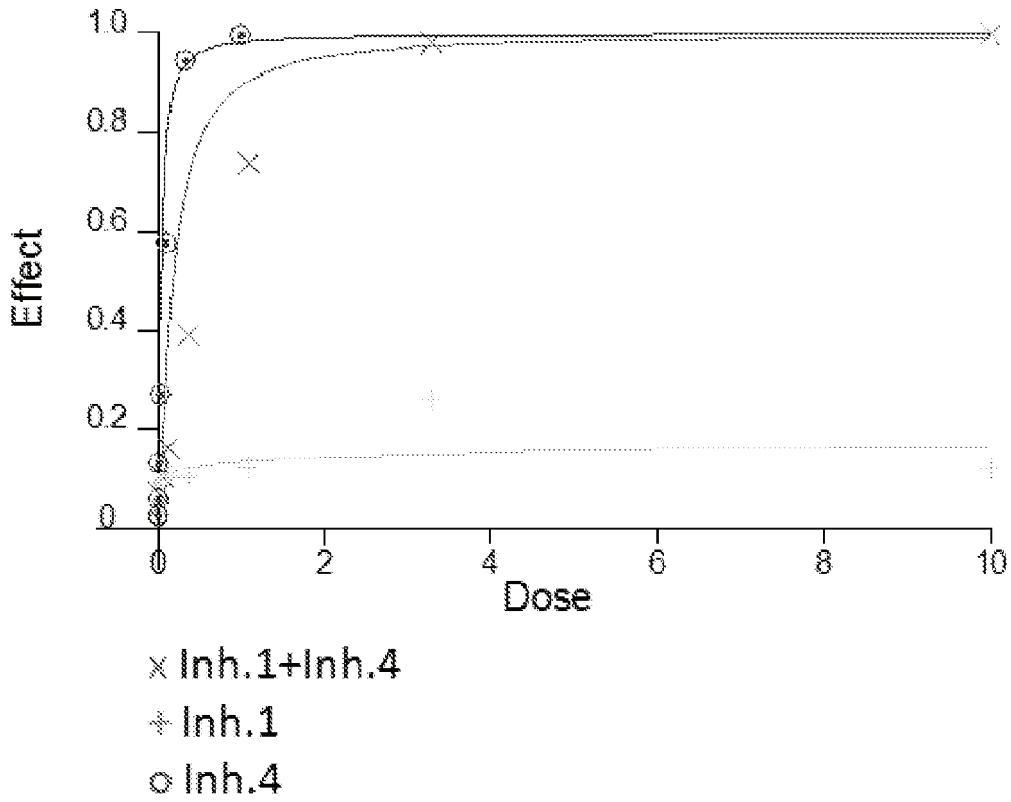


FIG. 115