

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO N. 3337477

DAL TITOLO:

“COMPOSIZIONI COMPRENDENTI INIBITORI DELLA FOSFOINOSITIDE 3-CHINASI E UN SECONDO AGENTE ANTIPROLIFERATIVO”

Depositata il:

** * **

Campo dell'invenzione

La presente invenzione riguarda nuove combinazioni comprendenti un composto che agisce come inibitore degli enzimi fosfoinositide 3-chinasi di classe IA, PI3K-p110 δ e PI3K-p110 β , in combinazioni con altri composti antitumorali specifici. Tali combinazioni sono utili nella terapia del cancro.

Sfondo dell'invenzione

Le fosfoinositide 3-chinasi (le PI3K) costituiscono una famiglia delle chinasi lipidiche coinvolte nella regolazione di una rete di vie di trasduzione del segnale che controlla una serie di processi cellulari. Le PI3K vengono classificate in tre sottofamiglie distinte, chiamate classe I, II, e III in base alla loro specificità del substrato. Le PI3K di classe IA possiedono una subunità catalitica p110 α , p110 β , o p110 δ complessata con una delle tre subunità regolatorie, p85 α , p85 β o p55 δ . Le PI3K di classe IA sono attivate mediante tirosin chinasi recettoriali, recettori antigenici, recettori accoppiati alle proteine G (i GPCR), e recettori delle citochine. Le PI3K di classe IA generano principalmente fosfatidilinositolo-3,4,5-trifosfato (PI(3,4,5)P₃), un secondo messaggero che attiva il bersaglio a valle AKT. Le conseguenze dell'attivazione biologica di AKT includono la progressione, la proliferazione, la sopravvivenza e la crescita della cellula tumorale, e vi sono prove significative che suggeriscono che la via metabolica PI3K/AKT è disregolata in molti tumori umani. Inoltre, l'attività della PI3K è stata implicata in endocrinologia, malattie cardiovascolari, disturbi immunitari e infiammazione. È stato stabilito che PI3K-p110 δ svolge un ruolo critico nel reclutamento e nell'attivazione di cellule immunitarie e infiammatorie. PI3K-p110 δ viene anche sovraregolata in una serie di tumori umani e svolge un ruolo chiave nella proliferazione e nella sopravvivenza delle cellule tumorali.

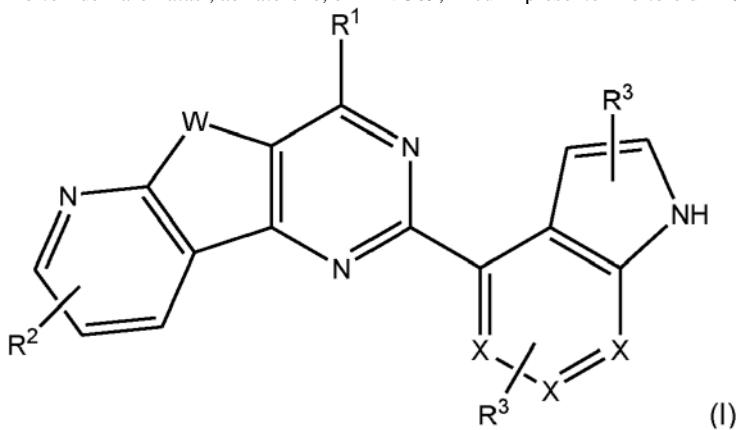
Composti che sono in grado di modulare l'attività di p110 β e p110 δ hanno un potenziale terapeutico importante nel cancro e nei disturbi immunitari e infiammatori.

Riassunto dell'invenzione

La presente invenzione riguarda in parte le combinazioni di alcuni composti PI3K e di altri composti antitumorali. Queste combinazioni possono essere sinergiche e quindi possono offrire miglioramenti in relazione ai singoli componenti. Per esempio, possono permettere una dose inferiore da somministrare. La presente invenzione si basa almeno in parte sui dati presentati qui.

Certi inibitori di PI3K descritti qui vengono anche descritti in PCT/GB2015/050396 (che è stata pubblicata il 20 agosto 2015 come WO 2015/121657 A1). Possono avere attività e/o biodisponibilità maggiore rispetto agli inibitori tricyclici eterociclici di PI3K-p110 δ descritti in WO 2011/021038.

La presente invenzione riguarda in parte una combinazione tra certi inibitori di PI3K di formula (I) o un loro sale farmaceuticamente accettabile e almeno un secondo agente antitumorale scelto dal gruppo consistente di inibitori della via di trasduzione del segnale, immunoterapie di tumori, agenti inibenti la famiglia di proteine BCL2, agenti inibenti la Mcl-1, inibitori del proteasoma, inibitori della poli(ADP-ribosio)polimerasi (PARP), inibitori dell'aromatasi, abiraterone, e ARN-509, in cui il presente inibitore di PI3K è rappresentato dalla Formula I:



o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui:

W è O, N-H, N-(C₁-C₁₀ alchile) o S;

ciascun X viene scelto indipendentemente per ciascuna occorrenza da CH, CR³, o N;

R¹ è un eterociclo da 5 a 7 termini saturo o insaturo, facoltativamente sostituito contenente almeno 1 eteroatomo scelto tra N oppure O;

R² è L-Y;

ciascun L viene scelto dal gruppo consistente di un legame diretto, C₁-C₁₀ alchilene, C₂-C₁₀ alchenilene e C₂-C₁₀ alchinilene;

Y è un eterociclo fuso, a ponte o spirociclico non aromatico facoltativamente sostituito contenente fino a 4 eteroatomi (per esempio uno, due, tre o quattro eteroatomi) ciascuno scelto indipendentemente tra N oppure O, e comprendente da 5 a 12 atomi di carbonio o eteroatomi in totale; e

ciascun R³ è indipendentemente H, C₁-C₁₀ alchile, alogeno, fluoro C₁-C₁₀ alchile, O-C₁-C₁₀ alchile, -NH-C₁-C₁₀ alchile, S-C₁-C₁₀ alchile, O-fluoro C₁-C₁₀ alchile, NH-acile, NH-C(O)-NH-C₁-C₁₀ alchile, C(O)-NH-C₁-C₁₀ alchile, arile o eteroarile;

e in **combinazione con**

almeno un agente scelto dal gruppo consistente di inibitori della via di trasduzione del segnale, immunoterapie di tumori, agenti inibenti la famiglia di proteine BCL2, agenti inibenti la Mcl-1, inibitori del proteasoma, inibitori della poli(ADP-ribosio)polimerasi (PARP), inibitori dell'aromatasi, agenti citotossici convenzionali o un agente eterogeneo scelto tra abiraterone, ARN-509 e inibitori di MYC,

gli inibitori della via di trasduzione del segnale vengono scelti tra Ibrutinib, CC-292, CNX-774, CG11746, LFM-A13, RN486, R788 (Fostamatinib), R406, GS-9973, Piceatannolo, PRT062607, BMX-IN-1, Ceritinib, Crizotinib, TAE684, AP26113, Alectinib, PF-06463922, GSK1838705A, AZD3463, ASP3016, Trastuzumab, Cetixumab, Panitumumab, Zalutumumab, Nimotuzumab, Matuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Lapatinib, AP26113, Sorafenib, Sunitinib, Cabozantinib, Axitinib, AZD2932, Dovitinib, LY2874455, Foretinib, Vandetanib, SKLB1002, BMS-794833, Ki8751, Apatinib, AEE788, Tivozanib, Brivanib, ENMD-2076, Lenvatinib, OSI-930, Pazopanib, RAF265, CYC116, PD173074, KRN633, Cabozantinib, ZM306416, Golvatinib, ZM323881, Semaxanib, SAR131675, MGCD-265, Orantinib, Vantanalib, Cediranib, Regorafenib, Ponatinib, BGJ398, Nintedanib, PD173074, CH5183284, LY2874455, AZD4547, Danusertib, Tirfostina, SSR128129E, MK-2461, Brivanib, TSU-68, Cabozantinib, PD153035, Bevacizumab, Ranibizumab, LY2584702, BI-D1870, PF-4708671, AT7867, AT13148, Sirolimus, Everolimus, AZD8055, Temsirolimus, MHY1485, Zotarolimus, KU-0063794, ETO-46464, GDC-0349, XL388, WYE-354, WYE-125132, WAY-600, WYE-687, PP121, AZD2014, INK128, Voxtalisib, Ridaforolimus, Torkinib, OSI-027, Palomid 529, Vemurafenib, Dabrafenib, Sorafenib, PLX-4720, LY3009120, RAF265, AZ638, Encorafenib, GDC-0879, CEP-32496, TAK-632, ZM-336372, NVP-BHG712, SB590885, GW5074, Trametinib, Selumetinib, PD0325901, U0126, PD184352, GDC-0623, BI-847325, Cobimetinib, PD98059, BIX-02189, Binimetinib, Pimasertib, CL-327, AZD8330, TAK-733, PD318088, Redametinib, Imatinib, Dasatinib, Saracatinib, Nilotinib, Ponatinib, PD173955, Danusertib, AT9283, GNF-5, GZD824, KW-2449, DCC-2036, NVP-BHG712, GNF-2, Baferinib, Degrasyn, SCH772984, XMD8-92, FR-180204, GDC-0994, ERK5-IN-1, Ulixertinib, Pacritinib, Tofacitinib, AZD1480, Ruxolitinib, Fedratinib, AT9283, Cerdulatinib, Filgotinic, Go6976, AG-490, Momelotinib, GLPG0634, ZM039923, ZL019, Curcumol, CEP-33779, AZ-960, TG1011209, NVP-BSK805, Baricitinib, AP1066, WHI-P154, e Gandotinib;

le immunoterapie dei tumori vengono scelte tra NLG919, INCB024360, Indoximod, Lenalidomide, Pomalidomide, Talidomide, Pembrolizumab, Nivolumab, Pidilizumab, AMP-224, MSB0010718C, Atezolizumab, MEDI4736, MPDL3280A, e Ipilimumab;

gli agenti inibenti la famiglia di proteine BCL2 vengono scelti tra ABT-737, ABT-263, Obatoclox, Venetoclox, Sabutoclox, AT101, HA14-1, e

BAM7;

gli agenti inibenti la Mcl-1 sono UMI-77;

gli inibitori del proteasoma vengono scelti tra Carfilzomib, Bortezomib, MG-132, MLN9708, Ixazomib, ONX-0914, Oprozomib, PI-1840, CEP-18770, e Celastrol;

gli inibitori della poli(ADP-ribosio)polimerasi (PARP) vengono scelti tra Olaparib, Veliparib, Rucaparib, Iniparib, Talazoparib, G007-LK, NU1025, AG-14361, INO-1001, UPF-1069, AZD-2461, PJ34, ME0328, e A-966492;

e gli inibitori dell'aromatasi vengono scelti tra Letrozolo e Anastrozolo.

Descrizione delle forme di realizzazione preferite

Definizioni

Come utilizzato qui, "alchile" significa un gruppo C₁-C₁₀ alchile, che può essere lineare o ramificato. Preferibilmente, è un gruppo C₁-C₆ alchile.

Più preferibilmente, è un gruppo C₁-C₄ alchile. Gli esempi includono metile, etile, n-propile e t-butile. Può essere bivalente, per esempio propilene.

Come utilizzato qui, "alchenile" significa un gruppo C₂-C₁₀ alchenile. Preferibilmente, è un gruppo C₂-C₆ alchenile. Più preferibilmente, è un gruppo C₂-C₄ alchenile. I radicali alchenilici possono essere mono- o di-saturi, più preferibilmente monosaturi. Esempi includono vinile, allile, 1-propenile, isopropenile e 1-butenile. Può essere bivalente, per esempio propenilene.

Come utilizzato qui, "alchinile" è un gruppo C₂-C₁₀ alchinile che può essere lineare o ramificato. Preferibilmente, è un gruppo C₂-C₄ alchinile o un gruppo funzionale. Può essere bivalente.

Ciascuno dei gruppi C₁-C₁₀ alchile, C₂-C₁₀ alchenile e C₂-C₁₀ alchinile può essere facoltativamente sostituito l'uno con l'altro, cioè C₁-C₁₀ alchile facoltativamente sostituito con C₂-C₁₀ alchenile. Può anche essere facoltativamente sostituito con arile, cicloalchile (preferibilmente C₃-C₁₀), arile o eteroarile. Può anche essere sostituito con alogeno (per esempio F, Cl), NH₂, NO₂ oppure idrossile. Preferibilmente, può essere sostituito con fino a 10 atomi di alogeno o più preferibilmente fino a 5 alogeni. Per esempio, può essere sostituito con 1, 2, 3, 4 o 5 atomi di alogeno. Preferibilmente, l'alogeno è fluoro. Per esempio, può essere sostituito con CF₃, CHF₂, CH₂CF₃, CH₂CHF₂ o CF₂CF₃.

Come utilizzato qui, il termine "fluoro C₁-C₁₀ alchile" significa un C₁-C₁₀ alchile sostituito con uno o più atomi di fluoro. Preferibilmente, uno, due, tre, quattro o cinque atomi di fluoro. Gli esempi di "fluoro C₁-C₁₀ alchile" sono CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃, CH₂CHF₂ o CF₂CF₃.

Come utilizzato qui, "arile" significa un radicale aromatico monociclico, biciclico o triciclico monovalente o bivalente (come appropriato), quale fenile, bifenile, naftile, antracenile, che può essere facoltativamente sostituito con fino a cinque sostituenti scelti preferibilmente dal gruppo di C₁-

C₆ alchile, idrossi, C₁-C₃ idrossialchile, C₁-C₃ alcossi, C₁-C₃ aloalossi, ammino, C₁-C₃ monoalchilammino, C₁-C₃ bisalchilammino, C₁-C₃ acilammino, C₁-C₃ amminoalchile, mono(C₁-C₃ alchil)ammino C₁-C₃ alchile, bis(C₁-C₃ alchil)ammino C₁-C₃ alchile, C₁-C₃-acilammino, C₁-C₃ alchilsolfonilammino, alo, nitro, ciano, trifluorometile, carbossi, C₁-C₃ alcossicarbonile, amminocarbonile, mono C₁-C₃ alchilamminocarbonile, bis C₁-C₃ alchilamminocarbonile, -SO₃H, C₁-C₃ alchilsolfonile, amminosolfonile, mono C₁-C₃ alchilamminosolfonile e bis C₁-C₃-alchilamminosolfonile.

Come utilizzato qui, "eteroarile" significa un radicale aromatico monociclico, biciclico o triciclico monovalente o bivalente (come appropriato) contenente fino a quattro eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto e zolfo, quali tiazolile, isotiazolile, tetrazolile, imidazolile, ossazolile, isossazolile, tienile, pirazolile, piridinile, pirazinile, pirimidinile, indolile, chinolile, isochinolile, triazolile, tiadiazolile, ossadiazolile, il suddetto radicale essendo facoltativamente sostituito con fino a tre sostituenti scelti preferibilmente dal gruppo di C₁-C₆ alchile, idrossi, C₁-C₃ idrossialchile, C₁-C₃ alcossi, C₁-C₃ aloalossi, ammino, C₁-C₃ monoalchilammino, C₁-C₃ bisalchilammino, C₁-C₃ acilammino, C₁-C₃ amminoalchile, mono(C₁-C₃ alchil)ammino C₁-C₃ alchile, bis(C₁-C₃ alchil)ammino C₁-C₃ alchile, C₁-C₃-acilammino, C₁-C₃ alchilsolfonilammino, alo, nitro, ciano, trifluorometile, carbossi, C₁-C₃ alcossicarbonile, amminocarbonile, mono C₁-C₃ alchilamminocarbonile, bis C₁-C₃ alchilamminocarbonile, -SO₃H, C₁-C₃ alchilsolfonile, amminosolfonile, mono C₁-C₃ alchilamminosolfonile e bis C₁-C₃-alchilamminosolfonile.

Come utilizzato qui, il termine "eterociclo" o "eterocicloalchile" è un radicale carbociclico monovalente o divalente contenente fino a 4 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto e zolfo. Preferibilmente, contiene uno o due eteroatomi. Preferibilmente, almeno uno degli eteroatomi è azoto. Può essere monociclico o biciclico. È preferibilmente saturo. Gli esempi di eterocicli sono piperidina, piperazina, tiomorfolina, morfolina, azetidina o ossetano. Più preferibilmente, l'eterociclo è morfolina.

L'anello eterociclico può essere mono- o di-insaturo. Il radicale può essere facoltativamente sostituito con fino a tre sostituenti scelti indipendentemente tra C₁-C₆ alchile, idrossi, C₁-C₃ idrossialchile, C₁-C₃ alcossi, C₁-C₃ aloalossi, ammino, C₁-C₃ monoalchilammino, C₁-C₃ bisalchilammino, C₁-C₃ acilammino, C₁-C₃ amminoalchile, mono(C₁-C₃ alchil)ammino C₁-C₃ alchile, bis(C₁-C₃ alchil)ammino C₁-C₃ alchile, C₁-C₃-acilammino, C₁-C₃ alchilsolfonilammino, alo (per esempio F), nitro, ciano, carbossi, C₁-C₃-aloalchile (per esempio CF₃), C₁-C₃ alcossicarbonile, amminocarbonile, mono C₁-C₃ alchilamminocarbonile, bis C₁-C₃ alchilamminocarbonile, -SO₃H, C₁-C₃ alchilsolfonile, amminosolfonile, mono C₁-C₃ alchilamminosolfonile e bis C₁-C₃-alchilamminosolfonile.

In breve, ciascuno dei gruppi definiti sopra, cioè, alchile, alchenile, alchinile, arile, eteroarile, eterociclo, eterocicloalchile, può essere facoltativamente sostituito con fino a tre sostituenti scelti preferibilmente dal gruppo di C₁-C₆ alchile, idrossi, C₁-C₃ idrossialchile, C₁-C₃ alcossi,

C₁-C₃ aloalcoosi, ammino, C₁-C₃ monoalchilammino, C₁-C₃ bisalchilammino, C₁-C₃ acilammino, C₁-C₃ amminoalchile, mono(C₁-C₃ alchil)ammino C₁-C₃ alchile, bis(C₁-C₃ alchil)ammino C₁-C₃ alchile, C₁-C₃-acilammino, C₁-C₃ alchilsolfonilammino, acile, alo (per esempio fluoro), nitro, ciano, trifluorometile, carbossi, C₁-C₃ alcossicarbonile, amminocarbonile, mono C₁-C₃ alchilamminocarbonile, bis C₁-C₃ alchilamminocarbonile, -SO₃H, C₁-C₃ alchilsolfonile, amminosolfonile, mono C₁-C₃ alchilamminosolfonile e bis C₁-C₃-alchilamminosolfonile.

Si dovrebbe notare che -NH-C₁-C₁₀ alchile, NH-acile, NH-C(O)-NH-C₁-C₁₀ alchile e C(O)-NH-C₁-C₁₀ alchile possono anche essere scritti come -N-C₁-C₁₀ alchile, N-acile, N-C(O)-N-C₁-C₁₀ alchile e C(O)-N-C₁-C₁₀ alchile.

Come utilizzato qui, i suddetti gruppi possono essere seguiti dal suffisso -ene. Questo significa che il gruppo è bivalente, cioè un gruppo di collegamento.

Come utilizzato qui, il termine “fuso” è inteso prendere il suo significato usuale nell’arte della chimica organica. Sistemi fusi, per esempio sistemi biciclici fusi, sono quelli in cui due anelli condividono due e solo due atomi.

Come utilizzato qui, il termine “a ponte” è inteso prendere il suo significato usuale nell’arte della chimica organica. I composti a ponte sono composti che contengono anelli interconnessi. Secondo l’invenzione, gli atomi del gruppo non aromatico a ponte che formano la testa del ponte sono un atomo di carbonio terziario (quando l’atomo rimanente è idrogeno) o un atomo di carbonio quaternario (quando l’atomo rimanente non è idrogeno). Il ponte può essere considerato essere una catena di atomi (per esempio alchile) o un singolo atomo (per esempio O, S, N, C) connettendo due teste di ponte.

Come utilizzato qui, il termine “spirociclico” è inteso prendere il suo significato usuale nell’arte della chimica organica. Per esempio, un composto spirociclico è un biciclo di cui gli anelli sono attaccati attraverso solo un atomo (noto come spiroatomo). Gli anelli possono essere di dimensioni differenti, oppure possono essere della stessa dimensione. Preferibilmente, secondo l’invenzione, i due anelli che sono uniti attraverso lo stesso atomo sono eterocicli non aromatici, preferibilmente eterocicloalchili. Per esempio, il gruppo spirociclico non aromatico di formula I può essere un biciclo in cui entrambi gli anelli sono eterocicloalchili e sono attaccati attraverso lo stesso atomo, preferibilmente un atomo di carbonio.

I composti attinenti con l’invenzione che possono esistere in una o più forme stereoisomeriche, a causa della presenza di atomi asimmetrici o restrizioni rotazionali, possono esistere come numero di stereoisomeri con stereochimica R o S a ciascun centro chirale o come atropisomeri con stereochimica R o S a ciascun asse chirale. L’invenzione comprende tutti questi enantiomeri e diastereoisomeri e loro miscele.

Gruppi preferiti dell’invenzione - composti di formula (I)

Preferibilmente, un composto dell’invenzione viene definito come nella rivendicazione 1. Viene inoltre qui descritto un composto in cui almeno un

R^3 è NH_2 .

Preferibilmente, R^1 è rappresentato da qualsiasi delle seguenti strutture:



Il più preferibilmente, R^1 è morfolina.

In una forma di realizzazione preferita dell'invenzione, W è ossigeno o zolfo, preferibilmente ossigeno.

Preferibilmente X è CH.

Preferibilmente R^3 è H, C₁-C₁₀ alchile, alogeno o fluoro C₁-C₁₀ alchile. Più preferibilmente R^3 è H.

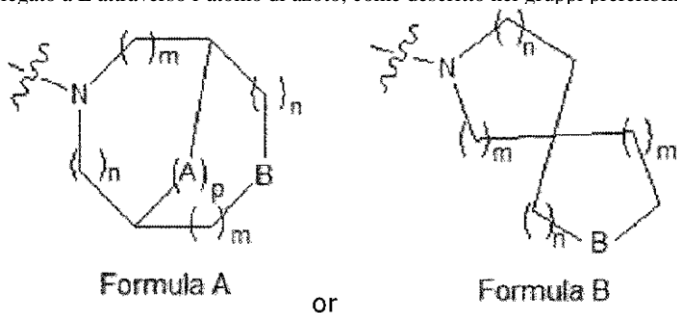
Preferibilmente, il sistema ad anello 6,5 nella formula I è un indolo. In altre parole, R^3 è idrogeno e X è CH.

R^2 può essere attaccato a qualsiasi atomo adatto sul gruppo arile, come descritto nella formula generale I. Tuttavia, si preferisce che R^2 sia attaccato in posizione meta dell'anello piridinico. Per esempio, se l'atomo di azoto della piridina viene marcato come l'atomo numero 1, allora R^2 è attaccato nella posizione 3.

R^2 è LY. Preferibilmente, L è C₁-C₁₀ alchilene, preferibilmente metilene.

Preferibilmente, Y è un gruppo eterocicloalchile a ponte o spirociclico facoltativamente sostituito contenente fino a 4 eteroatomi scelti tra N oppure O, e comprendente da 5 a 12 atomi in totale.

Preferibilmente, Y contiene uno o due eteroatomi, preferibilmente due eteroatomi. Più preferibilmente, almeno uno degli eteroatomi è azoto e Y è legato a L attraverso l'atomo di azoto, come descritto nei gruppi preferibili Y sotto:



[“or” = oppure]

in cui:

A viene scelto dal gruppo consistente di O, S, NR⁴, C₁-C₃ alchilene, C₂-C₃ alchenilene e C₂-C₃ alchinilene facoltativamente sostituito;

B viene scelto dal gruppo consistente di NR⁴, O e CH₂;

in cui R⁴ viene scelto dal gruppo consistente di H, C₁-C₁₀ alchile, C₂-C₁₀ alchenile, C₂-C₁₀ alchinile e C₁-C₃ alofluoroalchile facoltativamente sostituito;

p viene scelto tra 0, 1 o 2;

ciascun m viene scelto indipendentemente tra 0, 1 o 2; e

ciascun n viene scelto indipendentemente tra 1, 2 o 3.

Preferibilmente, A è O oppure C₁-C₃ alchilene, il più preferibilmente metilene.

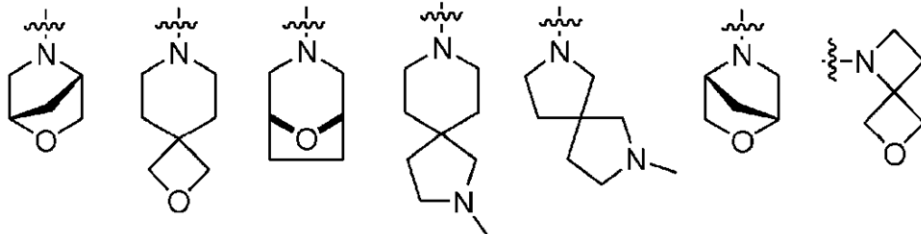
Preferibilmente, B è O oppure CH₂, il più preferibilmente O.

Quando R⁴ è presente, è preferibilmente H, C₁-C₃ alchile o C₁-C₃ alofluoroalchile. Più preferibilmente, R⁴ è H.

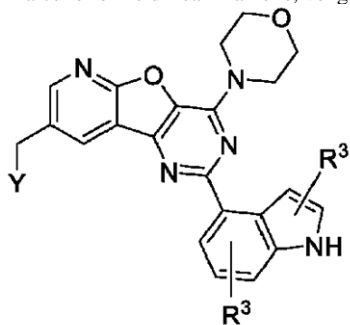
Preferibilmente, ciascun m e n viene scelto in modo tale da formare gruppi eterocicloalchilici contenenti azoto a 5, 6 o 7 termini. Preferibilmente, p è 1. In particolare, quando A è O, S o NR⁴, p è 1.

Y è preferibilmente biciclico, più preferibilmente biciclico a ponte o spirociclico biciclico.

Ancora più preferibilmente, Y viene scelto tra uno dei seguenti gruppi:

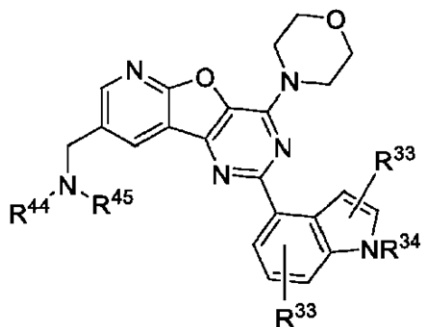


In alcune forme di realizzazione, vengono qui forniti composti rappresentati da:



in cui Y e R³ vengono definiti sopra.

In un'altra forma di realizzazione, vengono qui forniti composti rappresentati da:



e loro sali farmaceuticamente accettabili, in cui:

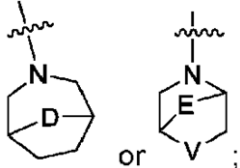
R_{33} viene scelto indipendentemente per ciascuna occorrenza dal gruppo consistente di H, alogeno, $NH-C_{1-3}$ alchile, NH_2 , C_{1-6} alchile e $-O-C_{1-6}$ alchile (in cui C_{1-6} alchile per ciascuna occorrenza è facoltativamente sostituito con uno, due o tre sostituenti scelti tra alogeno e idrossile);

R_{34} viene scelto tra H o C_{1-3} alchile;

R_{44} e R_{45} , quando presi insieme all'azoto al quale sono attaccati formano uno spirociclo biciclico o un eterociclo a ponte a 7-10 termini ciascuno avente un ulteriore eteroatomo scelto tra O, S, o NR^{55} , in cui R^{55} è H o C_{1-3} alchile.

Per esempio, R_{44} e R_{45} , quando presi insieme all'azoto al quale sono attaccati possono formare un eterociclo biciclico a ponte a 7-8 termini

rappresentato da:

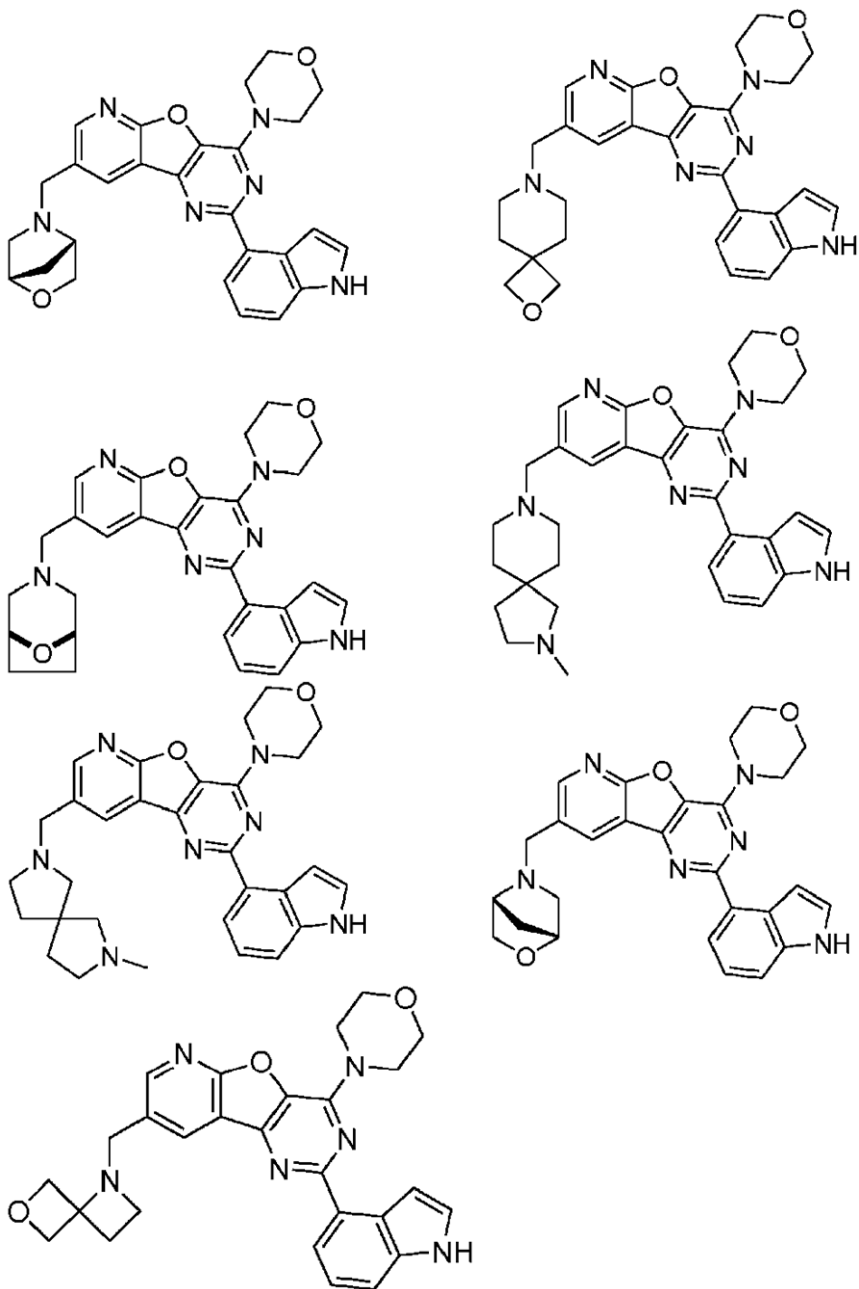


[“or” = oppure]

in cui D è O, S o NR^{55} ; E è O oppure $(CH_2)_r$, in cui r è 1 oppure 2, e V è O oppure NR^{55} , in cui R^{55} è H o C_{1-3} alchile.

In un'altra forma di realizzazione esemplificativa, R_{44} e R_{45} , quando presi insieme all'azoto al quale sono attaccati formano uno spirociclo a 7-10 termini avente un ulteriore eteroatomo scelto tra O oppure NR^{55} , in cui R^{55} è H o C_{1-3} alchile. In alternativa, R_{44} e R_{45} , presi insieme all'azoto al quale sono attaccati possono essere un sostituento Y come descritto sopra.

Esempi di strutture che realizzano l'invenzione sono:



Combinazione preferita di agenti dell'invenzione

Un inibitore di PI3K di formula (I) può essere combinato con un inibitore della via di trasduzione del segnale.

In alcune forme di realizzazione, l'inibitore della via di trasduzione del segnale viene scelto dall'elenco sotto:

- a. Inibitori della tirosin chinasi di Bruton (BTK) (per esempio Ibrutinib, CC-292, CNX-774, CGI1746, LFM-A13, RN486);
- b. Inibitori della tirosin chinasi splenica (SYK) (per esempio R788 (Fostamatinib), R406, GS-9973, Piceatannolo, PRT062607);

- c. Inibitori di tirosin chinasi BMX non recettoriali; BMX è un membro della famiglia Tec di chinasi. Gli inibitori includono BMX-IN-1;
- d. Inibitori di chinasi del linfoma anaplastico (ALK) (per esempio Ceritinib, Crizotinib, TAE684, AP26113, Alectinib, PF-06463922, GSK1838705A, AZD3463, ASP3016);
- e. Inibitori a piccola molecola, e agenti biologici mirati, di tirosin chinasi comprendenti tirosin chinasi recettoriali di fattori di crescita, quali:
- i. il recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) (per esempio Trastuzumab, Cetuximab, Panitumumab, Zalutumumab, Nimotuzumab, Matuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Lapatinib, AP26113);
- ii. il recettore del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFR) (per esempio Sorafenib, Sunitinib, Cabozantinib, Axitinib, AZD2932, Dovitinib, LY2874455, Foretinib, Vandetanib, SKLB1002, BMS-794833, Ki8751, Apatinib, AEE788, Tivozanib, Brivanib, ENMD-2076, Lenvatinib, OSI-930, Pazopanib, RAF265, CYC116, PD173074, PD173074, KRN633, Cabozantinib, ZM306416, Golvatinib, ZM323881, Semaxanib, SAR131675, MGCD-265, Orantinib, Vantanalib, Cediranib, Regorafenib);
- iii. il recettore del fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR) (per esempio Ponatinib, BGJ398, Nintedanib, PD173074, CH5183284, LY2874455, AZD4547, Danusertib, Tirfostina, SSR128129E, MK-2461, Brivanib, TSU-68);
- iv. il recettore del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGFR) (per esempio Cabozantinib, PD153035).
- f. Inibitori del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) (per esempio Bevacizumab, Ranibizumab).
- g. Inibitori a piccola molecola di chinasi della proteina ribosomiale S6, p-70S6K (per esempio LY2584702, BI-D1870, PF-4708671, AT7867, AT13148).
- h. Inibitori di bersaglio della rapamicina nei mammiferi (mTOR) (per esempio Sirolimus, Everolimus, AZD8055, Temsirolimus, MHY1485, Zotarolimus, KU-0063794, ETO-46464, GDC-0349, XL388, WYE-354, WYE-125132, WAY-600, WYE-687, PP121, AZD2014, INK128, Voxelis, Ridaforolimus, Torkinib, OSI-027, Palomid 529).
- i. Inibitori della chinasi Raf (per esempio Vemurafenib, Dabrafenib, Sorafenib, PLX-4720, LY3009120, RAF265, AZ638, Encorafenib, GDC-0879, CEP-32496, TAK-632, ZM-336372, NVP-BHG712, SB590885, GW5074);
- j. Inibitori della protein chinasi attivata da mitogeno (MEK) (per esempio Trametinib, Selumetinib, PD0325901, U0126, PD184352, GDC-0623, BI-847325, Cobimetinib, PD98059, BIX-02189, Binimetinib, Pimasertib, CL-327, AZD8330, TAK-733, PD318088, Redametinib);
- k. Inibitori di BCR-ABL (per esempio Imatinib, Dasatinib, Saracatinib, Nilotinib, Ponatinib, PD173955, Danusertib, AT9283, GNF-5, GZD824, KW-2449, DCC-2036, NVP-BHG712, GNF-2, Baferinib, Degrasyn);

l. Inibitori della chinasi regolata da segnali extracellulari (ERK) (per esempio SCH772984, XMD8-92, FR-180204, GDC-0994, ERK5-IN-1, Ulixertinib);

m. Inibitori della trasduzione del segnale JAK-STAT (per esempio Pacritinib, Tofacitinib, AZD1480, Ruxolitinib, Fedratinib, AT9283, Cerdulatinib, Filgotinic, Go6976, AG-490, Momelotinib, GLPG0634, ZM039923, ZL019, Curcumol, CEP-33779, AZ-960, TG1011209, NVP-BSK805, Baricitinib, AP1066, WHI-P154, Gandotinib);

n. Inibitori della chinasi inducente NF- κ B (NIK).

Un composto di formula (I) può essere combinato con un'immunoterapia di tumori.

In alcune forme di realizzazione, l'immunoterapia del tumore viene scelta dall'elenco sotto:

- Piccole molecole

a. Inibitori HDAC6;

b. Inibitori dell'indolamina-2,3-diossigenasi (IDO) (per esempio NLG919, INCB024360, Indoximod);

c. Immunomodulatori (IMiDs) (per esempio Lenalidomide, Pomalidomide, Talidomide);

- Agenti biologici

a. Agenti anti-PD-1: (per esempio Pembrolizumab, Nivolumab, Pidilizumab, AMP-224);

b. Agenti anti-PD-L1 (per esempio MSB0010718C, Atezolizumab, MEDI4736, MPDL3280A);

c. Agenti diretti verso CTLA-4 (per esempio Ipilimumab).

Un composto di formula (I) può essere combinato con agenti inibenti la famiglia di proteine BCL2 (quali BCL-2, BCL-xL, BCL-w). Gli esempi includono ABT-737, ABT-263, Obatoclax, Venetoclax, Sabutoclax, AT101, HA14-1, BAM7.

Un composto di formula (I) può essere combinato con un agente per inibire Mcl-1 (per esempio UMI-77).

Un composto di formula (I) può essere combinato con inibitori del proteasoma (per esempio Carfilzomib/Bortezomib, MG-132, MLN9708, Ixazomib, ONX-0914, Oprozomib, PI-1840, CEP-18770, Celastrol).

Un composto di formula (I) può essere combinato con inibitori della poli(ADP-ribosio)polimerasi (PARP) (per esempio Olaparib, Veliparib, Rucaparib, Iniparib, Talazoparib, G007-LK, NU1025, AG-14361, INO-1001, UPF-1069, AZD-2461, PJ34, ME0328, A-966492).

Un composto di formula (I) può essere combinato con inibitori dell'aromatasi (per esempio Letrozolo, Anastrozolo).

Un composto di formula (I) può essere combinato con agenti citotossici convenzionali comprendenti: complessi del platino, per esempio cisplatino

e carboplatino; mitoxantrone; alcaloidi della vinca per esempio vincristina e vinblastina; antibiotici antraciclinici, per esempio daunorubicina e doxorubicina; agenti alchilanti, per esempio clorambucile e melfalan; taxani per esempio paclitaxel; antifolati, per esempio metotrexato e tomudex; epipodofillotossine, per esempio etoposide; camptotecine, per esempio irinotecano e il suo metabolita attivo SN38; inibitori di metilazione del DNA, per esempio gli inibitori di metilazione del DNA descritti in WO 02/085400.

Un composto di formula (I) può essere combinato con un agente eterogeneo scelto tra Abiraterone, ARN-509, inibitori di MYC.

Descrizione generale - composizioni (combinazioni)

Una composizione farmaceutica dell'invenzione comprende un composto/una combinazione come definiti sopra e un veicolante o un diluente farmaceuticamente accettabile. Una composizione farmaceutica dell'invenzione contiene tipicamente fino all'85% in peso di un composto dell'invenzione. Più tipicamente, contiene fino al 50% in peso di un composto dell'invenzione. Le composizioni farmaceutiche preferite sono sterili e prive di pirogeni. Inoltre, le composizioni farmaceutiche fornite dall'invenzione contengono tipicamente un composto dell'invenzione che è un isomero ottico sostanzialmente puro. Preferibilmente, la composizione farmaceutica comprende una forma salina farmaceuticamente accettabile di un composto dell'invenzione. Per esempio, viene contemplata qui una composizione farmaceuticamente accettabile contenente un composto descritto e un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

Come utilizzato qui, un sale farmaceuticamente accettabile è un sale con un acido o con una base farmaceuticamente accettabile. Acidi farmaceuticamente accettabili includono sia acidi inorganici quali acido cloridrico, solforico, fosforico, difosforico, bromidrico o nitrico sia acidi organici quali acido citrico, fumarico, maleico, malico, ascorbico, succinico, tartarico, benzoico, acetico, metansolfonico, etansolfonico, salicilico, stearico, benzensolfonico o p-toluensolfonico. Basi farmaceuticamente accettabili includono idrossidi di metallo alcalino (per esempio sodio o potassio) e di metallo alcalino terroso (per esempio calcio o magnesio) e basi organiche quali alchilammine, arilammine o ammine eterocicliche.

I composti dell'invenzione possono essere preparati mediante vie sintetiche che saranno evidenti a coloro che sono esperti nell'arte, per esempio basati sugli Esempi.

I composti dell'invenzione e le composizioni che li comprendono possono essere somministrati in una varietà di forme di dosaggio. In una forma di realizzazione, una composizione farmaceutica comprendente un composto dell'invenzione può essere formulata in un formato adatto per la somministrazione orale, rettale, parenterale, intranasale o transdermica o la somministrazione mediante inalazione o per via suppositoria. Tipiche vie di somministrazione sono la somministrazione per via parenterale, intranasale o transdermica o la somministrazione mediante inalazione.

I composti dell'invenzione possono essere somministrati per via orale, per esempio come compresse, pastiglie, losanghe, sospensioni acquose od

oleose, polveri o granuli dispersibili. Le composizioni farmaceutiche preferite dell'invenzione sono composizioni adatte per la somministrazione orale, per esempio compresse e capsule. In alcune forme di realizzazione, i composti descritti possono avere una biodisponibilità orale significativamente superiore in confronto ai composti aventi un gruppo funzionale eterociclico non spirociclico o non a ponte, per esempio, all'R² sopra.

I composti dell'invenzione possono essere somministrati anche per via parenterale, sia per via sottocutanea, per via endovenosa, per via intramuscolare, per via intrasternale, per via transdermica sia mediante tecniche per infusione. I composti possono essere somministrati anche come supposte.

I composti dell'invenzione possono essere somministrati anche mediante inalazione. Un vantaggio dei medicinali inalati è il loro rilascio diretto all'area ricca in afflusso di sangue in confronto a molti medicinali presi mediante via orale. Così, l'assorbimento è molto rapido poiché gli alveoli hanno un enorme area superficiale e un ricco afflusso di sangue e il metabolismo di primo passaggio viene aggirato. Un ulteriore vantaggio può essere quello di trattare le malattie del sistema polmonare, in quanto il rilascio di farmaci mediante inalazione li porta in prossimità delle cellule che richiedono di essere trattate.

La presente invenzione fornisce anche un dispositivo per inalazione contenente una tale composizione farmaceutica. Tipicamente il suddetto dispositivo è un inalatore predosato (MDI), che contiene un propellente chimico farmaceuticamente accettabile per spingere il medicamento fuori dell'inalatore.

I composti dell'invenzione possono essere somministrati anche mediante somministrazione intranasale. Il tessuto altamente permeabile della cavità nasale è molto ricettivo al medicamento e lo assorbe velocemente ed efficientemente, più dei farmaci in forma di compressa. Il rilascio nasale del farmaco è meno doloroso e invasivo rispetto alle iniezioni, provocando meno ansia tra i pazienti. Mediante questo metodo l'assorbimento è molto rapido e il metabolismo di primo passaggio viene solitamente aggirato, riducendo così la variabilità tra i pazienti. Inoltre, la presente invenzione fornisce anche un dispositivo intranasale contenente una tale composizione farmaceutica.

I composti dell'invenzione possono essere somministrati anche mediante somministrazione transdermica. La presente invenzione fornisce quindi anche un cerotto transdermico contenente un composto dell'invenzione.

I composti dell'invenzione possono essere somministrati anche mediante somministrazione sublinguale. La presente invenzione fornisce quindi anche una compressa sublinguale comprendente un composto dell'invenzione.

Un composto dell'invenzione può anche essere formulato con un agente che riduce la degradazione della sostanza mediante processi differenti dal

normale metabolismo del paziente, quali agenti antibatterici, oppure inibitori di enzimi di proteasi che potrebbero essere presenti nel paziente o in organismi commensali o parassiti che vivono sul paziente o all'interno del paziente, e che sono in grado di degradare il composto.

Dispersioni liquide per la somministrazione orale possono essere sciroppi, emulsioni e sospensioni.

Sospensioni ed emulsioni possono contenere come veicolante, per esempio, una gomma naturale, agar, alginato di sodio, pectina, metilcellulosa, carbossimetilcellulosa, o alcol polivinilico. La sospensione o le soluzioni per iniezioni intramuscolari possono contenere, insieme al principio attivo, un veicolante farmaceuticamente accettabile, per esempio acqua sterile, olio d'oliva, oleato di etile, glicoli, per esempio propilenglicole, e se desiderato, una quantità adatta di lidocaina cloridrato.

Soluzioni per iniezione o per infusione possono contenere come veicolante, per esempio, acqua sterile o preferibilmente possono essere in forma di soluzioni saline isotoniche, acquose, sterili.

Quando un corredo e/o un processo dell'invenzione prevedono la somministrazione di oltre un farmaco, possono essere somministrati simultaneamente, consecutivamente o separatamente. Non è necessario che vengano impaccati insieme (ma questa è una forma di realizzazione dell'invenzione). Non è inoltre necessario che vengano somministrati allo stesso tempo o che siano nella stessa forma di dosaggio. Come utilizzato qui, somministrazione "separata" significa che i farmaci vengono somministrati come parte dello stesso regime di dosaggio complessivo (che potrebbe comprendere una serie di giorni), ma preferibilmente lo stesso giorno. Come utilizzato qui "simultaneamente" significa che i farmaci devono essere presi insieme o formulati come composizione unica. Come utilizzato qui, "consecutivamente" significa che i farmaci vengono somministrati circa nello stesso momento, e preferibilmente entro circa un'ora l'uno dell'altro.

In alcune forme di realizzazione, un inibitore di PI3K descritto può essere somministrato a certi dosaggi (per esempio dosaggi inferiori rispetto alla monoterapia) ma può essere terapeuticamente efficace quando combinato con alcuni composti antitumorali come quelli descritti qui). Per esempio, la combinazione dell'inibitore di PI3K di formula I e di alcuni composti antitumorali descritti qui può raggiungere un effetto sinergico nel trattamento del soggetto che lo richiede, in cui la combinazione viene somministrata a dosaggi che non sarebbero efficaci se uno o entrambi i composti vengono somministrati da soli, ma che le quantità sono efficaci in combinazione.

Descrizione generale - metodi d'uso

Le composizioni della presente invenzione possono essere utilizzate sia per il trattamento che la prevenzione del cancro e possono essere utilizzate in una terapia di combinazione dell'invenzione o in un'ulteriore combinazione. Quando utilizzati in un'ulteriore terapia di combinazione, i composti della presente invenzione vengono tipicamente utilizzati insieme a piccoli composti chimici quali complessi del platino, antimetaboliti,

inibitori delle DNA topoisomerasi, radiazione, terapie a base di anticorpi (per esempio herceptin e rituximab), vaccinazione antitumorale, terapia genica, terapie cellulari, terapie ormonali o terapia con citochine.

In una forma di realizzazione dell'invenzione una composizione dell'invenzione viene utilizzata in un'ulteriore combinazione con un altro agente chemioterapico o antineoplastico nel trattamento del cancro. Gli esempi di tali altri agenti chemioterapici o antineoplastici includono complessi del platino compresi cisplatino e carboplatino, mitoxantrone, alcaloidi della vinca per esempio vincristina e vinblastina, antibiotici antraciclinici per esempio daunorubicina e doxorubicina, agenti alchilanti per esempio clorambucile e melfalan, taxani per esempio paclitaxel, antifolati per esempio metotrexato e tomudex, epipodofillotossine per esempio etoposide, camptotecine per esempio irinotecano e il suo metabolita attivo SN38 e inibitori di metilazione del DNA per esempio gli inibitori di metilazione del DNA descritti in WO 02/085400.

Secondo l'invenzione, quindi, vengono forniti prodotti che contengono una composizione dell'invenzione e un altro agente chemioterapico o antineoplastico come preparazione combinata per uso simultaneo, separato o sequenziale per alleviare un cancro. Viene inoltre fornito secondo l'invenzione l'uso del composto dell'invenzione nella preparazione di un medicamento per uso nell'alleviamento del cancro mediante cosomministrazione con un altro agente chemioterapico o antineoplastico. Il composto dell'invenzione e il suddetto altro agente possono essere somministrati in qualsiasi ordine. In entrambi questi casi il composto dell'invenzione e l'altro agente possono essere somministrati insieme o, se separatamente, in qualsiasi ordine come determinato da un medico.

Le combinazioni della presente invenzione possono anche essere utilizzate per trattare la proliferazione cellulare anormale a causa di insulti al tessuto corporeo durante l'intervento chirurgico in un paziente umano. Questi insulti possono presentarsi come risultato di una varietà di interventi chirurgici quali l'intervento chirurgico alle articolazioni, l'intervento chirurgico all'intestino, e la cicatrizzazione cheloidea. Le malattie che producono un tessuto fibrotico che può essere trattato utilizzando le combinazioni della presente invenzione comprendono l'enfisema. Disturbi del movimento ripetitivo che possono essere trattati utilizzando la presente invenzione comprendono la sindrome del tunnel carpale. Un esempio di un disturbo della proliferazione cellulare che può essere trattato utilizzando l'invenzione è un tumore osseo.

Le risposte proliferative associate al trapianto di organi che possono essere trattate utilizzando combinazioni dell'invenzione includono risposte proliferative che contribuiscono a potenziali rigetti dell'organo o complicazioni associate. Specificamente, queste risposte proliferative possono avvenire durante il trapianto del cuore, del polmone, del fegato, del rene, e di altri organi del corpo oppure di sistemi di organi.

L'angiogenesi anormale che può essere trattata utilizzando questa invenzione include quell'angiogenesi anormale che accompagna l'artrite reumatoide, l'edema e il danno cerebrale legati all'ischemia e alla riperfusione, l'ischemia corticale, l'iperplasia e l'ipervascolarità ovarica, la

sindrome dell'ovaio policistico, l'endometriosi, la psoriasi, la retinopatia diabetica, e altre malattie angiogeniche oculari quali la retinopatia del prematuro (fibroplasia retrolenticolare), la degenerazione maculare, il rigetto di trapianti corneali, il glaucoma neurovascolare e la sindrome di Osler Weber-Rendu.

Esempi di malattie associate all'angiogenesi incontrollata che possono essere trattate secondo la presente invenzione includono, ma senza limitazione, la neovascolarizzazione retinale/coroideale e la neovascolarizzazione corneale. Gli esempi di malattie che includono alcuni componenti della neovascolarizzazione retinale/coroideale includono, ma senza limitazione, malattie di Best, miopia, fossette ottiche, malattie di Stargart, malattia di Paget, occlusione venosa, occlusione arteriosa, anemia falciforme, sarcoide, sifilide, pseudoxantoma elastico, malattie ostruttive carotidee, uveite/vitrite croniche, infezioni micobatteriche, malattia di Lyme, lupus eritematoso sistemico, retinopatia del prematuro, malattia di Eale, retinopatia diabetica, degenerazione maculare, malattie di Bechet, infezioni causanti una retinite o una croidite, istoplasmosi oculare presunta, pars planite, distacco della retina cronico, sindromi da iperviscosità, toxoplasmosi, trauma e complicazioni post laser, malattie associate a rubesis (neovascolarizzazione dell'angolo) e malattie causate dalla proliferazione anormale di tessuto fibrovascolare o fibroso comprendenti tutte le forme di vitreoretinopatia proliferativa. Gli esempi di neovascolarizzazione corneale includono, ma senza limitazione, cheratocongiuntivite da adenovirus, carenza di vitamina A, uso prolungato di lenti a contatto, cheratite atopica, cheratite limbica superiore, pterigio, cheratite secca, Sjogrens, acne rosacea, flitenuosi, retinopatia diabetica, retinopatia del prematuro, rigetto di trapianti corneali, ulcera di Mooren, degenerazione marginale di Terrien, cheratolisi marginale, poliarterite, sarcoidosi di Wegener, sclerite, cheratotomia radiale pemfigoide, glaucoma neovascolare e fibroplasia retrolenticolare, sifilide, infezioni da micobatteri, degenerazione lipidica, ustioni chimiche, ulcere batteriche, ulcere fungine, infezioni da *Herpes simplex*, infezioni da *Herpes zoster*, infezioni da protozoo e sarcoma di Kaposi.

Malattie infiammatorie croniche associate ad angiogenesi incontrollata possono anche essere trattate utilizzando combinazioni della presente invenzione. L'infiammazione cronica dipende dalla continua formazione di germogli di capillari per mantenere un'affluenza di cellule infiammatorie. L'affluenza e presenza delle cellule infiammatorie produce granulomi e così si mantiene lo stato infiammatorio cronico. L'inibizione dell'angiogenesi utilizzando un inibitore di PI3K da solo o in combinazione con altri agenti antinfiammatori può impedire la formazione di granulomi e così alleviare la malattia. Gli esempi di malattie infiammatorie croniche includono, ma senza limitazione, malattie infiammatorie intestinali quali malattia di Crohn e colite ulcerosa, psoriasi, sarcoidosi, e artrite reumatoide.

Malattie infiammatorie intestinali quali la malattia di Crohn e la colite ulcerosa sono caratterizzate da infiammazione cronica e angiogenesi a vari siti nel tratto gastrointestinale. Per esempio, la malattia di Crohn avviene come malattia infiammatoria transmurale cronica che colpisce più

comunemente l'ileo distale e il colon ma che può presentarsi anche in qualsiasi parte del tratto gastrointestinale dalla bocca all'area anale e perianale. I pazienti con la malattia di Crohn hanno in generale diarrea cronica associata a dolore addominale, febbre, anoressia, perdita di peso e rigonfiamento addominale. La colite ulcerosa è anche una malattia cronica, non specifica, infiammatoria e ulcerativa che insorge nella mucosa del colon ed è caratterizzata dalla presenza di diarrea sanguinante. Queste malattie infiammatorie intestinali sono in generale causate dall'infiammazione granulomatosa cronica in ogni parte del tratto gastrointestinale, il che include nuovi germogli capillari circondati da un cilindro di cellule infiammatorie. L'inibizione dell'angiogenesi mediante questi inibitori dovrebbe inibire la formazione dei germogli e impedire la formazione di granulomi. Le malattie infiammatorie intestinali mostrano anche manifestazioni extraintestinali, quali le lesioni della pelle. Tali lesioni sono caratterizzate dall'infiammazione e dall'angiogenesi e possono verificarsi in molti siti diversi dal tratto gastrointestinale. L'inibizione dell'angiogenesi mediante combinazioni secondo la presente invenzione può ridurre l'affluenza di cellule infiammatorie e impedire la formazione di lesioni.

La sarcoidosi, un'altra malattia infiammatoria cronica, viene caratterizzata come disturbo granulomatoso multisistemico. I granulomi di questa malattia si possono formare dovunque nell'organismo. Così, i sintomi dipendono dal sito dei granulomi e dal fatto che la malattia sia attiva o meno. I granulomi sono generati mediante i germogli di capillari angiogenici forntenti un afflusso costante di cellule infiammatorie. Utilizzando combinazioni secondo la presente invenzione per inibire l'angiogenesi, la formazione di tali granulomi può essere inibita. La psoriasi, altrettanto una malattia infiammatoria cronica e ricorrente, è caratterizzata da papule e placche di varie dimensioni. Il trattamento utilizzando questi inibitori da soli o in combinazione con altri agenti antinfiammatori dovrebbe impedire la formazione di nuovi vasi sanguigni necessari per mantenere le lesioni caratteristiche e per fornire sollievo al paziente dai sintomi.

L'artrite reumatoide (AR) è anche una malattia infiammatoria cronica caratterizzata da infiammazione non specifica delle articolazioni periferiche. Si ritiene che i vasi sanguigni nel rivestimento sinoviale all'interno delle articolazioni siano sottoposti ad angiogenesi. Oltre a formare nuove reti vascolari, le cellule endoteliali rilasciano fattori e specie reattive dell'ossigeno che conducono alla crescita del pannicolo e alla distruzione della cartilagine. I fattori coinvolti nell'angiogenesi possono contribuire attivamente a, e aiutare a mantenere, uno stato cronicamente infiammato dell'artrite reumatoide. Il trattamento utilizzando combinazioni secondo la presente invenzione da sole o in combinazione con altri agenti antiRA può impedire la formazione di nuovi vasi sanguigni necessari per mantenere l'infiammazione cronica.

Preferibilmente, la condizione è il cancro, in particolare leucemie comprese la leucemia mieloide, la leucemia mieloide acuta e cronica, i linfomi, i tumori solidi, e i tumori negativi per PTEN e/o difettosi per PTEN compresi i tumori negativi per PTEN, del sangue, della mammella, dei polmoni,

dell'endometrio, della pelle, del cervello e della prostata (dove PTEN si riferisce a "omologo di fosfatasi e tensina eliminato sul cromosoma 10").

Più preferibilmente, la condizione da trattare in un paziente che richiede la somministrazione di una quantità efficace di un composto descritto è un disturbo scelto tra artrite reumatoide, asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), sclerosi multipla, psoriasi e altri disturbi infiammatori della pelle, lupus eritematoso sistemico, malattia infiammatoria intestinale, e rigetto di un trapianto di organi. Per esempio, viene fornito qui un metodo di trattamento di pazienti che soffrono di un disturbo scelto dal gruppo consistente di leucemie (comprese per esempio, la leucemia mieloide, la leucemia mieloide acuta e cronica), linfoma, un cancro a tumore solido quali il cancro della mammella, del polmone, o il cancro della prostata, tumori negativi per PTEN compresi i tumori negativi per PTEN del sangue, della mammella, del polmone, dell'endometrio, della pelle, del cervello e della prostata (dove PTEN si riferisce a "omologo di fosfatasi e tensina eliminato sul cromosoma 10") comprendente la somministrazione di una quantità efficace di un composto descritto.

Si ritiene che HDAC contribuisca alla patologia e/o alla sintomatologia di diverse malattie differenti in modo tale che la riduzione dell'attività di HDAC in un soggetto attraverso l'inibizione di HDAC possa essere utilizzata per affrontare terapeutamente questi stati patologici. Gli esempi di varie malattie che possono essere trattate utilizzando le combinazioni della presente invenzione vengono qui descritti.

Una serie di indicazioni che le combinazioni della presente invenzione possono essere utilizzate per trattare sono quelle riguardanti una proliferazione cellulare indesiderata o incontrollata. Tali indicazioni includono tumori benigni, vari tipi di tumori quali tumori primari e metastasi tumorale, restenosi (per esempio lesioni coronarie, carotidee, e cerebrali), la stimolazione anormale di cellule endoteliali (aterosclerosi), insulti al tessuto corporeo a causa dell'intervento chirurgico, guarigione anormale di ferite, angiogenesi anormale, malattie che producono fibrosi dei tessuti, disturbi del movimento ripetitivo, disturbi dei tessuti che non sono altamente vascolarizzati, e risposte proliferative associate a trapianti di organi. Indicazioni più specifiche per le combinazioni includono, ma senza limitazione, cancro della prostata, cancro del polmone, leucemia acuta, mieloma multiplo, carcinoma della vescica, carcinoma renale, carcinoma della mammella, carcinoma coloretale, neuroblastoma e melanoma.

In una forma di realizzazione, viene fornito un metodo per il trattamento delle malattie associate a una proliferazione cellulare indesiderata e incontrollata. Il metodo comprende la somministrazione a un soggetto che soffre di proliferazione cellulare incontrollata di una quantità terapeutamente efficace di un inibitore dell'HDAC secondo la presente invenzione, in modo tale che la suddetta proliferazione cellulare incontrollata venga ridotta. Il particolare dosaggio dell'inibitore da utilizzare dipenderà dalla gravità dello stato patologico, dalla via di somministrazione, e dai fattori correlati che possono essere determinati dal medico curante. Generalmente, le dosi giornaliere accettabili ed efficaci sono le quantità sufficienti per rallentare o eliminare efficacemente la proliferazione cellulare incontrollata.

Le combinazioni secondo la presente invenzione possono essere utilizzate anche in combinazione con altri agenti per inibire la proliferazione cellulare indesiderata e incontrollata. Gli esempi di altri agenti di antiproliferazione cellulare che possono essere utilizzati in combinazione con le combinazioni della presente invenzione includono, ma senza limitazione, acido retinoico e suoi derivati, 2-metossiestradiolo, proteina Angiostatin™, proteina Endostatin™, suramina, squalamina, inibitore tissutale di metalloproteinasi-I, inibitore tissutale di metalloproteinasi-2, inibitore 1 dell'attivatore del plasminogeno, inibitore 2 dell'attivatore del plasminogeno, inibitore derivato dalla cartilagine, paclitaxel, fattore piastrinico 4, solfato di protamina (clupeina), derivati della chitina solfatata (preparati da involucri di granchio regina), peptidoglicani polisaccaridici solfatati complessi (specie-pg), staurosporina, modulatori del metabolismo di matrice, compresi per esempio, analoghi della prolina ((acido 1-azetidina-2-carbossilico (LACA), cisidrossiprolina, d,l-3,4-deidroprolina, tioprolina), fumarato di beta-amminopropionitrile, 4-propil-5-(4-piridinil)-2(3H)ossazolone; metotrexato, mitoxantrone, eparina, interferoni, siero di macroglobulina 2, chimp-3, chimostatina, betaciclodestrina tetradecasolfato, eponemicina; fumagillina, tiomalato di oro e di sodio, d-penicillamina (CDPT), siero di beta-1-anticollagenasi, alfa-2-antiplasmina, bisantrene, lobenzarit disodio, acido n-(2-carbossifenil-4-cloroantronilico disodico o "CCA", talidomide; steroidi angiostatici, carbossiamminoimidazolo; inibitori delle metalloproteinasi quale il BB94. Altri agenti antiangiogenici che possono essere utilizzati includono anticorpi, preferibilmente anticorpi monoclonali contro questi fattori di crescita angiogenici: bFGF, aFGF, FGF-5, isoforme del VEGF, VEGF-C, HGF/SF e Ang-1/Ang-2. Ferrara N. E Alitalo, K. "Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors" (1999) Nature Medicine 5:1359-1364.

In generale, le cellule nei tumori benigni mantengono le loro caratteristiche differenziate e non si dividono in modo completamente incontrollato. Un tumore benigno è solitamente localizzato e non metastatico. Tipi specifici di tumori benigni che possono essere trattati utilizzando combinazioni della presente invenzione comprendono emangiomi, adenoma epatocellulare, emangioma cavernoso, iperplasia nodulare focale, neuromi acustici, neurofibroma, adenoma del dotto biliare, cistadenoma del dotto biliare, fibroma, lipomi, leiomiomi, mesoteliomi, teratomi, mixomi, iperplasia rigenerativa nodulare, tracomati e granulomi piogeni.

Nel caso di tumori maligni, le cellule diventano indifferenziate, non rispondono ai segnali di controllo della crescita del corpo, e si moltiplicano in un modo incontrollato. I tumori maligni sono invasivi e in grado di diffondersi a siti distanti (metastatizzare). I tumori maligni vengono divisi in generale in due categorie: primari e secondari. I tumori primari compaiono direttamente dal tessuto in cui vengono trovati. I tumori secondari, o metastasi, sono tumori che originano altrove nell'organismo ma che ora si sono diffusi in organi distanti. Le vie comuni per le metastasi sono una crescita diretta nelle strutture adiacenti, una diffusione attraverso il sistema vascolare o linfatico, e una localizzazione lungo piani tissutali e spazi

dell'organismo (fluido peritoneale, fluido cerebrospinale, ecc.).

Tipi specifici di cancro o di tumori maligni, primari o secondari, che possono essere trattati utilizzando le combinazioni della presente invenzione includono, ma senza limitazione, leucemia, cancro della mammella, cancro della pelle, cancro delle ossa, cancro della prostata, cancro del fegato, cancro del polmone, cancro del cervello, cancro della laringe, della cistifellea, del pancreas, del retto, della paratiroide, della tiroide, surrenale, del tessuto neurale, della testa e del collo, del colon, dello stomaco, dei bronchi, dei reni, carcinoma basocellulare, carcinoma a cellule squamose sia di tipo ulcerativo che papillare, carcinoma metastatico della pelle, osteosarcoma, sarcoma di Ewing, sarcoma delle cellule reticolari, mieloma, tumore a cellule giganti, tumori polmonari a piccole cellule, calcoli biliari, tumore delle cellule delle isole, tumore primario del cervello, tumori acuti e cronici linfocitici e granulocitici, tumore a cellule capellute, adenoma, iperplasia, carcinoma midollare, feocromocitoma, neuromi della mucosa, ganglioneuromi intestinali, tumore iperplastico del nervo corneale, tumore dell'habitus marfanoide, tumore di Wilms, seminoma, tumore ovarico, tumore di leiomioma uterino, displasia cervicale e carcinoma in situ, neuroblastoma, retinoblastoma, sarcoma dei tessuti molli, carcinoide maligno, lesione topica della cute, micosi fungoide, rhabdomyosarcoma, sarcoma di Kaposi, sarcoma osteogenico e altri, ipercalcemia maligna, tumore delle cellule renali, policitemia vera, adenocarcinoma, glioblastoma multiforme, leucemie, linfomi, melanomi maligni, carcinomi epidermoidi, e altri carcinomi e sarcomi.

Le combinazioni della presente invenzione possono anche essere utilizzate per trattare la proliferazione cellulare anormale a causa di insulti al tessuto corporeo durante l'intervento chirurgico. Questi insulti possono presentarsi come risultato di una varietà di interventi chirurgici quali intervento chirurgico alle articolazioni, intervento chirurgico all'intestino, e cicatrizzazione cheloidea. Le malattie che producono un tessuto fibrotico che possono essere trattate utilizzando le combinazioni della presente invenzione comprendono l'enfisema. Disturbi del movimento ripetitivo che possono essere trattati utilizzando la presente invenzione comprendono la sindrome del tunnel carpale. Un esempio di un disturbo della proliferazione cellulare che può essere trattato utilizzando l'invenzione è un tumore osseo.

Le risposte proliferative associate al trapianto di organi che possono essere trattate utilizzando combinazioni dell'invenzione includono risposte proliferative che contribuiscono a potenziali rigetti dell'organo o complicazioni associate. Specificamente, queste risposte proliferative possono avvenire durante il trapianto del cuore, del polmone, del fegato, del rene, e di altri organi del corpo oppure di sistemi di organi. La sarcoidosi, un'altra malattia infiammatoria cronica, viene caratterizzata come disturbo granulomatoso multisistemico. I granulomi di questa malattia si possono formare dovunque nell'organismo. Così, i sintomi dipendono dal sito dei granulomi e dal fatto che la malattia sia attiva o meno. I granulomi sono generati mediante i germogli di capillari angiogenici fornenti un afflusso costante di cellule infiammatorie. Utilizzando combinazioni secondo la

presente invenzione per inibire l'angiogenesi, la formazione di tali granulomi può essere inibita. La psoriasi, altrettanto una malattia infiammatoria cronica e ricorrente, è caratterizzata da papule e placche di varie dimensioni. Il trattamento utilizzando questi inibitori da soli o in combinazione con altri agenti antinfiammatori dovrebbe impedire la formazione di nuovi vasi sanguigni necessari per mantenere le lesioni caratteristiche e per fornire sollievo al paziente dai sintomi.

L'artrite reumatoide (AR) è anche una malattia infiammatoria cronica caratterizzata da infiammazione non specifica delle articolazioni periferiche. Si ritiene che i vasi sanguigni nel rivestimento sinoviale all'interno delle articolazioni vengano sottoposte ad angiogenesi. Oltre a formare nuove reti vascolari, le cellule endoteliali rilasciano fattori e specie reattive dell'ossigeno che conducono alla crescita del pannicolo e alla distruzione della cartilagine. I fattori coinvolti nell'angiogenesi possono contribuire attivamente a, e aiutare a mantenere, uno stato cronicamente infiammato dell'artrite reumatoide. Il trattamento utilizzando combinazioni secondo la presente invenzione da sole o in combinazione con altri agenti antiRA può impedire la formazione di nuovi vasi sanguigni necessari per mantenere l'infiammazione cronica.

I composti della presente invenzione possono inoltre essere utilizzati nel trattamento di malattie cardiache/vascolari quali ipertrofia, ipertensione, infarto miocardico, riperfusione, cardiopatia ischemica, angina, aritmie, ipercolesterolemia, aterosclerosi e ictus. I composti possono inoltre essere utilizzati per il trattamento di disturbi neurodegenerativi/disturbi del sistema nervoso centrale quali malattie neurologiche acute e croniche, compresi ictus, malattia di Huntington, sclerosi laterale amiotrofica e malattia di Alzheimer.

I composti della presente invenzione possono anche essere utilizzati come agenti antimicrobici, per esempio agenti antibatterici. L'invenzione fornisce quindi anche un composto per l'uso nel trattamento di un'infezione batterica. I composti della presente invenzione possono essere utilizzati come composti antinfettivi nei confronti delle infezioni virali, batteriche, fungine e parassitarie. Gli esempi di infezioni includono infezioni protozoarie parassitarie (compresi *Plasmodium*, *Cryptosporidium parvum*, *Toxoplasma gondii*, *Sarcocystis neurona* e specie di *Eimeria*)

I composti della presente invenzione sono particolarmente adatti per il trattamento di una proliferazione cellulare indesiderata o incontrollata, preferibilmente per il trattamento di tumori benigni/ipertrofia e tumori maligni, più preferibilmente per il trattamento di tumori maligni e il più preferibilmente per il trattamento della leucemia linfocitica cronica (LLC), cancro della mammella, cancro della prostata, cancro ovarico, mesotelioma, linfoma a linfociti T.

In una forma di realizzazione preferita dell'invenzione, i composti dell'invenzione vengono utilizzati per alleviare il cancro, l'ipertrofia cardiaca, l'insufficienza cardiaca cronica, una condizione infiammatoria, una malattia cardiovascolare, un'emoglobinopatia, una talassemia, una malattia a cellule falciformi, un disturbo del sistema nervoso centrale, una malattia autoimmune, il rigetto di un trapianto di organi, il diabete, l'osteoporosi,

l'MDS, l'iperplasia prostatica benigna, la leucoplachia orale, un disturbo metabolico geneticamente correlato, un'infezione, Rubens-Taybi, la sindrome dell'X fragile, o la carenza di alfa-1 antitripsina, o per accelerare la riparazione delle ferite, proteggere follicoli piliferi o come immunosoppressore.

Tipicamente, la suddetta condizione infiammatoria è una condizione infiammatoria della pelle (per esempio psoriasi, acne ed eczema), asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), artrite reumatoide (AR), malattia infiammatoria intestinale (IBD), malattia di Crohn o colite.

Tipicamente, il suddetto cancro è leucemia linfocitica cronica, cancro della mammella, cancro della prostata, cancro ovarico, mesotelioma o linfoma a linfociti T.

Tipicamente, la suddetta malattia cardiovascolare è ipertensione, infarto miocardico (MI), cardiopatia ischemica (IHD) (riperfusion), angina pectoris, aritmia, ipercolesterolemia, iperlipidemia, aterosclerosi, ictus, miocardite, insufficienza cardiaca congestizia, primaria e secondaria cioè cardiomiopatia dilatativa (congestiva), cardiomiopatia ipertrofica, cardiomiopatia restrittiva, malattia vascolare periferica, tachicardia, pressione sanguigna elevata o trombosi.

Tipicamente, il suddetto disturbo metabolico geneticamente correlato è la fibrosi cistica (FC), il disturbo della biogenesi dei perossisomi o l'adrenoleucodistrofia.

Tipicamente, i composti dell'invenzione vengono utilizzati come immunosoppressori in seguito al trapianto di organi.

Tipicamente, la suddetta infezione è un'infezione virale, batterica, fungina o parassitaria, in particolare un'infezione mediante *S aureus*, *P acne*, *Candida* o *Aspergillus*.

Tipicamente, il suddetto disturbo del sistema nervoso centrale è la malattia di Huntington, la malattia di Alzheimer, la sclerosi multipla o la sclerosi laterale amiotrofica.

In questa forma di realizzazione, i composti dell'invenzione possono essere utilizzati per alleviare il cancro, l'ipertrofia cardiaca, l'insufficienza cardiaca cronica, una condizione infiammatoria, una malattia cardiovascolare, un'emoglobinopatia, una talassemia, una malattia a cellule falciformi, un disturbo del sistema nervoso centrale, una malattia autoimmune, il diabete oppure l'osteoporosi, o vengono utilizzati come immunosoppressori.

I composti dell'invenzione possono anche essere utilizzati per alleviare la leucemia linfocitica cronica (LLC), il cancro della mammella, il cancro della prostata, il cancro ovarico, il mesotelioma, il linfoma a linfociti T, l'ipertrofia cardiaca, l'insufficienza cardiaca cronica o una condizione infiammatoria della pelle, in particolare psoriasi, acne o eczema.

I composti della presente invenzione possono essere utilizzati nel trattamento di animali, preferibilmente nel trattamento di mammiferi e più preferibilmente nel trattamento dell'uomo.

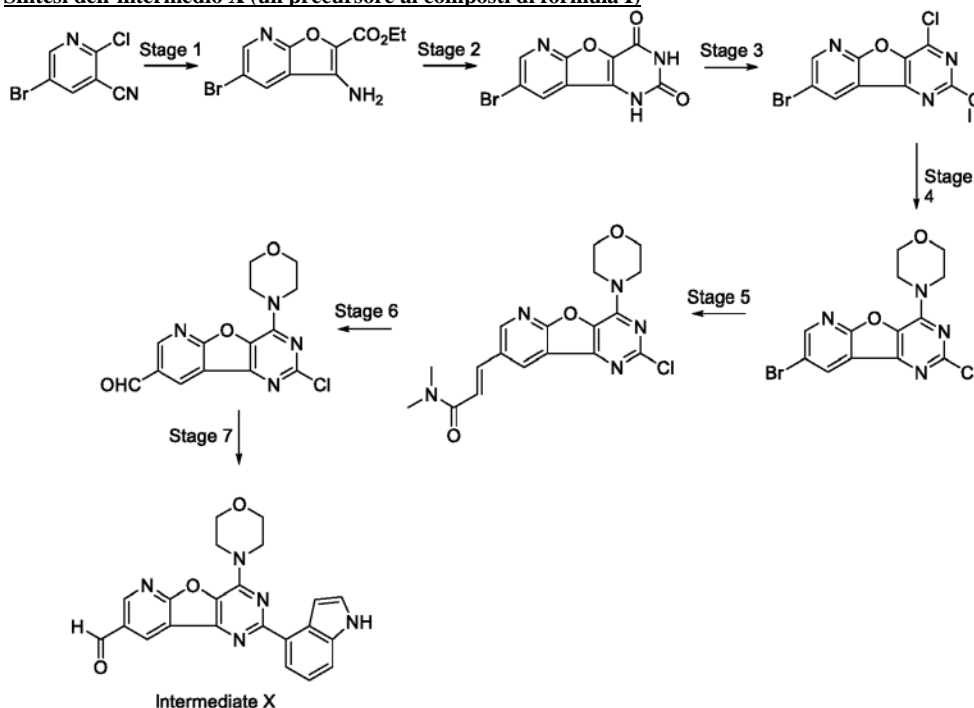
I composti dell'invenzione possono, quando appropriato, essere utilizzati profilatticamente per ridurre l'incidenza di tali condizioni.

Durante l'uso, una quantità terapeuticamente efficace di un composto dell'invenzione viene somministrata a un paziente. Una tipica dose è da circa 0,001 a 50 mg per kg di peso corporeo, in base all'attività del composto specifico, all'età, al peso e alle condizioni del soggetto da trattare, al tipo e alla gravità della malattia e alla frequenza e alla via di somministrazione.

L'invenzione verrà ora illustrata dagli esempi seguenti.

ESEMPI

Sintesi dell'intermedio X (un precursore ai composti di formula I)



[“stage” = passaggio]

“intermediate” = intermedio]

Reagenti e condizioni: 1) K_2CO_3 , etil glicolato, DMF, 115°C; 2) (i) clorosolfonilisocianato, CH_2Cl_2 , 0-10°C quindi TA (ii) acqua, 75°C (iii) NaOH max temp 40°C; 3) $POCl_3$, N,N-dimetilanilina, 107°C; 4) morfolina, MeOH, TA; 5) N,N-dimetilacrilammide, $PdCl_2(PPh_3)_2$, NaOAc, DMF, 110°C; 6) $NaIO_4$, OsO_4 , THF, acqua, TA; 7) estere pinacologico dell'acido indol-4-boronic, $PdCl_2(PPh_3)_2$, carbonato di sodio, diossano, acqua, 102°C.

i. Etil-3-ammino-5-bromofuro[2,3-b]piridin-2-carbossilato

A un pallone da 10l sotto N₂(g) sono stati aggiunti 5-bromo-2-cloropiridin-3-carbonitrile (435g, 2,0mol, 1eq), DMF (2790ml) e carbonato di potassio (553g, 4,0mol, 2eq). Questo è stato seguito dall'aggiunta di etil glicolato (208,2ml, 2,2mol, 1,1eq). La miscela di reazione è stata scaldata a 115°C nel corso di una notte. Dopo il completamento, la miscela di reazione è stata fatta raffreddare a temperatura ambiente ed è stata aggiunta acqua (13,1l), questo ha portato alla formazione di un precipitato. La miscela è stata mantenuta in agitazione per 20 minuti, quindi filtrata.

Il solido marrone risultante è stato fatto essiccare a 50°C, impastato in Et₂O:eptano (9:1, 2,8l) e filtrato a dare 405,6 g. Un'ulteriore purificazione tramite estrazione soxhlet utilizzando TBME (4,5l) ha dato il prodotto come solido giallo (186g, 34%). Questa procedura è stata ripetuta per due volte.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,53 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,07 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 5,00 (s largo, 2H), 4,44 (q, *J*=7,0 Hz, 2H), 1,44 (t, *J*=7,0 Hz, 3H).

MS (ES⁺) 309 (100%, [M+Na]⁺), 307 (100%, [M+Na]⁺).

ii. 12-Bromo-8-ossa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),10,12-tetraene-4,6-dione

A etil-3-ammino-5-bromofuro[2,3-b]piridin-2-carbossilato (239,0g, 0,84mol, 1eq) disciolto in CH₂Cl₂ (5,5l) è stato aggiunto clorosolfonilisocianato (87,6ml, 1,0mol, 1,2eq) goccia a goccia a 0-10°C. La reazione risultante è stata agitata per 30 minuti, sottoposta a strippaggio a secchezza e il solido risultante è stato macinato fino a una polvere fine. Acqua (5,5l) è stata aggiunta al solido e la sospensione è stata scaldata a 75°C per 1 ora. Dopo averla fatta raffreddare a temperatura ambiente, è stato aggiunto NaOH solido (335g, 8,4mol, 10eq) permettendo una reazione esotermica (temperatura massima 40°C). La reazione è stata fatta raffreddare a 0-10°C e il pH è stato regolato a 5-6 utilizzando HCl 5M (~1l). La reazione è stata mantenuta in agitazione per 30 minuti, quindi filtrata. Il solido è stato lavato con acqua (2,3l) e tirato a secco. Un ulteriore essiccamento in una stufa sottovuoto a 40°C ha dato il prodotto come solido marrone (193g, 76%). Questa procedura è stata ripetuta per due volte.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H: 12,01 (s largo, 1H), 11,58 (s largo, 1H), 8,72 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,59 (d, *J*=2,0 Hz, 1H).

MS (ES⁻) 282 (100%, [M+H]⁺).

iii. 12-Bromo-4,6-dicloro-8-ossa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-esaene

A 12-bromo-8-ossa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),10,12-tetraene-4,6-dione (387g, 1,27mol, 1eq) sono stati aggiunti POCl₃ (6070ml) e N,N-dimetilanilina (348ml, 2,8mol, 2,2eq). La miscela è stata scaldata a 107°C per 10 ore. Una volta raffreddata a temperatura ambiente, è stato rimosso il solvente sottovuoto formando un azeotropo con toluene (3 x 3,9l). Il residuo risultante è stato ripartito tra CH₂Cl₂ (12,76l) e acqua (3,9l) e le fasi sono state separate. La fase organica è stata lavata con acqua (2 x 3,9l). Le fasi acquose combinate sono state estratte

di nuovo con CH₂Cl₂ (7,7l) e le fasi organiche combinate sono state fatte essiccare su MgSO₄, filtrate e sottoposte a strippaggio a dare il prodotto come solido marrone (429g, ~resa quantitativa).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,78 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 8,72 (d, *J*=2,5 Hz, 1H).

iv. 12-Bromo-4-cloro-6-(morfolin-4-il)-8-ossa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-esaene

A 12-bromo-4,6-dicloro-8-ossa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-esaene (419,3g, 1,32mol, 1eq) in MeOH (8588ml) è stata aggiunta morfolina (259ml, 2,90mol, 2,2eq) a temperatura ambiente. Dopo aver mantenuto la miscela in agitazione per 2 ore, è stata aggiunta acqua (0,8l). La miscela è stata quindi raffreddata a 0°C-5°C e agitata per altri 30 minuti. Il solido risultante è stato filtrato, lavato con acqua (5,2l) e tirato a secco. Un'ulteriore purificazione mediante cromatografia su colonna di gel di silice con CH₂Cl₂/EtOAc (1:0-9:1) ha dato il prodotto desiderato (419g, 84%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,66 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,62 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 4,07-4,21 (m, 4H), 3,85-3,91 (m, 4H).

MS (ES⁺) 393 (100%, [M+Na]⁺), 391 (80%, [M+Na]⁺).

v. (2E)-3-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)-8-ossa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-esaen-12-il]-N,N-dimetilprop-2-enammide

A 12-bromo-4-cloro-6-(morfolin-4-il)-8-ossa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-esaene (60g, 0,15mol, 1eq) sono stati aggiunti N,N-dimetilacrilammide (16,7ml, 0,15mol, 1eq), PdCl₂(PPh₃)₂ (3,4g, 4,5mmol, 0,03eq) e NaOAc (40g, 0,45mol, 3eq) in DMF (1,2l). La reazione è stata scaldata a 110°C per 7 ore. Questa procedura è stata ripetuta per 3 volte e i lotti sono stati combinati. Una volta raffreddata a temperatura ambiente, è stato rimosso il solvente sottovuoto e il residuo risultante è stato ripartito tra CH₂Cl₂ (6,5l) e acqua (5,5l). Le fasi sono state separate e la fase acquosa è stata estratta con CH₂Cl₂ (2 x 4l). Le fasi organiche combinate sono state lavate con una soluzione salina satura (2 x 4l), fatte essiccare su MgSO₄, filtrate e sottoposte a strippaggio. Il solido risultante è stato impastato in EtOAc/eptano (1:1, 0,8l) per 30 minuti, filtrato e lavato con EtOAc/eptano (1:1, 2 x 450ml). Un ulteriore essiccamento in una stufa sottovuoto a 40°C ha dato il prodotto desiderato come solido arancione (203,0g, 86%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,70 (s, 2H), 7,82 (d, *J*=15,6 Hz, 1H), 7,07 (d, *J*=15,6 Hz, 1H), 4,11-4,19 (m, 4H), 3,85-3,93 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,11 (s, 3H).

MS (ES⁺) 388 (100%, [M+H]⁺).

vi. 4-Cloro-6-(morfolin-4-il)-8-ossa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-esaene-12-carbaldeide

(2E)-3-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)-8-ossa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-esaen-12-il]-N,N-dimetilprop-2-enammide

(124,0g, 0,39mol, 1eq) è stata disciolta in THF (12,4l) a 65°C. Una volta raffreddata a 35°C, sono stati aggiunti acqua (4,1l), NaIO₄ (205,4g, 1,17mol, 3eq) e OsO₄ (2,5% in peso in ^tBuOH, 80,3ml, 2%). La reazione è stata mantenuta in agitazione a temperatura ambiente per 60 ore. La reazione è stata raffreddata a 0°C-5°C, agitata per 30 minuti quindi filtrata. Il solido è stato lavato con acqua (545ml) e tirato a secco. Il prodotto grezzo è stato combinato con due lotti ulteriori (scala di 2 x 118,3g) e impastato in acqua (6,3l) per 30 minuti a temperatura ambiente. I residui solidi sono stati filtrati, lavati con acqua (1,6l) e tirati a secco. Un ulteriore essiccamento in una stufa sottovuoto ha dato il prodotto desiderato come solido color rosa (260g, 88%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃:MeOD, 9:1) δ_H: 10,13 (s, 1H), 9,04 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,91 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 3,99-4,13 (m, 4H), 3,73-3,84 (m, 4H).

MS (ES⁺) 351 (100%, [M+MeOH+H]⁺).

vii. *4-(1H-Indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)-8-ossa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2,4,6,10,12-esaene-12-carbaldeide*

A 4-cloro-6-(morfolin-4-il)-8-ossa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-esaene-12-carbaldeide (164,4g, 0,52mol, 1eq) sono stati aggiunti estere pinacolico dell'acido indol-4-boronic (376,0g, 1,55mol, 3eq), PdCl₂(PPh₃)₂ (72,0g, 0,10mol, 2eq) e carbonato di sodio (110,2g, 1,04mol, 2eq) in diossano (16,4l)/acqua (5,8l). La miscela di reazione è stata fatta rifluire per 1 ora. È stata quindi raffreddata da 60°C a 70°C. Sono stati aggiunti acqua (9,8l), soluzione salina satura (4,9l) ed EtOAc (9,5l). Le fasi sono state separate e la fase acquosa è stata estratta con EtOAc (3 x 9,5l) da 60°C a 65°C. Le fasi organiche combinate sono state fatte essiccare su MgSO₄, filtrate e sottoposte a strippaggio. Il solido risultante è stato impastato in CH₂Cl₂ (4,75l) per 30 minuti, filtrato, lavato con CH₂Cl₂ (3 x 238ml) e tirato a secco. Un ulteriore essiccamento in una stufa sottovuoto a 40°C ha dato l'**Intermedio X** come solido giallo (135,7g, 66%).

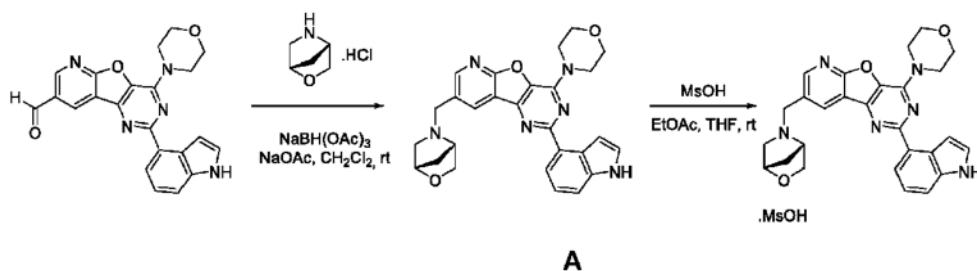
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H: 11,27 (s largo, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,16 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 9,11 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 8,18 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,58-7,67 (m, 2H), 7,49 (t, *J*=2,8 Hz, 1H), 7,23 (t, *J*=7,7 Hz, 1H), 4,08-4,16 (m, 4H), 3,83-3,90 (m, 4H).

MS (ES⁺) 432,0 (100%, [M+MeOH+H]⁺).

Sintesi degli esempi della presente invenzione

Esempio A:

4-(1H-Indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)-12-[(1S,4S)-2-ossa-5-azabicyclo[2.2.1]eptan-5-ilmetil]-8-ossa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-esaene



[“rt” = t.a.]

A una sospensione dell'intermedio **X** (7,00g, 17,53mmol, 1eq), (1S,4S)-2-ossa-5-azabicyclo[2.2.1]eptano cloridrato (7,13g, 52,58mmol, 3eq) e NaOAc (4,31g, 52,58mmol, 3eq) in CH₂Cl₂ anidro (150ml) è stato aggiunto NaBH(OAc)₃ (7,43g, 35,06mmol, 2eq). La miscela di reazione è stata mantenuta in agitazione a temperatura ambiente nel corso di una notte. Quindi, è stata ripartita con NaOH 1N (100ml) ed estratta con CH₂Cl₂ (3 x 200ml). Gli estratti organici combinati sono stati lavati con una soluzione salina saturata (50ml) quindi fatti essiccare su MgSO₄ e il solvente è stato rimosso sottovuoto. La purificazione mediante cromatografia su colonna di gel di silice con EtOAc/MeOH (1:0-7:1) ha dato il prodotto **A** come solido bianco (6,02g, 71%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,65 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 8,58 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 8,37 (s largo, 1H), 8,24 (dd, *J*=7,5, 0,9 Hz, 1H), 7,62 (td, *J*=2,6, 0,8 Hz, 1H), 7,53 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,31-7,37 (m, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,22-4,30 (m, 4H), 4,18 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 3,98 (d, *J*=2,3 Hz, 2H), 3,91-3,97 (m, 4H), 3,70 (dd, *J*=7,9, 1,7 Hz, 1H), 3,53 (s, 1H), 2,94 (dd, *J*=10,0, 1,5 Hz, 1H), 2,64 (d, *J*=10,2 Hz, 1H), 1,97 (dd, *J*=9,8, 1,9 Hz, 1H), 1,80 (dt, *J*=9,8, 1,1 Hz, 1H).

MS (ES⁺) 483,1 (100%, [M+H]⁺).

4-(1H-Indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)-12-[(1S,4S)-2-ossa-5-azabicyclo[2.2.1]eptan-5-ilmetil]-8-ossa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-esaene; acido metansolfonico

A (5,98g, 12,38mmol, 1eq) è stato disciolto in EtOAc caldo (1l) e THF (200ml). Una volta raffreddato a temperatura ambiente, una soluzione di MsOH (884μl, 13,6mmol, 1,1eq) in EtOAc (5ml) è stata aggiunta lentamente. Un precipitato giallo è stato formato all'istante. La sospensione è stata agitata vigorosamente per 10s quindi lasciata a riposo a temperatura ambiente nel corso di una notte. Quando il solido si è sedimentato, il surnatante in eccesso è stato fatto decantare (200ml), quindi è stato aggiunto EtOAc (200ml). La sospensione è stata mantenuta in agitazione ancora e lasciata a riposo per 1 ora. Questa operazione è stata ripetuta per due volte, quindi è stato rimosso il solvente sottovuoto. La forma salina di **A** è stata ottenuta come solido giallo (6,50g, 91%).

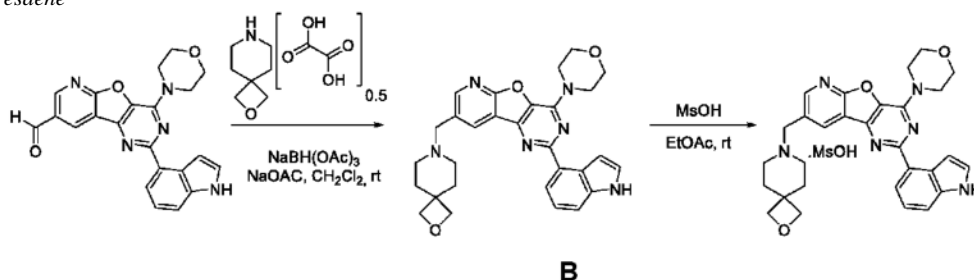
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ_H: 11,33 (s largo, 1H), 9,69-10,24 (m, 1H), 9,05 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 8,79-8,93 (m, 1H), 8,19 (d, *J*=7,5 Hz, 1H),

7,54-7,62 (m, 2H), 7,50 (t, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,24 (t, $J=7,7$ Hz, 1H), 4,64-4,89 (m, 2H), 4,47-4,61 (m, 2H), 4,14 (m, 4H), 3,94-4,00 (m, 2H), 3,83-3,91 (m, 4H), 3,72-3,83 (m, 1H), 3,29-3,46 (m, 2H), 2,33 (s, 4H), 2,02-2,15 (m, 1H).

MS (ES⁺) 483,1 (100%, [M-MsOH+H]⁺).

Esempio B:

4-(1*H*-Indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)-12-[2-ossa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-ilmetil]-8-ossa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-esaene



[“rt” = t.a.]

A una sospensione dell'intermedio **X** (3,108g, 7,78mmol, 1eq), 2-ossa-7-azaspiro[3.5]nonano emiossalato (4,02g, 23,3mmol, 3eq) e NaOAc (1,91g, 23,3mmol, 3eq) in CH₂Cl₂ anidro (280ml) è stato aggiunto NaBH(OAc)₃ (3,30g, 15,6mmol, 2eq). La miscela di reazione è stata mantenuta in agitazione a temperatura ambiente nel corso di una notte. Quindi, è stata ripartita con NaOH 1N (150ml) ed estratta con CH₂Cl₂ (2 x 100ml). Gli estratti organici combinati sono stati lavati con una soluzione salina satura al 50% (100ml) quindi fatti essiccare su MgSO₄ e il solvente è stato rimosso sottovuoto. La purificazione mediante cromatografia su colonna di gel di silice con EtOAc/MeOH (1:0-8:1) ha dato il prodotto **B** come solido di colore bianco sporco (3,154g, 79%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,59 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,53 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 8,41 (s largo, 1H), 8,24 (dd, $J=7,4, 0,8$ Hz, 1H), 7,61 (t, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,34 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 4,43 (s, 4H), 4,22-4,30 (m, 4H), 3,86-4,00 (m, 4H), 3,68 (s, 2H), 2,23-2,59 (m, 4H), 1,83-2,00 (m, 4H).

MS (ES⁺) 511,1 (100%, [M+H]⁺).

4-(1*H*-Indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)-12-[2-ossa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-ilmetil]-8-ossa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-esaene; acido metansolfonico

A una soluzione di **B** (2,987g, 5,854mmol, 1eq) in EtOAc (1,2l, calore a 70°C per 5 minuti per sciogliersi) a temperatura ambiente è stata aggiunta una soluzione di MsOH (590μl, 6,14mmol, 1,05eq) in EtOAc (16ml). Un precipitato giallo è stato formato all'istante. La sospensione è stata agitata

vigorosamente per 20s quindi lasciata a riposo a temperatura ambiente nel corso di una notte. Il surnatante in eccesso è stato fatto decantare (600ml), quindi è stato aggiunto EtOAc (500ml). La sospensione è stata mantenuta in agitazione ancora e lasciata a riposo per 1 ora prima di far decantare via altri 500ml di surnatante in eccesso. Il solvente è stato rimosso sottovuoto a dare la forma salina di **F** come solido giallo (3,230g, 91%).

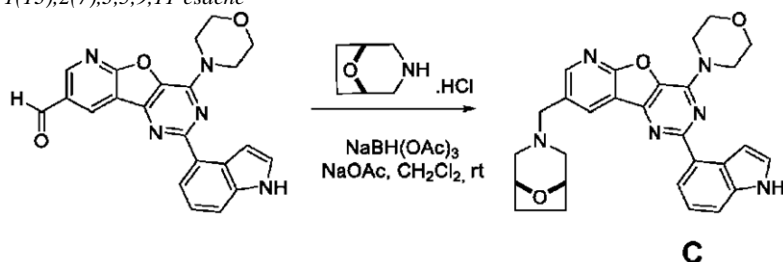
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ_H: 11,33 (s largo, 1H), 9,45 (s largo, 1H), 8,90 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 8,72 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 8,19 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 7,41-7,69 (m, 3H), 7,23 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 4,58 (d, *J*=3,8 Hz, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,03-4,22 (m, 4H), 3,81-3,97 (m, 4H), 3,40 (d, *J*=12,1 Hz, 2H), 2,88-3,13 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (d, *J*=13,9 Hz, 2H), 1,69-1,91 (m, 2H).

MS (ES⁺) 511,1 (100%, [M-MsOH+H]⁺).

Esempio C:

4-(1*H*-Indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)-12-[8-ossa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilmetil]-8-ossa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-

1(13),2(7),3,5,9,11-esaene



[“rt” = t.a.]

A una sospensione dell'intermedio **X** (100mg, 0,25mmol, 1eq), 8-ossa-3-azabicyclo[3.2.1]ottano cloridrato (112mg, 0,75mmol, 3eq) e NaOAc (62mg, 0,75mmol, 3eq) in CH₂Cl₂ anidro (10ml) è stato aggiunto NaBH(OAc)₃ (106mg, 0,50mmol, 2eq). La miscela di reazione è stata mantenuta in agitazione a temperatura ambiente nel corso di una notte. Quindi, è stata ripartita con NaOH 1N (10ml), estratta con CH₂Cl₂ (3 x 10ml). Gli estratti organici combinati sono stati lavati con una soluzione salina saturata (10ml) quindi fatti essiccare su MgSO₄ e il solvente è stato rimosso sottovuoto. La purificazione mediante cromatografia su colonna di gel di silice con EtOAc/MeOH (1:0-49:1) ha dato il prodotto **C** come solido di colore bianco sporco (116mg, 93%).

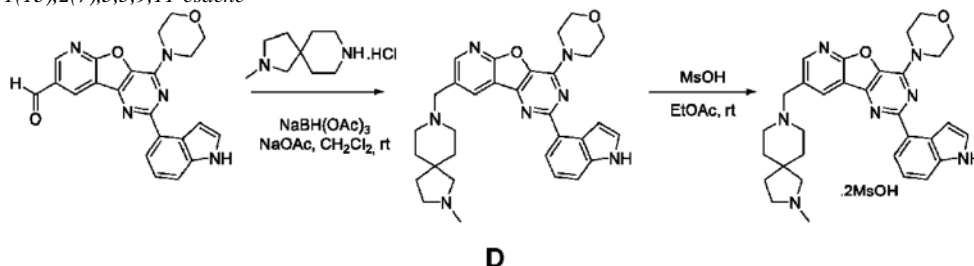
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,56 (d, *J*=3,6 Hz, 2H), 8,35 (s largo, 1H), 8,24 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,58-7,66 (m, 1H), 7,51-7,57 (m, 1H), 7,31-7,44 (m, 2H), 4,30-4,38 (m, 2H), 4,23-4,30 (m, 4H), 3,89-4,01 (m, 4H), 3,68 (s, 2H), 2,61 (d, *J*=10,7 Hz, 2H), 2,40-2,52 (m, 2H), 1,96-2,09 (m, 2H), 1,83-1,95 (m, 2H).

MS (ES⁺) 497,1 (100%, [M+H]⁺).

Esempio D:

4-(1*H*-Indol-4-il)-12-({2-metil-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il}metil)-6-(morfolin-4-il)-8-ossa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2.7}]trideca-

1(13),2(7),3,5,9,11-esaene



[“rt” = t.a.]

A una sospensione dell'intermedio **X** (1,02g, 2,55mmol, 1eq), 2-metil-2,8-diazaspiro[4.5]decano cloridrato (1,46g, 7,66mmol, 3eq) e NaOAc (628mg, 7,66mmol, 3eq) in CH₂Cl₂ anidro (100ml) è stato aggiunto NaBH(OAc)₃ (1,08g, 5,1mmol, 2eq). La miscela di reazione è stata mantenuta in agitazione a temperatura ambiente nel corso di una notte. Quindi, è stata ripartita con NaOH 1N (30ml) ed estratta con CH₂Cl₂ (3 x 50ml). Gli estratti organici combinati sono stati lavati con una soluzione salina saturata (10ml) quindi fatti essiccare su MgSO₄ e il solvente è stato rimosso sottovuoto. La purificazione mediante cromatografia su colonna di gel di silice con CH₂Cl₂/MeOH (0:1-4:1) ha dato il prodotto **D** come solido bianco (890mg, 65%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,60 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 8,54 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 8,39 (s largo, 1H), 8,24 (dd, *J*=7,4, 0,8 Hz, 1H), 7,62 (t, *J*=2,3 Hz, 1H), 7,53 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,38 (t, *J*=2,8 Hz, 1H), 7,30-7,37 (m, 1H), 4,21-4,31 (m, 4H), 3,89-3,99 (m, 4H), 3,69 (s, 2H), 2,59 (t, *J*=6,8 Hz, 2H), 2,38-2,50 (m, 5H), 2,35 (s, 3H), 1,54-1,73 (m, 7H).

MS (ES⁺) 538,2 (100%, [M+H]⁺).

4-(1*H*-Indol-4-il)-12-({2-metil-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il}metil)-6-(morfolin-4-il)-8-ossa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2.7}]trideca-

1(13),2(7),3,5,9,11-esaene; bis(acido metansolfonico)

Il composto **D** (821mg, 1,52mmol, 1eq) è stato disciolto in EtOAc caldo (400ml). Una volta raffreddato a temperatura ambiente, una soluzione di MsOH (218μl, 3,36mmol, 2,2eq) in EtOAc (5ml) è stata aggiunta lentamente. Un precipitato giallo è stato formato all'istante. La sospensione è stata agitata vigorosamente per 10s quindi lasciata a riposo a temperatura ambiente nel corso di una notte. Quando il solido si è sedimentato, il surnatante in eccesso è stato fatto decantare (200ml), quindi è stato aggiunto EtOAc (200ml). La sospensione è stata mantenuta in agitazione ancora

e lasciata a riposo per 1 ora. Questa operazione è stata ripetuta per due volte, quindi è stato rimosso il solvente sottovuoto. La forma salina di **D** è stata ottenuta come solido giallo (1,037g, 93%).

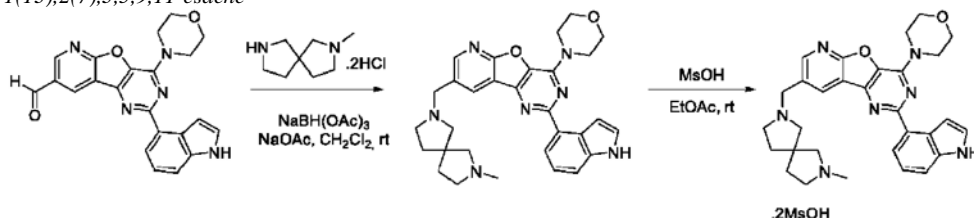
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ_H: 11,32 (s largo, 1H), 9,46-10,03 (m, 2H), 8,93 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 8,76 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J*=7,4, 0,7 Hz, 1H), 7,53-7,60 (m, 2H), 7,50 (t, *J*=2,6 Hz, 1H), 7,24 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 4,63 (s largo, 2H), 4,10-4,20 (m, 4H), 3,82-3,91 (m, 5H), 3,54-3,77 (m, 2H), 3,36-3,51 (m, 2H), 3,05-3,25 (m, 3H), 2,89-3,03 (m, 1H), 2,80-2,89 (m, 3H), 2,36 (s, 6H), 2,02-2,17 (m, 1H), 1,65-1,95 (m, 4H).

MS (ES⁺) 538,2 (100%, [M-2MsOH+H]⁺).

Esempio E:

4-(1*H*-Indol-4-il)-12-({7-metil-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il}metil)-6-(morfolin-4-il)-8-ossa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-

1(13),2(7),3,5,9,11-esaene



E

[“rt” = t.a.]

A una sospensione dell'intermedio **X** (250mg, 0,63mmol, 1eq), 2-metil-2,7-diazaspiro[4.4]nonano dicloridrato (400mg, 1,87mmol, 3eq) e NaOAc (305mg, 3,70mmol, 6eq) in CH₂Cl₂ anidro (20ml) è stato aggiunto NaBH(OAc)₃ (265mg, 1,25mmol, 2eq). La miscela di reazione è stata mantenuta in agitazione a temperatura ambiente nel corso di una notte. Quindi, è stata ripartita con NaOH 1N (10ml), estratta con CH₂Cl₂ (3 x 10ml) ed EtOAc (10ml). Gli estratti organici combinati sono stati lavati con una soluzione salina saturata (10ml) quindi fatti essiccare su MgSO₄ e il solvente è stato rimosso sottovuoto. La purificazione mediante cromatografia su colonna di gel di silice con CH₂Cl₂/MeOH (0:1-4:1) ha dato il prodotto **E** come solido bianco (169mg, 52%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,58 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 8,53 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 8,48 (s largo, 1H), 8,23 (dd, *J*=7,4, 0,8 Hz, 1H), 7,63 (t, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,53 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,39 (t, *J*=2,7 Hz, 1H), 7,29-7,36 (m, 1H), 4,21-4,30 (m, 4H), 3,89-3,99 (m, 4H), 3,72-3,85 (m, 2H), 2,49-2,83 (m, 8H), 2,45 (s, 3H), 1,81-2,06 (m, 4H).

MS (ES⁺) 524,1 (100%, [M+H]⁺).

4-(1*H*-Indol-4-il)-12-({7-metil-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il}metil)-6-(morfolin-4-il)-8-ossa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-

1(13),2(7),3,5,9,11-esaene; bis(acido metansolfonico)

Il composto **E** (129mg, 0,25mmol, 1eq) è stato disciolto in EtOAc caldo (50ml). Una volta raffreddato a temperatura ambiente, una soluzione di MsOH (35µl, 0,54mmol, 2,2eq) in EtOAc (2ml) è stata aggiunta lentamente. Un precipitato giallo è stato formato all'istante. La sospensione è stata agitata vigorosamente per 10s quindi lasciata a riposo a temperatura ambiente nel corso di una notte. Quando il solido si è sedimentato, il surnatante in eccesso è stato fatto decantare (20ml), quindi è stato aggiunto EtOAc (20ml). La sospensione è stata mantenuta in agitazione ancora e lasciata a riposo per 1 ora. Questa operazione è stata ripetuta per due volte, quindi è stato rimosso il solvente sottovuoto. La forma salina di **E** è stata ottenuta come solido giallo (173mg, 98%).

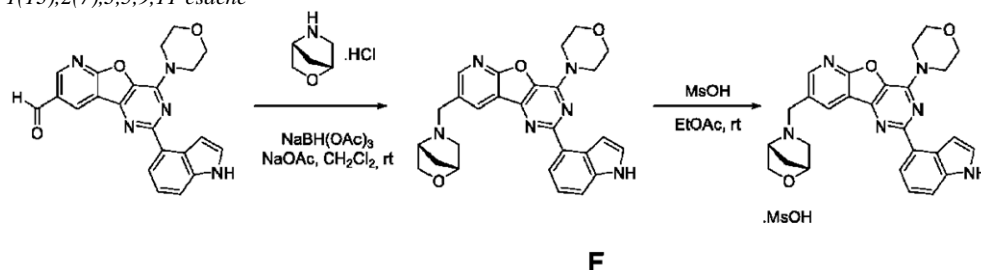
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ_H: 11,33 (s largo, 1H), 10,39 (s largo, 1H), 9,72-10,12 (m, 1H), 8,73-9,09 (m, 2H), 8,19 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,41-7,63 (m, 3H), 7,24 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 4,53-4,87 (m, 2H), 4,10-4,22 (m, 4H), 3,79-3,93 (m, 4H), 3,32-3,77 (m, 6H), 2,99-3,29 (m, 2H), 2,78-2,89 (m, 3H), 2,36 (s, 6H), 1,87-2,22 (m, 3H).

MS (ES⁺) 524,5 (100%, [M-2MsOH+H]⁺).

Esempio F:

4-(1H-Indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)-12-[(1R,4R)-2-ossa-5-azabicyclo[2.2.1]eptan-5-ilmetil]-8-ossa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-

1(13),2(7),3,5,9,11-esaene



[“rt” = t.a.]

A una sospensione dell'intermedio **X** (200mg, 0,50mmol, 1eq), (1R,4R)-2-ossa-5-azabicyclo[2.2.1]eptano cloridrato (204mg, 1,50mmol, 3eq) e NaOAc (123mg, 1,5mmol, 3eq) in CH₂Cl₂ anidro (10ml) è stato aggiunto NaBH(OAc)₃ (160mg, 0,76mmol, 2eq). La miscela di reazione è stata mantenuta in agitazione a temperatura ambiente nel corso di una notte. Quindi, è stata ripartita con NaOH 1N (20ml) ed estratta con CH₂Cl₂ (3 x 20ml). Gli estratti organici combinati sono stati fatti passare attraverso un separatore di fase e il solvente è stato rimosso sottovuoto. La purificazione mediante cromatografia su colonna di gel di silice con EtOAc/MeOH (1:0-9:1) ha dato il prodotto **F** come solido bianco (141,1mg, 59%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,64 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 8,57 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 8,35 (s largo, 1H), 8,23 (dd, *J*=7,5, 0,9 Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,53 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,25 (m, 4H), 4,18 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 3,97 (d, *J*=2,3 Hz, 2H), 3,93-3,97 (m, 4H), 3,68 (dd, *J*=7,9, 1,7 Hz, 1H), 3,53 (s, 1H), 2,93 (dd, *J*=10,0, 1,5 Hz, 1H), 2,62 (d, *J*=10,2 Hz, 1H), 1,95 (dd, *J*=9,8, 1,9 Hz, 1H), 1,79 (dt, *J*=9,8, 1,1 Hz, 1H).

MS (ES⁺) 483,1 (100%, [M+H]⁺).

4-(1H-Indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)-12-[(1R,4R)-2-ossa-5-azabicyclo[2.2.1]eptan-5-ilmetil]-8-ossa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-esaene; acido metansolfonico

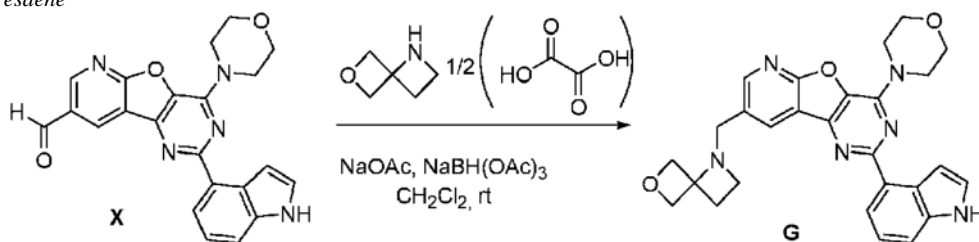
Il composto **F** (141mg, 0,29mmol, 1eq) è stato disciolto in EtOAc caldo (100ml) quindi trattato con 0,87ml di una soluzione di MsOH 0,308M in EtOAc sotto rotazione vigorosa. La miscela è stata messa da parte nel corso di una notte. Il surnatante in eccesso è stato fatto decantare (utilizzando una piccola pipetta Pasteur) ed è stato aggiunto più EtOAc (50ml). La sospensione è stata ancora una volta agitata vigorosamente quindi lasciata a riposo a temperatura ambiente nel corso di una notte. Il surnatante in eccesso è stato ancora una volta decantato e il solvente è stato rimosso sottovuoto. Il solido risultante è stato fatto essiccare in una stufa sottovuoto a 40°C. La forma salina di **F** è stata ottenuta come solido giallo (160mg, 95%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H: 11,33 (s largo, 1H), 9,65-10,16 (m, 1H), 9,05 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,83-8,90 (m, 1H), 8,20 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 7,58-7,61 (m, 1H), 7,56 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,51 (t, *J*=2,8 Hz, 1H), 7,23 (t, *J*=7,7 Hz, 1H), 4,82 (dd, *J*=13,1,4,5 Hz, 1H), 4,65-4,76 (m, 1H), 4,50-4,59 (m, 2H), 4,11-4,19 (m, 4H), 3,99 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 3,88 (t, *J*=4,5 Hz, 4H), 3,78 (dd, *J*=9,5, 1,4 Hz, 1H), 3,31-3,38 (m, 2H), 2,52-2,57 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,02-2,18 (m, 1H).

MS (ES⁺) 483,2 (100%, [M-MsOH+H]⁺).

Esempio G

4-(1H-Indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)-12-[6-ossa-1-azaspiro[3.3]eptan-1-ilmetil]-8-ossa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-esaene



["rt" = t.a.]

L'intermedio **X** (125mg, 0,31mmol), 6-ossa-1-azaspiro[3.3]eptano emiossalato (134mg, 0,93mmol, 3eq) e NaOAc (76mg, 0,93mmol, 3eq) sono stati sospesi in CH₂Cl₂ (16ml) a temperatura ambiente. La miscela è stata mantenuta in agitazione per 15 minuti quindi è stato aggiunto NaBH(OAc)₃ (131mg, 0,62mmol, 2eq). La sospensione risultante è stata mantenuta in agitazione a temperatura ambiente nel corso di una notte. La miscela di reazione è stata quindi ripartita con NaOH 0,5N (8ml) ed estratta con CH₂Cl₂ (2 x 10ml). Le fasi organiche combinate sono state lavate con una soluzione salina satura al 50% (5ml) quindi fatte essiccare su MgSO₄ e il solvente è stato rimosso sottovuoto. Il residuo è stato disciolto in DMSO (2ml) e purificato mediante LC-MS basica preparativa a dare **G** come solido bianco (48mg, 32%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_H: 11,30 (s largo, 1H), 8,62 (s, 2H), 8,18 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,51-7,58 (m, 2H), 7,46-7,51 (m, 1H), 7,22 (t, *J*=7,7 Hz, 1H), 4,89 (d, *J*=7,6 Hz, 2H), 4,55 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 4,08-4,17 (m, 4H), 4,03 (s, 2H), 3,81-3,91 (m, 4H), 3,03 (t, *J*=6,7 Hz, 2H), 2,32 (t, *J*=6,7 Hz, 2H).

MS (ES⁺) 483,3 (100%, [M+H]⁺).

Dati biologici

I dati di inibizione relativi alla selettività della forma di ripiegamento nei confronti delle isoforme di PI3K di classe I, come determinato utilizzando un saggio HTRF biochimico condotto a Reaction Biology Corp., vengono elencati sotto.

Esempio	Ripiegamento IC ₅₀			
	p110β/p110α	p110β/p110γ	p110δ/p110α	p110δ/p110γ
A	*	**	*	**
B	**	**	**	**
C	*	**	**	**
D	**	**	**	**
E	**	**	**	**
F	*	*	**	**
G	*	**	**	**

Chiave: * = ≥ 10x ≥ 50x; ** = > 50x

Dati farmacocinetici comparativi di roditori

I composti descritti hanno una biodisponibilità aumentata e/o un'eliminazione ridotta (dati sotto per i topi).

Esempio A

È stato utilizzato il seguente protocollo per determinare la biodisponibilità orale e l'eliminazione, e i risultati vengono mostrati sotto:

- Specie = topo maschio;
- Ceppo = CD1;
- n= 3 topi maschi per punto temporale e per via;
- Campionamento di sangue terminale a 8 punti temporali (5 minuti, 10 minuti, 0,5 ore, 1 ora, 3 ore, 6 ore, 8 ore e 24 ore);
- Raccolta del plasma, bioanalisi e rapporto di parametri farmacocinetici.

Formulazione: DMSO al 10%, soluzione salina al 90%

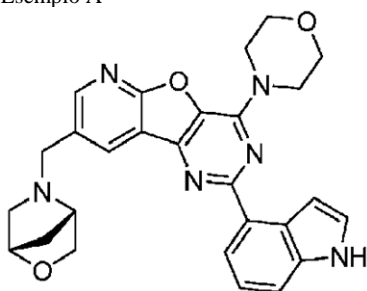
Dosaggio: 10 mg/kg P.O. e 5 mg/kg E.V.

Riassunto plasma PK:

Parametri - EV, 5 mg/kg	Valore - Sale Mesilato
t _{1/2} (h)	1,3
T _{max} (h)	0,08
C _{max} (ng/ml)	2640
AUC _{last} (h*ng/ml)	3905
AUC _{all} (h*ng/ml)	3905
AUC _{inf} (h*ng/ml)	3946
Eliminazione (ml/h/kg)	1267
Vd (ml/kg)	2441
Parametri - PO, 10 mg/kg	Valore - Sale Mesilato
t _{1/2} (h)	1,3
T _{max} (h)	1,00
C _{max} (ng/ml)	1973

AUC _{last} (h*ng/ml)	5625
AUC _{all} (h*ng/ml)	5625
AUC _{inf} (h* ng/ml)	5822
F	73,77%

Esempio A



Biodisponibilità orale (F) = 74%

Eliminazione = 21ml/min/kg

Esempio B

È stato utilizzato il seguente protocollo per determinare la biodisponibilità orale e l'eliminazione, e i risultati vengono mostrati sotto:

- Specie = topo maschio;
- Ceppo = Balb/c;
- 18 topi maschi sono stati divisi in due gruppi, Gruppo 1 (3mg/kg; E.V.), Gruppo 2 (10mg/kg; P.O.) con ciascun gruppo consistente di nove topi;
- I campioni di sangue (approssimativamente 60 µl) sono stati raccolti dal plesso retroorbitale sotto leggera anestesia con isoflurano in modo tale che i campioni siano stati ottenuti 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2,4, 8 e 24 ore (E.V.) prima della somministrazione e 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 e 24 ore (P.O.) prima della somministrazione;
- Sono stati prelevati i campioni di sangue da una serie di tre topi in ciascun punto temporale in provette da microcentrifuga etichettate contenenti K2EDTA come anticoagulante;
- I campioni di plasma sono stati separati mediante centrifugazione di sangue intero e conservati sotto -70°C fino alla bioanalisi;
- Tutti i campioni sono stati sottoposti a processamento per l'analisi mediante la precipitazione delle proteine utilizzando

acetonitrile (ACN) e analizzati con il metodo di LC-MS/MS adatto per lo scopo (LLOQ: 2,02ng/ml);

- I parametri farmacocinetici sono stati calcolati utilizzando lo strumento per analisi non compartimentale di Phoenix WinNonlin (Versione 6.3).

Formulazione:

Gli animali nel Gruppo 1 sono stati somministrati per via endovenosa con la formulazione in soluzione dell'Esempio B in propilenglicole al 20%, PEG400 al 50% e (20% HP β CD in acqua) al 30% attraverso la vena caudale a una dose di 3mg/kg.

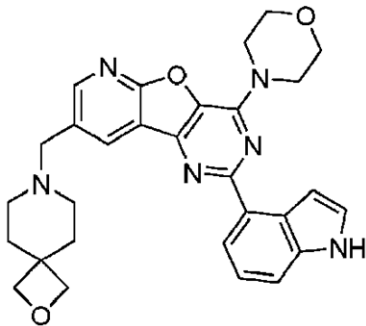
Gli animali nel Gruppo 2 sono stati trattati con una formulazione di soluzione orale dell'Esempio B in propilenglicole al 20%, PEG400 al 50% e (20% HP β CD in acqua) al 30% a una dose di 10mg/kg;

Dosaggio: 10mg/kg P.O. e 3mg/kg E.V.

Riassunto plasma PK:

Parametri - EV, 3mg/kg	Valore - Sale Mesitato
t _{1/2} (h)	1,23
C _{max} (ng/ml)	621,42
AUC _{last} (h*ng.ml)	1512,20
AUC _{inf} (h*ng/ml)	1512,20
Eliminazione (ml/h/kg)	1983,6
V _{ss} (l/kg)	5,51
Parametri - PO, 10mg/kg	Valore - Sale Mesitato
T _{max} (h)	1,00
C _{max} (ng/ml)	779,58
AUC _{last} (h*ng/ml)	3725,56
AUC _{inf} (h* ng/ml)	4103,86
F	74%

Esempio B



Biodisponibilità orale (F) = 74%

Eliminazione = 33ml/min/kg

Esempio G

È stato utilizzato il seguente protocollo per determinare la biodisponibilità orale e l'eliminazione, e i risultati vengono mostrati sotto:

- Specie = topo maschio;
- Ceppo = Balb/c;
- 18 topi maschi sono stati divisi in due gruppi, Gruppo 1 (3mg/kg; E.V.), un gruppo 2 (10mg/kg; P.O.) con ciascun gruppo consistente di nove topi;
- I campioni di sangue (approssimativamente 60 µl) sono stati raccolti dal plesso retroorbitale sotto leggera anestesia con isoflurano in modo tale che i campioni siano stati ottenuti 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2,4, 8 e 24 ore prima della somministrazione (E.V.) e 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 e 24 ore (P.O.) prima della somministrazione;
- Sono stati prelevati i campioni di sangue da una serie di tre topi in ciascun punto temporale in provette da microcentrifuga etichettate contenenti K2EDTA come anticoagulante;
- I campioni di plasma sono stati separati mediante centrifugazione di sangue intero e conservati sotto -70°C fino alla bioanalisi;
- Tutti i campioni sono stati sottoposti a processamento per l'analisi mediante la precipitazione delle proteine utilizzando acetonitrile (ACN) e analizzati con il metodo di LC-MS/MS adatto per lo scopo (LLOQ: 2,47ng/ml);
- I parametri farmacocinetici sono stati calcolati utilizzando lo strumento per analisi non compartimentale di Phoenix WinNonlin (Versione 6.3).

Formulazione:

Gli animali nel Gruppo 1 sono stati somministrati per via endovenosa con la formulazione in soluzione dell'Esempio G in NMP al 5%, soluto HS-

15 al 5% in soluzione HPβCD (20% HPβCD in acqua da RO) al 90% a una dose di 3mg/kg.

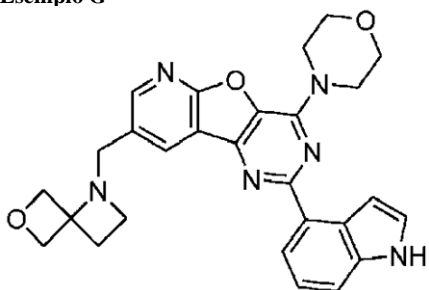
Gli animali nel Gruppo 2 sono stati somministrati per via orale con 10mg/kg della formulazione in soluzione dell'esempio G in NMP al 5%, soluto HS-15 al 5% in soluzione HPβCD (20% HPβCD in acqua da RO) al 90%.

Dosaggio: 10mg/kg P.O. e 3mg/kg E.V.

Riassunto plasma PK:

Parametri - EV, 3mg/kg	Valore - Sale Mesilato
t _{1/2} (h)	0,59
C _{max} (ng/ml)	2205,80
AUC _{last} (h*ng/ml)	1918,37
AUC _{inf} (h*ng/ml)	1935,24
Eliminazione (ml/h/kg)	1550,4
V _{ss} (l/kg)	1,25
Parametri - PO, 10mg/kg	Valore - Sale Mesilato
T _{max} (h)	0,25
C _{max} (ng/ml)	833,35
AUC _{last} (h*ng/ml)	1892,53
AUC _{inf} (h*ng/ml)	2144,97
F	30%

Esempio G



Biodisponibilità orale (F) = 30%

Eliminazione = 26ml/min/kg

Esempio comparativo (Esempio I in WO 2011/021038)

È stato utilizzato il seguente protocollo per determinare la biodisponibilità orale e l'eliminazione, e i risultati vengono mostrati sotto:

- Specie = topo maschio;
- Ceppo = CD1;
- n=3 topi maschi per punto temporale e per via;
- Campionamento di sangue terminale a 8 punti temporali (5 minuti, 10 minuti, 0,5 ore, 1 ora, 3 ore, 6 ore, 8 ore e 24 ore);
- Raccolta del plasma, bioanalisi e rapporto dei parametri farmacocinetici.

Formulazione: DMSO al 10%, soluzione salina al 90%

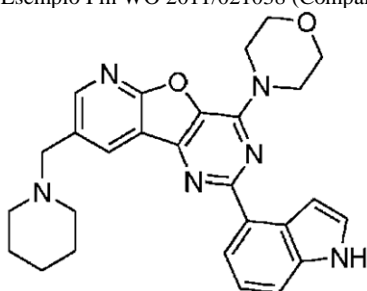
Dosaggio: 10mg/kg P.O. e 5mg/kg E.V.

Riassunto plasma PK:

Parametri - EV, 5mg/kg	Valore - Sale Mesilato	Valore - Sale con HCl
t _{1/2} (h)	1,6	7,6
T _{max} (h)	0,08	0,08
C _{max} (ng/ml)	1618	1712
AUC _{last} (h*ng/ml)	1245	1479
AUC _{all} (h*ng/ml)	1245	1479
AUC _{inf} (h*ng/ml)	1261	1515
Eliminazione (ml/h/kg)	3966	3300
Vd (ml/kg)	4601	10063
Parametri - PO, 10mg/kg	Valore - Sale Mesilato	Valore - Sale con HCl
t _{1/2} (h)	1,9	1,8
T _{max} (h)	1,0	1,0

C _{max} (ng/ml)	212	322
AUC _{last} (h*ng/ml)	657	849
AUC _{all} (h*ng/ml)	657	849
AUC _{inf} (h* ng/ml)	700	896
F	27,8%	29,6%

Esempio I in WO 2011/021038 (Comparativo)- Forma di sale mesilato



Biodisponibilità orale (F) = 28%

Eliminazione = 66ml/min/kg

Riassunto

Composto	Biodisponibilità Orale (F)	Eliminazione (ml/min/kg)
Esempio A	74	21
Esempio B	74	33
Esempio G	30	26
Esempio I da WO 2011/021038 (comparativo)	28	66

Dati di combinazione

Introduzione

I dati di uno studio di combinazione *in vitro* vengono forniti sotto.

Sono stati testati gli effetti sulla crescita di un pannello di linee cellulari cancerose di un inibitore di PI3K-p110β/δ che è l'Esempio A come descritto qui (indicato in questa sezione sperimentale come "composto A") da solo o in combinazione con i seguenti agenti:

i. PS-341 (Bortezomib), un inibitore del proteasoma

ii. LY2584702, un inibitore di p70S6K

iii. PCI-32765 (Ibrutinib), un inibitore di BTK e della famiglia Tec

iv. AZD6244 (Selumetinib), un inibitore di MEK1

Materiali e metodi

Saggio di proliferazione

21 linee cellulari sono state sottoposte a prova in parallelo 22RV1, 786O, A375, DLD1, DU145, EJ28, GRANTA-519, KASUMI-1, L-363, MDA-MB-231, MDA-MB-468, MINO, PANC1, PC-3, SF268, SK-MEL-28, SU-DHL-6, U87MG, UMUC3, UO31 e WSU-NHL. La crescita cellulare e il trattamento sono stati eseguiti in piastre CELLSTAR® da microtitolazione da 96 pozzetti (Greiner Bio-One, Germania). Le cellule sono state raccolte da colture in fase esponenziale mediante tripsinizzazione e piastrate in 190µl di terreno a densità di semina ottimali. 48 ore dopo, le cellule sono state trattate con terreno contenente 10µl del composto concentrato 20 x (risultando in una concentrazione finale di DMSO dello 0,1%). Le cellule sono state fatte crescere a 37°C per 72 ore. Inoltre, le piastre di controllo con le cellule sono state analizzate dopo 48 ore (T_z, a tempo zero cioè prima del trattamento). La vitalità cellulare è stata determinata utilizzando un saggio di colorazione delle proteine totali con sulforodamina B (SRB). In breve, dopo il trattamento, il terreno è stato aspirato e le cellule sono state fissate sulla superficie mediante l'aggiunta del TCA al 10%. Dopo un'ora di incubazione a 4°C le piastre sono state lavate per due volte con 400µl di acqua deionizzata e fatte asciugare. Le cellule sono state quindi colorate con 100µl di SRB allo 0,04% wt/v. Le piastre sono state incubate a temperatura ambiente per almeno 30 minuti e lavate sei volte con acido acetico all'1% per rimuovere il colorante non legato. Le piastre sono state lasciate asciugare a temperatura ambiente e la SRB legata è stata solubilizzata con 100µl di Tris base 10mM. La misurazione della densità ottica è stata eseguita a 492, 520, e 560nm utilizzando un lettore per piastre Victor-2 (Perkin Elmer).

Analisi dei dati

La densità ottica media di fondo (derivata da piastre e pozzetti contenenti il terreno senza cellule) è stata sottratta dai valori appropriati di controllo (contenenti cellule senza l'aggiunta di un farmaco), dai valori rappresentanti le cellule trattate con un agente, e dai valori di pozzetti contenenti cellule al tempo zero. Calcoli di interpolazione non lineare di curve sono stati eseguiti utilizzando algoritmi e strumenti di visualizzazione sviluppati a Oncolead. I calcoli includevano le curve di risposta in base alla dose con la migliore linea di approssimazione, un intervallo di confidenza al 95% per l'effetto del 50% (IC₅₀) e la concentrazione di agenti in esame dando un valore in % di T/C del 50%, o il 50% di inibizione della crescita (IC₅₀), e un valore in % di T/C del 10%, o il 90% di inibizione della crescita (IC₉₀). I valori IC₅₀, IC₉₀, GI₅₀, GI₉₀ e TGI sono stati calcolati

automaticamente. Tutti i valori sono stati trasformati in log10 per l'analisi di punteggio z eseguita utilizzando il programma di proprietà sviluppato a Oncolead integrato come strumento di analisi della banca dati. Lo screening è stato progettato per identificare potenziali combinazioni sinergiche utilizzando l'indicizzazione di CI, Bliss e del massimo agente singolo (HSA). I dati vengono rappresentati come isobogrammi di additività di Loewe o calcoli di indipendenza di Bliss.

Risultati

Composto A - combinazione con bortezomib

Gli effetti sulla crescita delle cellule cancerose del composto A inibitore di PI3K-p110 β / δ da solo o in combinazione con l'inibitore del proteasoma bortezomib sono stati testati in un gruppo di 21 linee cellulari cancerose in uno studio a matrice di risposta in base alla dose. La media dell'indipendenza di Bliss (attraverso tutte le concentrazioni sottoposte a prova) ha suggerito che nelle linee cellulari sottoposte a prova è stata evidente poca o nessuna sinergia o potenziale antagonismo.

Composto A- combinazione con LY2584702

Gli effetti sulla crescita delle cellule cancerose del composto A inibitore di PI3K-p110 β / δ da solo o in combinazione con l'inibitore LY2584702 di p70S6K sono stati testati in un gruppo di 21 linee cellulari cancerose in uno studio a matrice di risposta in base alla dose. La media dell'indipendenza di Bliss (attraverso tutte le concentrazioni sottoposte a prova) ha suggerito un effetto sinergico limitato rispetto all'inibizione della crescita delle cellule MINO, U87MG, UO31 e SK-MEL-28 quando viene combinato il composto A con LY2584702. Non è stata osservata alcuna sinergia o potenziale antagonismo nelle altre linee cellulari sottoposte a prova.

Composto A- combinazione con ibrutinib

Gli effetti sulla crescita delle cellule cancerose del composto A inibitore di PI3K-p110 β / δ da solo o in combinazione con l'inibitore ibrutinib di BTK sono stati testati in un gruppo di 21 linee cellulari cancerose in uno studio a matrice di risposta in base alla dose. La media dell'indipendenza di Bliss (attraverso tutte le concentrazioni sottoposte a prova) ha suggerito un effetto sinergico rispetto all'inibizione della crescita delle linee cellulari ematologiche MINO, SU-DHL-6 e WSU-NHL e ulteriormente un effetto sinergico rispetto all'inibizione della crescita delle cellule di tumore solido 786-O, DU-145, MDA-MB-468, e DLD1 quando viene combinato il composto A con ibrutinib. Non è stata osservata alcuna sinergia o potenziale antagonismo nelle altre linee cellulari sottoposte a prova.

Composto A combinazione con selumetinib

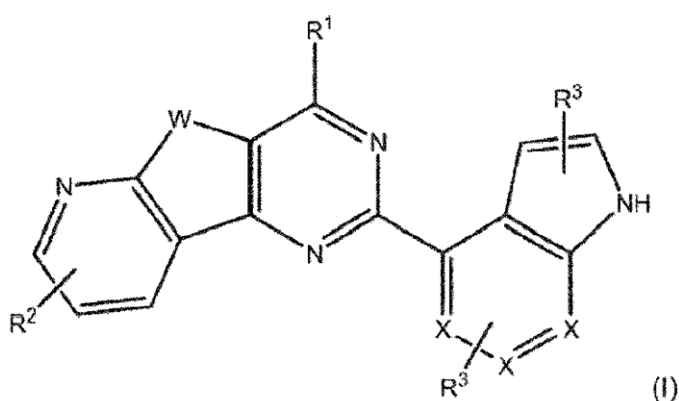
Gli effetti sulla crescita delle cellule cancerose del composto A inibitore di PI3K-p110 β / δ da solo o in combinazione con l'inibitore selumetinib di

MEK sono stati testati in un gruppo di 21 linee cellulari cancerose in uno studio a matrice di risposta in base alla dose. La media dell'indipendenza di Bliss (attraverso tutte le concentrazioni sottoposte a prova) ha suggerito un effetto sinergico rispetto all'inibizione della crescita delle cellule EJ28, DU-145, UO31, SK-MEL-28, 786-O, WSU-NHL, MDA-MB-231 e PANC1 quando viene combinato il composto A con selumetinib. Non è stata osservata alcuna sinergia o potenziale antagonismo nelle altre linee cellulari sottoposte a prova.

RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica comprendente una combinazione di un composto di formula (I) o di un suo sale farmaceuticamente accettabile e di almeno un secondo agente scelto dal gruppo consistente di inibitori della via di trasduzione del segnale, immunoterapie di tumori, agenti inibenti la famiglia di proteine BCL2, agenti inibenti la Mcl-1, inibitori del proteasoma, inibitori della poli(ADP-ribosio)polimerasi (PARP), inibitori dell'aromatasi, abiraterone, e ARN-509:

Formula (I)



o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui:

W è O, N-H, N-(C₁-C₁₀ alchile) o S;

ciascun X è indipendentemente CH o N;

R¹ è un eterociclo da 5 a 7 termini saturo o insaturo, facoltativamente sostituito contenente almeno 1 eteroatomo scelto tra N oppure O;

R² è LY;

ciascun L è un legame diretto, C₁-C₁₀ alchilene, C₂-C₁₀ alchenilene o C₂-C₁₀ alchinilene;

Y è un eterociclo a 5 termini fuso, a ponte o spirociclico non aromatico facoltativamente sostituito contenente fino a 4 eteroatomi scelti tra N oppure O;

ciascun R³ è indipendentemente H, C₁-C₁₀ alchile, alogeno, fluoro C₁-C₁₀ alchile, O-C₁-C₁₀ alchile, NH-C₁-C₁₀ alchile, S-C₁-C₁₀ alchile, O-fluoro C₁-C₁₀ alchile, NH-acile, NH-C(O)-NH-C₁-C₁₀ alchile, C(O)-NH-C₁-C₁₀ alchile, arile o eteroarile;

gli inibitori della via di trasduzione del segnale vengono scelti tra Ibrutinib, CC-292, CNX-774, CG11746, LFM-A13, RN486, R788 (Fostamatinib), R406, GS-9973, Piceatannolo, PRT062607, BMX-IN-1, Ceritinib, Crizotinib, TAE684, AP26113, Alectinib, PF-06463922,

GSK1838705A, AZD3463, ASP3016, Trastuzumab, Cetixumab, Panitumumab, Zalutumumab, Nimotuzumab, Matuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Lapatinib, AP26113, Sorafenib, Sunitinib, Cabozantinib, Axitinib, AZD2932, Dovitinib, LY2874455, Foretinib, Vandetanib, SKLB1002, BMS-794833, Ki8751, Apatinib, AEE788, Tivozanib, Brivanib, ENMD-2076, Lenvatinib, OSI-930, Pazopanib, RAF265, CYC116, PD173074, KRN633, Cabozantinib, ZM306416, Golvatinib, ZM323881, Semaxanib, SAR131675, MGCD-265, Orantinib, Vantanalib, Cediranib, Regorafenib, Ponatinib, BGJ398, Nintedanib, PD173074, CH5183284, LY2874455, AZD4547, Danusertib, Tirfostina, SSR128129E, MK-2461, Brivanib, TSU-68, Cabozantinib, PD153035, Bevacizumab, Ranibizumab, LY2584702, BI-D1870, PF-4708671, AT7867, AT13148, Sirolimus, Everolimus, AZD8055, Temsirolimus, MHY1485, Zotarolimus, KU-0063794, ETO-46464, GDC-0349, XL388, WYE-354, WYE-125132, WAY-600, WYE-687, PP121, AZD2014, INK128, Voxtalisib, Ridaforolimus, Torkinib, OSI-027, Palomid 529, Vemurafenib, Dabrafenib, Sorafenib, PLX-4720, LY3009120, RAF265, AZ638, Encorafenib, GDC-0879, CEP-32496, TAK-632, ZM-336372, NVP-BHG712, SB590885, GW5074, Trametinib, Selumetinib, PD0325901, U0126, PD184352, GDC-0623, BI-847325, Cobimetinib, PD98059, BIX-02189, Binimetinib, Pimasertib, CL-327, AZD8330, TAK-733, PD318088, Redametinib, Imatinib, Dasatinib, Saracatinib, Nilotinib, Ponatinib, PD173955, Danusertib, AT9283, GNF-5, GZD824, KW-2449, DCC-2036, NVP-BHG712, GNF-2, Baferinib, Degrasyn, SCH772984, XMD8-92, FR-180204, GDC-0994, ERK5-IN-1, Ulixertinib, Pacritinib, Tofacitinib, AZD1480, Ruxolitinib, Fedratinib, AT9283, Cerdulatinib, Filgotinic, Go6976, AG-490, Momelotinib, GLPG0634, ZM039923, ZL019, Curcumol, CEP-33779, AZ-960, TG1011209, NVP-BSK805, Baricitinib, AP1066, WHI-P154, e Gandotinib;

le immunoterapie dei tumori vengono scelte tra NLG919, INCB024360, Indoximod, Lenalidomide, Pomalidomide, Talidomide, Pembrolizumab, Nivolumab, Pidilizumab, AMP-224, MSB0010718C, Atezolizumab, MEDI4736, MPDL3280A, e Ipilimumab;

gli agenti inibenti la famiglia di proteine BCL2 vengono scelti tra ABT-737, ABT-263, Obatoclox, Venetoclox, Sabutoclox, AT101, HA14-1, e BAM7;

gli agenti inibenti la Mcl-1 sono UMI-77;

gli inibitori del proteasoma vengono scelti tra Carfilzomib, Bortezomib, MG-132, MLN9708, Ixazomib, ONX-0914, Oprozomib, PI-1840, CEP-18770, e Celastrol;

gli inibitori della poli(ADP-ribosio)polimerasi (PARP) vengono scelti tra Olaparib, Veliparib, Rucaparib, Inipararib, Talazoparib, G007-LK, NU1025, AG-14361, INO-1001, UPF-1069, AZD-2461, PJ34, ME0328, e A-966492; e

gli inibitori dell'aromatasi vengono scelti tra Letrozolo e Anastrozolo.

2. Corredo comprendente almeno un composto di formula I o un suo sale farmaceuticamente accettabile e almeno un secondo agente scelto dal

gruppo consistente di inibitori della via di trasduzione del segnale, immunoterapie di tumori, agenti inibenti la famiglia di proteine BCL2, agenti inibenti la Mcl-1, inibitori del proteasoma, inibitori della poli(ADP-ribosio)polimerasi (PARP), inibitori dell'aromatasi, abiraterone, e ARN-509, come preparazione combinata per uso simultaneo, sequenziale o separato in terapia, in cui:

gli inibitori della via di trasduzione del segnale vengono scelti tra Ibrutinib, CC-292, CNX-774, CG11746, LFM-A13, RN486, R788 (Fostamatinib), R406, GS-9973, Piceatannolo, PRT062607, BMX-IN-1, Ceritinib, Crizotinib, TAE684, AP26113, Alectinib, PF-06463922, GSK1838705A, AZD3463, ASP3016, Trastuzumab, Cetixumab, Panitumumab, Zalutumumab, Nimotuzumab, Matuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Lapatinib, AP26113, Sorafenib, Sunitinib, Cabozantinib, Axitinib, AZD2932, Dovitinib, LY2874455, Foretinib, Vandetanib, SKLB1002, BMS-794833, Ki8751, Apatinib, AEE788, Tivozanib, Brivanib, ENMD-2076, Lenvatinib, OSI-930, Pazopanib, RAF265, CYC116, PD173074, KRN633, Cabozantinib, ZM306416, Golvatinib, ZM323881, Semaxanib, SAR131675, MGCD-265, Orantinib, Vantanalib, Cediranib, Regorafenib, Ponatinib, BGJ398, Nintedanib, PD173074, CH5183284, LY2874455, AZD4547, Danusertib, Tirfostina, SSR128129E, MK-2461, Brivanib, TSU-68, Cabozantinib, PD153035, Bevacizumab, Ranibizumab, LY2584702, BI-D1870, PF-4708671, AT7867, AT13148, Sirolimus, Everolimus, AZD8055, Temsirolimus, MHY1485, Zotarolimus, KU-0063794, ETO-46464, GDC-0349, XL388, WYE-354, WYE-125132, WAY-600, WYE-687, PP121, AZD2014, INK128, Voxtalisib, Ridaforolimus, Torkinib, OSI-027, Palomid 529, Vemurafenib, Dabrafenib, Sorafenib, PLX-4720, LY3009120, RAF265, AZ638, Encorafenib, GDC-0879, CEP-32496, TAK-632, ZM-336372, NVP-BHG712, SB590885, GW5074, Trametinib, Selumetinib, PD0325901, U0126, PD184352, GDC-0623, BI-847325, Cobimetinib, PD98059, BIX-02189, Binimetinib, Pimasertib, CL-327, AZD8330, TAK-733, PD318088, Redametinib, Imatinib, Dasatinib, Saracatinib, Nilotinib, Ponatinib, PD173955, Danusertib, AT9283, GNF-5, GZD824, KW-2449, DCC-2036, NVP-BHG712, GNF-2, Baferinib, Degrasyn, SCH772984, XMD8-92, FR-180204, GDC-0994, ERK5-IN-1, Ulixertinib, Pacritinib, Tofacitinib, AZD1480, Ruxolitinib, Fedratinib, AT9283, Cerdulatinib, Filgotinic, Go6976, AG-490, Momelotinib, GLPG0634, ZM039923, ZL019, Curcumol, CEP-33779, AZ-960, TG1011209, NVP-BSK805, Baricitinib, AP1066, WHI-P154, e Gandotinib;

le immunoterapie dei tumori vengono scelte tra NLG919, INCB024360, Indoximod, Lenalidomide, Pomalidomide, Talidomide, Pembrolizumab, Nivolumab, Pidilizumab, AMP-224, MSB0010718C, Atezolizumab, MEDI4736, MPDL3280A, e Ipilimumab;

gli agenti inibenti la famiglia di proteine BCL2 vengono scelti tra ABT-737, ABT-263, Obatoclox, Venetoclox, Sabutoclox, AT101, HA14-1, e BAM7;

gli agenti inibenti la Mcl-1 sono UMI-77;

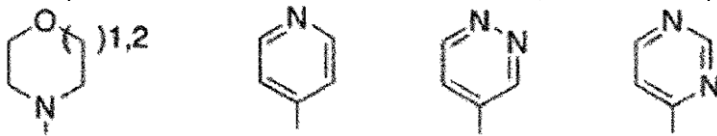
gli inibitori del proteasoma vengono scelti tra Carfilzomib, Bortezomib, MG-132, MLN9708, Ixazomib, ONX-0914, Oprozomib, PI-1840, CEP-

18770, e Celastrol;

gli inibitori della poli(ADP-ribosio)polimerasi (PARP) vengono scelti tra Olaparib, Veliparib, Rucaparib, Iniparib, Talazoparib, G007-LK, NU1025, AG-14361, INO-1001, UPF-1069, AZD-2461, PJ34, ME0328, e A-966492; e

gli inibitori dell'aromatasi vengono scelti tra Letrozolo e Anastrozolo.

3. Composizione o corredo secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui R¹ viene rappresentato da qualsiasi delle seguenti strutture:



4. Composizione o corredo secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui R¹ è morfolina.

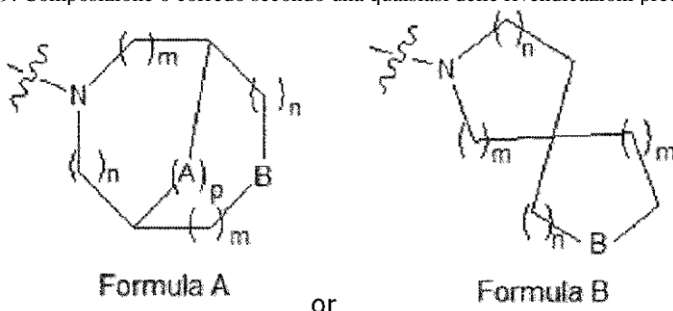
5. Composizione o corredo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui W è O oppure S, in cui preferibilmente W è O.

6. Composizione o corredo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui X è CH, e/o in cui R³ è H.

7. Composizione o corredo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui L è C₁-C₁₀ alchilene, preferibilmente metilene.

8. Composizione o corredo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui Y contiene uno o due eteroatomi, preferibilmente due eteroatomi.

9. Composizione o corredo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti in cui Y viene scelto tra:



["or" = oppure]

in cui:

A viene scelto tra O, S, NR⁴ o C₁-C₃ alchilene, C₂-C₃ alchenilene o C₂-C₃ alchinilene facoltativamente sostituito;

B è NR⁴, O oppure CH₂;

in cui R⁴ è H o C₁-C₁₀ alchile, C₂-C₁₀ alchenile o C₂-C₁₀ alchinile facoltativamente sostituito;

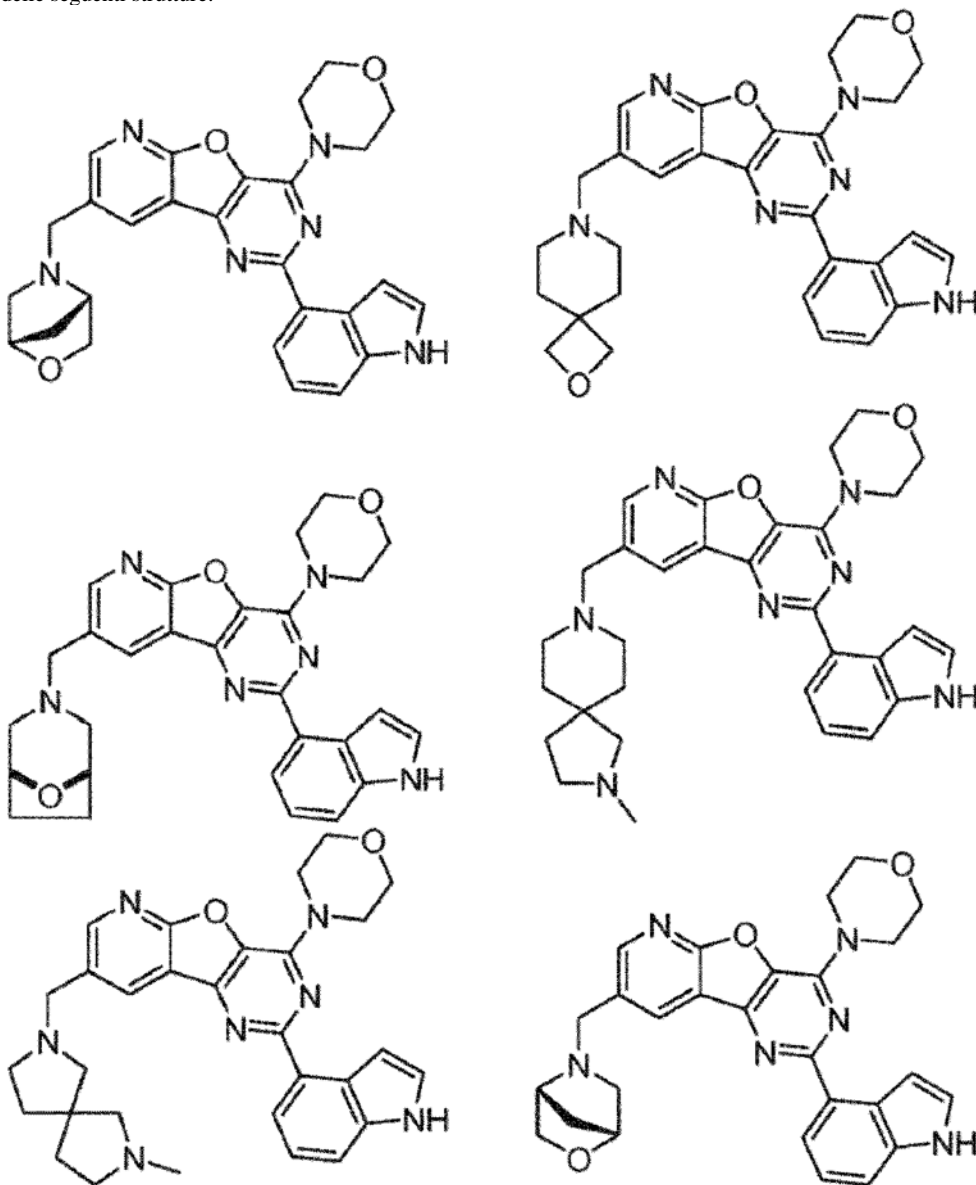
p viene scelto tra 0 o 1;

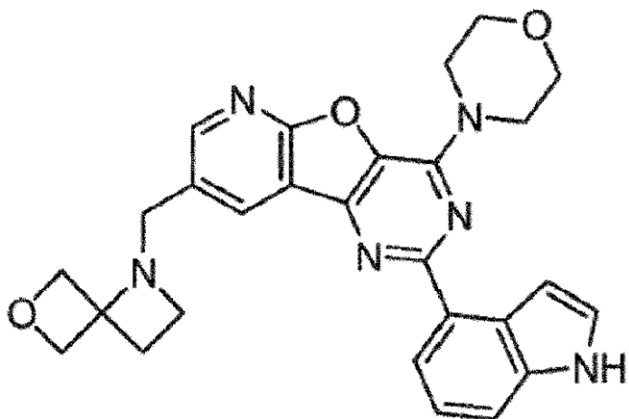
ciascun m viene scelto indipendentemente tra 0, 1 o 2; e

ciascun n viene scelto indipendentemente tra 1, 2 o 3.

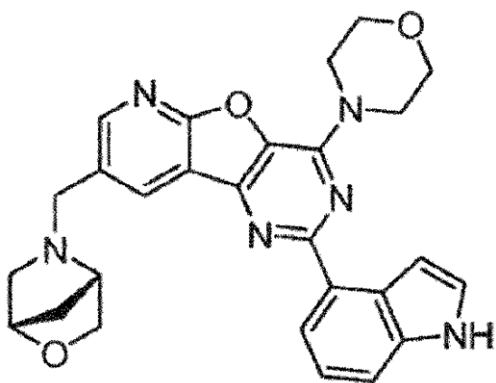
10. Composizione o corredo secondo la rivendicazione 9, in cui A è O oppure C₁-C₃ alchilene, preferibilmente metilene, e/o in cui B è O oppure CH₂, preferibilmente O.

11. Composizione o corredo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui il composto di formula (I) viene illustrato da una qualsiasi delle seguenti strutture:





in cui preferibilmente il composto di formula (I) è:



o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

12. Composizione o corredo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui il secondo agente viene scelto tra un inibitore del proteasoma, un inibitore di p70S6K, un inibitore di BTK e della famiglia Tec e un inibitore di MEK1, in cui preferibilmente il secondo agente viene scelto tra Bortezomib, LY2584702, Ibrutinib e Selumetinib.

13. Composizione farmaceutica comprendente una composizione o un corredo come definiti in qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, e un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

14. Composizione o corredo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, per l'uso in terapia.

15. Composizione o corredo per l'uso secondo la rivendicazione 14, in cui la terapia è quella del cancro, in cui preferibilmente il cancro implica un tumore solido oppure è un cancro ematologico.

16. Composizione o corredo per l'uso secondo la rivendicazione 15, in cui il cancro è una leucemia o un tumore solido negativo per PTEN.

* * * * *

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.

Andreas Funari

Andreas Funari