

DERIVATI A NUCLEO  
BENZO[D]ISOTIAZOL-3(2H)-ONE-  
1,1-DIOSSIDO E LORO IMPIEGO  
NEL TRATTAMENTO DI TUMORI



**INVENTORI:** Concettina La Motta  
Federico Da Settimo  
Stefania Sartini  
Vito Coviello  
Guido Bocci  
Claudiu Trandafir Supuran

**STATUS PATENT:** CONCESSO

**N° PRIORITÀ:** TO2014A000601

**DATA DI DEPOSITO:** 29/07/2014

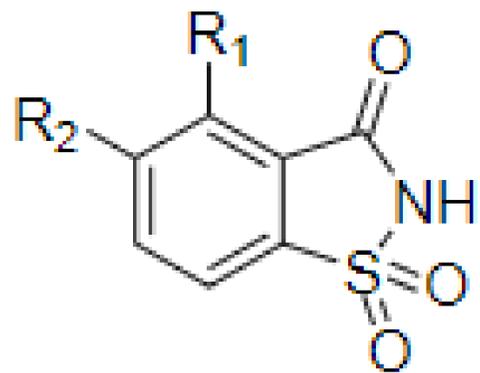
## L'invenzione



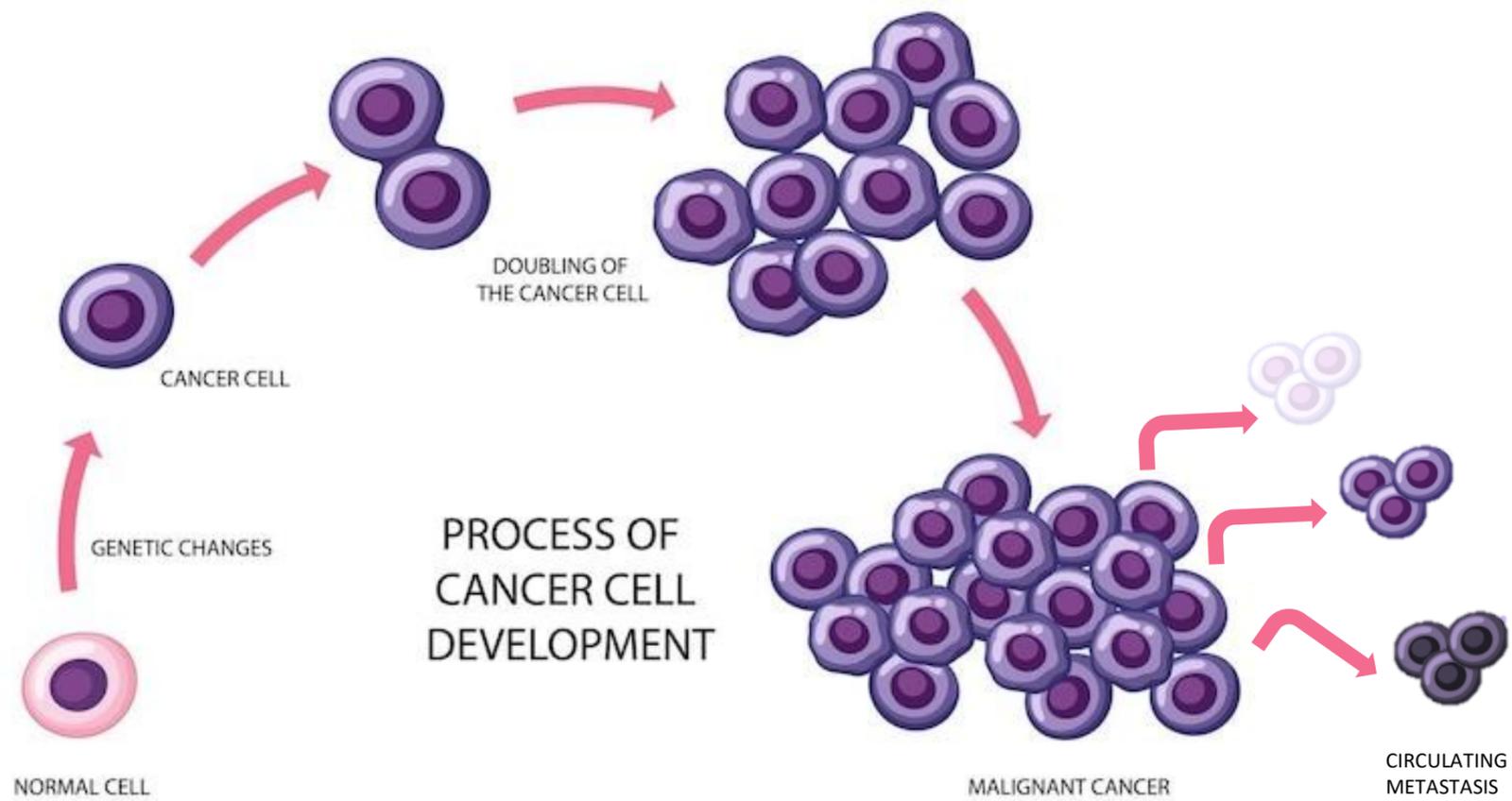
La presente invenzione concerne nuovi composti a nucleo benzo[*d*]isotiazolico-3(2*H*)-one-1,1-diossido, capaci di inibire efficacemente e selettivamente le **isoforme IX e XII dell'enzima anidraasi carbonica (CA)**, espresse in modo preponderante nei tumori ipossici e metastatici. L'invenzione riguarda altresì i processi sintetici per la preparazione di nuovi derivati a nucleo benzo[*d*]isotiazolico-3(2*H*)-one-1,1-diossido, nonché il loro utilizzo per l'ottenimento di composizioni farmaceutiche da impiegare nel **trattamento dei tumori ipossici e metastatici**.

La presenza di aree di ipossia, caratterizzate da bassi valori di pH e glucosio, è una caratteristica comune alla maggior parte dei tumori solidi maligni a prognosi infausta. L'ipossia crea un microambiente particolare, capace di influenzare l'espressione genica, il fenotipo e le risposte funzionali delle cellule tumorali, che acquisiscono così una maggiore aggressività, aumentando il proprio potenziale metastatico e risultando più resistenti a radio- e chemio-terapie. La principale risposta molecolare all'ipossia è rappresentata dall'accumulo di HIF-1 (Hypoxia Inducible Factor-1), un fattore di trascrizione eterodimerico che attiva geni target coinvolti nell'adattamento cellulare e nella progressione neoplastica. Tra questi, in particolare, quelli codificanti per le isoforme IX e XII dell'enzima anidraasi carbonica (CA9 e CA12), che favoriscono la proliferazione, la sopravvivenza e l'invasività delle cellule tumorali. Pertanto, l'inibizione specifica di CA9 e CA12, prevalentemente espresse nel tessuto tumorale e generalmente assenti in quello sano, rappresenta un valido approccio terapeutico per il trattamento mirato e selettivo di tumori ipossici e metastatici.

Disegni e Immagini



Formula generale I  
a nucleo benzo[d]isotiazolico-  
3(2H)-one-1,1-diossido



## Applicabilità Industriale



Ad oggi si conoscono numerosi derivati eterociclici, prevalentemente di tipo sulfonamidico e sulfamico, capaci di inibire efficacemente le differenti isoforme di anidrasi carbonica (CA). Alcuni di questi sono comunemente impiegati in terapia come farmaci diuretici ed anti-glaucoma ma, in quanto inibitori di anidrasi carbonica ad ampio spettro, sono privi di **selettività di azione nei confronti delle isoforme target, CA9 e CA12**, e non possono essere utilmente impiegati come farmaci anti-tumorali a causa degli effetti indesiderati sui tessuti sani.

I derivati benzo[*d*]isotiazolici, oggetto di brevetto, al contrario, mostrano una **specificità di azione** nei confronti degli enzimi di interesse ed offrono quindi un'opportunità terapeutica nuova ed efficace per il **trattamento di tumori ipossici e metastatici**, se somministrati da soli o in associazione con chemioterapici o altre target therapies.

## Possibili Evoluzioni



I derivati benzo[*d*]isotiazolici sintetizzati sono stati identificati e caratterizzati mediante dati chimico-fisici e spettroscopici. La loro efficacia funzionale è stata valutata mediante test *in vitro* di inibizione enzimatica, condotti sugli enzimi target isolati. Tutti i composti saggiati hanno dimostrato di inibire CA9 e CA12, presentando valori di IC<sub>50</sub> nell'ordine del nanomolare. Inoltre, sono risultati **selettivi nei confronti delle isoforme I, II e VII di anidrasi carbonica**. L'efficacia dei prodotti in esame è stata approfondita mediante uno studio di farmacologia cellulare pre-clinica, realizzato utilizzando la linea cellulare di adenocarcinoma del colon HT29, iperesprimente CA9 in condizioni di normossia ed ipossia. Uno dei nuovi composti ha inibito in modo significativo la proliferazione cellulare di HT29 in condizioni ipossiche rispetto al controllo (cellule trattate con il solo veicolo ed in ipossia), in modo concentrazione-dipendente.

Gli inventori sono interessati a future collaborazioni per incrementare la maturità tecnologica dell'invenzione brevettata e ampliare l'offerta di farmaci innovativi per lo sviluppo di una target therapy, considerando la concessione in licenza o il trasferimento della tecnologia brevettata ad aziende interessate.

Per maggiori informazioni:



**Ufficio di Trasferimento Tecnologico dell'Università di Pisa**

**Sede: Lungarno Pacinotti 43/44, Pisa (PI) 56126**

**Sito web: [www.unipi.it/index.php/trasferimento](http://www.unipi.it/index.php/trasferimento)**

**E-mail: [valorizzazionericerca@unipi.it](mailto:valorizzazionericerca@unipi.it)**

Per maggiori informazioni:



**Ufficio Regionale di Trasferimento Tecnologico**

**Sede: Via Luigi Carlo Farini, 8 50121 Firenze (FI)**

**E-mail: [urtt@regione.toscana.it](mailto:urtt@regione.toscana.it)**

