



Von der Laborkuriosität zum
klinischen Kandidaten

*Entdeckung der
pan-CDK Inhibitoren*

Ulrich Lücking
Small Molecule Innovation
Medicinal Chemistry Berlin





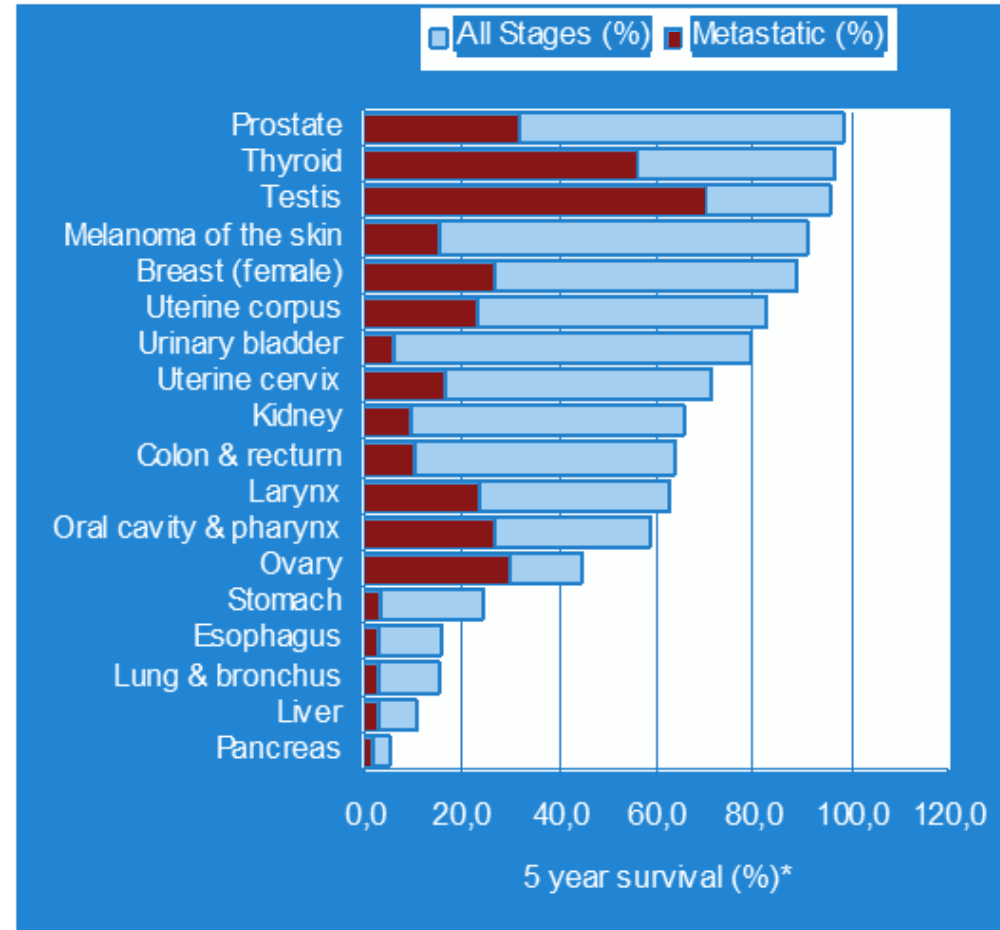
Agenda

- // Einführung
- // Identifizierung von *pan*-CDK Inhibitor ZK 304709
- // Identifizierung von *pan*-CDK Inhibitor *roniciclib*



5-Jahres-Überlebensraten

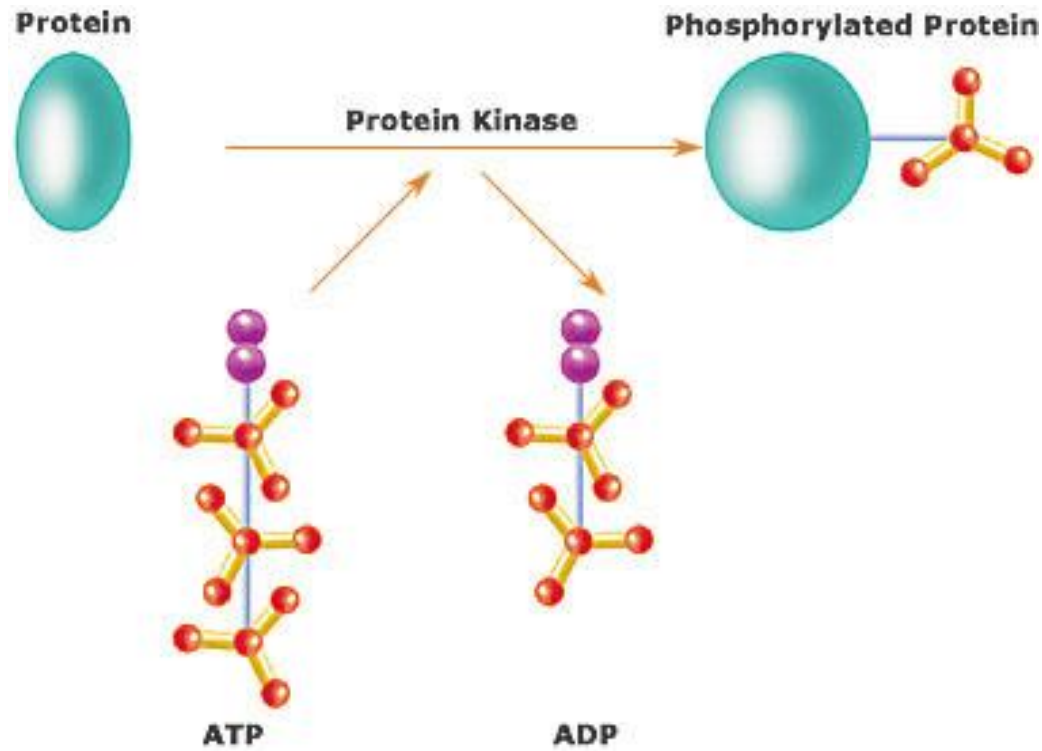
Krebserkrankungen



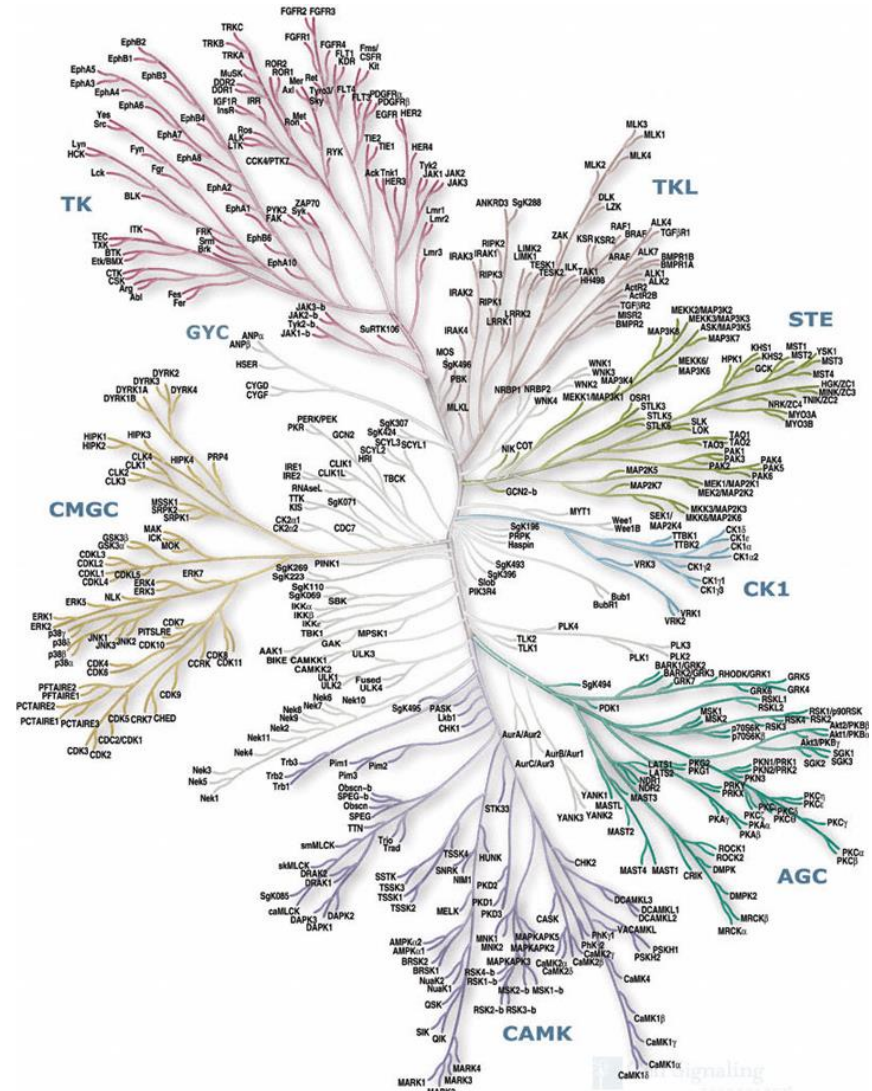
American Cancer Society, Surveillance Research 2008

Inhibition von Protein Kinasen

Eine neue Strategie zur Therapie von Krebserkrankungen

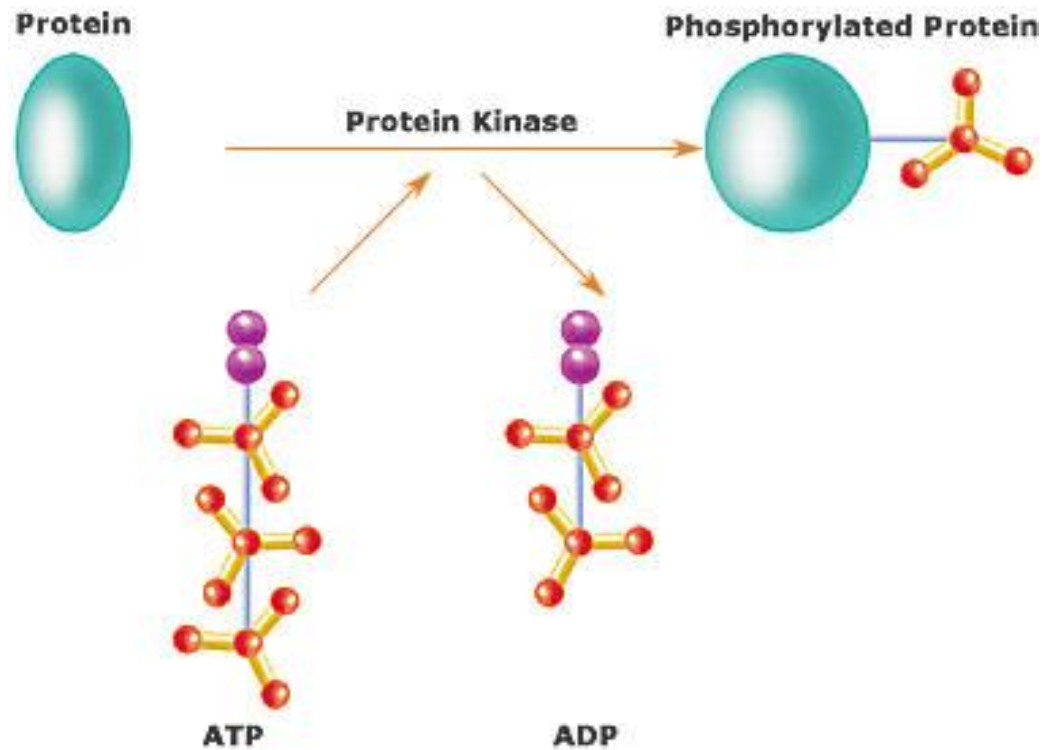


518 human
Protein kinases



Inhibition von Protein Kinasen

Eine neue Strategie zur Therapie von Krebserkrankungen



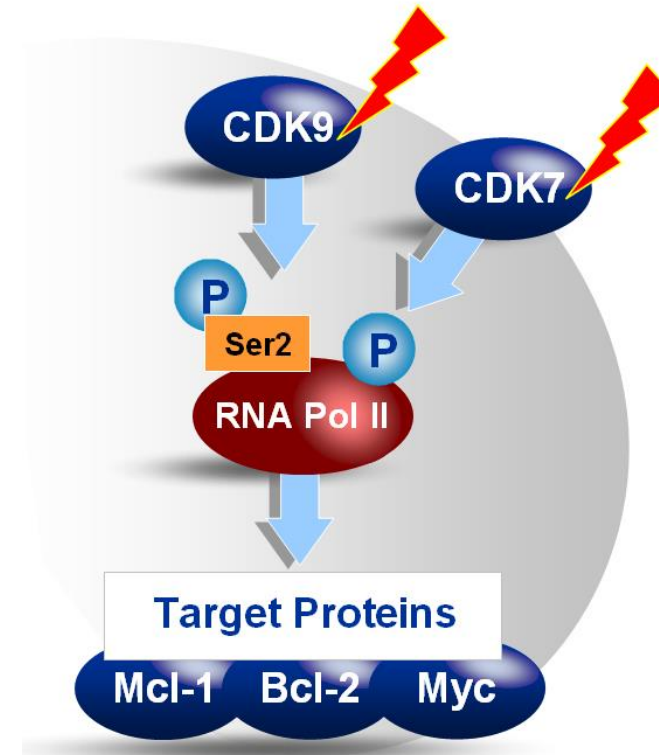
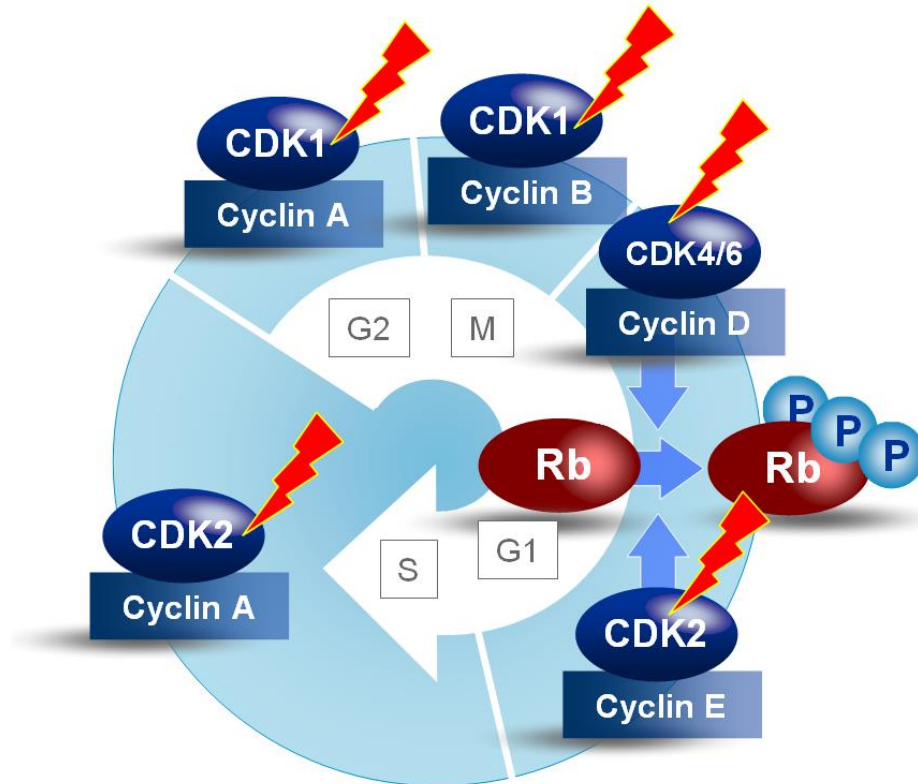
 **Nexavar[®]**
(sorafenib) tablets

 **Stivarga[®]**
(regorafenib) tablets

 **Aliqopa[™]**
(copanlisib) 60 mg vial
for injection

CDKs (Cyclin-Dependent-Kinases)

Zellzyklus und Überlebens-Signalwege

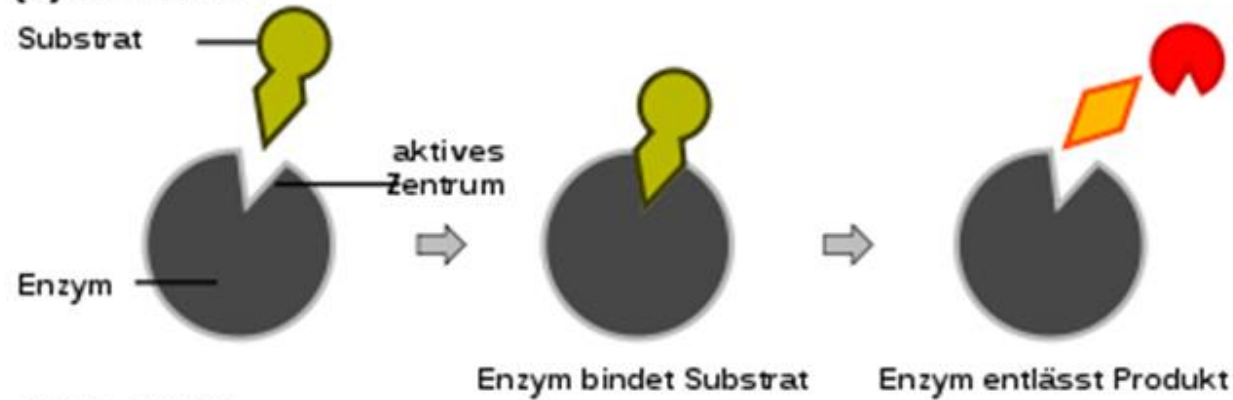


Ein *pan*-CDK Inhibitor blockiert den Zellzyklus und die Überlebens-Signalwege von Tumorzellen.

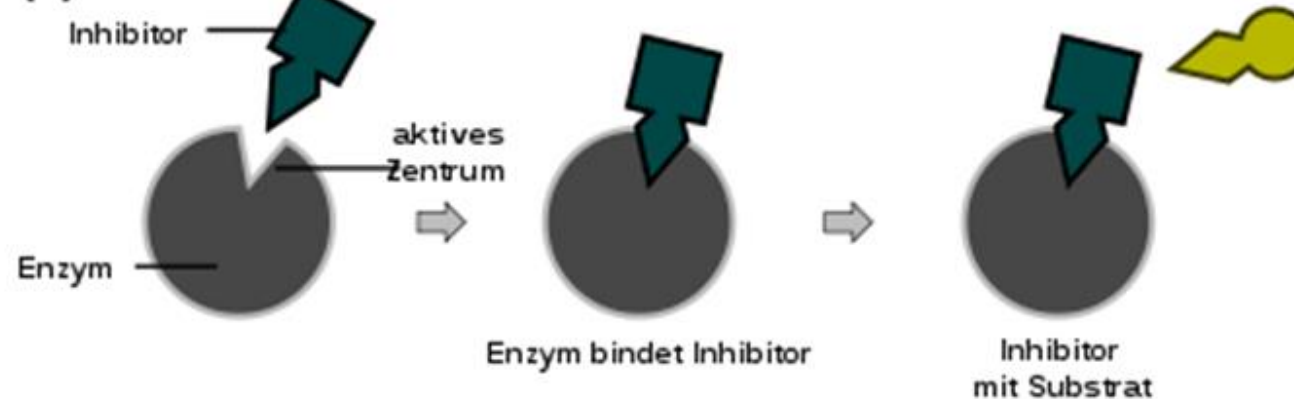
Inhibition von Protein Kinasen

Eine neue Strategie zur Therapie von Krebserkrankungen

(a) Reaktion

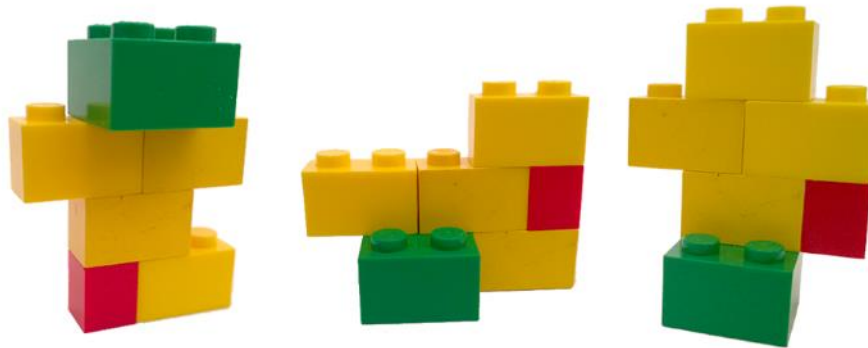
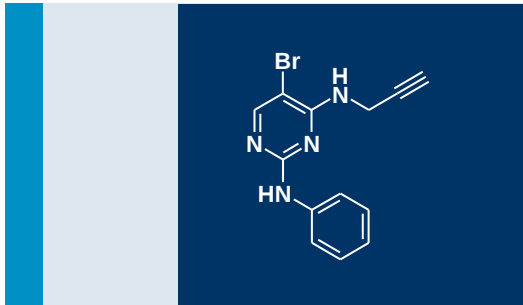


(b) Inhibition



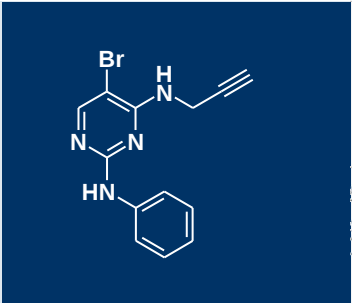
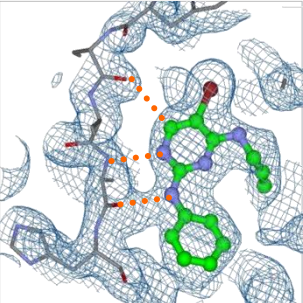
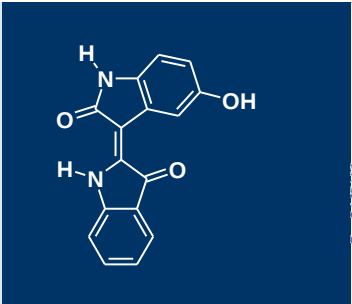
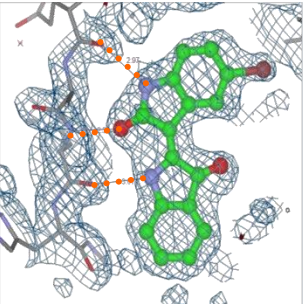
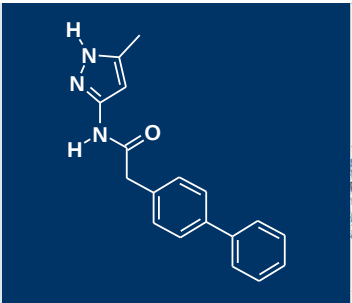
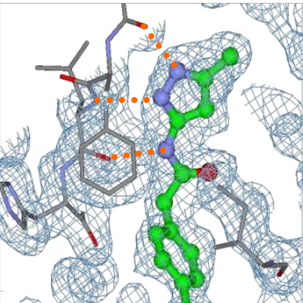
Leitstrukturoptimierung

Drug Design



Leitstrukturoptimierung

Erste Ergebnisse

		$IC_{50}(CDK2) : 100 \text{ nM}$
		$IC_{50}(CDK2) : 1000 \text{ nM}$
		$IC_{50}(CDK2) : 1000 \text{ nM}$



Schlechte Löslichkeit

(ca. 600 Verbindungen synthetisiert)

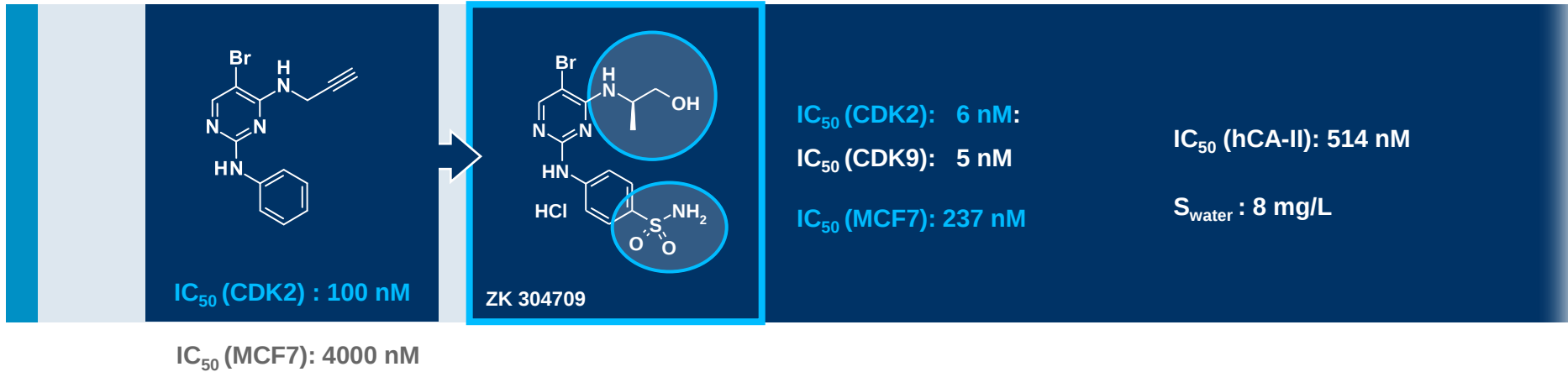


Limitierte Verbesserung der Aktivität

(ca. 150 Verbindungen synthetisiert)

Klinischer Kandidat

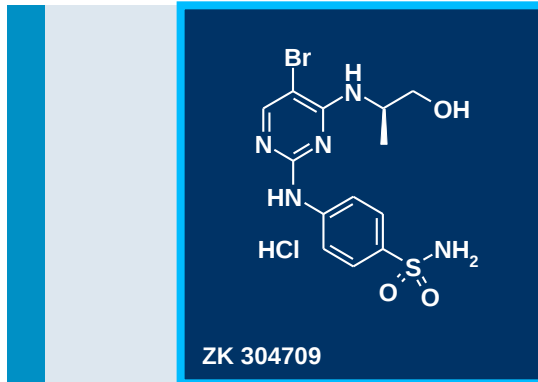
Identifizierung von ZK 304709



- Hohe Potenz gegen CDK-Familie und Krebszellen in vitro
- Vielversprechende ADME Eigenschaften in vivo
- Anreicherung in Erythrozyten → Off-target Aktivität gegen Carboanhydrasen (CAs)
- Limitierte Wasserlöslichkeit
- Sehr gute Anti-Tumorwirksamkeit in Tiermodellen
- Auswahl für die klinische Testung an Krebspatienten

Phase I Testung

Ergebnisse



- Dosis-Eskalationsstudie in Patienten (15 mg/Tag bis 360 mg/Tag).
- Dosis-proportionale Zunahme der Wirkstoffspiegel im Blut bis 90 mg/Tag.
- **Keine weitere Erhöhung der Wirkstoffspiegel** bei Dosen > 90 mg/Tag und **hohe Variabilität von Patient zu Patient.** 
- Klinische Studie aufgrund der **dosis-limitierten Absorption bei hohen Dosen** gestoppt. 
- **Anreicherung in Erythrozyten über Off-target Aktivität gegen Carboanhydrasen** trägt möglicherweise zur hohen Variabilität bei. 
- Krankheitsstabilisierung bei 10 Patienten.

Ergebnisanalyse klinische Testung / Ziele des Folgeprojektes

Zurück ins Labor



ZK 304709



Erhöhung der Potenz um die therapeutische Dosis zu reduzieren.

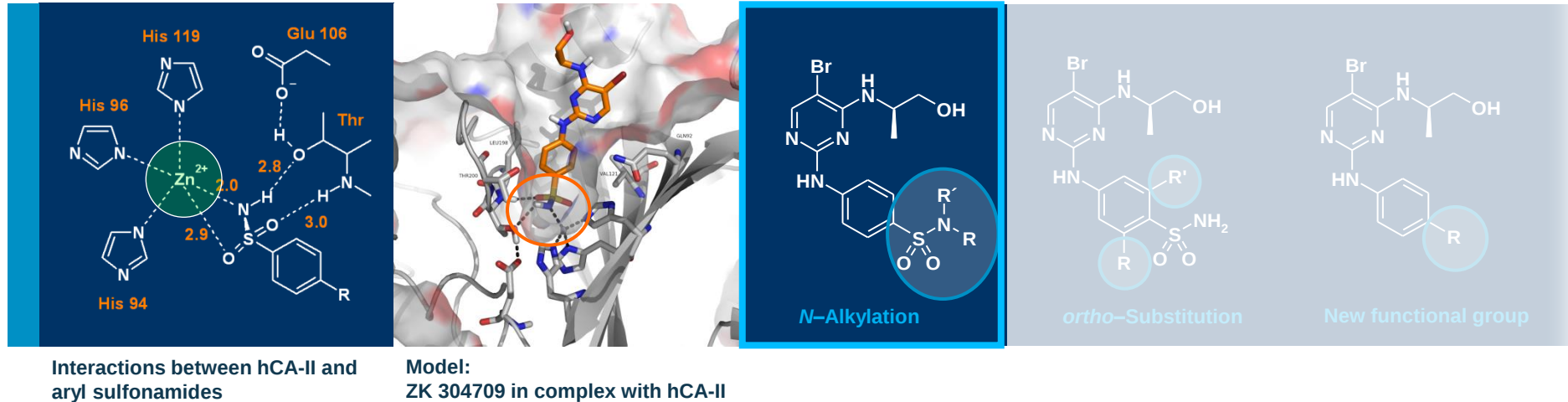


Verbesserung der Löslichkeit / Absorption.



Off-target Aktivität gegen Carboanhydrasen eliminieren.

Eliminierung der CA-Aktivität

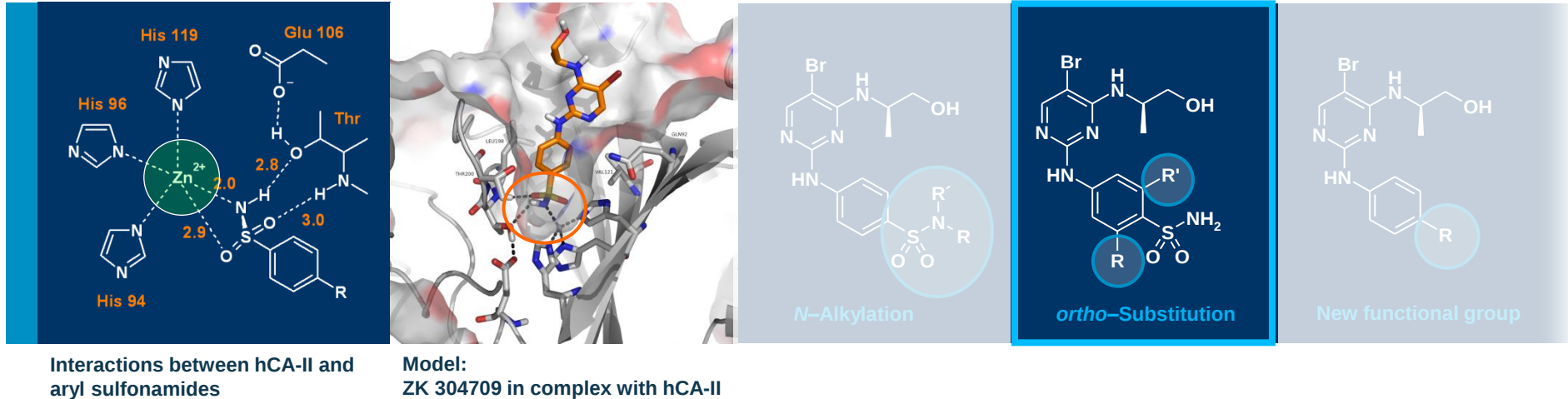


3 Strategien um unerwünschte Aktivität an CAs auszuschalten:

- Einführung von Substituenten am Sulfonamid: **Molekül instabil**

... ohne die Aktivität gegen CDKs zu beeinträchtigen.

Eliminierung der CA-Aktivität

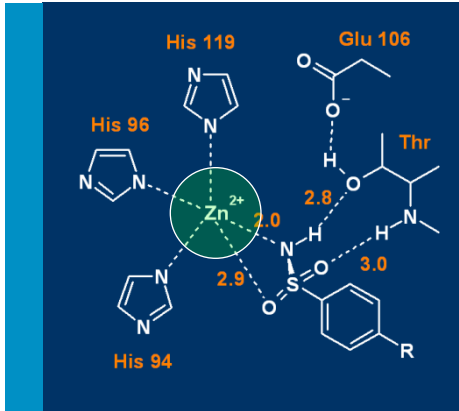


3 Strategien um unerwünschte Aktivität gegen CAs auszuschalten:

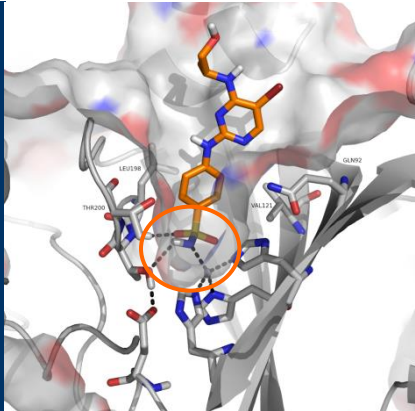
- Einführung von Substituenten neben dem Sulfonamid: **Hohe Dosis, schlechte Löslichkeit**

... ohne die Aktivität gegen CDKs zu beeinträchtigen.

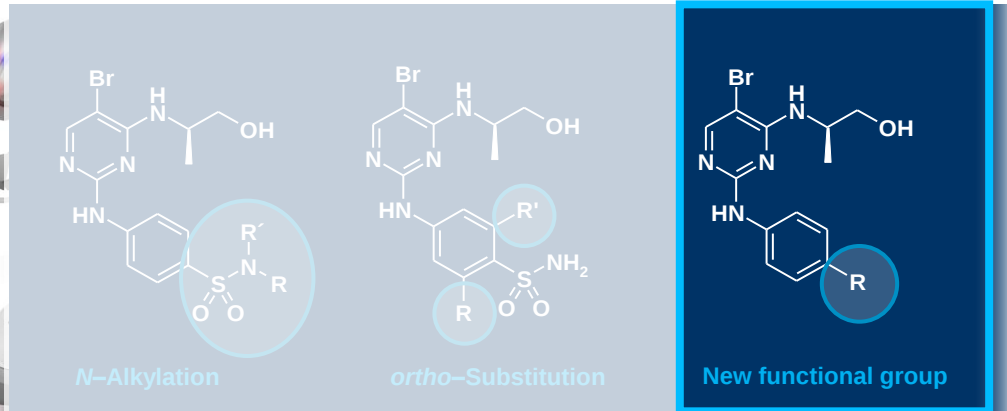
Eliminierung der CA-Aktivität



Interactions between hCA-II and aryl sulfonamides



Model:
ZK 304709 in complex with hCA-II

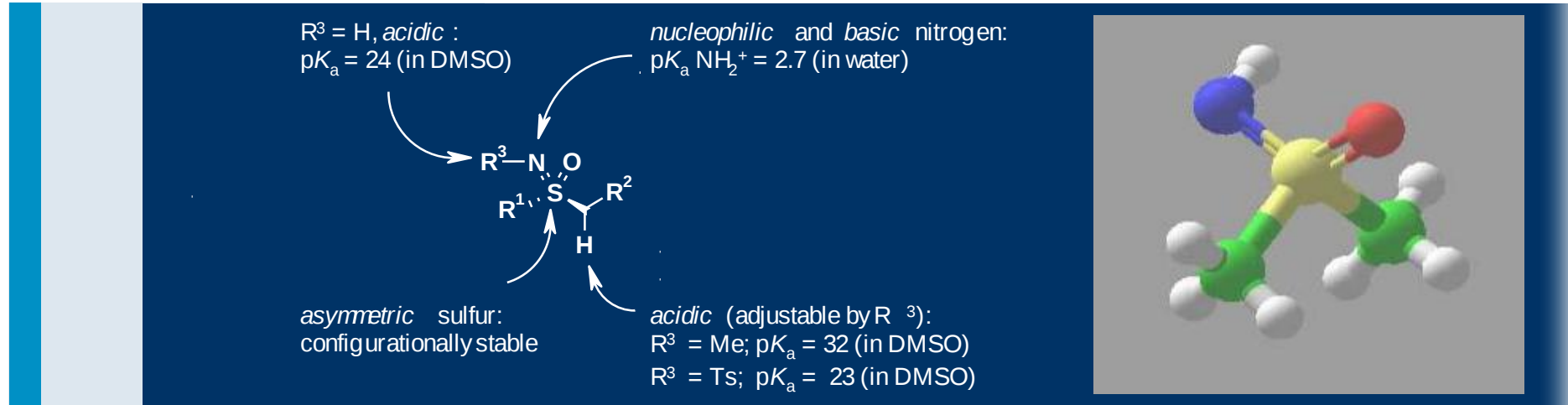


3 Strategien um unerwünschte Aktivität gegen CAs auszuschalten:

- Einführung einer neuen funktionellen Gruppe

... ohne die Aktivität gegen CDKs zu beeinträchtigen.

Sulfoximine



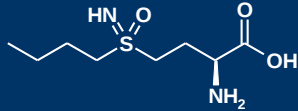
Scheme adapted from: a) Regglin, *Synthesis* **2000**, 1; b) Meanwell, *JMC* **2011**, 2529.

- Stabil
- Neue Optionen für Drug Design (neuartiger Baustein)
- Vielfältige Interaktionsmöglichkeiten mit anderen Molekülen
- Hohe Wasserlöslichkeit

Sulfoximine in der Medizinalchemie

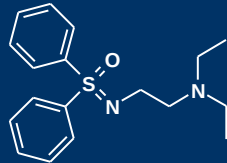
Eine vergessene funktionelle Gruppe

- Kein Medikament mit einer Sulfoximiningruppe auf dem Markt
- Sehr wenige Beispiele von der Verwendung von Sulfoximinen in der Medizinalchemie



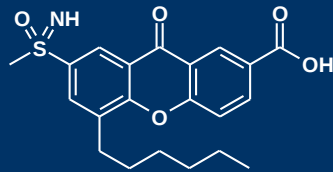
Buthionine sulfoximine (BSO)

Phase I: Melanoma, neuroblastoma (NCI)



Suloxifen

Clinical: Spasmolytic and antiasthmatic agent (Gödecke AG)



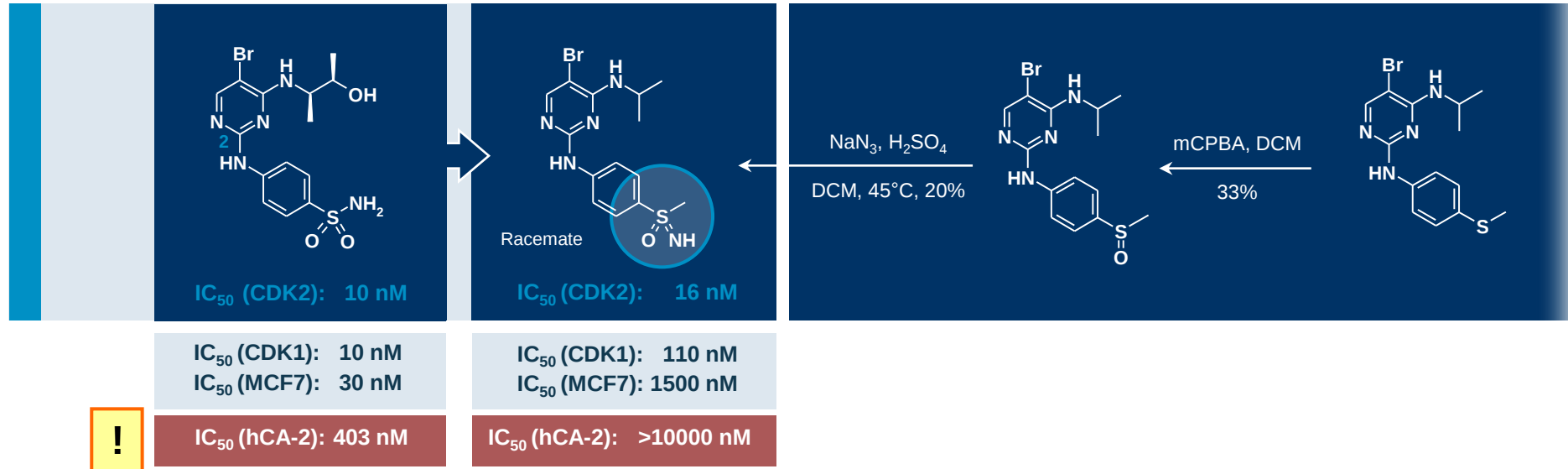
RU-31156 (Sudexanox)

Preclinical: Allergic skin disorders (Roussel)

Vorschlag die Sulfoximiningruppe in Leitstruktur einzuführen, stieß auf große Skepsis...!

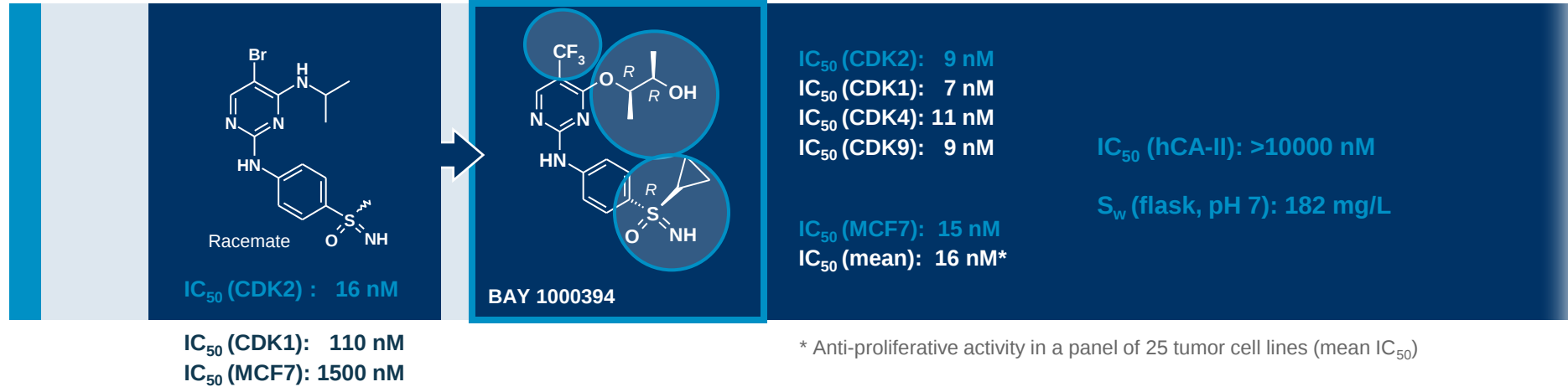
Proof of concept

Sulfoximine CDK Inhibitor

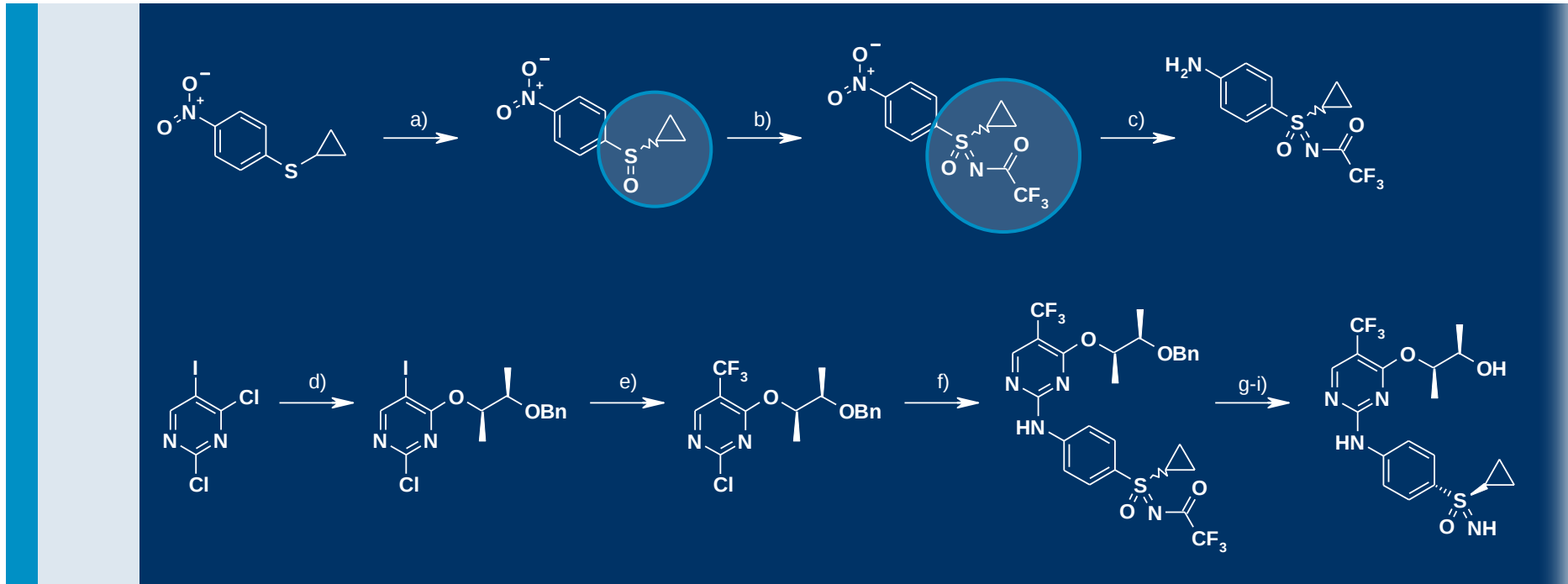


- Gute Aktivität gegen CDK in vitro
- Keine Inhibition der Carbonanhydrasen
- Hohe Stabilität
- Startpunkt für weitere Optimierung

Roniciclib (BAY 1000394)



- Potentester *pan*-CDK Inhibitor des Projektes
- Keine Aktivität gegen CA → keine Anreicherung in Erythrozyten
- Gute Löslichkeit in Wasser
- Gute ADME Eigenschaften in Tieren



a) H_5IO_6 , FeCl_3 , MeCN, rt; b) $\text{CF}_3\text{C(O)NH}_2$, PhI(OAc)_2 , MgO , $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_4]$, DCM, rt; c) H_2 , Pd/C, EtOH, THF, rt; d) ROH, NaH, Et_2O , $0^\circ\text{C} \rightarrow 40^\circ\text{C}$; e) $\text{CF}_3\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, KF, CuI, NMP, THF, 80°C ; f) **47**, 4 N HCl in dioxane, MeCN, 80°C ; g) H_2 , Pd/C, EtOH, rt; h) K_2CO_3 , MeOH, rt; i) chiral HPLC.

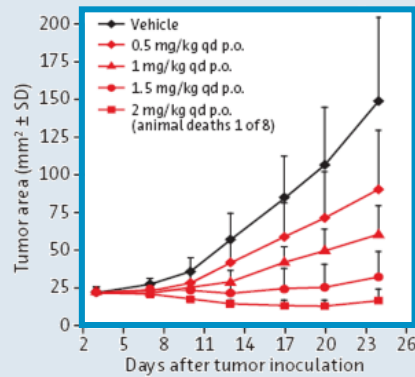


Toxische und potentiell explosive Mischung aus $\text{NaN}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ für die Synthese der Sulfoximiningruppe konnte durch neue, sichere Rh(II)-katalisierte Methode ersetzt werden (Bolm, *Org Lett* **2004**,1305).

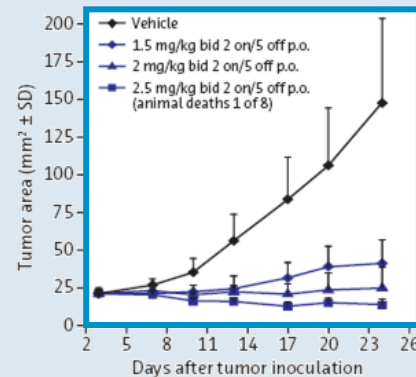
Anti-Tumorwirksamkeit im Tiermodell

Roniciclib

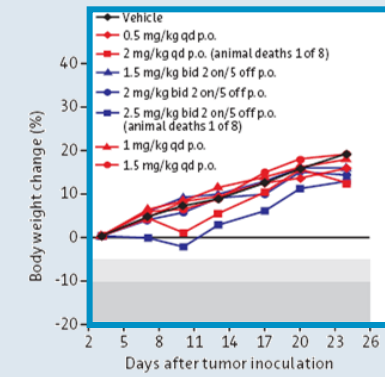
Continuous oral dosing



Intermittent oral dosing

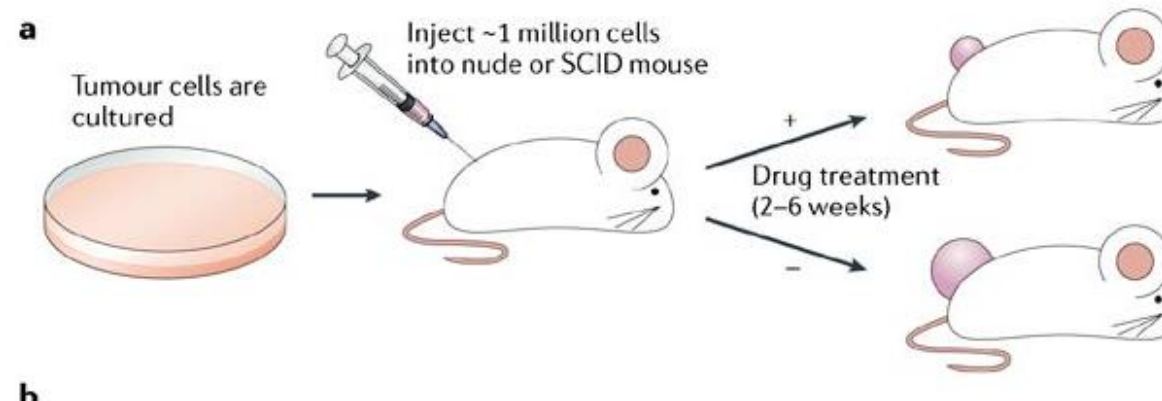


Continuous and intermittent oral dosing



HeLa-MaTu xenograft studies (nude mice): Tumour growth inhibition (qd, p.o.)

Body weight changes



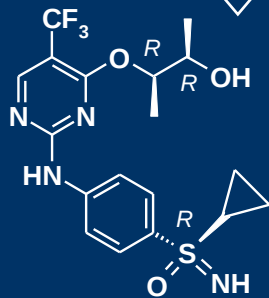
Ergebnisse der Leitstrukturoptimierung

Ronciclib



ZK 304709

- ! Erhöhung der Potenz um die therapeutische Dosis zu reduzieren
- ! Verbesserung der Löslichkeit / Absorption
- ! Off-target Aktivität gegen Carboanhydrasen eliminieren



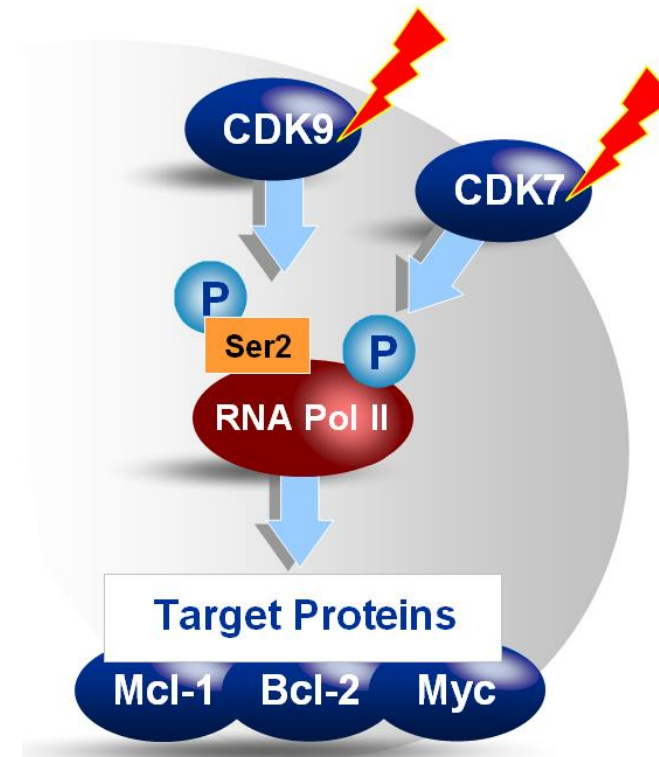
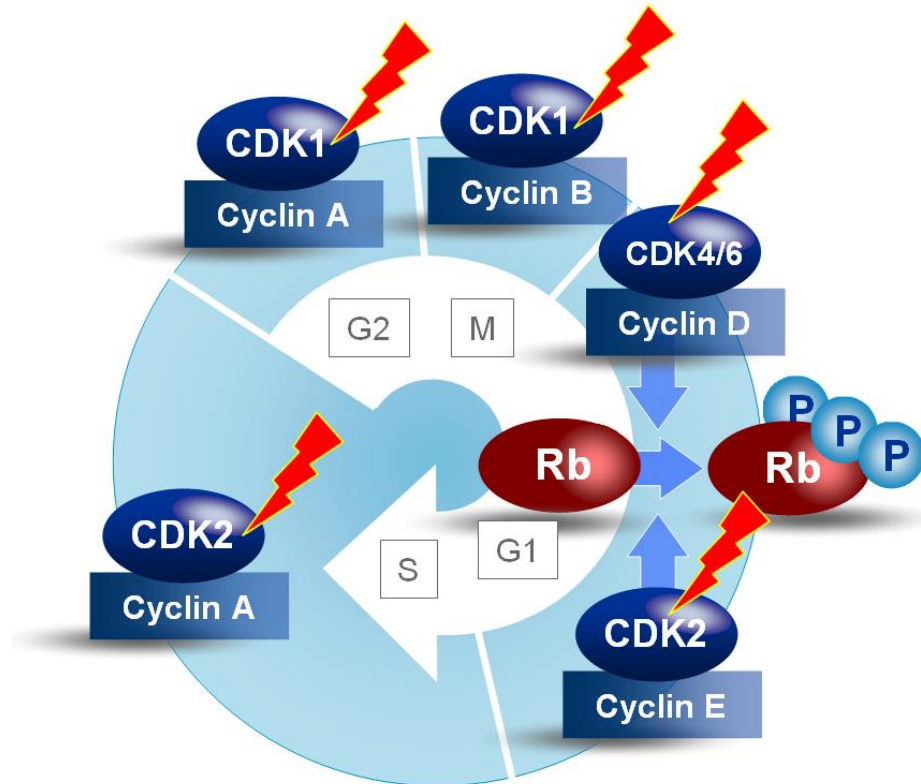
BAY 1000394

- ✓ Therapeutisch Dosis (Maus): 2 mg/kg/d
(50-fold lower than ZK304709)
- ✓ Löslichkeit in Wasser: 182 mg/L
(22-fold more than ZK 304709)
- ✓ Keine Aktivität gegen CA → keine Anreicherung in Erythrozyten

Ronciclib wurde in Phase II aufgrund von Problemen mit der Verträglichkeit eingestellt.
Auch kein *pan*-CDK Inhibitor der Konkurrenz konnte die Zulassung erreichen.

CDKs (Cyclin-Dependent-Kinases)

Zellzyklus und Überlebens-Signalwege





Acknowledgements

CDK-Inhibitor Team / Leitstrukturoptimierung

Rolf Beckmann

Martina Bergmann

Ulf Bömer

Donald Bierer

Klaus Bosslet

Michael Brands

Bernd Elger

Gregor Fachinger

Jens Geisler

Christa Hegele-Hartung

Jorma Hassfeld

Rolf Jautelat

Sanna Käkönen

Martin Kornacker

Susanne Kreutz

Martin Krüger

Thomas Kuhlmann

Iris Kuss

Dirk Laurent

Jan-Bernd Lenfers

Philip Lienau

Dominik Mumberg

Carol Pena

Nele Plock

Iris Pribilla

Olaf Prien

Martin Radke

Marian Raschke

Andreas Reichel

Matthias Renz

Andreas Rothfuß

Antje Rottmann

Peter Sandor

Christoph Schatz

Oliver Schenk

Karl-Heinz Schlemmer

Robert Schoenleber

Klaus Schöllkopf

Julia Schulze

William Scott

Peter Spreyer

Andreas Sutter

Marianne Treher

Antje Wengner

Fumie Yabuuchi

Karl Ziegelbauer

Gerhard Siemeister*

Plus all associates and technical staff !

