

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037577**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.04.16

(21) Номер заявки
201792650

(22) Дата подачи заявки
2014.04.04

(51) Int. Cl. **A61K 31/519** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/277 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ 2-АМИНО-N-[7-МЕТОКСИ-8-(3-МОРФОЛИН-4-ИЛПРОПОКСИ)-2,3-ДИГИДРОИМИДАЗО[1,2-с]ХИНАЗОЛИН-5-ИЛ]ПИРИМИДИН-5-КАРБОКСАМИДА ИЛИ ЕГО ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМОЙ СОЛИ ИЛИ ГИДРАТА И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ УКАЗАННОЕ СОЕДИНЕНИЕ, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРОФИЛАКТИКИ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЫ (НХЛ)**

(31) **13162710.1; 13184240.3**

(32) **2013.04.08; 2013.09.13**

(33) **EP**

(43) **2018.04.30**

(62) **201591932; 2014.04.04**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БАЙЕР ФАРМА
АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)**

(72) Изобретатель:
**Лию Нингшу, Хайке Катя, Паул
Юлиане, Венгнер Антье Маргрет (DE)**

(74) Представитель:
Беляева Е.Н. (BY)

(56) **WO-A1-2012062748**

WO-A1-2008070150

WO-A1-2012121953

LIU N. ET AL.: "BAY 80-6946 Is a Highly Selective Intravenous PI3K Inhibitor with Potent p110 and p110 Activities in Tumor Cell Lines and Xenograft Models", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, vol. 12, no. 11, 29 October 2013 (2013-10-29), pages 2319-2330, XP55121310, US ISSN: 1535-7163, DOI:10.1158/1535-7163.MCT-12-0993-T table 1

WO-A2-2013006443

WO-A1-2013169858

(57) Изобретение относится к применению 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамида или его физиологически приемлемой соли или гидрата в качестве отдельного действующего вещества и фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики неходжкинской лимфомы (НХЛ), причем неходжкинская лимфома выбрана из лимфомы терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной, индолентной или агрессивной неходжкинской лимфомы (НХЛ), в частности фолликулярной лимфомы (ФЛ), хронической лимфоцитарной лейкемии (ХЛЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), трансформированной лимфомы (ТЛ) или периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ). Кроме того, объектами изобретения являются применение фармацевтической композиции, которая содержит в эффективном количестве в качестве действующего вещества указанное соединение или его физиологически приемлемую соль или гидрат; применение самого указанного соединения или его физиологически приемлемой соли или гидрата и применение данных соединений в качестве пан-PI3K ингибитора для лечения или профилактики неходжкинской лимфомы (НХЛ), выбранной из лимфомы терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной, индолентной или агрессивной неходжкинской лимфомы (НХЛ).

B1**037577****037577****B1**

Настоящее изобретение относится к применению 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамида или его физиологически приемлемой соли или гидрата в качестве отдельного действующего вещества для получения лекарственного средства для лечения или профилактики неходжкинской лимфомы (далее по тексту используется аббревиатура НХЛ);

применению фармацевтической композиции, содержащей в эффективном количестве 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамида или его физиологически приемлемую соль или гидрат, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики неходжкинской лимфомы (НХЛ);

применению фармацевтической композиции, которая содержит в эффективном количестве в качестве действующего вещества 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамида или его физиологически приемлемую соль или гидрат, для лечения или профилактики неходжкинской лимфомы (НХЛ);

применению 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамида или его физиологически приемлемой соли или гидрата для лечения или профилактики неходжкинской лимфомы (НХЛ) и

применению 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамида или его физиологически приемлемой соли или гидрата в качестве пан-PI3K ингибитора для лечения или профилактики неходжкинской лимфомы (НХЛ);

причем неходжкинская лимфома (НХЛ) выбрана из лимфомы терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной, индолентной или агрессивной неходжкинской лимфомы (НХЛ).

В частности, неходжкинская лимфома (НХЛ) выбрана из фолликулярной лимфомы (далее по тексту используется аббревиатура ФЛ), хронической лимфоцитарной лейкемии (далее по тексту используется аббревиатура ХЛЛ), лимфомы маргинальной зоны (далее по тексту используется аббревиатура ЛМЗ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (далее по тексту используется аббревиатура ДВККЛ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), трансформированной лимфомы (далее по тексту используется аббревиатура ТЛ) или периферической Т-клеточной лимфомы (далее по тексту используется аббревиатура ПТКЛ).

Предпосылки к созданию изобретения

За последние десятилетия идея разработки противоопухолевых лекарственных средств, направленных на аномально активные протеинкиназы, дала несколько успешных результатов. В дополнение к действию протеинкиназ, липидкиназы также играют важную роль в генерировании основных регулирующих вторичных мессенджеров. Семейство PI3K липидкиназ генерирует 3'-фосфоинозитиды, которые связаны с множеством клеточных мишеней и активируют множество клеточных мишеней, иницируя широкий спектр каскадов сигнальной трансдукции (Vanhaesebroeck et al., 2001; Toker, 2002; Pendaries et al., 2003; Downes et al., 2005). В итоге, эти каскады иницируют изменения в множестве процессов в клетке, включая пролиферацию клеток, выживание клеток, дифференциацию, везикулярный транспорт, миграцию и хемотаксис.

PI3K можно разделить на три отдельных класса на основании различий в структуре и в предпочтении по субстрату. В то время как представители класса II семейства PI3K непосредственно связывались с регулированием опухолевого роста (Brown and Shepard, 2001; Traer et al., 2006), множество исследований было сконцентрировано на ферментах класса I и той роли, которую они играют в раковых заболеваниях (Vivanco and Sawyers, 2002; Workman, 2004; Chen et al., 2005; Hennessey et al., 2005; Stauffer et al., 2005; Stephens et al., 2005; Cully et al., 2006).

PI3K класса I традиционно разделяли на два отдельных подкласса на основании различий в составе белков субъединиц. PI3K класса I_A состоит из каталитической субъединицы p110 (p110 α , p110 β или p110 γ), которая формирует гетеродимер с представителем семейства регуляторных субъединиц p85. Напротив, каталитическая субъединица PI3K класса I_B (p110 γ) формирует гетеродимер с отдельной регуляторной субъединицей p101 (под редакцией Vanhaesebroeck and Waterfield, 1999; Funaki et al., 2000; Katso et al., 2001). С-терминальный участок этих белков содержит каталитический домен, обладающий отдаленной гомологичностью с протеинкиназой. Структура PI3K γ аналогична p110 класса I_A, однако в ней отсутствует N-терминальный сайт связывания p85 (Domin and Waterfield, 1997). Несмотря на подобие общей структуры, гомологичность между субъединицами p110 является низкой или умеренной. Наивысшая гомологичность между изоформами PI3K расположена в киназном "кармане" киназного домена.

Изоформы PI3K класса I связаны с активированными рецепторными тирозинкиназами (RTK) (включая PDGFR, EGFR, VEGFR, IGF1-R, c-KIT, CSF-R и Met), рецепторами к цитокинам, GPCRs, интегринами или с тирозин-фосфорилированными адапторными белками (такими как Grb2, Cbl, IRS-1 или Gab1) через их регуляторные субъединицы p85, что приводит к стимуляции активности липидкиназы. Было показано, что активизация липидкиназы изоформ p110 β и p110 γ происходит в ответ на связывание активированных форм онкогена *ras* (Kodaki et al., 1994). Фактически, онкогенная активность этих изоформ может потребовать связывания с *ras* (Kang et al., 2006). Напротив, изоформы p110 α и p110 δ прояв-

ляют онкогенную активность вне зависимости от связывания с gas, через конститутивную активацию Akt.

PI3K класса I катализируют конверсию $PI(4,5)P_2$ [PIP_2] в $PI(3,4,5)P_3$ [PIP_3]. Когда PI3K производит PIP_3 , это влияет на множественные сигнальные процессы, которые регулируют и координируют биологические конечные точки пролиферации клеток, выживания клеток, дифференциации и миграции клеток. PIP_3 связывается белками, содержащими плекстрин-гомологичный (PH) домен, включая фосфоинозитид-зависимую киназу, PDK1 и Akt протоонкогенный продукт, локализуя эти белки в областях активной сигнальной трансдукции и также непосредственно участвуя в их активации (Klippel et al., 1997; Fleming et al., 2000; Itoh and Takenawa, 2002; Lemmon, 2003). Такая совместная локализация PDK1 с Akt способствует фосфорилированию и активации Akt. Карбокситерминальное фосфорилирование Akt на Ser⁴⁷³ стимулирует фосфорилирование Thr³⁰⁸ в петле активации Akt (Chan and Tsichlis, 2001; Hodgekinson et al., 2002; Scheid et al., 2002; Hresko et al., 2003). После активации Akt фосфорилирует и регулирует множество регуляторных киназ путей, которые непосредственно влияют на ход клеточного цикла и выживание клеток.

Многие из эффектов активации Akt обусловлены опосредованы негативной регуляцией путей, которые влияют на выживание клеток, дисрегуляция которых происходит при раке. Akt способствует выживанию опухолевых клеток путем регулирования элементов механизмов апоптоза и клеточного цикла. Akt - это одна из нескольких киназ, которые фосфорилируют и инактивируют проапоптотические белки BAD (del Paso et al., 1997; Pastorino et al., 1999). Akt также может способствовать выживанию клеток через блокирование активации цитохром C-зависимой каспазы путем фосфорилирования каспазы 9 на Ser¹⁹⁶ (Cardone et al., 1998).

Akt влияет на транскрипцию генов на нескольких уровнях. Akt-опосредованное фосфорилирование MDM2 E3 убиквитин лигазы на Ser¹⁶⁶ и Ser¹⁸⁶ способствует ядерному импорту MDM2 и образованию и активации комплекса убиквитин лигазы. Ядерный MDM2 нацеливает супрессор опухолей p53 на деградацию, процесс, который может быть заблокирован LY294002 (Yap et al., 2000; Ogawa et al., 2002). Отрицательная регуляция p53 с помощью MDM2 негативно воздействует на транскрипцию p53-регулируемых проапоптотических генов (например, Bax, Fas, PUMA и DR5), ингибитора клеточного цикла, p21^{Cip1} и супрессора опухолей PTEN (Momand et al., 2000; Hupp et al., 2000; Mayo et al., 2002; Su et al., 2003). Подобным образом Akt-опосредованное фосфорилирование транскрипционных факторов семейства Forkhead, FKHR, FKHL и AFX (Kops et al., 1999; Tang et al., 1999) способствует их связыванию с 14-3-3 белками и экспорту из ядра клетки в цитозоль (Brunet et al., 1999). Такая функциональная инактивация Forkhead-активности также влияет на транскрипцию проапоптотических и проангиогенных генов, включая транскрипцию лиганда Fas (Ciechomska et al., 2003) Bim, проапоптотического представителя семейства Bcl-2 (Dijkers et al., 2000), антагониста ангиопоэтина-1 (Ang-1), Ang-2 (Daly et al., 2004). Транскрипционные факторы семейства Forkhead регулируют экспрессию ингибитора циклинзависимой киназы (Cdk) p27^{Kip1}. В самом деле, было показано, что ингибиторы PI3K индуцируют экспрессию p27^{Kip1}, что приводит к ингибированию Cdk1, аресту клеточного цикла и апоптозу (Dijkers et al., 2000). Также было описано, что Akt фосфорилирует p21^{Cip1} на Thr¹⁴⁵ и p27^{Kip1} на Thr¹⁵⁷, что способствует их связыванию с 14-3-3 белками, что приводит к экспорту из ядра и удержание в цитоплазме, что предотвращает ингибирование ядерных Cdk (Zhou et al., 2001; Motti et al., 2004; Sekimoto et al., 2004). В дополнение к этим эффектам Akt фосфорилирует IKK (Romashkova and Makarov, 1999), что приводит к фосфорилированию и деградации IκB и последующей ядерной транслокации NFκB, что приводит к экспрессии генов выживания, таких как IAP и Bcl-X_L.

Путь PI3K/Akt также связан с подавлением апоптоза через JNK и p38^{MAPK} MAP киназ, которые связаны с индукцией апоптоза. Допускается, что Akt подавляет передачу сигнала JNK и p38^{MAPK} через фосфорилирование и ингибирование двух регуляторных киназ JNK/p38, регуляторной киназы сигналов апоптоза 1 (ASK1) (Kim et al., 2001; Liao and Hung, 2003; Yuan et al., 2003), и киназы смешанной линии-3 (MLK3) (Lopez-Irasaca et al., 1997; Barthwal et al., 2003; Figueroa et al., 2003). Индукция активности p38^{MAPK} наблюдается в опухолях, лечение которых осуществляется с использованием цитотоксических веществ; она требуется для агентов, индуцирующих клеточную смерть (под редакцией Olson and Hallahan, 2004). Таким образом, ингибиторы пути PI3K могут стимулировать активность применяющихся совместно цитотоксических веществ.

Дополнительная роль передачи сигнала PI3K/Akt включает регулирование хода клеточного цикла через модуляцию активности киназы-3 гликогенсинтазы (GSK3). Активность GSK3 в покоящихся клетках повышается, где он фосфорилирует циклин D₁ на Ser²⁸⁶, нацеливая белок на убиквитинацию и деградацию (Diehl et al., 1998) и блокируя вход в S фазу. Akt ингибирует активность GSK3 через фосфорилирование на Ser⁹ (Cross et al., 1995). Это приводит к повышению уровней циклина D₁, что стимулирует ход клеточного цикла. Ингибирование активности GSK3 также влияет на пролиферацию клеток через активацию сигнального пути Wnt/β-катенина (Abbosh and Nephew, 2005; Naito et al., 2005; Wilker et al., 2005; Kim et al., 2006; Segrelles et al., 2006). Akt-опосредованное фосфорилирование GSK3 приводит к стабилизации и ядерной локализации белка β-катенина, что, в свою очередь, приводит к повышенной экспрессии

с-мус и циклина D₁, мишеней пути β-катенина/Tcf.

Несмотря на то, что передача сигнала PI3K используется многими сетями сигнальной трансдукции, связанными с онкогенами и супрессорами опухолей, PI3K и его активность непосредственно связываются с развитием рака. Сверхэкспрессия изоформ p110α и p110β наблюдалась при раке мочевого пузыря и толстой кишки и в клеточных линиях рака мочевого пузыря и толстой кишки, и сверхэкспрессия, как правило, взаимосвязана с повышенной активностью PI3K (Benistant et al., 2000). Также было описано, что сверхэкспрессия p110α имеет место при раке яичников и шейки матки и в клеточных линиях рака яичников и шейки матки, а также при плоскоклеточных карциномах легкого. Сверхэкспрессия p110α в клеточных линиях рака яичников и шейки матки связана с повышенной активностью PI3K (Shayesteh et al., 1999; Ma et al., 2000). Повышенная активность PI3K наблюдалась при колоректальных карциномах (Phillips et al., 1998), также повышенная активность наблюдалась при карциномах молочной железы (Gershstein et al., 1999).

За последние несколько лет при различных видах рака были идентифицированы соматические мутации в гене, кодирующем p110α (PIK3CA). Согласно имеющимся на текущий момент данным предполагается, что мутация PIK3CA происходит приблизительно в 32% случаев колоректального рака (Samuels et al., 2004; Ikenoue et al., 2005), 18-40% случаев рака молочной железы (Bachman et al., 2004; Campbell et al., 2004; Levine et al., 2005; Saal et al., 2005; Wu et al., 2005), 27% случаев глиобластомы (Samuels et al., 2004; Hartmann et al., 2005; Gallia et al., 2006), 25% случаев рака желудочно-кишечного тракта (Byun et al., 2003; Samuels et al., 2004; Li et al., 2005), 36% случаев гепатоцеллюлярной карциномы (Lee et al., 2005), 4-12% случаев рака яичника (Levine et al., 2005; Wang et al., 2005), 4% случаев рака легкого (Samuels et al., 2004; Whyte and Holbeck, 2006) и не более чем в 40% случаев эндометриального рака (Oda et al., 2005). Мутации PIK3CA были описаны при случаях олигодендромы, астроцитомы, медуллобластомы, а также опухоли щитовидной железы (Broderick et al., 2004; Garcia-Rostan et al., 2005). Исходя из наблюдаемой высокой частоты мутации PIK3CA является одним из двух наиболее часто мутирующих генов, связанных с раком (вторым таким геном является K-ras). Более 80% мутаций PIK3CA локализуется в двух областях белка, в спиральном (E545K) и каталитическом (H1047R) доменах. Биохимический анализ и исследования белковой экспрессии показали, что обе мутации приводят к повышению конститутивной каталитической активности p110α и, фактически, являются онкогенными (Bader et al., 2006; Kang et al., 2005; Samuels et al., 2005; Samuels and Ericson, 2006). Недавно было отмечено, что эмбриональные фибробласты мыши с нокаутом PIK3CA являются дефицитными по передаче сигнала по ходу транскрипции от различных рецепторов фактора роста (IGF-1, инсулин, PDGF, EGF) и являются устойчивыми к трансформации различными онкогенными RTK (IGFR, EGFR дикого типа и соматические активирующие мутанты EGFR, Her2/Neu)(Zhao et al., 2006).

Функциональные исследования PI3K *in vivo* показали, что кИРНК-опосредованная отрицательная регуляция p110β ингибирует как Akt-фосфорилирование, так и рост опухолевых клеток HeLa в безтимусных мышцах (Czauderna et al., 2003). В аналогичных исследованиях было показано, что кИРНК-опосредованная отрицательная регуляция p110β ингибирует рост клеток злокачественной глиомы *in vitro* и *in vivo* (Pu et al., 2006). Ингибирование функции PI3K доминантно-негативными регуляторными субъединицами p85 может блокировать митогенез и трансформацию клеток (Huang et al., 1996; Rahimi et al., 1996). В нескольких раковых клетках также было обнаружено несколько соматических мутаций в генах, кодирующих регуляторные субъединицы p85α и p85β PI3K, которые приводят к повышенной активности липидкиназы (Janssen et al., 1998; Jimenez et al., 1998; Philp et al., 2001; Jucker et al., 2002; Shekar et al., 2005). Нейтрализация антител PI3K также блокирует митогенез и может индуцировать апоптоз *in vitro* (Roche et al., 1994; Roche et al., 1998; Benistant et al., 2000). Контрольно-проверочные клинические исследования *in vivo* с использованием PI3K ингибиторов LY294002 и вортманнина показывают, что ингибирование передачи сигнала PI3K замедляет опухолевый рост *in vivo* (Powis et al., 1994; Shultz et al., 1995; Semba et al., 2002; Ihle et al., 2004).

Сверхэкспрессия активности PI3K класса I или стимулирование активности их липидкиназы связаны с резистентностью к обоим подходам в химиотерапии: к таргетной терапии (такими препаратами как иматиниб и трастузумаб) и цитотоксической терапии, а также к радиационной терапии (West et al., 2002; Gupta et al., 2003; Osaki et al., 2004; Nagata et al., 2004; Gottschalk et al., 2005; Kim et al., 2005). Также известно, что активация PI3K приводит к экспрессии мультирезистентного белка-1 (MRP-1) в клетках рака предстательной железы и последующей индукции резистентности к химиотерапии (Lee et al., 2004).

Важное значение передачи сигнала PI3K в опухолеобразовании также подчеркивается результатами исследований, показывающими, что супрессор опухолей PTEN, PI(3)P фосфатаза представляет собой один из наиболее часто инактивируемых генов при раке у человека (Li et al., 1997; Steck et al., 1997; Ali et al., 1999; Ishii et al., 1999). PTEN дефосфорилирует PI(3,4,5)P₃ - PI(4,5)P₂, противодействуя, таким образом, PI3K-зависимую передачу сигнала. Клетки, содержащие функционально неактивный PTEN, имеют повышенные уровни PIP₃, высокие уровни активности передачи сигнала PI3K (Haas-Kogan et al., 1998; Myers et al., 1998; Taylor et al., 2000), повышенный пролиферативный потенциал и сниженную чувствительность к проапоптотическим стимулам (Stambolic et al., 1998). Реконструкция функционального PTEN

подавляет передачу сигнала PI3K (Taylor et al., 2000), подавляет рост клеток и восстанавливает чувствительность клеток к проапоптотическим стимулам (Myers et al., 1998; Zhao et al., 2004). Аналогичным образом, восстановление функции PTEN в опухолях с недостатком функционального PTEN подавляет опухолевый рост *in vivo* (Stahl et al., 2003; Su et al., 2003; Tanaka and Grossman, 2003) и sensibilizes клетки к цитотоксическим агентам (Tanaka and Grossman, 2003).

Очевидно, что класс I семейства PI3K играет важную роль в регулировании многих путей сигнальной трансдукции, которые способствуют выживанию клеток и пролиферации клеток, и в значительной степени активация их липидкиназы является одной из причин развития злокачественных опухолей у человека. Кроме того, ингибирование PI3K потенциально может обойти механизмы клетки, лежащие в основе резистентности к химиотерапевтическим средствам. Таким образом, эффективный ингибитор активности PI3K класса I потенциально может не только подавлять опухолевый рост, но также и sensibilizes опухолевые клетки к проапоптотическим стимулам *in vivo*.

Пути сигнальной трансдукции, инициируемые рецепторами для хемоаттрактанта, считаются важными мишенями при контроле подвижности лейкоцитов при воспалительных заболеваниях. Миграция лейкоцитов контролируется хемоаттрактантами факторами, которые активируют гетеродимерные GPCR и, таким образом, стимулируют многие внутриклеточные события по ходу транскрипции. Сигнальная трансдукция вместе с одним из путей, которые приводят к мобилизации свободного Ca^{2+} , цитоскелетной реорганизации и направленному движению, зависит от вторичных мессенджеров на основе липидов, полученных посредством активности PI3K (Wymann et al., 2000; Stein and Waterfield, 2000).

PI3K модулирует исходные уровни cAMP и контролирует сокращаемость в клетках. Недавние исследования показывают, что изменения в исходных уровнях cAMP способствуют повышенной сокращаемости в мутантных мышцах. Таким образом, это исследование показывает, что ингибиторы PI3K обеспечивают возможность лечения сердечной недостаточности с застойными явлениями, ишемической болезни, гипертензии малого круга кровообращения, почечной недостаточности, гипертрофии сердца, атеросклероза, тромбозов и диабета.

Предполагается, что PI3K ингибиторы блокируют сигнальную трансдукцию от GPCR и блокируют активацию различных иммунных клеток, что обеспечивает широкий противовоспалительный профиль с возможностью лечения воспалительных и иммунорегуляторных заболеваний, включая астму, атопический дерматит, ринит, аллергических заболеваний, хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), септического шока, заболеваний суставов, аутоиммунных патологий, таких как ревматоидный артрит и базедова болезнь, диабет, рак, деполаризация миокарда, тромбоз и атеросклероз.

Активация пути PI3K/AKT посредством передачи сигнала В-клеточного рецептора и его роль в патогенезе неходжкинской лимфомы (НХЛ) были описаны в нескольких исследованиях. Тем не менее, относительная важность изоформ фосфоинозитид 3-киназы (PI3K) и других киназ по ходу транскрипции, например тирозинкиназы Брутона (ВТК) и ИКВ киназы (ИКК), для терапевтического применения при лечении НХЛ на текущий момент исследована недостаточно. Для ответа на этот вопрос нами была отобрана и описана панель клеточных линий, представляющих частые мутации CD79, MyD88, CARD11, Bcl2, c-Myc или EZH2 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ), одном из наиболее часто встречающихся типов агрессивной НХЛ. Анализ экспрессии изоформ PI3K показал, что происходит высокая экспрессия не только PI3K δ , изоформы, о которой известно, что она богата лимфоцитами, но также и других трех изоформ PI3K. Профиль чувствительности пан-PI3K ингибитора соединения А (с высокой активностью против PI3K α [IC_{50} = 0,5 нМ] и PI3K δ [IC_{50} = 0,7 нМ]), PI3K δ -селективного ингибитора GS-1101, необратимого ВТК ингибитора ибрутиниба (PCI-32765) и ИКК ингибитора BAY соединения В показал, что пан-PI3K ингибитор соединения А имеет более широкий антиопухолевый спектр и обладает большей эффективностью, чем исключительно ингибирующее действие PI3K δ или ВТК. В результате дальнейшего анализа онкогенных сигнальных путей была обнаружена активация ERK по типу обратной связи PI3K δ - или ВТК-селективным ингибированием и реактивация ИКК путем ИКК β ингибирования. Комбинация PI3K ингибитора соединения А с ВТК или ИКК ингибиторами продемонстрировала синергические противоопухолевые эффекты в подгруппе линий опухолевых клеток, что указывает на гетерогенность ДВККЛ, и что для успешной разработки подходов на основе соединения А в терапии агрессивной НХЛ может понадобиться биомаркер. В совокупности такие результаты исследований дают более глубокое понимание механизма действия PI3K ингибитора соединения А и согласовываются с ведущими в настоящий момент исследованиями фазы II пациентов больных НХЛ.

Фолликулярная лимфома и диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) являются двумя наиболее часто встречающимися в мире типами неходжкинской лимфомы (НХЛ). Высокая потребность в эффективной терапии рефрактерной неходжкинской лимфомы, рецидивов неходжкинской лимфомы и ДВККЛ остается неудовлетворенной.

Первостепенная роль фосфоинозитид 3-киназы (PI3K) δ в регулировании событий по ходу транскрипции В-клеточного рецептора (BCR) очевидна при клиническом применении GS-1101, PI3K δ -селективного ингибитора для лечения пациентов больных фолликулярной лимфомой.

Согласно некоторым данным пан-ингибитор может обеспечить большую терапевтическую эффек-

тивность по сравнению с PI3Kδ-селективным ингибированием.

В PI3Kδ-нокаут-мышцах было показано, что PI3Kα компенсирует тоническую передачу сигнала, что является характерным для многих злокачественных опухолей, связанных с В-клетками (см. документ 1А в разделе "Ссылки").

8% пациентов с ДВККЛ имеют мутацию PIK3CA, и у 37% пациентов имеется сниженная экспрессия PTEN или потеря функции PTEN.

Клинические исследования показали, что p110α-опосредованная конститутивная передача сигнала PI3K ограничивает эффективность p110δ-селективного ингибирования при мантийноклеточной лимфоме (см. документ 2А в разделе "Ссылки").

Хотя PI3Kδ-селективный ингибитор GS-1101 продемонстрировал перспективный клинический ответ при лечении индолентной НХЛ, его эффективность при лечении агрессивной НХЛ, например, ДВККЛ не описана.

Соединение А - это пан-ингибитор с сильным ингибированием PI3Kα и PI3Kδ, со значениями IC₅₀ 0,5 и 0,7 нМ соответственно (см. документ 3А в разделе "Ссылки").

В настоящем исследовании нами были изучены эффекты и механизм действия при ингибировании основных молекулярных мишеней в НХЛ-клетках с использованием пан-PI3K-ингибитора соединения А, (см. документ 4А в разделе "Ссылки") в качестве одиночных агентов.

Насколько известно заявителю, из уровня техники неизвестны соединения 2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолина, которые эффективно применяют для лечения неходжкинской лимфомы (НХЛ), в частности лимфомы терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной, индолентной или агрессивной неходжкинской лимфомы (НХЛ), в частности фолликулярной лимфомы (ФЛ), хронической лимфоцитарной лейкемии (ХЛЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), трансформированной лимфомы (ТЛ) или периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ).

Было обнаружено (и это составляет основу настоящего изобретения), что соединения 2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолина, а именно 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамида или его физиологически приемлемая соль или гидрат, в соответствии с описанием и определением, приведенными по тексту настоящего документа, имеют положительный эффект при лечении или профилактике неходжкинской лимфомы (НХЛ), в частности лимфомы терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной, индолентной или агрессивной неходжкинской лимфомы (НХЛ), в частности фолликулярной лимфомы (ФЛ), хронической лимфоцитарной лейкемии (ХЛЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), трансформированной лимфомы (ТЛ) или периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ).

Таким образом, в соответствии с первым аспектом настоящее изобретение относится к применению 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамида или его физиологически приемлемой соли или гидрата в качестве отдельного действующего вещества для получения лекарственного средства для лечения или профилактики неходжкинской лимфомы (НХЛ), причем неходжкинская лимфома (НХЛ) выбрана из лимфомы терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной, индолентной или агрессивной неходжкинской лимфомы (НХЛ), в частности лимфомы терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной, индолентной или агрессивной неходжкинской лимфомы (НХЛ), в частности фолликулярной лимфомы (ФЛ), хронической лимфоцитарной лейкемии (ХЛЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), трансформированной лимфомы (ТЛ) или периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ).

В соответствии со вторым аспектом настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции, содержащей в эффективном количестве 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамида или его физиологически приемлемую соль или гидрат, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики неходжкинской лимфомы (НХЛ), причем неходжкинская лимфома (НХЛ) выбрана из лимфомы терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной, индолентной или агрессивной неходжкинской лимфомы (НХЛ), в частности фолликулярной лимфомы (ФЛ), хронической лимфоцитарной лейкемии (ХЛЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), трансформированной лимфомы (ТЛ) или периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ).

В соответствии с третьим аспектом настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции, которая содержит в эффективном количестве в качестве действующего вещества 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамида или его физиологически приемлемую соль или гидрат для лечения или профилактики неходжкинской лимфомы (НХЛ), причем неходжкинская лимфома (НХЛ) выбрана из лимфомы терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной, индолентной или агрессивной неход-

жнинской лимфомы (НХЛ), в частности фолликулярной лимфомы (ФЛ), хронической лимфоцитарной лейкемии (ХЛЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), трансформированной лимфомы (ТЛ) или периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ).

В соответствии с четвертым аспектом настоящее изобретение относится к применению 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамида или его физиологически приемлемой соли или гидрата для лечения или профилактики неходжкинской лимфомы (НХЛ), причем неходжкинская лимфома (НХЛ) выбрана из лимфомы терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной, индолентной или агрессивной неходжкинской лимфомы (НХЛ), в частности фолликулярной лимфомы (ФЛ), хронической лимфоцитарной лейкемии (ХЛЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), трансформированной лимфомы (ТЛ) или периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ).

В соответствии с пятым аспектом настоящее изобретение относится к применению 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамида или его физиологически приемлемой соли или гидрата в качестве пан-PI3K ингибитора для лечения или профилактики неходжкинской лимфомы (НХЛ), причем неходжкинская лимфома (НХЛ) выбрана из лимфомы терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной, индолентной или агрессивной неходжкинской лимфомы (НХЛ), в частности фолликулярной лимфомы (ФЛ), хронической лимфоцитарной лейкемии (ХЛЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), трансформированной лимфомы (ТЛ) или периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ).

В соответствии с частной формой осуществления любого из вышеуказанных аспектов настоящего изобретения указанный рак является неходжкинской лимфомой (НХЛ), в частности лимфомой терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной, индолентной или агрессивной неходжкинской лимфомой (НХЛ).

В соответствии с частной формой осуществления любого из вышеуказанных аспектов настоящего изобретения указанный рак является фолликулярной лимфомой (ФЛ).

В соответствии с частной формой осуществления любого из вышеуказанных аспектов настоящего изобретения указанный рак является хронической лимфоцитарной лейкемией (ХЛЛ).

В соответствии с частной формой осуществления любого из вышеуказанных аспектов настоящего изобретения указанный рак является лимфомой маргинальной зоны (ЛМЗ).

В соответствии с частной формой осуществления любого из вышеуказанных аспектов настоящего изобретения указанный рак является диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ).

В соответствии с частной формой осуществления любого из вышеуказанных аспектов настоящего изобретения указанный рак является мантийноклеточной лимфомой (МКЛ).

В соответствии с частной формой осуществления любого из вышеуказанных аспектов настоящего изобретения указанный рак является трансформированной лимфомой (ТЛ).

В соответствии с частной формой осуществления любого из вышеуказанных аспектов настоящего изобретения указанный рак является периферической Т-клеточной лимфомой (ПТКЛ).

Подробное описание изобретения

Таким образом, настоящее изобретение включает применение соединения следующей формулы:

2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамид или его физиологически приемлемой соли или гидрата в виде отдельного активного агента,

или фармацевтических композиций, содержащих такое соединение или его физиологически приемлемую соль или гидрат, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики неходжкинской лимфомы (НХЛ), в частности лимфомы терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной, индолентной или агрессивной неходжкинской лимфомы (НХЛ), в частности фолликулярной лимфомы (ФЛ), хронической лимфоцитарной лейкемии (ХЛЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), трансформированной лимфомы (ТЛ) или периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ).

В предпочтительном варианте осуществления изобретение включает применение соединения следующей формулы:

2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамид дигидрохлорид в виде отдельного активного агента,

или фармацевтических композиций, содержащих такое соединение или его физиологически приемлемую соль или гидрат, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики неходжкинской лимфомы (НХЛ), в частности лимфомы терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной, индолентной или агрессивной неходжкинской лимфомы (НХЛ), в частности фолликулярной лимфомы (ФЛ), хронической лимфоцитарной лейкемии (ХЛЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), трансформи-

рованной лимфомы (ТЛ) или периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ).

В случае расхождений между химическим наименованием и химической структурой указанная химическая структура имеет приоритет перед приведенным химическим наименованием.

Без ссылок на какую-либо теорию или механизм соединения, указанные в настоящем изобретении, демонстрируют неожиданно высокую активность при ингибировании фосфатидилинозит-3-киназы, а также преимущественную химическую и структурную стабильность по сравнению с известными из уровня техники соединениями. Считается, что такая неожиданно высокая активность основывается на химической структуре соединений, в частности на их основности.

В соответствии с частной формой осуществления любого из вышеуказанных аспектов настоящего изобретения или их вариантов указанный рак является неходжкинской лимфомой (НХЛ), в частности лимфомой терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной, индолентной или агрессивной неходжкинской лимфомой (НХЛ), в частности фолликулярной лимфомой (ФЛ), хронической лимфоцитарной лейкемией (ХЛЛ), лимфомой маргинальной зоны (ЛМЗ), диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ), мантийноклеточной лимфомой (МКЛ), трансформированной лимфомой (ТЛ) или периферической Т-клеточной лимфомой (ПТКЛ).

Определения.

Термин "алкил" относится к радикалу линейной или разветвленной углеводородной цепи, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей исключительно атомы углерода и водорода, не содержащей точек ненасыщенности, с 1-8 атомами углерода, который прикреплен к остальной части молекулы одиночной связью, такой как, например, метил, этил, н-пропил, 1-метилэтил (изопропил), н-бутил, н-пентил и 1,1-диметилэтил (t-бутил).

Термин "алкенил" относится к алифатической углеводородной группе, содержащей двойную связь углерод-углерод, и которая может быть линейной или разветвленной или представлять собой разветвленную цепь приблизительно с 2-10 атомами углерода, например винил, 1-пропенил, 2-пропенил (аллил), изопропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил и 2-бутенил.

Термин "алкинил" относится к линейной или разветвленной цепи гидрокарбонильных радикалов по меньшей мере с одной тройной связью углерод-углерод, приблизительно с 2-12 атомами углерода (при этом, предпочтительно, с радикалами приблизительно с 2-10 атомами углерода), например этинил.

Термин "алкокси" означает алкильную группу согласно определению в настоящем документе, которая связана с остальной частью молекулы через кислород. Характерными примерами таких групп являются метокси и этокси.

Термин "алкоксиалкил" означает алкоксигруппу согласно определению в настоящем документе, которая связана через кислород с алкильной группой, которая затем присоединена к основной структуре через любой атом углерода из алкильной группы, в результате чего получают стабильную структуру в остальной части молекулы. Характерными примерами таких групп являются $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$.

Термин "циклоалкил" означает неароматическую моноциклическую или полициклическую кольцевую систему приблизительно с 3-12 атомами углерода, такую как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, примеры полициклических циклоалкильных групп включают пергидронафтил, адамантил и норборнил группы, соединенные мостиковой связью циклические или спиробициклические группы, например спиро(4,4)нон-2-ил.

Термин "циклоалкилалкил" относится к радикалам, содержащим циклическое кольцо с количеством атомов углерода в диапазоне приблизительно 3-8, которые прикреплены непосредственно к алкильной группе, которая затем также прикреплена к основной структуре через любой атом углерода алкильной группы, в результате чего получают стабильную структуру, такую как циклопропилметил, циклобутилэтил, циклопентилэтил.

Термин "арил" относится к ароматическим радикалам с количеством атомов углерода в диапазоне 6-14, таким как фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инданил, бифенил.

Термин "арилалкил" относится к арильной группе согласно определению в настоящем документе, которая связана непосредственно с алкильной группой согласно определению в настоящем документе, которая затем присоединена к основной структуре через любой атом углерода из алкильной группы, в результате чего получают стабильную структуру в остальной части молекулы, например $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5$.

Термин "гетероциклическое кольцо" относится к стабильному 3-15-членному радикалу кольца, который состоит из атомов углерода и из 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, фосфора, кислорода и серы. Для целей настоящего изобретения радикал гетероциклического кольца может представлять собой моноциклическую, бициклическую или трициклическую систему, которая может включать конденсированные, соединенные мостиковой связью или спирокольцевые системы, а атомы азота, фосфора, углерода, кислорода или серы в радикале гетероциклического кольца могут, при необходимости, быть окислены до различной степени окисления. В дополнение атом азота может быть, при необходимости, кватернизован, а радикал кольца может быть частично или полностью насыщенным (т.е. быть гетероароматическим или гетероарилароматическим). Примеры таких радикалов гетероциклического кольца включают, помимо прочего, азетидинил, акридинил, бензодиоксилил, бензодиоксанил, бен-

зофурнил, карбазолил, циннолинил, диоксоланил, индолизинил, нафтиридинил, пергидроацепинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазил, пиридил, птеридинил, пуринил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, изохинолинил, тетразоил, имидазолил, тетрагидроизохинолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксоазепинил, азепинил, пирролил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, оксазолинил, оксазолидинил, триазолил, инданил, изоксазолил, изоксазолидинил, морфолинил, тиазолил, тиазолинил, тиазолидинил, изотиазолил, хинуклидинил, изотиазолидинил, индолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, хинолил, изохинолил, декагидроизохинолил, бензимидазолил, тиадиазоли, бензопиранил, бензотиазолил, бензооксазолил, фурил, тетрагидрофуртил, тетрагидропиранил, тиенил, бензотиенил, тиаморфолинил, тиаморфолинил сульфоксид, тиаморфолинил сульфон, диоксафосфоланил, оксадиазолил, хроманил, изохроманил.

Термин "гетероарил" относится к радикалам гетероциклического кольца согласно определению в настоящем документе, которые являются ароматическими. Радикал гетероарильного кольца может быть присоединен к основной структуре через любой гетероатом или атом углерода, в результате чего получают стабильную структуру.

Радикал гетероциклического кольца может быть присоединен к основной структуре через любой гетероатом или атом углерода, в результате чего получают стабильную структуру.

Термин "гетероарилалкил" относится к радикалам гетероарильного кольца согласно определению в настоящем документе, которые присоединены непосредственно к алкильной группе. Гетероарилалкильный радикал может быть присоединен к основной структуре через любой атом углерода из алкильной группы, в результате чего получают стабильную структуру.

Термин "гетероциклил" относится к радикалам гетероциклического кольца согласно определению в настоящем документе. Радикал гетероциклильного кольца может быть присоединен к основной структуре через любой гетероатом или атом углерода, в результате чего получают стабильную структуру.

Термин "гетероциклилалкил" относится к радикалам гетероциклического кольца согласно определению в настоящем документе, которые присоединены непосредственно к алкильной группе. Гетероциклилалкильный радикал может быть присоединен к основной структуре через атом углерода в алкильной группе, в результате чего получают стабильную структуру.

Термин "карбонил" относится к атому кислорода, который присоединен к атому углерода молекулы с помощью двойной связи.

Термин "галоген" относится к радикалам фтора, хлора, брома или йода.

В случае, если при использовании по тексту настоящего документа используется множественное число для терминов: соединения, соли, полиморфы, гидраты, сольваты и других подобных терминов, под этим также подразумевается единичное соединение, соль, полиморф, изомер, гидрат или другие подобные термины.

Соединения, указанные в настоящем изобретении, могут включать один или несколько асимметричных центров в зависимости от желательного места нахождения и природы различных заместителей. Симметрические атомы углерода могут находиться в (R) или (S) конфигурации, в результате (в случае одного хирального центра) получают рацемические смеси или смеси диастереомеров (в случае нескольких асимметричных центров). В некоторых случаях асимметрия может присутствовать вследствие ограниченного вращения вокруг определенной связи, например центральной связи, соединяющей два замещенных ароматических кольца указанных соединений. Заместители на кольце могут также присутствовать в цис- или транс-формах. Подразумевается, что все такие конфигурации (включая энантиомеры и диастереомеры) также включены в объем настоящего изобретения. Предпочтительными соединениями являются соединения, которые проявляют более предпочтительную биологическую активность. Отдельные, чистые или частично очищенные изомеры и стереоизомеры или рацемические или смеси диастереомеров соединений настоящего изобретения также включены в объем настоящего изобретения. Очистка и разделение таких веществ может производиться с использованием стандартных техник, известных специалистам.

Настоящее изобретение также относится к применимым формам соединений в соответствии с описанием в настоящем документе, таким как фармацевтически приемлемые соли и гидраты всех соединений по примерам. Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к относительно нетоксичным аддитивным солям с неорганической или органической кислотой соединения по настоящему изобретению. Например, см. S.M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. Фармацевтически приемлемые соли включают соли, полученные путем реакции основного соединения, выступающего в качестве основания, с неорганической или органической кислотой с образованием соли, например соли соляной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, камфорсульфоновой кислоты, щавелевой кислоты, малеиновой кислоты, янтарной кислоты и лимонной кислоты. Фармацевтически приемлемые соли также включают соли, в которых основное соединение выступает в качестве кислоты и вступает в реакцию с соответствующим основанием с образованием, например, солей натрия, калия, кальция, магния, аммония и хлора.

Специалистам будет понятно, что кислотно-аддитивные соли соединения по настоящему изобрете-

нию могут быть получены путем реакции этих соединений с соответствующей неорганической или органической кислотой с использованием любых известных способов. В качестве альтернативы соли щелочных или щелочноземельных металлов кислотных соединений по изобретению получают путем реакции соединений по изобретению с соответствующим основанием с использованием любых известных способов.

Репрезентативные соли соединений по настоящему изобретению включают обычные нетоксичные соли и четвертичные аммониевые соли, которые образуются, например, из неорганических или органических кислот или оснований способами, известными специалистам. Например, такие кислотно-аддитивные соли включают ацетат, адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циннамат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, глюкогептаноат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, хлорид, бромид, йодид, 2-гидроксиэтансульфонат, итаконат, лактат, малеат, манделат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, сульфонат, сульфат, тартрат, тиоцианат, тозилат и ундеканат.

Соли присоединения основания включают соли щелочных металлов, такие как соли калия и натрия, соли щелочно-земельных металлов, такие как соли кальция и магния, и аммониевые соли органических оснований, такие как дициклогексиламин и N-метил-D-глюкамин. В дополнение группы, содержащие азотистые основания, могут быть кватернизованы такими агентами, как низшие галоидные алкилы, такие как хлористый, бромистый и йодистый метил, этил, пропил или бутил; диалкилсульфаты, такие как диметилсульфат, диэтилсульфат, дибутилсульфат; или диамильсульфаты, длинноцепные алкилгалогениды, такие как децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, бромиды и йодиды, аралкилгалогениды, такие как бромистые бензилы и бромистые фенэтилы и другие.

Сольват является комплексом растворителя и соединения по изобретению в твердом состоянии. Примеры сольватов включают, помимо прочего, комплексы соединения по изобретению с этанолом и метанолом. Гидраты являются особой формой сольватов, в которых растворителем выступает вода.

Синтез соединений, перечень которых приведен выше, описан в международной заявке на патент № PCT/EP 2003/010377, опубликованной как WO 2004/029055 A1, и в международной заявке на патент № PCT/US2 007/024985, опубликованной как WO 2008/070150, которые включены в настоящую заявку посредством ссылки.

Соединения, указанные в настоящем изобретении, можно применять в виде отдельного фармацевтического агента или в комбинации с одним или несколькими дополнительными фармацевтическими агентами (или "дополнительными активными агентами"), при условии, что комбинация этих веществ не приводит к появлению негативных эффектов, делающих применение такой комбинации невозможным. Например, соединения, указанные в настоящем изобретении, можно комбинировать с известными антиангиогенными, антигиперпролиферативными, противовоспалительными, анальгетическими, иммунорегуляторными, диуретическими, антиаритмическими, антидиабетическими или антивирусными агентами, агентами для лечения гиперхолестеринемии и дислипидемии и другими подобными средствами, а также с добавками и сочетаниями добавок.

Дополнительным фармацевтическим агентом или агентами (или "дополнительным активным агентом") может быть, помимо прочего, 131I-chTNT, абареликс, абиратерон, акларубицин, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, алтретамин, аминоклутетимид, амрубицин, амсакрин, анастрозол, арглабин, триоксид мышьяка, аспарагиназа, азацитидин, базиликсимаб, BAY 1000394, рефаметиниб (BAY 86-9766 (RDEA 119)), белотекан, бендамустин, бевацизумаб, бексаротен, бикалутамид, бисантрон, блеомицин, бортезомиб, бусерелин, бусульфат, кабацитаксел, кальций фолинат, кальций левофолинат, капецитабин, карбоплатин, кармофур, кармустин, катумаксомаб, целекоксиб, цельмолейкин, цетуксимаб, хлорамбуцил, хлормадинон, хлорметин, цисплатин, кладрибин, клодроновая кислота, клофарабин, кризантаспаз, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дарбэпоэтин альфа, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, дегареликс, денилейкин дифтитокс, деносумаб, деслорелин, диброспидий хлорид, доцетаксел, доксифлуридин, доксорубицин, доксорубицин + эстрон, экулизумаб, эдрекломаб, эл-лептиний ацетат, элтромбопаг, эндостатин, эноцитабин, эпирубицин, эпителиостанол, эпоэтин-α, эпоэтин-β, этаплатин, эрибулин, эрлотиниб, эстрадиол, эстрамустин, этопозид, эверолимус, эксеместан, фадрозол, филграстим, флударабин, фторурацил, флутамид, форместан, фотемустин, фулвестрант, нитрат галлия, ганиреликс, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб, глутоксим, гозерелин, гистамин дигидрохлорид, гистрелин, гидроксикарбамид, семена I-125, ибандроновая кислота, ибритумомаб тиуксетан, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, имиквимод, импросульфат, интерферон-α, интерферон-β, интерферон-γ, ипилимумаб, иринотекан, иксабепилон, ланреотид, лапатиниб, леналидомид, ленограстим, лентинан, летрозол, лейпрорелин, левамизол, лизурид, лобоплатин, ломустин, лонидамин, мазопрокол, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, мепитиостан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, метил аминоклевулинат, метилтестостерон, мифамуртид, милтефозин, мириплатин, митобронитол, митогуазон, митолактол, митомицин, митотан, митоксантрон, недаплатин, неларабин, нилотиниб, нилутамид, нимотузумаб, ниму-

стин, нитракрин, обинутузумаб, офатумумаб, омепразол, опрелвекин, оксалиплатин, терапия геном p53, паклитаксел, палифермин, семя палладий-103, памидроновая кислота, панитумумаб, пазопаниб, пегаспаргаза, PEG-эпоэтин-β (метокси PEG-эпоэтин-β), пэгфилграстим, пегинтерферон-α-2b, пеметрексед, пентазоцин, пентостатин, пепломицин, перфосфамид, пицибанил, пирарубицин, плериксафор, пликамицин, полиглузам, эстрадулин, полисахарид-К, порфимер натрия, пралатрексат, преднимустин, прокарбазин, хинаголид, ралоксифен, ралтитрексед, ранимустин, разоксан, регорафениб, ризедоновая кислота, ритуксимаб, ромидепсин, помиплостим, сарграмостим, сипулейцел-Т, сизофиран, собузоксан, натрий глицидидазол, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, талапорфин, тамибаротен, тамоксифен, тазонермин, тецелейкин, тегафур, тегафур + гимерацил + отерацил, темопорфин, темозоломид, темсилолимус, тенипосид, тестостерон, тетрофосмин, талидомид, тиотепа, тималфасин, тиогуанин, тоцилизумаб, топотекан, торемифен, тоситумумаб, трабектидин, трастузумаб, треоульфан, третиноин, трилостан, трипрорелин, трофосфамид, триптофан, убенимекс, валрубицин, вандетаниб, вапреотидин, вемурафениб, винбластин, винкристин, виндесин, винфлуниин, винорелбин, вориностат, ворозол, иттрий-90 стеклянный микрошар, циностатин, циностатин стимуламер, золедроновая кислота, зорубицин или комбинация указанных агентов.

Дополнительным фармацевтическим агентом или агентами (или "дополнительным активным агентом") может, помимо прочего, являться алдеслейкин, алендроновая кислота, α-ферон, алитретиноин, аллопуринол, алоприм, алокси, алтретамин, аминоклотетимид, амифостин, амрубицин, амсакрин, анастрозол, анзмет, аранесп, арглабин, триоксид мышьяка, аромазин, 5-азацитидин, азатиоприн, бацилла Кальметте-Герена (БЦЖ, BCG) или TICE® BCG, бестатин, β-метазон ацетат, β-метазон натрий фосфат, бексаротен, блеомицин сульфат, броксуридин, бортезомиб, бусульфан, кальцитонин, кампат (кэмпас), капецитабин, карбоплатин, касодекс, цефезон, целмолейкин, церубидин, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, кладрибин, клодроновая кислота, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дауноксом, декадрон, декадрон фосфат, делестроген, денилейкин дифтитокс, депо-медрол, деслорелин, дексаметазон, дексразоксан, диэтилстилбестрол, дифлюкан, доцетаксел, доксифлуридин, доксорубицин, дронабинол, DW-166HC, элигард, элитек, элленс, эменд, эпирубицин, эпоэтин-α, эпоген, эптаплатин, эргамизол, эстрэйс, эстрадиол, эстрамустин фосфат натрия, этинилэстрадиол, этиол, этидроновая кислота, этопозол, этопозол, фадрозол, фарстон, филграстим, финастерид, флиграстим, флоксуридин, флуконазол, флударабин, 5-фтордезоксифуридин монофосфат, 5-фторурацил (5-FU), флюоксиместерон, флутамид, форместан, фостеабин, фотемустин, фулвестрант, гаммагард, гемцитабин, гемтузумаб, гливек, глиадел, госсерелин, гранисетрон HCl, герцептин, гистрелин, гикамтин, гидрокортизон, эритрогидроксиналоаденин, гидроксимочевина, ибритумумаб тиуксетан, идарубицин, ифосфамид, интерферон-α, интерферон-α2, интерферон-α2A, интерферон-α2B, интерферон-αn1, интерферон-αn3, интерферон-β, интерферон-γ1a, интерлейкин-2, интрон А, иресса, иринотекан, китрил, лапатиниб, лентинана сульфат, летрозол, лейковорин, лейпролид, лейпролида ацетат, леналидомид, левамизол, кальциевая соль левофолиниевой кислоты, левотроид, левоксил, ломустин, лонидамин, маринол, мехлорэтамин, мекобаламин, медроксипрогестерон ацетат, мегестрола ацетат, мелфалан, менест, 6-меркаптопурин, месна, метотрексат, метвикс, милтефозин, миноциклин, митомицин С, митотан, митоксантрон, модренал, миоцет, недаплатин, невласта, ньюмега, нейпоген, нилутамид, нолвадекс, NSC-631570, OCT-43, октреотид, ондансетрон HCl, орапред, оксалиплатин, паклитаксел, педиапред, пегаспаргаза, пегасис, пентостатин, пицибанил, пилокарпин HCl, пирарубицин, пликамицин, порфимер натрия, преднимустин, преднизолон, преднизон, премарин, прокарбазин, прокрит, рефаметиниб (BAY 86-9766 (RDEA 119)), ралтитрексед, ребиф, рениум-186 этидронат, ритуксимаб, роферон-А, ромуртид, салатжен, сандостатин, сарграмостим, семустин, сизофиран, собузоксан, солу-медрол, спарфозовая кислота, терапия стволовыми клетками, стрептозоцин, хлорид стронция-89, сунитиниб, синтроид, тамоксифен, тамсулозин, тазонермин, тестолактон, таксотер, тецелейкин, темозоломид, тенипозид, тестостерона пропионат, тестред, тиогуанин, тиотепа, тиротропин, тилудоновая кислота, топотекан, торемифен, тозитумумаб, трастузумаб, треоульфан, третиноин, трексалл, триметилмеламин, триметрексед, трипторелина ацетат, трипторелин памоат, УФТ (UFT), уридин, валрубицин, веснаринон, винбластин, винкристин, виндесин, винорельбин, вирулизин, зинекард, зиностатин стимуламер, зофран, ABI-007, аколбифен, активмун, аффинитак, аминокптерин, арзоксифен, азоприснил, атаместан, атрасентан, BAY 43-9006 (сорафениб), авастин, CCI-779, CDC-501, целебрекс, цетуксимаб, криснатол, ципротерона ацетат, децитабин, DN-101, доксорубицин-MTC, dSLIM, дутастерид, эдотекарин, эфлорнитин, экзатекан, фенретинид, гистамина дигидрохлорид, гидрогелевый имплантат гистрелина, гольмий-166 DOTMP, ибандоновая кислота, интерферон-γ, интрон-пег (intron-PEG), иксабепилон, гемоцианин фиссуреллы, L-651582, ланреотид, лазофоксифен, либра, лонафарниб, мипроксифен, минодронат, MS-209, липосомный МТР-РЕ, МХ-6, нафарелин, неморубицин, неовастат, нолатрексед, облимержен, онко-TCS, озидем, паклитаксела полиглютамат, памидронат династрия, PN-401, QS-21, квазепам, R-1549, ралоксифен, ранпирназа, 13-цис-ретиноевая кислота, сатраплатин, сеокальцитол, T-138067, тарцева, таксопрексин, талидомид, тимозин-α1, тиазофуридин, типифарниб, тирапазамин, TLK-286, торемифен, TransMID-107R, валсподар, вапреотид, ваталаниб, вертепорфин, винфлуниин, Z-100, золедроновая кислота или комбинации этих веществ.

Дополнительный фармацевтический агент или агенты (или "дополнительный активный агент") может быть выбран из группы, состоящей из следующих агентов: 131I-chTNT, абареликс, абиратерон, акларубин, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, алтретамин, аминоклутетимид, амрубицин, амсакрин, анастрозол, арглабин, триоксид мышьяка, аспарагиназа, азациитидин, базиликсимаб, BAY 1000394, рефаметиниб (BAY 86-9766 (RDEA 119)), белотекан, бендамустин, бевацизумаб, бексаротен, бикалутамид, бисантрен, блеомицин, бортезомиб, бусерелин, бусульфид, кабацитаксел, кальций фолиат, кальций левофолиат, капецитабин, карбоплатин, кармофур, кармустин, катумаксумаб, целекоксиб, цельмолейкин, цетуксимаб, хлорамбуцил, хлормадинон, хлорметин, цисплатин, кладрибин, клодроновая кислота, клофарабин, кризантаспаз, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дарбэпоэтин- α , дазатиниб, даунорубин, децитабин, дегареликс, денилейкин дифтитокс, деносумаб, деслорелин, диброспидий хлорид, доцетаксел, доксифлуридин, доксорубин, доксорубин + эстрон, экулизумаб, эдреколомаб, эллетиний ацетат, элтромбопаг, эндостатин, эноцитабин, эпирубицин, эпитиостанол, эпоэтин- α , эпоэтин- β , эптаплатин, эрибулин, эрлотиниб, эстрадиол, эстрамустин, этопозид, эверолимус, эксеместан, фадрозол, филграстин, флударабин, фторурацил, флутамид, форместан, фотемустин, фулвестрант, нитрат галлия, ганиреликс, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб, глутоксим, гозерелин, гистамин дигидрохлорид, гистрелин, гидроксикарбамид, семена I-125, ибандроновая кислота, ибритумомаб тиуксетан, идарубин, ифосфамид, иматиниб, имиквимод, импросульфид, интерферон- α , интерферон- β , интерферон- γ , ипилимумаб, иринотекан, иксабепилон, ланреотид, лапатиниб, леналидомид, ленограстин, лентинан, летрозол, лейпрорелин, левамизол, лизурид, лобоплатин, ломустин, лонидамин, мазопрокол, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, мепитиостан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, метиламинолевулинат, метилтестостерон, мифамуртид, милтефодин, мироплатин, митобронитол, митогуазон, митолантол, митомицин, митотан, митоксантрон, неапластин, nélарабин, нилотиниб, нилутамид, нимотузумаб, нимустин, нитракрин, офатумумаб, омепразол, опрелвекин, оксалиплатин, терапия геном p53, паклитаксел, палифермин, семя палладий-103, памидроновая кислота, панитумумаб, пазопаниб, пегаспаргаза, PEG-эпоэтин- β (метокси-PEG-эпоэтин- β), пэгфилграстин, пегинтерферон- α 2b, пеметрексед, пентазоцин, пентостатин, пепломицин, перфосфамид, пицибанил, пирарубин, плериксафор, пликамицин, полиглузам, эстрадулин, полисахарид-К, порфирин натрия, прелатрексед, преднимустин, прокарбазин, хинаголид, ралоксифен, ралтитрексед, ранимустин, разоксан, регорафениб, ризедроновая кислота, ритуксимаб, ромидепсин, помиплостим, сарграмостим, сипулейсел-Т, сизофиран, собузоксан, натрий глицидидазол, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, талапорфин, тамибаротен, тамоксифен, тазонермин, тецелейкин, тегафур, тегафур + гимерацил + отерацил, темопорфин, темозоломид, темсирилимус, тенипосид, тестостерон, тетрафосфин, талидомид, тиотепа, тималфасин, тиогуанин, тоцилизумаб, топотекан, торемифен, тоситумомаб, трабектидин, трастузумаб, треосульфид, третиноин, трилостан, трипрорелин, трофосфамид, триптофан, убенимекс, валрубицин, вандетаниб, вапреотидин, вемурафениб, винбластин, винкристин, виндесин, винфлюнин, винорелбин, вориностат, ворозол, иттрий-90 стеклянный микрошар, циностагин, циностагин стималамер, золедроновая кислота, зорубин.

Дополнительным фармацевтическим агентом может также являться гемцитабин, паклитаксел, цисплатин, карбоплатин, масляно-кислый натрий, 5-FU, доксирубицин, тамоксифен, этопозид, трастузаб, гефитиниб, интрон А, рапамицин, 17-AAG, U0126, инсулин, производное инсулина, лиганд PPAR, препарат сульфонилмочевины, α -ингибитор глюкозидазы, бигуанид, ингибитор PTP-1B, ингибитор DPP-IV, ингибитор 11 β -HSD, GLP-1, производное GLP-1, GIP, производное GIP, PACAP, производное PACAP, секретин или производное секретина.

Дополнительные антигиперпролиферативные препараты, которые могут быть добавлены к композиции, включают, помимо прочего, вещества, перечисленные в справочнике Мерк (11-е изд., 1996), в схемах химиотерапии, применяемых для лечения рака, которые включены в настоящую заявку посредством ссылки, такие как аспарагиназа, блеомицин, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, коласпаз, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубин, доксорубин (адриамицин), эпирубицин, этопозид, 5-фторурацил, гексаметилмеламин, гидроксимочевина, ифосфамид, иринотекан, лейковорин, ломустин, мехлорэтамин, 6-меркаптопурин, месна, метотрексат, митомицин С, митоксантрон, преднизолон, преднизон, прокарбазин, ралоксифен, стрептозоцин, тамоксифен, тиогуанин, топотекан, винбластин, винкристин и виндесин.

Другие антигиперпролиферативные препараты, пригодные для использования с композицией, включают, помимо прочего, соединения, о возможности использования которых для лечения неопластических заболеваний указано в девятом издании "Клинической фармакологии по Гудману и Гилману", под редакцией Molinoff et al., издательство McGraw-Hill, стр. 1225-1287, (1996) (Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Ninth Edition), editor Molinoff et al., publ. by McGraw-Hill, pages 1225-1287, (1996)), которая включена в настоящую заявку посредством ссылки, такие как аминоклутетимид, L-аспарагиназа, азатиоприн, 5-азациитидин кладрибин, бусульфид, диэтилстильбэстрол, 2',2'-дифтордезоксидитидин, доцетаксел, эритрогидроксинил аденин, этинилэстрадиол, 5-фтордезоксидитидин, 5-фтордезоксидитидин монофосфат, флударабин фосфат, флуоксиместерон, флутамид, гидроксипрогестерона капроат, идарубин, интерферон, медроксипрогестерона ацетат, мегестрола ацетат,

мелфалан, митотан, паклитаксел, пентостатин, N-фосфоноацетил-L-аспартат (PALA), пликамицин, сему-стин, тенипозид, тестостерона пропионат, тиотепа, триметилмеламин, уридин и винорелбин.

Как правило, применение цитотоксических и/или цитостатических средств в сочетании с соединением или композицией

- (1) обеспечит более высокую эффективность снижения роста опухоли или даже уничтожение опухоли по сравнению с приемом каждого вещества в отдельности,
- (2) позволит принимать меньшие количества химиотерапевтических средств,
- (3) позволит назначать химиотерапевтическое лечение, лучше переносимое пациентом и имеющее меньшее количество вредных лекарственных осложнений, наблюдаемых при химиотерапии одним веществом и некоторых других комбинированных видах терапии,
- (4) позволит лечить более широкий спектр различных типов рака у млекопитающих, особенно у человека,
- (5) повысит скорость ответной реакции у прошедших лечение пациентов,
- (6) увеличит время выживания среди прошедших лечение пациентов по сравнению со стандартными химиотерапиями,
- (7) продлит время развития опухоли и/или
- (8) обеспечит эффективность и переносимость, по крайней мере, на том же уровне, что и вещества, используемые отдельно, по сравнению с известными случаями, когда другие комбинации противораковых средств вызывают антагонистический эффект.

Фармацевтические композиции из соединений, указанных в изобретении

Как упоминалось выше, настоящее изобретение относится к применению фармацевтических композиций.

Настоящее изобретение относится к применению фармацевтических композиций, которые содержат соединение 2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолина согласно определению в настоящем документе, а именно 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамида или его физиологически приемлемую соль или гидрат в виде отдельного активного агента для лечения неходжкинской лимфомы (НХЛ), в частности лимфомы терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной, индолентной или агрессивной неходжкинской лимфомы (НХЛ), в частности фолликулярной лимфомы (ФЛ), хронической лимфоцитарной лейкемии (ХЛЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), трансформированной лимфомы (ТЛ) или периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ).

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящее изобретение относится к применению фармацевтических композиций, которые содержат 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамида дигидрохлорид в виде отдельного агента для лечения неходжкинской лимфомы (НХЛ), в частности лимфомы терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной, индолентной или агрессивной неходжкинской лимфомы (НХЛ), в частности фолликулярной лимфомы (ФЛ), хронической лимфоцитарной лейкемии (ХЛЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), трансформированной лимфомы (ТЛ) или периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ).

В соответствии с частной формой осуществления любого из вышеуказанных аспектов настоящего изобретения или их вариантов указанный рак является неходжкинской лимфомой (НХЛ), в частности лимфомой терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной, индолентной или агрессивной неходжкинской лимфомой (НХЛ), в частности фолликулярной лимфомой (ФЛ), хронической лимфоцитарной лейкемией (ХЛЛ), лимфомой маргинальной зоны (ЛМЗ), диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ), мантийноклеточной лимфомой (МКЛ), трансформированной лимфомой (ТЛ) или периферической Т-клеточной лимфомой (ПТКЛ).

В соответствии с частной формой осуществления любого из вышеуказанных аспектов настоящего изобретения или их вариантов указанный рак является неходжкинской лимфомой (НХЛ), в частности лимфомой терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной, индолентной или агрессивной неходжкинской лимфомой (НХЛ).

В соответствии с частной формой осуществления любого из вышеуказанных аспектов настоящего изобретения или их вариантов указанный рак является фолликулярной лимфомой (ФЛ).

В соответствии с частной формой осуществления любого из вышеуказанных аспектов настоящего изобретения или их вариантов указанный рак является хронической лимфоцитарной лейкемией (ХЛЛ).

В соответствии с частной формой осуществления любого из вышеуказанных аспектов настоящего изобретения или их вариантов указанный рак является лимфомой маргинальной зоны (ЛМЗ).

В соответствии с частной формой осуществления любого из вышеуказанных аспектов настоящего изобретения или их вариантов указанный рак является диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ).

В соответствии с частной формой осуществления любого из вышеуказанных аспектов настоящего

изобретения или их вариантов указанный рак является мантийноклеточной лимфомой (МКЛ).

В соответствии с частной формой осуществления любого из вышеуказанных аспектов настоящего изобретения или их вариантов указанный рак является трансформированной лимфомой (ТЛ).

В соответствии с частной формой осуществления любого из вышеуказанных аспектов настоящего изобретения или их вариантов указанный рак является периферической Т-клеточной лимфомой (ПТКЛ).

Указанные фармацевтические композиции содержат одно или несколько соединений. Эти композиции могут быть использованы для достижения нужного фармакологического эффекта путем их введения этих композиций пациенту, нуждающемуся в таком лечении. Для целей предлагаемого изобретения термин "пациент" означает млекопитающих, включая человека, которые нуждаются в лечении определенной болезни или состояния. Таким образом, настоящее изобретение включает применение фармацевтических композиций, которые состоят из фармацевтически приемлемого носителя и фармацевтически эффективного количества соединения, указанного в настоящем изобретении, или соли такого соединения. Фармацевтически приемлемым носителем предпочтительно является носитель, который относительно нетоксичен и безвреден для пациента в концентрациях, используемых при применении совместно с активным агентом, таким образом, чтобы какие-либо побочные эффекты, которые могут возникнуть при использовании этого носителя, не уничтожали положительный эффект от применения активного агента. Фармацевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению - это предпочтительно такое количество соединения, при применении которого достигается положительный результат, или при применении которого оказывается воздействие на определенное патологическое состояние, которое подвергается лечению. Соединения, указанные в настоящем изобретении, могут применяться вместе с фармацевтически приемлемыми носителями, хорошо известными специалистам, с использованием любых обычных эффективных форм единиц дозирования, включая формы с немедленным, замедленным и пролонгированным высвобождением лекарственного вещества. Лекарственные препараты могут вводиться местно, перорально, парентерально, назально, через глаза, сублингвально, ректально, вагинально и т.д.

Для перорального введения соединения могут использоваться в виде твердых или жидких препаратов, таких как капсулы, пилюли, таблетки, пастилки, лекарственные леденцы, порошки, растворы, суспензии или эмульсии, и изготавливаться обычными способами изготовления фармацевтических композиций, известными специалистам. Твердыми формами единиц дозирования могут быть обычные желатиновые капсулы с твердой или мягкой оболочкой, которые будут содержать, например, ПАВ, скользящие вещества и инертные наполнители, такие как лактоза, сахароза, фосфат кальция и кукурузный крахмал.

В еще одном варианте осуществления изобретения соединения, указанные в настоящем изобретении могут быть изготовлены в форме таблеток с использованием обычных веществ основы таблеток, таких как лактоза, сахароза и кукурузный крахмал в комбинации со связывающими веществами, такими как аравийская камедь, кукурузный крахмал или желатин, с распадающимися веществами, которые предназначены для улучшения распадаемости и растворения таблеток после принятия таблетки, такими как картофельный крахмал, альгиновая кислота, кукурузный крахмал и гуаровая камедь, трагакантовая камедь, аравийская камедь, со скользящими веществами, которые предназначены для улучшения процесса грануляции таблеток и для предотвращения прилипания материала таблетки к пресс-формам и пуансонам для изготовления таблеток, например, тальк, стеариновая кислота или стеарат магния, кальция или цинка, с красителями, красящими веществами и ароматизаторами, такими как мята перечная, гаулериевое масло или вишневый ароматизатор, которые предназначены для улучшения эстетических качеств таблеток и для того, чтобы сделать их прием более комфортным для пациента. В число подходящих вспомогательных веществ, которые могут быть использованы при приготовлении жидких лекарственных форм для перорального введения, входят дикальцийфосфат и разбавители, такие как вода и спирты, например этанол, бензиловый спирт и полиэтиловый спирт, как с добавлением, так и без добавления фармацевтически приемлемых ПАВ, суспендирующих веществ или эмульгирующих добавок. Другие различные материалы могут быть представлены в форме покрытий или для изменения каким-либо другим образом физической формы единицы дозирования. Например, таблетки, пилюли или капсулы могут быть покрыты шеллаком, сахаром или и тем и другим.

Для получения водной суспензии пригодны диспергируемые порошки и гранулы. Они обеспечивают наличие активного агента в смеси с диспергирующими веществами и смачивающими добавками, суспендирующими средствами, а также с одним или несколькими консервантами. Примеры подходящих диспергирующих веществ и смачивающих добавок, а также суспендирующих средств приведены выше. Также могут присутствовать дополнительные вспомогательные вещества, например вкусовые добавки, ароматизаторы и красящие вещества, описанные выше.

Фармацевтические композиции, применяемые в настоящем изобретении, могут быть в форме эмульсий типа масло в воде. Масляной фазой может являться растительное масло, такое как, например, парафиновое масло или смесь растительных масел. Подходящими эмульгирующими добавками могут быть (1) природные камеди, такие как аравийская камедь и трагакантовая камедь, (2) природные фосфатиды, такие как соевый лецитин, (3) сложные эфиры или неполные эфиры, образованные жирными кислотами и ангидридами гекситов, например сорбитанмоноолеат, (4) продукты конденсации указанных

неполных эфиров с этиленоксидом, например полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Эмульсии также могут содержать подсластители и ароматизаторы.

Масляные суспензии могут быть получены путем суспендирования активного агента в растительном масле, таком, например, как арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло или кокосовое масло, или в минеральном масле, таком как парафиновое масло. Масляные суспензии могут содержать загустители, такие, например, как пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Суспензии также могут содержать один или несколько консервантов, например этил или н-пропил р-гидроксibenзоат, один или несколько красителей; одно или несколько ароматических веществ и один или несколько подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

При приготовлении сиропов и эликсиров могут использоваться подсластители, такие как, например, глицерин, пропиленгликоль, сорбит или сахароза. Подобные препаративные формы могут также содержать смягчитель и консерванты, такие как метил и пропилпарабены, а также ароматизаторы и красители.

Соединения, указанные в настоящем изобретении, могут также вводиться парентерально, т.е. подкожно, внутривенно, интраокулярно, внутрисуставно, внутримышечно или внутрибрюшинно, в виде инъекционных доз соединения, предпочтительно в физиологически приемлемом разбавителе вместе с фармацевтическим носителем, которым может быть стерильная жидкость или смесь жидкостей, таких как вода, соляной раствор, водный раствор декстрозы и соответствующие сахарные растворы, спирты, такие как этанол, изопропанол или гексадециловый спирт, гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль, кетали, полученные из глицерина, такие как 2,2-диметил-1,1-диоксолан-4-метанол, простые эфиры, такие как поли(этиленгликоль) 400, масла, жирные кислоты, сложные эфиры жирных кислот, глицериды жирных кислот или ацетилированные глицериды жирных кислот, с добавлением или без добавления фармацевтически приемлемого ПАВ, такого как мыло или моющее средство, суспендирующего средства, такого как пектин, карбомеры, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза или карбоксиметилцеллюлоза или эмульгирующих добавок и других фармацевтических вспомогательных лекарственных средств.

Примерами масел, которые могут применяться в парентеральных препаративных формах, указанных в настоящем изобретении, являются масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, например арахисовое масло, соевое масло, кунжутное масло, хлопковое масло, кукурузное масло, оливковое масло, вазелиновое масло (петролатум) и минеральное масло. Подходящие жирные кислоты включают олеиновую кислоту, изостеариновую и миристиновую кислоту. Подходящие сложные эфиры жирных кислот, например, этилолеат и изопропил миристал. Подходящие мыла включают соли щелочных металлов жирных кислот, аммониевые соли и соли триэтаноламина, а подходящие детергенты включают катионные детергенты, например диметилдиалкиламмоний галогениды, алкилпиридин галогениды и алкиламинацетаты; анионные детергенты, например алкил-, арил- и олефинсульфонаты, алкил-, олефин-, моноглицеридсульфаты и сульфаты простых эфиров и сульфосукцинаты; неионогенные детергенты, например жирные аминоксиды, алканоламины жирной кислоты и поли(оксиэтилен-оксипропилен)ы или сополимеры этиленоксида или пропиленоксида; и детергенты амфотерного типа, например алкил- β -аминопропионаты и четвертичные аммониевые соли 2-алкилимидазолина, а также смеси этих соединений.

Парентеральные композиции, указанные в настоящем изобретении, обычно содержат от приблизительно 0,5 до приблизительно 25 мас.% активного ингредиента в растворе. Также предпочтительно могут использоваться консерванты и буферы. Для того чтобы избежать или снизить раздражение в месте инъекции, такие композиции могут содержать неионогенное поверхностно-активное вещество со значением гидрофильно-липофильного баланса (HLB) предпочтительно приблизительно 12-17. Количество ПАВ в такой препаративной форме предпочтительно находится в пределах от приблизительно 5 до приблизительно 15 мас.%. ПАВ может быть отдельным компонентом, который имеет значение HLB, указанное выше, или может являться смесью двух или более компонентов с необходимым значением HLB.

Примерами ПАВ, используемых в парентеральных препаративных формах, являются вещества класса сложных эфиров жирных кислот полиэтилен сорбитана, например сорбитан моноолеат и высокомолекулярные аддукты этиленоксида с гидрофобным основанием, образующиеся путем конденсации пропиленоксида с пропиленгликолем.

Фармацевтические композиции могут быть в форме стерильных инъекционных водных суспензий. Такие суспензии могут быть составлены известными способами с использованием подходящих диспергирующих веществ или смачивающих добавок и суспендирующих средств, таких как, например, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь; диспергирующих веществ или смачивающих добавок, таких как природный фосфатид, например лецитин, продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой, например полиоксиэтиленстеарат, продукт конденсации этиленоксида с длинноцепочечным алифатическим спиртом, например гептадекаэтиленоксидетанол, продукт конденсации этиленоксида с неполным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты, и гекситола, такой как полиоксиэтиленсорбитолмоноолеат, или продукт конденсации этиленоксида с неполным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и гекситолангидрида, например полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат.

Стерильным инъекционным препаратом может также быть стерильный инъекционный раствор или суспензия в нетоксичном разбавителе или растворителе, подходящем для парентерального введения. Разбавителями и растворителями могут быть, например, вода, раствор Рингера, изотонические растворы хлористого натрия и изотонические растворы глюкозы. Кроме того, в качестве растворителей или суспендирующих веществ традиционно используются стерильные нелетучие масла. Для этого можно использовать любое нейтральное нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. В дополнение для изготовления инъекционных лекарственных средств могут использоваться жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Композиция по изобретению может также применяться в форме суппозитория для ректального введения лекарственного вещества. Эти композиции можно получать смешиванием лекарственного вещества со вспомогательным веществом противораздражающего действия, твердым при обычных температурах и жидким при ректальной температуре, которое будет размягчаться в прямой кишке и высвобождать лекарственное вещество. Такие материалы, например масло какао и полиэтиленгликоль.

Для другой препаративной формы, используемой в способах настоящего изобретения, предполагается применение средств для трансдермального введения препарата (трансдермальные пластыри). Такие трансдермальные пластыри могут использоваться для того, чтобы обеспечить непрерывную или периодически возобновляемую инфузию соединений, указанных в настоящем изобретении, в регулируемых количествах. Устройство и применение трансдермальных пластырей для введения фармацевтических препаратов хорошо известны специалистам (см., например, патент США № 5023252 от 11.06.1991 г., который включен в настоящий документ посредством ссылки). Такие пластыри могут иметь устройство, позволяющее производить непрерывное или периодическое введение фармацевтического препарата или осуществлять введение фармацевтического препарата по мере возникновения необходимости.

Препаративные формы с контролируемым высвобождением для парентерального применения включают липосомальные соединения, соединения в виде полимерных микросфер и полимерных гелей, которые известны специалистам.

Возможно, что введение фармацевтической композиции будет необходимо или желательно производить с использованием механического устройства для введения фармацевтических препаратов. Устройство и применение механических устройств для введения фармацевтических препаратов хорошо известны специалистам. При техниках прямого введения препаратов, например, непосредственно в мозг обыкновенно задействуется катетер для доставки лекарственного средства в желудочковую систему больного для преодоления гематоэнцефалитического барьера. Одна из таких имплантируемых систем доставки лекарственных средств, используемых для транспорта лекарственных веществ в определенные анатомические области организма, описана в патенте США № 5011472, от 30.04.1991 г.

При необходимости или по желанию композиции по изобретению могут также содержать другие обыкновенно используемые фармацевтически приемлемые ингредиенты, которые обычно называются носителями или растворителями. Для приготовления таких композиций в соответствующих формах дозирования могут использоваться стандартные процедуры. Такие ингредиенты и процедуры включают ингредиенты и процедуры, описанные в следующих источниках, каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки: Powell, M.F. et al., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; и Nema, S. et al., "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171.

Обычно используемые фармацевтические ингредиенты, которые могут при необходимости быть использованы для приготовления композиции в соответствии с предполагаемым способом введения, включают

подкисляющие вещества (примеры включают, помимо прочего, уксусную кислоту, лимонную кислоту, фумаровую кислоту, соляную кислоту, азотную кислоту);

подщелачивающие вещества (примеры включают, помимо прочего, аммиачный раствор, карбонат аммония, диэтанолламин, моноэтанолламин, гидроксид калия, борат натрия, карбонат натрия, гидроксид натрия, триэтанолламин, троламин);

адсорбенты (примеры включают, помимо прочего, порошкообразную целлюлозу и активированный уголь);

аэрозольные пропелленты (примеры включают, помимо прочего, углекислый газ, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{ClC}-\text{CClF}_2$ и CClF_3) вещества-вытеснители воздуха (примеры включают, помимо прочего, азот и аргон);

противогрибковые консерванты (примеры включают, помимо прочего, бензойную кислоту, бутилпарабен, этилпарабен, метилпарабен, пропилпарабен, бензоат натрия);

противомикробные консерванты (примеры включают, помимо прочего, бензалкония хлорид, бензетония хлорид, бензиловый спирт, цетилпиридиний хлорид, хлорбутанол, фенол, фенилэтиловый спирт, нитрат фенил ртут и тимеросал);

противоокислители (примеры включают, помимо прочего, аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, фосфорноватистую кислоту,

тиоглицерин, пропилгаллат, аскорбат натрия, бисульфит натрия, формальдегидсульфоксилат натрия, метабисульфит натрия);

связующие материалы (примеры включают, помимо прочего, блок-полимеры, натуральный и синтетический каучук, полиакрилаты, полиуретаны, силиконы, полисилоксаны и сополимеры бутадиена и стирола);

буферные вещества (примеры включают, помимо прочего, метафосфат калия, дикалийфосфат, ацетат натрия, цитрат натрия безводный и дигидрат цитрата натрия);

носители (примеры включают, помимо прочего, сироп из аравийской камеди, ароматический сироп, ароматический эликсир, вишневый сироп, сироп какао, апельсиновый сироп, глюкозу, кукурузное масло, минеральное масло, арахисовое масло, кунжутное масло, бактериостатический физиологический раствор для инъекций и бактериостатическую воду для инъекций);

хелатирующие агенты (примеры включают, помимо прочего, динатрия эдетат и эдетовую кислоту);

красители (примеры включают, помимо прочего, FD&C красный № 3, FD&C красный № 20, FD&C желтый № 6, FD&C синий № 2, D&C зеленый № 5, D&C оранжевый № 5, D&C красный № 8, карамель и оксид железа красный);

осветлители (примеры включают, помимо прочего, бентонит);

эмульгирующие добавки (примеры включают, помимо прочего, аравийскую камедь, цетомакрогол, цетиловый спирт, глицерилмоностеарат, лецитин, сорбитанмоноолеат, полиоксиэтилен 50 моностеарат);

вещества для инкапсулирования (примеры включают, помимо прочего, желатин и ацетатфталат целлюлозы);

ароматизаторы (примеры включают, помимо прочего, анисовое масло, коричное масло, какао, ментол, апельсиновое масло, масло мяты перечной и ванилин);

красители (примеры включают, помимо прочего, глицерин, пропиленгликоль и сорбит);

отмучивающие вещества (примеры включают, помимо прочего, минеральное масло и глицерин);

масла (примеры включают, помимо прочего, арахисовое масло, минеральное масло, оливковое масло, ореховое масло, кунжутное масло и растительное масло);

мазевые основы (примеры включают, помимо прочего, ланолин, мазь-эмульсию, полиэтиленгликолевую мазь, петролатум, гидрофильный петролатум, белую мазь, желтую мазь и мазь на розовой воде);

вещества, способствующие проникновению (трансдермальное введение) (примеры включают, помимо прочего, одноатомные или многоатомные спирты, одно- или поливалентные спирты, насыщенные или ненасыщенные жирные спирты, насыщенные или ненасыщенные сложные жирные эфиры, насыщенные или ненасыщенные дикарбоновые кислоты, эфирные масла, производные фосфатидила, цефалин, терпены, амиды, простые эфиры, кетоны и мочевины);

пластификаторы (примеры включают, помимо прочего, диэтилфталат и глицерин);

растворители (примеры включают, помимо прочего, этанол, кукурузное масло, хлопковое масло, глицерин, изопропанол, минеральное масло, олеиновую кислоту, ореховое масло, дистиллированную воду, воду для инъекций, стерильную воду для инъекций и стерильную воду для промываний);

загустители (примеры включают, помимо прочего, цетиловый спирт, воск сложных цетилвых эфиров, микрористаллический воск, парафин, стеариловый спирт, белый воск и желтый воск);

основы для суппозитория (примеры включают, помимо прочего, масло какао и полиэтиленгликоли (смеси));

ПАВ (примеры включают, помимо прочего, хлорид бензалкония, ноноксинол 10, октоксинол 9, полисорбат 80, лаурилсульфат натрия и сорбитанмоноальмитат);

суспендирующие вещества (примеры включают, помимо прочего, агар, бентонит, карбомеры, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, каолин, метилцеллюлоза, трагакант и вигум);

подсластители (примеры включают, помимо прочего, аспартам, декстрозу, глицерин, маннитол, пропиленгликоль, сахарин натрия, сорбит и сахарозу);

антиадгезивные вещества, используемые при изготовлении таблеток (примеры включают, помимо прочего, стеарат магния и тальк);

связующие вещества для таблеток (примеры включают, помимо прочего, аравийскую камедь, альгиновую кислоту, карбоксиметилцеллюлозу натрия, прессуемый сахар, этилцеллюлозу, желатин, жидкую глюкозу, метилцеллюлозу, несшитый поливинилпирролидон и предварительно клейстеризованный крахмал);

разбавители для таблеток и капсул (примеры включают, помимо прочего, двузамещенный фосфат кальция, каолин, лактозу, маннит, микрористаллическую целлюлозу, целлюлозу в порошке, осажденный карбонат кальция, карбонат натрия, фосфат натрия, сорбит и крахмал);

вещества для покрытия таблеток (примеры включают, помимо прочего, глюкозный сироп, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, фталат ацетата целлюлозы и шеллак);

вспомогательные вещества для прямого прессования таблеток (примеры включают, помимо прочего, двузамещенный фосфат кальция);

вещества, расщепляющие таблетки (примеры включают, помимо прочего, альгиновую кислоту, кальций-карбоксиметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, полакрилин калия, сшитый поливинилпирролидон, альгинат натрия, натрия крахмала гликолат и крахмал);

вещества, способствующие скольжению таблеток (примеры включают, помимо прочего, коллоидную окись кремния, кукурузный крахмал и тальк);

скользящие вещества для таблеток (примеры включают, помимо прочего, стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, стеариновую кислоту и стеарат цинка);

вещества, делающие таблетки/капсулы светонепроницаемыми (примеры включают, помимо прочего, диоксид титана);

полирующие компоненты таблеток (примеры включают, помимо прочего, карнаубский воск и белый воск);

загустители (примеры включают, помимо прочего, пчелиный воск, цетиловый спирт и парафин);

вещества, регулирующие тоничность (примеры включают, помимо прочего, декстрозу и хлорид натрия);

вещества, повышающие вязкость (примеры включают, помимо прочего, альгиновую кислоту, бентонит, карбомеры, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, поливинилпирролидон, альгинат натрия и трагакант); и

смачивающие вещества (примеры включают, помимо прочего, гептадекаэтиленоксидетанол, лецитины, сорбит моноолеат, полиоксиэтилен сорбит моноолеат и полиоксиэтилен стеарат).

Приготовление фармацевтических композиций, указанных в настоящем изобретении, может быть проиллюстрировано следующим образом.

Стерильный раствор для внутривенного вливания: с использованием стерильной воды для инъекций получают раствор (5 мг/мл) требуемого соединения, описываемого в изобретении, и, при необходимости, регулируют pH. Для введения раствор разбавляют до 1-2 мг/мл стерильной 5% декстрозой и вводят в виде инфузии для внутривенного вливания в течение 60 мин.

Лиофилизированный порошок для приготовления раствора для внутривенного вливания: стерильный препарат можно приготовить с использованием

(i) 100-1000 мг требуемого соединения, указанного в настоящем изобретении, в виде лиофилизированного порошка,

(ii) 32-327 мг/мл цитрата натрия и

(iii) 300-3000 мг декстрана 40.

Препаративную форму ресуспендируют при помощи стерильного солевого раствора для инъекций или 5% декстрозы до концентрации 10-20 мг/мл, затем далее разводится солевым раствором или 5% декстрозой до концентрации 0,2-0,4 мг/мл и вводится либо как болюс для внутривенного вливания, либо как инфузия для внутривенного вливания в течение 15-60 мин.

Суспензия для внутримышечного введения: для внутримышечного введения может быть приготовлен следующий раствор или суспензия:

50 мг/мл требуемого нерастворимого в воде соединения по изобретению,

5 мг/мл карбоксиметилцеллюлозы натрия,

4 мг/мл TWEEN 80,

9 мг/мл хлорида натрия,

9 мг/мл бензилового спирта.

Твердые капсулы: большое количество капсул получают путем наполнения каждой стандартной твердой желатиновой капсулы, состоящей из двух частей, 100 мг порошкообразного активного агента, 150 мг лактозы, 50 мг целлюлозы и 6 мг стеарата магния.

Мягкие желатиновые капсулы: приготавливают смесь активного агента в легкоусваиваемом масле, таком как соевое, хлопковое или оливковое масло, и вводят ее при помощи вытеснительного насоса в жидкий желатин для образования мягких желатиновых капсул, содержащих 100 мг активного агента. Капсулы промывают и высушивают. Активный агент можно растворять в смеси полиэтиленгликоля, глицерина и сорбита для получения смешиваемой с водой медицинской смеси.

Таблетки: большое количество таблеток получают с использованием традиционной технологии, так что каждая единица дозирования содержит 100 мг активного агента, 0,2 мг коллоидного диоксида кремния, 5 мг стеарата магния, 275 мг микрокристаллической целлюлозы, 11 мг крахмала и 98,8 мг лактозы. Для улучшения вкусовых качеств, внешнего вида и стабильности или отложенного поглощения могут применяться подходящие водные или неводные покрытия.

Таблетки/капсулы с немедленным высвобождением: это твердые лекарственные формы для перорального применения, полученные посредством стандартных и новых технологий. Эти лекарственные формы принимают перорально без воды для мгновенного растворения и доставки лекарственного средства. Активный агент смешивают с жидкостью, содержащей такой ингредиент, как сахар, желатин, пектин и подсластители. Эти жидкости отвердевают и превращаются в твердые таблетки или капсуловидные таблетки с использованием технологии лиофильной сушки и твердофазной экстракции. Лекарственные соединения могут подвергаться сжатию с вязкоэластичными и термоэластичными сахарами и полимерами.

ми или шипучими компонентами для получения пористых матриц, предназначенных для немедленного высвобождения без использования воды.

Способ лечения неходжкинской лимфомы (НХЛ), в частности лимфомы терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной, индолентной или агрессивной неходжкинской лимфомы (НХЛ), в частности фолликулярной лимфомы (ФЛ), хронической лимфоцитарной лейкемии (ХЛЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), трансформированной лимфомы (ТЛ) или периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ).

Способ лечения или профилактики неходжкинской лимфомы (НХЛ), в частности лимфомы терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной, индолентной или агрессивной неходжкинской лимфомы (НХЛ), в частности фолликулярной лимфомы (ФЛ), хронической лимфоцитарной лейкемии (ХЛЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), трансформированной лимфомы (ТЛ), или периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ) у млекопитающих, при этом указанный способ включает применение 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамида или фармацевтической композиции, содержащей такое соединение, в виде отдельного активного агента.

В соответствии с частной формой осуществления любого из вышеуказанных аспектов настоящего изобретения или их вариантов указанный рак является неходжкинской лимфомой (НХЛ), в частности лимфомой терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной, индолентной или агрессивной неходжкинской лимфомой (НХЛ), в частности фолликулярной лимфомой (ФЛ), хронической лимфоцитарной лейкемией (ХЛЛ), лимфомой маргинальной зоны (ЛМЗ), диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ), мантийноклеточной лимфомой (МКЛ), трансформированной лимфомой (ТЛ) или периферической Т-клеточной лимфомой (ПТКЛ).

Варианты осуществления способов лечения или профилактики рака, например неходжкинской лимфомы (НХЛ), в частности лимфомы терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной, индолентной или агрессивной неходжкинской лимфомы (НХЛ), в частности фолликулярной лимфомы (ФЛ), хронической лимфоцитарной лейкемии (ХЛЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), трансформированной лимфомы (ТЛ) или периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ), согласно определению выше соответствуют описанию вариантов осуществления изобретения, относящихся к применению соединений согласно определению выше.

Соединения могут использоваться для подавления, блокировки, снижения, уменьшения и т.д. пролиферации клеток и/или деления клеток и/или для стимуляции апоптоза для лечения или профилактики неходжкинской лимфомы (НХЛ), в частности лимфомы терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной, индолентной или агрессивной неходжкинской лимфомы (НХЛ), в частности фолликулярной лимфомы (ФЛ), хронической лимфоцитарной лейкемии (ХЛЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), трансформированной лимфомы (ТЛ) или периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ). Этот способ включает введение нуждающемуся в таком лечении млекопитающему (включая человека) некоторого количества соединения, указанного в настоящем изобретении, или фармацевтически приемлемой соли, изомера, полиморфа, метаболита, гидрата этого соединения и т.д., которое является эффективным для лечения или профилактики неходжкинской лимфомы (НХЛ), в частности лимфомы терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной, индолентной или агрессивной неходжкинской лимфомы (НХЛ), в частности фолликулярной лимфомы (ФЛ), хронической лимфоцитарной лейкемии (ХЛЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), трансформированной лимфомы (ТЛ) или периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ).

Это заболевание типично для людей, однако также существует со схожей этиологией у других млекопитающих, и лечение этих заболеваний может осуществляться путем введения соединений, указанных в настоящем изобретении.

Термин "лечение" или "терапия" используется по тексту настоящего документа в обычном значении, т.е. означает помощь или уход за человеком с целью смягчения, снятия симптомов, облегчения, улучшения патологического состояния и т.д., борьбы с патологическим состоянием, вызванным заболеванием или расстройством, таким как, например, карцинома.

Доза и способ введения.

Эффективная доза соединений по изобретению, необходимая для лечения каждого из указанных показаний, может быть без труда определена на основе стандартных лабораторных методов для оценки соединений, используемых для лечения или профилактики неходжкинской лимфомы (НХЛ), в частности лимфомы терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной, индолентной или агрессивной неходжкинской лимфомы (НХЛ), в частности фолликулярной лимфомы (ФЛ), хронической лимфоцитарной лейкемии (ХЛЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), диффузной В-крупноклеточной

лимфомы (ДВККЛ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), трансформированной лимфомы (ТЛ) или периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ), стандартных испытаний на токсичность и стандартных фармакологических анализов для определения лечения вышеуказанных патологических состояний у млекопитающих, а также на основе сравнения результатов этих испытаний и анализов с результатами действия известных лекарственных средств, используемых для лечения таких патологических состояний. Количество активного агента, которое необходимо ввести при лечении заболевания, может варьироваться в широких пределах в зависимости от конкретного соединения и употребляемой единицы дозирования, способа введения, периода лечения, возраста и пола пациента, а также природы и степени патологического состояния.

Общее количество активного агента, которое необходимо принять, будет в основном варьироваться от приблизительно 0,001 до приблизительно 200 мг/кг массы тела в день, предпочтительно от приблизительно 0,01 до приблизительно 20 мг/кг массы тела в день. Клинически применимые схемы введения препарата могут варьироваться от приема 1-3 раза в день до приема раз в четыре недели. Кроме того, для того чтобы обеспечить улучшенный общий баланс между фармакологическим эффектом препарата и переносимостью пациента, может быть полезно предусмотреть период "лекарственных каникул", т.е. определенный период, когда введение препарата пациенту временно прекращается. Единица дозирования может содержать от приблизительно 0,5 до приблизительно 1500 мг активного агента и может приниматься один или более раз в день или реже, чем один раз в день. Дневная доза для введения в виде инъекций, включая внутривенные, внутримышечные, подкожные и парентеральные инъекции, а также использование методов инфузионной терапии, в среднем, предпочтительно составит 0,01-200 мг/кг общей массы тела. Дневная доза при ректальном введении, в среднем, предпочтительно составит 0,01-200 мг/кг общей массы тела. Дневная доза при вагинальном введении, в среднем, предпочтительно составит 0,01-200 мг/кг общей массы тела. Дневная доза при местном применении, в среднем, предпочтительно составит 0,1-200 мг от одного до четырех раз в день. Концентрация при трансдермальном введении предпочтительно должна быть такова, чтобы дневная доза оставалась в пределах 0,01-200 мг/кг. Дневная доза при ингаляторном введении, в среднем, предпочтительно составит 0,01-100 мг/кг общей массы тела.

Конечно, конкретные схемы приема лекарственных средств в начале и в ходе лечения для каждого пациента будут варьироваться в зависимости от природы и тяжести патологического состояния, которые устанавливает лечащий врач, ставящий диагноз, а также в зависимости от активности конкретного используемого соединения, возраста и общего состояния пациента, времени приема, способа применения, скорости выведения лекарственного средства из организма, комбинаций лекарственных средств и других подобных факторов. Нужный способ лечения и количество доз соединения, указанного в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли или композиции, содержащей такие соединения, могут быть установлены специалистами в данной области посредством стандартных медицинских тестов.

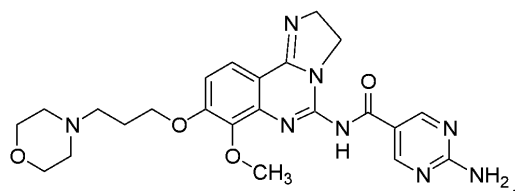
Биомаркеры.

Биомаркерами, использующимися для стратификации пациентов, являются, например, экспрессия изоформ PI3K, BTK и IKK, BCR активация, BCR активация далее по ходу транскрипции пути NFκB, c-Myc, EZH2, для прогноза чувствительности и/или резистентности пациента с раком к указанному соединению, таким образом, предоставляя синергическую комбинацию на рациональной основе согласно определению в настоящем документе для преодоления резистентности.

Используемые соединения.

По всему тексту настоящего документа, включая раздел "Примеры" ниже

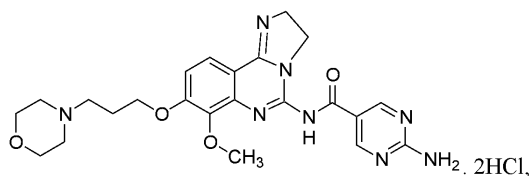
1) "соединение формулы (I)" относится к 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамиду следующей структуры:



(I)

или его гидрату;

2) "соединение А" относится к 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамиду дихлориду следующей структуры:



(A)

или его гидрату.

Синтез соединений, перечень которых приведен выше, описан в международной заявке на патент № EP 11161111.7 и в заявке согласно PCT № PCT/EP 2012/055600, опубликованной под номером WO 2012/136553, которые полностью включены в настоящую заявку посредством ссылки.

Синтез соединения А.

К суспензии соединения формулы I (400 г) в воде (1,1 л) при комнатной температуре добавляли дозы 32% водный раствор соляной кислоты при перемешивании до тех пор, пока не было достигнуто значение pH 3-4. Добавили дополнительные 90 мл воды (90 мл), а затем добавили 32% раствор соляной кислоты до тех пор, пока не было достигнуто значение pH 1,8-2,0. К смеси дозами добавили E160 мл этанола (160 мл), а затем добавили затравочные кристаллы. После перемешивания в течение 30 мин в смесь в течение 5 ч дозами добавили дополнительные 1740 г этанола (2,2 л) и затем полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Суспензию фильтруют и остаток сначала промывают смесью 130 г воды и 215 г этанола, затем смесью 80 г воды и 255 г этанола, а затем 320 г чистого этанола. Фильтрационный осадок высушивают при 40°C в вакууме с получением 457 г продукта (99% теоретического выхода).

Характеризация соединения А.

Химическая структура соединения А была подтверждена с использованием описанных способов структурного анализа.

ИК и раман-спектроскопия.

Аппарат и условия измерения.

Фурье-ИК/Фурье-Раман-спектрометр	Bruker IFS 66v	/	Bruker RFS 100
Спектральное разрешение	2 см ⁻¹	/	2 см ⁻¹
Количество интерферограмм	32	/	64
Диапазон волнового числа	4000 - 500 см ⁻¹	/	3500 - 100 см ⁻¹
Мощность лазера	-	/	350 мВт
Подготовка образцов	пластинка бромиды /твёрдая в пробирке калия		

Назначение характеристических полос.

Отнесение характерных активных колебаний к спектру ν =валентными колебаниями;

δ =изгибными колебаниями; о.о.р.=вне плоскости

Заданная структура	Положение полосы ИК- спектра [см ⁻¹]	Положение рамановской полосы [см ⁻¹]
ν N-H	3336	-
ν =C-H	3176	3090
ν C-H	2942	2990 - 2963
ν NH ⁺	2687 - 2474	-
ν амид I	1669	1664
ν C=C, ν C=N, δ N-H, амид II	1618 - 1477	1619 - 1476
ν C-O	1285	1291
δ =C-H о.о.р.	812	-

ν =валентные колебания; δ =изгибные колебания; о.о.р.=вне плоскости

ИК спектр указан на фиг. 7. Спектр Рамана указан на фиг. 8.

Спектроскопия в видимой и ультрафиолетовой области.

Аппарат и условия измерения.

Спектроскоп в видимой и ультрафиолетовой области	Varian Cary 4
Кюветка	Кварц, 1 см
Диапазон волнового числа	200 - 800 нм
Подготовка образцов	4,67 мг / 500 мл воды
Полосы	309 нм

Спектр УФ/видимой области указан на фиг. 9.

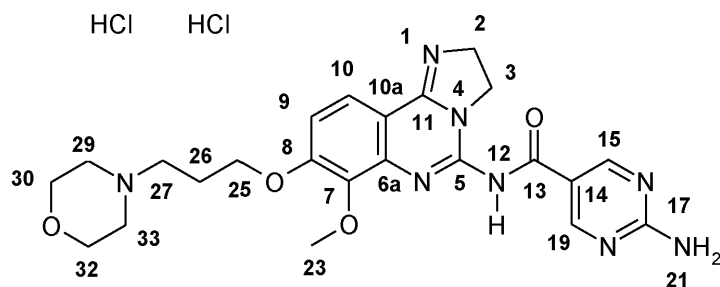
ЯМР-спектроскопия.

¹H-ЯМР-спектроскопия.

Оборудование и экспериментальные параметры

ЯМР-спектрометр	Brucker, модель Avance
Рабочая частота	500,13 МГц
Растворитель	Диметилсульфоксид (DMSO-d ₆)
Внутреннее контрольное соединение	Тетраметилсилан (TMS)
Концентрация	раствор 3,08 мг/мл
Диаметр пробирки	5 мм
Температура	прибл. 25°C
Техника	Режим преобразования Фурье
Ширина спектра	20,65 ppm
Цифровое разрешение	0,079 Гц/тч.
Длительность импульсов	4,5 мсек., угол наклона вектора импульса 30°
Время сбора данных	6,34 сек.
Время релаксации	0,5 сек.
Кол-во сигналов свободной индукции	32

Структурная формула назначения сигналов ЯМР.



Химический сдвиг, мультиплетность сигнала, относительное число ядер			
атом(ы) Н	Химический сдвиг	Мультиплетность и	количество ядер
	δ (ppm)	постоянная взаимодействия (b)	Н/молекула
H-26	2.32	M	2
H-29; H-33	3.11; 3.48	M; M	2; 2
H-30; H-32	3.83; 3.98	M; M	2; 2
H-27	3.29	M	2
-OCH ₃	4.00	S	3
H-25	4.37	T	2
H-2; H-3	4.47; 4.19	T; T	2; 2
H-9	7.39	D	1
NH ₂	7.54	S	2
H-10	8.21	D	1
H-16; H-20	8.97	S	1; 1
HCl	11.1; 12.6	bS; bS	1; 1
H-12	13.4	bS	1

а) Нумерация относится к структурной формуле для назначения ЯМР-сигналов.

б) S = синглет, bS = широкий синглет, D = дублет, T = триплет, M = мультиплет.

Спектр ¹H-ЯМР для соединения А приведен на фиг. 10.

¹³C-ЯМР-спектроскопия.

Оборудование и экспериментальные параметры

ЯМР-спектрометр	Bruker, модель Avance
Рабочая частота	125,76 МГц
Растворитель	Диметилсульфоксид-d ₆ (DMSO)
Внутреннее контрольное соединение	Тетраметилсилан (TMS)
Концентрация	раствор 37,2 мг/мл
Диаметр пробирки	5 мм
Температура	прибл. 27°C
Техника	Режим преобразования Фурье
Ширина спектра	240,95 ppm
Цифровое разрешение	0,4624 Гц/тч.
Длительность импульсов	11,0 мсек., угол поворота вектора импульса 90°
Время сбора данных	1,08 сек.
Время релаксации	4 сек.
Кол-во сигналов свободной индукции	256

Химический сдвиг, мультиплетность сигнала, относительное число ядер			
Атом(ы) C	Химический сдвиг δ (ppm)	Мультиплетность и постоянная взаимодействия (b)	количество ядер C/молекула
C-26	22.73	T	1
C-2; C-3	44.96; 45.65	T; T	1; 1
C-29; C-33	50.84	T	1; 1
C-27	53.01	T	1
OCH ₃	61.24	Q	1
C-30; C-32	63.03	T	1; 1
C-25	66.81	T	1
C-10a	100.79	S	1
C-9	112.17	D	1
C-15	118.16	S	1
C-10	123.86	D	1
C-6a	132.43	S	1
C-7	133.95	S	1
C-5	148.58	S	1
C-11	156.29	S	1
C-8	156.89	S	1
C-16; C-20	160.20	D	1; 1
C-18	164.61	S	1
C=O	175.65	S	1

а) Нумерация относится к структурной формуле для назначения ЯМР-сигналов.

б) S = синглет (C), D = дублет (CH), T = триплет (CH₂), Q = квадруплет (CH₃).

¹³C-NMR-спектры для соединения А приведены на фиг. 11 и 12.

Масс-спектрометрия.

Масс-спектрометр	Параметры прибора Waters ZQ
Режим ионизации	ESI (ионизация методом электрораспыления)
Растворитель	CH ₃ CN/H ₂ O

Интерпретация спектра

Масс-значение (m/z)	Отн. интенсивность (%)	Ионообразование
481.2	46	(M + H) ⁺
354.1	5	(C ₁₆ H ₁₆ N ₇ O ₃) ⁺
261.7	26	(M + 2H + CH ₃ CN) ⁺²
241.2	100	(M + 2H) ⁺²

Масс-спектр для соединения А приведен на фиг. 13. См. спектр относительной пиковой интенсивности.

Элементный анализ.

Элементный анализ был проведен компанией Bayer Industry Services, Leverkuzen, Германия.

Результаты.

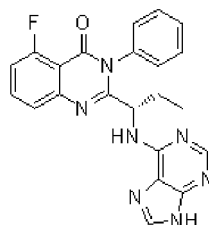
Элемент	Измерение [%]	Расчет [%]	Расчет с 7,0% воды [%]	Разница
C	47.5	49.9	46.4	1.1
H	5.7	5.5	5.9	0.2
N	19.1	20.3	18.8	0.3
O	18.1	11.6	17.0	1.1
Cl	11.9	12.8	11.9	0.0
Сумма	102.3	100.1	100.0	-

Элементный анализ соответствует соединению А с 7% воды.

Еще один метод получения соединения А.

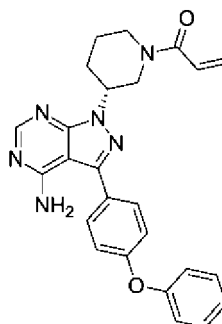
В 366 г суспензии соединения формулы (I) в 1015 г воды было добавлено 183 г водного раствора соляной кислоты (32%) при температуре 20±2°C до достижения уровня pH 3-4. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре более 10 мин, фильтровали, осадок на фильтре удаляли путем добавления 82 г воды. Фильтрат был доведен до уровня pH 1,8-2,0 с помощью водного раствора соляной кислоты (32%). Смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре, было добавлено 146 г этанола (100%), и смесь перемешивали в течение дополнительных 10 мин. Был добавлен 1 г затравочных кристаллов, затем 1592 г этанола не позднее чем через 5 ч. Полученное вещество удалили с помощью фильтрации, промыли смесью вода-этанол и высушили в вакууме для получения 410 г (97%) соединения А с чистотой >99% согласно ВЭЖХ.

2. "PI3Kδ-селективный ингибитор GS-1101" относится к PI3Kδ-селективному ингибитору CAL-101 (GS-1101), приобретенному у ChemieTec, со следующей структурой:



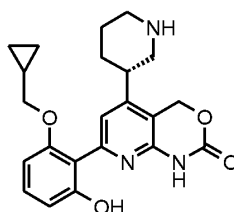
PI3Kδ-селективный ингибитор
CAL-101 (GS-1101)

3. "ВТК ингибитор ибрутиниб" относится к ВТК ингибитору ибрутинибу (PCI32765), приобретенному у Enapine, со следующей структурой:



ВТК ингибитор
Ибрутиниб (PCI32765)

4. "ИКК ингибитор ВАУ соединение В" - это свободное основание (-)-S-энантиомера по примеру 2 заявки согласно РСТ, опубликованной под номером WO 2003/076447, со следующей структурой:



Примеры

Изобретение поясняется следующими примерами, при этом не подразумевается, что указанные примеры каким-либо образом ограничивают объем изобретения:

Анализ мутации и экспрессии белка клеточных линий ДВККЛ.

Таблица 1

Генетические характеристики клеточных линий ДВККЛ

Подтип	ABC-ДВККЛ			GCB-ДВККЛ				
Мутация	HBL-1	TMD-8	OCI-Ly3	OCI-Ly19	SU-DHL-4	SU-DHL-5	SU-DHL-8	SU-DHL-10
CD79	мут	мут	WT	WT	WT	WT	WT	WT
MyD88	мут	WT	мут	WT	WT	WT	WT	WT
CARD11	WT	WT	мут	WT	WT	WT	WT	WT
EZH2	WT	WT	WT	WT	мут	WT	WT	мут
Bcl2	мут	WT	мут	Мут	мут	WT	WT	мут
c-Мyc	WT	WT	WT	WT	WT	WT	мут	мут

ABC, похожие на активированные В-клетки; GCB, похожие на В-клетки герминативного центра; мут, мутантный.

Пример 1. На фиг. 1 показаны сигнальные пути по ходу транскрипции от рецепторов на В-клетках (см. документ 5А в разделе "Ссылки").

Для соединения А демонстрировалась 6/6 ЧР при фолликулярной НХЛ, частичная реакция наблюдалась в конце цикла 2 при дозировке 0,8 мг/кг за исключением одного случая, когда ЧР была достигнута в конце цикла 4 при дозировке 0,6 мг/кг.

В отличие от PI3Kδ-селективного ингибитора GS-1101 (9/9 ПЗ у пациентов с ДВККЛ), у пациентов с ДВККЛ наблюдалась 1/3 СЗ с 39% уменьшением опухоли.

Пример 2. На фиг. 2 показана активность соединения А для пациентов больных НХЛ.

Начальная клиническая эффективность пан-PI3K ингибитора соединение А при НХЛ (см. документ 6А в разделе "Ссылки").

ПЗ: прогрессирование заболевания; ЧР: частичная реакция; СЗ: стабилизация заболевания; WT: ди-

кого типа для PI3KCA.

Для соединения А демонстрировалась 6/6 ЧР при фолликулярной НХЛ, частичная реакция наблюдалась в конце цикла 2 при дозировке 0,8 мг/кг за исключением одного случая, когда ЧР была достигнута в конце цикла 4 при дозировке 0,6 мг/кг.

В отличие от PI3Kδ-селективного ингибитора GS-1101 (9/9 ПЗ у пациентов с ДВККЛ), у пациентов с ДВККЛ наблюдалась 1/3 СЗ с 39% уменьшением опухоли.

Пример 3. На фиг. 3 показана дифференциальная экспрессия изоформ PI3K, ВТК и ИКК в клеточных линиях ДВККЛ.

Методы: статус мутации был получен из базы данных, находящейся в открытом доступе. Экспрессию белка анализировали с использованием вестерн-блоттинга с антителами к PI3K p110α (#4249, Cell Signaling); PI3K p110β (#3011, Cell Signaling) PI3K p110γ (#5405, Cell Signaling), PI3K p110δ (#ab1678, Abcam), ВТК (#3533, Cell Signaling), ИККβ (#2370, Cell Signaling).

Выводы.

Экспрессия изоформ PI3Kα, PI3Kβ и PI3Kγ во всех тестируемых 8 клеточных линиях ДВККЛ была аналогичной, а экспрессия PI3Kδ - варьировалась.

Экспрессия ИККβ происходила во всех клеточных линиях ДВККЛ, в то время как для ВТК происходила селективная экспрессия.

Пример 4. Антипролиферативная активность PI3K, ВТК и ИКК ингибиторов в клеточных линиях ДВККЛ.

На фиг. 4 показан дифференциальный антипролиферативный профиль пан-PI3K ингибитора соединения А, PI3Kδ-селективного ингибитора GS-1101, ВТК ингибитора ибрутиниба и ИКК ингибитора BAY соединения В в клеточных линиях ДВККЛ, $* > 1,0E-05$ (M).

Метод: антипролиферативный эффект оценивался с использованием 72-часового анализа Cell Titer-Glo® (Promega, Cat.#G7573). Вкратце, клетки помещали в 384-луночные планшеты при 500-1000 клеток/луночку (на основании клеточных линий) в 25 мкл среды для выращивания. Для каждой изученной клеточной линии клетки помещали в отдельный планшет для определения люминесценции при следующих моментах времени $t = 0$ ч и $t = 72$ ч. После ночной инкубации при 37°C значения люминесценции для образцов $t = 0$ определяли путем добавления 20 мкл раствора Cell Titer-Glo на луночку, с переносом планшетов в орбитальный шейкер на 10 мин при комнатной температуре, затем планшеты исследовали в счетчике Wallac Victor2 1420 Multilabel HTS с помощью люминометрического окна (максимальная детекция света производится при 428 нМ). Дозировочный планшет для момента времени $t = 72$ ч обрабатывали соединениями, растворенными в среде для выращивания в конечном объеме 30 мкл. Затем клетки инкубировали в течение 72 ч при 37°C. Значения люминесценции для образцов $t = 72$ определяли путем добавления 30 мкл раствора Promega Cell Titer-Glo на луночку, с переносом клеток в шейкер на 10 мин при комнатной температуре, затем люминесценция определялась с использованием люминометра Victor. Для обработки данных из значений, определенных для момента времени $t = 72$, вычитались значения $t = 0$ как для обработанных, так и не обработанных образцов. Для определения процентного ингибирования роста использовались процентные различия люминесценции между обработанными препаратом и контрольными образцами.

Выводы.

В целом, сильная активность PI3K, ВТК и ИКК ингибиторов в подгруппе клеточных линий коррелировала с высокой экспрессией мишеней.

Пан-PI3K ингибитор соединение А проявлял особенно высокую активность в клетках с активированной передачей сигнала BCR (TMD-8 и HBL-1). Он был также эффективным в ДВККЛ-клетках с активацией пути NFκB (HBL-1 и OCI-Ly3), однако для достижения полного ингибирования роста опухоли (что определялось как IC₉₀) были необходимы более высокие концентрации, что показывает, что для остановки роста и регрессии опухоли может понадобиться комбинаторная терапия PI3Kδ-селективный ингибитор GS-1101 был активным только в BCR-мутантных клеточных линиях без мутаций по ходу транскрипции. Любые мутации BCR по ходу транскрипции приводили к снижению активности более чем в 100 раз в отношении значений IC₅₀ ВТК ингибитор ибрутиниб был активным в BCR-мутантных клеточных линиях даже в присутствии активации пути NFκB (IC₅₀ <30 нМ). Клеточные линии без BCR-активирующих мутаций демонстрировали существенное увеличение значения IC₅₀ (>1 мкМ) или полное отсутствие активности ИККβ ингибитор BAY соединение В проявлял большую активность в ABC-ДВККЛ по сравнению с клеточными линиями GCB-ДВККЛ.

Пример 5. Эффективность in vivo соединения А и ибрутиниба в TMD-8 ксенотрансплантатной модели в мышах CB17 scid.

Методы: под кожу бока intactных самок мыши CB17.scid возрастом 5-6 недель инокулировали опухолевые клетки, 10×10⁶ TMD-8 (растворенные в 50% матригеля и 50% среды). Когда площадь опухолей достигла площади 30-35 мм², животных случайным образом разделяют на группы лечения. Лечение осуществляют в соответствии с описанием в пояснении для фиг. 5. Измерения площади опухоли и тела животного производились трижды в неделю.

Выводы: PI3K ингибитор соединение А продемонстрировал достаточно эффективное подавление роста опухоли в модели TMD-8 после обработки 14 мг/кг каждые 2 дня, при этом TGI (tumor growth inhibition, подавление роста опухоли) к концу исследования достигло 75% на основании относительной площади опухоли ($rel\ TA$). Ингибитор ВТК ибрутиниб также продемонстрировал достаточно эффективное подавление роста опухоли в опухолях TMD-8 после обработки 20 мг/кг каждый день, TGI ($rel\ TA$) достигло 70%. Во всех случаях лечение хорошо переносилось.

В целом, PI3K ингибитор соединение А проявляет сильную антиопухолевую активность в человеческой модели ABC-ДВККЛ TMD-8, сопоставимую с ВТК ингибитором ибрутинибом. См. фиг. 5.

Эффект соединения А и ибрутиниба на рост опухоли *in vivo*.

Соединение А вводили внутривенно каждые два дня (Q2D) при дозировке 10 и 14 мг/кг, а дозировка ибрутиниба при пероральном введении составляла 12 и 20 мг/кг. Контроль роста опухоли осуществляли трижды в неделю путем определения площади опухоли с использованием циркулянтангенциркуля. QD: ежедневно; SD: стандартное отклонение среднего; TGI: относительное ингибирование роста опухоли в сравнении с контролем (%), площадь опухоли в конце исследования в день 29).

Пример 6. Эффекты комбинаций PI3K ингибитора с ВТК, ИКК и МЕК ингибиторами в клетках ДВККЛ.

Методы.

Исследование комбинаций.

Эффективность комбинаций оценивали с использованием анализа изоболограммы индекса комбинации. Параметры эффективности представляли собой медианный эффект в 72-часовом анализе пролиферации клеток. На некоторое время клетки поместили в 384-луночный планшет с 25 мкл среды. Через 24 ч 5 мкл экспериментальной среды, содержащей либо соединение А (D1), или препарат для применения в комбинации D2 (ибрутиниб, BAY соединение В, или Рефаметиниб (BAY 86-9766 (RDEA-119))), или комбинацию соединения А с D2 при различных соотношениях ($0.8 \times D1 + 0.2 \times D2$, $0.6 \times D1 + 0.4 \times D2$, $0.4 \times D1 + 0.6 \times D2$, $0.2 \times D1 + 0.8 \times D2$, $0.1 \times D1 + 0.9 \times D2$) использовали для получения серии трехкратных разведений для построения кривых для 7 концентраций. Опыты производили в трех параллельных испытаниях. При картировании значения EC_{50}/IC_{50} и EC_{90}/IC_{90} рассчитывали с использованием программы Analyze5. Производили расчет соответствующих доз компонентов D1 и D2 при $E(I)C_{50}/E(I)C_{90}$, и их использовали для составления изоболограмм. Анализ эффекта нескольких препаратов осуществляли в соответствии с описанием Chou (см. документ 7А в разделе "Ссылки"), а расчет индекса комбинации производили с использованием формулы

$$\text{Показатель аддитивности} = [D1 \times]/D1' + [D2 \times]/D2'$$

$[D1 \times]$ и $[D2 \times]$ относятся к концентрации препарата 1 и препарата 2 при EC_{50}/IC_{50} или EC_{90}/IC_{90} , соответственно, в комбинации. $D1'$ и $D2'$ относятся к значениям EC_{50}/IC_{50} или EC_{90}/IC_{90} для D1 и D2, соответственно, в виде отдельного агента. В этом анализе значения менее 1,0 указывают на синергические взаимодействия, значения более 1,0 указывают на антагонистические взаимодействия, значения около 1,0 указывают на аддитивные взаимодействия.

Вестерн-блоттинг: модулирование внутриклеточных путей оценивали путем вестерн-блоттинга через 24 ч после обработки указанными соединениями в виде отдельного агента или в комбинации.

В этом исследовании использовали антитела

АКТ (#4685, Cell Signaling), p-AKT (#4060, Cell Signaling), ERK (#4695, Cell Signaling), p-ERK (#4376, Cell Signaling), BTK (#3533, Cell Signaling), p-BTK (#5082, Cell Signaling), IκBα (#4812, Cell Signaling), p-IκBα (#AF4809, R&D), p-IKKα/β (#2078, Cell Signaling), IKKβ (#2370, Cell Signaling).

Выводы.

Комбинация пан-PI3K ингибитора соединение А с ВТК ингибитором ибрутинибом.

Синергический антиопухолевый эффект наблюдался в линиях опухолевых клеток, реагирующих на ВТК ингибирование.

В опухолевых клеточных линиях, резистентных к ВТК ингибитору, наблюдался антагонистический эффект.

Синергические эффекты при полном подавлении роста опухоли в клеточных линиях с активированным путем NFκB (мутация MyD88 или CARD 11), даже в присутствии BCR-активации отсутствовали.

Комбинация пан-PI3K ингибитора соединение А с ИКК ингибитором BAY соединение В.

Синергический антиопухолевый эффект наблюдался в клетках ABC-ДВККЛ.

В клетках GCB-ДВККЛ комбинация давала как умеренный синергический, так и антагонистический эффект.

Активация по типу обратной связи ингибированием PI3Kδ, ВТК и ИКК.

Активация p-ERK ВТК ингибитором ибрутинибом в клетках HBL-1 и OCI-Ly3.

Активация p-IKKα/β ИКК ингибитором BAY соединение В в клетках HBL-1 и OCI-Ly3.

Активация p-ERK ингибитором PI3Kδ GS-1101 в клетках HBL-1.

Высокоэффективная синергическая комбинация с MEK ингибитором REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119)) была продемонстрирована MyD88- и CARD11-мутант OCI-Ly3 ДВККЛ клеточных линиях.

На фиг. 6 показан эффект PI3K ингибитора соединение А в комбинации с ВТК ингибитором ибрутинибом или ИКК ингибитором BAY соединение В в клеточных линиях ДВККЛ.

На фиг. 6А показан антипролиферативный эффект, который был получен в исследовании с использованием 72-часового анализа Cell Titer-Glo®. Анализ результатов производился описанным ранее способом (см. документ 7А в разделе "Ссылки"). Каждое исследование в отношении комбинаций проводилось с использованием 5 различных степеней концентраций 2 соединений, а значения IC₅₀ определяли с использованием серии разведений из 7 концентраций. Различные эффекты комбинаций с ВТК и ИКК ингибиторами также исследовали путем анализа модулирования сигнальных путей с использованием вестерн-блоттинга с определенными анти-фосфо и суммарными (anti-total) белками-мишенями в клетках OCI-Ly3 (фиг. 6В) и HBL-1 (фиг. 6С). На фиг. 6D показана высокоэффективная синергическая комбинация с MEK ингибитором REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119)) в MyD88- и CARD11-мутант OCI-Ly3 ДВККЛ клетках CI, индекс комбинации; НД: не достигается при концентрации 10 мкМ 2 соединений.

Пример 7. Исследование фазы II отдельного агента соединения формулы I у пациентов с лимфомой терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной, индолентной или агрессивной лимфомой.

В исследовании с увеличением дозы фазы I (Patnaik et al., ASH 2012) была установлена максимальная переносимая доза соединения формулы I (0,8 мг/кг), также зарегистрирована потенциально успешная активность (6/6 ЧР) при фолликулярной лимфоме. В настоящем исследовании мы исследовали активность и безопасность соединения формулы I у пациентов с индолентной или агрессивной лимфомой, у которых после стандартной терапии наблюдалось прогрессирование заболевания.

В этом исследовании фазы II могли участвовать пациенты с гистологически подтвержденной индолентной или агрессивной лимфомой, с рецидивами лимфомы или пациенты, рефрактерные к терапии ≥2 первых линий. Пациенты получали соединение формулы I с дозировкой 0,8 мг/кг, инфузия (1 ч), в день 1, 8 и 15 в цикле из 28 дней. Терапия продолжалась до тех пор, пока не наблюдалось прогрессирование заболевания, или до тех пор, пока не была достигнута недопустимая токсичность. Реакция на лечение оценивалась через каждые два цикла в соответствии с критериями реакции на лечение для лимфомы (Cheson et al., JCO 17:1244,1999) или в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению хронической лимфоцитарной лейкемии (CLL; Hallek et al., Blood 111:5446-56, 2008).

Результаты: по состоянию на 31 мая 2013 г. в исследование был включен 61 пациент с лимфомой (27 с индолентной и 34 с агрессивной), из них 56 проходили лечение в программе исследования. Пациентов аналогичным образом распределяли по когортам индолентной и агрессивной лимфомы относительно пола (женщины -52%), среднего возраста (68 года, диапазон 22-90), этнической принадлежности (76% представителей белой европеоидной расы), все они ранее подвергались интенсивному лечению (среднее количество циклов предварительной терапии: 3; ранее применяли ритуксимаб: 84%; ранее применяли трансплантацию аутологичных собственных стволовых клеток: 20%). Другие характеристики включали позднюю стадию заболевания (III-IV) в 85% и В симптомы в 17% случаев. Были представлены следующие формы: фолликулярная лимфома (ФЛ; n=13); ХЛЛ (n=11); лимфома маргинальной зоны (ЛМЗ; n=3; без повторного стадирования); диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ; n=17); мантийноклеточная лимфома (МКЛ; n=7); трансформированная лимфома (n=5); и периферическая Т-клеточная лимфома (ПТКЛ; n=4). На момент анализа пациенты прошли 1-5 циклов лечения. Объективные ответы фиксировали по гистологическим подтипам (табл. 1). На момент этого промежуточного анализа частота общего ответа (ЧОО) и процент пациентов с полным объективным ответом были 44% и 22% при ФЛ, 83% и 17% при МКЛ и 50% и 0% при ПТКЛ соответственно.

Таблица 1

Наилучшая реакция по подтипам лимфомы у пациентов на различных стадиях

	ФЛ (n=9)	ХЛЛ (n=9)	ДВККЛ (n=17)	МКЛ (n=6)	Трансформированная (n=5)	ПТКЛ (n=4)
ПР/ПРнп	2	0	0	1	0	0
ЧР	2	4	2	4	1	2
СЗ	5	4	7	0	2	0
ПЗ	0	1	8	1	2	2

ПР - полная ремиссия; ПРнп - ПР не подтверждена; ЧР - частичная ремиссия; СЗ - стабилизация заболевания; ПЗ - прогрессирование заболевания.

Нежелательные явления третьей степени тяжести наблюдались у 49% пациентов, а нежелательные явления четвертой степени тяжести (во всех случаях - нейтропения) наблюдались у 15% пациентов. Нежелательные явления третьей и четвертой степени тяжести, которые наблюдались у $\geq 5\%$ пациентов, включали гипертензию (31%), нейтропению (16%), гипергликемию (13%), диарею (5%) и утомляемость (5%). Гипергликемия какой-либо степени тяжести наблюдалась у 47% пациентов. Для четырех пациентов потребовалась инсулиновая терапия, однако гипергликемия 4 степени не наблюдалась. Гипертензия какой-либо степени тяжести наблюдалась у 46% пациентов. Для восьми пациентов потребовалось антигипертензивное лечение, однако гипертензия 4 степени не наблюдалась. Диарея какой-либо степени тяжести наблюдалась у 25% пациентов. Случаи колита не были зарегистрированы. Были зарегистрированы два случая интерстициального пневмонита, после применения кортикостероидов в обоих случаях произошло выздоровление. Для 10 пациентов (16%) потребовалось прекращение приема исследуемого лекарства вследствие нежелательных явлений при его применении, и для 4 пациентов потребовалось снижение дозы. Зарегистрированы четыре случая летального исхода: 1 вследствие прогрессирования заболевания, 1 вследствие острой респираторной недостаточности, 1 вследствие криптококкового менингита и 1 вследствие после начала режима химиотерапии спасения.

Выводы: новый PI3K ингибитор соединение формулы I обладает клинической активностью в виде отдельного агента, представляется, что он имеет приемлемый профиль токсичности при лечении лимфомы терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной. Предварительные результаты в отношении исследования эффективности являются обнадеживающими, так как при ФЛ, МКЛ и ПТКЛ наблюдалась перспективная активность. Профиль безопасности соответствовал более ранним исследованиям.

Краткое изложение сущности изобретения

Происходила экспрессия всех 4 изоформ PI3K в панели 8 клеточных линий ДВККЛ.

Пан-PI3K ингибитор соединение А, PI3K δ -селективный ингибитор GS-1101, ВТК ингибитора Ибрутиниб и ИКК ингибитор BAY соединение В демонстрируют неодинаковые профили антипролиферативной активности.

По сравнению с PI3K-селективным ингибитором GS-1101, ВТК ингибитором ибрутинибом и ИКК ингибитором BAY соединение В более широкая и высокая антиопухолевая активность наблюдается у пан-PI3K ингибитора соединения А.

При внутривенном применении соединения А каждые два дня (Q2D) ($T_{1/2} \sim 1$ ч в мышах) при дозировке 14 мг/кг была продемонстрирована отчетливо выраженная антиопухолевая активность, сопоставимая с ибрутинибом в CD79 мутантной TMD-8 ксенотрансплантатной модели ДВККЛ.

Клетка-специфический синергический эффект наблюдался для соединения А в комбинации с ИКК ингибитором, ВТК ингибитором и МЕК ингибитором BAY 86-9766.

Возможность использования биомаркеров может рассматриваться как для монотерапии, так и для комбинированной терапии:

- целевая экспрессия,
- BCR активация,
- BCR активация далее по ходу транскрипции пути NF κ B,
- с-Мус, EZH2.

В последующих исследованиях могут быть обнаружены препараты для более эффективного применения в комбинации с соединением А.

Такие результаты исследований предоставляют рациональное обоснование для разработки индивидуализированных подходов в терапии при лечении неходжкинской лимфомы (НХЛ), в частности лимфомы терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной, индолентной или агрессивной неходжкинской лимфомы (НХЛ), в частности фолликулярной лимфомы (ФЛ), хронической лимфоцитарной лейкемии (ХЛЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), трансформированной лимфомы (ТЛ) или периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ).

Таким образом, как указано выше, было рассмотрено применение биомаркеров, участвующих в модификации экспрессии изоформ PI3K, ВТК и ИКК, BCR активации, BCR активации далее по ходу транскрипции пути NF κ B, с-Мус, EZH2 для прогноза чувствительности и/или резистентности пациента с неходжкинской лимфомой (НХЛ), в частности с лимфомой терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной, индолентной или агрессивной неходжкинской лимфомой (НХЛ), в частности фолликулярной лимфомой (ФЛ), хронической лимфоцитарной лейкемией (ХЛЛ), лимфомой маргинальной зоны (ЛМЗ), диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ), мантийноклеточной лимфомой (МКЛ), трансформированной лимфомой (ТЛ) или периферической Т-клеточной лимфомой (ПТКЛ), к соединению 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамид.

В соответствии с частной формой осуществления любого из вышеуказанных аспектов настоящего изобретения или их вариантов указанный рак является неходжкинской лимфомой (НХЛ), в частности

лимфомой терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной, индолентной или агрессивной неходжкинской лимфомой (НХЛ), в частности фолликулярной лимфомой (ФЛ), хронической лимфоцитарной лейкемией (ХЛЛ), лимфомой маргинальной зоны (ЛМЗ), диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ), мантийноклеточной лимфомой (МКЛ), трансформированной лимфомой (ТЛ) или периферической Т-клеточной лимфомой (ПТКЛ).

В соответствии с частной формой осуществления любого из вышеуказанных аспектов настоящего изобретения или их вариантов указанный рак является неходжкинской лимфомой (НХЛ), в частности лимфомой терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной, индолентной или агрессивной неходжкинской лимфомой (НХЛ).

В соответствии с частной формой осуществления любого из вышеуказанных аспектов настоящего изобретения или их вариантов указанный рак является фолликулярной лимфомой (ФЛ).

В соответствии с частной формой осуществления любого из вышеуказанных аспектов настоящего изобретения или их вариантов указанный рак является хронической лимфоцитарной лейкемией (ХЛЛ).

В соответствии с частной формой осуществления любого из вышеуказанных аспектов настоящего изобретения или их вариантов указанный рак является лимфомой маргинальной зоны (ЛМЗ).

В соответствии с частной формой осуществления любого из вышеуказанных аспектов настоящего изобретения или их вариантов указанный рак является диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ).

В соответствии с частной формой осуществления любого из вышеуказанных аспектов настоящего изобретения или их вариантов указанный рак является мантийноклеточной лимфомой (МКЛ).

В соответствии с частной формой осуществления любого из вышеуказанных аспектов настоящего изобретения или их вариантов указанный рак является трансформированной лимфомой (ТЛ).

В соответствии с частной формой осуществления любого из вышеуказанных аспектов настоящего изобретения или их вариантов указанный рак является периферической Т-клеточной лимфомой (ПТКЛ).

Список используемой литературы

1. Abbosh, P. H.; Nephew, K. P. Multiple signaling pathways converge on b-catenin in thyroid cancer. *Thyroid* 2005, 15, 551-561.
2. Ali, I. U.; Schriml, L. M.; Dean, M. Mutational spectra of PTEN/MMAC1 gene: a tumor suppressor with lipid phosphatase activity. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999, 91, 1922-1932.
3. Bachman, K. E.; Argani, P.; Samuels, Y.; Silliman, N.; Ptak, J.; Szabo, S.; Konishi, H.; Karakas, B.; Blair, B. G.; Lin, C.; Peters, B. A.; Velculescu, V. E.; Park, B. H. The PIK3CA gene is mutated with high frequency in human breast cancers. *Cancer Biol. Therap.* 2004, 3, 772-775.
4. Bader, A. G.; Kang, S.; Vogt, P. K. Cancer-specific mutations in PIK3CA are oncogenic in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006, 103, 1475-1479.
5. Barthwal, M. K.; Sathyanarayana, P.; Kundu, C. N.; Rana, B.; Pradeep, A.; Sharma, C.; Woodgett, J. R.; Rana, A. Negative Regulation of Mixed Lineage Kinase 3 by Protein Kinase B/AKT Leads to Cell Survival. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 3897-3902.
6. Bénistant, C.; Chapuis, H.; Roche, S. A specific function for phosphatidylinositol 3-kinase a (p85a-p110a) in cell survival and for phosphatidylinositol 3-kinase b (p85a-p110b) in de novo DNA synthesis of human colon carcinoma cells. *Oncogene* 2000, 19, 5083-5090.

7. Broderick, D. K.; Di, C.; Parrett, T. J.; Samuels, Y. R.; Cummins, J. M.; McLendon, R. E.; Fults, D. W.; Velculescu, V. E.; Bigner, D. D.; Yan, H. Mutations of PIK3CA in anaplastic oligodendrogliomas, high-grade astrocytomas, and medulloblastomas. *Cancer Res.* 2004, 64, 5048-5050.
8. Brown, R. A.; Shepherd, P. R. Growth factor regulation of the novel class II phosphoinositide 3-kinases. *Biochem. Soc. Trans.* 2001, 29, 535-537.
9. Brunet, A.; Bonni, A.; Zigmond, M. J.; Lin, M. Z.; Juo, P.; Hu, L. S.; Anderson, M. J.; Arden, K. C.; Blenis, J.; Greenberg, M. E. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor. *Cell* 1999, 96, 857-868.
10. Byun, D.-S.; Cho, K.; Ryu, B.-K.; Lee, M.-G.; Park, J.-I.; Chae, K.-S.; Kim, H.-J.; Chi, S.-G. Frequent monoallelic deletion of PTEN and its reciprocal association with PIK3CA amplification in gastric carcinoma. *Int. J. Cancer* 2003, 104, 318-327.
11. Campbell, I. G.; Russell, S. E.; Choong, D. Y. H.; Montgomery, K. G.; Ciavarella, M. L.; Hooi, C. S. F.; Cristiano, B. E.; Pearson, R. B.; Phillips, W. A. Mutation of the PIK3CA gene in ovarian and breast cancer. *Cancer Res.* 2004, 64, 7678-7681.
12. Cardone, M. H.; Roy, N.; Stennicke, H. R.; Salvesen, G. S.; Franke, T. F.; Stanbridge, E.; Frisch, S.; Reed, J. C. Regulation of cell death protease caspase-9 by phosphorylation. *Science* 1998, 282, 1318-1321.
13. Chen, Y. L.; Law, P.-Y.; Loh, H. H. Inhibition of PI3K/Akt signaling: An emerging paradigm for targeted cancer therapy. *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents* 2005, 5, 575-589.
14. Ciechomska, I.; Pyrzynska, B.; Kazmierczak, P.; Kaminska, B. Inhibition of Akt kinase signaling and activation of Forkhead are indispensable for up-regulation of FasL expression in apoptosis of glioma cells. *Oncogene* 2003, 22, 7617-7627.
15. Cross, D. A. E.; Alessi, D. R.; Cohen, P.; Andjelkovich, M.; Hemmings, B. A. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. *Nature* 1995, 378, 785-9.
16. Cully, M.; You, H.; Levine, A. J.; Mak, T. W. Beyond PTEN mutations: the PI3K pathway as an integrator of multiple inputs during tumorigenesis. *Nat. Rev. Cancer* 2006, 6, 184-192.

17. Czauderna, F.; Fechtner, M.; Aygun, H.; Arnold, W.; Klippel, A.; Giese, K.; Kaufmann, J. Functional studies of the PI(3)-kinase signaling pathway employing synthetic and expressed siRNA. *Nucleic Acids Res.* 2003, 31, 670-682.
18. del Peso, L.; González-García, M.; Page, C.; Herrera, R.; Nunez, G. Interleukin-3-induced phosphorylation of BAD through the protein kinase Akt. *Science* 1997, 278, 687-689.
19. Diehl, J. A.; Cheng, M.; Roussel, M. F.; Sherr, C. J. Glycogen synthase kinase-3 β regulates cyclin D1 proteolysis and subcellular localization. *Genes Dev.* 1998, 12, 3499-3511.
20. Dijkers, P. F.; Medema, R. H.; Lammers, J.-W. J.; Koenderman, L.; Coffey, P. J. Expression of the pro-apoptotic Bcl-2 family member Bim is regulated by the Forkhead transcription factor FKHR-L1. *Curr. Biol.* 2000, 10, 1201-1204.
21. Domin, J.; Waterfield, M. D. Using structure to define the function of phosphoinositide 3-kinase family members. *FEBS Lett.* 1997, 410, 91-95.
22. Downes, C. P.; Gray, A.; Lucocq, J. M. Probing phosphoinositide functions in signaling and membrane trafficking. *Trends Cell Biol.* 2005, 15, 259-268.
23. Figueroa, C.; Tarras, S.; Taylor, J.; Vojtek, A. B. Akt2 negatively regulates assembly of the POSH-MLK-JNK signaling complex. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 47922-47927.
24. Fleming, I. N.; Gray, A.; Downes, C. P. Regulation of the Rac1-specific exchange factor tiam1 involves both phosphoinositide 3-kinase-dependent and -independent components. *Biochem. J.* 2000, 351, 173-182.
25. Funaki, M.; Katagiri, H.; Inukai, K.; Kikuchi, M.; Asano, T. Structure and function of phosphatidylinositol-3,4 kinase. *Cell. Signal.* 2000, 12, 135-142.
26. Gallia, G. L.; Rand, V.; Siu, I. M.; Eberhart, C. G.; James, C. D.; Marie, S. K. N.; Oba-Shinjo, S. M.; Carlotti, C. G.; Caballero, O. L.; Simpson, A. J. G.; Brock, M. V.; Massion, P. P.; Carson, B. S., Sr.; Riggins, G. J. PIK3CA gene mutations in pediatric and adult glioblastoma multiforme. *Mol. Cancer Res.* 2006, 4, 709-714.
27. Gershtein, E. S.; Shatskaya, V. A.; Ermilova, V. D.; Kushlinsky, N. E.; Krasil'nikov, M. A. Phosphatidylinositol 3-kinase expression in human breast cancer. *Clin. Chim. Acta* 1999, 287, 59-67.

28. Gottschalk, A. R.; Doan, A.; Nakamura, J. L.; Stokoe, D.; Haas-Kogan, D. A. Inhibition of phosphatidylinositol-3-kinase causes increased sensitivity to radiation through a PKB-dependent mechanism. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005, 63, 1221-1227.
29. Gupta, A. K.; Cerniglia, G. J.; Mick, R.; Ahmed, M. S.; Bakanauskas, V. J.; Muschel, R. J.; McKenna, W. G. Radiation sensitization of human cancer cells in vivo by inhibiting the activity of PI3K using LY294002. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003, 56, 846-853.
30. Haas-Kogan, D.; Shalev, N.; Wong, M.; Mills, G.; Yount, G.; Stokoe, D. Protein kinase B (PKB/Akt) activity is elevated in glioblastoma cells due to mutation of the tumor suppressor PTEN/MMAC. *Curr. Biol.* 1998, 8, 1195-1198.
31. Hartmann, C.; Bartels, G.; Gehlhaar, C.; Holtkamp, N.; von Deimling, A. PIK3CA mutations in glioblastoma multiforme. *Acta Neuropathol.* 2005, 109, 639-642.
32. Hennessy, B. T.; Smith, D. L.; Ram, P. T.; Lu, Y.; Mills, G. B. Exploiting the PI3K/AKT Pathway for Cancer Drug Discovery. *Nat. Rev. Drug Disc.* 2005, 4, 988-1004.
33. Hodgkinson, C. P.; Sale, E. M.; Sale, G. J. Characterization of PDK2 activity against Protein Kinase B gamma. *Biochemistry* 2002, 41, 10351-10359.
34. Hresko, R. C.; Murata, H.; Mueckler, M. Phosphoinositide-dependent Kinase-2 is a distinct protein kinase enriched in a novel cytoskeletal fraction associated with adipocyte plasma membranes. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 21615-21622.
35. Huang, C.; Ma, W.-Y.; Dong, Z. Requirement for phosphatidylinositol 3-kinase in epidermal growth factor-induced AP-1 transactivation and transformation in JB6 P+ cells. *Mol. Cell. Biol.* 1996, 16, 6427-6435.
36. Hupp, T. R.; Lane, D. P.; Ball, K. L. Strategies for manipulating the p53 pathway in the treatment of human cancer. *Biochem. J.* 2000, 352, 1-17.
37. Ihle, N. T.; Williams, R.; Chow, S.; Chew, W.; Berggren, M. I.; Paine-Murrieta, G.; Minion, D. J.; Halter, R. J.; Wipf, P.; Abraham, R.; Kirkpatrick, L.; Powis, G. Molecular pharmacology and antitumor activity of PX-866, a novel inhibitor of phosphoinositide-3-kinase signaling. *Mol. Cancer Therap.* 2004, 3, 763-772.
38. Ikenoue, T.; Kanai, F.; Hikiba, Y.; Obata, T.; Tanaka, Y.; Imamura, J.; Ohta, M.; Jazag, A.; Guleng, B.; Tateishi, K.; Asaoka, Y.; Matsumura, M.; Kawabe, T.; Omata, M. Functional analysis of PIK3CA gene mutations in human colorectal cancer. *Cancer Res.* 2005, 65, 4562-4567.

39. Ishii, N.; Maier, D.; Merlo, A.; Tada, M.; Sawamura, Y.; Diserens, A.-C.; Van Meir, E. G. Frequent co-alterations of TP53, p16/CDKN2A, p14ARF, PTEN tumor suppressor genes in human glioma cell lines. *Brain Pathol.* 1999, 9, 469-479.
40. Itoh, T.; Takenawa, T. Phosphoinositide-binding domains. Functional units for temporal and spatial regulation of intracellular signaling. *Cell. Signal.* 2002, 14, 733-743.
41. Janssen, J. W. G.; Schleithoff, L.; Bartram, C. R.; Schulz, A. S. An oncogenic fusion product of the phosphatidylinositol 3-kinase p85b subunit and HUMORF8, a putative deubiquitinating enzyme. *Oncogene* 1998, 16, 1767-1772.
42. Jimenez, C.; Jones, D. R.; Rodriguez-Viciana, P.; Gonzalez-Garcia, A.; Leonardo, E.; Wennstrom, S.; Von Kobbe, C.; Toran, J. L.; R.-Borlado, L.; Calvo, V.; Copin, S. G.; Albar, J. P.; Gaspar, M. L.; Diez, E.; Marcos, M. A. R.; Downward, J.; Martinez-A, C.; Merida, I.; Carrera, A. C. Identification and characterization of a new oncogene derived from the regulatory subunit of phosphoinositide 3-kinase. *EMBO J.* 1998, 17, 743-753.
43. Jucker, M.; Sudel, K.; Horn, S.; Sickel, M.; Wegner, W.; Fiedler, W.; Feldman, R. A. Expression of a mutated form of the p85a regulatory subunit of phosphatidylinositol 3-kinase in a Hodgkin's lymphoma-derived cell line (CO). *Leukemia* 2002, 16, 894-901.
44. Kang, S.; Bader, A. G.; Vogt, P. K. Phosphatidylinositol 3-kinase mutations identified in human cancer are oncogenic. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2005, 102, 802-807.
45. Kang, S.; Denley, A.; Vanhaesebroeck, B.; Vogt, P. K. Oncogenic transformation induced by the p110b, -g, and -d isoforms of class I phosphoinositide 3-kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006, 103, 1289-1294.
46. Katso, R.; Okkenhaug, K.; Ahmadi, K.; White, S.; Timms, J.; Waterfield, M. D. Cellular function of phosphoinositide 3-kinases: implications for development, immunity, homeostasis, and cancer. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2001, 17, 615-675.
47. Kim, A. H.; Khursigara, G.; Sun, X.; Franke, T. F.; Chao, M. V. Akt phosphorylates and negatively regulates apoptosis signal-regulating kinase 1. *Mol. Cell. Biol.* 2001, 21, 893-901.
48. Kim, D.; Dan, H. C.; Park, S.; Yang, L.; Liu, Q.; Kaneko, S.; Ning, J.; He, L.; Yang, H.; Sun, M.; Nicosia, S. V.; Cheng, J. Q. AKT/PKB signaling mechanisms in cancer and chemoresistance. *Front. Biosci.* 2005, 10, 975-987.

49. Klippel, A.; Kavanaugh, W. M.; Pot, D.; Williams, L. T. A specific product of phosphatidylinositol 3-kinase directly activates the protein kinase Akt through its pleckstrin homology domain. *Mol. Cell. Biol.* 1997, 17, 338-44.
50. Kodaki, T.; Woscholski, R.; Hallberg, B.; Rodriguez-Viciano, P.; Downward, J.; Parker, P. J. The activation of phosphatidylinositol 3-kinase by Ras. *Curr. Biol.* 1994, 4, 798-806.
51. Kops, G. J. P. L.; De Ruiter, N. D.; De Vries-Smits, A. M. M.; Powell, D. R.; Bos, J. L.; Burgering, B. M. T. Direct control of the Forkhead transcription factor AFX by protein kinase B. *Nature* 1999, 398, 630-634.
52. Lee, J. T., Jr.; Steelman, L. S.; McCubrey, J. A. Phosphatidylinositol 3'-Kinase Activation Leads to Multidrug Resistance Protein-1 Expression and Subsequent Chemoresistance in Advanced Prostate Cancer Cells. *Cancer Res.* 2004, 64, 8397-8404.
53. Lee, J. W.; Soung, Y. H.; Kim, S. Y.; Lee, H. W.; Park, W. S.; Nam, S. W.; Kim, S. H.; Lee, J. Y.; Yoo, N. J.; Lee, S. H. PIK3CA gene is frequently mutated in breast carcinomas and hepatocellular carcinomas. *Oncogene* 2005, 24, 1477-1480.
54. Lemmon, M. A. Phosphoinositide recognition domains. *Traffic* 2003, 4, 201-213.
55. Levine, D. A.; Bogomolny, F.; Yee, C. J.; Lash, A.; Barakat, R. R.; Borgen, P. I.; Boyd, J. Frequent Mutation of the PIK3CA Gene in Ovarian and Breast Cancers. *Clin. Cancer Res.* 2005, 11, 2875-2878.
56. Li, J.; Yen, C.; Liaw, D.; Podsypanina, K.; Bose, S.; Wang, S. I.; Puc, J.; Miliaresis, C.; Rodgers, L.; McCombie, R.; Bigner, S. H.; Giovanella, B. C.; Ittmann, M.; Tycko, B.; Hibshoosh, H.; Wigler, M. H.; Parsons, R. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science* 1997, 275, 1943-1947.
57. Li, V. S. W.; Wong, C. W.; Chan, T. L.; Chan, A. S. W.; Zhao, W.; Chu, K.-M.; So, S.; Chen, X.; Yuen, S. T.; Leung, S. Y. Mutations of PIK3CA in gastric adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2005, 5, 29.
58. Liao, Y.; Hung, M.-C. Regulation of the activity of p38 mitogen-activated protein kinase by Akt in cancer and adenoviral protein E1A-mediated sensitization to apoptosis. *Mol. Cell. Biol.* 2003, 23, 6836-6848.
59. Lopez-Illasaca, M.; Li, W.; Uren, A.; Yu, J.-c.; Kazlauskas, A.; Gutkind, J. S.; Heidaran, M. A. Requirement of phosphatidylinositol-3 kinase for activation of JNK/SAPKs by PDGF. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997, 232, 273-277.

60. Ma, Y.-Y.; Wei, S.-J.; Lin, Y.-C.; Lung, J.-C.; Chang, T.-C.; Whang-Peng, J.; Liu, J. M.; Yang, D.-M.; Yang, W. K.; Shen, C.-Y. PIK3CA as an oncogene in cervical cancer. *Oncogene* 2000, 19, 2739-2744.
61. Mayo, L. D.; Dixon, J. E.; Durden, D. L.; Tonks, N. K.; Donner, D. B. PTEN protects p53 from Mdm2 and sensitizes cancer cells to chemotherapy. *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 5484-5489.
62. Momand, J.; Wu, H.-H.; Dasgupta, G. MDM2 - master regulator of the p53 tumor suppressor protein. *Gene* 2000, 242, 15-29.
63. Motti, M. L.; De Marco, C.; Califano, D.; Fusco, A.; Viglietto, G. Akt-dependent T198 phosphorylation of cyclin-dependent kinase inhibitor p27kip1 in breast cancer. *Cell Cycle* 2004, 3, 1074-1080.
64. Myers, M. P.; Pass, I.; Batty, I. H.; Van Der Kaay, J.; Stolarov, J. P.; Hemmings, B. A.; Wigler, M. H.; Downes, C. P.; Tonks, N. K. The lipid phosphatase activity of PTEN is critical for its tumor suppressor function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1998, 95, 13513-13518.
65. Nagata, Y.; Lan, K.-H.; Zhou, X.; Tan, M.; Esteva, F. J.; Sahin, A. A.; Klos, K. S.; Li, P.; Monia, B. P.; Nguyen, N. T.; Hortobagyi, G. N.; Hung, M.-C.; Yu, D. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell* 2004, 6, 117-127.
66. Naito, A. T.; Akazawa, H.; Takano, H.; Minamino, T.; Nagai, T.; Aburatani, H.; Komuro, I. Phosphatidylinositol 3-Kinase-Akt Pathway Plays a Critical Role in Early Cardiomyogenesis by Regulating Canonical Wnt Signaling. *Circ. Res.* 2005, 97, 144-151.
67. Oda, K.; Stokoe, D.; Taketani, Y.; McCormick, F. High Frequency of Coexistent Mutations of PIK3CA and PTEN Genes in Endometrial Carcinoma. *Cancer Res.* 2005, 65, 10669-10673.
68. Ogawara, Y.; Kishishita, S.; Obata, T.; Isazawa, Y.; Suzuki, T.; Tanaka, K.; Masuyama, N.; Gotoh, Y. Akt enhances Mdm2-mediated ubiquitination and degradation of p53. *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 21843-21850.
69. Olson, J. M.; Hallahan, A. R. p38 MAP kinase: a convergence point in cancer therapy. *Trends Mol. Med.* 2004, 10, 125-129.
70. Osaki, M.; Oshimura, M.; Ito, H. PI3K-Akt pathway: Its functions and alterations in human cancer. *Apoptosis* 2004, 9, 667-676.

71. Pastorino, J. G.; Tafani, M.; Farber, J. L. Tumor necrosis factor induces phosphorylation and translocation of BAD through a phosphatidylinositide-3-OH kinase-dependent pathway. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 19411-19416.
72. Pendaries, C.; Tronchere, H.; Plantavid, M.; Payrastre, B. Phosphoinositide signaling disorders in human diseases. *FEBS Lett.* 2003, 546, 25-31.
73. Phillips, W. A.; St. Clair, F.; Munday, A. D.; Thomas, R. J. S.; Mitchell, C. A. Increased levels of phosphatidylinositol 3-kinase activity in colorectal tumors. *Cancer* 1998, 83, 41-47.
74. Philp, A. J.; Campbell, I. G.; Leet, C.; Vincan, E.; Rockman, S. P.; Whitehead, R. H.; Thomas, R. J. S.; Phillips, W. A. The phosphatidylinositol 3'-kinase p85a gene is an oncogene in human ovarian and colon tumors. *Cancer Res.* 2001, 61, 7426-7429.
75. Powis, G.; Bonjouklian, R.; Berggren, M. M.; Gallegos, A.; Abraham, R.; Ashendel, C.; Zalkow, L.; Matter, W. F.; Dodge, J. Wortmannin, a potent and selective inhibitor of phosphatidylinositol-3-kinase. *Cancer Res.* 1994, 54, 2419-23.
76. Pu, P.; Kang, C.; Zhang, Z.; Liu, X.; Jiang, H. Downregulation of PIK3CB by siRNA suppresses malignant glioma cell growth in vitro and in vivo. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2006, 5, 271-280.
77. Rahimi, N.; Tremblay, E.; Elliott, B. Phosphatidylinositol 3-kinase activity is required for hepatocyte growth factor-induced mitogenic signals in epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 24850-24855.
78. Roche, S.; Downward, J.; Raynal, P.; Courtneidge, S. A. A function for phosphatidylinositol 3-kinase b (p85a-p110b) in fibroblasts during mitogenesis: requirement for insulin- and lysophosphatidic acid-mediated signal transduction. *Mol. Cell. Biol.* 1998, 18, 7119-7129.
79. Roche, S.; Koegl, M.; Courtneidge, S. A. The phosphatidylinositol 3-kinase a is required for DNA synthesis induced by some, but not all, growth factors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1994, 91, 9185-9.
80. Romashkova, J. A.; Makarov, S. S. Nf-kB is a target of Akt in anti-apoptotic PDGF signaling. *Nature* 1999, 401, 86-90.
81. Saal, L. H.; Holm, K.; Maurer, M.; Memeo, L.; Su, T.; Wang, X.; Yu, J. S.; Malmstroem, P.-O.; Mansukhani, M.; Enoksson, J.; Hibshoosh, H.; Borg, A.; Parsons, R. PIK3CA mutations correlate with hormone receptors, node metastasis, and ERBB2, and

are mutually exclusive with PTEN loss in human breast carcinoma. *Cancer Res.* 2005, 65, 2554-2559.

82. Samuels, Y.; Diaz, L. A., Jr.; Schmidt-Kittler, O.; Cummins, J. M.; DeLong, L.; Cheong, I.; Rago, C.; Huso, D. L.; Lengauer, C.; Kinzler, K. W.; Vogelstein, B.; Velculescu, V. E. Mutant PIK3CA promotes cell growth and invasion of human cancer cells. *Cancer Cell* 2005, 7, 561-573.

83. Samuels, Y.; Ericson, K. Oncogenic PI3K and its role in cancer. *Curr. Opin. Oncol.* 2006, 18, 77-82.

84. Samuels, Y.; Wang, Z.; Bardelli, A.; Silliman, N.; Ptak, J.; Szabo, S.; Yan, H.; Gazdar, A.; Powell, S. M.; Riggins, G. J.; Willson, J. K. V.; Markowitz, S.; Kinzler, K. W.; Vogelstein, B.; Velculescu, V. E. Brevia: High frequency of mutations of the PIK3Ca gene in human cancers. *Science* 2004, 304, 554.

85. Scheid, M. P.; Marignani, P. A.; Woodgett, J. R. Multiple phosphoinositide 3-kinase-dependent steps in activation of protein kinase B. *Mol. Cell. Biol.* 2002, 22, 6247-6260.

86. Schultz, R. M.; Merriman, R. L.; Andis, S. L.; Bonjouklian, R.; Grindey, G. B.; Rutherford, P. G.; Gallegos, A.; Massey, K.; Powis, G. In vitro and in vivo antitumor activity of the phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor, wortmannin. *Anticancer Res.* 1995, 15, 1135-9.

87. Segrelles, C.; Moral, M.; Lara, M. F.; Ruiz, S.; Santos, M.; Leis, H.; Garcia-Escudero, R.; Martinez-Cruz, A. B.; Martinez-Palacio, J.; Hernandez, P.; Ballestin, C.; Paramio, J. M. Molecular determinants of Akt-induced keratinocyte transformation. *Oncogene* 2006, 25, 1174-1185.

88. Sekimoto, T.; Fukumoto, M.; Yoneda, Y. 14-3-3 suppresses the nuclear localization of threonine 157-phosphorylated p27Kip1. *EMBO J.* 2004, 23, 1934-1942.

89. Semba, S.; Itoh, N.; Ito, M.; Youssef, E. M.; Harada, M.; Moriya, T.; Kimura, W.; Yamakawa, M. Down-regulation of PIK3CG catalytic subunit of phosphatidylinositol 3-OH kinase by CpG hypermethylation in human colorectal carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2002, 8, 3824-3831.

90. Shayesteh, L.; Lu, Y.; Kuo, W.-L.; Baldocchi, R.; Godfrey, T.; Collins, C.; Pinkel, D.; Powell, B.; Mills, G. B.; Gray, J. W. PIK3CA is implicated as an oncogene in ovarian cancer. *Nat. Genet.* 1999, 21, 99-102.

91. Shekar, S. C.; Wu, H.; Fu, Z.; Yip, S.-C.; Nagajyothi; Cahill, S. M.; Girvin, M. E.; Backer, J. M. Mechanism of Constitutive Phosphoinositide 3-Kinase Activation by Oncogenic Mutants of the p85 Regulatory Subunit. *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 27850-27855.
92. Stahl, J. M.; Cheung, M.; Sharma, A.; Trivedi, N. R.; Shanmugam, S.; Robertson, G. P. Loss of PTEN Promotes Tumor Development in Malignant Melanoma. *Cancer Res.* 2003, 63, 2881-2890.
93. Stambolic, V.; Suzuki, A.; De La Pompa, J. L.; Brothers, G. M.; Mirtsos, C.; Sasaki, T.; Ruland, J.; Penninger, J. M.; Siderovski, D. P.; Mak, T. W. Negative regulation of PKB/Akt-Dependent cell survival by the tumor suppressor PTEN. *Cell* 1998, 95, 29-39.
94. Stauffer, F.; Holzer, P.; Garcia-Echeverria, C. Blocking the PI3K/PKB pathway in tumor cells. *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents* 2005, 5, 449-462.
95. Steck, P. A.; Pershouse, M. A.; Jasser, S. A.; Yung, W. K. A.; Lin, H.; Ligon, A. H.; Langford, L. A.; Baumgard, M. L.; Hattier, T.; Davis, T.; Frye, C.; Hu, R.; Swedlund, B.; Teng, D. H. F.; Tavtigian, S. V. Identification of a candidate tumor suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nat. Genet.* 1997, 15, 356-362.
96. Stein, R. C.; Waterfield, M. D. PI3-kinase inhibition: a target for drug development? *Mol. Med. Today* 2000, 6, 347-358.
97. Stephens, L.; Williams, R.; Hawkins, P. Phosphoinositide 3-kinases as drug targets in cancer. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2005, 5, 357-365.
98. Su, J. D.; Mayo, L. D.; Donner, D. B.; Durden, D. L. PTEN and Phosphatidylinositol 3'-Kinase Inhibitors Up-Regulate p53 and Block Tumor-induced Angiogenesis: Evidence for an Effect on the Tumor and Endothelial Compartment. *Cancer Res.* 2003, 63, 3585-3592.
99. Tanaka, M.; Grossman, H. B. In vivo gene therapy of human bladder cancer with PTEN suppresses tumor growth, downregulates phosphorylated Akt, and increases sensitivity to doxorubicin. *Gene Ther.* 2003, 10, 1636-1642.
100. Tang, E. D.; Nunez, G.; Barr, F. G.; Guan, K.-L. Negative regulation of the forkhead transcription factor FKHR by Akt. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 16741-16746.
101. Taylor, V.; Wong, M.; Brandts, C.; Reilly, L.; Dean, N. M.; Cowser, L. M.; Moodie, S.; Stokoe, D. 5' Phospholipid phosphatase SHIP-2 causes protein kinase B

inactivation and cell cycle arrest in glioblastoma cells. *Mol. Cell. Biol.* 2000, 20, 6860-6871.

102. Toker, A. Phosphoinositides and signal transduction. *Cell. Mol. Life Sci.* 2002, 59, 761-779.

103. Traer, C. J.; Foster, F. M.; Abraham, S. M.; Fry, M. J. Are class II phosphoinositide 3-kinases potential targets for anticancer therapies? *Bull. Cancer (Paris)*. 2006, 93, E53-8.

104. Vanhaesebroeck, B.; Leever, S. J.; Ahmadi, K.; Timms, J.; Katso, R.; Driscoll, P. C.; Woscholski, R.; Parker, P. J.; Waterfield, M. D. Synthesis and function of 3-phosphorylated inositol lipids. *Annu. Rev. Biochem.* 2001, 70, 535-602.

105. Vanhaesebroeck, B.; Waterfield, M. D. Signaling by Distinct Classes of Phosphoinositide 3-Kinases. *Exp. Cell Res.* 1999, 253, 239-254.

106. Vivanco, I.; Sawyers, C. L. The phosphatidylinositol 3-Kinase-AKT pathway in human cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2002, 2, 489-501.

107. Wang, Y.; Helland, A.; Holm, R.; Kristensen Gunnar, B.; Borresen-Dale, A.-L. PIK3CA mutations in advanced ovarian carcinomas. *Hum. Mutat.* 2005, 25, 322.

108. West, K. A.; Castillo, S. S.; Dennis, P. A. Activation of the PI3K/Akt pathway and chemotherapeutic resistance. *Drug Resist. Update.* 2002, 5, 234-48.

109. Whyte, D. B.; Holbeck, S. L. Correlation of PIK3Ca mutations with gene expression and drug sensitivity in NCI-60 cell lines. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006, 340, 469-475.

110. Wilker, E.; Lu, J.; Rho, O.; Carbajal, S.; Beltran, L.; DiGiovanni, J. Role of PI3K/Akt signaling in insulin-like growth factor-1 (IGF-1) skin tumor promotion. *Mol. Carcinog.* 2005, 44, 137-145.

111. Workman, P. Inhibiting the phosphoinositide 3-kinase pathway for cancer treatment. *Biochem. Soc. Trans.* 2004, 32, 393-396.

112. Wu, G.; Xing, M.; Mambo, E.; Huang, X.; Liu, J.; Guo, Z.; Chatterjee, A.; Goldenberg, D.; Gollin, S. M.; Sukumar, S.; Trink, B.; Sidransky, D. Somatic mutation and gain of copy number of PIK3CA in human breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2005, 7, R609-R616.

113. Wymann, M. P.; Sozzani, S.; Altruda, F.; Mantovani, A.; Hirsch, E. Lipids on the move: phosphoinositide 3-kinases in leukocyte function. *Immunol. Today* 2000, 21, 260-264.

114. Yap, D. B.; Hsieh, J. K.; Lu, X. Mdm2 inhibits the apoptotic function of p53 mainly by targeting it for degradation. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 37296-302.
115. Yuan, Z.-q.; Feldman, R. I.; Sussman, G. E.; Coppola, D.; Nicosia, S. V.; Cheng, J. Q. AKT2 Inhibition of Cisplatin-induced JNK/p38 and Bax Activation by Phosphorylation of ASK1: Implication of AKT2 in Chemoresistance. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 23432-23440.
116. Zhao, H.; Dupont, J.; Yakar, S.; Karas, M.; LeRoith, D. PTEN inhibits cell proliferation and induces apoptosis by downregulating cell surface IGF-IR expression in prostate cancer cells. *Oncogene* 2004, 23, 786-794.
117. Zhao, J. J.; Cheng, H.; Jia, S.; Wang, L.; Gjoerup, O. V.; Mikami, A.; Roberts, T. M. The p110a isoform of PI3K is essential for proper growth factor signaling and oncogenic transformation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006, 103, 16296-300.
118. Zhou, B. P.; Liao, Y.; Xia, W.; Spohn, B.; Lee, M.-H.; Hung, M.-C. Cytoplasmic localization of p21Cip1/WAF1 by Akt-induced phosphorylation in HER-2/neu-overexpressing cells. *Nat. Cell Biol.* 2001, 3, 245-252.

Ссылки

- 1A. Kenkre VP, Kahl BS. *Curr Hematol Malig Rep* 2012; 7: 216-220
- 2A. Iyengar S et al. *Blood* 2013; [Epub ahead of print]
- 3A. Liu N et al. Poster 4476 presented at the 101st Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Washington DC, USA, April 17-21, 2010
- 4A. Ziegelbauer K et al. *Br J Pharmacol* 2005; 145: 178-192
- 5A. Puri KD, Gold MR. *Front Immunol* 2012; 3: 256
- 6A. Patnaik A et al. Poster 3704 presented at the 54th ASH Annual meeting and exposition, Atlanta, Georgia, USA, December 8-11, 2012
- 7A. Chou TC. *Pharmacol Rev* 2006; 58: 621-681

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамида или его физиологически приемлемой соли или гидрата в качестве отдельного действующего вещества для получения лекарственного средства для лечения или профилактики неходжкинской лимфомы (НХЛ), причем неходжкинская лимфома (НХЛ) выбрана из лимфомы терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной, индолентной или агрессивной неходжкинской лимфомы (НХЛ).

2. Применение фармацевтической композиции, содержащей в эффективном количестве 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамид или его физиологически приемлемую соль или гидрат, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики неходжкинской лимфомы (НХЛ), причем неходжкинская лимфома (НХЛ) выбрана из лимфомы терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной, индолентной или агрессивной неходжкинской лимфомы (НХЛ).

3. Применение по п.1 или 2, отличающееся тем, что неходжкинская лимфома (НХЛ) выбрана из фолликулярной лимфомы (ФЛ), хронической лимфоцитарной лейкемии (ХЛЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ),

трансформированной лимфомы (ТЛ) или периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ).

4. Применение по одному из пп.1-3, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамид.

5. Применение по одному из пп.1-3, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамид дигидрохлорид.

6. Применение фармацевтической композиции, которая содержит в эффективном количестве в качестве действующего вещества 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамид или его физиологически приемлемую соль или гидрат, для лечения или профилактики неходжкинской лимфомы (НХЛ), причем неходжкинская лимфома (НХЛ) выбрана из лимфомы терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной, индолентной или агрессивной неходжкинской лимфомы (НХЛ).

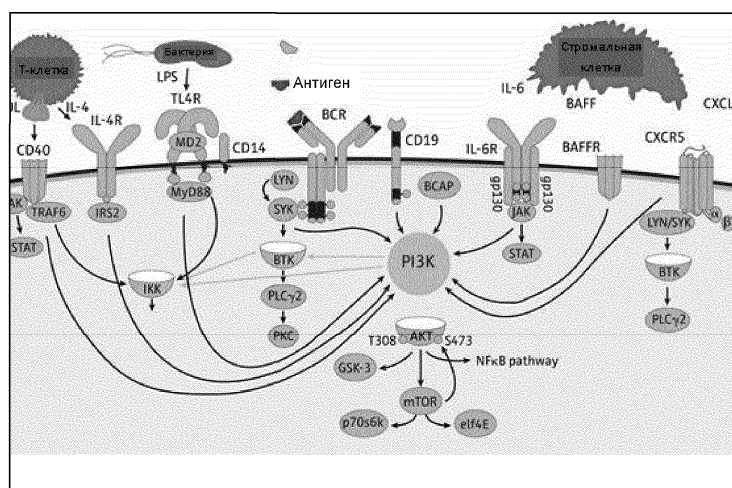
7. Применение по п.6, отличающееся тем, что неходжкинская лимфома (НХЛ) выбрана из фолликулярной лимфомы (ФЛ), хронической лимфоцитарной лейкемии (ХЛЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), трансформированной лимфомы (ТЛ) или периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ).

8. Применение 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамид или его физиологически приемлемой соли или гидрата для лечения или профилактики неходжкинской лимфомы (НХЛ), причем неходжкинская лимфома (НХЛ) выбрана из лимфомы терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной, индолентной или агрессивной неходжкинской лимфомы (НХЛ).

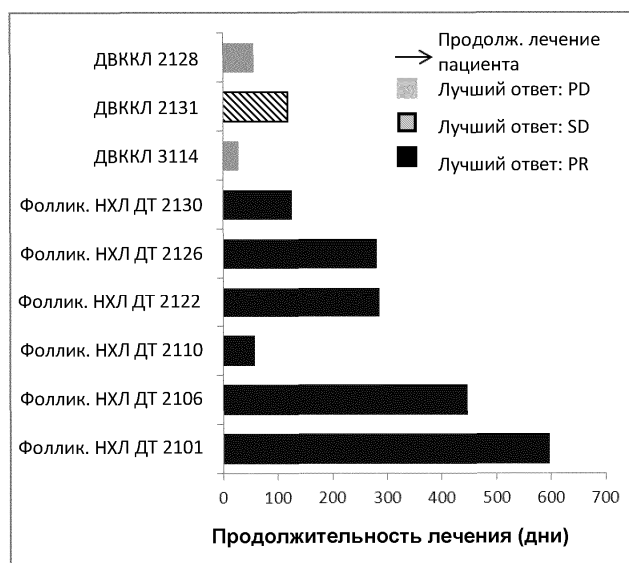
9. Применение по п.8, отличающееся тем, что неходжкинская лимфома (НХЛ) выбрана из фолликулярной лимфомы (ФЛ), хронической лимфоцитарной лейкемии (ХЛЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), трансформированной лимфомы (ТЛ) или периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ).

10. Применение 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамид или его физиологически приемлемой соли или гидрата в качестве пан-PI3K ингибитора для лечения или профилактики неходжкинской лимфомы (НХЛ), причем неходжкинская лимфома (НХЛ) выбрана из лимфомы терапии первой линии, второй линии, рецидивной, рефрактерной, индолентной или агрессивной неходжкинской лимфомы (НХЛ).

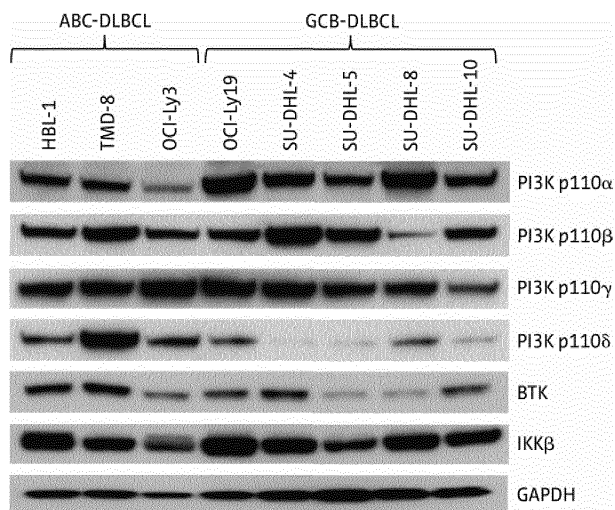
11. Применение по п.10, отличающееся тем, что неходжкинская лимфома (НХЛ) выбрана из фолликулярной лимфомы (ФЛ), хронической лимфоцитарной лейкемии (ХЛЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), трансформированной лимфомы (ТЛ) или периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ).



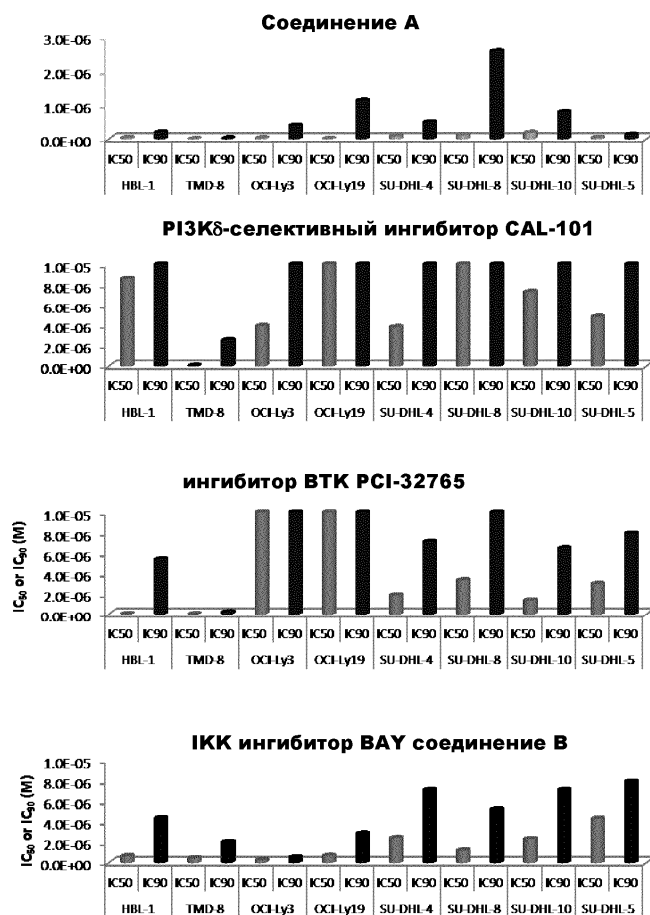
Фиг. 1
Нацеливание PI3K для лечения НХЛ



Фиг. 2
Активность соединения А у больных, страдающих НХЛ

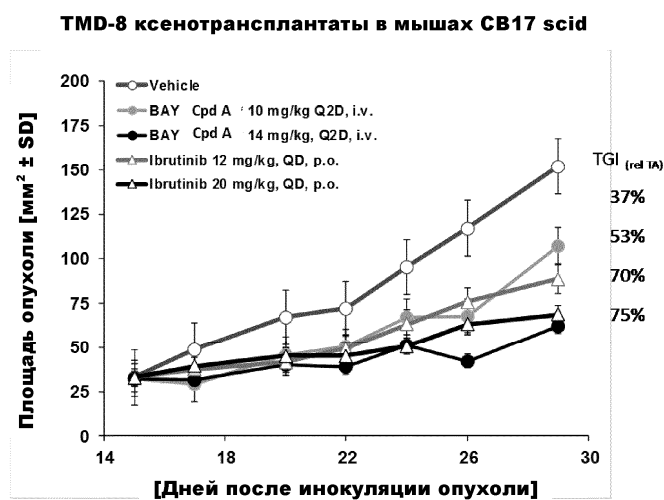


Фиг. 3
Дифференциальная экспрессия изоформ PI3K, BTK и IKK в клеточных линиях ДВККЛ



Фиг. 4

Дифференциальный антипролиферативный профиль пан-PI3K ингибитора соединение А, PI3Kδ-селективного ингибитора GS-1101, ВТК ингибитора ибрутиниба и IKK ингибитора BAY соединение В в клеточных линиях ДВККЛ $>1,0E-05$ (M)

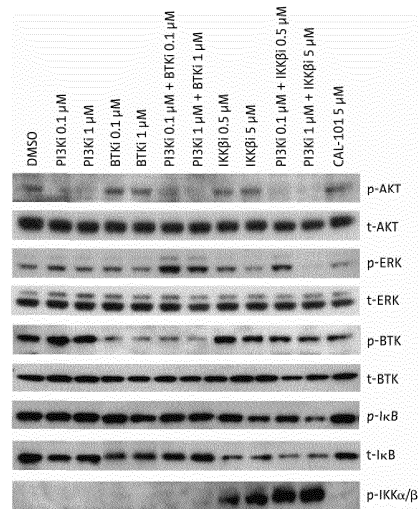


Фиг. 5

Эффективность in vivo соединения А и ибрутиниба в TMD-8 ксенотрансплантатной модели в мышах CB17 scid

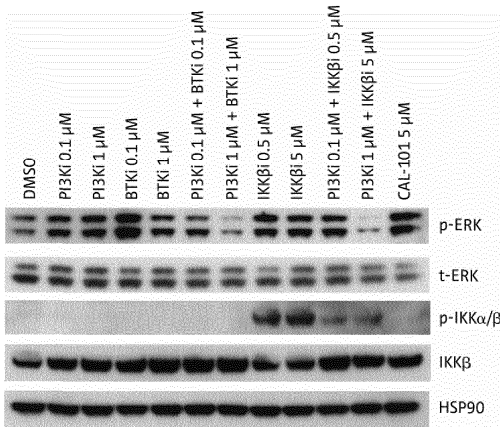


Фиг. 6А
Эффект PI3K ингибитора соединение А в комбинации с ВТК ингибитором ибрутинибом или ИКК ингибитором BAY соединение В в клеточных линиях ДВККЛ



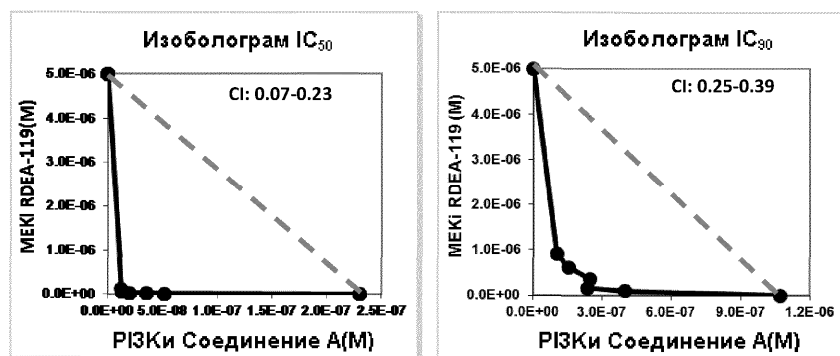
PI3Ki: BAY Соединение А, ВТКи: Ибрутиниб, ИККи: BAY Соединение В, CAL-101: GS-1101

Фиг. 6В



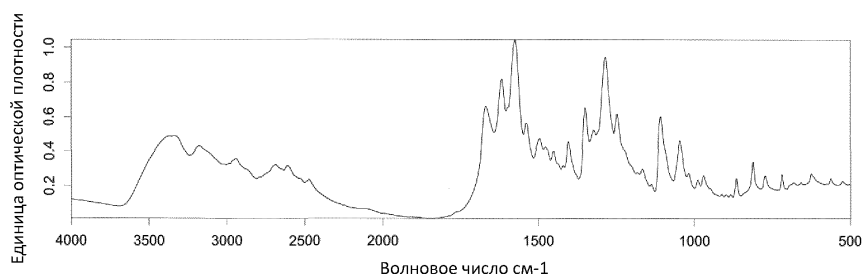
PI3Ki: BAY Соединение А, ВТКи: Ибрутиниб, ИККи: BAY Соединение В, CAL-101: GS-1101

Фиг. 6С



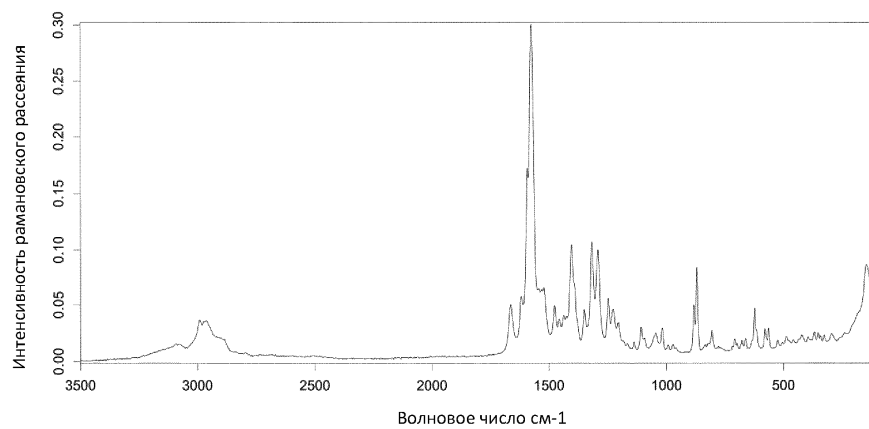
Фиг. 6D

ИК спектр соединения А



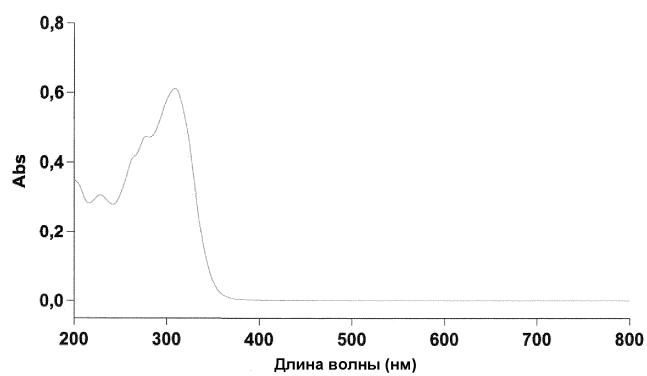
Фиг. 7

Спектр Рамана соединения А

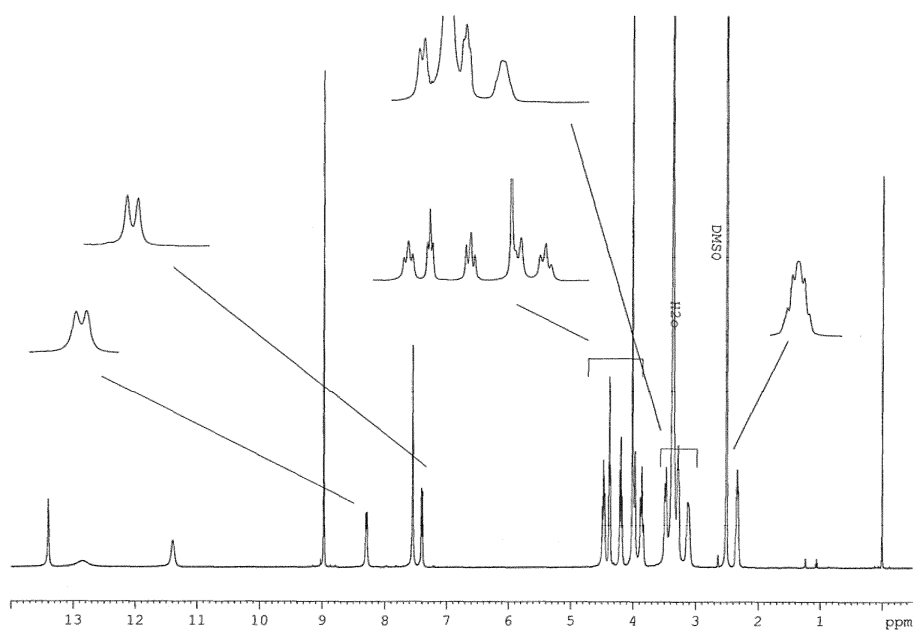


Фиг. 8

Спектр УФ/видимой области соединения А

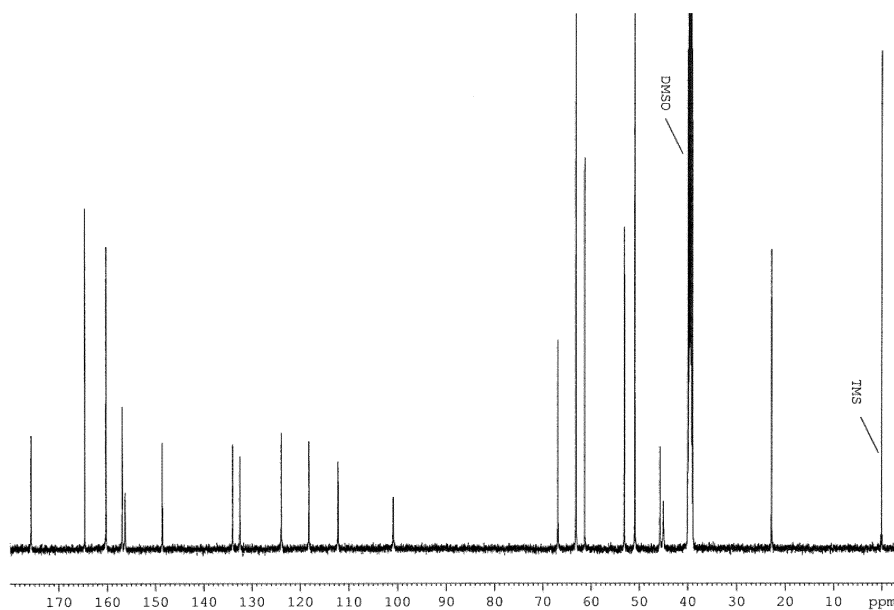


Фиг. 9

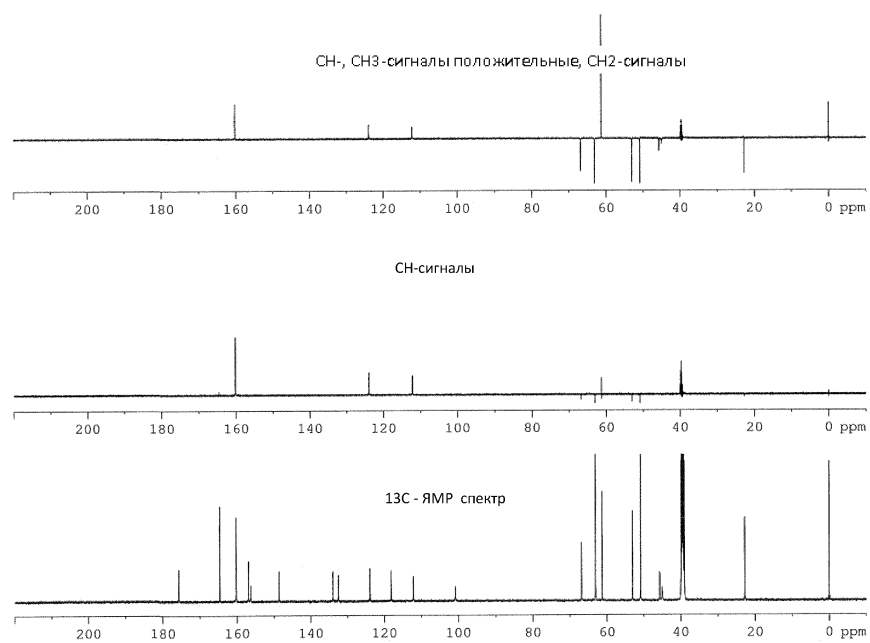


Фиг. 10

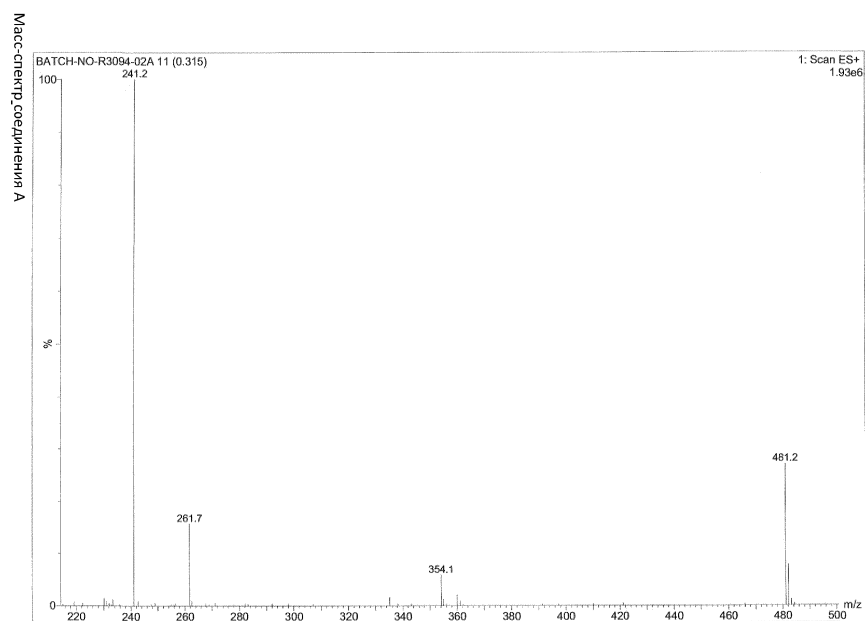
 ^1H -ЯМР-спектр соединения А



Фиг. 11
 ^{13}C -ЯМР-спектр соединения А



Фиг. 12
 ^{13}C -ЯМР-спектр соединения А



Фиг. 13

