



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **114177** (13) **C2**
(51) МПК (2017.01)
A61K 31/517 (2006.01)
G01N 33/48 (2006.01)
A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2013 12764	(72) Винахідник(и):	Лю Ніншу (DE), Шнайдер Клаудіа (DE)
(22) Дата подання заявки:	29.03.2012	(73) Власник(и):	БАЙЕР ІНТЕЛЛЕКТУАЛ ПРОПЕРТІ ГМБХ, Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim am Rhein, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.05.2017	(74) Представник:	Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	11161142.2	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2008/070150 A1, 12.06.2008 WO 2004/005481 A2, 15.01.2004 WO 02/069896 A2, 12.09.2002 WO 2009/126172 A1, 15.10.2009 US 2009/275040 A1, 05.11.2009 TORBETT NEIL E ET AL, "A chemical screen in diverse breast cancer cell lines reveals genetic enhancers and suppressors of sensitivity to PI3K isoform-selective inhibition", BIOCHEMICAL JOURNAL, (200810), vol. 415, no. Part 1, PAGE 97 - 110, XP002674479
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	05.04.2011		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.02.2014, Бюл.№ 3		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.05.2017, Бюл.№ 9		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/EP2012/055595, 29.03.2012		

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ЗАМІЩЕНИХ 2,3-ДИГІДРОІМІДАЗО[1,2-с]ХІНАЗОЛІНІВ**(57) Реферат:**

Винахід стосується комбінації 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-іл-пропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксаміду і одного або декількох інших активних компонентів, вибраних із групи, яка включає: Вcl інгібітор, який являє собою АВТ-737, або інгібітор mTOR шляху, який являє собою Рапаміцин (Сиролімус), для застосування для лікування або профілактики набряково-інфільтративного раку молочної залози, раку молочної залози з потрійним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивного раку молочної залози, гормон-рецепторопозитивного раку молочної залози.

UA 114177 C2

Даний винахід стосується:

- застосування 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінової сполуки, або фармацевтичної композиції, яка містить цю сполуку, як єдиний активний засіб, або комбінації а) вказаної сполуки або фармацевтичної композиції, яка містить вказану сполуку й б) одного або декількох додаткових активних компонентів, для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики злоякісного новоутворення, наприклад, раку молочної залози, який класифікований на декілька підтипів у клініці, таких як гормон рецепторопозитивний рак молочної залози, Her2 рецепторопозитивний рак молочної залози, рак молочної залози з потрібним негативним фенотипом і набряково-інфільтративний рак молочної залози, як єдиний засіб або в комбінації з одним або декількома іншими активними компонентами;

- комбінації а) вказаної сполуки й б) одного або декількох додаткових активних компонентів;

- фармацевтичної композиції, яка містить вказану сполуку як єдиний активний засіб для лікування злоякісного новоутворення;

- фармацевтичної композиції, яка містить комбінацію а) вказаної сполуки й б) одного або декількох додаткових компонентів;

- застосування біомаркерів, задіяних у модифікацію Bcl експресії, експресії та/або активації HER сімейства, PIK3CA передачі сигналів та/ або втрати PTEN для передбачення чутливості та/або стійкості пацієнта зі злоякісним новоутворенням до вказаної сполуки й забезпечення логічно обґрунтованої синергетичної комбінації, як визначено в даній заявці, для підвищення чутливості та/або подолання резистентності;

i

- способу визначення рівня компонента одного або декількох Bcl експресії, експресії та/або активації HER сімейства, PIK3CA передачі сигналів та/ або втрати PTEN.

Передумови створення винаходу

За останні десятиліття концепція розробки протиракових лікарських засобів, які націлені на атипово активні протеїнкінази, привела до великих досягнень. Додатково до дій протеїнкіназ, ліпідкінази також відіграють важливу роль у створенні надзвичайно важливих регуляторних вторинних месенджерів. Сімейство PI3K ліпідкіназ генерує 3'-фосфатидилінозитолі, які зв'язуються з і активують різні клітинні мішені, ініціюючи різноманітні каскади передачі сигналів (Vanhaesebroeck та ін., 2001; Toker, 2002; Pendaries та ін., 2003; Downes та ін., 2005). Ці каскади в остаточному підсумку індукують зміни різноманітних клітинних процесів, включаючи проліферацію клітин, виживання клітин, диференціацію, переміщення везикул, міграцію, і хемотаксис.

PI3K можуть бути розділені на три різні класи на основі відмінностей як у структурі, так і в перевагах для субстратів. У той час як представники класу II сімейства PI3K залучені в регуляцію росту пухлини (Brown і Shepard, 2001; Traer та ін., 2006), основні дослідження були сконцентровані на ферментах класу I і їх ролі при злоякісному новоутворенні (Vivanco і Sawyers, 2002; Workman, 2004; Chen та ін., 2005; Hennessey та ін., 2005; Stauffer та ін., 2005; Stephens та ін., 2005; Cully та ін., 2006).

Клас I PI3K звичайно розділяють на два індивідуальні підкласи на основі відмінностей у складі білкової субодиниці. Клас IA PI3K складається з каталітичної p110 каталітичної субодиниці (p110 α , p110 β або p110 γ) гетеродимеризований із представником сімейства p85 регуляторної субодиниці. На відміну від цього, каталітична субодиниця (p110 γ) класу IB PI3K гетеродимеризується з іншою p101 регуляторною субодиницею (огляд Vanhaesebroeck і Waterfield, 1999; Funaki та ін., 2000; Katso та ін., 2001). С-кінцева ділянка цих білків містить каталітичний домен, який має віддалену гомологію до протеїнкіназ. PI3K γ структура подібна до класу IA p110s, але відсутній N-кінцевий p85 зв'язувальний сайт (Domin і Waterfield, 1997). Незважаючи на подібність у загальній структурі, гомологія між каталітичними p110 субодиницями від низької до помірної. Найвища гомологія між PI3K ізоформами представлена в кіназній кишені домену кінази.

Ізоформи класу I PI3K зв'язані з активованими рецепторними тирозинкіназами (RTK) (включаючи PDGFR, EGFR, VEGFR, IGF1-R, c-kit, CSF-R і Met), рецепторами цитокінів, GPCR, інтегринами, або з тирозин-фосфорилованими адаптерними білками (такими як Grb2, Cbl, IRS-1 або Gab1), за допомогою їх p85 регуляторних субодиниць, що приводить до стимуляції активності ліпідкінази. Було показано, що активація активності ліпідкінази p110 β і p110 γ відбувається у відповідь на зв'язування з активованими формами онкогену gas (Kodaki ітдр., 1994). Фактично, для онкогенної активності цих ізоформ може знадобитися зв'язування з gas (Kang та ін., 2006). На відміну від цього, p110 α і p110 δ ізоформи проявляють онкогенну активність незалежно від зв'язування gas, за допомогою конститутивної активації Akt.

Клас I PI3K каталізує перетворення PI(4,5)P₂ [PIP₂] в PI(3,4,5)P₃ [PIP₃]. Продукція PIP₃ за

допомогою PI3K впливає на різні процеси передачі сигналів, які регулюють і координують біологічні кінцеві точки проліферації клітин, виживання клітин, диференціації й міграції клітин. PIP₃ зв'язується за допомогою плекстрин-гомолгії (PH) домен-вмісних білків, включаючи фосфатидилінозитол-залежну кіназу, PDK1 і Akt прото-онкогенний продукт, локалізуючи ці білки в ділянках активної передачі сигналів і також безпосередньо сприяючи їх активації (Klippel та ін., 1997; Fleming та ін., 2000; Itoh і Takenawa, 2002; Lemmon, 2003). Ця колокалізація PDK1 з Akt сприяє фосфорилуванню й активації Akt. Карбокси-кінцеве фосфорилування Akt на Ser⁴⁷³ стимулює фосфорилування Thr³⁰⁸ на Akt активаційній петлі (Chan і Tsichlis, 2001; Hodgekinson та ін., 2002; Scheid та ін., 2002; Hresko та ін., 2003). При активації, Akt фосфорилує і регулює різні регуляторні кінази каскадів реакції, які безпосередньо впливають на проходження клітинного циклу й виживання клітин.

Багато ефектів активації Akt опосередковують шляхом її негативної регуляції каскаду реакцій, які впливають на виживання клітин і які звичайно розрегульовані при злоякісному новоутворенні. Akt сприяє виживанню пухлинних клітин шляхом регуляції компонентів апоптозу й компонентів клітинного циклу. Akt є однією з декількох кіназ, які фосфорилують і інактивують про-апоптотичні BAD білки (del Paso та ін., 1997; Pastorino та ін., 1999). Akt також може сприяти виживанню клітин шляхом блокування цитохром С-залежної активації каспази шляхом фосфорилування каспази 9 на Ser¹⁹⁶ (Cardone та ін., 1998).

Akt впливає на транскрипцію генів на декількох рівнях. Akt-опосередковане фосфорилування MDM2 E3 убіквітин лігази на Ser¹⁶⁶ і Ser¹⁸⁶ полегшує ядерний імпорт MDM2 і утворення і активацію комплексу убіквітин - лігази. Ядерний MDM2 націлює p53 пухлинний супресор для деградації, процес, який може бути блокований за допомогою LY294002 (Yar та ін., 2000; Otagawa та ін., 2002). Понижувальна регуляція p53 за допомогою MDM2 впливає на транскрипцію p53-регульованих про-апоптотичних генів (наприклад, Bax, Fas, PUMA і DR5), інгібітору клітинного циклу, p21^{Cip1}, і PTEN пухлинного супресору (Momand та ін., 2000; Hurr та ін., 2000; Mayo та ін., 2002; Su та ін., 2003). Аналогічно до цього, Akt-опосередковане фосфорилування транскрипційних факторів FKHR, FKHL і AFX сімейства Forkhead (Kops та ін., 1999; Tang та ін., 1999), полегшує їх зв'язування з 14-3-3 білками й експорт із ядра в цитозоль (Brunet та ін., 1999). Ця функціональна інактивація активності Forkhead також впливає на транскрипцію про-апоптотичних і про-ангіогенних генів, включаючи транскрипцію Fas ліганду (Siechomska та ін., 2003) Bim, представника про-апоптотичного сімейства Bcl-2 (Dijkers та ін., 2000), і антагоніста ангіопоетину-1 (Ang-1), Ang-2 (Daly та ін., 2004). Транскрипційні фактори сімейства Forkhead регулюють експресію інгібітору циклін-залежної кінази (Cdk) p27^{Kip1}. Дійсно, було показано, що PI3K інгібітори індукують експресію p27^{Kip1}, що приводить до інгібування Cdk1, зупинки клітинного циклу й апоптозу (Dijkers та ін., 2000). Описане, що Akt також фосфорилує p21^{Cip1} на Thr¹⁴⁵ і p27^{Kip1} на Thr¹⁵⁷, полегшуючи їх асоціацію з 14-3-3 білками, що приводить до ядерного експорту й утриманню в цитоплазмі, запобігаючи їх інгібуванню ядерними Cdk (Zhou та ін., 2001; Motti та ін., 2004; Sekimoto та ін., 2004). Додатково до цих ефектів, Akt фосфорилує IKK (Romashkova і Makarov, 1999), що приводить до фосфорилування й розкладання IκB і наступної ядерної транслокації NFκB, викликаючи експресію генів виживання, таких як IAP і Bcl-X_L.

PI3K/Akt шлях також зв'язаний із супресією апоптозу за допомогою в JNK і p38^{MAPK} MAP кіназ, які асоційовані з індукцією апоптозу. Припускають, що Akt пригнічує JNK і p38^{MAPK} передачу сигналів шляхом фосфорилування й інгібування двох JNK/p38 регуляторних кіназ, кінази, що регулює сигнал апоптозу 1 (ASK1) (Kim та ін., 2001; Liao і Hung, 2003; Yuan та ін., 2003), і кінази змішаного типу 3 (MLK3) (Lopez-illasaca та ін., 1997; Barthwal та ін., 2003; Figueroa та ін., 2003;). Індукція активності p38^{MAPK} спостерігається в пухлинах, які лікували за допомогою цитотоксичних засобів і необхідна для цих агентів для індукування клітинної загибелі (огляд Olson і Hallahan, 2004). Таким чином, інгібітори PI3K шляху можуть сприяти активностям спільно введених цитотоксичних лікарських засобів.

Додаткова роль для PI3K/Akt передачі сигналів включає регуляцію здійснення клітинного циклу шляхом модуляції активності кінази глікогенсинтази 3 (GSK3). Активність GSK3 підвищена в спочиваючих клітинах, де вона фосфорилує циклін D₁ на Ser²⁸⁶, націлюючи білок для убіквітинізації й розкладання (Diehl та ін., 1998) і блокуючи входження в S-фазу. Akt інгібує GSK3 активність шляхом фосфорилування на Ser⁹ (Cross та ін., 1995). Це приводить до підвищення рівнів цикліну D₁, який сприяє здійсненню клітинного циклу. Інгібування активності GSK3 також впливає на проліферацію клітин шляхом активації шляху передачі сигналів wnt/бета-катенін (Abbosh і Nephew, 2005; Naito та ін., 2005; Wilker та ін., 2005; Kim та ін., 2006; Segrelles та ін., 2006). Akt опосередковує фосфорилування GSK3, що приводить до стабілізації і ядерної локалізації білка бета-катенін, що, у свою чергу, приводить до підвищення експресії c-myc і

циклін D1, мішеней шляху бета-катенін /Tcf.

Незважаючи на те, що PI3K передача сигналів використовується багатьма системами передачі сигналів, зв'язаними як з онкогенами, так і з пухлинними супресорами, PI3K і її активність зв'язані безпосередньо зі злоякісним новоутворенням. Понадекспресія обох ізоформ p110α і p110β спостерігається в пухлинах сечового міхура й товстої кишки й клітинних лініях, і понадекспресія звичайно корелює з підвищеною активністю PI3K (Bénistant та ін., 2000). Понадекспресія p110α також описана в пухлинах яєчника й шийки матки й пухлинних клітинних лініях, а також у плоскоклітинних карциномах легень. Понадекспресія p110α у пухлинних лініях шийки матки і яєчників зв'язана з підвищеною активністю PI3K (Shayesteh та ін., 1999; Ma та ін., 2000). Підвищена активність PI3K спостерігається в колоректальних карциномах (Phillips та ін., 1998) і підвищена експресія спостерігається в карциномах молочної залози (Gershtein та ін., 1999).

Протягом останніх декількох років, у різних злоякісних новоутвореннях були ідентифіковані соматичні мутації в гені, що кодує p110α (PIK3CA). Дані, зібрані дотепер, свідчать про те, що PIK3CA мутована приблизно в 32 % випадків колоректального раку (Samuels та ін., 2004; Ikenoue та ін., 2005), 18-40 % випадку раку молочної залози (Bachman та ін., 2004; Campbell та ін., 2004; Levine та ін., 2005; Saal та ін., 2005; Wu та ін., 2005), 27 % гліобластом (Samuels та ін., 2004; Hartmann та ін., 2005; Gallia та ін., 2006), 25 % випадків раку шлунка (Byun та ін., 2003; Samuels та ін., 2004; Li та ін., 2005), 36 % печінковоклітинних карцином (Lee та ін., 2005), 4-12 % раку яєчника (Levine і др., 2005; Wang та ін., 2005), 4 % раку легень (Samuels та ін., 2004; Whyte і Holbeck, 2006), і аж до 40 % раку ендометрію (Oda та ін., 2005). PIK3CA мутації були описані в олігодендромі, астроцитомі, медулобластомі, а також пухлинах щитовидної залози (Broderick та ін., 2004; Garcia-rostan та ін., 2005). Відповідно до спостережуваної високої частоти мутацій, PIK3CA представляє собою один із двох найбільш часто мutowаних генів, зв'язаних зі злоякісним новоутворенням, іншим таким геном є K-ras. Більш ніж 80 % мутацій PIK3CA кластеризуються в межах двох ділянок білка, спіральному (E545K) і каталітичному (H1047R) доменах. При біохімічному аналізі й дослідженнях експресії білка було показано, що обидві мутації приводять до підвищеної конститутивної p110α каталітичної активності й фактично є онкогенними (Bader та ін., 2006; Kang та ін., 2005; Samuels та ін., 2005; Samuels і Ericson, 2006). Недавно було описано, що фібробласти ембріонів мишей з нокаутним PIK3CA були позбавлені нижчерозташованої передачі сигналів від різних рецепторів факторів росту (IGF-1, інсулін, PDGF, EGF), і були стійкі до трансформації різними онкогенними RTK (IGFR, EGFR дикого типу й соматичні активовані мутанти EGFR, Her2/Neu)(Zhao та ін., 2006).

У функціональних дослідженнях PI3K *in vivo* було показано, що опосередкована мiPHK нижчерозташована регуляція p110β інгібує як фосфорилування Akt, так і ріст клітин Hela у безшерстих мишей (Czauderna та ін., 2003). В аналогічних експериментах було показано, що опосередкована мiPHK нижчерозташована регуляція p110β інгібує ріст злоякісних гліомних клітин *in vitro* і *in vivo* (Pu та ін., 2006). Інгібування функції PI3K за допомогою домінують негативних p85 регуляторних субодиниць може блокувати мітогенез і трансформацію клітин (Huang та ін., 1996; Rahimi та ін., 1996). Також у різних злоякісних клітинах були ідентифіковано декілька соматичних мутацій у генах, що кодують p85α і p85β регуляторні субодиниці PI3K, які приводять до підвищеної активності ліпідкінази (Janssen та ін., 1998; Jimenez та ін., 1998; Philp та ін., 2001; Jucker та ін., 2002; Shekar та ін., 2005). Нейтралізуючі PI3K антитіла також блокують мутагенез і можуть індукувати апоптоз *in vitro* (Roche та ін., 1994; Roche та ін., 1998; Bénistant та ін., 2000). У контрольно-перевірочних дослідженнях *in vivo* з використанням PI3K інгібіторів LY294002 і вортманіну, було показано, що інгібування передачі сигналів за допомогою PI3K сповільнює ріст пухлини *in vivo* (Powis та ін., 1994; Shultz та ін., 1995; Semba та ін., 2002; Ihle та ін., 2004).

Понадекспресія активності класу I PI3K, або стимуляція їх активностей ліпідкіназ, асоційована з резистентністю як із цільовим (таким як іматиніб і трастузумаб) і цитотоксичним хіміотерапевтичним підходами, а також до променевої терапії (West та ін., 2002; Gupta та ін., 2003; Osaki та ін., 2004; Nagata та ін., 2004; Gottschalk та ін., 2005; Kim та ін., 2005). Також було показано, що активація PI3K приводить до експресії білка-1, резистентного до багатьох лікарських засобів (MRP-1), у клітинах раку передміхурової залози й наступної індукції резистентності до хіміотерапії (Lee та ін., 2004).

Важливість передачі сигналів за допомогою PI3K в пухлиногенезі додатково підкреслюється отриманими даними, згідно з якими PTEN пухлинний супресор, PI(3)P фосфатаза, є одним з найбільш часто інактивованих генів при злоякісних новоутвореннях у людей (Li та ін., 1997; Steck та ін., 1997; Ali та ін., 1999; Ishii та ін., 1999). PTEN дефосфорилує PI(3,4,5)P₃ до PI(4,5)P₂, у такий спосіб антагонізуючи PI3K-залежній передачі сигналів. Клітини, що містять

функціонально неактивний PTEN, мають підвищений рівні PIP₃, більш високі рівні активності PI3K передачі сигналів (Haas-kogan та ін., 1998; Myers та ін., 1998; Taylor та ін., 2000), підвищений проліферативний потенціал, і знижену чутливість до про-апоптотичних стимулів (Stambolic та ін., 1998). Відновлення функціонування PTEN пригнічує PI3K передачу сигналів (Taylor та ін., 2000), інгібує ріст клітин і повертає чутливість клітин до про-апоптотичних стимулів (Myers та ін., 1998; Zhao та ін., 2004). Аналогічно до цього, поновлення функціонування PTEN у пухлинах, у яких відсутня функціональна PTEN, інгібує ріст пухлини (Stahl та ін., 2003; Su та ін., 2003; Tanaka і Grossman, 2003) і сенсibiliзує клітини до цитотоксичних компонентів (Tanaka і Grossman, 2003).

Клас I сімейства PI3K, безсумнівно, відіграє важливу роль у регуляції різних шляхів передачі сигналів, які сприяють виживанню клітин і проліферації клітин, і активація їх ліпідкіназної активності значно сприяє розвитку злоякісних новоутворень у людей. Крім того, інгібування PI3K потенційно може обманути клітинні механізми, які лежать в основі резистентності до хіміотерапевтичних засобів. Таким чином, сильнодіючий інгібітор активностей класу I PI3K буде мати потенціал не тільки відносно інгібування росту пухлини, але також і сенсibiliзувати пухлинні клітини до про-апоптотичних стимулів *in vivo*.

Шляхи передачі сигналів, що мають походження з рецепторів хемоатрактантів, розглядаються як важливі мішені контролювання рухомості лейкоцитів при запальних захворюваннях. Спрямована міграція лейкоцитів контролюється хемоатрактантними факторами, які активують гетеротримерні GPCR і в такий спосіб запускають нижечерозташовані внутрішньоклітинні події. Передача сигналів за допомогою одного із цих шляхів, який приводить до мобілізації вільного Ca²⁺, перебудовує цитоскелету, і спрямованому руху, залежить від ліпід-похідних вторинних месенджерів, продукованих за допомогою активності PI3K (Wymann та ін., 2000; Stein і Waterfield, 2000).

PI3Kγ модулює базові рівні цамф і контролює скорочуваність у клітинах. Недавні дослідження свідчать про те, що зміни базових рівнів цамф сприяє підвищенню скорочуваності в мутантних мишей. Таким чином, у цьому дослідженні продемонстровано, що PI3Kγ інгібітори мають потенційні терапевтичні можливості при застійній серцевій недостатності, ішемії, легеневої гіпертонії, нирковій недостатності, гіпертрофії міокарда, атеросклерозі, тромбоемболії й діабеті.

Вважають, що PI3K інгібітори будуть блокувати передачу сигналів від GPCR і блокувати активацію різних імунних клітин, що викликає широкий протизапальний профіль із потенціалом для лікування запальних і імунорегуляторних захворювань, включаючи астму, atopічний дерматит, риніт, алергійні захворювання, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), септичний шок, захворювання суглобів, аутоімунні патології, такі як ревматоїдний артрит і дифузійний токсичний зоб, діабет, злоякісне новоутворення, порушення скорочувальної здатності міокарда, тромбоемболію й атеросклероз.

Рак молочної залози є захворюванням, поширеним в усьому світі, і в США ця хвороба є другою найбільш поширеною причиною смерті від злоякісного новоутворення в жінок. У приблизно 1 з 8 жінок у США (12 %) буде розвиватися інвазивний рак молочної залози протягом періоду життя. В 2010, припускають діагностувати приблизно 207 тисяч 90 нових випадків інвазивного раку молочної залози, поряд з 54 тис. 10 нових випадків неінвазивного раку молочної залози. Припускають, що близько 39 тис. 840 жінок помре в 2010 році від раку молочної залози. Варіанти класифікації й лікування звичайно ґрунтуються на стані рецептора. Трьома найбільш важливими в даній класифікації є рецептор естрогену (ER), рецептор прогестерону (PR), і HER2/neu. Клітини з або без цих рецепторів називаються ER позитивними (ER+), ER негативними (ER-), PR позитивними (PR+), PR негативними (PR-), HER2 позитивними (HER2+), і HER2 негативними (HER2-). Клітини, що не мають жодного із цих рецепторів, називаються базальноподібними або потрійними негативними. Останнім часом, у клініці також використовується класифікація на основі ДНК. Профілі специфічних ДНК мутацій або експресії генів ідентифіковані в злоякісних клітинах, ця класифікація може бути керівництвом для відбору лікування, або шляхом націлювання цих змін, або шляхом передбачення із ДНК профілю, які з ненацілених терапій будуть найбільш ефективними.

Було виявлено, що шлях PI3K/PTEN/AKT часто активований і/або мutowаний при раку молочної залози в людей, що сприяє розвитку й прогресуванню раку молочної залози, а також резистентності до лікарських засобів. У зв'язку з тим, що генетичні зміни PIK3CA і PTEN, а також активація шляху PI3K спостерігається практично при всіх підтипах раку молочної залози, таких як HER2 позитивний, гормон рецепторопозитивний, або рак молочної залози з потрійним негативним фенотипом, то надзвичайно важливим є визначення стратегії для розробки інгібіторів PI3K шляху при раку молочної залози. Таким чином, у даному винаході ідентифіковані

молекулярні маркери, які пророкують чутливість і/або резистентність пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями до PI3K інгібіторів, описаних у даній заявці. Крім того, даний винахід також стосується ідентифікації механізмів резистентності й, отже, забезпечує раціонально обґрунтовану синергетичну комбінацію для подолання резистентності.

5 Наскільки відомо заявникові, у відомому рівні техніки відсутні специфічні розкриття відносно того, що 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінові сполуки будуть ефективними для лікування або профілактики набряково-інфільтративного раку молочної залози, раку молочної залози з

10 потрібним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивного раку молочної залози, гормон рецепторопозитивного раку молочної залози.

15 Було виявлено, і це становить основу даного винаходу, що 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінові сполуки, як описано й визначено в даній заявці, проявляють сприятливий вплив для лікування або профілактики раку молочної залози, особливо набряково-інфільтративного раку молочної залози, раку молочної залози з потрібним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивного раку молочної залози, гормон рецепторопозитивного раку молочної залози.

20 Таким чином, відповідно до першого аспекту, даний винахід стосується застосування 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінових сполук, або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру, як єдиний активний засіб, або фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер, для приготування

лікарського засобу для лікування або профілактики злоякісного новоутворення, наприклад, раку молочної залози, особливо набряково-інфільтративного раку молочної залози, раку молочної залози з потрібним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивного раку молочної залози, гормон рецепторопозитивного раку молочної залози.

Відповідно до другого аспекту, даний винахід стосується комбінацій:

25 а) 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінової сполуки, або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру; і

б) одного або декількох додаткових активних компонентів, особливо активного компонента, вибраного з антиангіогенезного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, діуретичного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, анти-дисліпідемічного, протидіабетичного або противірусного засобу, більш переважно одного або декількох інших активних компонентів, вибраних із групи, яка

включає:
- Bcl інгібітор, такий як ABT-737, ABT-263 (Навітоклас), EM20-25, YC137, GX-015-070 (Обатоклас), Тетрокларин А, UCB-1350883, AT-101 ((-)-Госіпол), SPC-2004 (Бекланорсен), IG-105, WL-276, BI-97C1, I-VRL (Імуновіворелбін), DATS (Алітридин), CNDO-103 (Апогосіпол), D-G-3139 (Генасенс), Евотек, PIB-1402, EU-517;

- Bcl зв'язувальний пептид;

- Bcl міРНК, така як PNT-2258;

- олігонуклеотид антисмислової терапії, такий як BclKlex; і

40 - інгібітор mTOR шляху, такий як рапаміцин або аналог рапаміцину, такий як Рапаміцин (Сиролімус), Еверолімус (RAD-001, Афінитор), Зотаролімус (ABT-578, Ендеавор), Темісиролімус (CCI-779, Торизел), Рідафоролімус (AP-23576, МК-8669), TAFA-93, або інгібітор mTOR кінзи, такий як WYE-132, OSI-027, INK-128, OSI-027, AZD-2014, AZD-8055, CC-223, ABI-009, EXEL-3885, EXEL-4451, NV-128, OXA-01, PKI-402, SB-2015, WYE-354, KU-0063794, X-387, BEZ-235.

45 Відповідно до третього аспекту, даний винахід стосується фармацевтичних композицій, які містять 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінову сполуку, або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер, як єдиний активний засіб, для лікування злоякісного новоутворення, наприклад, раку молочної залози, особливо набряково-інфільтративного раку молочної залози, раку молочної залози з потрібним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивного раку молочної залози, гормон рецепторопозитивного раку молочної залози.

Відповідно до четвертого аспекту, даний винахід стосується фармацевтичних композицій, які містять комбінацію:

55 а) 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінової сполуки, або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру; і

б) одного або декількох додаткових активних компонентів, особливо активного компонента, вибраного з антиангіогенезного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, діуретичного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, анти-дисліпідемічного, протидіабетичного або противірусного засобу, більш переважно одного або декількох інших активних компонентів, вибраних із групи, яка

включає:

- Bcl інгібітор, такий як ABT-737, ABT-263 (Навітоклас), EM20-25, YC137, GX-015-070 (Обатоклас), Тетрокарцин А, UCB-1350883, AT-101 ((-)-Госіпол), SPC-2004 (Бекланорсен), IG-105, WL-276, BI-97C1, I-VRL (Імуновіворелбін), DATS (Алітридин), CNDO-103 (Апогосіпол), D-G-3139 (Генасенс), Евотек, PIB-1402, EU-517;

- Bcl зв'язувальний пептид;

- Bcl міРНК, така як PNT-2258;

- олігонуклеотид антисмислової терапії, такий як BclKlex; і

- інгібітор mTOR шляху, такий як рапаміцин або аналог рапаміцину, такий як Рапаміцин (Сиролімус), Еверолімус (RAD-001, Афінітор), Зотаролімус (ABT-578, Ендеавор), Темісиролімус (CCI-779, Торизел), Ридафоролімус (AP-23576, МК-8669), TAFA-93, або інгібітор mTOR кінази, такий як WYE-132, OSI-027, INK-128, OSI-027, AZD-2014, AZD-8055, CC-223, ABI-009, EXEL-3885, EXEL-4451, NV-128, OXA-01, PKI-402, SB-2015, WYE-354, KU-0063794, X-387, BEZ-235.

Відповідно до п'ятого аспекту, даний винахід стосується застосування комбінацій:

а) 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінової сполуки, або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру;

або фармацевтичної композиції, яка містить таку сполуку або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

і

б) одного або декількох додаткових активних компонентів, особливо активного компонента, вибраного з антиангіогенезного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, діуретичного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, анти-дисліпідемічного, протидіабетичного або противірусного засобу, більш переважно одного або декількох інших активних компонентів, вибраних із групи, яка включає:

- Bcl інгібітор, такий як ABT-737, ABT-263 (Навітоклас), EM20-25, YC137, GX-015-070 (Обатоклас), Тетрокарцин А, UCB-1350883, AT-101 ((-)-Госіпол), SPC-2004 (Бекланорсен), IG-105, WL-276, BI-97C1, I-VRL (Імуновіворелбін), DATS (Алітридин), CNDO-103 (Апогосіпол), D-G-3139 (Генасенс), Евотек, PIB-1402, EU-517;

- Bcl зв'язувальний пептид;

- Bcl міРНК, така як PNT-2258;

- олігонуклеотид антисмислової терапії, такий як BclKlex; і

- інгібітор mTOR шляху, такий як рапаміцин або аналог рапаміцину, такий як Рапаміцин (Сиролімус), Еверолімус (RAD-001, Афінітор), Зотаролімус (ABT-578, Ендеавор), Темісиролімус (CCI-779, Торизел), Ридафоролімус (AP-23576, МК-8669), TAFA-93, або інгібітор mTOR кінази, такий як WYE-132, OSI-027, INK-128, OSI-027, AZD-2014, AZD-8055, CC-223, ABI-009, EXEL-3885, EXEL-4451, NV-128, OXA-01, PKI-402, SB-2015, WYE-354, KU-0063794, X-387, BEZ-235;

для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики злоякісного новоутворення, наприклад, раку молочної залози, особливо запального раку молочної залози, раку молочної залози з потрійним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивного раку молочної залози, гормон рецепторопозитивного раку молочної залози.

Відповідно до шостого аспекту, даний винахід стосується застосування біомаркерів, задіяних у модифікацію Bcl експресії, експресії та/або активації HER сімейства, PIK3CA передачі сигналів та/або втрати PTEN для передбачення стійкості та/або резистентності пацієнта зі злоякісним новоутворенням, наприклад, раком молочної залози, особливо набряково-інфільтративним раком молочної залози, раком молочної залози з потрійним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивним раком молочної залози, гормон рецепторопозитивним раком молочної залози, до 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінової сполуки, як визначено в даній заявці, у такий спосіб забезпечуючи логічно обґрунтовану синергетичну комбінацію, як визначено в даній заявці, для подолання резистентності (стратифікація пацієнта).

Відповідно до сьомого аспекту, даний винахід стосується способу визначення рівня компонента одного або декількох Bcl експресії, експресії та/або активації HER сімейства, PIK3CA передачі сигналів та/або втрати PTEN, де:

- у вказаній Bcl експресії, вказаний компонент представляє собою Bcl, наприклад,

- у вказаній експресії та/або активації HER сімейства, PIK3CA передачі сигналів, вказаний компонент представляє собою EGF-R, наприклад, і

- у вказаній втраті PTEN, вказаний компонент представляє собою PTEN, наприклад.

Відповідно до переважного варіанта здійснення будь-якого з вищевказаних аспектів даного винаходу, вказаний рак молочної залози представляє собою набряково-інфільтративний рак

молочної залози.

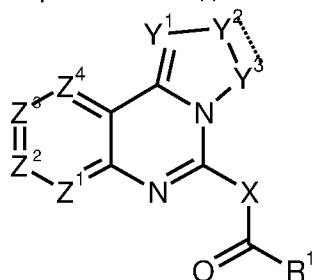
Відповідно до переважного варіанта здійснення будь-якого з вищевказаних аспектів даного винаходу, вказаний рак молочної залози представляє собою рак молочної залози з потрійним негативним фенотипом.

Відповідно до переважного варіанта здійснення будь-якого з вищевказаних аспектів даного винаходу, вказаний рак молочної залози представляє собою Her2 рецепторопозитивний рак молочної залози.

Відповідно до переважного варіанта здійснення будь-якого з вищевказаних аспектів даного винаходу, вказаний рак молочної залози представляє собою гормон рецепторопозитивний рак молочної залози.

Докладний опис винаходу

Перший аспект даного винаходу стосується застосування сполуки загальної формули (A):



(A)

у якій:

X представляє собою CR⁵R⁶ або NH;

Y¹ представляє собою CR³ або N;

хімічний зв'язок між Y²—Y³ представляє собою простий зв'язок або подвійний зв'язок,

за умови, що якщо Y²—Y³ представляє собою подвійний зв'язок, то Y² і Y³ незалежно

представляють собою CR⁴ або N, і

якщо Y²—Y³ представляє собою простий зв'язок, то Y² і Y³ незалежно представляють собою CR³R⁴ або NR⁴;

Z¹, Z², Z³ і Z⁴ незалежно представляють собою CH, CR² або N;

R¹ представляє собою арил, який необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних з R¹¹,

C₃₋₈ циклоалкіл, який необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних з R¹¹,

C₁₋₆ алкіл, необов'язково заміщений арилом, гетероарилом, C₁₋₆ алкоксиарилом, арилокси, гетероарилокси або одним або декількома галогенами,

C₁₋₆ алкокси, необов'язково заміщений карбокси, арилом, гетероарилом, C₁₋₆ алкоксиарилом, арилокси, гетероарилокси або одним або декількома галогенами,

або

3-х - 15-ти членне моно- або біциклічне гетероциклічне кільце, яке є насиченим або ненасиченим, і необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних з R¹¹, і містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних із групи, яка включає N, O і S,

де

R¹¹ представляє собою галоген, нітро, гідрокси, ціано, карбокси, аміно, N-(C₁₋₆алкіл)аміно, N-(гідроксиC₁₋₆алкіл)аміно, N, N-ди(C₁₋₆алкіл)аміно, N-(C₁₋₆ацил)аміно, N-(форміл)-N-(C₁₋₆алкіл)аміно, N-(C₁₋₆алкансульфоніл)аміно, N-(карбоксиC₁₋₆алкіл)-N-(C₁₋₆алкіл)аміно, N-(C₁₋₆алкоксикарбоніл)аміно, N-[N, N-ди(C₁₋₆алкіл)аміно метилен]аміно, N-[N, N-ди(C₁₋₆алкіл)аміно (C₁₋₆алкіл)метилен]аміно, N-[N, N-ди(C₁₋₆алкіл)аміно C₂₋₆алкеніл]аміно, амінокарбоніл, N-(C₁₋₆алкіл)амінокарбоніл, N, N-ди(C₁₋₆алкіл)амінокарбоніл, C₃₋₈циклоалкіл, C₁₋₆ алкілтіо, C₁₋₆ алкансульфоніл, сульфаміоїл, C₁₋₆алкоксикарбоніл,

N-ариламіно, де вказана арильна частина необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних з R¹⁰¹, N-(арил C₁₋₆алкіл)аміно, де вказана арильна частина необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних з R¹⁰¹, арил C₁₋₆алкоксикарбоніл, де вказана арильна частина необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних з R¹⁰¹,

C₁₋₆алкіл, необов'язково заміщений моно-, ди- або три- галогеном, аміно, N-(C₁₋₆алкіл)аміно або N, N-ди(C₁₋₆алкіл)аміно,

C₁₋₆алкокси, необов'язково заміщений моно-, ди- або три- галогеном, N-(C₁₋₆алкіл)сульфонамідом, або N-(арил)сульфонамідом,

або

5-ти - 7-ми членне насичене або ненасичене кільце, яке має від 1 до 3 гетероатомів, вибраних із групи, яка включає O, S і N, і необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних з

R¹⁰¹

де

R¹⁰¹ представляє собою галоген, карбокси, аміно, N-(C₁₋₆ алкіл)аміно, N, N-ди(C₁₋₆алкіл)аміно, амінокарбоніл, N-(C₁₋₆алкіл)амінокарбоніл, N, N-ди(C₁₋₆алкіл)амінокарбоніл, піридил,

5

C₁₋₆ алкіл, необов'язково заміщений ціано або моно- ди- або три- галогеном,

і

C₁₋₆алкокси, необов'язково заміщений ціано, карбокси, аміно, N-(C₁₋₆ алкіл)аміно, N, N-ди(C₁₋₆алкіл)аміно, амінокарбоніл, N-(C₁₋₆алкіл)амінокарбоніл, N, N-ди(C₁₋₆алкіл)амінокарбоніл або моно-, ди- або три- галогеном;

10

R² представляє собою гідрокси, галоген, нітро, ціано, аміно, N-(C₁₋₆алкіл)аміно, N, N-ди(C₁₋₆алкіл)аміно, N-(гідроксиC₁₋₆алкіл)аміно, N-(гідроксиC₁₋₆алкіл)-N-(C₁₋₆алкіл)аміно, C₁₋₆ ацилокси, аміноC₁₋₆ ацилокси, C₂₋₆алкеніл, арил,

5-ти - 7-ми членне насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, яке має від 1 до 3 гетероатомів, вибраних із групи, яка включає O, S і N, і необов'язково заміщене

15

гідрокси, C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкокси, оксо, аміно, аміно C₁₋₆алкіл, N-(C₁₋₆алкіл)аміно, N, N-ди(C₁₋₆алкіл)аміно, N-(C₁₋₆ ацил)аміно, N-(C₁₋₆алкіл)карбоніламіно, фенілом, феніл C₁₋₆ алкілом, карбокси, C₁₋₆алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, N-(C₁₋₆алкіл)амінокарбонілом, або N, N-ди(C₁₋₆алкіл)аміно, -C(O)- R²⁰

20

де

R²⁰ представляє собою C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкокси, аміно, N-(C₁₋₆алкіл)аміно, N, N-ди(C₁₋₆алкіл)аміно, N-(C₁₋₆ ацил)аміно, або 5-ти - 7-ми членне насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, яке має від 1 до 3 гетероатомів, вибраних із групи, яка включає O, S і N, і необов'язково заміщене C₁₋₆ алкілом, C₁₋₆ алкокси, оксо, аміно, N-(C₁₋₆алкіл)аміно, N, N-ди(C₁₋₆алкіл)аміно, N-(C₁₋₆ ацил)аміно, фенілом, або бензилом,

25

C₁₋₆ алкіл, необов'язково заміщений R²¹,

або

C₁₋₆ алкокси, необов'язково заміщений R²¹,

30

де

R²¹ представляє собою ціано, моно-, ди або три- галоген, гідрокси, аміно, N-(C₁₋₆алкіл)аміно, N, N-ди(C₁₋₆алкіл)аміно, N-(гідроксиC₁₋₆ алкіл) аміно, N-(галофенілC₁₋₆ алкіл) аміно, аміно C₂₋₆ алкіленіл, C₁₋₆ алкокси, гідроксиC₁₋₆ алкокси, -C(O)- R²⁰¹, -NHC(O)- R²⁰¹, C₃₋₈циклоалкіл, ізоіндоліно, фталімідил, 2-оксо-1,3-оксазолідиніл, арил або 5-ти або 6-ти членне насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, яке має від 1 до 4 гетероатомів, вибраних із групи, яка включає O, S і N, і необов'язково заміщене гідрокси, C₁₋₆ алкілом, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкоксикарбоніл, гідроксиC₁₋₆ алкокси, оксо, аміно, аміноC₁₋₆алкілом, N-(C₁₋₆алкіл)аміно, N, N-ди(C₁₋₆алкіл)аміно, N-(C₁₋₆ ацил)аміно, або бензилом,

35

де

R²⁰¹ представляє собою гідрокси, аміно, N-(C₁₋₆алкіл)аміно, N, N-ди(C₁₋₆алкіл)аміно, N-(галофенілC₁₋₆ алкіл) аміно, C₁₋₆алкіл, аміноC₁₋₆ алкіл, аміноC₂₋₆ алкіленіл, C₁₋₆ алкокси, 5-ти або 6-ти членне насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, яке має від 1 до 4 гетероатомів, вибраних із групи, яка включає O, S і N, і необов'язково заміщене гідрокси, C₁₋₆ алкілом, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкоксикарбонілом, гідроксиC₁₋₆ алкокси, оксо, аміно, N-(C₁₋₆алкіл)аміно, N, N-ди(C₁₋₆алкіл)аміно, N-(C₁₋₆ ацил)аміно або бензилом;

45

R³ представляє собою водень, галоген, амінокарбоніл, або C₁₋₆ алкіл, необов'язково заміщений арил C₁₋₆ алкокси або моно-, ди- або три- галогеном;

R⁴ представляє собою водень або C₁₋₆ алкіл;

R⁵ представляє собою водень або C₁₋₆ алкіл; і

50

R⁶ представляє собою галоген, водень або C₁₋₆ алкіл,

або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру,

як єдиний активний засіб,

або комбінацій:

а) такої 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінової сполуки, або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру; і

55

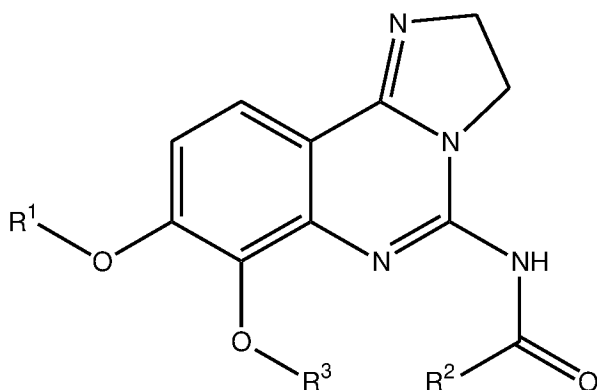
б) одного або декількох додаткових активних компонентів, особливо активного компонента, вибраного з антиангіогенезного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, діуретичного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, анти-дисліпідемічного, протидіабетичного або протівірусного засобу, більш переважно одного або декількох інших активних компонентів, вибраних із групи, яка

60

включає:

- Bcl інгібітор, такий як ABT-737, ABT-263 (Навітоклакс), EM20-25, YC137, GX-015-070 (Обатоклакс), Тетрокарцин А, UCB-1350883, AT-101 ((-)-Госіпол), SPC-2004 (Бекланорсен), IG-105, WL-276, BI-97C1, I-VRL (Імуновіворелбін), DATS (Алітридин), CNDO-103 (Апогосіпол), D-G-3139 (Генасенс), Евотек, PIB-1402, EU-517;
- Bcl зв'язувальний пептид;
- Bcl міРНК, така як PNT-2258;
- олігонуклеотид антисмислової терапії, такий як BclKlex; і
- інгібітор mTOR шляху, такий як рапаміцин або аналог рапаміцину, такий як Рапаміцин (Сиролімус), Еверолімус (RAD-001, Афінітор), Зотаролімус (ABT-578, Ендеавор), Темісиролімус (CCI-779, Торизел), Рідафоролімус (AP-23576, МК-8669), TAFA-93, або інгібітор mTOR кінази, такий як WYE-132, OSI-027, INK-128, OSI-027, AZD-2014, AZD-8055, CC-223, ABI-009, EXEL-3885, EXEL-4451, NV-128, OXA-01, PKI-402, SB-2015, WYE-354, KU-0063794, X-387, BEZ-235;
- або фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,
- або фармацевтичних композицій, які містять такі комбінації, для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики злоякісного новоутворення, наприклад, раку молочної залози, особливо набряково-інфільтративного раку молочної залози, раку молочної залози з потрійним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивного раку молочної залози, гормон рецепторопозитивного раку молочної залози.
- У переважному варіанті здійснення вищевказаного першого аспекту, даний винахід стосується застосування сполуки, вибраної з наступного переліку, або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру,
- як єдиний активний засіб,
- або комбінацій:
 - а) такої 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінової сполуки, або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру; і
 - б) одного або декількох додаткових активних компонентів, особливо активного компонента, вибраного з антиангіогенезного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, діуретичного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, анти-дисліпідемічного, протидіабетичного або противірусного засобу, більш переважно одного або декількох інших активних компонентів, вибраних із групи, яка включає:
 - Bcl інгібітор, такий як ABT-737, ABT-263 (Навітоклакс), EM20-25, YC137, GX-015-070 (Обатоклакс), Тетрокарцин А, UCB-1350883, AT-101 ((-)-Госіпол), SPC-2004 (Бекланорсен), IG-105, WL-276, BI-97C1, I-VRL (Імуновіворелбін), DATS (Алітридин), CNDO-103 (Апогосіпол), D-G-3139 (Генасенс), Евотек, PIB-1402, EU-517;
 - Bcl зв'язувальний пептид;
 - Bcl міРНК, така як PNT-2258;
 - олігонуклеотид антисмислової терапії, такий як BclKlex; і
 - інгібітор mTOR шляху, такий як рапаміцин або аналог рапаміцину, такий як Рапаміцин (Сиролімус), Еверолімус (RAD-001, Афінітор), Зотаролімус (ABT-578, Ендеавор), Темісиролімус (CCI-779, Торизел), Рідафоролімус (AP-23576, МК-8669), TAFA-93, або інгібітор mTOR кінази, такий як WYE-132, OSI-027, INK-128, OSI-027, AZD-2014, AZD-8055, CC-223, ABI-009, EXEL-3885, EXEL-4451, NV-128, OXA-01, PKI-402, SB-2015, WYE-354, KU-0063794, X-387, BEZ-235;
 - або фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,
 - або фармацевтичних композицій, які містять такі комбінації для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики злоякісного новоутворення, наприклад, раку молочної залози, особливо набряково-інфільтративного раку молочної залози, раку молочної залози з потрійним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивного раку молочної залози, гормон рецепторопозитивного раку молочної залози:
 - N-(7,8-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;
 - 2-(7, 8-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1-піридин-3-ілетиленол;
 - N-(7, 8-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід;
 - 6-(ацетамідо)-N-(7,8-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;
 - N-{5-[2-(7,8-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1-гідроксивініл]піридин-2-іл}ацетамід;

2-({5-[2-гідрокси-2-піридин-3-ілвініл]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-8-іл}окси)-N, N-диметилацетамід;
 2-[7-метокси-8-(тетрагідро-2H-піран-2-ілметокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1-піридин-3-ілетиленол;
 5 2-[8-(2-гідроксіетокси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1-піридин-3-ілетиленол;
 ({5-[2-гідрокси-2-піридин-3-ілвініл]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-8-іл}окси)оцтова кислота;
 4-({5-[2-гідрокси-2-піридин-3-ілвініл]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-8-іл}окси)бутанова кислота;
 10 ({5-[2-гідрокси-2-піридин-3-ілвініл]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-8-іл}окси)ацетонітрил;
 2-[7-метокси-8-(2H-тетразол-5-ілметокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1-піридин-3-ілетиленол;
 15 2-[7-метокси-8-(4-морфолін-4-іл-4-оксобутокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1-піридин-3-ілетиленол;
 5-[1-гідрокси-2-(8-морфолін-4-іл-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)вініл]піридин-3-ол;
 N-(2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-5-гідроксинікотинамід;
 6-(ацетамідо)-N-(7,9-диметокси-8-метил-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;
 20 N-(8,9-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-5-гідроксинікотинамід;
 5-гідрокси-N-(7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;
 N-(7,8-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-5-[(4-метоксибензил)окси]нікотинамід;
 N-(7,8-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-5-гідроксинікотинамід;
 25 5-гідрокси-N-[8-(трифторметил)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 N-{8-[3-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)пропокси]-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл}нікотинамід;
 N-(7-бром-8-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;
 6-аміно-N-(8-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;
 30 1-(1H-бензимидазол-5-іл)-2-(8,9-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)етиленол;
 2-(8,9-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1-(2,4-диметил-1,3-тіазол-5-іл)етиленол;
 N-(9-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
 N-(8-бром-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;
 35 N-(8-бром-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
 N-(8-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
 N-(8-метил-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
 N-[8-(трифторметил)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
 N-(7-фтор-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
 40 N-(7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;
 N-(8-хлор-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
 6-(ацетамідо)-N-(8-морфолін-4-іл-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;
 1-(1H-бензимидазол-5-іл)-2-(8-морфолін-4-іл-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)етиленол;
 N-{5-[1-гідрокси-2-(8-морфолін-4-іл-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)вініл]піридин-2-іл}ацетамід;
 45 6-метил-N-(8-морфолін-4-іл-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;
 1-(1H-бензимидазол-5-іл)-2-[8-(4-метилпіперазин-1-іл)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]етиленол;
 N-(2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-карбоксамід;
 50 N-(7,8-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-карбоксамід;
 N-[7-(трифторметил)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
 N-(7,9-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
 N-{5-[2-(7,9-диметокси-8-метил-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1-гідроксिवініл]піридин-2-іл}ацетамід;
 55 N-{5-[2-(7-бром-9-метил-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1-гідроксिवініл]піридин-2-іл}ацетамід; і
 2-(8,9-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1-піридин-3-ілетиленол;
 Інший варіант здійснення даного винаходу охоплює застосування сполуки, що має формулу
 60 (I):



(I)

або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру, у якій:

R¹ представляє собою $-(CH_2)_n-(CHR^4)-(CH_2)_m-N(R^5)(R^{5'})$;5 R² представляє собою гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 R⁶ групами;R³ представляє собою алкіл або циклоалкіл;R⁴ представляє собою водень, гідрокси або алкокси; і

R⁵ і R^{5'} можуть бути однаковими або різними і представляють собою незалежно, водень, алкіл, циклоалкілалкіл, або алкоксилалкіл або R⁵ і R^{5'} можуть разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворювати 3-7 членне азотвмісне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить

10 принаймні один додатковий гетероатом, вибраний з кисню, азоту або сірки, і яке необов'язково може бути заміщене 1 або декількома R^{6''} групами, або R⁴ і R⁵ можуть разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворювати 5-6 членне азотвмісне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить 1 або декілька атомів азоту, кисню або сірки і яке необов'язково може бути заміщене 1

15 або декількома R^{6''} групами;

у кожному випадку R⁶ може бути однаковим або різним і незалежно представляє собою галоген, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклічне кільце, гетероцикліалкіл, алкіл-OR⁷, алкіл-SR⁷, алкіл-N(R⁷)(R^{7''}), алкіл-COR⁷, -CN, -COOR⁷, -CON(R⁷)(R^{7''}), -OR⁷, -SR⁷, -N(R⁷)(R^{7''}), або -NR⁷COR⁷ кожний з яких необов'язково може бути заміщений 1 або декількома R⁸ групами;

у кожному випадку R^{6''} може бути однаковим або різним і незалежно представляє собою алкіл, циклоалкілалкіл, або алкіл-OR⁷;

у кожному випадку R⁷ і R^{7''} може бути однаковим або різним і незалежно представляє собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, циклоалкеніл, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероциклічне кільце, гетероцикліалкіл, або гетероарилалкіл;

у кожному випадку R⁸ незалежно представляє собою нітро, гідрокси, ціано, форміл, ацетил, галоген, аміно, алкіл, алкокси, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, циклоалкеніл, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероциклічне кільце, гетероцикліалкіл, або гетероарилалкіл;

n представляє собою ціле число від 1-4 і m представляє собою ціле число від 0-4 за умови, що коли R⁴ і R⁵ разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворюють 5-6 членне азотвмісне кільце, то n+m ≤ 4;

або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру,

як єдиний активний засіб,

або комбінацій:

35 а) такої 2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолінової сполуки, або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру; і

б) одного або декількох додаткових активних компонентів, особливо активного компонента, вибраного з антиангіогенезного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, діуретичного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, анти-дисліпідемічного, протидіабетичного або противірусного засобу, більш переважно одного або декількох інших активних компонентів, вибраних із групи, яка включає:

45 - Bcl інгібітор, такий як ABT-737, ABT-263 (Навітоклас), EM20-25, YC137, GX-015-070 (Обатоклас), Тетрокарцин А, UCB-1350883, AT-101 ((-)-Госіпол), SPC-2004 (Бекланорсен), IG-105, WL-276, BI-97C1, I-VRL (Імуновіворелбін), DATS (Алітридин), CNDO-103 (Апогосіпол), D-G-3139 (Генасенс), Евотек, PIB-1402, EU-517;

- Bcl зв'язувальний пептид;

- Bcl міРНК, така як PNT-2258;

- олігонуклеотид антисмислової терапії, такий як BclKlex; і

- інгібітор mTOR шляху, такий як рапаміцин або аналог рапаміцину, такий як Рапаміцин (Сиролімум), Еверолімум (RAD-001, Афінітор), Зотаролімум (ABT-578, Ендеавор), Темісиролімум (CCI-779, Торизел), Рідафоролімум (AP-23576, МК-8669), TAFA-93, або інгібітор mTOR кінази, такий як WYE-132, OSI-027, INK-128, OSI-027, AZD-2014, AZD-8055, CC-223, ABI-009, EXEL-3885, EXEL-4451, NV-128, OXA-01, PKI-402, SB-2015, WYE-354, KU-0063794, X-387, BEZ-235;

або фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

або фармацевтичних композицій, які містять такі комбінації,

для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики злоякісного новоутворення, наприклад, раку молочної залози, особливо набряково-інфільтративного раку молочної залози, раку молочної залози з потрійним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивного раку молочної залози, гормон рецепторопозитивного раку молочної залози.

У переважному варіанті здійснення, винахід охоплює застосування сполуки формули (I), де R^2 представляє собою азотвмісний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 R^6 групами, або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру, як єдиний активний засіб,

або комбінацій:

а) такої 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінової сполуки, або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру; і

б) одного або декількох додаткових активних компонентів, особливо активного компонента, вибраного з антиангіогенезного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, діуретичного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, анти-дисліпідемічного, протидіабетичного або протівірусного засобу, більш переважно одного або декількох інших активних компонентів, вибраних із групи, яка включає:

- Bcl інгібітор, такий як ABT-737, ABT-263 (Навітоклас), EM20-25, YC137, GX-015-070 (Обатоклас), Тетракарцин А, UCB-1350883, AT-101 ((-)-Госіпол), SPC-2004 (Бекланорсен), IG-105, WL-276, BI-97C1, I-VRL (Імуновіворелбін), DATS (Алітридин), CNDO-103 (Апогосіпол), D-G-3139 (Генасенс), Евотек, PIB-1402, EU-517;

- Bcl зв'язувальний пептид;

- Bcl міРНК, така як PNT-2258;

- олігонуклеотид антисмислової терапії, такий як BclKlex; і

- інгібітор mTOR шляху, такий як рапаміцин або аналог рапаміцину, такий як Рапаміцин (Сиролімум), Еверолімум (RAD-001, Афінітор), Зотаролімум (ABT-578, Ендеавор), Темісиролімум (CCI-779, Торизел), Рідафоролімум (AP-23576, МК-8669), TAFA-93, або інгібітор mTOR кінази, такий як WYE-132, OSI-027, INK-128, OSI-027, AZD-2014, AZD-8055, CC-223, ABI-009, EXEL-3885, EXEL-4451, NV-128, OXA-01, PKI-402, SB-2015, WYE-354, KU-0063794, X-387, BEZ-235; або фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

або фармацевтичних композицій, які містять такі комбінації,

для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики злоякісного новоутворення, наприклад, раку молочної залози, особливо набряково-інфільтративного раку молочної залози, раку молочної залози з потрійним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивного раку молочної залози, гормон рецепторопозитивного раку молочної залози.

В іншому переважному варіанті здійснення, винахід охоплює застосування сполуки формули (I), де R^5 і $R^{5'}$ незалежно представляють собою алкіл,

або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру,

як єдиний активний засіб,

або комбінацій:

а) такої 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінової сполуки, або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру; і

б) одного або декількох додаткових активних компонентів, особливо активного компонента, вибраного з антиангіогенезного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, діуретичного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, анти-дисліпідемічного, протидіабетичного або протівірусного засобу, більш переважно одного або декількох інших активних компонентів, вибраних із групи, яка включає:

- Bcl інгібітор, такий як ABT-737, ABT-263 (Навітоклас), EM20-25, YC137, GX-015-070

(Обатоклак), Тетракарцин А, UCB-1350883, AT-101 ((-)-Госіпол), SPC-2004 (Бекланорсен), IG-105, WL-276, BI-97C1, I-VRL (Імуновіворелбін), DATS (Алітридин), CNDO-103 (Апогосіпол), D-G-3139 (Генасенс), Евотек, PIB-1402, EU-517;

- Bcl зв'язувальний пептид;

5 - Bcl міРНК, така як PNT-2258;

- олігонуклеотид антисмислової терапії, такий як BclKlex; і

- інгібітор mTOR шляху, такий як рапаміцин або аналог рапаміцину, такий як Рапаміцин (Сиролімум), Еверолімум (RAD-001, Афінітор), Зотаролімум (ABT-578, Ендеавор), Темісиролімум (CCI-779, Торизел), Рідафоролімум (AP-23576, МК-8669), TAFA-93, або інгібітор mTOR кінази, такий як WYE-132, OSI-027, INK-128, OSI-027, AZD-2014, AZD-8055, CC-223, ABI-009, EXEL-3885, EXEL-4451, NV-128, OXA-01, PKI-402, SB-2015, WYE-354, KU-0063794, X-387, BEZ-235;

або фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

або фармацевтичних композицій, які містять такі комбінації,

15 для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики злоякісного новоутворення, наприклад, раку молочної залози, особливо набряково-інфільтративного раку молочної залози, раку молочної залози з потрійним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивного раку молочної залози, гормон рецепторопозитивного раку молочної залози.

20 В іншому також переважному варіанті здійснення, винахід охоплює застосування сполуки формули (I), де R^5 і $R^{5'}$ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-6 членне азотвмісне гетероциклічне кільце, яке містить принаймні один додатковий гетероатом, вибраний з кисню, азоту або сірки, і яке необов'язково може бути заміщене 1 або декількома R^6 групами,

або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру,

25 як єдиний активний засіб,

або комбінацій:

а) такої 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінової сполуки, або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру; і

30 б) одного або декількох додаткових активних компонентів, особливо активного компонента, вибраного з антиангіогенезного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, діуретичного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, анти-дисліпідемічного, протидіабетичного або противірусного засобу, більш переважно одного або декількох інших активних компонентів, вибраних із групи, яка включає:

35 - Bcl інгібітор, такий як ABT-737, ABT-263 (Навітоклак), EM20-25, YC137, GX-015-070 (Обатоклак), Тетракарцин А, UCB-1350883, AT-101 ((-)-Госіпол), SPC-2004 (Бекланорсен), IG-105, WL-276, BI-97C1, I-VRL (Імуновіворелбін), DATS (Алітридин), CNDO-103 (Апогосіпол), D-G-3139 (Генасенс), Евотек, PIB-1402, EU-517;

- Bcl зв'язувальний пептид;

40 - Bcl міРНК, така як PNT-2258;

- олігонуклеотид антисмислової терапії, такий як BclKlex; і

- інгібітор mTOR шляху, такий як рапаміцин або аналог рапаміцину, такий як Рапаміцин (Сиролімум), Еверолімум (RAD-001, Афінітор), Зотаролімум (ABT-578, Ендеавор), Темісиролімум (CCI-779, Торизел), Рідафоролімум (AP-23576, МК-8669), TAFA-93, або інгібітор mTOR кінази, такий як WYE-132, OSI-027, INK-128, OSI-027, AZD-2014, AZD-8055, CC-223, ABI-009, EXEL-3885, EXEL-4451, NV-128, OXA-01, PKI-402, SB-2015, WYE-354, KU-0063794, X-387, BEZ-235;

або фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

або фармацевтичних композицій, які містять такі комбінації,

50 для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики злоякісного новоутворення, наприклад, раку молочної залози, особливо набряково-інфільтративного раку молочної залози, раку молочної залози з потрійним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивного раку молочної залози, гормон рецепторопозитивного раку молочної залози.

55 У ще іншому переважному варіанті здійснення, винахід охоплює застосування сполуки формули (I), де R^4 представляє собою гідроксил,

або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру,

як єдиний активний засіб,

або комбінацій:

60 а) такої 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінової сполуки, або її фізіологічно прийнятної солі,

сольвату, гідрату або стереоізомеру; і

б) одного або декількох додаткових активних компонентів, особливо активного компонента, вибраного з антиангіогенезного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, діуретичного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, анти-дисліпідемічного, протидіабетичного або противірусного засобу, більш переважно одного або декількох інших активних компонентів, вибраних із групи, яка включає:

- Bcl інгібітор, такий як ABT-737, ABT-263 (Навітоклас), EM20-25, YC137, GX-015-070 (Обатоклас), Тетрокарцин А, UCB-1350883, AT-101 ((-)-Госіпол), SPC-2004 (Бекланорсен), IG-105, WL-276, BI-97C1, I-VRL (Імуновіворелбін), DATS (Алітридин), CNDO-103 (Апогосіпол), D-G-3139 (Генасенс), Евотек, PIB-1402, EU-517;

- Bcl зв'язувальний пептид;

- Bcl міРНК, така як PNT-2258;

- олігонуклеотид антисмислової терапії, такий як BclKlex; і

- інгібітор mTOR шляху, такий як рапаміцин або аналог рапаміцину, такий як Рапаміцин (Сиролімус), Еверолімус (RAD-001, Афінітор), Зотаролімус (ABT-578, Ендеавор), Темісиролімус (CCI-779, Торизел), Рідафоролімус (AP-23576, МК-8669), TAFA-93, або інгібітор mTOR кінази, такий як WYE-132, OSI-027, INK-128, OSI-027, AZD-2014, AZD-8055, CC-223, ABI-009, EXEL-3885, EXEL-4451, NV-128, OXA-01, PKI-402, SB-2015, WYE-354, KU-0063794, X-387, BEZ-235;

або фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

або фармацевтичних композицій, які містять такі комбінації,

для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики злоякісного новоутворення, наприклад, раку молочної залози, особливо набряково-інфільтративного раку молочної залози, раку молочної залози з потрійним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивного раку молочної залози, гормон рецепторопозитивного раку молочної залози.

В іншому переважному варіанті здійснення, винахід охоплює застосування сполуки формули (I), де R⁴ і R⁵ разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворюють 5-6 членне азотвмісне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить 1 або декілька атомів азоту, кисню або сірки і яке необов'язково може бути заміщене 1 або декількома R⁶ групами,

або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру,

як єдиний активний засіб,

або комбінацій:

а) такої 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінової сполуки, або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру; і

б) одного або декількох додаткових активних компонентів, особливо активного компонента, вибраного з антиангіогенезного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, діуретичного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, анти-дисліпідемічного, протидіабетичного або противірусного засобу, більш переважно одного або декількох інших активних компонентів, вибраних із групи, яка включає:

- Bcl інгібітор, такий як ABT-737, ABT-263 (Навітоклас), EM20-25, YC137, GX-015-070 (Обатоклас), Тетрокарцин А, UCB-1350883, AT-101 ((-)-Госіпол), SPC-2004 (Бекланорсен), IG-105, WL-276, BI-97C1, I-VRL (Імуновіворелбін), DATS (Алітридин), CNDO-103 (Апогосіпол), D-G-3139 (Генасенс), Евотек, PIB-1402, EU-517;

- Bcl зв'язувальний пептид;

- Bcl міРНК, така як PNT-2258;

- олігонуклеотид антисмислової терапії, такий як BclKlex; і

- інгібітор mTOR шляху, такий як рапаміцин або аналог рапаміцину, такий як Рапаміцин (Сиролімус), Еверолімус (RAD-001, Афінітор), Зотаролімус (ABT-578, Ендеавор), Темісиролімус (CCI-779, Торизел), Рідафоролімус (AP-23576, МК-8669), TAFA-93, або інгібітор mTOR кінази, такий як WYE-132, OSI-027, INK-128, OSI-027, AZD-2014, AZD-8055, CC-223, ABI-009, EXEL-3885, EXEL-4451, NV-128, OXA-01, PKI-402, SB-2015, WYE-354, KU-0063794, X-387, BEZ-235;

або фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

або фармацевтичних композицій, які містять такі комбінації,

для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики злоякісного новоутворення, наприклад, раку молочної залози, особливо набряково-інфільтративного раку молочної залози, раку молочної залози з потрійним негативним фенотипом, Her2

рецепторопозитивного раку молочної залози, гормон рецепторопозитивного раку молочної залози.

У ще іншому переважному варіанті здійснення, винахід охоплює застосування сполуки формули (I), де R^3 представляє собою метил,

5 або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру, як єдиний активний засіб, або комбінацій:

а) такої 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінової сполуки, або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру; і

10 б) одного або декількох додаткових активних компонентів, особливо активного компонента, вибраного з антиангіогенезного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, діуретичного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, анти-дисліпідемічного, протидіабетичного або протівірусного засобу, більш переважно одного або декількох інших активних компонентів, вибраних із групи, яка

15 включає:
- Bcl інгібітор, такий як ABT-737, ABT-263 (Навітоклас), EM20-25, YC137, GX-015-070 (Обатоклас), Тетрокарцин А, UCB-1350883, AT-101 ((-)-Госіпол), SPC-2004 (Бекланорсен), IG-105, WL-276, BI-97C1, I-VRL (Імуновіворелбін), DATS (Алітридин), CNDO-103 (Апогосіпол), D-G-3139 (Генасенс), Евотек, PIB-1402, EU-517;

20 - Bcl зв'язувальний пептид;
- Bcl міРНК, така як PNT-2258;
- олігонуклеотид антисмислової терапії, такий як BclKlex; і
- інгібітор mTOR шляху, такий як рапаміцин або аналог рапаміцину, такий як Рапаміцин (Сиролімус), Еверолімус (RAD-001, Афінітор), Зотаролімус (ABT-578, Ендеавор), Темісиролімус (CCI-779, Торизел), Рідафоролімус (AP-23576, МК-8669), TAFA-93, або інгібітор mTOR кінзи, 25 такий як WYE-132, OSI-027, INK-128, OSI-027, AZD-2014, AZD-8055, CC-223, ABI-009, EXEL-3885, EXEL-4451, NV-128, OXA-01, PKI-402, SB-2015, WYE-354, KU-0063794, X-387, BEZ-235;

або фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

30 або фармацевтичних композицій, які містять такі комбінації, для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики злоякісного новоутворення, наприклад, раку молочної залози, особливо набряково-інфільтративного раку молочної залози, раку молочної залози з потрійним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивного раку молочної залози, гормон рецепторопозитивного раку молочної залози.

35 В іншому також переважному варіанті здійснення, винахід охоплює застосування сполуки формули (I), де R^2 представляє собою піридин, піридазин, піримідин, піразин, пірол, оксазол, тіазол, фуран або тіофен, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 R^6 групами; більш переважно піридин, піридазин, піримідин, піразин, пірол, оксазол або тіазол, необов'язково заміщений 1, 2 40 або 3 R^6 групами,

або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру,

як єдиний активний засіб,

або комбінацій:

а) такої 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінової сполуки, або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру; і

45 б) одного або декількох додаткових активних компонентів, особливо активного компонента, вибраного з антиангіогенезного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, діуретичного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, анти-дисліпідемічного, протидіабетичного або протівірусного засобу, більш переважно одного або декількох інших активних компонентів, вибраних із групи, яка 50 включає:

- Bcl інгібітор, такий як ABT-737, ABT-263 (Навітоклас), EM20-25, YC137, GX-015-070 (Обатоклас), Тетрокарцин А, UCB-1350883, AT-101 ((-)-Госіпол), SPC-2004 (Бекланорсен), IG-105, WL-276, BI-97C1, I-VRL (Імуновіворелбін), DATS (Алітридин), CNDO-103 (Апогосіпол), D-G-3139 (Генасенс), Евотек, PIB-1402, EU-517;

55 - Bcl зв'язувальний пептид;

- Bcl міРНК, така як PNT-2258;

- олігонуклеотид антисмислової терапії, такий як BclKlex; і

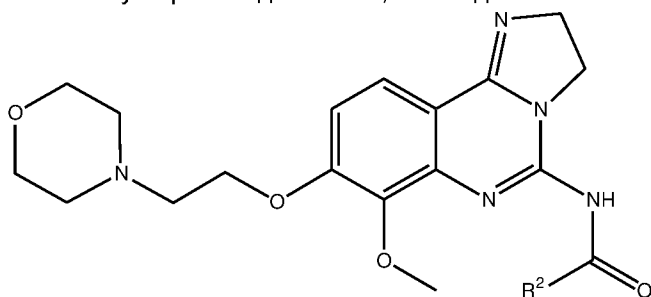
60 - інгібітор mTOR шляху, такий як рапаміцин або аналог рапаміцину, такий як Рапаміцин (Сиролімус), Еверолімус (RAD-001, Афінітор), Зотаролімус (ABT-578, Ендеавор), Темісиролімус

(CCI-779, Торизел), Ридафоролімус (AP-23576, МК-8669), TAFA-93, або інгібітор mTOR кінази, такий як WYE-132, OSI-027, INK-128, OSI-027, AZD-2014, AZD-8055, CC-223, ABI-009, EXEL-3885, EXEL-4451, NV-128, OXA-01, PKI-402, SB-2015, WYE-354, KU-0063794, X-387, BEZ-235; або фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

або фармацевтичних композицій, які містять такі комбінації,

для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики злоякісного новоутворення, наприклад, раку молочної залози, особливо набряково-інфільтративного раку молочної залози, раку молочної залози з потрійним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивного раку молочної залози, гормон рецепторопозитивного раку молочної залози.

У певному варіанті здійснення, винахід охоплює застосування сполуки формули (Ia)



(Ia)

або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру, де R² має значення, вказані вище,

або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру,

як єдиний активний засіб,

або комбінацій:

а) такої 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінової сполуки, або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру; і

б) одного або декількох додаткових активних компонентів, особливо активного компонента, вибраного з антиангіогенезного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, діуретичного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, анти-дисліпідемічного, протидіабетичного або противірусного засобу, більш переважно одного або декількох інших активних компонентів, вибраних із групи, яка включає:

- Bcl інгібітор, такий як ABT-737, ABT-263 (Навітоклакс), EM20-25, YC137, GX-015-070 (Обатоклакс), Тетракарцин А, UCB-1350883, AT-101 ((-)-Госіпол), SPC-2004 (Бекланорсен), IG-105, WL-276, BI-97C1, I-VRL (Імуновіворелбін), DATS (Алітридин), CNDO-103 (Апогосіпол), D-G-3139 (Генасенс), Евотек, PIB-1402, EU-517;

- Bcl зв'язувальний пептид;

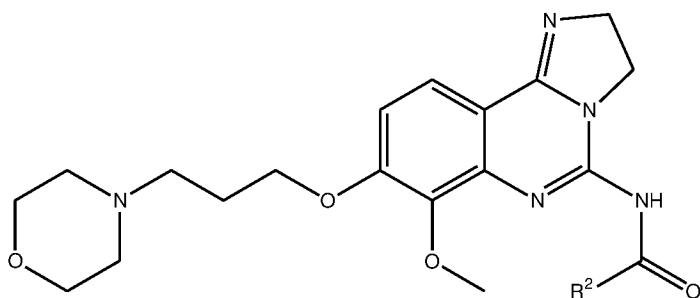
- Bcl міРНК, така як PNT-2258;

- олігонуклеотид антисмислової терапії, такий як BclKlex; і

- інгібітор mTOR шляху, такий як рапаміцин або аналог рапаміцину, такий як Рапаміцин (Сиролімус), Еверолімус (RAD-001, Афінитор), Зотаролімус (ABT-578, Ендеавор), Темісиролімус (CCI-779, Торизел), Ридафоролімус (AP-23576, МК-8669), TAFA-93, або інгібітор mTOR кінази, такий як WYE-132, OSI-027, INK-128, OSI-027, AZD-2014, AZD-8055, CC-223, ABI-009, EXEL-3885, EXEL-4451, NV-128, OXA-01, PKI-402, SB-2015, WYE-354, KU-0063794, X-387, BEZ-235; або фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

або фармацевтичних композицій, які містять такі комбінації, для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики злоякісного новоутворення, наприклад, раку молочної залози, особливо набряково-інфільтративного раку молочної залози, раку молочної залози з потрійним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивного раку молочної залози, гормон рецепторопозитивного раку молочної залози.

В іншому певному варіанті здійснення, винахід охоплює застосування сполуки формули (Ib):



(Ib)

або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру, де R^2 має значення, вказані вище,

5 або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру, як єдиний активний засіб, або комбінацій:

а) такої 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінової сполуки, або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру; і

10 б) одного або декількох додаткових активних компонентів, особливо активного компонента, вибраного з антиангіогенезного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегуючого, діуретичного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, анти-дисліпідемічного, протидіабетичного або противірусного засобу, більш переважно одного або декількох інших активних компонентів, вибраних із групи, яка

15 включає:
- Всі інгібітор, такий як ABT-737, ABT-263 (Навітоклас), EM20-25, YC137, GX-015-070 (Обатоклас), Тетрокарцин А, UCB-1350883, AT-101 ((-)-Госіпол), SPC-2004 (Бекланорсен), IG-105, WL-276, BI-97C1, I-VRL (Імуновіворелбін), DATS (Алітридин), CNDO-103 (Апогосіпол), D-G-3139 (Генасенс), Евотек, PIB-1402, EU-517;

20 - Всі зв'язувальний пептид;

- Всі мiPHK, така як PNT-2258;

- олігонуклеотид антисмислової терапії, такий як BclKlex; і

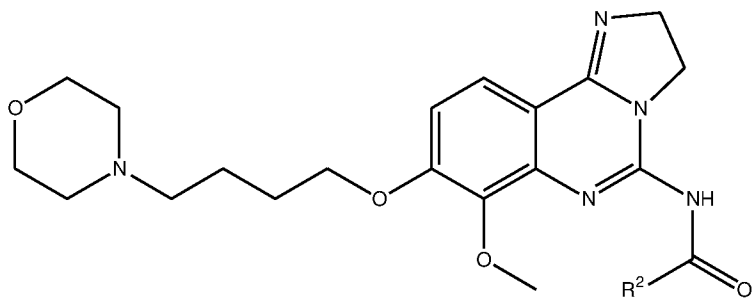
25 - інгібітор mTOR шляху, такий як рапаміцин або аналог рапаміцину, такий як Рапаміцин (Сиролімус), Еверолімус (RAD-001, Афінитор), Зотаролімус (ABT-578, Ендеавор), Темісиролімус (CCI-779, Торизел), Рідафоролімус (AP-23576, МК-8669), TAFA-93, або інгібітор mTOR кінзи, такий як WYE-132, OSI-027, INK-128, OSI-027, AZD-2014, AZD-8055, CC-223, ABI-009, EXEL-3885, EXEL-4451, NV-128, OXA-01, PKI-402, SB-2015, WYE-354, KU-0063794, X-387, BEZ-235;

або фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

30 або фармацевтичних композицій, які містять такі комбінації,

для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики злоякісного новоутворення, наприклад, раку молочної залози, особливо набряково-інфільтративного раку молочної залози, раку молочної залози з потрійним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивного раку молочної залози, гормон рецепторопозитивного раку молочної залози.

35 У ще іншому певному варіанті здійснення, винахід охоплює застосування сполуки формули (Ic):



(Ic)

40 або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру, де R^2 має значення, вказані вище,

або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру, як єдиний активний засіб,

або комбінацій:

а) такої 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінової сполуки, або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру; і

б) одного або декількох додаткових активних компонентів, особливо активного компонента, вибраного з антиангіогенезного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, діуретичного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, анти-дисліпідемічного, протидіабетичного або противірусного засобу, більш переважно одного або декількох інших активних компонентів, вибраних із групи, яка включає:

- Bcl інгібітор, такий як ABT-737, ABT-263 (Навітоклас), EM20-25, YC137, GX-015-070 (Обатоклас), Тетрокарцин А, UCB-1350883, AT-101 ((-)-Госіпол), SPC-2004 (Бекланорсен), IG-105, WL-276, BI-97C1, I-VRL (Імуновіворелбін), DATS (Алітридин), CNDO-103 (Апогосіпол), D-G-3139 (Генасенс), Евотек, PIB-1402, EU-517;

- Bcl зв'язувальний пептид;

- Bcl міРНК, така як PNT-2258;

- олігонуклеотид антисмислової терапії, такий як BclKlex; і

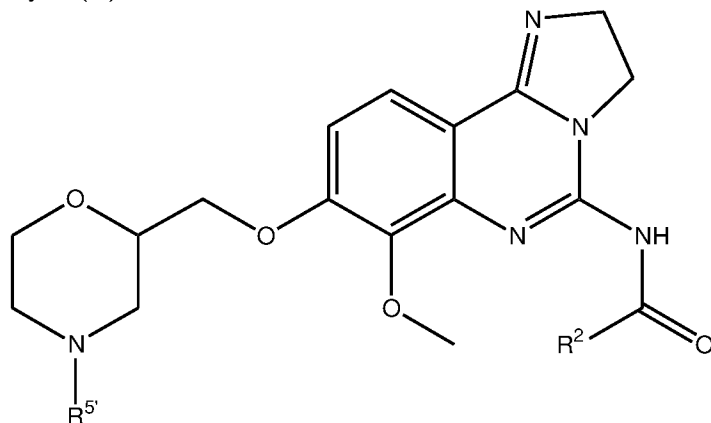
- інгібітор mTOR шляху, такий як рапаміцин або аналог рапаміцину, такий як Рапаміцин (Сиролімус), Еверолімус (RAD-001, Афінитор), Зотаролімус (ABT-578, Ендеавор), Темісиролімус (CCI-779, Торизел), Рідафоролімус (AP-23576, МК-8669), TAFA-93, або інгібітор mTOR кінази, такий як WYE-132, OSI-027, INK-128, OSI-027, AZD-2014, AZD-8055, CC-223, ABI-009, EXEL-3885, EXEL-4451, NV-128, OXA-01, PKI-402, SB-2015, WYE-354, KU-0063794, X-387, BEZ-235;

або фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

або фармацевтичних композицій, які містять такі комбінації,

для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики злоякісного новоутворення, наприклад, раку молочної залози, особливо набряково-інфільтративного раку молочної залози, раку молочної залози з потрійним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивного раку молочної залози, гормон рецепторопозитивного раку молочної залози.

В іншому також певному варіанті здійснення, винахід охоплює застосування сполуки формули (Id):



(Id)

або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру, де R² і R⁴ мають значення, вказані вище,

або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру,

як єдиний активний засіб,

або комбінацій:

а) такої 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінової сполуки, або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру; і

б) одного або декількох додаткових активних компонентів, особливо активного компонента, вибраного з антиангіогенезного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, діуретичного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, анти-дисліпідемічного, протидіабетичного або противірусного засобу, більш переважно одного або декількох інших активних компонентів, вибраних із групи, яка включає:

- Bcl інгібітор, такий як ABT-737, ABT-263 (Навітоклас), EM20-25, YC137, GX-015-070 (Обатоклас), Тетрокарцин А, UCB-1350883, AT-101 ((-)-Госіпол), SPC-2004 (Бекланорсен), IG-

105, WL-276, BI-97C1, I-VRL (Імуновіворелбін), DATS (Алітридин), CNDO-103 (Апогосіпол), D-G-3139 (Генасенс), Евотек, PIB-1402, EU-517;

- Bcl зв'язувальний пептид;

- Bcl міРНК, така як PNT-2258;

5 - олігонуклеотид антисмислової терапії, такий як BclKlex; і

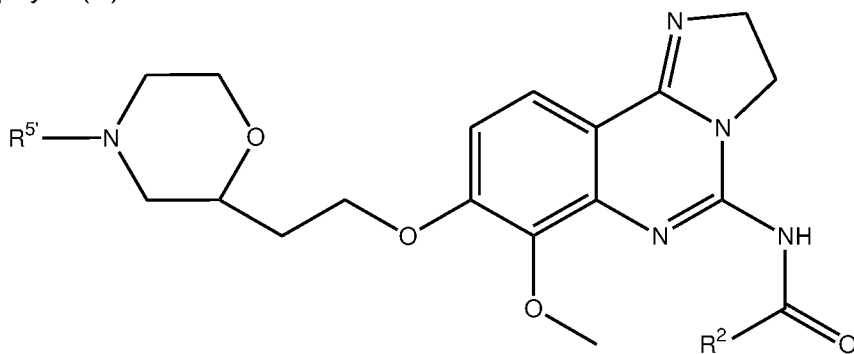
- інгібітор mTOR шляху, такий як рапаміцин або аналог рапаміцину, такий як Рапаміцин (Сиролімус), Еверолімус (RAD-001, Афінитор), Зотаролімус (ABT-578, Ендеавор), Темісиролімус (CCI-779, Торизел), Рідафоролімус (AP-23576, МК-8669), TAFA-93, або інгібітор mTOR кінзи, такий як WYE-132, OSI-027, INK-128, OSI-027, AZD-2014, AZD-8055, CC-223, ABI-009, EXEL-3885, EXEL-4451, NV-128, OXA-01, PKI-402, SB-2015, WYE-354, KU-0063794, X-387, BEZ-235;

10 або фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

або фармацевтичних композицій, які містять такі комбінації,

15 для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики злоякісного новоутворення, наприклад, раку молочної залози, особливо набряково-інфільтративного раку молочної залози, раку молочної залози з потрійним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивного раку молочної залози, гормон рецепторопозитивного раку молочної залози.

В іншому також певному варіанті здійснення, винахід охоплює застосування сполуки формули (Ie):



(Ie)

або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру, де R² і R⁴ мають значення, вказані вище,

25 або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру,

як єдиний активний засіб,

або комбінацій:

а) такої 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінової сполуки, або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру; і

30 б) одного або декількох додаткових активних компонентів, особливо активного компонента, вибраного з антиангіогенезного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, діуретичного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, анти-дисліпідемічного, протидіабетичного або противірусного засобу, більш переважно одного або декількох інших активних компонентів, вибраних із групи, яка включає:

35 - Bcl інгібітор, такий як ABT-737, ABT-263 (Навітоклас), EM20-25, YC137, GX-015-070 (Обатоклас), Тетрокарцин А, UCB-1350883, AT-101 ((-)-Госіпол), SPC-2004 (Бекланорсен), IG-105, WL-276, BI-97C1, I-VRL (Імуновіворелбін), DATS (Алітридин), CNDO-103 (Апогосіпол), D-G-3139 (Генасенс), Евотек, PIB-1402, EU-517;

40 - Bcl зв'язувальний пептид;

- Bcl міРНК, така як PNT-2258;

- олігонуклеотид антисмислової терапії, такий як BclKlex; і

45 - інгібітор mTOR шляху, такий як рапаміцин або аналог рапаміцину, такий як Рапаміцин (Сиролімус), Еверолімус (RAD-001, Афінитор), Зотаролімус (ABT-578, Ендеавор), Темісиролімус (CCI-779, Торизел), Рідафоролімус (AP-23576, МК-8669), TAFA-93, або інгібітор mTOR кінзи, такий як WYE-132, OSI-027, INK-128, OSI-027, AZD-2014, AZD-8055, CC-223, ABI-009, EXEL-3885, EXEL-4451, NV-128, OXA-01, PKI-402, SB-2015, WYE-354, KU-0063794, X-387, BEZ-235;

або фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

50 або фармацевтичних композицій, які містять такі комбінації,

для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики злоякісного новоутворення, наприклад, раку молочної залози, особливо набряково-інфільтративного раку молочної залози, раку молочної залози з потрійним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивного раку молочної залози, гормон рецепторопозитивного раку молочної залози.

У переважному варіанті здійснення, винахід охоплює застосування сполуки формули (I) - (V), де R² представляє собою піридин, піридазин, піримідин, піразин, пірол, оксазол, тіазол, фуран або тіофен, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 R⁶ групами; більш переважно, де R² представляє собою піридин, піридазин, піримідин, піразин, пірол, оксазол або тіазол, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 R⁶ групами,

або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру,

як єдиний активний засіб,

або комбінацій:

а) такої 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінової сполуки, або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру; і

б) одного або декількох додаткових активних компонентів, особливо активного компонента, вибраного з антиангіогенезного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, діуретичного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, анти-дисліпідемічного, протидіабетичного або противірусного засобу, більш переважно одного або декількох інших активних компонентів, вибраних із групи, яка включає:

- Bcl інгібітор, такий як ABT-737, ABT-263 (Навітоклакс), EM20-25, YC137, GX-015-070 (Обатоклакс), Тетракарцин А, UCB-1350883, AT-101 ((-)-Госіпол), SPC-2004 (Бекланорсен), IG-105, WL-276, BI-97C1, I-VRL (Імуновіворелбін), DATS (Алітридин), CNDO-103 (Апогосіпол), D-G-3139 (Генасенс), Евотек, PIB-1402, EU-517;

- Bcl зв'язувальний пептид;

- Bcl мiPHK, така як PNT-2258;

- олігонуклеотид антисмислової терапії, такий як BclKlex; і

- інгібітор mTOR шляху, такий як рапаміцин або аналог рапаміцину, такий як Рапаміцин (Сиролімус), Еверолімус (RAD-001, Афінитор), Зотаролімус (ABT-578, Ендеавор), Темісиролімус (CCI-779, Торизел), Рідафоролімус (AP-23576, МК-8669), Tafa-93, або інгібітор mTOR кінзи, такий як WYE-132, OSI-027, INK-128, OSI-027, AZD-2014, AZD-8055, CC-223, ABI-009, EXEL-3885, EXEL-4451, NV-128, OXA-01, PKI-402, SB-2015, WYE-354, KU-0063794, X-387, BEZ-235; або фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

або фармацевтичних композицій, які містять такі комбінації, для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики злоякісного новоутворення, наприклад, раку молочної залози, особливо набряково-інфільтративного раку молочної залози, раку молочної залози з потрійним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивного раку молочної залози, гормон рецепторопозитивного раку молочної залози.

В іншому також переважному варіанті здійснення, винахід охоплює застосування сполуки, що має формулу:

N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксамід;

N-(8-{3-[(2R, 6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]пропокси}-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;

N-(8-{3-[(2R, 6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]пропокси}-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-2,4-диметил-1,3-тіазол-5-карбоксамід;

2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1,3-тіазол-5-карбоксамід;

2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]ізонікотинамід;

2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-4-метил-1,3-тіазол-5-карбоксамід;

2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-4-пропілпіримідин-5-карбоксамід;

N-{8-[2-(4-етилморфолін-2-іл)етокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл}нікотинамід;

N-{8-[2-(диметиламіно)етокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл}піримідин-5-карбоксамід;

- N-(8-{3-[2-(гідроксиметил)морфолін-4-іл]пропокси}-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;
 N-(8-{3-[2-(гідроксиметил)морфолін-4-іл]пропокси}-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;
 5 N-{8-[3-(диметиламіно)пропокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл}нікотинамід 1-оксид;
 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксамід;
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-6-(2-піролідин-1-ілетил)нікотинамід;
 10 6-(циклопентиламіно)-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 N-[8-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропокси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 15 N-{7-метокси-8-[3-(3-метилморфолін-4-іл)пропокси]-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл}нікотинамід;
 N-(8-{3-[2-(гідроксиметил)морфолін-4-іл]пропокси}-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;
 N-(8-{2-[4-(циклобутилметил)морфолін-2-іл]етокси}-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;
 20 N-(7-метокси-8-[2-[4-(2-метоксіетил)морфолін-2-іл]етокси]-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;
 N-{8-[(4-етилморфолін-2-іл)метокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл}нікотинамід;
 25 N-(7-метокси-8-[(4-(2-метоксіетил)морфолін-2-іл)метокси]-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;
 N-{7-метокси-8-[(4-метилморфолін-2-іл)метокси]-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл}нікотинамід;
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-4-карбоксамід;
 30 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-4-карбоксамід;
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1-метил-1H-імідазол-4-карбоксамід;
 35 rel-N-(8-{3-[(2R, 6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]пропокси}-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піримідин-5-карбоксамід;
 rel-N-(8-{3-[(2R, 6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]пропокси}-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-6-метилнікотинамід;
 rel-6-ацетамідо-N-(8-{3-[(2R, 6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]пропокси}-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;
 40 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1-метил-1H-імідазол-5-карбоксамід;
 6-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-2-метилнікотинамід;
 45 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-4-метилпіримідин-5-карбоксамід;
 6-аміно-5-бром-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1,3-оксазол-5-карбоксамід;
 50 N-[7-метокси-8-(морфолін-2-ілметокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 2-{[2-(диметиламіно)етил]аміно}-N-{8-[3-(диметиламіно)пропокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл}піримідин-5-карбоксамід;
 2-аміно-N-{8-[3-(диметиламіно)пропокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл}-1,3-тіазол-5-карбоксамід;
 55 rel-2-аміно-N-(8-{3-[(2R, 6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]пропокси}-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піримідин-5-карбоксамід;
 rel-6-аміно-N-(8-{3-[(2R, 6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]пропокси}-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;
 60 2-[(2-гідроксіетил)аміно]-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;

c]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксамід;
N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроїмідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-2-[(3-метоксипропіл)аміно]піримідин-5-карбоксамід;
2-аміно-N-{8-[3-(диметиламіно)пропокси]-7-метокси-2,3-дигідроїмідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл}піримідин-5-карбоксамід;
N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроїмідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-2-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]піримідин-5-карбоксамід;
2-[(2-метоксіетил)аміно]-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроїмідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксамід;
2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроїмідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксамід;
6-аміно-N-{8-[3-(диметиламіно)пропокси]-7-метокси-2,3-дигідроїмідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл}нікотинамід;
N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроїмідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-2-піролідин-1-ілпіримідин-5-карбоксамід;
N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроїмідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-2-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-5-карбоксамід;
N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроїмідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-2-морфолін-4-ілпіримідин-5-карбоксамід;
N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроїмідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-6-піперазин-1-ілнікотинамід гідрохлорид;
6-[(3S)-3-амінопіролідин-1-іл]-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроїмідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід гідрохлорид гідрат;
6-[(3R)-3-амінопіролідин-1-іл]-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроїмідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід гідрохлорид;
6-[(4-фторбензил)аміно]-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроїмідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
6-[(2-фурилметил)аміно]-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроїмідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
6-[(2-метоксіетил)аміно]-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроїмідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроїмідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-6-(1Н-пірол-1-ил)нікотинамід;
N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроїмідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-6-морфолін-4-ілнікотинамід;
N-[7-метокси-8-[3-(метиламіно)пропокси]-2,3-дигідроїмідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
6-[(2,2-диметилпропанойл)аміно]-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроїмідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
6-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроїмідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід
N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроїмідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-6-(2,2,2-трифторетокси)нікотинамід;
N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроїмідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-6-(трифторметил)нікотинамід;
6-(ізобутириламіно)-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроїмідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
N-[7-метокси-8-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропокси]-2,3-дигідроїмідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроїмідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-2-{{(метиламіно)карбоніл}аміно}-1,3-тіазол-4-карбоксамід;
N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроїмідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-6-{{(метиламіно)карбоніл}аміно}нікотинамід;
N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроїмідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-2-(метиламіно)-1,3-тіазол-4-карбоксамід;
N-[7-метокси-8-(2-морфолін-4-ілетокси)-2,3-дигідроїмідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
N-[8-[2-(диметиламіно)етокси]-7-метокси-2,3-дигідроїмідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-2,4-диметил-1,3-тіазол-5-карбоксамід;
N-[8-[2-(диметиламіно)етокси]-7-метокси-2,3-дигідроїмідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-6-метилнікотинамід;
6-{{(ізопропіламіно)карбоніл}аміно}-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-

- дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-6-піролідин-1-ілнікотинамід;
 6-(диметиламіно)-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 5 N-[7-метокси-8-(3-піперидин-1-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 N-[7-метокси-8-(2-піролідин-1-ілетокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 N-[7-метокси-8-(2-піперидин-1-ілетокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 6-[[етиламіно)карбоніл]аміно]-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 10 6-фтор-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1,3-оксазол-4-карбоксамід;
 15 2-(етиламіно)-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксамід;
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піразин-2-карбоксамід;
 N-[8-(2-аміноетокси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 20 6-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]ізонікотинамід;
 N-[8-[3-(діетиламіно)пропокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 25 N-[8-[2-(діізопропіламіно)етокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 N-[8-[2-(діетиламіно)етокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 N-[8-[3-(диметиламіно)пропокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 30 N-[8-[2-(диметиламіно)етокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-2-(метиламіно)піримідин-5-карбоксамід;
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксамід;
 35 N-[8-(3-амінопропокси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід трифторацетат;
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]тіофен-2-карбоксамід;
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-2,4-диметил-1,3-тіазол-5-карбоксамід;
 40 2-метокси-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксамід;
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-3-фурамід;
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]тіофен-3-карбоксамід;
 45 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-2-метил-1,3-тіазол-4-карбоксамід;
 6-метокси-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 50 5-метокси-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-6-метилнікотинамід;
 6-(ацетиламіно)-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 55 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру,
 як єдиний активний засіб,
 або комбінацій:
 60 а) такої 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінової сполуки, або її фізіологічно прийнятної солі,

сольвату, гідрату або стереоізомеру; і

б) одного або декількох додаткових активних компонентів, особливо активного компонента, вибраного з антиангіогенезного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, діуретичного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, анти-дисліпідемічного, протидіабетичного або противірусного засобу, більш переважно одного або декількох інших активних компонентів, вибраних із групи, яка включає:

- Всі інгібітор, такий як ABT-737, ABT-263 (Навітоклас), EM20-25, YC137, GX-015-070 (Обатоклас), Тетрокарцин А, UCB-1350883, AT-101 ((-)-Госіпол), SPC-2004 (Бекланорсен), IG-105, WL-276, BI-97C1, I-VRL (Імуновіворелбін), DATS (Алітридин), CNDO-103 (Апогосіпол), D-G-3139 (Генасенс), Евотек, PIB-1402, EU-517;

- Всі зв'язувальний пептид;

- Всі міРНК, така як PNT-2258;

- олігонуклеотид антисмислової терапії, такий як BclKlex; і

- інгібітор mTOR шляху, такий як рапаміцин або аналог рапаміцину, такий як Рапаміцин (Сиролімус), Еверолімус (RAD-001, Афінитор), Зотаролімус (ABT-578, Ендеавор), Темісиролімус (CCI-779, Торизел), Рідафоролімус (AP-23576, МК-8669), TAFA-93, або інгібітор mTOR кінзи, такий як WYE-132, OSI-027, INK-128, OSI-027, AZD-2014, AZD-8055, CC-223, ABI-009, EXEL-3885, EXEL-4451, NV-128, OXA-01, PKI-402, SB-2015, WYE-354, KU-0063794, X-387, BEZ-235;

або фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

або фармацевтичних композицій, які містять такі комбінації,

для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики злоякісного новоутворення, наприклад, раку молочної залози, особливо набряково-інфільтративного раку молочної залози, раку молочної залози з потрійним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивного раку молочної залози, гормон рецепторопозитивного раку молочної залози.

У переважному варіанті здійснення, винахід охоплює застосування сполуки, що має формулу:

N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-6-

метилнікотинамід;
5-метокси-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;

N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-2,4-диметил-1,3-тіазол-5-карбоксамід;

N-{8-[2-(диметиламіно)етокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;

N-{8-[3-(диметиламіно)пропокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;

6-[(ізопропіламіно)карбоніл]аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;

N-{8-[2-(диметиламіно)етокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-2,4-диметил-1,3-тіазол-5-карбоксамід;

N-[7-метокси-8-(2-морфолін-4-ілетокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;

rel-6-аміно-N-(8-{3-[(2R, 6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]пропокси}-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;

rel-2-аміно-N-(8-{3-[(2R, 6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]пропокси}-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піримідин-5-карбоксамід;

2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксамід;

N-{8-[2-(диметиламіно)етокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксамід;

N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксамід;

або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру,

як єдиний активний засіб,

або комбінацій:

а) такої 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінової сполуки, або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру; і

б) одного або декількох додаткових активних компонентів, особливо активного компонента,

вибраного з антиангіогенезного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, діуретичного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, анти-дисліпідемічного, протидіабетичного або противірусного засобу, більш переважно одного або декількох інших активних компонентів, вибраних із групи, яка

5

включає:
- Bcl інгібітор, такий як ABT-737, ABT-263 (Навітоклас), EM20-25, YC137, GX-015-070 (Обатоклас), Тетрокарцин А, UCB-1350883, AT-101 ((-)-Госіпол), SPC-2004 (Бекланорсен), IG-105, WL-276, BI-97C1, I-VRL (Імуновіворелбін), DATS (Алітридин), CNDO-103 (Апогосіпол), D-G-3139 (Генасенс), Евотек, PIB-1402, EU-517;

10

- Bcl зв'язувальний пептид;
- Bcl міРНК, така як PNT-2258;
- олігонуклеотид антисмислової терапії, такий як BclKlex; і

15

- інгібітор mTOR шляху, такий як рапаміцин або аналог рапаміцину, такий як Рапаміцин (Сиролімус), Еверолімус (RAD-001, Афінатор), Зотаролімус (ABT-578, Ендеавор), Темісиролімус (CCI-779, Торизел), Ридафоролімус (AP-23576, МК-8669), TAFA-93, або інгібітор mTOR кінази, такий як WYE-132, OSI-027, INK-128, OSI-027, AZD-2014, AZD-8055, CC-223, ABI-009, EXEL-3885, EXEL-4451, NV-128, OXA-01, PKI-402, SB-2015, WYE-354, KU-0063794, X-387, BEZ-235;

або фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

20

або фармацевтичних композицій, які містять такі комбінації, для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики злоякісного новоутворення, наприклад, раку молочної залози, особливо набряково-інфільтративного раку молочної залози, раку молочної залози з потрійним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивного раку молочної залози, гормон рецепторопозитивного раку молочної залози.

25

У переважному варіанті здійснення, винахід охоплює застосування сполуки, що має формулу:

2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідромідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксамід, або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру;

30

як єдиний активний засіб, або фармацевтичних композицій, які містять таку сполуку або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики злоякісного новоутворення, наприклад, раку молочної залози, особливо набряково-інфільтративного раку молочної залози, раку молочної залози з потрійним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивного раку молочної залози, гормон рецепторопозитивного раку молочної залози.

35

У переважному варіанті здійснення, винахід охоплює застосування комбінацій:

40

а) 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідромідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксаміду, або його фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру; і

б) одного або декількох додаткових активних компонентів, особливо активного компонента, вибраного з антиангіогенезного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, діуретичного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, анти-дисліпідемічного, протидіабетичного або противірусного засобу, більш переважно одного або декількох інших активних компонентів, вибраних із групи, яка

45

включає:
- Bcl інгібітор, такий як ABT-737, ABT-263 (Навітоклас), EM20-25, YC137, GX-015-070 (Обатоклас), Тетрокарцин А, UCB-1350883, AT-101 ((-)-Госіпол), SPC-2004 (Бекланорсен), IG-105, WL-276, BI-97C1, I-VRL (Імуновіворелбін), DATS (Алітридин), CNDO-103 (Апогосіпол), D-G-3139 (Генасенс), Евотек, PIB-1402, EU-517;

50

- Bcl зв'язувальний пептид;
- Bcl міРНК, така як PNT-2258;

55

- олігонуклеотид антисмислової терапії, такий як BclKlex; і

- інгібітор mTOR шляху, такий як рапаміцин або аналог рапаміцину, такий як Рапаміцин (Сиролімус), Еверолімус (RAD-001, Афінатор), Зотаролімус (ABT-578, Ендеавор), Темісиролімус (CCI-779, Торизел), Ридафоролімус (AP-23576, МК-8669), TAFA-93, або інгібітор mTOR кінази, такий як WYE-132, OSI-027, INK-128, OSI-027, AZD-2014, AZD-8055, CC-223, ABI-009, EXEL-3885, EXEL-4451, NV-128, OXA-01, PKI-402, SB-2015, WYE-354, KU-0063794, X-387, BEZ-235;

60

або фармацевтичних композицій, які містять таку сполуку або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

або фармацевтичних композицій, які містять такі комбінації,

5 для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики злоякісного новоутворення, наприклад, раку молочної залози, особливо набряково-інфільтративного раку молочної залози, раку молочної залози з потрійним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивного раку молочної залози, гормон рецепторопозитивного раку молочної залози.

У переважному варіанті здійснення, винахід охоплює застосування комбінацій:

10 а) 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксаміду, або його фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру; і

б) одного або декількох інших активних компонентів, вибраних із групи, яка включає:

15 - Bcl інгібітор, такий як ABT-737, ABT-263 (Навітоклас), EM20-25, YC137, GX-015-070 (Обатоклас), Тетракарцин А, UCB-1350883, AT-101 ((-)-Госіпол), SPC-2004 (Бекланорсен), IG-105, WL-276, BI-97C1, I-VRL (Імуновіворелбін), DATS (Алітридин), CNDO-103 (Апогосіпол), D-G-3139 (Генасенс), Евотек, PIB-1402, EU-517;

- Bcl зв'язувальний пептид;

- Bcl міРНК, така як PNT-2258;

20 - олігонуклеотид антисмислової терапії, такий як BclKlex; і

- інгібітор mTOR шляху, такий як рапаміцин або аналог рапаміцину, такий як Рапаміцин (Сиролімус), Еверолімус (RAD-001, Афінитор), Зотаролімус (ABT-578, Ендеавор), Темісиролімус (CCI-779, Торизел), Рідафоролімус (AP-23576, МК-8669), TAFA-93, або інгібітор mTOR кінзи, такий як WYE-132, OSI-027, INK-128, OSI-027, AZD-2014, AZD-8055, CC-223, ABI-009, EXEL-3885, EXEL-4451, NV-128, OXA-01, PKI-402, SB-2015, WYE-354, KU-0063794, X-387, BEZ-235;

25 або фармацевтичних композицій, які містять таку сполуку або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

або фармацевтичних композицій, які містять такі комбінації,

30 для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики злоякісного новоутворення, наприклад, раку молочної залози, особливо набряково-інфільтративного раку молочної залози, раку молочної залози з потрійним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивного раку молочної залози, гормон рецепторопозитивного раку молочної залози.

У переважному варіанті здійснення, винахід охоплює застосування комбінацій:

35 а) 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксаміду, або його фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру; і

б) одного або декількох інших активних компонентів, вибраних із групи, яка включає:

40 - Bcl інгібітор, такий як ABT-737, ABT-263 (Навітоклас), EM20-25, YC137, GX-015-070 (Обатоклас), Тетракарцин А, UCB-1350883, AT-101 ((-)-Госіпол), SPC-2004 (Бекланорсен), IG-105, WL-276, BI-97C1, I-VRL (Імуновіворелбін), DATS (Алітридин), CNDO-103 (Апогосіпол), D-G-3139 (Генасенс), Евотек, PIB-1402, EU-517;

- Bcl зв'язувальний пептид;

- Bcl міРНК, така як PNT-2258;

45 - олігонуклеотид антисмислової терапії, такий як BclKlex;

або фармацевтичних композицій, які містять таку сполуку або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

або фармацевтичних композицій, які містять такі комбінації,

50 для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики злоякісного новоутворення, наприклад, раку молочної залози, особливо набряково-інфільтративного раку молочної залози, раку молочної залози з потрійним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивного раку молочної залози, гормон рецепторопозитивного раку молочної залози.

У переважному варіанті здійснення, винахід охоплює застосування комбінацій:

55 а) 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксаміду, або його фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру; і

б) одного або декількох додаткових активних компонентів, який представляє собою ABT-737;

60 або фармацевтичних композицій, які містять таку сполуку або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

або фармацевтичних композицій, які містять такі комбінації,
для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики злоякісного новоутворення, наприклад, раку молочної залози, особливо набряково-інфільтративного раку молочної залози, раку молочної залози з потрійним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивного раку молочної залози, гормон рецепторопозитивного раку молочної залози.

У переважному варіанті здійснення, винахід охоплює застосування комбінацій:

а) 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксаміду, або його фізіологічно прийнятної солі, сольовату, гідрату або стереоізомеру; і

б) одного або декількох інших активних компонентів, вибраних із групи, яка включає:

- інгібітор mTOR шляху, такий як рапаміцин або аналог рапаміцину, такий як Рапаміцин (Сиролімус), Еверолімус (RAD-001, Афінитор), Зотаролімус (ABT-578, Ендеавор), Темісиролімус (CCI-779, Торизел), Рідафоролімус (AP-23576, МК-8669), TAFA-93, або інгібітор mTOR кінази, такий як WYE-132, OSI-027, INK-128, OSI-027, AZD-2014, AZD-8055, CC-223, ABI-009, EXEL-3885, EXEL-4451, NV-128, OXA-01, PKI-402, SB-2015, WYE-354, KU-0063794, X-387, BEZ-235;

або фармацевтичних композицій, які містять таку сполуку або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

або фармацевтичних композицій, які містять такі комбінації,

для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики злоякісного новоутворення, наприклад, раку молочної залози, особливо набряково-інфільтративного раку молочної залози, раку молочної залози з потрійним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивного раку молочної залози, гормон рецепторопозитивного раку молочної залози.

У переважному варіанті здійснення, винахід охоплює застосування комбінацій:

а) 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксаміду, або його фізіологічно прийнятної солі, сольовату, гідрату або стереоізомеру; і

б) одного або декількох додаткових активних компонентів, який представляє собою Рапаміцин (Сиролімус);

або фармацевтичних композицій, які містять таку сполуку або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

або фармацевтичних композицій, які містять такі комбінації,

для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики злоякісного новоутворення, наприклад, раку молочної залози, особливо набряково-інфільтративного раку молочної залози, раку молочної залози з потрійним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивного раку молочної залози, гормон рецепторопозитивного раку молочної залози.

Якщо присутня невідповідність між хімічною назвою й представленою хімічною структурою, то представлена хімічна структура має перевагу відносно наведеної хімічної назви.

Не бажаючи обмежуватися теорією або механізмом, сполуки згідно із даним винаходом проявляють несподівану активність відносно інгібування фосфатидилінозитол-3-кінази й хімічно й структурно стабільні в порівнянні зі сполуками, відомими з рівня техніки. Вважають, що ця несподівана активність ґрунтується на хімічній структурі сполук, особливо основності сполук внаслідок того, що R¹ представляє собою аміно, необов'язково заміщений R⁵ і R^{5'}. Крім того відповідний вибір R³ і R² забезпечує необхідну активність по відношенню до відповідних ізоформ для надання можливості активності в умовах *in vivo*.

Відповідно до переважного варіанта здійснення будь-якого з вищевказаних аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, вказаний рак молочної залози представляє собою набряково-інфільтративний рак молочної залози.

Відповідно до переважного варіанта здійснення будь-якого з вищевказаних аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, вказаний рак молочної залози представляє собою рак молочної залози з потрійним негативним фенотипом.

Відповідно до переважного варіанта здійснення будь-якого з вищевказаних аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, вказаний рак молочної залози представляє собою Her2 рецепторопозитивний рак молочної залози.

Відповідно до переважного варіанта здійснення будь-якого з вищевказаних аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, вказаний рак молочної залози представляє собою гормон рецепторопозитивний рак молочної залози.

Визначення

Термін "алкіл" стосується нерозгалуженого або розгалуженого вуглеводневого радикалу, який складається тільки з атомів вуглецю й водню, містить тільки атоми вуглецю й водню, не містить ненасиченостей, має від одного до восьми атомів вуглецю, і який приєднаний до решти молекули за допомогою простого зв'язку, такий як ілюстративно, метил, етил, н-пропіл 1-

Термін "алкеніл" стосується аліфатичної вуглеводневої групи, яка містить вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок і яка може бути нерозгалуженою або розгалуженою або розгалужений ланцюг має від приблизно 2 до приблизно 10 атомів вуглецю, наприклад, етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл (аліл), ізо-пропеніл, 2-метил-і-пропеніл, 1-бутеніл, 2-і бутеніл.

Термін "алкініл" стосується нерозгалужених або розгалужених вуглеводневих радикалів, які мають принаймні один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок, і мають в інтервалі від приблизно 2 аж до 12 атомів вуглецю (де радикали, які мають в інтервалі від приблизно 2 аж до 10 атомів вуглецю, є особливо переважними) наприклад, етиніл.

Термін "алкокси" означає алкільну групу, як визначено в даній заявці, яка приєднана за допомогою кисневого зв'язку до решти молекули. Репрезентативними прикладами таких груп є метокси й етокси.

Термін "алкоксиакил" означає алкокси групу, як визначено в даній заявці, яка приєднана за допомогою кисневого зв'язку до алкільної групи, яка потім приєднана до основної структури на будь-якому вуглеці з алкільної групи, що приводить до утворення стабільної структури решти молекули. Репрезентативними прикладами таких груп є $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$.

Термін "циклоалкіл" означає неароматичну моно або мультициклічну кільцеву систему від приблизно 3 до 12 атомів вуглецю, таку як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і прикладами мультициклічних циклоалкільних груп є пергідронафтильні, адамантильні й норборнільні групи, з'єднані містком циклічна група або спіробициклічні групи, наприклад спріо (4,4) нон-2-іл.

Термін "циклоалкілалкіл" стосується циклічних радикалів, що містять кільце, яке включає в інтервалі від приблизно 3 аж до 8 атомів вуглецю, безпосередньо приєднане до алкільної групи, яка згодом також приєднана до основної структури на будь-якому вуглеці з алкільної групи, що приводить до утворення стабільної структури, такий як циклопропілметил, циклобутилметил, циклопентилметил.

Термін "арил" стосується ароматичних радикалів, які мають в інтервалі від 6 аж до 14 атомів вуглецю, таким як феніл, нафтил, тетрагідронафтил, інданіл, біфеніл.

Термін "арилалкіл" стосується арильної групи, як визначено в даній заявці, безпосередньо зв'язаної з алкільною групою, як визначено в даній заявці, яка згодом приєднана до основної структури на будь-якому вуглеці з алкільної групи, що приводить до утворення стабільної структури решти молекули, наприклад, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5$.

Термін "гетероциклічне кільце" стосується стабільного 3-х – 15-ти членного кільцевого радикалу, який складається з атомів вуглецю й від одного до п'яти гетероатомів, вибраних із групи, яка включає азот, фосфор, кисень і сірка. Для цілей даного винаходу, гетероциклічний кільцевий радикал може являти собою моноциклічну, біциклічну або трициклічну кільцеву систему, яка може включати спряжені, мостикові або спіро кільцеві системи, і атома азоту, фосфору, вуглецю, кисню або сірки в гетероциклічному кільцевому радикалі необов'язково можуть бути окиснені до різних окиснених станів. Додатково, атом азоту необов'язково може бути кватернізований; і кільцевий радикал може бути частково або повністю насиченим (тобто, гетероароматичним або гетероарил ароматичним). Приклади таких гетероциклічних кільцевих радикалів включають, але не обмежуючись тільки ними, азетидиніл, акридиніл, бензодіоксоліл, бензодіоксаніл, бензофурніл, карбазоліл цинолініл діоксоланіл, індолізиніл, нафтиридиніл, пергідроазепініл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл, фталазил, піридил, птеридиніл, пуриніл, хіназолініл, хіноксалініл, хінолініл, ізохінолініл, тетразоїл, імідазоліл тетрагідроізохіноліл, піперидиніл, піперазиніл, 2-оксопіперазиніл, 2-оксопіперидиніл, 2-оксопіролідиніл, 2-оксоазепініл, азепініл, піроліл, 4-піперидоніл, піролідиніл, піразиніл, піримідиніл піридазиніл, оксазоліл оксазолініл оксазолідиніл, тριαзоліл, інданіл, ізоксазоліл, ізоксазолідиніл, морфолініл, тіазоліл, тіазолініл, тіазолідиніл, ізотіазоліл, хінуклідиніл, ізотіазолідиніл, індоліл, ізоіндоліл, індолініл, ізоіндолініл, октагідроіндоліл, октагідроізоіндоліл хіноліл, ізохіноліл, декагідроізохіноліл, бензимидазоліл, тіадіазоліл, бензопіраніл, бензотіазоліл, бензооксазоліл, фурил, тетрагідрофуртил, тетрагідропіраніл, тієніл, бензотієніл, тіаморфолініл, тіаморфолініл сульфоксид тіаморфолініл сульфен, діоксафосфоланіл, оксадіазоліл, хроманіл, ізохроманіл.

Термін "гетероарил" стосується гетероциклічного кільцевого радикалу, як визначено в даній заявці, який є ароматичним. Гетероарильний кільцевий радикал може бути приєднаний до основної структури на будь-якому гетероатомі або атомі вуглецю, що приводить до утворення стабільної структури.

5 Гетероциклічний кільцевий радикал може бути приєднаний до основної структури на будь-якому гетероатомі або атомі вуглецю, що приводить до утворення стабільної структури.

Термін "гетероарилалкіл" стосується гетероарильного кільцевого радикалу, як визначено в даній заявці, безпосередньо зв'язаному в алкільною групою. Гетероарилалкільний радикал може бути приєднаний до основної структури на будь-якому вуглецевому атомі з алкільної групи, що

10 приводить до утворення стабільної структури.

Термін "гетероцикліл" стосується гетероциклічного кільцевого радикалу, як визначено в даній заявці. Гетероциклільний кільцевий радикал може бути приєднаний до основної структури на будь-якому гетероатомі або атомі вуглецю, що приводить до утворення стабільної структури.

15 Термін "гетероцикліалкіл" стосується гетероциклічного кільцевого радикалу, як визначено в даній заявці, безпосередньо зв'язаному з алкільною групою. Гетероцикліалкільний радикал може бути приєднаний до основної структури на атомі вуглецю в алкільній групі, що приводить до утворення стабільної структури.

Термін "карбоніл" стосується атому кисню, зв'язаному з атомом вуглецю за допомогою подвійного зв'язку.

20 Термін "галоген" стосується радикалів фтор, хлор, бром і йод.

Якщо використовується форма множини сполук, солей, поліморфів, гідратів, сольватів і інших, у даному винаході, то це також охоплює єдину сполуку, сіль, поліморф, ізомер, гідрат, сольват або інші.

25 Сполуки згідно із даним винаходом можуть містити один або декілька асиметричних центрів, залежно від розташування й природи різних бажаних замісників. Асиметричні атоми вуглецю можуть бути присутні в (R) або (S) конфігурації, що приводить до одержання рацемічних сумішей у випадку єдиного асиметричного центру, і діастереомерних сумішей у випадку різноманітних асиметричних центрів. У певних випадках, асиметрія також може бути присутня внаслідок обмеженого обертання навколо даного зв'язку, наприклад, центральний зв'язок, що

30 прилягає до двох заміщених ароматичних кілець вказаних сполук. Замісники на кільці також можуть бути присутні або в цис або транс формі. Мається на увазі, що всі такі конфігурації (включаючи енантіомери й діастереомери), підпадають під обсяг даного винаходу. Переважними сполуками є ті сполуки, які продукують більш бажану біологічну активність. Розділені, чисті або частково очищені ізомери й стереоізомери або рацемічні або

35 діастереомерні суміші сполук згідно із даним винаходом також охоплюються обсягом даного винаходу. Очищення й розділення таким матеріалів може здійснюватися за допомогою стандартних технік, відомих у даній галузі.

Даний винахід також стосується корисних форм сполук, як розкрито в даній заявці, таким як фармацевтично прийнятні солі, копреципітати, метаболіти, гідрати, сольвати й проліки всіх

40 сполук із прикладів. Термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується відносно нетоксичної солі приєднання неорганічної або органічної кислоти сполуки згідно із даним винаходом. Наприклад, див. S. M. Berge, та ін. "Pharmaceutical Salts, " J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. Фармацевтично прийнятні солі включають ті солі, які отримані шляхом взаємодії основної сполуки, що діє як основа, з неорганічною або органічною кислотою з утворенням солі,

45 наприклад, солі соляної кислоти, сірчаної кислоти, фосфорної кислоти, метан сульфонові кислоти, камфор сульфонові кислоти, щавлевої кислоти, малеїнової кислоти, янтарної кислоти й лимонної кислоти. Фармацевтично прийнятні солі також включають ті солі, у яких основна сполука діє як кислота й взаємодіє з підходящою основою з утворенням, наприклад, солей натрію, калію, кальцію, магнію, амонію, і хлору. Для фахівця в даній галузі техніки також буде зрозумілим, що солі приєднання кислоти заявлених сполук можуть бути отримані шляхом

50 взаємодії сполук з підходящою неорганічною або органічною кислотою за допомогою будь-якого з відомих різних методів. Альтернативно, солі лужних і лужноземельних металів кислотних сполук згідно з винаходом готують шляхом взаємодії сполук згідно з винаходом з підходящою основою за допомогою різних відомих методів.

55 Репрезентативні солі сполук згідно із даним винаходом включають загальноприйняті нетоксичні солі й солі четвертинного амонію, які утворені, наприклад, з неорганічних або органічних кислот або основ за допомогою методів, відомих у даній галузі техніки. Наприклад, такі солі приєднання кислот включають ацетат, адипат, альгінат, аскорбат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бісульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, цинамат,

60 циклопентанпропіонат, диглюконат, додецилсульфат, етансульфонат, фумарат,

глюкогептаноат, гліцерофосфат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, хлорид, бромід, йодид, 2-гідроксіетансульфонат, ітаконат, лактат, малеат, манделат, метансульфонат, 2-нафталінсульфонат, нікотинат, нітрат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, пікрат, півалат, пропіонат, сукцинат, сульфонат, сульфат, тартрат, тіоціанат, тозилат, і ундеканат.

Основні солі включають солі лужних металів, такі як солі калію й натрію, солі лужноземельних металів, такі як солі кальцію й магнію, і солі амонію з органічними основами, такими як дициклогексиламін і N-метил-d-глюкамін. Додатково, основні азотвмісні групи можуть бути кватернізовані з такими агентами, як нижчі алкіл галогеніди, такі як метил, етил, пропіл, або бутил хлориди, броміди і йодиди; діалкіл сульфати, такі як диметил, діетил, дибутил сульфат, або діамил сульфати, довголанцюгові галогеніди, такі як децил, лаурил, міристил і стерарил хлориди, броміди і йодиди, аралкіл галогеніди, такі як бензил і фенетил броміди й інші.

Сольват для цілей даного винаходу представляє собою комплекс розчинника й сполуки згідно з винаходом у твердому стані. Приклади сольватів будуть включати, але не обмежуючись тільки ними, комплекси сполуки згідно з винаходом з етанолом або метанолом. Гідрати представляють собою специфічну форму сольвату, де розчинником є вода.

Синтез сполук, представлених вище, описаний у міжнародній патентній заявці № PCT/EP2003/010377, опублікованій як WO 2004/029055 A1, і в міжнародній патентній заявці № PCT/US2007/024985, опублікованій як WO 2008/070150, обидві в такий спосіб повністю включені в дану заявку як посилання.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, даний винахід стосується 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінової сполуки, як визначено в даній заявці, особливо 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксаміду, або його фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру, як єдиного агента, для лікування злоякісного новоутворення, наприклад, раку молочної залози, особливо набряково-інфільтративного раку молочної залози, раку молочної залози з потрійним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивного раку молочної залози, гормон рецепторопозитивного раку молочної залози.

Відповідно до переважного варіанта здійснення будь-якого з вищевказаних аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, вказаний рак молочної залози представляє собою набряково-інфільтративний рак молочної залози.

Відповідно до переважного варіанта здійснення будь-якого з вищевказаних аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, вказаний рак молочної залози представляє собою рак молочної залози з потрійним негативним фенотипом.

Відповідно до переважного варіанта здійснення будь-якого з вищевказаних аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, вказаний рак молочної залози представляє собою Her2 рецепторопозитивний рак молочної залози.

Відповідно до переважного варіанта здійснення будь-якого з вищевказаних аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, вказаний рак молочної залози представляє собою гормон рецепторопозитивний рак молочної залози.

Комбіновані терапії

Як було вказано вище, даний винахід стосується комбінацій:

a) 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінової сполуки, як визначено вище, або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру; або фармацевтичних композицій, які містять таку сполуку або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер;

i

b) одного або декількох додаткових активних компонентів, особливо активного компонента, вибраного з антиангіогенезного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, діуретичного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, анти-дисліпідемічного, протидіабетичного або противірусного засобу, більш переважно одного або декількох інших активних компонентів, вибраних із групи, яка включає:

- Bcl інгібітор, такий як ABT-737, ABT-263 (Навітоклас), EM20-25, YC137, GX-015-070 (Обатоклас), Тетракарцин А, UCB-1350883, AT-101 ((-)-Госіпол), SPC-2004 (Бекланорсен), IG-105, WL-276, BI-97C1, I-VRL (Імуновіворелбін), DATS (Алітридин), CNDO-103 (Апогосіпол), D-G-3139 (Генасенс), Евотек, PIB-1402, EU-517;

- Bcl зв'язувальний пептид;

- Bcl міРНК, така як PNT-2258;

- олігонуклеотид антисмислової терапії, такий як BclKlex; і

- інгібітор mTOR шляху, такий як рапаміцин або аналог рапаміцину, такий як Рапаміцин (Сиролімум), Еверолімум (RAD-001, Афінітор), Зотаролімум (ABT-578, Ендеавор), Темісиролімум (CCI-779, Торизел), Рідафоролімум (AP-23576, МК-8669), TAFA-93, або інгібітор mTOR кінази, такий як WYE-132, OSI-027, INK-128, OSI-027, AZD-2014, AZD-8055, CC-223, ABI-009, EXEL-3885, EXEL-4451, NV-128, OXA-01, PKI-402, SB-2015, WYE-354, KU-0063794, X-387, BEZ-235.

У переважному варіанті здійснення, винахід охоплює комбінації:

а) 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксаміду, або його фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру; або фармацевтичних композицій, які містять таку сполуку або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер;

i

б) одного або декількох додаткових активних компонентів, особливо активного компонента, вибраного з антиангіогенезного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, діуретичного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, анти-дисліпідемічного, протидіабетичного або противірусного засобу, більш переважно одного або декількох інших активних компонентів, вибраних із групи, яка включає:

- Bcl інгібітор, такий як ABT-737, ABT-263 (Навітоклас), EM20-25, YC137, GX-015-070 (Обатоклас), Тетрокарцин А, UCB-1350883, AT-101 ((-)-Госіпол), SPC-2004 (Бекланорсен), IG-105, WL-276, BI-97C1, I-VRL (Імуновіворелбін), DATS (Алітридин), CNDO-103 (Апогосіпол), D-G-3139 (Генасенс), Евотек, PIB-1402, EU-517;

- Bcl зв'язувальний пептид;

- Bcl міРНК, така як PNT-2258;

- олігонуклеотид антисмислової терапії, такий як BclKlex; i

- інгібітор mTOR шляху, такий як рапаміцин або аналог рапаміцину, такий як Рапаміцин (Сиролімум), Еверолімум (RAD-001, Афінітор), Зотаролімум (ABT-578, Ендеавор), Темісиролімум (CCI-779, Торизел), Рідафоролімум (AP-23576, МК-8669), TAFA-93, або інгібітор mTOR кінази, такий як WYE-132, OSI-027, INK-128, OSI-027, AZD-2014, AZD-8055, CC-223, ABI-009, EXEL-3885, EXEL-4451, NV-128, OXA-01, PKI-402, SB-2015, WYE-354, KU-0063794, X-387, BEZ-235.

У переважному варіанті здійснення, винахід охоплює комбінації:

а) 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксаміду, або його фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру; або фармацевтичних композицій, які містять таку сполуку або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер;

i

б) одного або декількох інших активних компонентів, вибраних із групи, яка включає:

- Bcl інгібітор, такий як ABT-737, ABT-263 (Навітоклас), EM20-25, YC137, GX-015-070 (Обатоклас), Тетрокарцин А, UCB-1350883, AT-101 ((-)-Госіпол), SPC-2004 (Бекланорсен), IG-105, WL-276, BI-97C1, I-VRL (Імуновіворелбін), DATS (Алітридин), CNDO-103 (Апогосіпол), D-G-3139 (Генасенс), Евотек, PIB-1402, EU-517;

- Bcl зв'язувальний пептид;

- Bcl міРНК, така як PNT-2258;

- олігонуклеотид антисмислової терапії, такий як BclKlex; i

- інгібітор mTOR шляху, такий як рапаміцин або аналог рапаміцину, такий як Рапаміцин (Сиролімум), Еверолімум (RAD-001, Афінітор), Зотаролімум (ABT-578, Ендеавор), Темісиролімум (CCI-779, Торизел), Рідафоролімум (AP-23576, МК-8669), TAFA-93, або інгібітор mTOR кінази, такий як WYE-132, OSI-027, INK-128, OSI-027, AZD-2014, AZD-8055, CC-223, ABI-009, EXEL-3885, EXEL-4451, NV-128, OXA-01, PKI-402, SB-2015, WYE-354, KU-0063794, X-387, BEZ-235.

У переважному варіанті здійснення, винахід охоплює комбінації:

а) 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксаміду, або його фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру; або фармацевтичних композицій, які містять таку сполуку або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер;

i

б) одного або декількох інших активних компонентів, вибраних із групи, яка включає:

- Bcl інгібітор, такий як ABT-737, ABT-263 (Навітоклас), EM20-25, YC137, GX-015-070 (Обатоклас), Тетрокарцин А, UCB-1350883, AT-101 ((-)-Госіпол), SPC-2004 (Бекланорсен), IG-105, WL-276, BI-97C1, I-VRL (Імуновіворелбін), DATS (Алітридин), CNDO-103 (Апогосіпол), D-G-3139 (Генасенс), Евотек, PIB-1402, EU-517;

- Bcl зв'язувальний пептид;

- Bcl мiPHK, така як PNT-2258;
- олігонуклеотид антисмислової терапії, такий як BclKlex.

У переважному варіанті здійснення, винахід охоплює застосування комбінацій:

- а) 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксаміду, або його фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру; або фармацевтичних композицій, які містять таку сполуку або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер;

i

- б) одного або декількох додаткових активних компонентів, який представляє собою ABT-737.

У переважному варіанті здійснення, винахід охоплює комбінації:

- а) 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксаміду, або його фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру; або фармацевтичних композицій, які містять таку сполуку або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер;

i

- б) одного або декількох інших активних компонентів, вибраних із групи, яка включає:

- інгібітор mTOR шляху, такий як рапаміцин або аналог рапаміцину, такий як Рапаміцин (Сиролімум), Еверолімум (RAD-001, Афінитор), Зотаролімум (ABT-578, Ендеавор), Темісиролімум (CCI-779, Торизел), Рідафоролімум (AP-23576, МК-8669), TAFA-93, або інгібітор mTOR кінази, такий як WYE-132, OSI-027, INK-128, OSI-027, AZD-2014, AZD-8055, CC-223, ABI-009, EXEL-3885, EXEL-4451, NV-128, OXA-01, PKI-402, SB-2015, WYE-354, KU-0063794, X-387, BEZ-235.

У переважному варіанті здійснення, винахід охоплює комбінації:

- а) 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксаміду, або його фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру; або фармацевтичних композицій, які містять таку сполуку або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер;

i

- б) одного або декількох додаткових активних компонентів, який представляє собою Рапаміцин (Сиролімум).

Сполуки згідно із даним винаходом можуть вводитися у вигляді єдиного фармацевтичного компонента або в комбінації з одним або декількома іншими фармацевтичними компонентами (або "додатковими активними компонентами"), де комбінація не викликає небажаних побічних дій. Наприклад, сполуки згідно із даним винаходом можуть комбінуватися з відомими антиангіогенезними, антигіперпроліферативними, протизапальними, знеболювальними, імунорегуючими, діуретичними, антиаритмічними, анти-гіперхолестеринемічними, анти-дисліпідемічними, протидіабетичними або противірусними засобами, і іншими, а також з їх сумішами й комбінаціями.

Додатковий фармацевтичний компонент або компоненти (або "додатковий активний компонент") може являти собою, але не обмежуючись тільки ними, альдеслейкін, алендронову кислоту, альфаферон, алитретіноїн, алпуринол, алоприм, алокси, алтретамін, аміноглутетимід, амінофостин, амрубіцин, амсакрин, анастрозол, анзмет, аранесп, арглабін, триоксид миш'яку, аромазин, 5-азацитидин, азатіоприн, BCG або принада BCG, бестатин, бетаметазон ацетат, бетаметазон натрій фосфат, бексаротен, блеоміцин сульфат, броксуридин, бортезоміб, бусульфат, кальцитонін, кампат, капецитабін, карбоплатин, казодекс, цефезон, цельмолейкін, церубідин, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибін, кладрибін, клодренова кислота, циклофосфамід, цитарабін, дакарбазин, дактиноміцин, Дауноксом, декадрон, декадрон фосфат, делестроген, денілейкін дифтитокс, депо-медрол, деслорелін, дексометазон, дексазоксан, діетилстилбестрол, дифлюкан, доцетаксел, доксифлуридин, доксорубіцин, дронабінол, DW-166HC, елігарт, елітек, еленс, еменд, епірубіцин, епоетин альфа, епоген, ептаплатин, ергамізол, естрас, естрадіол, естрамустин фосфат натрію, етиніл естрадіол, етіол, етидренова кислота, етопозид, етопозид, фадрозол, фарстон, філграстим, фінастерид, флігастим, флоксуридин, флуконазол, флударабін, 5-фтордезоксифуридин монофосфат, 5-фторурацил (5-FU), флуоксиместерон, флутамід, форместан, фостеабін, фотемустин, фульвестрант, гаммагарт, гемцитабін, гемтузумаб, глівек, гліадел, гозерелін, гранісетрон HCl, герцептин, гістрелін, гікамтин, гідрокортон, еритро-гідроксиналоніадеїн, гідроксисечовина, ібритумомаб тіуксетан, ідарубіцин, іфосфамід, інтерферон альфа, інтерферон-альфа 2, інтерферон альфа-2A, інтерферон альфа-2B, інтерферон альфа-n1, інтерферон альфа-n3, інтерферон бета, інтерферон гамма-1a, інтерлейкін-2, інтрон А, іреса, іринотекан, китрил, лапатиніб, лентинан сульфат, летрозол, лейковорин, лейпролід, лейпролід ацетат, леналідомід, левамизол, кальцієва сіль левофолінової кислоти, левотроїд, левоксил, ломустин, лонідамін, маринол,

мехлоретамін, мекобаламін, медроксипрогестерон ацетат, мегестрол ацетат, мельфалан, менест, 6-меркаптопурин, Месна, метотрексат, метвікс, мілтефозин, міноциклін, мітоміцин С, мітотан, мітоксантрон, Модренал, Міоцет, недаплатин, неуласта, неумега, неупоген, нілутамід, нолвадекс, NSC-631570, OCT-43, октреотид, ондансетрон Hcl, орапред, оксаліплатин, 5 паклітаксел, педіапред, пегаспаргаза, Регазис, пентостатин, піцибаніл, пілокарпін Hcl, пірарубіцин, плікаміцин, порфімер натрію, преднімустин, преднізолон, преднізон, премарин, прокарбазин, прокрит, RDEA 119, ралтитрексед, ребіф, реній-186 етидронат, ритуксимаб, роферон-а, ромуртид, салаген, сандостатин, сарграмостим, семустин, сихофіран, собізоксан, солу-медрол, спарфозієва кислота, терапія стовбурними клітинами, стрептозоцин, стронцій-89 10 хлорид, сунітиніб, синтроїд, тамоксифен, тамсулозин, тазонермін, тастолактон, таксотер, тецелейкін, темозоломід, теніпозид, тестостерон пропіонат, тестред, тіогуанін, тіотепа, тиротропін, тилудронова кислота, топотекан, тореміфен, тозитумомаб, трастузумаб, треосульфат, третиноїн, трексал, триметилмеламін, триметрексед, трипторелін ацетат, трипторелін памоат, UFT, уридин, валрубіцин, веснаринон, вінбластин, вінкрістин, віндезин, 15 вінорелбін, вірулізин, зинекард, зиностатин стимуламер, зофран, ABI-007, аколбіфен, актімун, афінітак, аміноптерин, арзоксифен, азоприсніл, атаместан, атрасентан, BAY 43-9006 (сорафеніб), авастин, CCI-779, CDC-501, целебрекс, цетуксимаб, криснатол, ципротерон ацетат, децитабін, DN-101, доксорубіцин-mtc, dslim, дутастерид, едотекарин, ефлорнітин, ексатекан, фенренітид, гістамін дигідрохлорид, гістрелін гідрогель імплант, гольмій-166 DOTMP, 20 ібандронова кислота, інтерферон гама, інтрон-рег, іксабепілон, гемоціанін лімфи равлика, L-651582, ланреотид, лазофоксифен, лібра, ланафарніб, міпроксифен, мінодронат, MS-209, ліпосомний MTP-PE, MX-6, нафарелін, неморубіцин, неовастат, нолатрексед, облімерсен, онко-тс, озидем, паклітаксел поліглутамат, памідронат динатрій, PN-401, QS-21, квазепам, R-1549, ралоксифен, ранпірназа, 13-цис -ретиноєва кислота, сатраплатин, зеокальцитол, T-138067, 25 трацева, тамопрексин, талідомід, тимозин альфа 1, тіазофурин, типіфарніб, тирапазамін, TLK-286, тореміфен, Transmid-107R, валсподар, вапреотид, ваталаніб, вертепорфін, вінфлунін, Z-100, золедроновна кислота або їх комбінації.

Відповідно до варіанта здійснення, додатковий фармацевтичний компонент або компоненти (або "додатковий активний компонент") вибирають із групи, що включає: 131I-chtnt, абарелікс, 30 абіратерон, акларубіцин, альдеслейкін, алемтузумаб, алітретиноїн, алтретамін, аміноглутетимід, амрубіцин, амсакрин, анастрозол, арглабін, триокіс миш'яку, аспарагіназа, азацитидин, базиликсимаб, BAY 80-6946, BAY 1000394, BAY 86-9766 (RDEA 119), белотекан, бендамустин, бевацизумаб, бексаротен, бікалутамід, бісантрен, блеоміцин, бортезоміб, бузерелін, бусульфат, кабацитаксел, фолінат кальцію, левофолінат кальцію, капецитабін, карбоплатин, 35 кармофур, кармустин, катумаксомаб, целекоксіб, цельмолейкін, цетуксимаб, хлорамбуцил, хлормадинін, хлорметин, цисплатин, кладрибін, клодроновна кислота, клофарабін, кризантаспаза, циклофосфамід, ципротерон, цитарабін, дакарбазин, дактиномицин, дарбепоетин альфа, дазатиніб, даунорубіцин, децитабін, дегарелікс, денілейкін дифтитокс, денозумаб, деслорелін, диброспідій хлорид, доцетаксел, доксифлуридин, доксорубіцин, 40 доксорубіцин + естрон, екулізумаб, едреколомаб, еліптиній ацетат, елтромбопаг, ендостатин, еноцитабін, епірубіцин, епітіостанол, епоетин альфа, епоетин бета, ептаплатин, ерубілін, ерлотиніб, естрадіол, естрамустин, етопозид, Еверолімус, ексеместан, фадрозол, філграстим, флударабін, фторурацил, флутамід, форместан, фотемустин, фульвестрант, нітрат галію, ганірелікс, гефітиніб, гемцитабін, гемтузумаб, глутоксим, гозерелін, гістамін дигідрохлорид, 45 гістрелін, гідроксикарбамід, I-125 насіння, ібандронова кислота, ібритумомаб тіуксетан, ідарубіцин, іфосфамід, іматиніб, іміквімод, імпросульфат, інтерферон альфа, інтерферон бета, інтерферон гама, іпілімумаб, іринотекан, іксабепілон, ланреотид, лапатиніб, леналідомід, ленограстим, лентинан, летрозол, лейпрорелін, левамизол, лізурид, лобоплатин, ломустин, лонідамін, мазопрокол, медроксипрогестерон, мегестрол, мельфалан, мепітіостан, 50 меркаптопурин, метотрексат, метоксалан, Метил амінолевулінат, метилтестостерон, міфамуртид, мілтефозин, міриплатин, мітобронітол, мітогуазон, мітолактон, мітоміцин, мітотан, мітоксантрон, недаплатин, неларабін, нілотиніб, нілутамід, німотузумаб, німустин, нітракрин, офатумумаб, омепразол, опрелвекин, оксаліплатин, p53 генотерапія, паклітаксел, паліфермін, паладій-103 насіння, памідронова кислота, панітумумаб, пазопаніб, пегаспаргаза, Рег-епоетин 55 бета (метокси Рег-епоетин бета), пегілграстим, пегінтерферон альфа-2b, пеметрексед, пентазоцин, пентостатин, пепломіцин, перфосфамід, піцибаніл, пірарубіцин, плериксафор, плікаміцин, поліглузам, поліестрадіол фосфат, полісахарид-k, порфімер натрію, пралатрексед, преднімустин, прокарбазин, хінаголід, ралоксифен, ралтитрексед, ранімустин, разоксан, регорафеніб, ризедроновна кислота, ритуксимаб, ромідепсин, ропілостим, сарграмостим, 60 сипулейцел-т, сихофіран, собізоксан, гліцидидазол натрію, сорафеніб, стрептозоцин, сунітиніб,

талапорфин, тамібаротен, тамоксифен, тазонермін, тецелейкін, тегафур, тегафур + гімерацил + отерацил, темопорфін, темозоломід, темсиролімус, теніпозид, тестостерон, тетрофосмін, талідомід, тіотепа, тимальфазин, тіогуанін, тоцилізумаб, топотекан, тореміфен, тозитумомаб, трабектедин, трастузумаб, треосульфат, третиніон, трипостан, трипторелін, трофосфамід, триптофан, убенімекс, валрубіцин, вандетаніб, вапреотид, вемурафеніб, вінбластин, вінкрисдин, віндезин, вінфлуїн, вінорелбін, вориностат, ворозол, скляні мікросфери ітрію-90, зиностатин, зиностатин стимуламер, золедроновая кислота, зорубіцин.

Додатковий фармацевтичний компонент також може являти собою гемцитабін, паклітаксел, цисплатин, карбоплатин, бутират натрію, 5-FU, доксирубіцин, тамоксифен, етопозид, трастумазаб, гефітініб, інтрон А, рапаміцин, 17-AAG, U0126, інсулін, похідне інсуліну, PPAR ліганд, сульфонілсечовинний лікарський засіб, інгібітор α -глюкозидази, бігуанід, інгібітор PTP-1B, інгібітор DPP-IV, інгібітор 11-бета-hsd, GLP-1, похідне GLP-1, GIP, похідне GIP, PACAP, похідне PACAP, секретин або похідне секретину.

Необов'язкові антигіперпроліферативні засоби, які можуть бути додані в композицію, включають, але не обмежуючись тільки ними, сполуки, перераховані в схемах приймання хіміотерапевтичних протиракових лікарських засобів в 11-ому виданні Merck Index, (1996), який у такий спосіб включений як посилання, такі як аспарагіназа, блеомицин, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, коласпаза, циклофосфамід, цитарабін, дакарбазин, дактиномицин, даунорубіцин, доксорубіцин (адриаміцин), епірубіцин, етопозид, 5-фторурацил, гексаметилмеламін, гідроксисечовина, іфосфамід, іринотекан, лейковорин, ломустин, мехлоретамін, 6-меркаптопурин, Месна, метотрексат, мітоміцин С, мітоксантрон, преднізолон, преднізон, прокарбазин, ралоксифен, стрептозоцин, тамоксифен, тіогуанін, топотекан, вінбластин, вінкрисдин, і віндезин.

Інші антигіперпроліферативні засоби, придатні для застосування з композицією згідно з винаходом включають, але не обмежуючись тільки ними, ті сполуки, які є загальноновизнаними для застосування для лікування пухлинних захворювань в Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (дев'яте видання), під ред. Molinoff та ін., опубл. McGraw-hill, сторінки 1225-1287, (1996), яке в такий спосіб включене як посилання, такі як аміноглутетимід, L-аспарагіназа, азатіоприн, 5-азацитидин кладрибін, бусульфат, діетилстилбестрол, 2',2'-дифтордезоксцитидин, доцетаксел, еритрогідроксиналіл аденін, етиніл естрадіол, 5-фтордезоксіуридин, 5-фтордезоксіуридин монофосфат, флударабін фосфат, флуоксиместерон, флутамід, гідроксипрогестерон капроат, ідарубіцин, інтерферон, медроксипрогестерон ацетат, мегестрол ацетат, мельфалан, мітотан, паклітаксел, пентостатин, N-фосфоноацетил-L-аспартат (PALA), плікаміцин, семустин, теніпозид, тестостерон пропіонат, тіотепа, триметилмеламін, уридин, і вінорелбін.

Інші антигіперпроліферативні засоби, придатні для застосування з композицією згідно з винаходом, включають, але не обмежуючись тільки ними, інші протиракові засоби, такі як епотилон і його похідні, іринотекан, ралоксифен і топотекан.

У цілому, застосування цитотоксичних і/або цитостатичних засобів у комбінації зі сполукою або композицією згідно із даним винаходом буде служити для:

(1) одержання переважної ефективності щодо зменшення росту пухлини або навіть знищення пухлини в порівнянні із введенням будь-якого засобу окремо,

(2) забезпечення для введення менших кількостей хіміотерапевтичних засобів, що вводяться,

(3) забезпечення хіміотерапевтичного лікування, яке краще переноситься пацієнтом з меншою кількістю небажаних патологічних ускладнень, які спостерігаються для хіміотерапій з одним засобом і певних інших комбінованих терапій,

(4) забезпечення лікування більш широкого спектру різних типів злоякісних новоутворень у ссавців, особливо в людей,

(5) забезпечення більш високого показника реакції-відповіді для лікованих пацієнтів,

(6) забезпечення більш тривалого часу виживання для лікованих пацієнтів у порівнянні зі стандартними хіміотерапевтичними лікуваннями,

(7) забезпечення більш тривалого часу для прогресування пухлини, і/або

(8) одержання результатів ефективності й переносимості принаймні таких гарних, як і для цих засобів, використовуваних окремо, у порівнянні з відомими випадками, де інші комбінації протиракових засобів продукують антагоністичні ефекти.

Відповідно до варіанта здійснення, винахід стосується комбінацій, де вказана 2,3-дигідромідазо[1,2-с]хіназолінова сполука представляє собою 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідромідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксамід.

Відповідно до варіанта здійснення, винахід стосується комбінацій, де вказаний додатковий

активний компонент представляє собою рапаміцин або ABT-737.

Відповідно до варіанта здійснення, винахід стосується комбінацій, де вказана 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінова сполука представляє собою 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксамід і вказаний додатковий активний компонент представляє собою рапаміцин або ABT-737.

Фармацевтичні композиції сполук згідно з винаходом

Як вказано в даній заявці вище, даний винахід стосується фармацевтичних композицій:

- які містять 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінову сполуку, або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер, як єдиний активний засіб, для лікування злоякісного новоутворення, наприклад, раку молочної залози, особливо набряково-інфільтративного раку молочної залози, раку молочної залози з потрійним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивного раку молочної залози, гормон рецепторопозитивного раку молочної залози, і

- які містять фармацевтичну композицію, що містить комбінацію:

а) а 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінової сполуки, або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру; і

б) одного або декількох додаткових активних компонентів, особливо активного компонента, вибраного з антиангіогенезного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, діуретичного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, анти-дисліпідемічного, протидіабетичного або противірусного засобу, більш переважно одного або декількох інших активних компонентів, вибраних із групи, яка включає:

- Bcl інгібітор, такий як ABT-737, ABT-263 (Навітоклас), EM20-25, YC137, GX-015-070 (Обатоклас), Тетрокарцин А, UCB-1350883, AT-101 ((-)-Госіпол), SPC-2004 (Бекланорсен), IG-105, WL-276, BI-97C1, I-VRL (Імуновіворелбін), DATS (Алітридин), CNDO-103 (Апогосіпол), D-G-3139 (Генасенс), Евотек, PIB-1402, EU-517;

- Bcl зв'язувальний пептид;

- Bcl міРНК, така як PNT-2258;

- олігонуклеотид антисмислової терапії, такий як BclKlex; і

- інгібітор mTOR шляху, такий як рапаміцин або аналог рапаміцину, такий як Рапаміцин (Сиролімус), Еверолімус (RAD-001, Афінитор), Зотаролімус (ABT-578, Ендеавор), Темісиролімус (CCI-779, Торизел), Рідафоролімус (AP-23576, МК-8669), TAFA-93, або інгібітор mTOR кінази, такий як WYE-132, OSI-027, INK-128, OSI-027, AZD-2014, AZD-8055, CC-223, ABI-009, EXEL-3885, EXEL-4451, NV-128, OXA-01, PKI-402, SB-2015, WYE-354, KU-0063794, X-387, BEZ-235.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, даний винахід стосується фармацевтичних композицій, які містять 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінову сполуку, як визначено в даній заявці, особливо 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксамід, або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер, як єдиний компонент, для лікування злоякісного новоутворення, наприклад, раку молочної залози, особливо набряково-інфільтративного раку молочної залози, раку молочної залози з потрійним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивного раку молочної залози, гормон рецепторопозитивного раку молочної залози.

Відповідно до переважного варіанта здійснення будь-якого з вищевказаних аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, вказаний рак молочної залози представляє собою набряково-інфільтративний рак молочної залози.

Відповідно до переважного варіанта здійснення будь-якого з вищевказаних аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, вказаний рак молочної залози представляє собою рак молочної залози з потрійним негативним фенотипом.

Відповідно до переважного варіанта здійснення будь-якого з вищевказаних аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, вказаний рак молочної залози представляє собою Her2 рецепторопозитивний рак молочної залози.

Відповідно до переважного варіанта здійснення будь-якого з вищевказаних аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, вказаний рак молочної залози представляє собою гормон рецепторопозитивний рак молочної залози.

Такі фармацевтичні композиції містять одну або декілька сполук. Ці композиції можна використовувати для досягнення бажаного фармакологічного ефекту шляхом введення пацієнтові, який цьому потребує. Пацієнт, для цілей даного винаходу, представляє собою ссавця, включаючи людину, яка потребує лікування конкретного стану або захворювання. Таким чином, даний винахід включає фармацевтичні композиції, які містять фармацевтично прийнятний носій і фармацевтично ефективну кількість сполуки або її солі, згідно із даним

винаходом. Фармацевтично прийнятний носій переважно представляє собою носій, який є відносно нетоксичним і безпечним для пацієнта при концентраціях, які відповідають ефективній активності активного засобу, таким чином які-небудь побічні дії, зв'язані з носієм, не будуть спотворювати позитивні ефекти активного засобу. Фармацевтично ефективна кількість сполуки

5 переважно представляє собою ту кількість, яка продукує або впливає на конкретний стан, що піддається лікуванню. Сполуки згідно із даним винаходом можуть вводитися з фармацевтично прийнятними носіями, добре відомими в даній галузі, використовуючи будь-які ефективні загальноприйняті дозовані форми, включаючи препарати для негайного, повільного й відстроченого вивільнення, перорально, парентерально, місцево, назально, офтальмологічно,

10 оптично, підязиково, ректально, вагінально, та ін.

Для перорального введення, сполуки можуть бути приготовлені у вигляді твердих або рідких препаратів, таких як капсули, пігулки, таблетки, пастилки, коржі, розплави, порошки, розчини, суспензії, або емульсії, і можуть бути приготовлені відповідно до методів, добре відомих у даній галузі, для приготування фармацевтичних композицій. Тверді одиничні дозовані форми можуть

15 являти собою капсулу, яка може мати тверду або м'яку оболонку желатинового типу, що містить, наприклад, поверхнево-активні речовини, змащувальні речовини, і інертні наповнювачі, такі як лактоза, сахароза, фосфат кальцію й кукурудзяний крохмаль.

В іншому варіанті здійснення, сполуки згідно із даним винаходом можуть бути таблетовані із загальноприйнятими основами таблеток, такими як лактоза, сахароза й кукурудзяний крохмаль, у комбінації зі сполучними, такими як гуміарабік, кукурудзяний крохмаль або желатин, дезінтеграторами, призначеними для полегшення розпаду й розчинення таблетки після введення, такими як картопляний крохмаль, альгінова кислота, кукурудзяний крохмаль, і гуарова смола, трагакантова камедь, гуміарабік, змащувальними речовинами, призначеними для поліпшення плинності таблеткового грануляту й для запобігання адгезії таблеткового

20 матеріалу до поверхні таблеткових штампів і пуансонів, наприклад, тальк, стеаринова кислота, або стеарат магнію, кальцію або цинку, барвниками, речовинами, які змінюють колір, і ароматизаторами, такими як м'ятна олія, масло гаультерії, або вишневий ароматизатор, призначеними для поліпшення естетичних якостей таблеток і перетворення їх у більш прийнятні для пацієнта. Підходящі наповнювачі для застосування в рідких пероральних дозованих формах включають дикальцій фосфат і розріджувачі, такі як вода й спирти, наприклад, етанол, бензиловий спирт, і поліетиленові спирти, або з або без додавання фармацевтично прийнятною поверхнево-активної речовини, суспендуючого агента або емульгуючого агента. Інші різні матеріали можуть бути присутні як покриття або для модифікації іншим способом фізичної форми дозованої одиниці. Наприклад, таблетки, пігулки або капсули можуть бути покриті

25 шелаком, цукром або обома речовинами.

Дисперговані порошки й гранули є придатними для приготування водної суспензії. Вони забезпечують активний компонент у суміші з диспергуючим або змочувальним агентом, суспендуючим агентом і одним або декількома консервантами. Прикладами підходящих диспергуючих або змочувальних агентів і суспендуючих агентів є ті речовини, які вже були

30 вказані вище. Також можуть бути присутні додаткові наповнювачі, наприклад, такі як підсолоджувачі, ароматизатори й барвники, описані вище.

Фармацевтичні композиції згідно із даним винаходом також можуть бути присутні у формі емульсій масло-в-воді. Масляна фаза може являти собою рослинну олію, таку як рідкий парафін або суміш рослинних олій. Підходящими емульгуючими агентами можуть бути (1) смоли, що зустрічаються в природі, такі як гуміарабік і трагакантова камедь, (2) фосфатиди, що зустрічаються в природі, такі як соєвий і лецитин, (3) складні ефіри або неповні складні ефіри, що мають походження з жирних кислот і ангідридів гекситу, наприклад, сорбітан моноолеат, (4) продукти конденсації вказаних неповних складних ефірів з етилен оксидом, наприклад, поліоксіетилен сорбітан моноолеат. Емульсії також можуть містити підсолоджувачі й

35 ароматизатори.

Масляні суспензії можуть бути приготовлені шляхом суспендування активного компонента в рослинній олії, такий як, наприклад, арахісова олія, маслинова олія, кунжутна олія або кокосова олія, або в мінеральному маслі, такому як рідкий парафін. Масляні суспензії можуть містити загусник, такий як, наприклад, бджолиний віск, твердий парафін, або цетиловий спирт. Суспензії

40 також можуть містити один або декілька консервантів, наприклад, етил або н-пропіл п-гідроксибензоат; один або декілька барвників; один або декілька ароматизаторів; і один або декілька підсолоджувачів, таких як сахароза або сахарин.

Сиропи й еліксири також можуть бути приготовлені з підсолоджувачами, такими як, наприклад, гліцерин, пропілен гліколь, сорбіт або сахароза. Такі препарати також можуть

45 містити зм'якшувачі, і консервант, такий як метил і пропіл парабени й ароматизатори й

барвники.

Сполуки згідно із даним винаходом також можна вводити парентерально, тобто, підшкірно, внутрішньовенно, інтраокулярно, інтрасиновіально, внутрішньом'язево, або внутрішньоочеревинно, у вигляді дозувань для ін'єкцій сполуки в переважно фізіологічно прийнятному розріджувачі з фармацевтичним носієм, який може являти собою стерильну рідину або суміш рідин, таких як вода, сольовий розчин, водна декстроза й зв'язані розчини цукрів, спирт, такий як етанол, ізопропанол, або гексадециловий спирт, гліколі, такі як пропілен гліколь або поліетилен гліколь, гліцерин кеталі, такі як 2,2-диметил-1,1-діоксолан-4-метанол, прості ефіри, такі як поли(етиле́н гліко́ль) 400, масло, жирна кислота, складний ефір жирної кислоти або, гліцерид жирної кислоти, або ацетилований гліцерид жирної кислоти, з або без додавання фармацевтично прийнятної поверхнево-активної речовини, такої як мило або детергент, суспендуючого агента, такого як пектин, карбомери, метицелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, або карбоксиметилцелюлоза, або емульгуючий агент і інших фармацевтичних ад'ювантів.

Ілюстративними прикладами масел, які можна використовувати в парентеральних препаратах згідно із даним винаходом, є масла нафти, тваринного, рослинного, або синтетичного походження, наприклад, арахісова олія, соєва олія, кунжутна олія, бавовняна олія, кукурудзяна олія, маслинова олія, вазелін і мінеральна олія. Підходящі жирні кислоти включають олеїнову кислоту, стеаринову кислоту, ізостеаринову кислоту й міристинову кислоту. Підходящі складні ефіри жирних кислот представляють собою, наприклад, етил олеат і ізопропіл міри́стат. Підходящі мила включають солі лужного металу, амонію, і триетаноламіну з жирними кислотами й підходящі детергенти включають катіонні детергенти, наприклад, диметил діалкіл амоній галогеніди, алкіл піридиній галогеніди, і алкіламін ацетати; аніонні детергенти, наприклад, алкіл, арил, і олефин сульфонати, алкіл, олефін, простий ефір, і моногліцерид сульфати, і сульфосукцинати; неіонні детергенти, наприклад, оксиди жирних кислот, алканоламіди жирних кислот, і поли(оксіетилен-оксипропілен)і або співполімери етилен оксиду або пропілен оксиду; і амфотерні детергенти, наприклад, алкіл-бета-амінопропіонати, і солі 2-алкілімідазоліну й четвертинного амонію, а також їх суміші.

Парентеральні композиції згідно із даним винаходом звичайно будуть включати від приблизно 0,5 % до приблизно 25 % за вагою активного компонента в розчині. Також сприятливо можна використовувати консерванти й буфери. Для мінімізації або елімінації подразнення в ділянці ін'єкції, такі композиції можуть містити неіонну поверхнево-активну речовину, яка має гідрофільно-ліпофільний баланс (HLB) переважно від приблизно 12 до приблизно 17. Кількість поверхнево-активної речовини в такому препараті переважно знаходиться в діапазоні від приблизно 5 % до приблизно 15 % за вагою. Поверхнево-активна речовина може бути єдиним компонентом, що має вищевказаний HLB, або може являти собою суміш двох або більш компонентів, що мають бажаний HLB.

Ілюстративними прикладами поверхнево-активних речовин, які використовуються в парентеральних препаратах, є клас складних ефірів жирних кислот і поліетилен сорбітану, наприклад, сорбітан моноолеат і високомолекулярні аду́кти етилен оксиду з гідрофобною основою, утворені шляхом конденсації пропілен оксиду із пропілен гліколем.

Фармацевтичні композиції можуть бути представлені у формі стерильних водних суспензій для ін'єкцій. Такі суспензії можуть бути приготовлені відповідно до відомих методів, використовуючи підходящі диспергуючі або змочувальні агенти й суспендуючі агенти, такі як, наприклад, натрій карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілметил-целюлоза, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантова камедь і гуміарабік; диспергуючі або змочувальні агенти, які можуть являти собою фосфатид, що зустрічається в природі, такий як лецитин, продукт конденсації алкілен оксиду з жирною кислотою, наприклад, поліоксіетилен стеарат, продукт конденсації етилен оксиду із довголанцюговим аліфатичним спиртом, наприклад, гептадека-етиленоксицетанол, продукт конденсації етилен оксиду з неповним складним ефіром, що мають походження з жирної кислоти й гекситу, такий як поліоксіетилен сорбіт моноолеат, або продукт конденсації етилен оксиду з неповним складним ефіром, що мають походження з жирної кислоти й ангідриду гекситу, наприклад, поліоксіетилен сорбітан моноолеат.

Стерильний препарат для ін'єкції також може являти собою стерильний розчин або суспензію для ін'єкцій у нетоксичному парентерально прийнятному буфері або розчиннику. Розріджувачі й розчинники, які можуть застосовуватися, представляють собою, наприклад, воду, розчин Рінгера, ізотонічні розчини хлориду натрію й ізотонічні розчини глюкози. Додатково, стерильні жирні масла звичайно застосовуються як розчинники або суспендуючі середовища. Для цього можна застосовувати будь-яке сла́бке, жирне масло, включаючи

синтетичні моно- або дигліцериди. Додатково, у препаратах для ін'єкцій можна використовувати жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

Композицію згідно з винаходом також можна вводити у формі супозиторіїв для ректального введення лікарського засобу. Ці композиції можуть бути приготовлені шляхом змішування лікарського засобу з підходящим неподразнювальним наповнювачем, який є твердим при звичайних температурах, але рідким при ректальній температурі й, таким чином, буде розплавлятися в прямій кишці для вивільнення лікарського засобу. Такі матеріали представляють собою, наприклад, олію какао й поліетилен гліколь.

Іншим препаратом, який застосовується в способах згідно із даним винаходом, є обладнання для трансдермальної доставки ("пластири"). Такі трансдермальні пластири можна використовувати для забезпечення тривалої або безперервної інфузії сполук згідно із даним винаходом в контрольованих кількостях. Конструкція й використання трансдермальних пластирів для доставки фармацевтичних агентів добре відома в даній галузі (див., наприклад, патент США № 5,023,252, виданий 11 червня 1991 р., який включений у дану заявку як посилання). Такі пластири можуть бути сконструйовані для безперервної, пульсуючої доставки, або доставки на вимогу фармакологічних компонентів.

Препарати з контрольованим вивільненням для парентерального введення включають ліпосомні препарати, препарати з полімерною мікросферою й препарати з полімерним гелем, які відомі в даній галузі.

Може бути бажаним або необхідним інтродукувати фармацевтичну композицію пацієнтові за допомогою механічного обладнання для доставки. Конструкція й використання механічних обладнань для доставки фармацевтичних компонентів добре відома в даній галузі техніки. Прямі техніки, наприклад, для введення лікарського засобу безпосередньо в головний мозок включає встановлення катетера для доставки лікарського засобу в шлуночкову систему пацієнта для обходження гематоенцефалічного бар'єру. Одна з таких імплантованих систем доставки, яка використовується для транспорту компонентів у специфічні анатомічні ділянки тіла, описана в патенті США № 5,011,472, виданому 30 квітня 1991 р.

Композиції згідно з винаходом також можуть містити інші загальноприйняті фармацевтично прийнятні складові компоненти, які звичайно позначаються як носії або розріджувачі, якщо це є необхідним або бажаним. Можна використовувати загальноприйняті процедури для приготування таких композицій у підходящих дозованих формах. Такі інгредієнти й процедури включають ті, які описані в наступних посиланнях, кожна з яких включена в дану заявку як посилання: Powell, M.F. та ін., "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; i Nema, S. та ін., "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171.

Звичайно використовувані фармацевтичні інгредієнти, які можна використовувати, якщо це є підходящим, для приготування композиції у вигляді препарату для його призначеного шляху введення, включають:

Підкислювальні агенти (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, оцтова кислота, лимонна кислота, фумарова кислота, соляна кислота, азотна кислота);

Підлугуючі агенти (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, розчин амонію, карбонат амонію, діетаноламін, моноетаноламін, гідроксид калію, борат натрію, карбонат натрію, гідроксид натрію, триетаноламін, троламін);

адсорбуючі речовини (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, порошкоподібна целюлоза й активоване вугілля);

пропеленти для аерозолі (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, вуглекислий газ, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{ClC-CClF}_2$ і CClF_3)

агенти для витиснення повітря (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, азот і аргон);

протигрибкові консерванти (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, бензойна кислота, бутилпарабен, етилпарабен, метилпарабен, пропілпарабен, натрій бензоат);

протимікробні консерванти (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, бензалконій хлорид, бензетоній хлорид, бензиловий спирт, цетилпіридиній хлорид, хлорбутанол, фенол, фенілетиловий спирт, нітрат фенілртуті й тимеросал);

антиоксиданти (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, аскорбінова кислота, аскорбіл пальмітат, бутилований гідроксіанізол, бутилований гідрокситолуол, фосфорноватиста кислота, монотіогліцерин, пропіл галат, аскорбат натрію, бісульфіт натрію,

формальдегід сульфоксилат натрію, метабісульфіт натрію);

сполучні матеріали (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, блок-полімери, природні й синтетичні гуми, поліакрилати, поліуретани, силікони, полісилоксани й співполімери стирол-бутадиєн);

5 буферні агенти (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, метафосфат калію, дикалій фосфат, натрій ацетат, безводний цитрат натрію й дигідрат цитрат натрію)

носії (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, сироп гуміарабіку, ароматичний сироп, ароматичний еліксир, вишневий сироп, кокосовий сироп, апельсиновий сироп, сироп, кукурудзяна олія, мінеральна олія, арахісова олія, кунжутна олія, бактеріостатичний хлорид натрію для ін'єкцій і бактеріостатична вода для ін'єкцій)

10 хелатоутворюючі речовини (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, динатрій едетат і етилендіамінтетраоцтова кислота)

барвники (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, FD&C червоний № 3, FD&C червоний № 20, FD&C жовтий № 6, FD&C синій № 2, D&C зелений № 5, D&C жовтогарячий № 5, D&C червоний № 8, карамель і червоний оксид заліза);

освітлюючі речовини (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, бентоніт);

емульгуючі агенти (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, гуміарабік, цетомакрогол, цетиловий спирт, гліцерил моностеарат, лецитин, сорбітан моноолеат, поліоксіетилен 50 моностеарат);

20 інкапсулюючі агенти (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, желатин і целюлоза ацетат фталат)

ароматизатори (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, ганусова олія, корична олія, какао, ментол, апельсинова олія, м'ятна олія й ванілін);

зволожуючі речовини (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, гліцерин, пропілен гліколь і сорбіт);

25 агенти для відмулювання (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, мінеральна олія й гліцерин);

масла (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, олію земляного горіха, мінеральне масло, маслинову олію, арахісову олію, кунжутну олію й рослинну олію);

30 мазеві основи (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, ланолін, мазь-емульсія, поліетилен гліколь мазь, вазелін, гідрофільний вазелін, біла мазь, жовта мазь, і мазь рожевої води);

речовини, що сприяють проникненню всередину (трансдермальна доставка) (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, моногідрокси або полігідрокси спирти, моно- або полівалентні спирти, насичені або ненасичені жирні спирти, насичені або ненасичені жирні спирти, насичені або ненасичені дикарбонові кислоти, ефірні масла, похідні фосфатидилу, цефалін, терпени, аміди, прості ефіри, кетони й сечовини)

пластифікатори (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, діетил фталат і гліцерин);

40 розчинники (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, етанол, кукурудзяна олія, бавовняна олія, гліцерин, ізопропанол, мінеральна олія, олеїнова кислота, арахісова олія, очищена вода, вода для ін'єкцій, стерильна вода для ін'єкцій і стерильна вода для зрошення);

речовини, що підвищують твердість (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, цетиловий спирт, віск цетилових ефірів, мікрокристалічний віск, парафін, стеариловий спирт, білий віск і жовтий віск);

45 супозиторна основа (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, олію какао й поліетилен гліколі (суміші));

поверхнево-активні речовини (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, бензалконій хлорид, ноноксинол 10, окстоксинол 9, полісорбат 80, натрій лаурил сульфат і сорбітан моно-пальмітат);

50 суспендуючі агенти (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, агар, бентоніт, карбомери, натрій карбоксиметилцелюлоза, гідроксіетил целюлоза, гідроксипропіл целюлоза, гідроксипропіл метилцелюлоза, каолін, метилцелюлоза, трагакантова камедь і вігум);

підсолоджувачі (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, аспартам, декстроза, гліцерин, маніт, пропілен гліколь, сахарин натрій, сорбіт і сахароза);

55 антиадгезиви таблеток (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, стеарат магнію й тальк);

сполучні таблеток (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, гуміарабік, альгінова кислота, натрій карбоксиметилцелюлоза, стисливий цукор, етилцелюлоза, желатин, рідка глюкоза, метилцелюлоза, не-перехреснозшитий полівініл піролідон, і прежелатинізований

крохмаль);

розріджувачі таблеток і капсул (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, двохосновний фосфат кальцію, каолін, лактоза, маніт, мікрокристалічна целюлоза, порошкоподібна целюлоза, обложений карбонат кальцію, карбонат натрію, фосфат натрію, сорбіт і крохмаль);

засоби для оболонки таблеток (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, рідка глюкоза, гідроксіетил целюлоза, гідроксипропіл целюлоза, гідроксипропіл метилцелюлоза, метилцелюлоза, етилцелюлоза, целюлоза ацетат фталат і шелак);

наповнювачі для прямого пресування таблеток (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, двохосновний фосфат кальцію);

засоби, що викликають дезінтеграцію таблеток (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, альгінова кислота, кальцій карбоксиметилцелюлоза, мікрокристалічна целюлоза, полакрилін кальцію, перехрестно-зшитий полівінілпіролідон, альгінат натрію, натрій крохмаль гліколят і крохмаль);

речовини, що сприяють ковзанню, для таблеток (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, колоїдний кремнезем, кукурудзяний крохмаль і тальк);

змащувальні речовини для таблеток (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, стеарат кальцію, стеарат магнію, мінеральна олія, стеаринова кислота й стеарат цинку);

світлонепроникні речовини для таблетки/капсули (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, діоксид титану);

поліруючі засоби для таблеток (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, карнубський віск і білий віск);

загусники (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, бджолиний віск, цетиловий спирт і парафін);

речовини, що регулюють тонічність (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, декстроза й хлорид натрію);

речовини, що підвищують в'язкість (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, альгінова кислота, бентоніт, карбомери, натрій карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, полівініл піролідон, альгінат натрію й трагакант); і

змочувальні агенти (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, гептадекаетилен оксидетанол, лецитини, сорбіт моноолеат, поліоксіетилен сорбіт моноолеат, і поліоксіетилен стеарат).

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можуть бути проілюстровані в такий спосіб:

Стерильний в/в розчин: Розчин 5 мг/мл бажаної сполуки згідно із даним винаходом може бути приготовлений з використанням стерильної води для ін'єкцій, і значенням рН регулюють при необхідності. Розчин розводять для введення до 1 – 2 мг/мл за допомогою стерильної 5 % декстрази й вводять у вигляді в/в інфузії впродовж близько 60 хвилин.

Ліофілізований порошок для в/в введення: Стерильний препарат може бути приготовлений з (i) 100-1000 мг бажаної сполуки згідно із даним винаходом у вигляді ліофілізованого порошку, (ii) 32-327 мг/мл цитрату натрію, і (iii) 300 – 3000 мг Декстрану 40. Препарат відновлюють за допомогою стерильного сольового розчину для ін'єкцій або декстрази 5 % до концентрації 10-20 мг/мл, який потім розводять за допомогою фізіологічного розчину або декстрази 5 % до 0,2 – 0,4 мг/мл, і вводять або за допомогою в/в болюсу або в/в інфузії протягом 15 – 60 хвилин.

Внутрішньом'язова суспензія: Наступний розчин або суспензію можна приготувати, для внутрішньом'язової ін'єкції:

50 мг/мл бажаної, водонерозчинної сполуки згідно із даним винаходом

5 мг/мл натрій карбоксиметилцелюлози

4 мг/мл TWEEN 80

9 мг/мл хлориду натрію

9 мг/мл бензилового спирту

Капсули із твердою оболонкою: Велику кількість капсул готують шляхом заповнення стандартних твердих капсул галантину, що складаються із двох частин, кожну за допомогою 100 мг порошкоподібного активного компонента, 150 мг лактози, 50 мг целюлози й 6 мг стеарату магнію.

М'які желатинові капсули: Готують суміш активного компонента з легко засвоюваною олією, такою як соєва олія, бавовняна олія або маслинова олія, і ін'єкують за допомогою нагнітального поршневого насоса в розплавлений желатин з утворенням м'яких желатинових капсул, що містять 100 мг активного компонента. Капсули промивають і висушують. Активний компонент можна розчиняти в суміші поліетилен гліколю, гліцерину й сорбіту для приготування медичної

суміші, що змішується з водою.

Таблетки: Велику кількість таблеток готують за допомогою загальноприйнятих процедур таким чином, що дозована одиниця представляє собою 100 мг активного компонента, 0,2 мг. колоїдного діоксиду кремнію, 5 мг стеарату магнію, 275 мг мікрокристалічної целюлози, 11 мг. крохмалю, і 98,8 мг лактози. Можна застосовувати підходящі водні й неводні покриття для підвищення смакових якостей, поліпшеного стилю й стабільності або вповільненої абсорбції.

Таблетки/Капсули зі швидким вивільненням: Вони представляють собою тверді пероральні дозовані форми, приготовлені за допомогою загальноприйнятих і нових процесів. Ці одиниці приймають перорально без води для негайного розчинення й доставки лікарського засобу. Активний компонент змішаний з рідиною, що містить інгредієнт, такий як цукор, желатин, пектин і підсолоджувачі. Ці рідини тверднуть у тверді таблетки або каплетки шляхом ліофільного сушіння й технік твердофазної екстракції. Лікарські сполуки можна пресувати з в'язкопружними й термопружними цукрами й полімерами або шипучими компонентами для одержання пористих матриць, призначених для швидкого вивільнення, для яких не потрібна вода.

Спосіб лікування раку молочної залози

Даний винахід також стосується способу лікування або профілактики злоякісного новоутворення, наприклад, раку молочної залози, який класифікований на декілька підтипів у клініці, таких як гормон рецепторопозитивний рак молочної залози, Her2 рецепторопозитивний рак молочної залози, рак молочної залози з потріпним негативним фенотипом і набряково-інфільтративний рак молочної залози, у ссавця, вказаний спосіб включає введення 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінової сполуки, як визначено в даній заявці, або фармацевтичної композиції, яка її містить, як єдиний активний засіб, або введення комбінації а) вказаної сполуки або фармацевтичної композиції, яка містить вказану сполуку й б) один або декілька додаткових активних компонентів, як визначено в даній заявці.

Відповідно до переважного варіанта здійснення будь-якого з вищевказаних аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, вказаний рак молочної залози представляє собою набряково-інфільтративний рак молочної залози.

Відповідно до переважного варіанта здійснення будь-якого з вищевказаних аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, вказаний рак молочної залози представляє собою рак молочної залози з потріпним негативним фенотипом.

Відповідно до переважного варіанта здійснення будь-якого з вищевказаних аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, вказаний рак молочної залози представляє собою Her2 рецепторопозитивний рак молочної залози.

Відповідно до переважного варіанта здійснення будь-якого з вищевказаних аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, вказаний рак молочної залози представляє собою гормон рецепторопозитивний рак молочної залози.

Варіанти здійснення способів лікування або профілактики злоякісного новоутворення, наприклад, раку молочної залози, як визначено вище, описані у варіантах здійснення застосування сполуки/комбінацій, як описано вище.

Даний винахід стосується способу використання сполук згідно із даним винаходом і їх композицій, для лікування раку молочної залози в ссавця. Сполуки можна використовувати для інгібування, блокування, зменшення, зниження, і т.д., проліферації клітин /або ділення клітин, і/або продукування апоптозу, для лікування або профілактики раку молочної залози. Цей спосіб включає введення ссавцеві, який цьому потребує, включаючи людину, кількості сполуки або комбінації згідно із даним винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, ізомеру, поліморфу, метаболіту, гідрату, сольвату або складного ефіру; та ін., яка ефективна для лікування або профілактики раку молочної залози.

Це порушення добре охарактеризоване в людей, але також існує з подібної етіологією в інших ссавців, і їх можна лікувати шляхом введення фармацевтичних композицій згідно із даним винаходом.

Термін "лікувати" або "лікування", як вказано у всьому даному документі, використовуються стандартно, наприклад, керування або ведення суб'єкта для боротьби з, полегшення, зменшення, ослаблення, поліпшення стану, і т.д., захворювання або порушення, такого як ракове новоутворення.

Доза й введення

На основі стандартних лабораторних технік, відомих для оцінки сполук, придатних для лікування або профілактики раку молочної залози, шляхом стандартних визначень токсичності й шляхом стандартних фармакологічних досліджень для визначення лікування станів, ідентифікованих вище, у ссавців, і шляхом порівняння цих результатів з відомими лікарськими засобами, які використовуються для лікування цих станів, легко може бути визначене

ефективне дозування сполук згідно із даним винаходом для лікування показання. Кількість активного компонента, яку вводять для лікування стану, може змінюватися в широких межах відповідно до таких факторів, як конкретна сполука й застосовувана дозована одиниця, спосіб введення, період лікування, вік і стать пацієнта, що підлягає лікуванню, і природа й тяжкість стану, що піддається лікуванню.

Загальна кількість, яку вводять, активного компонента в цілому буде знаходитися в діапазоні від приблизно 0,001 мг/кг до приблизно 200 мг/кг ваги тіла на добу, і переважно від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 20 мг/кг ваги тіла на добу. Клінічно придатні схеми дозування будуть знаходитися в діапазоні від дозування одного до трьох раз на добу до дозування один раз кожні чотири тижні. Додатково, "лікарські канікули", при яких пацієнт не одержує дозу лікарського засобу протягом певного періоду часу, можуть бути сприятливими для сумарного балансу між фармакологічним ефектом і переносимістю. Дозована одиниця може містити від приблизно 0,5 мг до приблизно 1500 мг активного компонента, і може вводитися один або декілька разів на добу або менше одного разу за добу. Середньодобова доза для введення шляхом ін'єкції, включаючи внутрішньовенні, внутрішньом'язові, підшкірні й парентеральні ін'єкції, і застосування інфузійних технік, буде переважно становити від 0,01 до 200 мг/кг загальної ваги тіла. Середньодобова схема ректального дозування буде переважно становити від 0,01 до 200 мг/кг загальної ваги тіла. Середньодобова схема вагінального дозування буде переважно становити від 0,01 до 200 мг/кг загальної ваги тіла. Середньодобова схема місцевого дозування буде переважно становити від 0,1 до 200 мг, яку вводять від одного до чотирьох раз на добу. Трансдермальна концентрація переважно буде такий, яка необхідна для підтримки добової дози від 0,01 до 200 мг/кг. Середньодобова схема інгаляційного дозування буде переважно становити від 0,01 до 100 мг/кг загальної ваги тіла.

Очевидно, що специфічна початкова й триваюча схема дозування для кожного пацієнта буде змінюватися відповідно до природи й тяжкості стану, як визначається лікуючим фахівцем, активності конкретної застосовуваної сполуки, віку і загального стану пацієнта, часу введення, шляху введення, швидкості екскреції лікарського засобу, комбінацій лікарських засобів, та ін. Бажаний спосіб лікування й кількість доз сполуки згідно із даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру або композиції, може бути визначена кваліфікованим фахівцем у даній галузі техніки, використовуючи загальноприйняте експериментальне лікування.

Біомаркери:

Біомаркери, які використовують для стратифікації пацієнта, представляють собою, наприклад, Bcl експресію, експресію та/або активацію HER сімейства, PIK3CA передачу сигналів та/ або втрату PTEN для передбачення чутливості та/або стійкості пацієнта зі злоякісним новоутворенням до вказаної сполуки, у такий спосіб забезпечуючи логічно обґрунтовану синергетичну комбінацію, як визначено в даній заявці, для подолання резистентності.

Приклади:

Винахід ілюструється в наступних прикладах, які жодним чином не призначені для обмеження обсягу винаходу:

Приклад 1

Відповідно до винаходу, сполуку оцінювали в клітинному аналізі, у якому визначали здатність сполук інгібувати проліферацію пухлинних клітин після 72-годинного впливу лікарського засобу. Життєздатність клітин аналізували за допомогою Invitrogen (Оncorpanel молочної залози, Invitrogen, USA), або визначали з використанням люмінесцентного аналізу життєздатності клітин Celltiter-glo® (Promega) у такий спосіб. Клітини поміщали при щільності 300 – 5000 клітин/лунку залежно від клітинних ліній або мікротитрувальних планшет (96- або 384-лунки) в 100 мкл ростового середовища в 96-лунковому і 20 мкл ростового середовища в 384-лунковому мікротитрувальному планшеті. Для аналізу кожної клітинної лінії, клітини поміщали в окремий планшет для визначення люмінесценції в часові точки $t=0$ годин і $t=72$ години. Після інкубування протягом ночі при 37 °C, визначали значення люмінесценції зразків для $t=0$. Дозові планшети для часових точок $t=72$ години обробляли сполуками, розведеними в ростовому середовищі. Після цього клітини інкубували протягом 72 годин при 37 °C. Визначали значення люмінесценції зразків для $t=72$ години. Для аналізу даних, коротко, значення $t=0$ віднімали від значень, визначених для часових точок $t=72$ години, як для лікованих, так і для нелікованих зразків. Відсоток відмінності люмінесценції між обробленими лікарським засобом і контрольними значеннями використовували для визначення відсотка інгібування росту.

Пухлинні клітини висівали в планшети на 384 лунки при концентрації 1000-2500 клітин/лунку/25 мкл залежно від клітинних ліній. Після інкубування протягом ночі, клітини

обробляли сполуками (5 мкл). Після цього, визначали активності Каспази 3/7 через 24-48 години після лікування, використовуючи набори для аналізу Caspase-glo3/7 (№ каталогу Promega G8212).

Ефекти комбінацій PI3K інгібіторів і іншого компонента оцінювали за допомогою показника адитивності аналізу ізоболограми (Chou та ін. Pharmacology Reviews 2006). Параметрами ефективності були медіанний ефект в 72-годинному аналізі клітинної проліферації й 24- або 48-годинних аналізах активності Каспази 3/7, описаних вище. Коротко, клітини поміщали в планшет на 384 лунки з 25 мкл середовища. Через 24 години, 5 мкл експериментального середовища, що містить або лікарський засіб 1 (D1), або лікарський засіб 2 (D2), або комбінацію D1 плюс D2 у різних співвідношеннях (0,8xD1+0,2xD2, 0,6xD1+0,4xD2, 0,4xD1+0,6xD2, 0,2xD1+0,8xD2, 0,1xD1+0,9xD2) використовували для одержань серійних трикратних розведень для створення 7 дозових кривих. Експерименти здійснювали в трьох повторах. Для визначення EC₅₀ і IC₅₀, лінійний регресійний аналіз використовували для визначення концентрації лікарського засобу, яка приводить до 50 % інгібування або ефективності. Розраховували відповідні складені дози D1 і D2 для E(I)C₅₀/ E(I)C₉₀ і використовували для побудови ізоболограм. Ефект декількох лікарських засобів аналізували, як описано Chou та ін. (Pharmacology Reviews 2006) і показник адитивності розраховували згідно з формулою:

$$\text{Показник адитивності} = [D1x] / D1'' + [D2x] / D2''$$

де D1x і D2x стосується концентрації лікарського засобу 1 і лікарського засобу 2 при EC₅₀/IC₅₀ або EC₉₀/IC₉₀, відповідно, у комбінації; і D1'' і D2'' стосується значень EC₅₀/IC₅₀ або EC₉₀/IC₉₀ D1 і D2, відповідно, як окремих компонентів. У цьому аналізі, значення менше 1,0 вказували на синергетичні взаємодії, значення більше 1,0 вказували на антагоністичні взаємодії, і значення близько 1,0 вказували на адитивні взаємодії.

Надалі, "сполука формули I" стосується 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксаміду, структури:

1. ,

(I)

або його сольвату, гідрату або стереоізомеру.

Надалі, "сполука А" стосується 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксамід дигідрохлориду, структури:

2. . 2HCl,

(A)

або його сольвату, гідрату або стереоізомеру.

Синтез сполуки А описаний у Європейській патентній заявці № EP 11 161 111.7, яка в такий спосіб повністю включена в дану заявку як посилання.

Синтез сполуки А:

До суспензії сполуки формули I (400 г) у воді (1,1 л) при кімнатній температурі додавали 32 % водного 32 % (водного) розчину соляної кислоти при перемішуванні, дозованому при кімнатній температурі до суспензії 400 г сполуки формули (I) в 1,1 л води, доти, поки не досягали значення pH 3-4. Додавали додатково 90 мл води (90 мл) і 32 % соляної кислоти доти, поки не одержували значення pH 1,8 – 2,0. Е160 мл етанолу (160 мл) дозували в додавали до суміші, з наступними затравочними кристалами. Після перемішування протягом 30 хвилин, 1740 г додаткового етанолу (2,2 л) дозували протягом 5 годин, додавали в суміш протягом 5 годин, і отриману суміш згодом перемішували протягом 1 години. Суспензія фільтрували й залишок промивали спочатку сумішшю 130 г води й 215 г етанолу, потім сумішшю 80 г води й 255 г етанолу й після цього 320 г чистого етанолу. Осад на фільтрі висушували при 40 °C у вакуумі, одержуючи 457 г продукту (99 % теорії).

Характеристика сполуки А:

Хімічну структуру сполуки А підтверджували з використанням методів структурного аналізу.

3. ІЧ і раманівська спектроскопія

Прилади й умови вимірювання

FT-ІЧ / FT-Раман-Спектрометр	Bruker IFS 66v / Bruker RFS 100
Спектральне розділення	2 см ^{-1/2} см ⁻¹
Число інтерферограм	32 / 64
Діапазон хвильового числа	4000 – 500 см ⁻¹ / 3500 – 100 см ⁻¹
Потужність лазерного випромінювання	- / 350 мВт
Приготування зразка	Kbr пелети / твердий у пробірці

Розподіл характеристичних смуг

Таблиця

Розподіл характеристичних активних коливань до спектра
з ν валентні коливання; δ вигинні коливання; о.о.р. за площиною.

Установлена структура	ІЧ положення смуги [см ⁻¹]	Раманівське положення смуги [см ⁻¹]
ν N-H	3336	-
ν =C-H	3176	3090
ν C-H	2942	2990 – 2963
ν NH ⁺	2687 – 2474	-
ν Амід I	1669	1664
ν C=C, ν C=N, δ N-H, Амід II	1618 – 1477	1619 – 1476
ν C-O	1285	1291
δ =C-H о.о.р.	812	-

- 5 ν $\equiv$ валентні коливання; δ $\equiv$ вигинні коливання; о.о.р. $\equiv$ за площиною
ІЧ спектр представлено на фігурі 7.
Спектр раманівського розсіювання представлено на фігурі 8.
УФ/ВИД спектроскопія
Прилади й умови вимірювання

10

УФ/ВИД спектрометр	Varian Cary 4
Кювета	Quartz, 1 см
Діапазон хвильового числа	200-800 нм
Приготування зразка	4,67 мг / 500 мл води
Смуги	309 нм

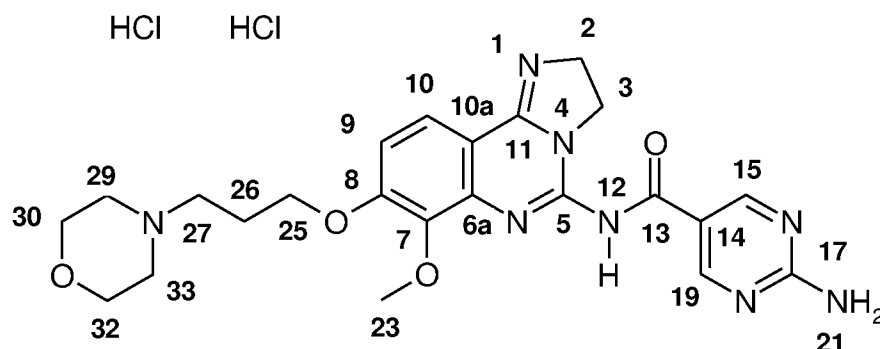
УФ/ВИД спектр представлено на фігурі 9.
ЯМР спектроскопія
¹H-ЯМР-спектроскопія

15

Устаткування й експериментальні параметри:

ЯМР спектрометр	Bruker, модель Avance
Робоча частота	500,13 МГц
Розчинник	Диметилсульфоксид (DMSO-d ₆)
Внутрішня еталонна сполука	Тетраметилсилан (TMS)
Концентрація	3,08 мг/мл розчину
Діаметр трубки для зразків	5 мм
Температура	прибл. 25 °C
Техніка	Метод перетворень Фур'є
Ширина спектру	20,65 част. на млн
Вага молодшого розряду	0,079 Гц/Pt
Тривалість імпульсу	4,5 мкс, 30° Імпульсний кут відхилення
Час виявлення	6,34 с
Час релаксації	0,5 с
Число загасань вільної індукції	32

Структурна формула для розподілу ЯМР сигналів



5

Хімічний зсув, посилення сигналу, відносна величина ядра:

Н-атом (и)	Хімічне зсув δ (част. на млн)	Мультиплетність і константи взаємодії (b)	кількість ядер Н/молекулу
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) Нумерація стосується структурної формули для розподілу ЯМР-сигналів.

10

б) S = Синглет bs = широкий Синглет D = Дублет

T = Триплет M = Мультиплет

¹H-ЯМР спектр сполуки А представлено на фігурі 10.

¹³C-ЯМР-спектроскопія

Устаткування й експериментальні параметри

15

ЯМР спектрометр	Bruker, модель Avance
Робоча частота	125,76 МГц
Розчинник	Диметилсульфоксид-d ₆ (ДМСО)
Внутрішня еталонна сполука	Тетраметилсилан (ТМС)
Концентрація	37,2 мг/мл розчину
Діаметр трубки для зразків	5 мм
Температура	Прибл. 27 °C
Техніка	Метод перетворень Фур'є
Ширина спектра	240,95 частий, на млн
Вага молодшого розряду	0,4624 Гц/Pt
Тривалість імпульсу	11,0 мкс, 90° Імпульсний кут відхилення
Час виявлення	1,08 с
Час релаксації	4 с
Число загасань вільної індукції	256

Хімічний зсув, посилення сигналу, відн. кількість ядер:

C-атом (и)	Хімічний зсув δ (част. на млн)	Мультиплетність і константи взаємодії (b)	кількість ядер C/молекулу
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

- 5 а) Нумерація стосується структурної формули для розподілу ЯМР-сигналів.
 б) S = Одиночний (C) D = Дублет (CH) T = Триплет (CH₂) Q = Квадруплет (CH₃)
¹³C-ЯМР спектри сполуки А представлено на фігурах 11 і 12.
 Мас-спектрометрія
 Параметри приладу

Мас-спектрометр	Waters ZQ
Режим іонізації	ESI (Електророзпилення-іонізація)
Розчинник	CH ₃ CN/H ₂ O

10

Інтерпретація спектру

Значення маси (m/z)	Відн. інтенсивність (%)	Утворення іона
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

- 15 Мас-спектр сполуки А представлено на фігурі 13. Посилання на спектр для відносних інтенсивностей піків.
 Елементний аналіз
 Елементний аналіз здійснювали за допомогою Bayer Industry Services, Leverkusen, Germany.
 Результати

Елемент	Вимірний [%]	Розрахований [%]	Розрахований, включаючи 7,0 % воду [%]	Відмінність
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
Сума	102,3	100,1	100,0	-

Елементний аналіз порівняний зі сполукою А з 7 % води.

Інший спосіб одержання сполуки "А"

5

До суспензії 366 г сполуки формули (I) в 1015 г води, додавали 183 г водного розчину соляної кислоти (32 %), при цьому підтримуючи температуру при 20 °C (+2°) до досягнення значення pH 3-4. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом більш, ніж 10 хв. фільтрували й осад на фільтрі промивали додатково за допомогою 82 г води. Значення pH фільтрату доводили до pH 1,8-2,0, використовуючи водний розчин соляної кислоти (32 %). Суміш перемішували протягом 10 хв. при кімнатній температурі, додавали 146 г етанолу (100 %) і перемішували додатково протягом 10 хв. Додавали 1 г затравочних кристалів, після цього 1592 г етанолу протягом 5 год. Отриману субстанцію видаляли шляхом фільтрації, промивали сумішшю вода-етанол і висушували у вакуумі, одержуючи 410 г (97 %) сполуки А із чистотою >99 % згідно ВЕРХ.

10

15

Визначення молекулярного профілю сполуки А в 24 клітинних лініях раку молочної залози свідчить про те, що пухлинні клітини або з PIK3CA мутацією та/або HER2 експресією надзвичайно чутливі до Сполуки А із середнім IC₅₀ значенням 17 (n=7) і 19 нМ (n=8), відповідно. На відміну від цього, клітини дикого типу PIK3CA і HER2 негативного раку молочної залози (n=12) було відносно нечутливі або резистентні до Сполуки А із середнім IC₅₀ значенням 773 нМ (~40 разів вище). Використовуючи набір клітинних ліній раку молочної залози, що представляють різний стан експресії рецептора й генетичні зміни PIK3CA і PTEN, досліджували анти-проліферативні й апоптотичні ефекти сполуки А. Стосовно індукції апоптозу, Сполука А проявляла сильну активність в PIK3CA мутованих і або HER2 позитивних пухлинних клітинах молочної залози (таких як BT20, BT474).

20

25

Потім, ідентифікували молекулярні характерні риси, які відповідають за чутливість і/або резистентність до Сполуки А, опосередковуючі індукцію апоптозу. Було виявлено, що експресія Bcl-2, але не Mcl-1 ні виживання, визначають чутливість до апоптозу. Таким чином, пухлинні клітини, у яких відсутня Bcl-2 експресія (такі як KPL-4, BT-474, і BT-20), навіть у присутності високих рівнів EGFR і фосфо-ERK в BT-20 клітинах, відразу зазнають апоптозу після впливу Сполуки А. З іншого боку, клітини, які експресують високі рівні Bcl-2, такі як T47D (PIK3CA^{mut}), були резистентні до апоптозу, індукваному Сполукою А, незважаючи на сильну антипроліферативну активність сполуки А (однорозрядна нМ IC₅₀). Комбінування Сполуки А з ABT-737, інгібітором Bcl-2, сенсibiliзує T47D клітини до апоптозу, додатково підтверджуючи гіпотезу про те, що одночасне інгібування PI3K і Bcl-2 може синергетично підвищувати ефект знищення пухлини в Bcl-2 позитивному раку молочної залози.

30

35

З іншого боку, PTEN^{null}, EGFR^{high} і Bcl-2 негативні MDA-MB-468 пухлинні клітини, не тільки нечутливі до інгібування проліферації, але також резистентні до індукції апоптозу за допомогою Сполуки А. Інгібування mtorc1 рапаміцином і/або інгібування mtorc2 шляхом нокдауну Ріктор, сенсibiliзує MDA-MB468 клітини до Сполуки А стосовно інгібування проліферації й індукції апоптозу.

40

На закінчення, Сполуку А надзвичайно ефективна для індукування апоптозу в клітинах раку молочної залози, що експресують HER2 і/або PIK3CA мутацію при відсутності Bcl-2. Сполука А у комбінації з анти-Bcl агентами або mTOR інгібіторами може являти собою перспективний підхід для одержання пухлинних відповідей в Bcl-2 позитивних пухлинах або EGFR експресуючих / PTEN^{null} пухлинах молочної залози, відповідно. Ці дані забезпечують логічне обґрунтування для розвитку персоналізованих терапій для лікування молекулярних підтипів раку молочної залози.

45

На фігурі 1 показана кореляція IC₅₀С сполуки А в аналізі проліферації й генетичного статусу клітинних ліній раку молочної залози.

50

На фігурі 2 показана кінетика інгібування росту клітин за допомогою Сполуки А. Технологію Xcelligence (Roche, Germany) використовували для спостереження за ефектами на ріст

пухлинних клітин після лікування за допомогою Сполуки А. Визначали клітинний індекс (CI), який корелює з кількістю клітин, приєднаних до дна планшета (Giordano C, Masi A, Pizzini A, Sansone A, Consalvi V, Chiaraluce R, Lucente G. Synthesis and activity of fibrillogenesis peptide inhibitors related to the 17-21 beta-amyloid sequence. Eur J Med Chem. 2009;44:179–189), кожні 15 хвилин протягом 80 годинного періоду лікування. CI нормалізували до моменту часу лікування (при 24 год. CI=1).

На фігурі 3 показана індукція PARP розщеплення за допомогою Сполуки А в BT-20, BT-474, ZR-75-1, T47D і MDA-MB468 клітинах, досліджувана в вказані моменти часу за допомогою аналізу вестерн-блотингу з використанням GAPDH як внутрішній білковий контроль.

На фігурі 4 показані молекули Bcl сімейства, що сприяють виживанню, досліджені в нелікованих клітинах (A). Клітини лізували й аналіз вестерн-блотингу здійснювали для виявлення Bcl-2, Mcl-1, і сурвівіну. GAPDH використовували як внутрішній білковий контроль.

На фігурі 5 показаний кількісний аналіз ефекту комбінації сполуки А і ABT-737 на індукцію Каспази 3 і 7 в T47D клітинах (C). Індукцію апоптозу сполукою А і ABT-737 як єдиний засіб й у комбінації досліджували за допомогою Caspase-glo® 3/7 (Promega, USA) і аналізували за допомогою програмного забезпечення Analyze 5 (Bayer Healthcare, Germany). Ефекти комбінації представлені за допомогою ізоболограми й показник адитивності розрахований згідно з формулою, описаною Chou (Chou та ін., 2006). Показник адитивності < 1, =1, і > 1 вказує на синергетичні, адитивні й антагоністичні ефекти, відповідно.

На фігурі 6 показані MDA-MB-468 клітини, трансфектовані лентивірусом, що експресує мшрнк до Ріктор. Клітинну експресію mtorc2 компонента Ріктор оцінювали за допомогою аналізу вестерн-блотинг (A). Індукція PARP розщеплення за допомогою лікування сполукою А у комбінації з інгібуванням mtorc1 або mtorc2 (B). Клітини мшконтроль і мшРіктор MDA-MB468 обробляли вказаними засобами протягом 48 годин, і аналізували розщеплення PARP. GAPDH використовували як внутрішній білковий контроль.

Контрольні речовини

Рапаміцин, отриманий від Sigma (St Louis, MO, USA), використовували як еталонний інгібітор. ABT-737 одержували від Selleck Chemicals (Houston, TX, USA)

На закінчення, Сполука А є надзвичайно ефективною для індукування апоптозу в клітинах раку молочної залози, що експресують HER2 і/або PIK3CA мутацію при відсутності Bcl-2. Сполука А у комбінації з анти-Bcl агентами або mTOR інгібіторами буде забезпечувати перспективний підхід для досягнення пухлинних відповідей в Bcl-2 позитивних пухлин або EGFR експресуючих /Pten^{null} пухлин молочної залози. Ці дані забезпечують логічне обґрунтування для розвитку персоналізованих терапій для лікування молекулярних підтипів раку молочної залози.

Отже, як вказано вище, даний винахід стосується застосування біомаркерів, задіяних у модифікацію Bcl експресії, експресії та/або активації HER сімейства, PIK3CA передачі сигналів та/ або втрати PTEN для передбачення стійкості та/або резистентності пацієнта зі злоякісним новоутворенням, наприклад, раком молочної залози, особливо набряково-інфільтративним раком молочної залози, гормононезалежним раком молочної залози з потрійним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивним раком молочної залози, гормон рецепторопозитивним раком молочної залози, до 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінової сполуки, як визначено в даній заявці, у такий спосіб забезпечуючи логічно обґрунтовану синергетичну комбінацію, як визначено в даній заявці, для подолання резистентності.

Відповідно до варіанта здійснення, даний винахід стосується застосування біомаркерів, задіяних у модифікацію Bcl експресії, експресії та/або активації HER сімейства, PIK3CA передачі сигналів та/ або втрати PTEN для передбачення стійкості та/або резистентності пацієнта зі злоякісним новоутворенням, наприклад, раком молочної залози, особливо набряково-інфільтративним раком молочної залози, гормононезалежним раком молочної залози з потрійним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивним раком молочної залози, гормон рецепторопозитивним раком молочної залози, до 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінової сполуки, як визначено в даній заявці, у такий спосіб забезпечуючи логічно обґрунтовану синергетичну комбінацію, як визначено в даній заявці, для подолання резистентності (стратифікація пацієнта).

Відповідно до варіанта здійснення, даний винахід стосується способу визначення рівня компонента одного або декількох Bcl експресії, експресії та/або активації HER сімейства, PIK3CA передачі сигналів та/ або втрати PTEN, де:

- у вказаній Bcl експресії, вказаний компонент представляє собою Bcl, наприклад,
- у вказаній експресії та/або активації HER сімейства, PIK3CA передачі сигналів, вказаний компонент представляє собою EGF-R, наприклад, і
- у вказаній втраті PTEN, вказаний компонент представляє собою PTEN, наприклад.

Крім того, як вказано вище, даний винахід, отже, стосується комбінацій:

а) 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінової сполуки, як визначено вище, або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру; або фармацевтичних композицій, які містять таку сполуку або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер;

5 i

б) одного або декількох додаткових активних компонентів, особливо активного компонента, вибраного з антиангіогенезного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, діуретичного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, анти-дисліпідемічного, протидіабетичного або противірусного засобу, більш переважно одного або декількох інших активних компонентів, вибраних із групи, яка включає:

10

- Bcl інгібітор, такий як ABT-737, ABT-263 (Навітоклакс), EM20-25, YC137, GX-015-070 (Обатоклакс), Тетрокарцин А, UCB-1350883, AT-101 ((-)-Госіпол), SPC-2004 (Бекланорсен), IG-105, WL-276, BI-97C1, I-VRL (Імуновіворелбін), DATS (Алітридин), CNDO-103 (Апогосіпол), D-G-3139 (Генасенс), Евотек, PIB-1402, EU-517;

15

- Bcl зв'язувальний пептид;

- Bcl міРНК, така як PNT-2258;

- олігонуклеотид антисмислової терапії, такий як BclKlex; i

20

- інгібітор mTOR шляху, такий як рапаміцин або аналог рапаміцину, такий як Рапаміцин (Сиролімум), Еверолімум (RAD-001, Афінітор), Зотаролімум (ABT-578, Ендеавор), Темісиролімум (CCI-779, Торизел), Рідафоролімум (AP-23576, МК-8669), TAFA-93, або інгібітор mTOR кінази, такий як WYE-132, OSI-027, INK-128, OSI-027, AZD-2014, AZD-8055, CC-223, ABI-009, EXEL-3885, EXEL-4451, NV-128, OXA-01, PKI-402, SB-2015, WYE-354, KU-0063794, X-387, BEZ-235, як визначено вище.

25

Відповідно до переважного варіанта здійснення будь-якого з вищевказаних аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, вказаний рак молочної залози представляє собою набряково-інфільтративний рак молочної залози.

Відповідно до переважного варіанта здійснення будь-якого з вищевказаних аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, вказаний рак молочної залози представляє собою рак молочної залози з потрібним негативним фенотипом.

30

Відповідно до переважного варіанта здійснення будь-якого з вищевказаних аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, вказаний рак молочної залози представляє собою Her2 рецепторопозитивний рак молочної залози.

Відповідно до переважного варіанта здійснення будь-якого з вищевказаних аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, вказаний рак молочної залози представляє собою гормон рецепторопозитивний рак молочної залози.

35

Список цитованої літератури:

1. Abbosh, P. H.; Nephew, K. P. Multiple signaling pathways converge on b-catenin in thyroid cancer. *Thyroid* 2005, 15, 551-561.

40

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.

45

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.

50

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.

55

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

60

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.

5 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.

10 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 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.

20 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.

25 19. Diehl, J. A.; Cheng, M.; Roussel, M. F.; Sherr, C. J. Glycogen synthase kinase-3b 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.

30 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.

35 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.

40 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.

45 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.

50 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.

55 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.

60 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.

5 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.

10 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.

20 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.

25 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.

30 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.

35 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 50. Kodaki, T.; Woscholski, R.; Hallberg, B.; Rodriguez-viciana, 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.

60 54. Lemmon, M. A. Phosphoinositide recognition domains. *Traffic* 2003, 4, 201-213.

55. Levine, D. A.; Bogomolnii, 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.;
5 Rodgers, L.; McCombie, R.; Bigner, S. H.; Giovannella, 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.
- 10 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.*
15 *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
20 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,
25 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,
30 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
35 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,
40 277, 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.
- 45 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.
- 50 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.
- 55 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.
- 60 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.; Leevers, 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.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Комбінація:
 - а) 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-іл-пропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксаміду або його фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру; або фармацевтичної композиції, що містить таку сполуку або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,
 - б) одного або декількох інших активних компонентів, вибраних із групи, яка включає:
 - Всі інгібітор, який являє собою АВТ-737, або
 - інгібітор mTOR шляху, який являє собою Рапаміцин (Сиролімус),
- для застосування для лікування або профілактики набряково-інфільтративного раку молочної

залози, раку молочної залози з потрійним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивного раку молочної залози, гормон-рецепторопозитивного раку молочної залози.

2. Комбінація відповідно до пункту 1, де вказаний додатковий активний компонент являє собою рапаміцин.

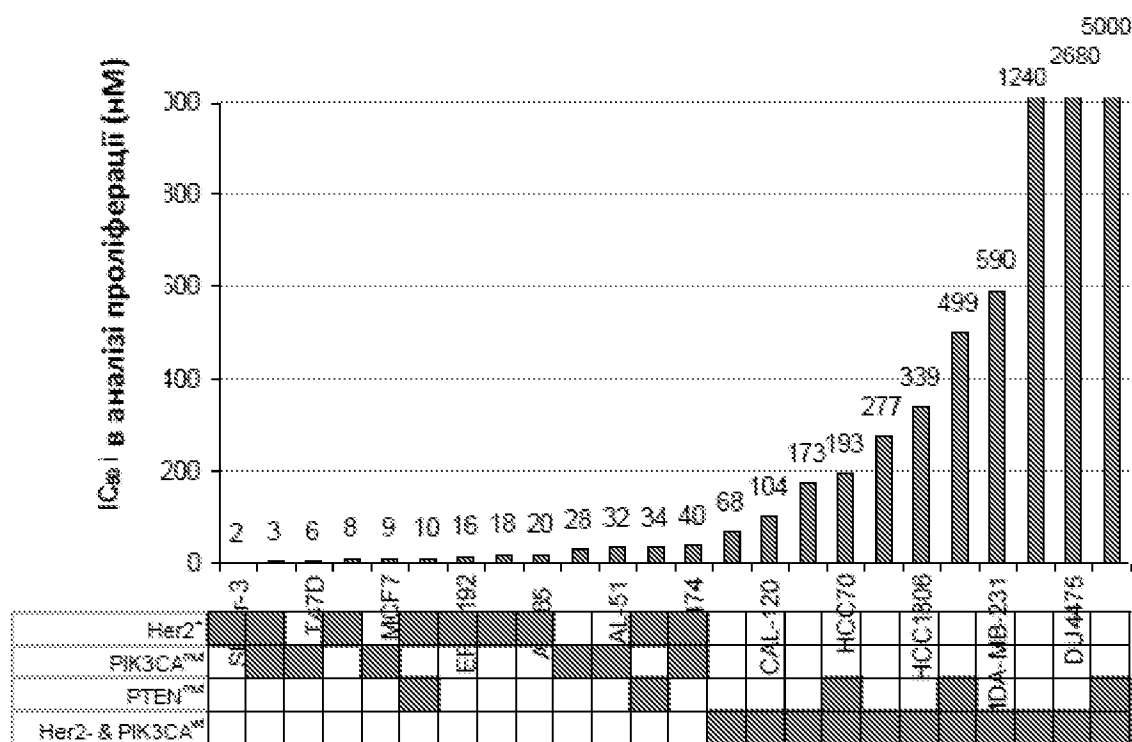
5 3. Комбінація відповідно до пункту 1, де вказаний додатковий активний компонент являє собою АВТ-737.

4. Фармацевтична композиція, яка містить комбінацію за п. 1, для застосування для лікування або профілактики набряково-інфільтративного раку молочної залози, раку молочної залози з потрійним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивного раку молочної залози, гормон-рецепторопозитивного раку молочної залози.

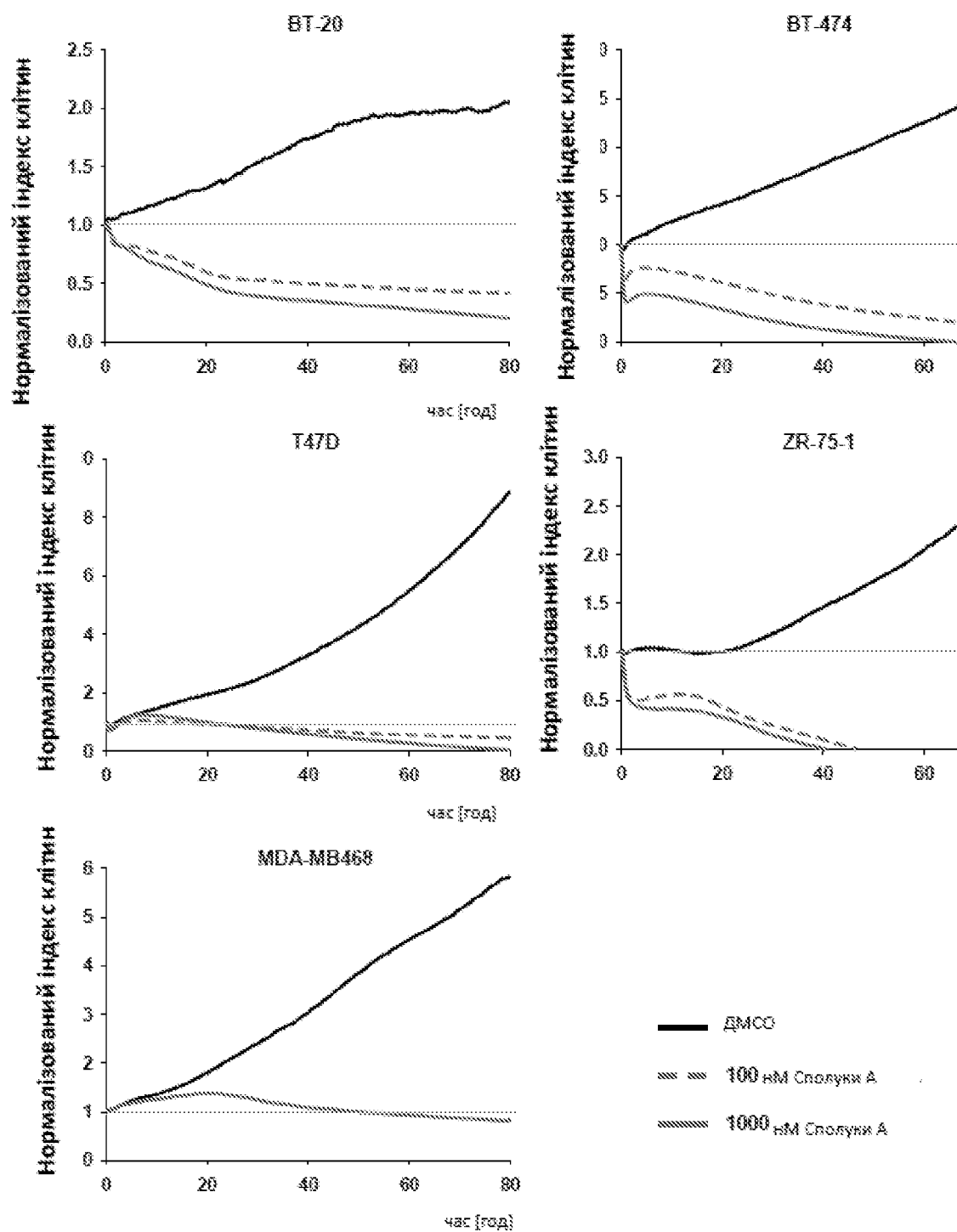
10 5. Застосування біомаркера, що являє собою Bcl експресію, для передбачення стійкості та/або резистентності пацієнта з набряково-інфільтративним раком молочної залози, раком молочної залози з потрійним негативним фенотипом, Her2 рецепторопозитивним раком молочної залози або гормон-рецепторопозитивним раком молочної залози, до 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-іл-пропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксаміду, у

15 такий спосіб забезпечуючи логічно обґрунтовану синергетичну комбінацію відповідно до пункту 1 для подолання резистентності (стратифікація пацієнта).

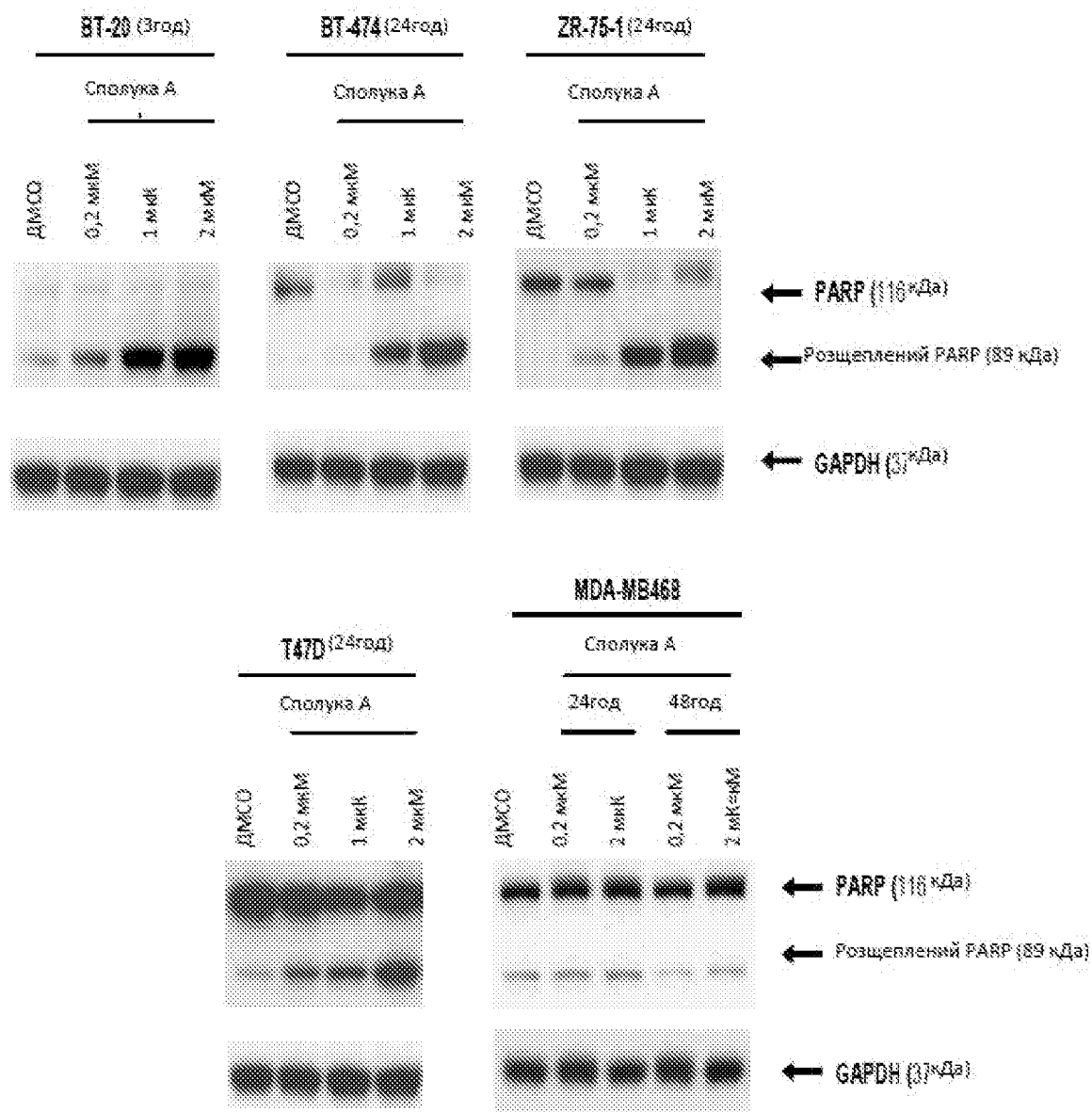
Фігура 1



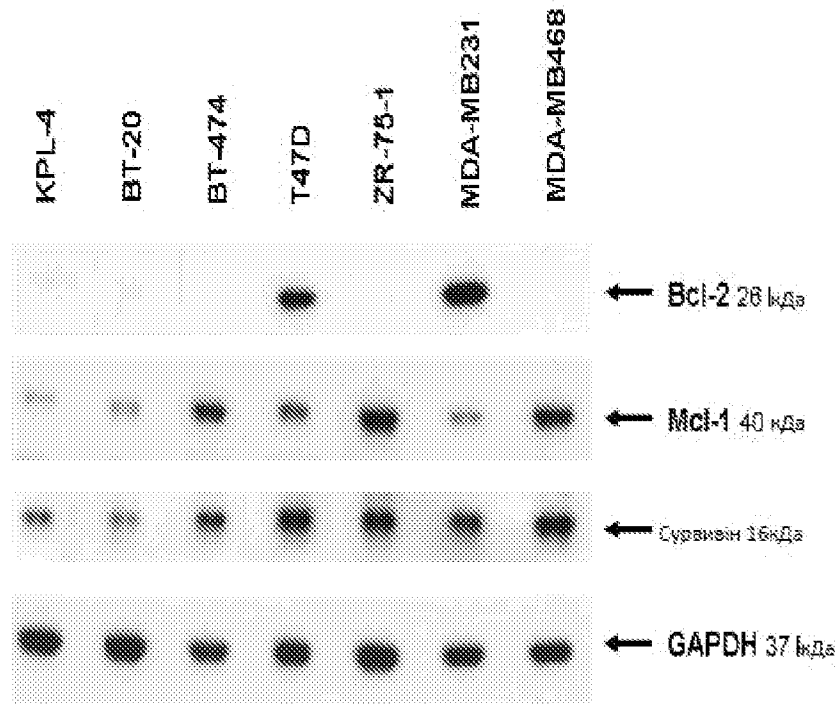
Фігура 2



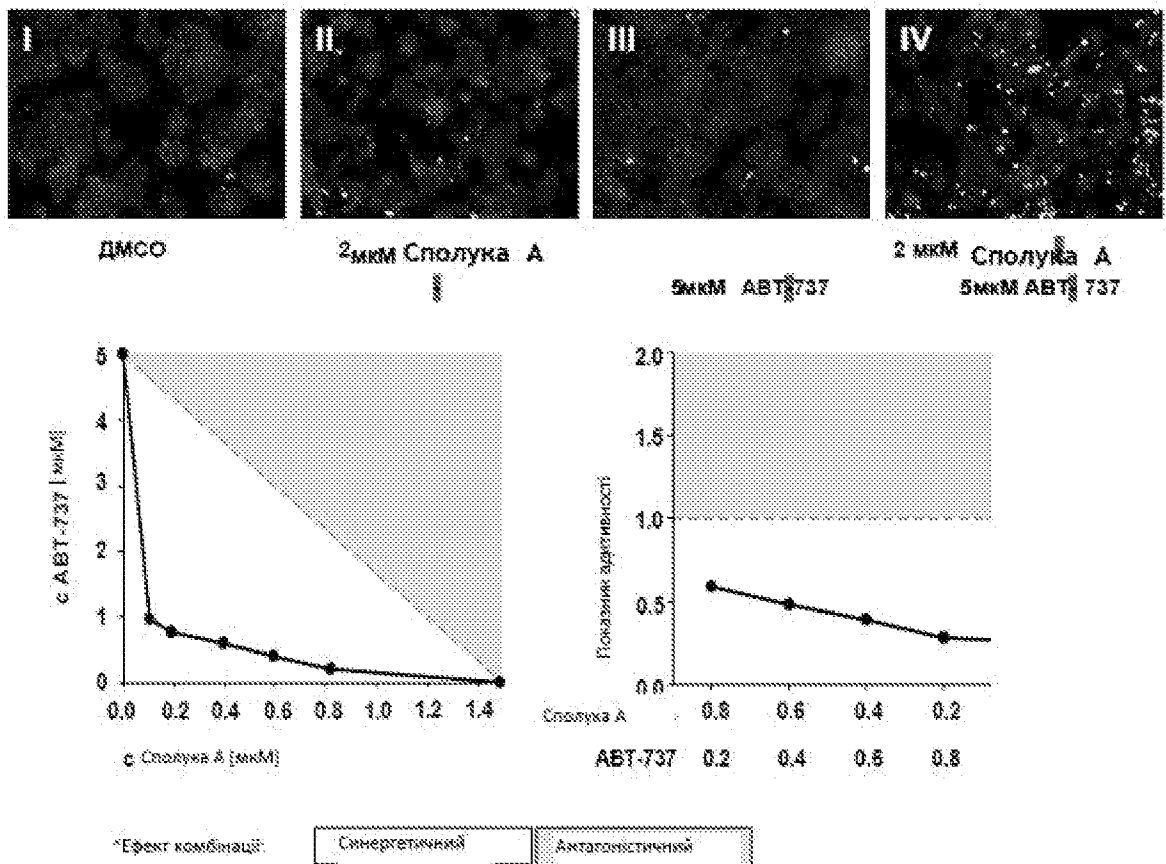
Фігура 3



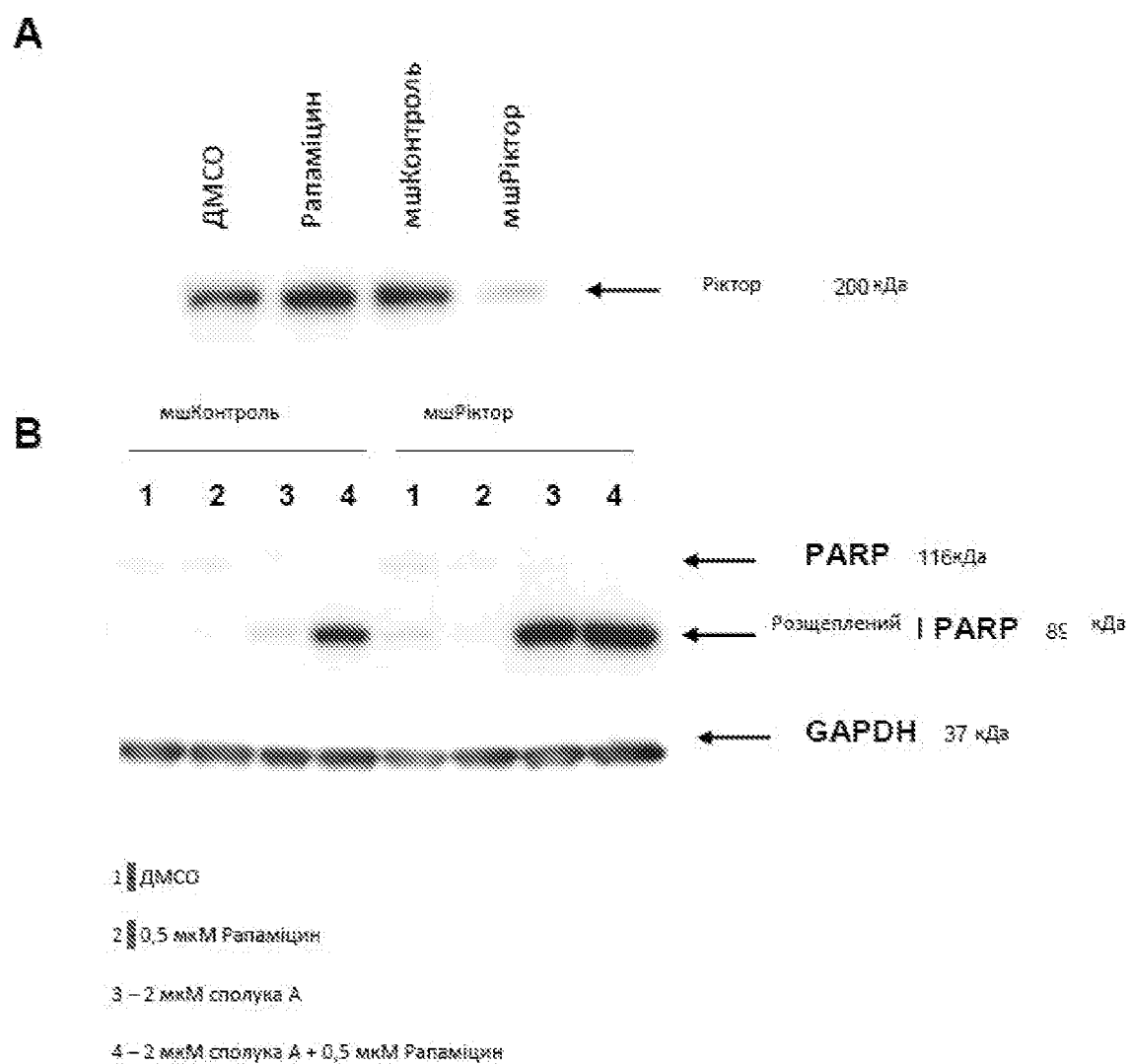
Фігура 4



Фігура 5

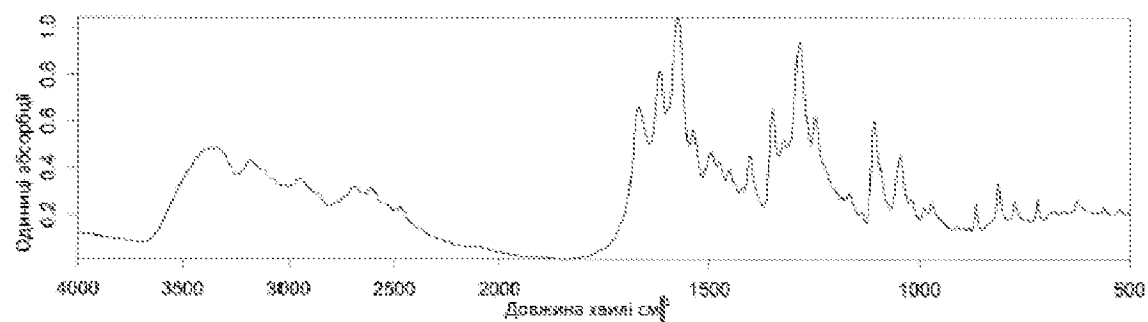


Фігура 6



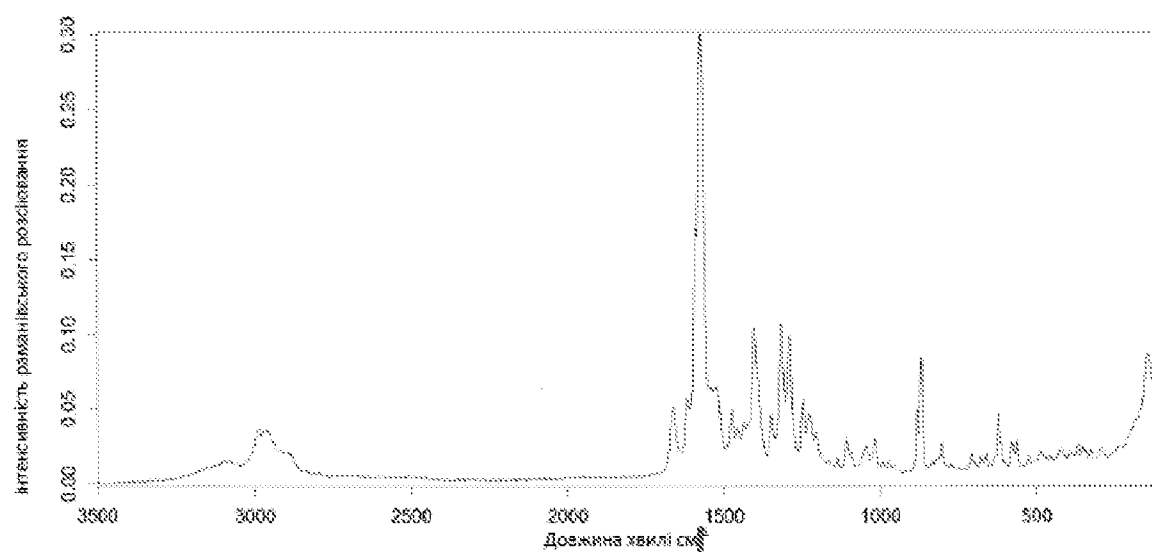
ФІГУРА 7

ІЧ спектр сполуки А



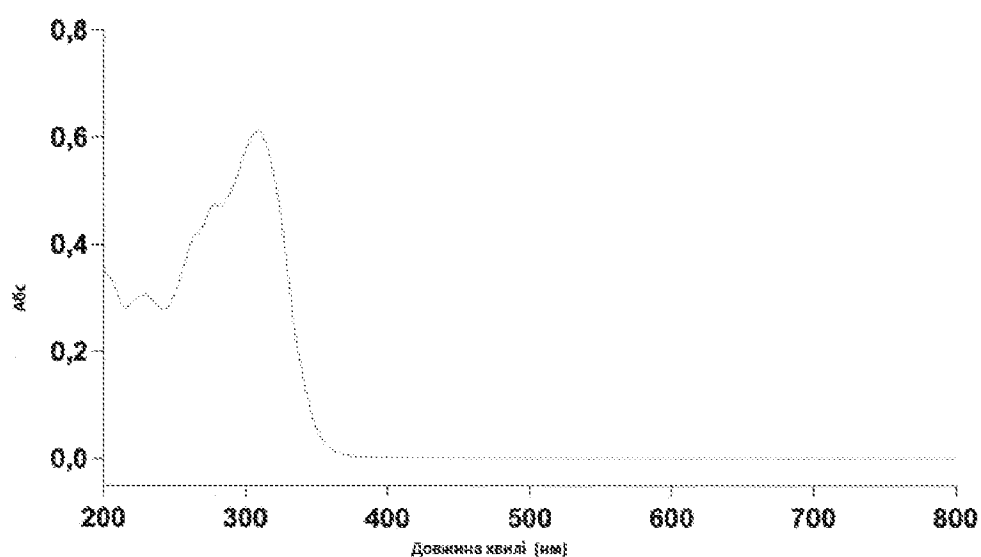
ФІГУРА 8

Спектр раманівського розсіювання сполуки А

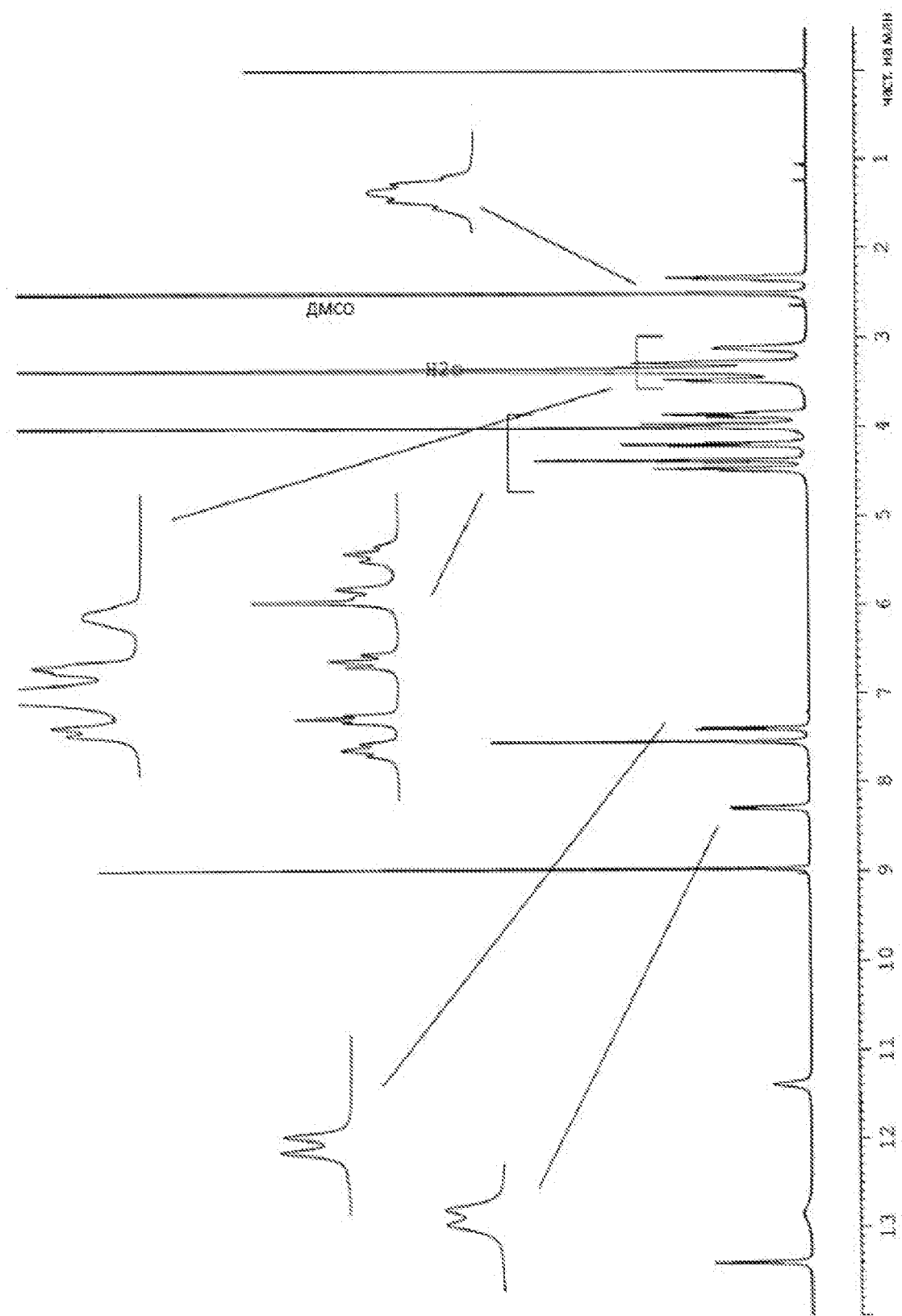


ФІГУРА 9

УФ/ВИД спектр сполуки А

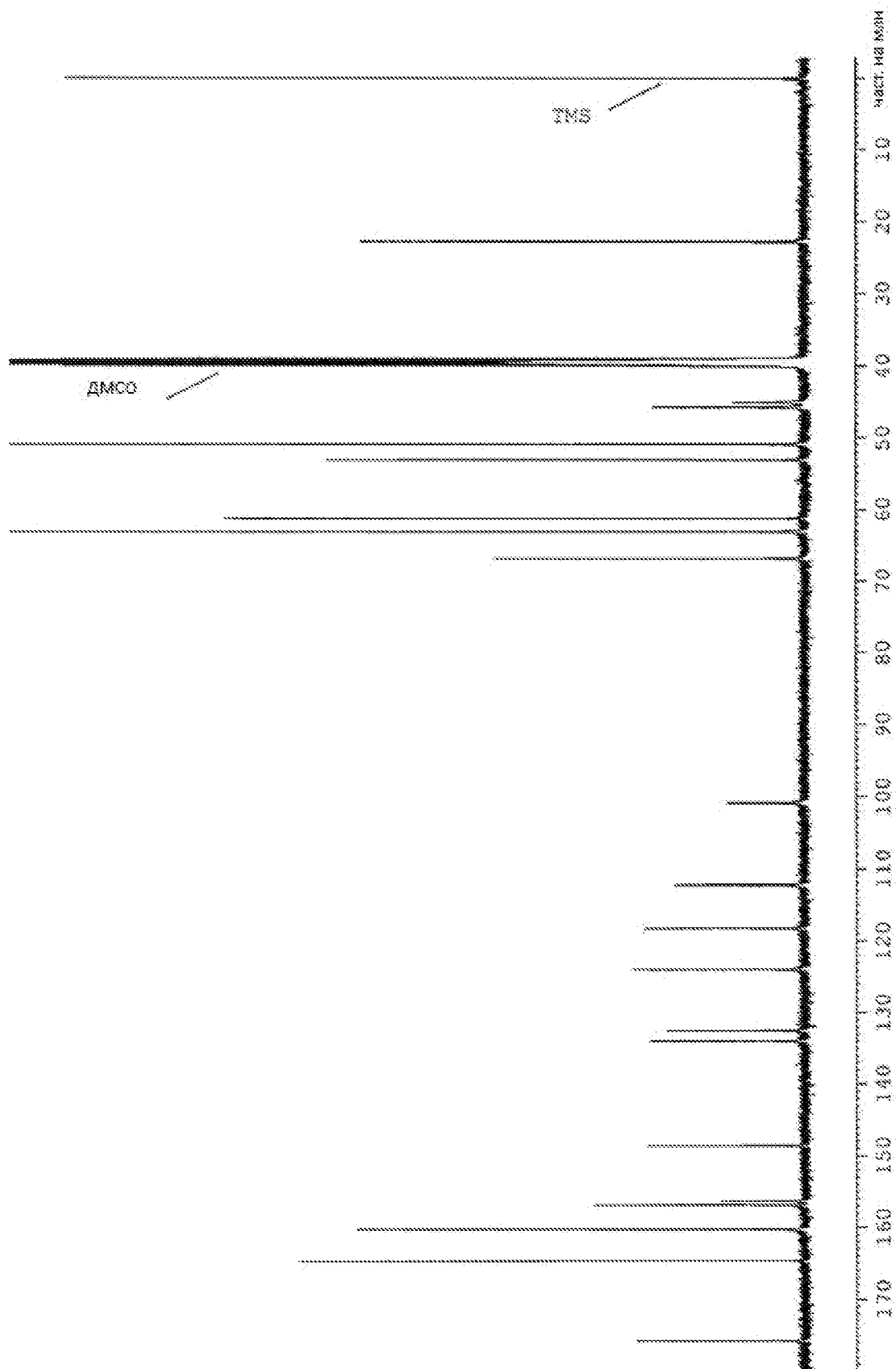


ФІГУРА 10



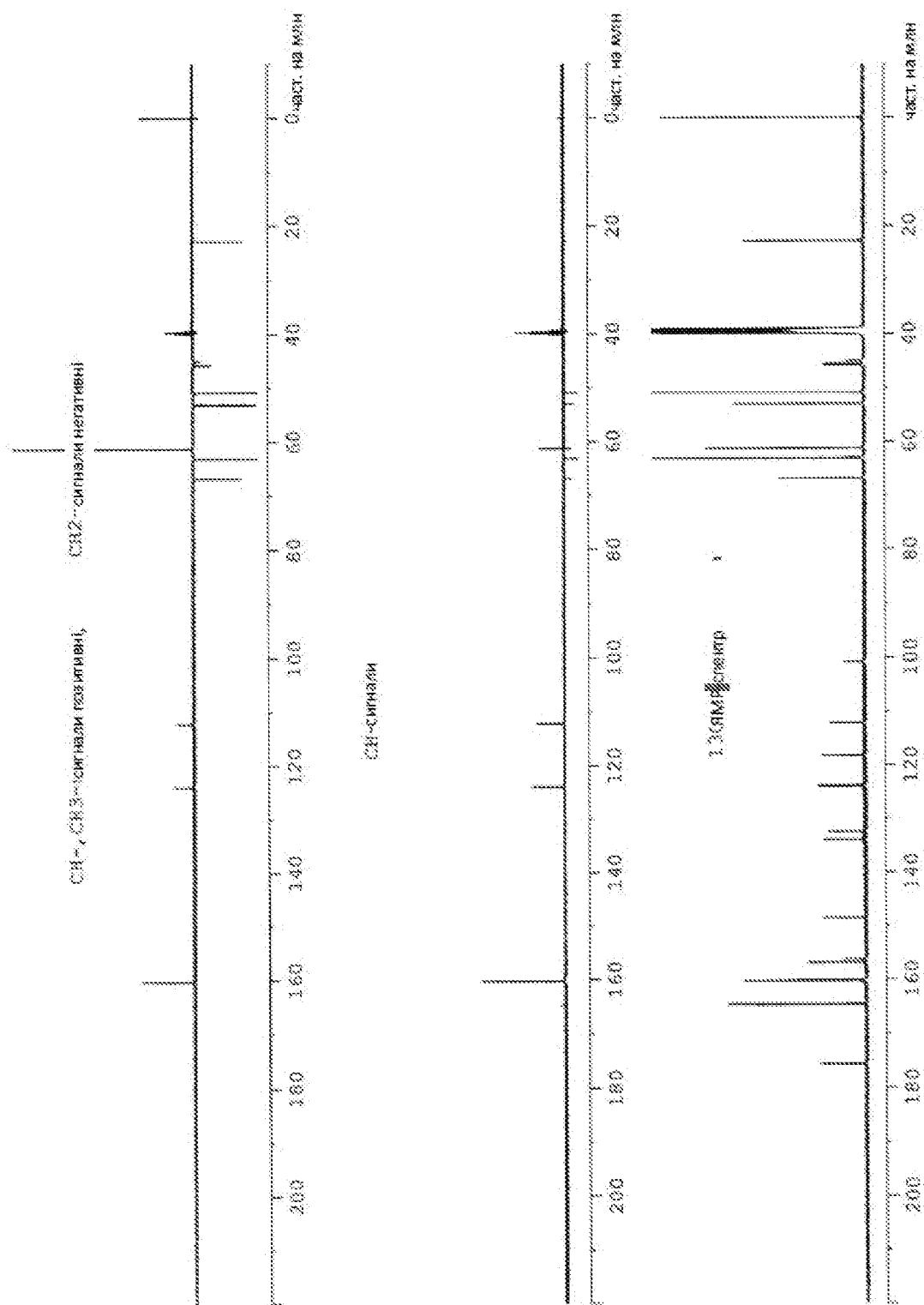
^1H -ЯМР Спектр сполуки А

ФІГУРА 11
¹³C-ЯМР спектр сполуки А

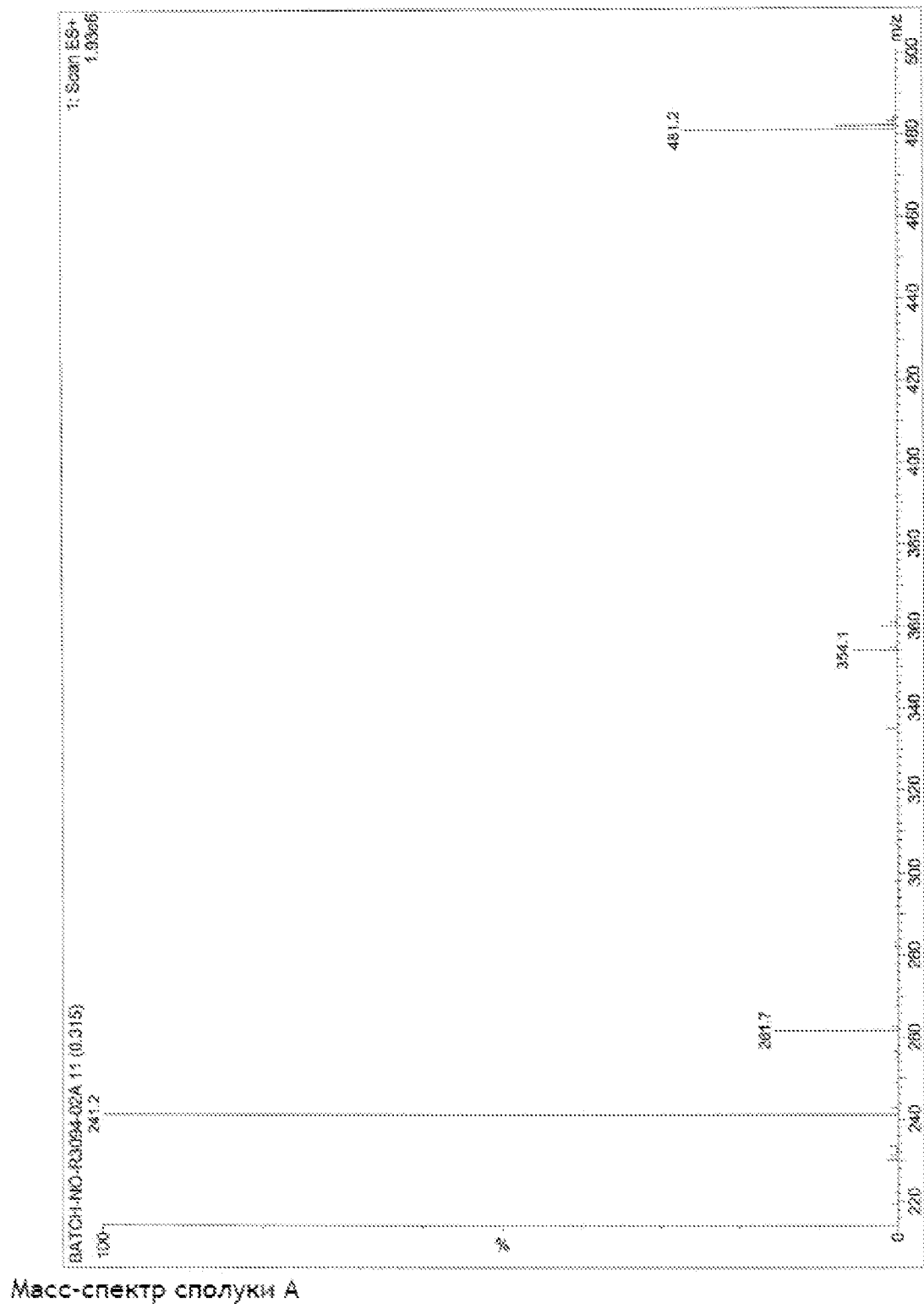


ФІГУРА 12

¹³C-ЯМР Спектр сполуки А



ФІГУРА 13



Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601