(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103608018 B
(45)授权公告日 2017.06.30

(21)申请号 201280027514.5

(22)申请日 2012.03.29

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 103608018 A

(43)申请公布日 2014.02.26

(30)优先权数据
11161142.2 2011.04.05 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2013.12.04

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2012/055595 2012.03.29

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2012/136549 EN 2012.10.11

(73)专利权人 拜耳知识产权有限责任公司
地址 德国蒙海姆

(72)发明人 刘宁姝 C·施奈德

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 赵苏林 万雪松

(51)Int.Cl.
A61K 31/517(2006.01)
G01N 33/48(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

审查员 洪梦实

权利要求书1页 说明书68页 附图11页

(54)发明名称

取代的2,3-二氢咪唑并[1,2-C]喹唑啉的用途

(57)摘要

本发明涉及:-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物或者包含其作为唯一活性剂的药物组合物或者a)所述化合物或包含所述化合物的药物组合物和b)一种或多种其它活性剂的组合在制备用于治疗或预防癌症的药物中的用途;-a)所述化合物和b)一种或多种其它活性剂的组合;-用于治疗乳腺癌的包含所述化合物作为唯一活性剂的药物组合物;-包含a)所述化合物和b)一种或多种其它活性剂的组合的药物组合物;-在Bcl表达、HER家族表达和/或活化、PIK3CA信号转导和/或PTEN缺失的修饰中涉及的生物标志用于预测癌症患者对所述化合物的敏感性和/或耐受性并提供如本文所定义的基于理性的协同组合来提高敏感性和/或克服耐受性的用途;以及-测定Bcl表达、HER家族表达和/或活化、PIK3CA信号转导和/或PTEN缺失中的一种或多种的组分水平的方法。

CN 103608018 B

1.作为唯一活性剂的2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺或其生理学可接受的盐或立体异构体或者包含这样的化合物或其生理学可接受的盐、或立体异构体的药物组合物在制备用于治疗或预防炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌或激素受体阳性乳腺癌的药物中的用途。

2.下列的组合物：

a)2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺或其生理学可接受的盐或立体异构体;或者包含这样的化合物或其生理学可接受的盐或立体异构体的药物组合物;

以及

b)一种或多种选自下列的其它活性剂：

-选自以下的Bc1抑制剂:ABT-737;以及

-选自以下的mTOR途径抑制剂:雷帕霉素(西罗莫司)。

3.权利要求2的组合物,其中所述其它活性剂是雷帕霉素。

4.权利要求2的组合物,其中所述其它活性剂是ABT-737。

5.药物组合物,其包含下列的组合：

a)2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺或其生理学可接受的盐或立体异构体;以及

b)一种或多种选自下列的其它活性剂：

-选自以下的Bc1抑制剂:ABT-737;以及

-选自以下的mTOR途径抑制剂:雷帕霉素(西罗莫司)。

6.下列的组合物或者包含这样的药物组合的药物组合物在制备用于治疗或预防炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌、激素受体阳性乳腺癌的药物中的用途：

a)2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺或其生理学可接受的盐或立体异构体;

或者包含所述2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺或其生理学可接受的盐或立体异构体的药物组合物;

以及

b)一种或多种选自下列的其它活性剂：

-选自以下的Bc1抑制剂:ABT-737;以及

-选自以下的mTOR途径抑制剂:雷帕霉素(西罗莫司)。

取代的2,3-二氢咪唑并[1,2-C]喹唑啉的用途

[0001] 本发明涉及：

[0002] -2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物或包含其作为唯一活性剂的药物组合物或a)所述化合物或包含所述化合物的药物组合物和b)一种或多种其它活性剂的组合在制备用于治疗或预防癌症的药物中的用途，所述癌症例如乳腺癌，其在临床上分为数种亚型，如激素受体阳性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌、三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer)和炎性乳腺癌；

[0003] -a)所述化合物和b)一种或多种其它活性剂的组合；

[0004] -用于治疗癌症的包含所述化合物作为唯一活性剂的药物组合物；

[0005] -包含a)所述化合物和b)一种或多种其它活性剂的组合的药物组合物；

[0006] -在Bcl表达、HER家族表达和/或活化、PIK3CA信号转导(signaling)和/或PTEN缺失的修饰中涉及的生物标志用于预测癌症患者对所述化合物的敏感性和/或耐受性并提供如本文所定义的基于理论的(rationale-based)协同组合来提高敏感性和/或克服耐受性的用途；以及

[0007] -测定Bcl表达、HER家族表达和/或活化、PIK3CA信号转导和/或PTEN缺失中的一种或多种的组分水平的方法。

[0008] 发明背景

[0009] 近十年来，开发靶向异常活性蛋白激酶的抗癌药物的概念已取得了许多成功。除了蛋白激酶的作用之外，脂质激酶也在产生关键调节第二信使方面起到重要作用。脂质激酶的PI3K家族产生与多种细胞靶结合并使其活化的3'-磷酸肌醇，启动了广泛的信号转导级联(Vanhaesebroeck等人，2001；Toker，2002；Pendaries等人，2003；Downes等人，2005)。这些级联最终诱导多种细胞过程的变化，所述细胞过程包括细胞增殖、细胞存活、分化、囊泡运输(vesicle trafficking)、迁移和趋化性。

[0010] PI3K可基于结构和底物偏好方面的差异而被分为三种不同的类别。尽管PI3K的第II类家族的成员已经涉及肿瘤生长的调节(Brown&Shepherd，2001；Traer等人，2006)，但大部分研究集中在第I类酶及其在癌症中的作用(Vivanco&Sawyers，2002；Workman，2004；Chen等人，2005；Hennessy等人，2005；Cully等人，2006)。

[0011] 第I类PI3K通常基于在蛋白质亚单位组成方面的差异而被分为两个不同的子类。第I_A类PI3K由与p85调节亚单位家族的成员异二聚体化的催化p110催化亚单位(p110α、p110β或p110γ)组成。相反，第I_B类PI3K催化亚单位(p110γ)与不同的p101调节亚单位异二聚体化(由Vanhaesebroeck&Waterfield，1999；Funaki等人，2000；Katso等人，2001评述)。这些蛋白的C-端区域包含具有与蛋白激酶远同源(distant homology)的催化域。PI3Kγ结构与第I_A类p110类似，但缺少N-端p85结合位点(Domin&Waterfield，1997)。尽管在总体结构上类似，但催化p110亚单位之间的同源性为低度到中度的。PI3K亚型之间的最高同源性在激酶域的激酶袋(kinase pocket)中。

[0012] 第I类PI3K亚型通过它们的产生脂质激酶活性的刺激的p85调节亚单位与活化的受体酪氨酸激酶(RTK)(包括PDGFR、EGFR、VEGFR、IGF1-R、c-KIT、CSF-R和Met)、细胞因子受

体、GPCR、整联蛋白有关，或与酪氨酸磷酸化衔接蛋白(例如Grb2、Cbl、IRS-1或Gab1)有关。已证明在对ras致癌基因的活化形式的结合的反应中(Kodaki等人，1994)出现p110β和p110γ亚型的脂质激酶活性的活化。实际上，这些亚型的致癌活性可能需要与ras结合(Kang等人，2006)。相反，p110α和p110δ亚型通过Akt的组成性激活而表现出与ras结合无关的致癌活性。

[0013] 第I类PI3K催化PI(4,5)P_2[PIP_2]到PI(3,4,5)P_3[PIP_3]的转化。由PI3K产生的PIP_3影响多个信号转导过程，所述过程调节和协调细胞增殖、细胞存活、分化和细胞迁移的生物学端点。PIP3经含Pleckstrin-Homology(PH)域的蛋白(包括磷酸肌醇依赖性激酶、PDK1和Akt原癌基因产物)而结合，使这些蛋白定位在活性信号转导区域中并且还直接促进了它们的活化(Klippel等人，1997;Fleming等人，2000;Itoh&Takenawa，2002;Lemmon，2003)。该PDK1与Akt的共定位(co-localization)促进了Akt的磷酸化和活化。Akt在Ser^{473}上的羧基端磷酸化促进了Thr^{308}在Akt活化循环中的磷酸化(Chan&Tsichlis，2001;Hodgkinson等人，2002;Scheid等人，2002;Hresko等人，2003)。一旦活化，则Akt使直接影响细胞周期进程和细胞存活的途径的多种调节激酶磷酸化并对其调节。

[0014] Akt活化的许多作用通过其对影响细胞存活并通常在癌症中失调的途径的负调节而介导。Akt通过调节凋亡机制和细胞周期机制的组成而促进肿瘤细胞存活。Akt是使促凋亡BAD蛋白磷酸化并使其失活的多种激酶之一(del Peso等人，1997;Pastorino等人，1999)。Akt还可以通过使半胱天冬酶9在Ser^{196}上磷酸化来阻断细胞色素C-依赖性半胱天冬酶的活化，从而促进细胞存活(Cardone等人，1998)。

[0015] Akt在多种水平上影响基因转录。MDM2E3泛素连接酶在Ser^{166}和Ser^{186}上的Akt介导的磷酸化促进了MDM2的入核转运以及泛素连接酶复合物的形成和活化。核MDM2靶向用于降解(可由LY294002阻断的过程)的p53肿瘤抑制剂(Yap等人，2000;Ogawara等人，2002)。由MDM2下调p53这负面影响了p53调节的促凋亡基因(例如Bax、Fas、PUMA和DR5)、细胞周期抑制剂$p21^{Cip1}$以及PTEN肿瘤抑制剂的转录(Momand等人，2000;Hupp等人，2000;Mayo等人，2002;Su等人，2003)。同样地，Forkhead转录因子FKHR、FKHRL和AFX(Kops等人，1999;Tang等人，1999)的Akt介导的磷酸化促进了它们与14-3-3蛋白的结合以及从细胞核到细胞溶胶的输出(Brunet等人，1999)。Forkhead活性的这种功能性失活还影响了促凋亡和促血管生成基因转录，包括Fas配体(Ciechomska等人，2003)、Bim(促凋亡Bcl-2家族成员)(Dijkers等人.，2000)以及血管生成素-1(Ang-1)拮抗剂Ang-2(Daly等人，2004)的转录。Forkhead转录因子调节细胞周期蛋白依赖性激酶(Cdk)抑制剂$p27^{Kip1}$的表达。实际上，已证明PI3K抑制剂诱导$p27^{Kip1}$表达，导致Cdk1抑制、细胞循环停滞和凋亡(Dijkers等人，2000)。还报道了Akt使$p21^{Cip1}$上的Thr^{145}以及$p27^{Kip1}$上的Thr^{157}磷酸化，促进了它们与14-3-3蛋白的关联，导致出核转运和细胞质滞留，防止它们对核Cdks的抑制(Zhou等人，2001;Motti等人，2004;Sekimoto等人，2004)。除了这些作用之外，Akt还使IKK磷酸化(Romashkova&Makarov，1999)，导致IκB的磷酸化和降解以及随后的NFκB的核转位，导致存活的基因如IAP和$Bcl-X_L$的表达。

[0016] PI3K/Akt途径还通过与凋亡诱导相关的JNK和$p38^{MAPK}$ MAP激酶而与凋亡抑制相关。假设Akt通过两种JNK/p38调节激酶(凋亡信号调节激酶1(ASK1)(Kim等人，2001;Liao&Hung，2003;Yuan等人，2003)和混合谱系激酶(mixed lineage kinase)3(MLK3)(Lopez-

Ilasaca等人,1997;Barthwal等人,2003;Figueroa等人,2003))的磷酸化和抑制来抑制JNK和p38MAPK信号转导。在用细胞毒素剂治疗的肿瘤中观察到$p38^{MAPK}$活性的诱导,并且需要诱导细胞死亡的那些物质(在Olson&Hallahan,2004中评述)。因此,PI3K途径的抑制剂可以促进共同给药的细胞毒素药物的活性。

[0017] PI3K/Akt信号转导的其它作用涉及通过调节糖原合酶激酶3(GSK3)活性而调节细胞周期进程。GSK3活性在静止细胞中升高,在所述细胞中其使细胞周期素D_1上的Ser^{286}磷酸化,靶向用于泛素化和降解的蛋白(Diehl等人,1998)并阻断向S-相的进入。Akt通过在Ser^{9}上的磷酸化而抑制GSK3活性(Cross等人,1995)。这导致了促进细胞周期进程的细胞周期素D_1水平的升高。GSK3活性的抑制还通过wnt/β-连环蛋白信号转导途径的激活而影响细胞增殖(Abbosh&Nephew,2005;Naito等人,2005;Wilker等人,2005;Segrelles等人,2006)。GSK3的Akt介导的磷酸化导致β-连环蛋白的稳定化和核定位,这又导致c-myc和细胞周期素D1(β-连环素/Tcf途径的靶标)的表达增加。

[0018] 尽管由许多与致癌基因和肿瘤抑制剂相关的信号转导网络来利用PI3K信号转导,但PI3K及其活性与癌症直接相关。已经在膀胱和结肠肿瘤以及细胞系中观察到p110α和p110β亚型的过表达,并且过表达通常与增加的PI3K活性相关(Bénistant等人,2000)。已经在卵巢和宫颈肿瘤以及肿瘤细胞系中以及在鳞状细胞肺癌中报道了p110α的过表达。p110α在宫颈和卵巢肿瘤细胞系中的过表达与增加的PI3K活性有关(Shayesteh等人,1999;Ma等人,2000)。已经在结肠直肠癌中观察到升高的PI3K活性(Phillips等人,1998),并且在乳腺癌中观察到增加的表达(Gershtein等人,1999)。

[0019] 最近几年,已在多种癌症中确认了编码p110α(PIK3CA)的基因中的体细胞突变。迄今为止所收集的数据表明在约32%的结肠直肠癌(Samuels等人,2004;Ikenoue等人,2005)、18-40%的乳腺癌(Bachman等人,2004;Campbell等人,2004;Levine等人,2005;Saal等人,2005;Wu等人,2005)、27%的胶质母细胞瘤(Samuels等人,2004;Hartmann等人,2005;Gallia等人,2006)、25%的胃癌(Samuels等人,2004;Byun等人,2003;Li等人,2005)、36%的肝细胞癌(Lee等人,2005)、4-12%的卵巢癌(Levine等人,2005;Wang等人,2005)、4%的肺癌(Samuels等人,2004;Whyte&Holbeck,2006)以及高达40%的子宫内膜癌(Oda等人,2005)中发生PIK3CA突变。已经在少突神经胶质瘤(oligodendroma)、星形细胞瘤、髓母细胞瘤以及甲状腺瘤中报道了PIK3CA突变(Broderick等人,2004;Garcia-Rostan等人,2005)。基于观察到的高频率的突变,PIK3CA是与癌症相关的两种最频繁突变的基因之一,而另一个为K-ras。多于80%的PIK3CA突变簇集在蛋白的两个区域内,即螺旋域(E545K)和催化域(H1047R)。生物化学分析和蛋白表达研究已经证明这两种突变均导致增加的组成性p110α催化活性,并且实际上为致癌的(Bader等人,2006;Kang等人,2005;Samuels等人,2005;Samuels&Ericson,2006)。最近已经报道了PIK3CA基因敲除小鼠胚胎成纤维细胞在多种生长因子受体(IGF-1、胰岛素、PDGF、EGF)下游的信号转导方面存在缺陷,并且对多种致癌RTK产生的转化耐受(IGFR、野生型EGFR以及EGFR、即Her2/Neu的体细胞激突变)(Zhao等人,2006)。

[0020] PI3K的体内功能性研究已表明p110β的siRNA介导的下调抑制了裸小鼠中的Akt磷酸化和HeLa细胞肿瘤生长二者(Czauderna等人,2003)。在类似的实验中,还证明p110β的siRNA介导的下调在体外和体内抑制恶性神经胶质瘤细胞的生长(Pu等人,2006)。由显性负

性p85调节亚单位来抑制PI3K功能可阻断有丝分裂发生和细胞转化(Huang等人,1996;Rahimi等人,1996)。也已经在多种癌细胞中确定了编码PI3K的p85α和p85β调节亚单位(其导致升高的脂质激酶活性)的基因中的多个体细胞突变(Janssen等人,1998;Jimenez等人,1998;Philp等人,2001;Jucker等人,2002;Shekar等人,2005)。中和PI3K抗体还阻断有丝分裂发生并可诱导体外凋亡(Roche等人,1994;Roche等人,1998;Bénistant等人,2000)。使用PI3K抑制剂LY294002和渥曼青霉素的体内原理论证(proof-of-principle)研究表明PI3K信号转导使体内肿瘤生长变缓(Powis等人,1994;Schultz等人,1995;Semba等人,2002;Ihle等人,2004)。

[0021] 第I类PI3K活性的过表达或它们的脂质激酶活性的刺激与对靶向(例如伊马替尼和曲妥珠单抗)和细胞毒素化疗方法以及放射疗法的耐受性有关(West等人,2002;Gupta等人,2003;Osaki等人,2004;Nagata等人,2004;Gottschalk等人,2005;Kim等人,2005)。还证明PI3K的活化导致在前列腺癌细胞中的多重耐药蛋白-1(MRP-1)的表达以及随后诱导对化疗的耐受性(Lee等人,2004)。

[0022] 下列发现进一步强调了PI3K信号转导在肿瘤发生中的重要性:PTEN肿瘤抑制剂PI(3)P磷酸酶属于人类癌症的最常失活的基因(Li等人,1997;Steck等人,1997;Ali等人,1999;Ishii等人,1999)。PTEN使PI(3,4,5)P_3脱磷酸为PI(4,5)P_2,由此拮抗PI3K-依赖性信号转导。含功能性失活PTEN的细胞具有升高的PIP_3水平、高水平的PI3K信号转导活性(Haas-Kogan等人,1998;Myers等人,1998;Taylor等人,2000)、增加的增殖潜能和对促凋亡刺激的降低的敏感性(Stambolic等人,1998)。功能性PTEN的重构抑制了PI3K信号转导(Taylor等人,2000),抑制了细胞生长并使细胞对促凋亡刺激重新敏化(Myers等人,1998;Zhao等人,2004)。类似地,在缺少功能性PTEN的肿瘤中的PTEN功能修复抑制了体内肿瘤生长(Stahl等人,2003;Su等人,2003;Tanaka&Grossman,2003)并使细胞对细胞毒素剂敏化(Tanaka&Grossman,2003)。

[0023] 第I类PI3K家族对于促进细胞存活和细胞增殖的多种信号转导途径的调节明确地起到重要作用,并且它们的脂质激酶活性的活化显著地促使人类恶性肿瘤的形成。另外,抑制PI3K可潜在地克服引起对化学治疗剂耐受的细胞机制。因此,在体内第I类PI3K活性的有效抑制剂具有不仅抑制肿瘤生长而且使肿瘤细胞对促凋亡刺激敏感的潜能。

[0024] 在炎性疾病中,起源于化学引诱物受体的信号转导途径被认为是控制白细胞移动性的重要靶点。白细胞的转移由化学引诱物因子(其激活异三聚体GPCR,并由此引发多种下游的细胞内活动)控制。引起游离Ca^{2+}迁移、细胞骨架重组和定向移动随着这些途径之一的信号转导依赖于由PI3K活性产生的衍生自脂质的第二信使(Wymann等人,2000;Stein和Waterfield,2000)。

[0025] PI3Kγ调节细胞中的cAMP基线水平并且控制收缩性。最近研究表明cAMP基线水平的改变促使突变型小鼠中收缩性增加。因此,该研究表明PI3Kγ抑制剂能潜在地治疗充血性心力衰竭、局部缺血、肺动脉高血压、肾衰竭、心脏肥大、动脉粥样硬化、血栓栓塞症和糖尿病。

[0026] 预期PI3K抑制剂能阻断来自GPCR的信号转导并且阻断多种免疫细胞的激活,产生具有治疗炎性疾病和免疫调节疾病潜能的宽抗炎谱,所述疾病包括哮喘、遗传过敏性皮炎、鼻炎、变应性疾病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、败血症性休克、关节病、自身免疫病症如类风

湿性关节炎和格雷夫斯病、糖尿病、癌症、心肌收缩紊乱、血栓栓塞和动脉粥样硬化。

[0027] 乳腺癌是世界性健康问题，在美国女性中，该疾病是第二常见的癌症死亡原因。在美国，大约每8位女性中的1位在其一生内会患有侵袭式乳腺癌(invasive breast cancer)。2010年，预期会诊断出预计207,090个侵袭式乳腺癌新病例，以及54,010个非侵袭式乳腺癌新病例。2010年，预期大约39,840位女性死于乳腺癌。分类和治疗选择通常基于受体状态。在目前的分类中三个最重要的为雌激素受体(ER)、孕酮受体(PR)和HER2/neu。将带有或不带有这些受体的细胞称作ER阳性(ER+)、ER阴性(ER-)、PR阳性(PR+)、PR阴性(PR-)、HER2阳性(HER2+)和HER2阴性(HER2-)。完全不带有这些受体的细胞称作基底样(basal-like)或三阴性(triple negative)。近期在临床中也使用基于DNA的分类。如在癌症细胞中识别的特定DNA突变或基因表达特性，该分类可指导治疗的选择(通过靶向这些变化，或者通过从DNA特性预测哪种非靶向疗法最有效)。

[0028] 已发现在人乳腺癌中，经常激活和/或突变的PI3K/PTEN/AKT通路有助于乳腺癌以及抗药性的发展和进展。由于在几乎所有乳腺癌亚类(如HER2阳性、激素受体阳性或三阴性乳腺癌)中都观察到PIK3CA和PTEN的遗传改变以及PI3K通路的活化，因此明确研发乳腺癌的PI3K通路抑制剂的策略是重要的。因此，本发明识别预测癌症患者对于本文所描述的PI3K抑制剂的敏感性和/或抗药性的分子标记。此外，本发明还涉及识别抗药机制，从而提供基于理论的协同组合，以克服抗药性。

[0029] 据申请人所知，现有技术中没有关于2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物在炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌的治疗或预防中有效的具体公开。

[0030] 已发现(并且这是本发明的基础)，如本文所描述和定义的2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物在乳腺癌特别是炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌的治疗或预防中表现出有利效果。

[0031] 因而，根据第一方面，本发明涉及作为唯一活性剂的2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体或者包含这样的化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体的药物组合物在制备用于治疗或预防癌症(如乳腺癌，特别是炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌)的药物中的用途。

[0032] 根据第二方面，本发明涉及下列的组合：

[0033] a)2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体；以及

[0034] b)一种或多种其它活性剂，特别是选自抗血管生成药、抗过度增殖药、抗炎药、镇痛药、免疫调节药、利尿药、抗心律失常药、抗高胆固醇药、抗血脂异常药、抗糖尿病药或抗病毒药的活性剂，更特别是一种或多种选自以下的其它活性剂：

[0035] -Bcl抑制剂，如ABT-737、ABT-263(Navitoclax)、EM20-25、YC137、GX-015-070(奥巴克拉)、替曲卡星A(Tetrocarcin A)、UCB-1350883、AT-101((-)-棉酚)、SPC-2004(贝拉诺生)、IG-105、WL-276、BI-97C1、I-VRL(Immunovivorelbine)、DATS(大蒜新素(Allitridin))、CNDO-103(阿朴棉子酚)、D-G-3139(根纳三思(Genasense))、Evotec、PIB-1402、EU-517；

[0036] -Bcl结合肽；

[0037] -Bcl siRNA，如PNT-2258；

[0038] -反义寡核苷酸(antisense therapy oligonucleotide)，如BclKlex；以及

[0039] -mTOR途径抑制剂，如雷帕霉素或雷帕霉素类似物，例如雷帕霉素(西罗莫司)、依维莫司(RAD-001，Afinitor)、唑罗莫司(ABT-578，Endeavor)、替西罗莫司(Temisirolimus)(CCI-779，驮瑞塞尔(Torisel))、地磷莫司(AP-23576，MK-8669)、TAFA-93；或者mTOR激酶抑制剂，如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。

[0040] 根据第三方面，本发明涉及包含2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体作为唯一活性剂的药物组合物，其用于治疗癌症(如乳腺癌，特别是炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌)。

[0041] 根据第四方面，本发明涉及包含下列的组合的药物组合物：

[0042] a)2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体；以及

[0043] b)一种或多种其它活性剂，特别是选自抗血管生成药、抗过度增殖药、抗炎药、镇痛药、免疫调节药、利尿药、抗心律失常药、抗高胆固醇药、抗血脂异常药、抗糖尿病药或抗病毒药的活性剂，更特别是一种或多种选自以下的其它活性剂：

[0044] -Bcl抑制剂，如ABT-737、ABT-263(Navitoclax)、EM20-25、YC137、GX-015-070(奥巴克拉)、替曲卡星A、UCB-1350883、AT-101((-)-棉酚)、SPC-2004(贝拉诺生)、IG-105、WL-276、BI-97C1、I-VRL(Immunovivorelbine)、DATS(大蒜新素)、CNDO-103(阿朴棉子酚)、D-G-3139(根纳三思)、Evotec、PIB-1402、EU-517；

[0045] -Bcl结合肽；

[0046] -Bcl siRNA，如PNT-2258；

[0047] -反义寡核苷酸，如BclKlex；以及

[0048] -mTOR途径抑制剂，如雷帕霉素或雷帕霉素类似物，例如雷帕霉素(西罗莫司)、依维莫司(RAD-001，Afinitor)、唑罗莫司(ABT-578，Endeavor)、替西罗莫司(CCI-779，驮瑞塞尔)、地磷莫司(AP-23576，MK-8669)、TAFA-93；或者mTOR激酶抑制剂，如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。

[0049] 根据第五方面，本发明涉及下列的组合在制备用于治疗或预防癌症(如乳腺癌，特别是炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌)的药物中的用途：

[0050] a)2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体；

[0051] 或者包含这样的化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体的药物组合物；

[0052] 以及

[0053] b)一种或多种其它活性剂，特别是选自抗血管生成药、抗过度增殖药、抗炎药、镇痛药、免疫调节药、利尿药、抗心律失常药、抗高胆固醇药、抗血脂异常药、抗糖尿病药或抗病毒药的活性剂，更特别是一种或多种选自以下的其它活性剂：

[0054] -Bcl抑制剂，如ABT-737、ABT-263(Navitoclax)、EM20-25、YC137、GX-015-070(奥巴克拉)、替曲卡星A、UCB-1350883、AT-101((-)-棉酚)、SPC-2004(贝拉诺生)、IG-105、WL-276、BI-97C1、I-VRL(Immunovivorelbine)、DATS(大蒜新素)、CNDO-103(阿朴棉子酚)、D-G-3139(根纳三思)、Evotec、PIB-1402、EU-517；

[0055] -Bcl结合肽；

[0056] -Bcl siRNA，如PNT-2258；

[0057] -反义寡核苷酸，如BclKlex；以及

[0058] -mTOR途径抑制剂，如雷帕霉素或雷帕霉素类似物，例如雷帕霉素(西罗莫司)、依维莫司(RAD-001,Afinitor)、唑罗莫司(ABT-578,Endeavor)、替西罗莫司(CCI-779,驮瑞塞尔)、地磷莫司(AP-23576,MK-8669)、TAFA-93；或者mTOR激酶抑制剂，如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。

[0059] 根据第六方面，本发明涉及在Bcl表达、HER家族表达和/或活化、PIK3CA信号转导和/或PTEN缺失的修饰中涉及的生物标志用于预测癌症(如乳腺癌，特别是炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌)患者对如本文所定义的2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物的敏感性和/或耐受性从而提供如本文所定义的基于理论的协同组合以克服耐受性(患者分层(stratification))的用途。

[0060] 根据第七方面，本发明涉及测定Bcl表达、HER家族表达和/或活化、PIK3CA信号转导和/或PTEN缺失中的一种或多种的组分水平的方法，其中：

[0061] -在所述Bcl表达中，所述组分例如为Bcl，

[0062] -在所述HER家族表达和/或活化、PIK3CA信号转导中，所述组分例如为EGF-R，并且

[0063] -在所述PTEN缺失中，所述组分例如为PTEN。

[0064] 根据本发明的任一上述方面的一个具体实施方案，所述乳腺癌是炎性乳腺癌。

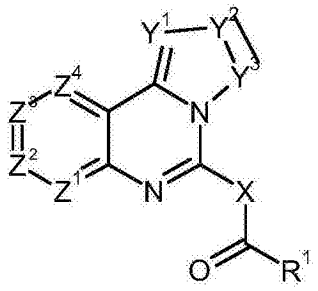
[0065] 根据本发明的任一上述方面的一个具体实施方案，所述乳腺癌是三阴性乳腺癌。

[0066] 根据本发明的任一上述方面的一个具体实施方案，所述乳腺癌是Her2受体阳性乳腺癌。

[0067] 根据本发明的任一上述方面的一个具体实施方案，所述乳腺癌是激素受体阳性乳腺癌。

[0068] 发明详述

[0069] 本发明第一方面涉及作为唯一活性剂的通式(A)化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体：

[0070] 

(A)

[0071] 其中：

[0072] X表示CR^5R^6或NH；

[0073] Y^1表示CR^3或N；

[0074] Y^2-----Y^3之间的化学键表示单键或双键，条件是当Y^2-----Y^3表示双键时，Y^2和Y^3独立地表示CR^4或N，并且当Y^2-----Y^3表示单键时，Y^2和Y^3独立地表示CR^3R^4或NR^4；

[0075] Z^1、Z^2、Z^3和Z^4独立地表示CH、CR^2或N；

[0076] R^1表示芳基，其任选地具有1-3个选自R^{11}、C_{3-8}环烷基(任选地具有1-3个选自R^{11}的取代基)的取代基；C_{1-6}烷基，其任选地被芳基、杂芳基、C_{1-6}烷氧基芳基、芳氧基、杂芳氧基或者一个或多个卤素取代；C_{1-6}烷氧基，其任选地被羧基、芳基、杂芳基、C_{1-6}烷氧基芳基、芳氧基、杂芳氧基或者一个或多个卤素取代；或者饱和或不饱和的3-15元单环或双环杂环，其任选地具有1-3个选自R^{11}的取代基，并且包含1-3个选自N、O和S的杂原子，

[0077] 其中

[0078] R^{11}表示卤素、硝基、羟基、氰基、羧基、氨基、N-(C_{1-6}烷基)氨基、N-(羟基C_{1-6}烷基)氨基、N,N-二(C_{1-6}烷基)氨基、N-(C_{1-6}酰基)氨基、N-(甲酰基)-N-(C_{1-6}烷基)氨基、N-(C_{1-6}烷磺酰基)氨基、N-(羧基C_{1-6}烷基)-N-(C_{1-6}烷基)氨基、N-(C_{1-6}烷氧基羰基)氨基、N-[N,N-二(C_{1-6}烷基)氨基亚甲基]氨基、N-[N,N-二(C_{1-6}烷基)氨基(C_{1-6}烷基)亚甲基]氨基、N-[N,N-二(C_{1-6}烷基)氨基C_{2-6}烯基]氨基、氨基羰基、N-(C_{1-6}烷基)氨基羰基、N,N-二(C_{1-6}烷基)氨基羰基、C_{3-8}环烷基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}烷磺酰基、氨磺酰基、C_{1-6}烷氧基羰基、N-芳基氨基(其中所述芳基任选地具有1-3个选自R^{101}、N-(芳基C_{1-6}烷基)氨基(其中所述芳基任选地具有1-3个选自R^{101}的取代基)、芳基C_{1-6}烷氧基羰基(其中所述芳基任选地具有1-3个选自R^{101}的取代基)的取代基)、C_{1-6}烷基(其任选地被单卤素、二卤素、三卤素、氨基、N-(C_{1-6}烷基)氨基或N,N-二(C_{1-6}烷基)氨基取代)、C_{1-6}烷氧基(其任选地被单卤素、二卤素、三卤素、N-(C_{1-6}烷基)亚磺酰氨基或N-(芳基)亚磺酰氨基取代)、或者5-7元饱和或不饱和环(其具有1-3个选自O、S和N的杂原子，并且任选地具有1-3个选自R^{101}的取代基)，

[0079] 其中

[0080] R^{101}表示卤素、羧基、氨基、N-(C_{1-6}烷基)氨基、N,N-二(C_{1-6}烷基)氨基、氨基羰基、N-(C_{1-6}烷基)氨基羰基、N,N-二(C_{1-6}烷基)氨基羰基、吡啶基、C_{1-6}烷基(其任选地被氰基或者单卤素、二卤素或三卤素取代)、和C_{1-6}烷氧基(其任选地被氰基、羧基、氨基、N-(C_{1-6}烷基)氨基、N,N-二(C_{1-6}烷基)氨基、氨基羰基、N-(C_{1-6}烷基)氨基羰基、N,N-二(C_{1-6}烷基)氨基羰基或者单卤素、二卤素或三卤素取代)；

[0081] R^2表示羟基、卤素、硝基、氰基、氨基、N-(C_{1-6}烷基)氨基、N,N-二(C_{1-6}烷基)氨基、N-(羟基C_{1-6}烷基)氨基、N-(羟基C_{1-6}烷基)-N-(C_{1-6}烷基)氨基、C_{1-6}酰氧基、氨基C_{1-6}酰氧基、C_{2-6}烯基、芳基、5-7元饱和或不饱和杂环(其具有1-3个选自O、S和N的杂原子,并且任选地被下列基团取代:羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氧代、氨基、氨基C_{1-6}烷基、N-(C_{1-6}烷基)氨基、N,N-二(C_{1-6}烷基)氨基、N-(C_{1-6}酰基)氨基、N-(C_{1-6}烷基)羰基氨基、苯基、苯基C_{1-6}烷基、羧基、C_{1-6}烷氧基羰基、氨基羰基、N-(C_{1-6}烷基)氨基羰基或者N,N-二(C_{1-6}烷基)氨基、-C(O)-R^{20}),

[0082] 其中

[0083] R^{20}表示C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氨基、N-(C_{1-6}烷基)氨基、N,N-二(C_{1-6}烷基)氨基、N-(C_{1-6}酰基)氨基、或者5-7元饱和或不饱和杂环(其具有1-3个选自O、S和N的杂原子,并且任选地被C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氧代、氨基、N-(C_{1-6}烷基)氨基、N,N-二(C_{1-6}烷基)氨基、N-(C_{1-6}酰基)氨基、苯基或苄基取代)、C_{1-6}烷基(其任选地被R^{21}取代)、或者C_{1-6}烷氧基(其任选地被R^{21}取代),

[0084] 其中

[0085] R^{21}表示氰基、单卤素、二卤素或三卤素、羟基、氨基、N-(C_{1-6}烷基)氨基、N,N-二(C_{1-6}烷基)氨基、N-(羟基C_{1-6}烷基)氨基、N-(卤代苯基C_{1-6}烷基)氨基、氨基C_{2-6}亚烷基(alkyleny1)、C_{1-6}烷氧基、羟基C_{1-6}烷氧基、-C(O)-R^{201}、-NHC(O)-R^{201}、C_{3-8}环烷基、异吲哚啉基、邻苯二甲酰亚氨基、2-氧代-1,3-噁唑烷基、芳基或者5元或6元饱和或不饱和杂环(其具有1-4个选自O、S和N的杂原子,并且任选地被羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基羰基、羟基C_{1-6}烷氧基、氧代、氨基、氨基C_{1-6}烷基、N-(C_{1-6}烷基)氨基、N,N-二(C_{1-6}烷基)氨基、N-(C_{1-6}酰基)氨基或苄基取代),

[0086] 其中

[0087] R^{201}表示羟基、氨基、N-(C_{1-6}烷基)氨基、N,N-二(C_{1-6}烷基)氨基、N-(卤代苯基C_{1-6}烷基)氨基、C_{1-6}烷基、氨基C_{1-6}烷基、氨基C_{2-6}亚烷基、C_{1-6}烷氧基、5元或6元饱和或不饱和杂环(其具有1-4个选自O、S和N的杂原子,并且任选地被羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基羰基、羟基C_{1-6}烷氧基、氧代、氨基、N-(C_{1-6}烷基)氨基、N,N-二(C_{1-6}烷基)氨基、N-(C_{1-6}酰基)氨基或苄基取代);

[0088] R^3表示氢、卤素、氨基羰基或者C_{1-6}烷基(其任选地被芳基C_{1-6}烷氧基或者单卤素、二卤素或三卤素取代);

[0089] R^4表示氢或C_{1-6}烷基;

[0090] R^5表示氢或C_{1-6}烷基;并且

[0091] R^6表示卤素、氢或C_{1-6}烷基;

[0092] 或下列的组合:

[0093] a)这样的2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体;

[0094] b)一种或多种其它活性剂,特别是选自抗血管生成药、抗过度增殖药、抗炎药、镇痛药、免疫调节药、利尿药、抗心律失常药、抗高胆固醇药、抗血脂异常药、抗糖尿病药或抗病毒药的活性剂,更特别是一种或多种选自以下的其它活性剂:

[0095] -Bcl抑制剂,如ABT-737、ABT-263(Navitoclax)、EM20-25、YC137、GX-015-070(奥巴克拉)、替曲卡星A、UCB-1350883、AT-101((-)-棉酚)、SPC-2004(贝拉诺生)、IG-105、WL-

276、BI-97C1、I-VRL(Immunovivorelbine)、DATS(大蒜新素)、CNDO-103(阿朴棉子酚)、D-G-3139(根纳三思)、Evotec、PIB-1402、EU-517；

[0096] -Bcl结合肽；

[0097] -Bcl siRNA，如PNT-2258；

[0098] -反义寡核苷酸，如BclKlex；以及

[0099] -mTOR途径抑制剂，如雷帕霉素或雷帕霉素类似物，例如雷帕霉素(西罗莫司)、依维莫司(RAD-001,Afinitor)、唑罗莫司(ABT-578,Endeavor)、替西罗莫司(CCI-779,驮瑞塞尔)、地磷莫司(AP-23576,MK-8669)、TAFA-93；或者mTOR激酶抑制剂，如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；

[0100] 或者包含这样的化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体的药物组合物；

[0101] 或者包含这样的组合的药物组合物，

[0102] 在制备用于治疗或预防癌症(如乳腺癌，特别是炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌)的药物中的用途。

[0103] 在上述第一方面的一个具体实施方案中，本发明涉及作为唯一活性剂的选自下列化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体：

[0104] N-(7,8-二甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺；

[0105] 2-(7,8-二甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-1-吡啶-3-基乙基烯醇；

[0106] N-(7,8-二甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺；

[0107] 6-(乙酰氨基)-N-(7,8-二甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺；

[0108] N-{5-[2-(7,8-二甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-1-羟基乙烯基]吡啶-2-基}乙酰胺；

[0109] 2-({5-[2-羟基-2-吡啶-3-基乙烯基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-8-基}氧基)-N,N-二甲基乙酰胺；

[0110] 2-[7-甲氧基-8-(四氢-2H-吡喃-2-基甲氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-1-吡啶-3-基乙基烯醇；

[0111] 2-[8-(2-羟基乙氧基)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-1-吡啶-3-基乙基烯醇；

[0112] ({5-[2-羟基-2-吡啶-3-基乙烯基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-8-基}氧基)乙酸；

[0113] 4-({5-[2-羟基-2-吡啶-3-基乙烯基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-8-基}氧基)丁酸；

[0114] ({5-[2-羟基-2-吡啶-3-基乙烯基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-8-基}氧基)乙腈；

[0115] 2-[7-甲氧基-8-(2H-四唑-5-基甲氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-1-吡啶-3-基乙基烯醇；

[0116] 2-[7-甲氧基-8-(4-吗啉-4-基-4-氧代丁氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-1-吡啶-3-基乙基烯醇；

[0117] 5-[1-羟基-2-(8-吗啉-4-基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)乙烯基]吡啶-3-醇；

[0118] N-(2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-5-羟基烟酰胺；

[0119] 6-(乙酰氨基)-N-(7,9-二甲氧基-8-甲基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺；

[0120] N-(8,9-二甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-5-羟基烟酰胺；

[0121] 5-羟基-N-(7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺；

[0122] N-(7,8-二甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-5-[(4-甲氧基苄基)氧基]烟酰胺；

[0123] N-(7,8-二甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-5-羟基烟酰胺；

[0124] 5-羟基-N-[8-(三氟甲基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺；

[0125] N-{8-[3-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)丙氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}烟酰胺；

[0126] N-(7-溴-8-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺；

[0127] 6-氨基-N-(8-甲氧基-2,3-二氢咪唑并1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺；

[0128] 1-(1H-苯并咪唑-5-基)-2-(8,9-二甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)乙基烯醇；

[0129] 2-(8,9-二甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-1-(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)乙基烯醇；

[0130] N-(9-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺；

[0131] N-(8-溴-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺；

[0132] N-(8-溴-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺；

[0133] N-(8-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺；

[0134] N-(8-甲基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺；

[0135] N-[8-(三氟甲基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺；

[0136] N-(7-氟-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺；

[0137] N-(7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺；

[0138] N-(8-氯-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺；

[0139] 6-(乙酰氨基)-N-(8-吗啉-4-基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺；

[0140] 1-(1H-苯并咪唑-5-基)-2-(8-吗啉-4-基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)乙基烯醇；

[0141] N-{5-[1-羟基-2-(8-吗啉-4-基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)乙烯基]吡啶-2-基}乙酰胺；

[0142] 6-甲基-N-(8-吗啉-4-基-2,3-二氢咪唑并1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺；

[0143] 1-(1H-苯并咪唑-5-基)-2-[8-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]乙基烯醇；

[0144] N-(2,3-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲酰胺；

[0145] N-(7,8-二甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲酰胺；

[0146] N-[7-(三氟甲基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺；

[0147] N-(7,9-二甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺；

[0148] N-{5-[2-(7,9-二甲氧基-8-甲基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-1-羟基乙烯基]吡啶-2-基}乙酰胺；

[0149] N-{5-[2-(7-溴-9-甲基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-1-羟基乙烯基]吡啶-2-基}乙酰胺；以及

[0150] 2-(8,9-二甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-1-吡啶-3-基乙基烯醇；

[0151] 或下列的组合：

[0152] a)这样的2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体；和

[0153] b)一种或多种其它活性剂，特别是选自抗血管生成药、抗过度增殖药、抗炎药、镇痛药、免疫调节药、利尿药、抗心律失常药、抗高胆固醇药、抗血脂异常药、抗糖尿病药或抗病毒药的活性剂，更特别是一种或多种选自以下的其它活性剂：

[0154] -Bcl抑制剂，如ABT-737、ABT-263(Navitoclax)、EM20-25、YC137、GX-015-070(奥巴克拉)、替曲卡星A、UCB-1350883、AT-101((-)-棉酚)、SPC-2004(贝拉诺生)、IG-105、WL-276、BI-97C1、I-VRL(Immunovivorelbine)、DATS(大蒜新素)、CNDO-103(阿朴棉子酚)、D-G-3139(根纳三思)、Evotec、PIB-1402、EU-517；

[0155] -Bcl结合肽；

[0156] -Bcl siRNA，如PNT-2258；

[0157] -反义寡核苷酸，如BclKlex；以及

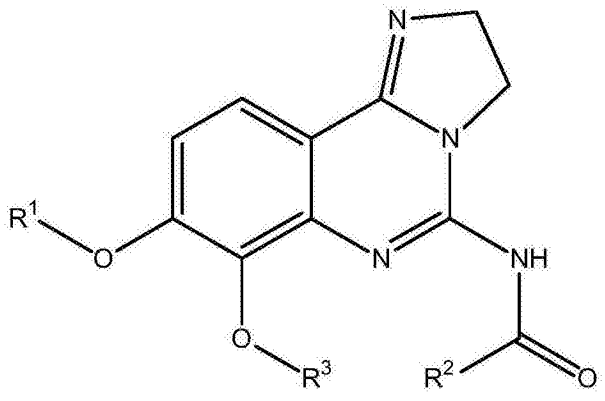
[0158] -mTOR途径抑制剂，如雷帕霉素或雷帕霉素类似物，例如雷帕霉素(西罗莫司)、依维莫司(RAD-001,Afinitor)、唑罗莫司(ABT-578,Endeavor)、替西罗莫司(CCI-779,驮瑞塞尔)、地磷莫司(AP-23576,MK-8669)、TAFA-93；或者mTOR激酶抑制剂，如WYE-132、OSI-027、INK-128、OSI-027、AZD-2014、AZD-8055、CC-223、ABI-009、EXEL-3885、EXEL-4451、NV-128、OXA-01、PKI-402、SB-2015、WYE-354、KU-0063794、X-387、BEZ-235；

[0159] 或者包含这样的化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体的药物组合物；

[0160] 或者包含这样的组合的药物组合物，

[0161] 在制备用于治疗或预防癌症(如乳腺癌，特别是炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌)的药物中的用途。

[0162] 本发明的另一实施方案包括作为唯一活性剂的式(I)的化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体：

[0163] 

(I)

[0164] 其中：

[0165] R^1表示-$(CH_2)_n$-(CHR^4)-$(CH_2)_m$-N(R^5) $(R^{5'})$；

[0166] R^2表示任选地被1个、2个或3个R^6基团取代的杂芳基；

[0167] R^3表示烷基或环烷基；

[0168] R^4表示氢、羟基或烷氧基；并且

[0169] R^5和$R^{5'}$可以相同或不同，并且独立地表示氢、烷基、环烷基烷基或烷氧基烷基；或者R^5和$R^{5'}$可以与它们所连接的氮原子一起形成3-7元含氮杂环，所述3-7元含氮杂环任选地含有至少一个选自氧、氮或硫的另外的杂原子，并且可任选地被一个或多个$R^{6'}$基团取代；或者R^4和R^5可以与它们所连接的原子一起形成5-6元含氮杂环，所述5-6元含氮杂环任选地含有一个或多个氮原子、氧原子或硫原子，并且可任选地被一个或多个$R^{6'}$基团取代；

[0170] 每次出现的R^6可以相同或不同，并且独立地为卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环、杂环基烷基、烷基-OR^7、烷基-SR^7、烷基-N(R^7) $(R^{7'})$、烷基-COR^7、-CN、-$COOR^7$、-CON(R^7) $(R^{7'})$、-OR^7、-SR^7、-N(R^7) $(R^{7'})$或者-NR^7COR^7，其各自可任选地被一个或多个R^8基团取代；

[0171] 每次出现的$R^{6'}$可以相同或不同，并且独立地为烷基、环烷基烷基或烷基-OR^7；

[0172] 每次出现的R^7和$R^{7'}$可以相同或不同，并且独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂环、杂环基烷基或杂芳基烷基；

[0173] 每次出现的R^8独立地为硝基、羟基、氰基、甲酰基、乙酰基、卤素、氨基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂环、杂环基烷基或杂芳基烷基；

[0174] n是1-4的整数，并且m是0-4的整数，条件是当R^4和R^5与它们所连接的原子一起形成5-6元含氮环时，$n+m \leq 4$；

[0175] 或者下列的组合：

[0176] a)这样的2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体；和

[0177] b)一种或多种其它活性剂，特别是选自抗血管生成药、抗过度增殖药、抗炎药、镇痛药、免疫调节药、利尿药、抗心律失常药、抗高胆固醇药、抗血脂异常药、抗糖尿病药或抗病毒药的活性剂，更特别是一种或多种选自以下的其它活性剂：

[0178] -Bcl抑制剂，如ABT-737、ABT-263(Navitoclax)、EM20-25、YC137、GX-015-070(奥

巴克拉)、替曲卡星A、UCB-1350883、AT-101((-)-棉酚)、SPC-2004(贝拉诺生)、IG-105、WL-276、BI-97C1、I-VRL(Immunovivorelbine)、DATS(大蒜新素)、CNDO-103(阿朴棉子酚)、D-G-3139(根纳三思)、Evotec、PIB-1402、EU-517;

[0179] -Bcl结合肽;

[0180] -Bcl siRNA,如PNT-2258;

[0181] -反义寡核苷酸,如Bcl1ex;以及

[0182] -mTOR途径抑制剂,如雷帕霉素或雷帕霉素类似物,例如雷帕霉素(西罗莫司)、依维莫司(RAD-001,Afinitor)、唑罗莫司(ABT-578,Endeavor)、替西罗莫司(CCI-779,驮瑞塞尔)、地磷莫司(AP-23576,MK-8669)、TAFA-93;或者mTOR激酶抑制剂,如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;

[0183] 或者包含这样的化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体的药物组合物;

[0184] 或者包含这样的组合的药物组合物,

[0185] 在制备用于治疗或预防癌症(如乳腺癌,特别是炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌)的药物中的用途。

[0186] 在一个优选实施方案中,本发明包括作为唯一活性剂的式(I)化合物(其中R^2是任选地被1个、2个或3个R^6基团取代的含氮杂芳基)或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体;

[0187] 或者下列的组合:

[0188] a)这样的2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体;和

[0189] b)一种或多种其它活性剂,特别是选自抗血管生成药、抗过度增殖药、抗炎药、镇痛药、免疫调节药、利尿药、抗心律失常药、抗高胆固醇药、抗血脂异常药、抗糖尿病药或抗病毒药的活性剂,更特别是一种或多种选自以下的其它活性剂:

[0190] -Bcl抑制剂,如ABT-737、ABT-263(Navitoclax)、EM20-25、YC137、GX-015-070(奥巴克拉)、替曲卡星A、UCB-1350883、AT-101((-)-棉酚)、SPC-2004(贝拉诺生)、IG-105、WL-276、BI-97C1、I-VRL(Immunovivorelbine)、DATS(大蒜新素)、CNDO-103(阿朴棉子酚)、D-G-3139(根纳三思)、Evotec、PIB-1402、EU-517;

[0191] -Bcl结合肽;

[0192] -Bcl siRNA,如PNT-2258;

[0193] -反义寡核苷酸,如Bcl1ex;以及

[0194] -mTOR途径抑制剂,如雷帕霉素或雷帕霉素类似物,例如雷帕霉素(西罗莫司)、依维莫司(RAD-001,Afinitor)、唑罗莫司(ABT-578,Endeavor)、替西罗莫司(CCI-779,驮瑞塞尔)、地磷莫司(AP-23576,MK-8669)、TAFA-93;或者mTOR激酶抑制剂,如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;

[0195] 或者包含这样的化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体的药物组合物;

[0196] 或者包含这样的组合的药物组合物，

[0197] 在制备用于治疗或预防癌症(如乳腺癌，特别是炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌)的药物中的用途。

[0198] 在另一优选的实施方案中，本发明包括作为唯一活性剂的式(I)化合物(其中R^5和$R^{5'}$独立地为烷基)或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体；

[0199] 或者下列的组合：

[0200] a)这样的2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体；和

[0201] b)一种或多种其它活性剂，特别是选自抗血管生成药、抗过度增殖药、抗炎药、镇痛药、免疫调节药、利尿药、抗心律失常药、抗高胆固醇药、抗血脂异常药、抗糖尿病药或抗病毒药的活性剂，更特别是一种或多种选自以下的其它活性剂：

[0202] -Bcl抑制剂，如ABT-737、ABT-263(Navitoclax)、EM20-25、YC137、GX-015-070(奥巴克拉)、替曲卡星A、UCB-1350883、AT-101((-)-棉酚)、SPC-2004(贝拉诺生)、IG-105、WL-276、BI-97C1、I-VRL(Immunovivorelbine)、DATS(大蒜新素)、CNDO-103(阿朴棉子酚)、D-G-3139(根纳三思)、Evotec、PIB-1402、EU-517；

[0203] -Bcl结合肽；

[0204] -Bcl siRNA，如PNT-2258；

[0205] -反义寡核苷酸，如BclKlex；以及

[0206] -mTOR途径抑制剂，如雷帕霉素或雷帕霉素类似物，例如雷帕霉素(西罗莫司)、依维莫司(RAD-001,Afinitor)、唑罗莫司(ABT-578,Endeavor)、替西罗莫司(CCI-779,驮瑞塞尔)、地磷莫司(AP-23576,MK-8669)、TAFA-93；或者mTOR激酶抑制剂，如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；

[0207] 或者包含这样的化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体的药物组合物；

[0208] 或者包含这样的组合的药物组合物，

[0209] 在制备用于治疗或预防癌症(如乳腺癌，特别是炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌)的药物中的用途。

[0210] 在又一优选实施方式中，本发明包括作为唯一活性剂的式(I)化合物(其中R^5和$R^{5'}$与它们所连接的氮原子一起形成5-6元含氮杂环，所述5-6元含氮杂环含有至少一个选自氧、氮或硫的另外的杂原子，并且可任选地被一个或多个$R^{6'}$基团取代)或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体；

[0211] 或者下列的组合：

[0212] a)这样的2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体；和

[0213] b)一种或多种其它活性剂，特别是选自抗血管生成药、抗过度增殖药、抗炎药、镇痛药、免疫调节药、利尿药、抗心律失常药、抗高胆固醇药、抗血脂异常药、抗糖尿病药或抗病毒药的活性剂，更特别是一种或多种选自以下的其它活性剂：

[0214] -Bcl抑制剂，如ABT-737、ABT-263(Navitoclax)、EM20-25、YC137、GX-015-070(奥

巴克拉)、替曲卡星A、UCB-1350883、AT-101((-)-棉酚)、SPC-2004(贝拉诺生)、IG-105、WL-276、BI-97C1、I-VRL(Immunovivorelbine)、DATS(大蒜新素)、CNDO-103(阿朴棉子酚)、D-G-3139(根纳三思)、Evotec、PIB-1402、EU-517;

[0215] -Bcl结合肽;

[0216] -Bcl siRNA,如PNT-2258;

[0217] -反义寡核苷酸,如BclKlex;以及

[0218] -mTOR途径抑制剂,如雷帕霉素或雷帕霉素类似物,例如雷帕霉素(西罗莫司)、依维莫司(RAD-001,Afinitor)、唑罗莫司(ABT-578,Endeavor)、替西罗莫司(CCI-779,驮瑞塞尔)、地磷莫司(AP-23576,MK-8669)、TAFA-93;或者mTOR激酶抑制剂,如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;

[0219] 或者包含这样的化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体的药物组合物;

[0220] 或者包含这样的组合的药物组合物,

[0221] 在制备用于治疗或预防癌症(如乳腺癌,特别是炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌)的药物中的用途。

[0222] 在又一优选实施方案中,本发明包括作为唯一活性剂的式(I)化合物(其中R^4是羟基)或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体;

[0223] 或者下列的组合:

[0224] a)这样的2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体;和

[0225] b)一种或多种其它活性剂,特别是选自抗血管生成药、抗过度增殖药、抗炎药、镇痛药、免疫调节药、利尿药、抗心律失常药、抗高胆固醇药、抗血脂异常药、抗糖尿病药或抗病毒药的活性剂,更特别是一种或多种选自以下的其它活性剂:

[0226] -Bcl抑制剂,如ABT-737、ABT-263(Navitoclax)、EM20-25、YC137、GX-015-070(奥巴克拉)、替曲卡星A、UCB-1350883、AT-101((-)-棉酚)、SPC-2004(贝拉诺生)、IG-105、WL-276、BI-97C1、I-VRL(Immunovivorelbine)、DATS(大蒜新素)、CNDO-103(阿朴棉子酚)、D-G-3139(根纳三思)、Evotec、PIB-1402、EU-517;

[0227] -Bcl结合肽;

[0228] -Bcl siRNA,如PNT-2258;

[0229] -反义寡核苷酸,如BclKlex;以及

[0230] -mTOR途径抑制剂,如雷帕霉素或雷帕霉素类似物,例如雷帕霉素(西罗莫司)、依维莫司(RAD-001,Afinitor)、唑罗莫司(ABT-578,Endeavor)、替西罗莫司(CCI-779,驮瑞塞尔)、地磷莫司(AP-23576,MK-8669)、TAFA-93;或者mTOR激酶抑制剂,如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;

[0231] 或者包含这样的化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体的药物组合物;

[0232] 或者包含这样的组合的药物组合物,

[0233] 在制备用于治疗或预防癌症(如乳腺癌,特别是炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌)的药物中的用途。

[0234] 在另一优选实施方案中,本发明包括作为唯一活性剂的式(I)化合物(其中R^4和R^5与它们所连接的原子一起形成5-6元含氮杂环,所述5-6元含氮杂环任选地含有一个或多个氮、氧或硫原子,并且可任选地被一个或多个R^6基团取代)或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体;

[0235] 或者下列的组合:

[0236] a)这样的2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体;和

[0237] b)一种或多种其它活性剂,特别是选自抗血管生成药、抗过度增殖药、抗炎药、镇痛药、免疫调节药、利尿药、抗心律失常药、抗高胆固醇药、抗血脂异常药、抗糖尿病药或抗病毒药的活性剂,更特别是一种或多种选自以下的其它活性剂:

[0238] -Bcl抑制剂,如ABT-737、ABT-263(Navitoclax)、EM20-25、YC137、GX-015-070(奥巴克拉)、替曲卡星A、UCB-1350883、AT-101((-)-棉酚)、SPC-2004(贝拉诺生)、IG-105、WL-276、BI-97C1、I-VRL(Immunovivorelbine)、DATS(大蒜新素)、CNDO-103(阿朴棉子酚)、D-G-3139(根纳三思)、Evotec、PIB-1402、EU-517;

[0239] -Bcl结合肽;

[0240] -Bcl siRNA,如PNT-2258;

[0241] -反义寡核苷酸,如BclKlex;以及

[0242] -mTOR途径抑制剂,如雷帕霉素或雷帕霉素类似物,例如雷帕霉素(西罗莫司)、依维莫司(RAD-001,Afinitor)、唑罗莫司(ABT-578,Endeavor)、替西罗莫司(CCI-779,驮瑞塞尔)、地磷莫司(AP-23576,MK-8669)、TAFA-93;或者mTOR激酶抑制剂,如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;

[0243] 或者包含这样的化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体的药物组合物;

[0244] 或者包含这样的组合的药物组合物,

[0245] 在制备用于治疗或预防癌症(如乳腺癌,特别是炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌)的药物中的用途。

[0246] 在又一优选实施方案中,本发明包括作为唯一活性剂的式(I)化合物(其中R^3是甲基)或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体;

[0247] 或者下列的组合:

[0248] a)这样的2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体;和

[0249] b)一种或多种其它活性剂,特别是选自抗血管生成药、抗过度增殖药、抗炎药、镇痛药、免疫调节药、利尿药、抗心律失常药、抗高胆固醇药、抗血脂异常药、抗糖尿病药或抗病毒药的活性剂,更特别是一种或多种选自以下的其它活性剂:

[0250] -Bcl抑制剂,如ABT-737、ABT-263(Navitoclax)、EM20-25、YC137、GX-015-070(奥巴克拉)、替曲卡星A、UCB-1350883、AT-101((-)-棉酚)、SPC-2004(贝拉诺生)、IG-105、WL-

276、BI-97C1、I-VRL(Immunovivorelbine)、DATS(大蒜新素)、CNDO-103(阿朴棉子酚)、D-G-3139(根纳三思)、Evotec、PIB-1402、EU-517;

[0251] -Bcl结合肽;

[0252] -Bcl siRNA,如PNT-2258;

[0253] -反义寡核苷酸,如BclKlex;以及

[0254] -mTOR途径抑制剂,如雷帕霉素或雷帕霉素类似物,例如雷帕霉素(西罗莫司)、依维莫司(RAD-001,Afinitor)、唑罗莫司(ABT-578,Endeavor)、替西罗莫司(CCI-779,驮瑞塞尔)、地磷莫司(AP-23576,MK-8669)、TAFA-93;或者mTOR激酶抑制剂,如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;

[0255] 或者包含这样的化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体的药物组合物;

[0256] 或者包含这样的组合的药物组合物,

[0257] 在制备用于治疗或预防癌症(如乳腺癌,特别是炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌)的药物中的用途。

[0258] 在又一优选实施方案中,本发明包括作为唯一活性剂的式(I)化合物(其中R^2是任选地被1个、2个或3个R^6基团取代的吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、吡咯、噁唑、噻唑、呋喃或噻吩;更优选任选地被1个、2个或3个R^6基团取代的吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、吡咯、噁唑或噻唑)或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体;

[0259] 或者下列的组合:

[0260] a)这样的2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体;和

[0261] b)一种或多种其它活性剂,特别是选自抗血管生成药、抗过度增殖药、抗炎药、镇痛药、免疫调节药、利尿药、抗心律失常药、抗高胆固醇药、抗血脂异常药、抗糖尿病药或抗病毒药的活性剂,更特别是一种或多种选自以下的其它活性剂:

[0262] -Bcl抑制剂,如ABT-737、ABT-263(Navitoclax)、EM20-25、YC137、GX-015-070(奥巴克拉)、替曲卡星A、UCB-1350883、AT-101((-)-棉酚)、SPC-2004(贝拉诺生)、IG-105、WL-276、BI-97C1、I-VRL(Immunovivorelbine)、DATS(大蒜新素)、CNDO-103(阿朴棉子酚)、D-G-3139(根纳三思)、Evotec、PIB-1402、EU-517;

[0263] -Bcl结合肽;

[0264] -Bcl siRNA,如PNT-2258;

[0265] -反义寡核苷酸,如BclKlex;以及

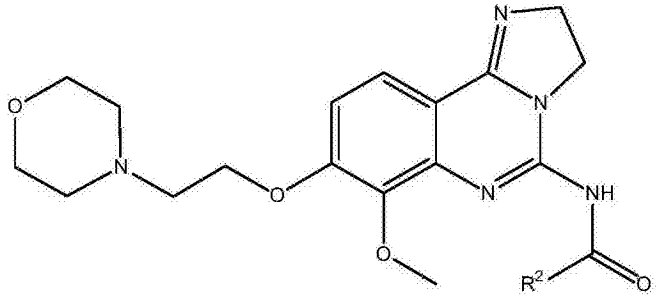
[0266] -mTOR途径抑制剂,如雷帕霉素或雷帕霉素类似物,例如雷帕霉素(西罗莫司)、依维莫司(RAD-001,Afinitor)、唑罗莫司(ABT-578,Endeavor)、替西罗莫司(CCI-779,驮瑞塞尔)、地磷莫司(AP-23576,MK-8669)、TAFA-93;或者mTOR激酶抑制剂,如WYE-132、OSI-027、INK-128、OSI-027、AZD-2014、AZD-8055、CC-223、ABI-009、EXEL-3885、EXEL-4451、NV-128、OXA-01、PKI-402、SB-2015、WYE-354、KU-0063794、X-387、BEZ-235;

[0267] 或者包含这样的化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体的药物组合物;

[0268] 或者包含这样的组合的药物组合物，

[0269] 在制备用于治疗或预防癌症(如乳腺癌，特别是炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌)的药物中的用途。

[0270] 在一个特别的实施方案中，本发明包括作为唯一活性剂的式(Ia)化合物(其中R^2如上定义)或其生理学上可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体：

[0271] 

(Ia)

[0272] 或者下列的组合：

[0273] a)这样的2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体；和

[0274] b)一种或多种其它活性剂，特别是选自抗血管生成药、抗过度增殖药、抗炎药、镇痛药、免疫调节药、利尿药、抗心律失常药、抗高胆固醇药、抗血脂异常药、抗糖尿病药或抗病毒药的活性剂，更特别是一种或多种选自以下的其它活性剂：

[0275] -Bcl抑制剂，如ABT-737、ABT-263(Navitoclax)、EM20-25、YC137、GX-015-070(奥巴克拉)、替曲卡星A、UCB-1350883、AT-101((-)-棉酚)、SPC-2004(贝拉诺生)、IG-105、WL-276、BI-97C1、I-VRL(Immunovivorelbine)、DATS(大蒜新素)、CNDO-103(阿朴棉子酚)、D-G-3139(根纳三思)、Evotec、PIB-1402、EU-517；

[0276] -Bcl结合肽；

[0277] -Bcl siRNA，如PNT-2258；

[0278] -反义寡核苷酸，如BclKlex；以及

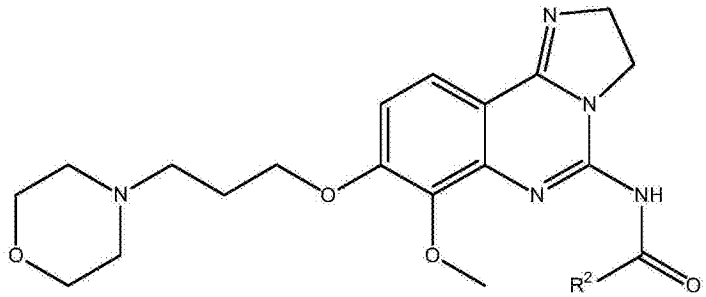
[0279] -mTOR途径抑制剂，如雷帕霉素或雷帕霉素类似物，例如雷帕霉素(西罗莫司)、依维莫司(RAD-001,Afinitor)、唑罗莫司(ABT-578,Endeavor)、替西罗莫司(CCI-779,驮瑞塞尔)、地磷莫司(AP-23576,MK-8669)、TAFA-93；或者mTOR激酶抑制剂，如WYE-132、OSI-027、INK-128、OSI-027、AZD-2014、AZD-8055、CC-223、ABI-009、EXEL-3885、EXEL-4451、NV-128、OXA-01、PKI-402、SB-2015、WYE-354、KU-0063794、X-387、BEZ-235；

[0280] 或者包含这样的化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体的药物组合物；

[0281] 或者包含这样的组合的药物组合物，

[0282] 在制备用于治疗或预防癌症(如乳腺癌，特别是炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌)的药物中的用途。

[0283] 在另一特别的实施方案中，本发明包括作为唯一活性剂的式(Ib)化合物(其中R^2如上定义)或其生理学上可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体：

[0284] 

(Ib)

[0285] 或者下列的组合：

[0286] a)这样的2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体；和

[0287] b)一种或多种其它活性剂，特别是选自抗血管生成药、抗过度增殖药、抗炎药、镇痛药、免疫调节药、利尿药、抗心律失常药、抗高胆固醇药、抗血脂异常药、抗糖尿病药或抗病毒药的活性剂，更特别是一种或多种选自以下的其它活性剂：

[0288] -Bcl抑制剂，如ABT-737、ABT-263(Navitoclax)、EM20-25、YC137、GX-015-070(奥巴克拉)、替曲卡星A、UCB-1350883、AT-101((-)-棉酚)、SPC-2004(贝拉诺生)、IG-105、WL-276、BI-97C1、I-VRL(Immunovivorelbine)、DATS(大蒜新素)、CNDO-103(阿朴棉子酚)、D-G-3139(根纳三思)、Evotec、PIB-1402、EU-517；

[0289] -Bcl结合肽；

[0290] -Bcl siRNA，如PNT-2258；

[0291] -反义寡核苷酸，如BclKlex；以及

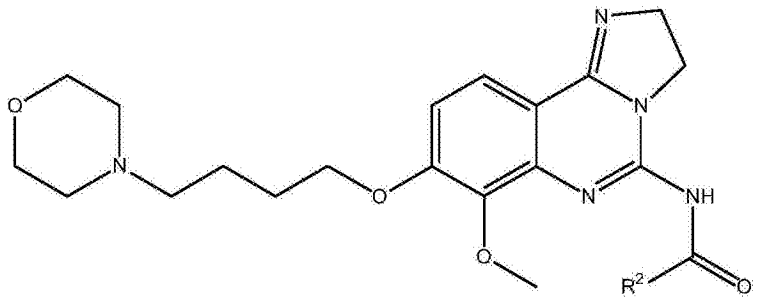
[0292] -mTOR途径抑制剂，如雷帕霉素或雷帕霉素类似物，例如雷帕霉素(西罗莫司)、依维莫司(RAD-001,Afinitor)、唑罗莫司(ABT-578,Endeavor)、替西罗莫司(CCI-779,驮瑞塞尔)、地磷莫司(AP-23576,MK-8669)、TAFA-93；或者mTOR激酶抑制剂，如WYE-132、OSI-027、INK-128、OSI-027、AZD-2014、AZD-8055、CC-223、ABI-009、EXEL-3885、EXEL-4451、NV-128、OXA-01、PKI-402、SB-2015、WYE-354、KU-0063794、X-387、BEZ-235；

[0293] 或者包含这样的化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体的药物组合物；

[0294] 或者包含这样的组合的药物组合物，

[0295] 在制备用于治疗或预防癌症(如乳腺癌，特别是炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌)的药物中的用途。

[0296] 在另一特别的实施方案中，本发明包括作为唯一活性剂的式(Ic)化合物(其中R^2如上定义)或者其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体：

[0297] 

(Ic)

[0298] 或者下列的组合：

[0299] a)这样的2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体；和

[0300] b)一种或多种其它活性剂，特别是选自抗血管生成药、抗过度增殖药、抗炎药、镇痛药、免疫调节药、利尿药、抗心律失常药、抗高胆固醇药、抗血脂异常药、抗糖尿病药或抗病毒药的活性剂，更特别是一种或多种选自以下的其它活性剂：

[0301] -Bcl抑制剂，如ABT-737、ABT-263(Navitoclax)、EM20-25、YC137、GX-015-070(奥巴克拉)、替曲卡星A、UCB-1350883、AT-101((-)-棉酚)、SPC-2004(贝拉诺生)、IG-105、WL-276、BI-97C1、I-VRL(Immunovivorelbine)、DATS(大蒜新素)、CNDO-103(阿朴棉子酚)、D-G-3139(根纳三思)、Evotec、PIB-1402、EU-517；

[0302] -Bcl结合肽；

[0303] -Bcl siRNA，如PNT-2258；

[0304] -反义寡核苷酸，如BclKlex；以及

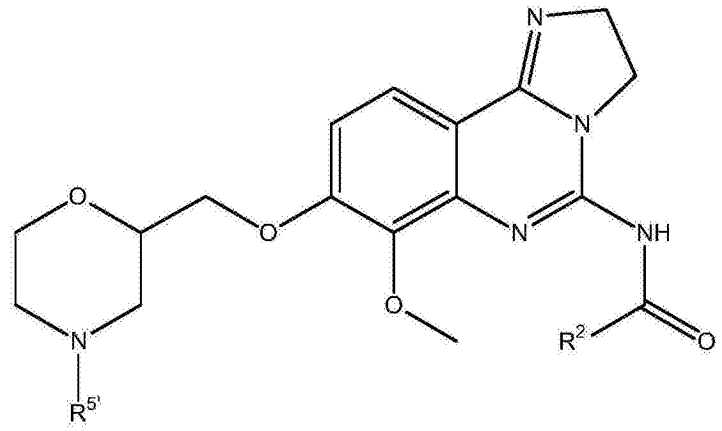
[0305] -mTOR途径抑制剂，如雷帕霉素或雷帕霉素类似物，例如雷帕霉素(西罗莫司)、依维莫司(RAD-001,Afinitor)、唑罗莫司(ABT-578,Endeavor)、替西罗莫司(CCI-779,驮瑞塞尔)、地磷莫司(AP-23576,MK-8669)、TAFA-93；或者mTOR激酶抑制剂，如WYE-132、OSI-027、INK-128、OSI-027、AZD-2014、AZD-8055、CC-223、ABI-009、EXEL-3885、EXEL-4451、NV-128、OXA-01、PKI-402、SB-2015、WYE-354、KU-0063794、X-387、BEZ-235；

[0306] 或者包含这样的化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体的药物组合物；

[0307] 或者包含这样的组合的药物组合物，

[0308] 在制备用于治疗或预防癌症(如乳腺癌，特别是炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌)的药物中的用途。

[0309] 在另一特别的实施方案中，本发明包括作为唯一活性剂的式(Id)化合物(其中R^2和R^4如上定义)或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体：

[0310] 

(Id)

[0311] 或者下列的组合：

[0312] a)这样的2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体；和

[0313] b)一种或多种其它活性剂，特别是选自抗血管生成药、抗过度增殖药、抗炎药、镇痛药、免疫调节药、利尿药、抗心律失常药、抗高胆固醇药、抗血脂异常药、抗糖尿病药或抗病毒药的活性剂，更特别是一种或多种选自以下的其它活性剂：

[0314] -Bcl抑制剂，如ABT-737、ABT-263(Navitoclax)、EM20-25、YC137、GX-015-070(奥巴克拉)、替曲卡星A、UCB-1350883、AT-101((-)-棉酚)、SPC-2004(贝拉诺生)、IG-105、WL-276、BI-97C1、I-VRL(Immunovivorelbine)、DATS(大蒜新素)、CNDO-103(阿朴棉子酚)、D-G-3139(根纳三思)、Evotec、PIB-1402、EU-517；

[0315] -Bcl结合肽；

[0316] -Bcl siRNA，如PNT-2258；

[0317] -反义寡核苷酸，如BclKlex；以及

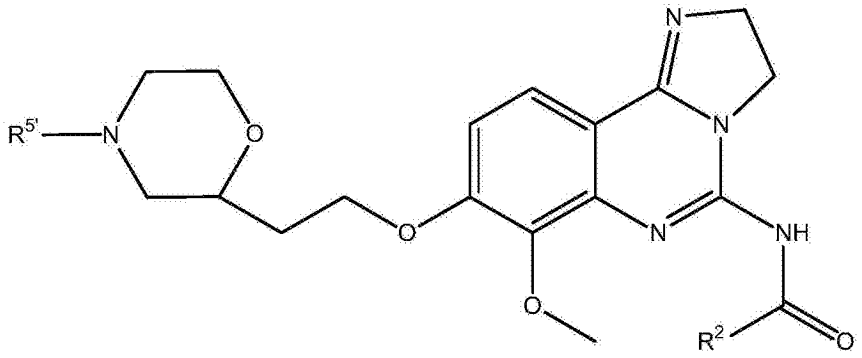
[0318] -mTOR途径抑制剂，如雷帕霉素或雷帕霉素类似物，例如雷帕霉素(西罗莫司)、依维莫司(RAD-001,Afinitor)、唑罗莫司(ABT-578,Endeavor)、替西罗莫司(CCI-779,驮瑞塞尔)、地磷莫司(AP-23576,MK-8669)、TAFA-93；或者mTOR激酶抑制剂，如WYE-132、OSI-027、INK-128、OSI-027、AZD-2014、AZD-8055、CC-223、ABI-009、EXEL-3885、EXEL-4451、NV-128、OXA-01、PKI-402、SB-2015、WYE-354、KU-0063794、X-387、BEZ-235；

[0319] 或者包含这样的化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体的药物组合物；

[0320] 或者包含这样的组合的药物组合物，

[0321] 在制备用于治疗或预防癌症(如乳腺癌，特别是炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌)的药物中的用途。

[0322] 在另一特别的实施方案中，本发明包括作为唯一活性剂的式(Ie)化合物(其中R^2和R^4如上定义)或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体：

[0323] 

(Ie)

[0324] 或者下列的组合：

[0325] a)这样的2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体；和

[0326] b)一种或多种其它活性剂，特别是选自抗血管生成药、抗过度增殖药、抗炎药、镇痛药、免疫调节药、利尿药、抗心律失常药、抗高胆固醇药、抗血脂异常药、抗糖尿病药或抗病毒药的活性剂，更特别是一种或多种选自以下的其它活性剂：

[0327] -Bcl抑制剂，如ABT-737、ABT-263(Navitoclax)、EM20-25、YC137、GX-015-070(奥巴克拉)、替曲卡星A、UCB-1350883、AT-101((-)-棉酚)、SPC-2004(贝拉诺生)、IG-105、WL-276、BI-97C1、I-VRL(Immunovivorelbine)、DATS(大蒜新素)、CNDO-103(阿朴棉子酚)、D-G-3139(根纳三思)、Evotec、PIB-1402、EU-517；

[0328] -Bcl结合肽；

[0329] -Bcl siRNA，如PNT-2258；

[0330] -反义寡核苷酸，如BclKlex；以及

[0331] -mTOR途径抑制剂，如雷帕霉素或雷帕霉素类似物，例如雷帕霉素(西罗莫司)、依维莫司(RAD-001,Afinitor)、唑罗莫司(ABT-578,Endeavor)、替西罗莫司(CCI-779,驮瑞塞尔)、地磷莫司(AP-23576,MK-8669)、TAFA-93；或者mTOR激酶抑制剂，如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；

[0332] 或者包含这样的化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体的药物组合物；

[0333] 或者包含这样的组合的药物组合物，

[0334] 在制备用于治疗或预防癌症(如乳腺癌，特别是炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌)的药物中的用途。

[0335] 在一个优选实施方案中，本发明包括作为唯一活性剂的式(I)-(V)化合物(其中R^2是任选地被1个、2个或3个R^6基团取代的吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、吡咯、噁唑、噻唑、呋喃或噻吩；更优选地，其中R^2是任选地被1个、2个或3个R^6基团取代的吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、吡咯、噁唑或噻唑)或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体；

[0336] 或者下列的组合：

[0337] a)这样的2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体；和

[0338] b)一种或多种其它活性剂，特别是选自抗血管生成药、抗过度增殖药、抗炎药、镇痛药、免疫调节药、利尿药、抗心律失常药、抗高胆固醇药、抗血脂异常药、抗糖尿病药或抗病毒药的活性剂，更特别是一种或多种选自以下的其它活性剂：

[0339] -Bcl抑制剂，如ABT-737、ABT-263(Navitoclax)、EM20-25、YC137、GX-015-070(奥巴克拉)、替曲卡星A、UCB-1350883、AT-101((-)-棉酚)、SPC-2004(贝拉诺生)、IG-105、WL-276、BI-97C1、I-VRL(Immunovivorelbine)、DATS(大蒜新素)、CNDO-103(阿朴棉子酚)、D-G-3139(根纳三思)、Evotec、PIB-1402、EU-517；

[0340] -Bcl结合肽；

[0341] -Bcl siRNA，如PNT-2258；

[0342] -反义寡核苷酸，如BclKlex；以及

[0343] -mTOR途径抑制剂，如雷帕霉素或雷帕霉素类似物，例如雷帕霉素(西罗莫司)、依维莫司(RAD-001,Afinitor)、唑罗莫司(ABT-578,Endeavor)、替西罗莫司(CCI-779,驮瑞塞尔)、地磷莫司(AP-23576,MK-8669)、TAFA-93；或者mTOR激酶抑制剂，如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；

[0344] 或者包含这样的化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体的药物组合物；

[0345] 或者包含这样的组合的药物组合物，

[0346] 在制备用于治疗或预防癌症(如乳腺癌，特别是炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌)的药物中的用途。

[0347] 在又一优选实施方案中，本发明包括作为唯一活性剂的下列的化合物或者其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体：

[0348] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺；

[0349] N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺；

[0350] N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺；

[0351] 2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺；

[0352] 2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]异烟酰胺；

[0353] 2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺；

[0354] 2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-4-丙基嘧啶-5-甲酰胺；

[0355] N-{8-[2-(4-乙基吗啉-2-基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}烟酰胺；

[0356] N-{8-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-

基}嘧啶-5-甲酰胺；

[0357] N-(8-{3-[2-(羟甲基)吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺；

[0358] N-(8-{3-[2-(羟甲基)吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺；

[0359] N-{8-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}烟酰胺1-氧化物；

[0360] 2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺；

[0361] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2c]喹唑啉-5-基]-6-(2-吡咯烷-1-基乙基)烟酰胺；

[0362] 6-(环戊基氨基)-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺；

[0363] N-[8-(2-羟基-3-吗啉-4-基丙氧基)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺；

[0364] N-{7-甲氧基-8-[3-(3-甲基吗啉-4-基)丙氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}烟酰胺；

[0365] N-(8-{3-[2-(羟甲基)吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺；

[0366] N-(8-{2-[4-(环丁基甲基)吗啉-2-基]乙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺；

[0367] N-(7-甲氧基-8-{2-[4-(2-甲氧基乙基)吗啉-2-基]乙氧基}-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺；

[0368] N-{8-[(4-乙基吗啉-2-基)甲氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}烟酰胺；

[0369] N-(7-甲氧基-8-{[4-(2-甲氧基乙基)吗啉-2-基]甲氧基}-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺；

[0370] N-{7-甲氧基-8-[(4-甲基吗啉-2-基)甲氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}烟酰胺；

[0371] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-4-甲酰胺；

[0372] 2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-4-甲酰胺；

[0373] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-1-甲基-1H-咪唑-4-甲酰胺；

[0374] rel-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)嘧啶-5-甲酰胺；

[0375] rel-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-6-甲基烟酰胺；

[0376] rel-6-乙酰氨基-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺；

[0377] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酰胺；

[0378] 6-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-甲基烟酰胺；

[0379] 2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-4-甲基嘧啶-5-甲酰胺；

[0380] 6-氨基-5-溴-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺；

[0381] 2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-1,3-噁唑-5-甲酰胺；

[0382] N-[7-甲氧基-8-(吗啉-2-基甲氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺；

[0383] 2-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}-N-{8-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}嘧啶-5-甲酰胺；

[0384] 2-氨基-N-{8-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}-1,3-噻唑-5-甲酰胺；

[0385] rel-2-氨基-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)嘧啶-5-甲酰胺；

[0386] rel-6-氨基-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺；

[0387] 2-[(2-羟乙基)氨基]-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺；

[0388] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-[(3-甲氧基丙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；

[0389] 2-氨基-N-{8-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}嘧啶-5-甲酰胺；

[0390] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-[(3-吗啉-4-基丙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；

[0391] 2-[(2-甲氧基乙基)氨基]-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺；

[0392] 2-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺；

[0393] 6-氨基-N-{8-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}烟酰胺；

[0394] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-吡咯烷-1-基嘧啶-5-甲酰胺；

[0395] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-

2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲酰胺；

[0396] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-吗啉-4-基嘧啶-5-甲酰胺；

[0397] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-哌嗪-1-基烟酰胺盐酸盐；

[0398] 6-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-基]-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺盐酸盐水合物；

[0399] 6-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺盐酸盐；

[0400] 6-[(4-氟苄基)氨基]-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺；

[0401] 6-[(2-呋喃基甲基)氨基]-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺；

[0402] 6-[(2-甲氧基乙基)氨基]-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺；

[0403] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-(1H-吡咯-1-基)烟酰胺；

[0404] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-吗啉-4-基烟酰胺；

[0405] N-{7-甲氧基-8-[3-(甲基氨基)丙氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}烟酰胺；

[0406] 6-[(2,2-二甲基丙酰基)氨基]-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺；

[0407] 6-[(环丙基羰基)氨基]-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺

[0408] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺；

[0409] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-(三氟甲基)烟酰胺；

[0410] 6-(异丁酰基氨基)-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺；

[0411] N-{7-甲氧基-8-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}烟酰胺；

[0412] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-{[(甲基氨基)羰基]氨基}-1,3-噻唑-4-甲酰胺；

[0413] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-{[(甲基氨基)羰基]氨基}烟酰胺；

[0414] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-(甲基氨基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺；

[0415] N-[7-甲氧基-8-(2-吗啉-4-基乙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺；

[0416] N-{8-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺；

[0417] N-{8-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}-6-甲基烟酰胺；

[0418] 6-{[(异丙基氨基)羰基]氨基}-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺；

[0419] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-吡咯烷-1-基烟酰胺；

[0420] 6-(二甲基氨基)-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺；

[0421] N-[7-甲氧基-8-(3-哌啶-1-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺；

[0422] N-[7-甲氧基-8-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺；

[0423] N-[7-甲氧基-8-(2-哌啶-1-基乙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺；

[0424] 6-{[(乙基氨基)羰基]氨基}-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺；

[0425] 6-氟-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺；

[0426] 2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-1,3-噁唑-4-甲酰胺；

[0427] 2-(乙基氨基)-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-1,3-噻唑-4-甲酰胺；

[0428] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]吡嗪-2-甲酰胺；

[0429] N-[8-(2-氨基乙氧基)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺；

[0430] 6-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺；

[0431] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]异烟酰胺；

[0432] N-{8-[3-(二乙基氨基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}烟酰胺；

[0433] N-{8-[2-(二异丙基氨基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}烟酰胺；

[0434] N-{8-[2-(二乙基氨基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}烟酰胺；

[0435] N-{8-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}烟酰胺；

[0436] N-{8-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}烟酰胺；

[0437] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-(甲基氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

[0438] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酰胺；

[0439] N-[8-(3-氨基丙氧基)-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺三氟乙酸盐；

[0440] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]噻吩-2-甲酰胺；

[0441] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺；

[0442] 2-甲氧基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺；

[0443] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-3-糠酰胺；

[0444] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]噻吩-3-甲酰胺；

[0445] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2-甲基-1,3-噻唑-4-甲酰胺；

[0446] 6-甲氧基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺；

[0447] 5-甲氧基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺；

[0448] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-甲基烟酰胺；

[0449] 6-(乙酰基氨基)-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺；

[0450] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺；

[0451] 或者下列的组合：

[0452] a)这样的2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体；和

[0453] b)一种或多种其它活性剂，特别是选自抗血管生成药、抗过度增殖药、抗炎药、镇痛药、免疫调节药、利尿药、抗心律失常药、抗高胆固醇药、抗血脂异常药、抗糖尿病药或抗病毒药的活性剂，更特别是一种或多种选自以下的其它活性剂：

[0454] -Bcl抑制剂，如ABT-737、ABT-263(Navitoclax)、EM20-25、YC137、GX-015-070(奥

巴克拉)、替曲卡星A、UCB-1350883、AT-101((-)-棉酚)、SPC-2004(贝拉诺生)、IG-105、WL-276、BI-97C1、I-VRL(Immunovivorelbine)、DATS(大蒜新素)、CNDO-103(阿朴棉子酚)、D-G-3139(根纳三思)、Evotec、PIB-1402、EU-517;

[0455] -Bcl结合肽;

[0456] -Bcl siRNA,如PNT-2258;

[0457] -反义寡核苷酸,如BclKlex;以及

[0458] -mTOR途径抑制剂,如雷帕霉素或雷帕霉素类似物,例如雷帕霉素(西罗莫司)、依维莫司(RAD-001,Afinitor)、唑罗莫司(ABT-578,Endeavor)、替西罗莫司(CCI-779,驮瑞塞尔)、地磷莫司(AP-23576,MK-8669)、TAFA-93;或者mTOR激酶抑制剂,如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;

[0459] 或者包含这样的化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体的药物组合物;

[0460] 或者包含这样的组合的药物组合物,

[0461] 在制备用于治疗或预防癌症(如乳腺癌,特别是炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌)的药物中的用途。

[0462] 在一个优选实施方案中,本发明包括作为唯一活性剂的下列化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体:

[0463] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺;

[0464] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-6-甲基烟酰胺;

[0465] 5-甲氧基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺;

[0466] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺;

[0467] N-{8-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}烟酰胺;

[0468] N-{8-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}烟酰胺;

[0469] 6-{[(异丙基氨基)羰基]氨基}-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺;

[0470] N-{8-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺;

[0471] N-[7-甲氧基-8-(2-吗啉-4-基乙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]烟酰胺;

[0472] rel-6-氨基-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)烟酰胺;

[0473] rel-2-氨基-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]丙氧基}-7-甲氧基-2,3-

二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)嘧啶-5-甲酰胺；

[0474] 2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺；

[0475] N-{8-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基}嘧啶-5-甲酰胺；

[0476] N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺；

[0477] 或者下列的组合：

[0478] a)这样的2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体；和

[0479] b)一种或多种其它活性剂，特别是选自抗血管生成药、抗过度增殖药、抗炎药、镇痛药、免疫调节药、利尿药、抗心律失常药、抗高胆固醇药、抗血脂异常药、抗糖尿病药或抗病毒药的活性剂，更特别是一种或多种选自以下的其它活性剂：

[0480] -Bcl抑制剂，如ABT-737、ABT-263(Navitoclax)、EM20-25、YC137、GX-015-070(奥巴克拉)、替曲卡星A、UCB-1350883、AT-101((-)-棉酚)、SPC-2004(贝拉诺生)、IG-105、WL-276、BI-97C1、I-VRL(Immunovivorelbine)、DATS(大蒜新素)、CNDO-103(阿朴棉子酚)、D-G-3139(根纳三思)、Evotec、PIB-1402、EU-517；

[0481] -Bcl结合肽；

[0482] -Bcl siRNA，如PNT-2258；

[0483] -反义寡核苷酸，如BclKlex；以及

[0484] -mTOR途径抑制剂，如雷帕霉素或雷帕霉素类似物，例如雷帕霉素(西罗莫司)、依维莫司(RAD-001,Afinitor)、唑罗莫司(ABT-578,Endeavor)、替西罗莫司(CCI-779,驮瑞塞尔)、地磷莫司(AP-23576,MK-8669)、TAFA-93；或者mTOR激酶抑制剂，如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；

[0485] 或者包含这样的化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体的药物组合物；

[0486] 或者包含这样的组合的药物组合物，

[0487] 在制备用于治疗或预防癌症(如乳腺癌，特别是炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌)的药物中的用途。

[0488] 在一个优选实施方案中，本发明包括作为唯一活性剂的下列化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体：

[0489] 2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺；

[0490] 或者包含这样的化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体的药物组合物，

[0491] 在制备用于治疗或预防癌症(如乳腺癌，特别是炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌)的药物中的用途。

[0492] 在一个优选实施方案中，本发明包括下列的组合：

[0493] a)2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体;以及

[0494] b)一种或多种其它活性剂,特别是选自抗血管生成药、抗过度增殖药、抗炎药、镇痛药、免疫调节药、利尿药、抗心律失常药、抗高胆固醇药、抗血脂异常药、抗糖尿病药或抗病毒药的活性剂,更特别是一种或多种选自以下的其它活性剂:

[0495] -Bcl抑制剂,如ABT-737、ABT-263(Navitoclax)、EM20-25、YC137、GX-015-070(奥巴克拉)、替曲卡星A、UCB-1350883、AT-101((-)-棉酚)、SPC-2004(贝拉诺生)、IG-105、WL-276、BI-97C1、I-VRL(Immunovivorelbine)、DATS(大蒜新素)、CNDO-103(阿朴棉子酚)、D-G-3139(根纳三思)、Evotec、PIB-1402、EU-517;

[0496] -Bcl结合肽;

[0497] -Bcl siRNA,如PNT-2258;

[0498] -反义寡核苷酸,如BclKlex;以及

[0499] -mTOR途径抑制剂,如雷帕霉素或雷帕霉素类似物,例如雷帕霉素(西罗莫司)、依维莫司(RAD-001,Afinitor)、唑罗莫司(ABT-578,Endeavor)、替西罗莫司(CCI-779,驮瑞塞尔)、地磷莫司(AP-23576,MK-8669)、TAFA-93;或者mTOR激酶抑制剂,如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;

[0500] 或者包含这样的化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体的药物组合物;

[0501] 或者包含这样的组合的药物组合物,

[0502] 在制备用于治疗或预防癌症(如乳腺癌,特别是炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌)的药物中的用途。

[0503] 在一个优选实施方案中,本发明包括下列的组合:

[0504] a)2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体;以及

[0505] b)一种或多种选自下列的其它活性剂:

[0506] -Bcl抑制剂,如ABT-737、ABT-263(Navitoclax)、EM20-25、YC137、GX-015-070(奥巴克拉)、替曲卡星A、UCB-1350883、AT-101((-)-棉酚)、SPC-2004(贝拉诺生)、IG-105、WL-276、BI-97C1、I-VRL(Immunovivorelbine)、DATS(大蒜新素)、CNDO-103(阿朴棉子酚)、D-G-3139(根纳三思)、Evotec、PIB-1402、EU-517;

[0507] -Bcl结合肽;

[0508] -Bcl siRNA,如PNT-2258;

[0509] -反义寡核苷酸,如BclKlex;以及

[0510] -mTOR途径抑制剂,如雷帕霉素或雷帕霉素类似物,例如雷帕霉素(西罗莫司)、依维莫司(RAD-001,Afinitor)、唑罗莫司(ABT-578,Endeavor)、替西罗莫司(CCI-779,驮瑞塞尔)、地磷莫司(AP-23576,MK-8669)、TAFA-93;或者mTOR激酶抑制剂,如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;

[0511] 或者包含这样的化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体

的药物组合物，

[0512] 或者包含这样的组合的药物组合物，

[0513] 在制备用于治疗或预防癌症(如乳腺癌，特别是炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌)的药物中的用途。

[0514] 在一个优选实施方案中，本发明包括下列的组合：

[0515] a)2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体；以及

[0516] b)一种或多种选自下列的其它活性剂：

[0517] -Bcl抑制剂，如ABT-737、ABT-263(Navitoclax)、EM20-25、YC137、GX-015-070(奥巴克拉)、替曲卡星A、UCB-1350883、AT-101((-)-棉酚)、SPC-2004(贝拉诺生)、IG-105、WL-276、BI-97C1、I-VRL(Immunovivorelbine)、DATS(大蒜新素)、CNDO-103(阿朴棉子酚)、D-G-3139(根纳三思)、Evotec、PIB-1402、EU-517；

[0518] -Bcl结合肽；

[0519] -Bcl siRNA，如PNT-2258；

[0520] -反义寡核苷酸，如BclKlex；

[0521] 或者包含这样的化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体的药物组合物；

[0522] 或者包含这样的组合的药物组合物，

[0523] 在制备用于治疗或预防癌症(如乳腺癌，特别是炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌)的药物中的用途。

[0524] 在一个优选实施方案中，本发明包括下列的组合：

[0525] a)2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体；以及

[0526] b)一种或多种其它活性剂，其为ABT-737；

[0527] 或者包含这样的化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体的药物组合物；

[0528] 或者包含这样的组合的药物组合物，

[0529] 在制备用于治疗或预防癌症(如乳腺癌，特别是炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌)的药物中的用途。

[0530] 在一个优选实施方案中，本发明包括下列的组合：

[0531] a)2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体；以及

[0532] b)一种或多种选自下列的其它活性剂：

[0533] -mTOR途径抑制剂，如雷帕霉素或雷帕霉素类似物，例如雷帕霉素(西罗莫司)、依维莫司(RAD-001,Afinitor)、唑罗莫司(ABT-578,Endeavor)、替西罗莫司(CCI-779,驮瑞塞尔)、地磷莫司(AP-23576,MK-8669)、TAFA-93；或者mTOR激酶抑制剂，如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；

[0534] 或者包含这样的化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体

的药物组合物；

[0535] 或者包含这样的组合的药物组合物，

[0536] 在制备用于治疗或预防癌症(如乳腺癌，特别是炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌)的药物中的用途。

[0537] 在一个优选实施方案中，本发明包括下列的组合：

[0538] a)2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体；以及

[0539] b)一种或多种其它活性剂，其为雷帕霉素(西罗莫司)；

[0540] 或者包含这样的化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体的药物组合物；

[0541] 或者包含这样的组合的药物组合物，

[0542] 在制备用于治疗或预防癌症(如乳腺癌，特别是炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌)的药物中的用途。

[0543] 若化学名和图示的化学结构有差异，则图示的化学结构优先于给出的化学命名。

[0544] 不局限于理论或机理，与现有的那些化合物相比，本发明的化合物表现出令人惊讶的对磷脂酰肌醇-3-激酶的抑制活性以及化学和结构稳定性。相信这令人惊讶的活性基于所述化合物的结构，特别是这些化合物的碱性是由于R^1是任选地被R^5和$R^{5'}$取代的氨基而导致的。另外，适当选择R^3和R^2针对适当的亚型提供必要活性，以产生体内活性。

[0545] 根据本发明的任意上述方面或其实施方案的具体实施方案，所述乳腺癌是炎性乳腺癌。

[0546] 根据本发明的任意上述方面或其实施方案的具体实施方案，所述乳腺癌是三阴性乳腺癌。

[0547] 根据本发明的任意上述方面或其实施方案的具体实施方案，所述乳腺癌是Her2受体阳性乳腺癌。

[0548] 根据本发明的任意上述方面或其实施方案的具体实施方案，所述乳腺癌是激素受体阳性乳腺癌。

[0549] 定义

[0550] 术语“烷基”指仅由碳和氢原子组成的直链或支链的烃链基团，其仅包含碳和氢原子，不包含不饱和度，含有1至8个碳原子，并且通过单键与分子的其余部分相连，例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基和1,1-二甲基乙基(叔丁基)。

[0551] 术语“烯基”是指含有碳碳双键的脂肪烃基团，其可以是含有约2至约10个碳原子的直链或支链，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、异丙烯基、2-甲基-I-丙烯基、1-丁烯基和2-丁烯基。

[0552] 术语“炔基”是指含有至少一个碳碳三键的直链或支链烃基，并且含有约2至12个碳原子(目前优选含有约2至10个碳原子的基团)，例如乙炔基。

[0553] 术语“烷氧基”是指通过氧与分子的其余部分相连的本文中定义的烷基。烷氧基的代表性实例是甲氧基和乙氧基。

[0554] 术语“烷氧基烷基”是指通过氧与烷基相连的本文中定义的烷氧基，其再在所述烷基的任意碳原子位上与主结构相连，从而产生分子其余部分的稳定结构。这些基团的代表

性实例为-CH_2OCH_3、-$CH_2OC_2H_5$。

[0555] 术语“环烷基”是指含有约3至12个碳原子的非芳香性单环或多环体系，如环丙基、环丁基、环戊基、环己基，多环环烷基的实例包括全氢萘基(perhydronaphthyl)、金刚烷基和降冰片基桥环基团或螺二环基团如(4,4)壬-2-基。

[0556] 术语“环烷基烷基”是指包含与烷基直接相连的具有3-8个碳原子的含环基团，其再在所述烷基的任意碳原子位上与主结构相连，从而产生稳定结构，如环丙基甲基，环丁基乙基，环戊基乙基。

[0557] 术语“芳基”是指含有6-14个碳原子的芳族基团，例如苯基、萘基、四氢萘基、茚满基、联苯基。

[0558] 术语“芳基烷基”是指与本文中定义的烷基直接相连的如本文中定义的芳基，其再在所述烷基的任意碳原子位上与主结构相连，从而产生分子其余部分的稳定结构，例如-$CH_2C_6H_5$、-$C_2H_5C_6H_5$。

[0559] 术语“杂环”是指由碳原子和1-5个选自氮、磷、氧和硫的杂原子组成的稳定的3-15元环基团。为了本发明的目的，所述杂环基可以是单环、双环或三环体系，其可包括稠环、桥环或螺环体系，并且所述杂环基中的氮、磷、碳、氧或硫原子可以任选地氧化为各种氧化态。另外，所述氮原子可以任选地被季铵化；并且所述环基可以部分饱和或完全饱和(即杂芳环或杂芳基芳环)。这样的杂环基团实例包括但不局限于：氮杂环丁基、吖啶基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二噁烷基、苯并呋喃基(benzofurnyl)、咔唑基、噌啉基、二氧戊环基、吲嗪基、萘啶基、全氢氮杂䓬基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基(phthalazil)、吡啶基、蝶啶基、嘌呤基、喹唑啉基、喹噁啉基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、咪唑基、四氢异喹啉基(tetrahydroisouinolyl)、哌啶基、哌嗪基、2-氧哌嗪基、2-氧哌啶基、2-氧吡咯烷基、2-氧氮杂䓬基、氮杂䓬基、吡咯基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、噁唑啉基、噁唑烷基(oxasolidinyl)、三唑基、茚满基、异噁唑基、异噁唑烷基(isoxasolidinyl)、吗啉基、噻唑基、噻唑啉基、噻唑烷基、异噻唑基、奎宁环基、异噻唑烷基、吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、喹啉基、异喹啉基、十氢异喹啉基、苯并咪唑基、噻二唑基、苯并吡喃基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、呋喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻吩基、苯并噻吩基、硫吗啉基、硫吗啉基亚砜(thiamorpholinyl sulfoxide)、硫吗啉基砜(thiamorpholinyl sulfone)、二氧磷杂环戊烷基(dioxaphospholanyl)、噁二唑基、色满基、异色满基。

[0560] 术语“杂芳基”是指芳香性的如本文中所定义的杂环基团。所述杂芳基环基团可以在任意杂原子或碳原子上与主结构相连，从而产生稳定结构。

[0561] 所述杂环基团可以在任意杂原子或碳原子上与主结构相连，从而产生稳定结构。

[0562] 术语“杂芳基烷基”是指与烷基基团直接键合的如本文中定义的杂芳基环基团。所述杂芳基烷基可以在所述烷基的任意碳原子位与主结构相连，从而产生稳定结构。

[0563] 术语“杂环基”是指如本文定义的杂环基团。所述杂环基团可以在任意杂原子或碳原子上与主结构相连，从而产生稳定结构。

[0564] 术语“杂环基烷基”是指与烷基直接键合的如本文中定义的杂环基团。所述杂环基烷基可以在所述烷基的任意碳原子位与主结构相连，从而产生稳定结构。

[0565] 术语“羰基”指通过双键与分子的碳原子结合的氧原子。

[0566] 术语“卤素”是指基团氟、氯、溴和碘。

[0567] 当本文中使用化合物、盐、多晶型物、水合物、溶剂合物等词的复数形式时，应理解为还表示单数的化合物、盐、多晶型物、异构体、水合物、溶剂合物等。

[0568] 本发明的化合物可包含一个或多个不对称中心，视期望的各种取代基的位置和性质而定。不对称碳原子可以(R)-或(S)-构型存在，在具有一个不对称中心的情况下得到外消旋混合物，并且在具有多个不对称中心的情况下得到非对映异构体混合物。在某些情况下，由于围绕特定键的旋转受阻还可能存在不对称性，例如该中心键连接特定化合物的两个被取代的芳香环。环上的取代基还可以顺式或反式形式存在。预期所有的此类构型(包括对映异构体和非对映异构体)均包括于本发明的范围内。优选的化合物是产生更期望的生物活性的那些。本发明化合物的分离的、纯净的或部分纯化的异构体和立体异构体、或者外消旋混合物或非对映异构体混合物均包括于本发明范围内。此类物质的纯化和分离可通过本领域已知的标准技术实现。

[0569] 本发明还涉及如本文公开的化合物的有用形式，例如所有实施例化合物的药学可接受的盐、共沉淀物、代谢物、水合物、溶剂合物和前药。术语“药学可接受的盐”指本发明化合物的相对无毒的、无机酸或有机酸加成盐。例如，参见S.M.Berge等人，“Pharmaceutical Salts,”J.Pharm.Sci.1977,66,1-19。药学可接受的盐包括通过使作为碱的主要化合物与无机酸或有机酸反应以形成盐而得到的那些盐，例如盐酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、樟脑磺酸、草酸、马来酸、琥珀酸和柠檬酸的盐。药学可接受的盐还包括主要化合物作为酸并与适合的碱反应形成的那些盐，例如钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、铵盐或chorine盐。本领域技术人员还会认识到，所要求保护的化合物的酸加成盐可通过多种已知方法中的任意一种使所述化合物与适当的无机酸或有机酸反应来制备。或者，本发明的酸性化合物的碱金属盐和碱土金属盐通过各种已知的方法使本发明的化合物与适当的碱反应来制备。

[0570] 本发明化合物的代表性的盐包括例如通过本领域公知的方法由无机或有机的酸或碱形成的常规、无毒的盐或季铵盐。例如，此类酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐(camphorate)、樟脑磺酸盐、肉桂酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、2-羟基乙磺酸盐、衣康酸盐、乳酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、扑酸盐、果胶酸盐(pectinate)、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、磺酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐和十一酸盐。

[0571] 碱盐包括碱金属盐如钾盐和钠盐、碱土金属盐例如钙盐和镁盐、以及与有机碱例如二环己胺和N-甲基-D-葡糖胺的铵盐。此外，碱性含氮基团可以用例如以下试剂季铵化：低级烷基卤化物，如甲基、乙基、丙基或丁基氯化物、溴化物和碘化物；二烷基硫酸盐，如二甲基、二乙基、二丁基硫酸盐、或二戊基硫酸盐；长链卤化物，例如癸基、月桂基、肉豆蔻基和十八烷基氯化物、溴化物和碘化物；芳烷基卤，例如苄基溴和苯乙基溴等。

[0572] 为了本发明的目的，溶剂合物是溶剂和本发明化合物的固态络合物。示例性的溶剂合物包括但不限于本发明化合物与乙醇或甲醇的络合物。水合物是溶剂合物的特定形式，其中所述溶剂是水。

[0573] 上述所列化合物的合成在国际专利申请PCT/EP2003/010377(以WO2004/029055A1公开)以及国际专利申请PCT/US2007/024985(以WO2008/070150公开)中描述,两者均援引加入本文。

[0574] 根据另一实施方案,本发明涉及作为唯一活性剂的如本文所定义的2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物(特别是2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺)或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体,其用于治疗癌症(如乳腺癌,特别是炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌)。

[0575] 根据本发明的任意上述方面或其实施方案的具体实施方案,所述乳腺癌是炎性乳腺癌。

[0576] 根据本发明的任意上述方面或其实施方案的具体实施方案,所述乳腺癌是三阴性乳腺癌。

[0577] 根据本发明的任意上述方面或其实施方案的具体实施方案,所述乳腺癌是Her2受体阳性乳腺癌。

[0578] 根据本发明的任意上述方面或其实施方案的具体实施方案,所述乳腺癌是激素受体阳性乳腺癌。

[0579] 组合治疗

[0580] 如上所提到的,本发明涉及以下的组合:

[0581] a)如上所定义的2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体;或者包含这样的化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体的药物组合物;

[0582] 以及

[0583] b)一种或多种其它活性剂,特别是选自抗血管生成药、抗过度增殖药、抗炎药、镇痛药、免疫调节药、利尿药、抗心律失常药、抗高胆固醇药、抗血脂异常药、抗糖尿病药或抗病毒药的活性剂,更特别是一种或多种选自以下的其它活性剂:

[0584] -Bcl抑制剂,如ABT-737、ABT-263(Navitoclax)、EM20-25、YC137、GX-015-070(奥巴克拉)、替曲卡星A、UCB-1350883、AT-101((-)-棉酚)、SPC-2004(贝拉诺生)、IG-105、WL-276、BI-97C1、I-VRL(Immunovivorelbine)、DATS(大蒜新素)、CNDO-103(阿朴棉子酚)、D-G-3139(根纳三思)、Evotec、PIB-1402、EU-517;

[0585] -Bcl结合肽;

[0586] -Bcl siRNA,如PNT-2258;

[0587] -反义寡核苷酸,如Bcl1klex;以及

[0588] -mTOR途径抑制剂,如雷帕霉素或雷帕霉素类似物,例如雷帕霉素(西罗莫司)、依维莫司(RAD-001,Afinitor)、唑罗莫司(ABT-578,Endeavor)、替西罗莫司(CCI-779,驮瑞塞尔)、地磷莫司(AP-23576,MK-8669)、TAFA-93;或者mTOR激酶抑制剂,如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。

[0589] 在一个优选实施方案中,本发明包括下列的组合:

[0590] a)2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑

啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体;或者包含这样的化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体的药物组合物;

[0591] 以及

[0592] b)一种或多种其它活性剂,特别是选自抗血管生成药、抗过度增殖药、抗炎药、镇痛药、免疫调节药、利尿药、抗心律失常药、抗高胆固醇药、抗血脂异常药、抗糖尿病药或抗病毒药的活性剂,更特别是一种或多种选自以下的其它活性剂:

[0593] -Bcl抑制剂,如ABT-737、ABT-263(Navitoclax)、EM20-25、YC137、GX-015-070(奥巴克拉)、替曲卡星A、UCB-1350883、AT-101((-)-棉酚)、SPC-2004(贝拉诺生)、IG-105、WL-276、BI-97C1、I-VRL(Immunovivorelbine)、DATS(大蒜新素)、CNDO-103(阿朴棉子酚)、D-G-3139(根纳三思)、Evotec、PIB-1402、EU-517;

[0594] -Bcl结合肽;

[0595] -Bcl siRNA,如PNT-2258;

[0596] -反义寡核苷酸,如BclKlex;以及

[0597] -mTOR途径抑制剂,如雷帕霉素或雷帕霉素类似物,例如雷帕霉素(西罗莫司)、依维莫司(RAD-001,Afinitor)、唑罗莫司(ABT-578,Endeavor)、替西罗莫司(CCI-779,驮瑞塞尔)、地磷莫司(AP-23576,MK-8669)、TAFA-93;或者mTOR激酶抑制剂,如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。

[0598] 在一个优选实施方案中,本发明包括下列的组合:

[0599] a)2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体;或者包含这样的化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体的药物组合物;

[0600] 以及

[0601] b)一种或多种选自下列的其它活性剂:

[0602] -Bcl抑制剂,如ABT-737、ABT-263(Navitoclax)、EM20-25、YC137、GX-015-070(奥巴克拉)、替曲卡星A、UCB-1350883、AT-101((-)-棉酚)、SPC-2004(贝拉诺生)、IG-105、WL-276、BI-97C1、I-VRL(Immunovivorelbine)、DATS(大蒜新素)、CNDO-103(阿朴棉子酚)、D-G-3139(根纳三思)、Evotec、PIB-1402、EU-517;

[0603] -Bcl结合肽;

[0604] -Bcl siRNA,如PNT-2258;

[0605] -反义寡核苷酸,如BclKlex;以及

[0606] -mTOR途径抑制剂,如雷帕霉素或雷帕霉素类似物,例如雷帕霉素(西罗莫司)、依维莫司(RAD-001,Afinitor)、唑罗莫司(ABT-578,Endeavor)、替西罗莫司(CCI-779,驮瑞塞尔)、地磷莫司(AP-23576,MK-8669)、TAFA-93;或者mTOR激酶抑制剂,如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。

[0607] 在一个优选实施方案中,本发明包括下列的组合:

[0608] a)2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体;或者包

含这样的化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体的药物组合物；

[0609] 以及

[0610] b)一种或多种选自下列的其它活性剂：

[0611] -Bcl抑制剂，如ABT-737、ABT-263(Navitoclax)、EM20-25、YC137、GX-015-070(奥巴克拉)、替曲卡星A、UCB-1350883、AT-101((-)-棉酚)、SPC-2004(贝拉诺生)、IG-105、WL-276、BI-97C1、I-VRL(Immunovivorelbine)、DATS(大蒜新素)、CNDO-103(阿朴棉子酚)、D-G-3139(根纳三思)、Evotec、PIB-1402、EU-517；

[0612] -Bcl结合肽；

[0613] -Bcl siRNA，如PNT-2258；

[0614] -反义寡核苷酸，如BclKlex。

[0615] 在一个优选实施方案中，本发明包括下列的组合：

[0616] a)2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体；或者包含这样的化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体的药物组合物；

[0617] 以及

[0618] b)一种或多种其它活性剂，其为ABT-737。

[0619] 在一个优选实施方案中，本发明包括下列的组合：

[0620] a)2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体；或者包含这样的化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体的药物组合物；

[0621] 以及

[0622] b)一种或多种选自下列的其它活性剂：

[0623] -mTOR途径抑制剂，如雷帕霉素或雷帕霉素类似物，例如雷帕霉素(西罗莫司)、依维莫司(RAD-001,Afinitor)、唑罗莫司(ABT-578,Endeavor)、替西罗莫司(CCI-779,驮瑞塞尔)、地磷莫司(AP-23576,MK-8669)、TAFA-93；或者mTOR激酶抑制剂，如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。

[0624] 在一个优选实施方案中，本发明包括下列的组合：

[0625] a)2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体；或者包含这样的化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体的药物组合物；

[0626] 以及

[0627] b)一种或多种其它活性剂，其为雷帕霉素(西罗莫司)。

[0628] 可将本发明的化合物作为单一药剂给药或者与一种或多种其它药剂(或者“其它活性剂”)组合给药，其中所述组合不会引起不可接受的不良反应。例如，可将本发明的化合物与已知的抗血管生成药、抗过度增殖药、抗炎药、镇痛药、免疫调节药、利尿药、抗心律失常药、抗高胆固醇药、抗血脂异常药、抗糖尿病药或抗病毒药等以及它们的混合物和组合进行组合。

[0629] 另外的一种或多种药剂(或者“其它活性剂”)可为依维莫司(afinitor)、阿地白介

素、阿仑膦酸、α-干扰素(alfaferone)、阿利维A酸、别嘌呤醇、注射用别嘌呤醇钠(aloprim)、盐酸帕洛诺司琼注射剂(aloxi)、六甲蜜胺、氨鲁米特、氨磷汀、氨柔比星、安吖啶、阿那曲唑、多拉司琼片(anzmet)、阿法达贝泊汀注射剂(aranesp)、arglabin、三氧化二砷、依西美坦片、5-氮杂胞苷、硫唑嘌呤、BCG或tice BCG、抑氨肽酶(bestatin)、醋酸倍他米松、倍他米松磷酸酯钠、贝沙罗汀、硫酸博来霉素、溴尿苷、硼替佐米、白消安、降钙素、阿仑单抗(campath)、卡培他滨、卡铂、比卡鲁胺、cefesone、西莫白介素、柔红霉素、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、克拉屈滨、氯膦酸、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、枸橼酸柔红霉素脂质体(DaunoXome)、地塞米松、地塞米松磷酸钠、戊酸雌二醇、地尼白介素2(denileukin diftitox)、甲基氢化泼尼松、地洛瑞林、地塞米松(dexomethasone)、右雷佐生、己烯雌酚、氟康唑、多西他赛、去氧氟尿苷、多柔比星、屈大麻酚、DW-166HC、醋酸亮丙瑞林(eligard)、拉布立酶注射剂(elitek)、盐酸表柔比星注射剂(ellence)、阿瑞吡坦胶囊(emend)、表柔比星、阿法依伯汀(epoetin alfa)、阿法依伯汀(epogen)、依他铂、左旋咪唑、雌二醇(estrace)、雌二醇、雌莫司汀磷酸钠、炔雌醇、氨磷汀、依替膦酸、依托泊苷注射剂、依托泊苷、法倔唑、farston、非格司亭、非那雄胺、非格司亭、氟尿苷、氟康唑、氟达拉滨、单磷酸5-氟脱氧尿苷、5-氟尿嘧啶(5-FU)、氟甲睾酮、氟他胺、福美坦、fosteabine、福莫司汀、氟维司群、γ-球蛋白(gammagard)、吉西他滨、吉姆单抗、甲磺酸伊马替尼(gleevec)、卡氮芥糯米纸胶囊剂(gliadel)、戈舍瑞林、盐酸格拉司琼、赫赛汀、组氨瑞林、托泊替康(hycamtin)、氢化可的松、红羟基壬基腺嘌呤(eyrthro-hydroxynonyladenine)、羟基脲、替伊莫单抗、伊达比星、异环磷酰胺、α干扰素、α2干扰素、α-2A干扰素、α-2B干扰素、α-n1干扰素、α-n3干扰素、β干扰素、γ-1a干扰素、白介素-2、干扰素α(intron A)、吉非替尼片(iressa)、伊立替康、格拉司琼、拉帕替尼、硫酸香菇多糖、来曲唑、甲酰四氢叶酸、亮丙瑞林、醋酸亮丙瑞林、来那度胺、左旋咪唑、左亚叶酸钙盐(levofolinic acid calcium salt)、左甲状腺素钠(levothroid)、左甲状腺素钠(levoxyl)、洛莫司汀、氯尼达明、屈大麻酚、氮芥、甲钴胺、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、美法仑、酯化雌激素片(menest)、6-巯基嘌呤、美司钠、甲氨喋呤、美特维克、米替福新、米诺环素、丝裂霉素C、米托坦、米托蒽醌、曲洛司坦(Modrenal)、Myocet、奈达铂、非格司亭(neulasta)、重组人白介素11(neumega)、非格司亭(neupogen)、尼鲁米特、他莫昔芬、NSC-631570、OCT-43、奥曲肽、盐酸昂丹司琼、头孢沙定(orapred)、奥沙利铂、紫杉醇、泼尼松磷酸钠(pediapred)、培门冬酶、派罗欣、喷司他丁、溶链菌(picibanil)、盐酸毛果芸香碱、吡柔比星、普卡霉素、卟吩姆钠、泼尼莫司汀、泼尼松龙、泼尼松、马雌激素、丙卡巴肼、重组人类红细胞生成素α、RDEA119、雷替曲塞、重组人干扰素β1a注射液(rebif)、铼-186羟乙膦酸盐、利妥昔单抗、罗扰素(roferon-A)、罗莫肽、盐酸毛果芸香碱(salagen)、奥曲肽、沙格司亭、司莫司汀、西佐喃、索布佐生、泼尼松龙、磷乙天冬氨酸、干细胞疗法、链佐星、氯化锶89、舒尼替尼、左甲状腺素钠、他莫昔芬、坦洛新、他索纳明、睾内酯、多西他赛注射液(taxotere)、替西白介素、替莫唑胺、替尼泊苷、丙酸睾酮、甲睾酮、硫鸟嘌呤、塞替派、促甲状腺素、替鲁膦酸、托泊替康、托瑞米芬、托西莫单抗、曲妥珠单抗、曲奥舒凡、维甲酸、甲氨蝶呤(trexall)、三甲基三聚氰胺、三甲曲沙、醋酸曲普瑞林、扑酸曲普瑞林、UFT、尿苷、戊柔比星、维司力农、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨、维鲁利秦、右雷佐生、净司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)、昂丹司琼、ABI-007、acolbifene、干扰素γ-1b(actimmune)、affinitak、氨基蝶呤、阿佐昔芬、asoprisnil、阿他

美坦、阿曲生坦、BAY43-9006(索拉非尼(sorafenib))、贝伐珠单抗(avastin)、CCI-779、CDC-501、塞来昔布、西妥昔单抗、克立那托、醋酸环丙孕酮、地西他滨、DN-101、多柔比星-MTC、dSLIM、度他雄胺、edotecarin、依氟鸟氨酸、依沙替康、芬维A胺、二盐酸组胺、组氨瑞林水凝胶植入剂、钬-166DOTMP、伊班膦酸、γ干扰素、PEG化干扰素α-2b(intron-PEG)、伊沙匹隆(ixabepilone)、匙孔血蓝蛋白(keyhole limpet hemocyanin)、L-651582、兰瑞肽、拉索昔芬、libra、法尼醇蛋白转移酶抑制剂(lonafarnib)、米泼昔芬、米诺膦酸(minodronate)、MS-209、MTP-PE脂质体、MX-6、那法瑞林、奈莫柔比星、新伐司他、诺拉曲赛、oblimersen、onco-TCS、osidem、聚谷氨酸紫杉醇、帕米膦酸二钠、PN-401、QS-21、夸西泮、R-1549、雷洛昔芬、豹蛙酶、13-顺式-视黄酸、沙铂、西奥骨化醇、T-138067、盐酸厄洛替尼片(tarceva)、taxoprexin、沙利度胺、α-1胸腺素、噻唑呋林、替吡法尼(tipifarnib)、替拉扎明、TLK-286、托瑞米芬、TransMID-107R、伐司朴达、伐普肽、瓦他拉尼(vatalanib)、维替泊芬、长春氟宁、Z-100、唑来膦酸或它们的组合。

[0630] 根据一个实施方案,所述另外的一种或多种药剂(或者“其它活性剂”)选自:131I-chTNT、阿巴瑞克、阿比特龙、阿柔比星、阿地白介素、阿伦珠单抗、阿利维A酸、六甲蜜胺、氨鲁米特、氨柔比星、安吖啶、阿那曲唑、arglabin、三氧化二砷、天冬酰胺酶、阿扎胞苷、巴利昔单抗、BAY80-6946、BAY1000394、BAY86-9766(RDEA119)、贝洛替康(belotecan)、苯达莫司汀、贝伐单抗、贝沙罗汀、比卡鲁胺、比生群、博来霉素、硼替佐米、布舍瑞林、白消安、卡巴他赛(cabazitaxel)、亚叶酸钙、左亚叶酸钙、卡培他滨、卡铂、卡莫氟、卡莫司汀、卡妥索单抗(catumaxomab)、塞来昔布、西莫白介素、西妥昔单抗、苯丁酸氮芥、氯地孕酮、氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸、氯法拉滨、克立他酶(crisantaspase)、环磷酰胺、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、达贝泊汀α、达沙替尼(dasatinib)、柔红霉素、地西他滨、地加瑞克(degarelix)、地尼白介素2(denileukin diftitox)、德尼单抗(denosumab)、地洛瑞林、二溴螺氯铵、多西他赛、去氧氟脲苷、多柔比星、多柔比星+雌酮、依库丽单抗(eculizumab)、依决洛单抗、依利醋铵、伊屈泼帕(eltrombopag)、内皮他丁、依诺他滨、表柔比星、环硫雄醇、依泊亭α、依泊亭β、依铂、艾日布林(eribulin)、埃罗替尼、雌二醇、雌莫司汀、依托泊苷、依维莫司、依西美坦、法倔唑、非格司亭、氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟他胺、福美司坦、福莫司汀、氟维司群、硝酸镓、加尼瑞克、吉非替尼、吉西他滨、吉妥单抗、谷胱甘肽(glutoxim)、戈舍瑞林、二盐酸组胺、组胺瑞林、羟基脲、I-125籽、伊班膦酸、替伊莫单抗、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、咪喹莫特、英丙舒凡、干扰素α、干扰素β、干扰素γ、伊匹单抗、伊立替康、伊沙匹隆、兰瑞肽、拉帕替尼、来那度胺、来格司亭、香菇多糖、来曲唑、亮丙瑞林、左旋咪唑、麦角乙脲、洛铂、洛莫司汀、氯尼达明、马索罗酚、甲羟孕酮、甲地孕酮、美法仑、美雄烷、巯嘌呤、甲氨蝶呤、甲氧沙林、氨基酮戊酸甲酯、甲睾酮、米伐木肽、米替福新、米铂(miriplatin)、二溴甘露醇、米托胍腙、二溴卫矛醇、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、奈达铂、奈拉滨、尼洛替尼、尼鲁米特、尼妥珠单抗、尼莫司汀、尼曲吖啶(nitracrine)、奥法木单抗、奥美拉唑、奥普瑞白介素、奥沙利铂、p53基因疗法、紫杉醇、帕利夫明、钯-103籽、帕米膦酸、帕尼单抗、帕唑帕尼、培门冬酶、PEG-依泊亭β(甲氧基PEG-依泊亭β)、聚乙二醇非格司亭(pegfilgrastim)、聚乙二醇干扰素α-2b、培美曲塞、喷他佐辛、喷司他丁、培洛霉素、培磷酰胺、毕西巴尼、吡柔比星、普乐沙福、普卡霉素、聚氨葡糖(poliglusam)、聚磷酸雌二醇、多糖-K、卟吩姆钠、普拉曲沙、泼尼氮芥、丙卡巴肼、喹高利特、雷洛昔芬、雷替曲塞、雷莫司汀、丙亚胺、瑞戈非尼、利塞

膦酸、利妥昔单抗、罗咪酯肽、咯咪珀咯、沙格司亭、sipuleucel-T、西佐糖、索布佐生、甘氨双唑钠、索拉非尼、链脲霉素、舒尼替尼、他拉泊芬、他米巴罗汀、他莫昔芬、他索纳明、替西白介素、替加氟、替加氟+吉莫斯特+奥替拉西、替莫泊芬、替莫唑胺、替西罗莫司、替尼泊苷、睾酮、替曲膦、沙利度胺、塞替哌、胸腺法新(thymalfasin)、硫鸟嘌呤、塔西单抗、拓扑替康、托瑞米芬、托西莫单抗、曲贝替定、曲妥珠单抗、曲奥舒凡、维甲酸、曲洛司坦、曲普瑞林、曲洛磷胺、色氨酸、乌苯美司、戊柔比星、凡德他尼、伐普肽、威罗菲尼、长春花碱、长春新碱、长春地辛、长春氟宁、长春瑞滨、伏立诺他、氟氯唑、钇-90玻璃微珠、净司他丁、净司他丁斯酯、唑来膦酸、佐柔比星。

[0631] 所述另外的药剂还可以是:吉西他滨、紫杉醇、顺铂、卡波铂、丁酸钠、5-FU、多柔比星、三苯氧胺、依托泊苷、曲妥珠单抗、吉非替尼、内含子A、雷帕霉素、17-AAG、U0126、胰岛素、胰岛素衍生物、PPAR配体、磺酰脲类药物、α-葡萄糖苷酶抑制剂、缩二胍、PTP-1B抑制剂、DPP-IV抑制剂、11-β-HSD抑制剂、GLP-1、GLP-1衍生物、GIP、GIP衍生物、PACAP、PACAP衍生物、胰泌素或胰泌素衍生物。

[0632] 可加入所述组合物中的任选的抗过度增殖药剂包括但不限于第11版默克索引(1996)(援引加入本文)中的癌症化疗药物方案中所列的化合物,例如门冬酰胺酶、博来霉素、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、门冬酰胺酶、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、柔红霉素、多柔比星(阿霉素)、表柔比星、依托泊苷、5-氟尿嘧啶、六甲蜜胺、羟基脲、异环磷酰胺、伊立替康、甲酰四氢叶酸、洛莫司汀、氮芥、6-巯基嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、丝裂霉素C、米托蒽醌、泼尼松龙、泼尼松、丙卡巴肼、雷洛昔芬、链佐星、他莫西芬、硫鸟嘌呤、托泊替康、长春碱、长春新碱以及长春地辛。

[0633] 适合与本发明的组合物一起使用的其他抗过度增殖药剂包括但不限于Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics(第9版),Molinoff等人编辑,McGraw-Hill出版,第1225-1287页(1996)(援引加入本文)中公认用于肿瘤疾病治疗的那些化合物,例如氨鲁米特、L-门冬酰胺酶、硫唑嘌呤、5-氮杂胞苷、克拉屈滨、白消安、己烯雌酚、2',2'-二氟脱氧胞苷、多西他赛、红羟基壬基腺嘌呤、炔雌醇、5-氟脱氧尿苷、单磷酸5-氟脱氧尿苷、磷酸氟达拉滨、氟甲睾酮、氟他胺、己酸羟孕酮、伊达比星、干扰素、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、美法仑、米托坦、紫杉醇、喷司他丁、N-膦酰基乙酰基-L-天冬氨酸盐(PALA)、普卡霉素、司莫司汀、替尼泊苷、丙酸睾酮、噻替派、三甲基三聚氰胺、尿苷以及长春瑞滨。

[0634] 适合与本发明的组合物一起使用的其他抗过度增殖药剂包括但不限于其他抗癌药剂例如埃博霉素及其衍生物、伊立替康、雷洛昔芬和托泊替康。

[0635] 一般而言,将细胞毒性剂和/或细胞抑制剂与本发明的化合物或组合物组合使用会起到以下作用:

[0636] (1)与单独给药任一种药剂相比在减少肿瘤生长或者甚至消除肿瘤方面产生更好的功效,

[0637] (2)允许给药更少量的所给药的化疗药剂,

[0638] (3)提供化疗剂治疗,其被患者更好地耐受并且具有的有害药理学并发症比在单一药剂化疗和某些其他组合疗法中所观察到的少,

[0639] (4)允许治疗范围更广的哺乳动物特别是人的不同癌症类型,

[0640] (5)提供受治疗患者中更高的应答率，

[0641] (6)与标准的化疗治疗相比提供受治疗患者中更长的存活时间，

[0642] (7)提供更长的肿瘤进展时间，和/或

[0643] (8)与其他癌症药剂组合产生拮抗效应的已知情况相比，得到至少与单一使用的药剂一样好的功效和耐受性。

[0644] 根据一个实施方案，本发明涉及组合，其中所述2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物是2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺。

[0645] 根据一个实施方案，本发明涉及组合，其中所述其它活性剂是雷帕霉素或ABT-737。

[0646] 根据一个实施方案，本发明涉及组合，其中所述2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物是2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺，并且所述其它活性剂是雷帕霉素或ABT-737。

[0647] 本发明化合物的药物组合物

[0648] 如上所提到，本发明涉及：

[0649] -药物组合物，其包含：

[0650] 作为唯一活性剂的2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体，其用于治疗癌症(如乳腺癌，特别是炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌)，以及

[0651] -药物组合物，其包含含有下列的组合的药物组合物：

[0652] a)2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体；以及

[0653] b)一种或多种其它活性剂，特别是选自抗血管生成药、抗过度增殖药、抗炎药、镇痛药、免疫调节药、利尿药、抗心律失常药、抗高胆固醇药、抗血脂异常药、抗糖尿病药或抗病毒药的活性剂，更特别是一种或多种选自以下的其它活性剂：

[0654] -Bcl抑制剂，如ABT-737、ABT-263(Navitoclax)、EM20-25、YC137、GX-015-070(奥巴克拉)、替曲卡星A、UCB-1350883、AT-101((-)-棉酚)、SPC-2004(贝拉诺生)、IG-105、WL-276、BI-97C1、I-VRL(Immunovivorelbine)、DATS(大蒜新素)、CNDO-103(阿朴棉子酚)、D-G-3139(根纳三思)、Evotec、PIB-1402、EU-517；

[0655] -Bcl结合肽；

[0656] -Bcl siRNA，如PNT-2258；

[0657] -反义寡核苷酸，如Bcl1klex；以及

[0658] -mTOR途径抑制剂，如雷帕霉素或雷帕霉素类似物，例如雷帕霉素(西罗莫司)、依维莫司(RAD-001,Afinitor)、唑罗莫司(ABT-578,Endeavor)、替西罗莫司(CCI-779,驮瑞塞尔)、地磷莫司(AP-23576,MK-8669)、TAFA-93；或者mTOR激酶抑制剂，如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。

[0659] 根据另一实施方案，本发明涉及药物组合物，所述药物组合物包含作为唯一活性剂的如本文所定义的2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物(特别是2-氨基-N-[7-甲氧基-

8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺)或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体，其用于治疗癌症(如乳腺癌，特别是炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌)。

[0660] 根据本发明的任意上述方面或其实施方案的具体实施方案，所述乳腺癌是炎性乳腺癌。

[0661] 根据本发明的任意上述方面或其实施方案的具体实施方案，所述乳腺癌是三阴性乳腺癌。

[0662] 根据本发明的任意上述方面或其实施方案的具体实施方案，所述乳腺癌是Her2受体阳性乳腺癌。

[0663] 根据本发明的任意上述方面或其实施方案的具体实施方案，所述乳腺癌是激素受体阳性乳腺癌。

[0664] 所述药物组合物包含一种或多种化合物。可利用这些组合物通过向有此需要的患者给药以实现期望的药理学作用。就本发明而言，患者是需要治疗具体病症或疾病的包括人在内的哺乳动物。因此，本发明包括这样的药物组合物，其包含药学可接受的载体和药学有效量的本发明的化合物或其盐。药学可接受的载体优选是这样的载体，其在与活性剂的有效活性一致的浓度下对患者相对无毒且无害，以致于由所述载体引起的任何副作用不会破坏所述活性剂的有利作用。化合物的药学有效量优选是对正在治疗的具体病症产生结果或者产生影响的量。可使用包括速释、缓释和定时释放制剂在内的任何有效的常规剂量单位形式，将本发明化合物与药学可接受的载体一起以如下方式给药：口服、肠胃外、局部、鼻腔、眼部(ophthalmically)、眼部(optically)、舌下、直肠、阴道给药等。

[0665] 对于口服给药，可将所述化合物配制成固体或液体制剂，例如胶囊剂、丸剂、片剂、含锭(troche)、锭剂(lozenge)、熔胶剂(melt)、散剂、溶液剂、混悬剂或乳剂，并且可根据本领域已知的用于制备药物组合物的方法来制备。固体单位剂型可为胶囊剂，其可为普通的硬胶囊或软胶囊型，包含例如表面活性剂、润滑剂和惰性填充剂例如乳糖、蔗糖、磷酸钙和玉米淀粉。

[0666] 在另一实施方案中，可将本发明化合物和常规片剂基质(例如乳糖、蔗糖和玉米淀粉)一起并与如下物质组合压制成片剂：粘合剂例如阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶，用于辅助给药后片剂的分解和溶出的崩解剂例如土豆淀粉、藻酸、玉米淀粉和瓜尔胶、西黄蓍胶、阿拉伯胶，用于提高片剂制粒的流动性并且防止片剂材料与片剂模具和冲头的表面粘附的润滑剂例如滑石、硬脂酸或硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌，染料，着色剂，以及用于改善片剂的感官性质并使它们更容易被患者接受的调味剂例如薄荷油、冬青油或樱桃香精。用于口服液体剂型的适合的赋形剂包括磷酸二钙和稀释剂例如水和醇(例如乙醇、苯甲醇和聚乙烯醇)，添加或不添加药学可接受的表面活性剂、助悬剂或乳化剂。可以存在各种其它物质作为包衣或者用于改变剂量单位的物理形式。例如可用虫胶、糖或二者将片剂、丸剂或胶囊剂包衣。

[0667] 可分散的散剂和颗粒剂适合用于制备水性混悬剂。它们提供与分散剂或润湿剂、助悬剂以及一种或多种防腐剂混合的活性剂。适合的分散剂或润湿剂和助悬剂的实例为上文提及的那些。还可存在另外的赋形剂例如上文所述的那些甜味剂、调味剂和着色剂。

[0668] 本发明的药物组合物还可为水包油乳剂的形式。油相可为植物油例如液体石蜡、

或植物油的混合物。适合的乳化剂可为(1)天然树胶，例如阿拉伯树胶和西黄蓍胶，(2)天然磷脂，例如大豆磷脂和卵磷脂，(3)衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯，例如脱水山梨糖醇单油酸酯，(4)所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物，例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。所述乳剂还可包含甜味剂和调味剂。

[0669] 可通过将所述活性剂悬浮在植物油例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油中或者悬浮在矿物油例如液体石蜡中来配制油性混悬剂。所述油性混悬剂可包含增稠剂，例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。所述混悬剂还可包含一种或多种防腐剂，例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯；一种或多种着色剂；一种或多种调味剂；以及一种或多种甜味剂，例如蔗糖或糖精。

[0670] 可用甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖来配制糖浆剂和酏剂。此类制剂还可包含缓和剂和防腐剂例如尼泊金甲酯和尼泊金丙酯以及调味剂和着色剂。

[0671] 还可将本发明的化合物以所述化合物的注射剂量进行肠胃外给药，即皮下、静脉内、眼内、滑膜内、肌内或腹膜内给药，所述注射剂量优选在含有药物载体的生理学可接受的稀释剂中，所述药物载体可为无菌液体或液体的混合物，所述液体例如水，盐水，葡萄糖水溶液和相关的糖溶液，醇例如乙醇、异丙醇或十六醇，二醇例如丙二醇或聚乙二醇，甘油缩酮例如2,2-二甲基-1,1-二氧戊环-4-甲醇，醚例如聚(乙二醇)400，油，脂肪酸，脂肪酸酯或脂肪酸甘油酯或乙酰化脂肪酸甘油酯，所述稀释剂添加或不添加有药学可接受的表面活性剂例如肥皂或去污剂，助悬剂例如果胶、卡波姆、甲基纤维素、羟丙甲纤维素或羧甲基纤维素，或乳化剂和其它药学辅剂。

[0672] 可用于本发明的肠胃外制剂中的示例性的油是那些源于石油、动物、植物或合成来源的油，例如花生油、大豆油、芝麻油、棉籽油、玉米油、橄榄油、凡士林油和矿物油。适合的脂肪酸包括油酸、硬脂酸、异硬脂酸和肉豆蔻酸。适合的脂肪酸酯是例如油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。适合的肥皂包括脂肪酸碱金属盐、铵盐和三乙醇胺盐，且适合的去污剂包括阳离子去污剂例如二甲基二烷基卤化铵、烷基卤化吡啶鎓和烷基胺乙酸盐；阴离子去污剂例如烷基磺酸盐、芳基磺酸盐和烯烃磺酸盐、烷基硫酸盐和烷基磺基琥珀酸盐、烯烃硫酸盐和烯烃磺基琥珀酸盐、醚硫酸盐和醚磺基琥珀酸盐以及单酸甘油酯硫酸盐和单酸甘油酯磺基琥珀酸盐；非离子型去污剂例如脂肪胺氧化物、脂肪酸烷醇酰胺以及聚(氧乙烯-氧丙烯)、环氧乙烷共聚物或环氧丙烷共聚物；以及两性去污剂例如烷基-β-氨基丙酸盐和2-烷基咪唑啉季铵盐，以及其混合物。

[0673] 本发明的肠胃外组合物通常会在溶液中包含约0.5重量%-约25重量%的所述活性剂。还可有利地使用防腐剂和缓冲剂。为了最小化或消除对注射部位的刺激，此类组合物可包含亲水-亲脂平衡(HLB)优选为约12-约17的非离子表面活性剂。此类制剂中表面活性剂的量优选为约5重量%-约15重量%。所述表面活性剂可为具有以上HLB的单一成分，或者为两种或多种具有期望的HLB的成分的混合物。

[0674] 用于肠胃外制剂的示例性表面活性剂是聚乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯类例如脱水山梨糖醇单油酸酯，以及环氧乙烷与疏水性基质的高分子量加合物，所述疏水性基质由环氧丙烷和丙二醇缩合形成。

[0675] 所述药物组合物可为注射用无菌水性混悬剂的形式。可根据已知的方法使用如下物质配制此类混悬剂：适合的分散剂或润湿剂和助悬剂例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、

羟丙甲纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、西黄蓍胶和阿拉伯树胶；分散剂或润湿剂，其可为天然磷脂例如卵磷脂、氧化烯与脂肪酸的缩合产物例如聚氧乙烯硬脂酸酯、环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物例如十七乙烯氧基鲸蜡醇、环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物例如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯、或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物例如聚乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。

[0676] 无菌注射制剂还可为在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的注射用无菌溶液剂或混悬剂。可使用的稀释剂和溶剂为例如水、林格溶液、等渗氯化钠溶液和等渗葡萄糖溶液。另外，将无菌不挥发油常规性用作溶剂或悬浮介质。就此而言，可使用任何刺激性小的不挥发油，包括合成的单酸甘油酯或甘油二酯。另外，可将脂肪酸例如油酸用于注射剂的制备中。

[0677] 还可将本发明的组合物以用于药物的直肠给药的栓剂的形式给药。可通过将药物与在常温下为固体但是在直肠温度下为液体并且因此可在直肠中熔化而释放所述药物的适合的无刺激性的赋形剂混合来制备这些组合物。此类物质是例如可可脂和聚乙二醇。

[0678] 本发明的方法中使用的另一种制剂利用透皮递送装置(“贴剂”)。此类透皮贴剂可用于提供可控量的本发明化合物的连续或非连续输入。用于递送药剂的透皮贴剂的构造和使用是本领域公知的(参见例如1991年6月11日公告的第5,023,252号美国专利，其援引加入本文)。可将此类贴剂构造成用于连续地、脉冲式或按需递送药剂。

[0679] 用于肠胃外给药的控释制剂包括本领域已知的脂质体微球、聚合物微球和聚合物凝胶制剂。

[0680] 可能需要或必须通过机械递送装置将所述药物组合物递送至患者。用于递送药剂的机械递送装置的构造和使用是本领域公知的。例如将药物直接给药至脑的直接技术通常涉及将药物递送导管置入患者的脑室系统以绕过血脑屏障。用于将药剂运输至身体的特定解剖学位置的一种此类植入式递送系统记载于1991年4月30日公告的第5,011,472号美国专利。

[0681] 本发明的组合物必须或视需要还可包含通常被称作载体或稀释剂的其它常规的药学可接受的制剂成分。可使用将此类组合物制备成适合的剂型的常规操作。此类成分和操作包括记载于如下参考文献中的那些，所述参考文献均援引加入本文：Powell,M.F.等人，"Compendium of Excipients for Parenteral Formulations"PDA Journal of Pharmaceutical Science&Technology1998,52(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&Technology1999,53(6),324-349;以及Nema,S.等人，"Excipients and Their Use in Injectable Products"PDA Journal of Pharmaceutical Science&Technology1997,51(4),166-171。

[0682] 适当时可用于将所述组合物配制成用于预期的给药途径的常用药物成分包括：

[0683] 酸化剂(实例包括但不限于乙酸、柠檬酸、富马酸、盐酸、硝酸)；

[0684] 碱化剂(实例包括但不限于氨水、碳酸铵、二乙醇胺、单乙醇胺、氢氧化钾、硼酸钠、碳酸钠、氢氧化钠、三乙醇胺(triethanolamine)、三乙醇胺(trolamine))；

[0685] 吸附剂(实例包括但不限于粉状纤维素和活性炭)；

[0686] 气雾剂抛射剂(实例包括但不限于二氧化碳、CCl_2F_2、$F_2ClC-CClF_2$和$CClF_3$)；

[0687] 驱空气剂(air displacement agent)(实例包括但不限于氮气和氩气)；

[0688] 抗真菌防腐剂(实例包括但不限于苯甲酸、尼泊金丁酯、尼泊金乙酯、尼泊金甲酯、尼泊金丙酯、苯甲酸钠)；

[0689] 抗菌防腐剂(实例包括但不限于苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲醇、西吡氯铵、三氯叔丁醇、苯酚、苯乙醇、硝酸苯汞和硫柳汞)；

[0690] 抗氧化剂(实例包括但不限于抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁羟茴醚、丁羟甲苯、次磷酸、硫代甘油、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、甲醛次硫酸氢钠、焦亚硫酸钠)；

[0691] 粘合物质(实例包括但不限于嵌段聚合物、天然和合成橡胶、聚丙烯酸酯、聚氨酯、硅酮、聚硅氧烷以及苯乙烯-丁二烯共聚物)；

[0692] 缓冲剂(实例包括但不限于偏磷酸钾、磷酸氢二钾、乙酸钠、无水柠檬酸钠以及柠檬酸钠二水合物)；

[0693] 载体(实例包括但不限于阿拉伯胶糖浆、芳香剂糖浆、芳香剂酏剂、樱桃糖浆、可可糖浆、橙皮糖浆、糖浆、玉米油、矿物油、花生油、芝麻油、抑菌的氯化钠注射液和抑菌的注射用水)；

[0694] 螯合剂(实例包括但不限于依地酸钠和依地酸)；

[0695] 着色剂(实例包括但不限于FD&C Red No.3、FD&C Red No.20、FD&C Yellow No.6、FD&C Blue No.2、D&C Green No.5、D&C Orange No.5、D&C Red No.8、焦糖以及氧化铁红)；

[0696] 澄清剂(实例包括但不限于膨润土)；

[0697] 乳化剂(实例包括但不限于阿拉伯胶、聚西托醇、鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯、卵磷脂、脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯50单硬脂酸酯)；

[0698] 成胶囊剂(实例包括但不限于明胶和邻苯二甲酸醋酸纤维素)；

[0699] 香料(实例包括但不限于茴香油、肉桂油、可可、薄荷醇、橙油、薄荷油和香草醛)；

[0700] 湿润剂(实例包括但不限于甘油、丙二醇和山梨糖醇)；

[0701] 研磨剂(实例包括但不限于矿物油和甘油)；

[0702] 油(实例包括但不限于花生油(arachis oil)、矿物油、橄榄油、花生油(peanut oil)、芝麻油和植物油)；

[0703] 软膏基质(实例包括但不限于羊毛脂、亲水软膏、聚乙二醇软膏、凡士林油、亲水凡士林油、白色软膏、黄色软膏以及玫瑰水软膏)；

[0704] 渗透增强剂(透皮递送)(实例包括但不限于一元或多元醇类、一价或多价醇类、饱和或不饱和脂肪醇类、饱和或不饱和脂肪酯类、饱和或不饱和二羧酸类、精油类、磷脂酰衍生物、脑磷脂、萜类、酰胺类、醚类、酮类和脲类)；

[0705] 增塑剂(实例包括但不限于邻苯二甲酸二乙酯和甘油)；

[0706] 溶剂(实例包括但不限于乙醇、玉米油、棉籽油、甘油、异丙醇、矿物油、油酸、花生油、纯化水、注射用水、无菌注射用水和无菌冲洗用水)；

[0707] 硬化剂(实例包括但不限于鲸蜡醇、十六烷基酯蜡、微晶蜡、石蜡、硬脂醇、白蜡和黄蜡)；

[0708] 栓剂基质(实例包括但不限于可可脂和聚乙二醇(混合物))；

[0709] 表面活性剂(实例包括但不限于苯扎氯铵、壬苯醇醚10、辛苯昔醇9、聚山梨酯80、

十二烷基硫酸钠和脱水山梨糖醇单棕榈酸酯)；

[0710] 助悬剂(实例包括但不限于琼脂、膨润土、卡波姆、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、高岭土、甲基纤维素、黄蓍胶和硅酸镁铝)；

[0711] 甜味剂(实例包括但不限于阿司帕坦、葡萄糖、甘油、甘露醇、丙二醇、糖精钠、山梨糖醇和蔗糖)；

[0712] 片剂抗粘附剂(实例包括但不限于硬脂酸镁和滑石)；

[0713] 片剂粘合剂(实例包括但不限于阿拉伯胶、藻酸、羧甲基纤维素钠、可压缩糖、乙基纤维素、明胶、液体葡萄糖、甲基纤维素、非交联聚乙烯吡咯烷酮和预胶化淀粉)；

[0714] 片剂和胶囊剂稀释剂(实例包括但不限于磷酸氢钙、高岭土、乳糖、甘露醇、微晶纤维素、粉状纤维素、沉淀碳酸钙、碳酸钠、磷酸钠、山梨糖醇和淀粉)；

[0715] 片剂包衣剂(实例包括但不限于液体葡萄糖、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素和虫胶)；

[0716] 片剂直接压制赋形剂(实例包括但不限于磷酸氢钙)；

[0717] 片剂崩解剂(实例包括但不限于藻酸、羧甲基纤维素钙、微晶纤维素、泼拉克林钾(polacrillin potassium)、交联聚乙烯吡咯烷酮、藻酸钠、淀粉羟乙酸钠和淀粉)；

[0718] 片剂助流剂(实例包括但不限于胶体二氧化硅、玉米淀粉和滑石)；

[0719] 片剂润滑剂(实例包括但不限于硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、硬脂酸和硬脂酸锌)；

[0720] 片剂/胶囊剂遮光剂(实例包括但不限于二氧化钛)；

[0721] 片剂抛光剂(实例包括但不限于巴西棕榈蜡和白蜡)；

[0722] 增稠剂(实例包括但不限于蜂蜡、鲸蜡醇和石蜡)；

[0723] 张度剂(实例包括但不限于葡萄糖和氯化钠)；

[0724] 增粘剂(实例包括但不限于藻酸、膨润土、卡波姆、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、藻酸钠和黄蓍胶)；以及

[0725] 润湿剂(实例包括但不限于十七乙烯氧基鲸蜡醇(heptadecaethylene oxycetanol)、卵磷脂、山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯和聚氧乙烯硬脂酸酯)。

[0726] 本发明的药物组合物可举例如下：

[0727] 无菌静脉内溶液剂：可使用无菌注射用水制备本发明的期望化合物的5mg/mL溶液，可视需要调节pH。用无菌5%葡萄糖将所述溶液稀释至1-2mg/mL用于给药，并且在约60min内以静脉内输注给药。

[0728] 用于静脉内给药的冻干粉：可用(i)100-1000mg的冻干粉形式的本发明的期望化合物，(ii)32-327mg/mL柠檬酸钠，和(iii)300-3000mg葡聚糖40制备无菌制剂。用无菌注射用盐水或5%葡萄糖将该制剂复溶至10-20mg/mL的浓度，然后用盐水或5%葡萄糖进一步稀释至0.2-0.4mg/mL，并且静脉内推注或在15-60分钟内静脉内输注给药。

[0729] 肌内注射混悬剂：可制备以下溶液剂或混悬剂用于肌内注射：

[0730] 50mg/mL 期望的水不溶性的本发明化合物

[0731] 5mg/mL 羧甲基纤维素钠

[0732] 4mg/mL TWEEN80

[0733] 9mg/mL 氯化钠

[0734] 9mg/mL 苯甲醇

[0735] 硬胶囊剂：通过各自用100mg粉状活性剂、150mg乳糖、50mg纤维素和6mg硬脂酸镁填充标准的两片式硬胶囊来制备大量的单位胶囊剂。

[0736] 软胶囊剂：制备活性剂在可消化的油例如大豆油、棉籽油或橄榄油中的混合物并且通过容积式泵注入熔化的明胶中以形成包含100mg所述活性剂的软胶囊。将胶囊洗涤并干燥。可将所述活性剂溶解于聚乙二醇、甘油和山梨糖醇的混合物中以制备水混溶性药物混合物。

[0737] 片剂：通过常规操作制备大量片剂，使得剂量单位包含100mg活性剂、0.2mg胶体二氧化硅、5mg硬脂酸镁、275mg微晶纤维素、11mg淀粉和98.8mg乳糖。可采用适当的水性和非水性包衣以增加适口性、改善外观和稳定性或延迟吸收。

[0738] 速释片剂/胶囊剂：这些是通过常规方法和新方法制备的固体口服剂型。不需用水而将这些单位口服，用于药物的即刻溶出和递送。将所述活性剂混合在包含诸如糖、明胶、果胶和甜味剂的成分的液体中。通过冷冻干燥和固态萃取技术使这些液体固化成固体片剂或囊片。可将药物化合物与粘弹性和热弹性的糖和聚合物或泡腾组分一起压片以制备在不需要水的条件下速释的多孔基质。

[0739] 治疗癌症的方法

[0740] 本发明还涉及在哺乳动物中治疗或预防癌症的方法，所述癌症例如乳腺癌，其在临床上分为数种亚型，如激素受体阳性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌、三阴性乳腺癌和炎性乳腺癌，所述方法包括给药如本文所定义的2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物或包含其作为唯一活性剂的药物组合物，或者给药下列的组合：a)所述化合物或包含所述化合物的药物组合物，以及b)一种或多种如本文所定义的其它活性剂。

[0741] 根据本发明的任意上述方面或其实施方案的具体实施方案，所述乳腺癌是炎性乳腺癌。

[0742] 根据本发明的任意上述方面或其实施方案的具体实施方案，所述乳腺癌是三阴性乳腺癌。

[0743] 根据本发明的任意上述方面或其实施方案的具体实施方案，所述乳腺癌是Her2受体阳性乳腺癌。

[0744] 根据本发明的任意上述方面或其实施方案的具体实施方案，所述乳腺癌是激素受体阳性乳腺癌。

[0745] 上述治疗或预防癌症(如乳腺癌)的方法的实施方案如在上述关于化合物/组合的用途的实施方案中所描述。

[0746] 本发明涉及使用本发明的化合物及其组合物治疗哺乳动物的乳腺癌的方法。在乳腺癌的治疗或预防中，可利用所述化合物抑制、阻滞、降低、减少(等)细胞的增殖和/或细胞分裂和/或产生凋亡。所述方法包括向有此需要的哺乳动物(包括人)给药有效治疗或预防乳腺癌的量的本发明的化合物或组合，或其药学可接受的盐、异构体、多晶型物、代谢产物、水合物、溶剂合物或酯。

[0747] 该病症已在人类中良好地表征，但也在其它哺乳动物中以相似的病因学存在，并且它们可以通过给药本发明的药物组合物进行治疗。

[0748] 本文通篇提及的术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”的使用是常规的，例如为了抵抗、减轻、减少、缓解、改善诸如癌症的疾病或病症的情况等。

[0749] 剂量和给药

[0750] 基于已知用来评价用于治疗或预防乳腺癌的化合物的标准实验室技术，通过标准毒性试验以及通过用于确定对哺乳动物中上文所述病症的治疗的标准药理学试验，并且通过将这些结果与用于治疗这些病症的已知药物的结果进行比较，可容易地确定用于治疗所述适应症的本发明化合物的有效剂量。在这些病症的治疗中所给药的活性剂的量可根据诸如所使用的具体化合物和剂量单位、给药方式、疗程、受治疗患者的年龄和性别以及被治疗病症的性质和程度的考量而发生很大变化。

[0751] 待给药的活性剂的总量一般为约0.001mg/kg-约200mg/kg体重/天，并且优选约0.01mg/kg-约20mg/kg体重/天。临床上有用的给药方案会是每日一至三次的给药至每四周一次的给药。另外，“停药期”(其中在某一段时间内不给予患者药物)对于药理学效力和耐受性之间的整体平衡可能是有利的。单位剂量可包含约0.5mg-约1500mg活性剂，并且可每日一次或多次地给药，或者少于每日一次地给药。通过包括静脉内、肌内、皮下和肠胃外注射在内的注射以及使用输注技术给药的平均每日剂量优选可以为0.01-200mg/kg总体重。平均每日直肠剂量方案优选为0.01-200mg/kg总体重。平均每日阴道剂量方案优选为0.01-200mg/kg总体重。平均每日局部剂量方案优选为每日一至四次给药0.1-200mg。透皮浓度优选为维持0.01-200mg/kg的每日剂量所需要的浓度。平均每日吸入剂量方案优选为0.01-100mg/kg总体重。

[0752] 当然每一名患者的具体的起始剂量和维持剂量方案会根据以下因素而变化：临床诊断医生所确定的病症的性质和严重度、所使用的具体化合物的活性、所述患者的年龄和整体健康状况、给药时间、给药途径、药物的排泄速率、药物组合等。因此，本发明的化合物、其药学可接受的盐、酯或组合物的期望的治疗方式和给药数量可由本领域技术人员利用常规的治疗试验来确定。

[0753] 生物标志：

[0754] 用于患者分层的生物标志例如为用于预测癌症患者对所述化合物的敏感性和/或耐受性从而提供如本文所定义的基于理论的协同组合来克服耐受性的Bcl表达、HER家族表达和/或活化、PIK3CA信号转导和/或PTEN缺失。

[0755] 实施例

[0756] 通过下列实施例说明本发明，这些实施例并非意图以任何方式限制本发明的范围：

[0757] 实施例1

[0758] 根据本发明，在基于细胞的测定中评价化合物，所述测定为将肿瘤细胞暴露于药物72小时后测量化合物抑制肿瘤细胞增殖的能力。通过Invitrogen(breast Oncopanel, Invitrogen,USA)检测细胞活力，或者如下使用CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay(Promega)测定。根据细胞系或微孔板(96-或384-孔)，将细胞以300-5000个细胞/孔在100μL生长培养基(96孔微孔板)和20μL生长培养基(384孔微孔板)中铺板。对于每种测定的细胞系，将细胞在单独的板中铺板来测定t=0小时和t=72小时时间点的发光。然后在37℃下过夜培养，测定t=0时的样品发光值。用在生长培养基中稀释的化合物处理t=

72小时时间点的剂量板。然后将细胞在37℃下培养72小时。测定t=72小时时样品的发光值。对于数据分析，简而言之，对于处理和未处理的样品都从t=72小时时间点测定的值扣除t=0时的值。使用药物治疗的值和对照的值的发光百分率差异来测定生长抑制百分率。

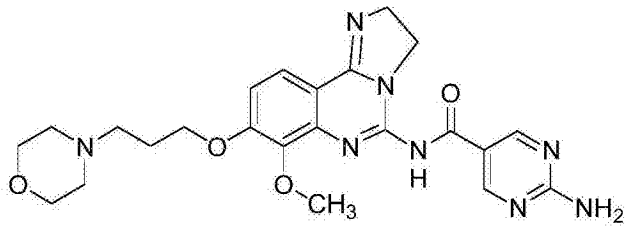
[0759] 根据细胞系，将肿瘤细胞以1000-2500个细胞/孔/25μL的浓度接种在384孔板中。过夜培养，然后将细胞用化合物(5μL)处理。然后，在后处理24-48小时时，使用Caspase-Glo3/7检测试剂盒(Promega Cat#G8212)测定Caspase3/7活性。

[0760] 使用组合指数(combination index)等效线图解分析法(isobologram analysis，Chou等人，Pharmacology Reviews2006)评价PI3K抑制剂和其它药物的组合效果。效力参数(efficacy parameter)是如上所述的72小时细胞增殖测定和24小时或48小时Caspase3/7活性测定的中位效应(median effect)。简而言之，将细胞与25μl培养基在384孔板中铺板。24小时后，使用包含药物1(D1)或药物2(D2)或者D1和D2以不同比例(0.8xD1+0.2xD2，0.6xD1+0.4xD2，0.4xD1+0.6xD2，0.2xD1+0.8xD2，0.1xD1+0.9xD2)的组合物的5μL实验培养基进行连续的三倍稀释，以生成7条剂量曲线。一式三份地进行实验。为了测定EC_{50}和IC_{50}，使用线性回归分析来测定导致50%抑制或50%效力的药物浓度。计算E(I)C_{50}/E(I)C_{90}下的D1和D2相应的组分剂量，并且将其用于绘制等效线图。按照Chou等人(Pharmacology Reviews2006)所描述的分析多重药物作用(multiple drug effect)，并且使用下式计算组合指数：

[0761] 组合指数=[D1x]/D1'+[D2x]/D2'

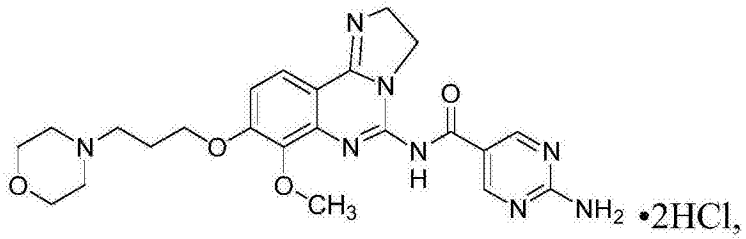
[0762] 其中D1x和D2x分别指在EC_{50}/IC_{50}或EC_{90}/IC_{90}下，组合中的药物1和药物2的浓度；并且D1'和D2'分别指D1和D2作为单一药剂的EC_{50}/IC_{50}或EC_{90}/IC_{90}值。在该分析中，小于1.0的值表明协同相互作用，大于1.0的值表明拮抗相互作用，并且大约1.0的值表明加和相互作用。

[0763] 在下文中，“式I化合物”指以下结构式的2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺或其溶剂合物、水合物或互变异构体：

[0764] 

(I)。

[0765] 在下文中，“化合物A”指以下结构式的2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺盐酸盐或其溶剂合物、水合物或互变异构体：

[0766] 

(A)。

[0767] 化合物A的合成在欧洲专利申请第EP11161111.7号中记载，其整体援引加入本文。

[0768] 化合物A的合成：

[0769] 在室温搅拌下，向式(I)化合物(400g)在水(1.1L)中的悬浮液中加入32%的盐酸水溶液，直到达到pH为3-4。加入另外90mL水和32%盐酸，直到达到pH为1.8-2.0。向混合物中加入160mL乙醇，然后加入晶种。搅拌30分钟，然后在5小时内向混合物中加入另外1740g乙醇(2.2L)，随后将所得的混合物搅拌1小时。将悬浮液过滤，并且将残渣首先用130g水和215g乙醇的混合物洗涤，然后再用80g水和255g乙醇洗涤，然后用320g纯乙醇洗涤。将滤饼在40℃下真空干燥，得到457g产物(99%理论收率)。

[0770] 化合物A的表征：

[0771] 已使用记载的结构分析的方法确证了化合物A的化学结构。

[0772] IR光谱和拉曼光谱

[0773] 设备和测量条件

[0774]

FT-IR / FT-拉曼光谱仪	Bruker IFS 66v / Bruker RFS 100
波谱分辨率	2 cm^{-1} / 2 cm^{-1}
干涉图数量	32 / 64
波数范围	4000-500 cm^{-1} / 3500-100 cm^{-1}
激光功率	- / 350 mW
样品制备	KBr 片 / 试管中的固体

[0775] 特征谱带的归属

[0776] 表格：将特征活性振动归属到波谱中，ν＝伸缩振动；δ＝弯曲振动；o.o.p.＝平面外。

[0777]

归属的结构	IR 谱带位置[cm^{-1}]	拉曼谱带位置[cm^{-1}]
ν N-H	3336	-
ν =C-H	3176	3090
ν C-H	2942	2990 – 2963
ν NH^{+}	2687 – 2474	-
ν 酰胺 I	1669	1664
ν C=C、ν C=N、δ N-H、酰胺 II	1618 – 1477	1619 – 1476
ν C-O	1285	1291
δ =C-H o.o.p.	812	-

[0778] ν＝伸缩振动；δ＝弯曲振动；o.o.p.＝平面外

[0779] IR光谱在图7中给出。

[0780] 拉曼光谱在图8中给出。

[0781] 紫外/可见光谱

[0782] 设备和测量条件

紫外/可见光谱仪	Varian Cary 4
吸收池	Quartz, 1 cm

[0783]

波数范围	200-800 nm
样品制备	4.67 mg / 500 mL 水
谱带	309 nm

[0784] 紫外/可见光谱在图9中给出。

[0785] NMR波谱

[0786] ^{1}H-NMR-波谱

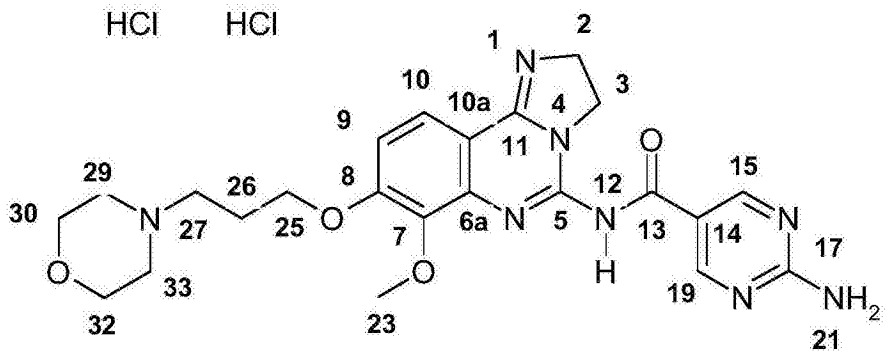
[0787] 仪器和实验参数：

NMR 谱仪	Bruker, model Avance
工作频率	500.13 MHz
溶剂	二甲基亚砜(DMSO-d_6)
内标化合物	四甲基硅烷(TMS)
浓度	3.08 mg/mL 溶液
样品管直径	5 mm
温度	约 25℃

[0788]

技术	傅里叶变换模式
谱宽	20.65 ppm
数字分辨率	0.079 Hz/Pt
脉冲宽度	4.5 μsec，30°脉冲回转角
取数时间	6.34 秒
弛豫时间	0.5 秒
自由感应衰减号	32

[0789] NMR信号归属的结构式

[0790] 

[0791] 化学位移、信号多重性、相对核数：

H-原子(a)	化学位移 δ (ppm)	多重性和 偶合常数(b)	核数 H/分子
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

[0792]

[0793] a) 标号参见用于归属NMR-信号的结构式

[0794] b) S=单峰 bS=宽单峰 D=双峰

[0795] T=三重峰 M=多重峰

[0796] 化合物A的^{1}H-NMR波谱在图10中给出。

[0797] ^{13}C-NMR-波谱

[0798] 仪器和实验参数：

NMR 谱仪	Bruker, model Avance
工作频率	125.76 MHz
溶剂	二甲基亚砜-d_6 (DMSO)
内标化合物	四甲基硅烷(TMS)
浓度	37.2 mg/mL 溶液
样品管直径	5 mm
温度	约 27°C

[0799]

技术	傅里叶变换模式
谱宽	240.95 ppm
数字分辨率	0.4624 Hz/Pt
脉冲宽度	11.0 μsec，90°脉冲回转角
取数时间	1.08 秒
弛豫时间	4 秒
自由感应衰减号	256

[0800] 化学位移、信号多重性、相对核数：

C-原子(a)	化学位移 δ (ppm)	多重性和偶合常数(b)	核数 C/分子
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

[0801]

[0802]

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

[0803] a)标号参见用于归属NMR-信号的结构式

[0804] b)S=单峰(C) D=双峰(CH) T=三重峰(CH_2) Q=四重峰(CH_3)

[0805] 化合物A的^{13}C-NMR波谱在图11和图12中给出。

[0806] 质谱

[0807] 仪器参数

[0808] 质谱仪 Waters ZQ

[0809] 离子化模式 ESI(电喷雾-离子化)

[0810] 溶剂 CH_3CN/H_2O

[0811] 谱图解析

[0812]

质量值(m/z)	相对强度(%)	离子形成
481.2	46	$(M+H)^+$
354.1	5	$(C16H16N703)^+$
261.7	26	$(M+2H+CH_3CN)^{+2}$
241.2	100	$(M+2H)^{+2}$

[0813] 化合物A的质谱在图13中给出。相对峰强度参照谱图

[0814] 元素分析

[0815] 由Bayer Industry Services,Leverkusen,Germany进行元素分析。

[0816] 结果

[0817]

元素	测量值[%]	计算值[%]	计算值 包含 7.0 %的水[%]	差别
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
总计	102.3	100.1	100.0	-

[0818] 元素分析与含7%水的化合物A相一致。

[0819] 制备化合物“A”的其它方法

[0820] 向366g式(I)化合物在1015g水中的悬浮液中加入183g盐酸水溶液(32%),同时保

持温度为20℃(+-2℃),直到达到pH=3-4。将所得的混合物在室温下搅拌多于10分钟。过滤并用另外82g水洗涤滤饼。使用盐酸水溶液(32%)将滤液pH调节至1.8-2.0。将混合物在室温下搅拌10分钟,加入146g乙醇(100%),并且再搅拌10分钟。加入1g晶种,然后在5小时内加入1592g乙醇。所得的物质通过过滤移除,用水-乙醇混合物洗涤,并且在真空中干燥,得到410g(97%)的化合物A,依照HPLC的纯度>99%。

[0821] 化合物A在24种乳腺癌细胞系中的分子谱分析(molecular profiling)表明带有PIK3CA突变和/或HER2表达的肿瘤细胞对化合物A极度敏感,平均IC_{50}值分别为17nM(n=7)和19nM(n=8)。与此相反,野生型PIK3CA和HER2阴性乳腺癌细胞对化合物A相对不敏感或耐受,平均IC_{50}值为773nM(高于约40倍)。使用一组代表差别受体表达状态和基因改变的PIK3CA和PTEN的乳腺癌细胞系,研究化合物A的抗增殖和凋亡作用。就凋亡诱导而言,化合物A在PIK3CA突变株和/或HER2阳性乳腺癌细胞(如BT20、BT474)中表现强活性。

[0822] 然后,识别了负责化合物A调节的凋亡诱导敏感和/或耐受的分子特征。发现是Bcl-2的表达而不是Mcl-1或存活决定了对凋亡的敏感性。从而,缺乏Bcl-2表达的肿瘤细胞(如KPL-4、BT-474和BT-20)(甚至在BT-20细胞中存在高水平的EGFR和磷酸-ERK的情况下)在暴露于化合物A后立即凋亡。另一方面,尽管化合物A具有强效的抗增殖活性(个位数nM IC_{50}),但表达高水平Bcl-2的细胞(如T47D($PIK3CA^{mut}$))对于化合物A诱导的凋亡耐受。化合物A与ABT-737(Bcl-2的抑制剂,使T47D细胞对凋亡敏感)的组合进一步支持了在Bcl-2阳性乳腺癌中同时抑制PI3K和Bcl-2可协同地增强肿瘤杀灭作用的假设。

[0823] 另一方面,$PTEN^{null}$、$EGFR^{high}$和Bcl-2阴性的MDA-MB-468肿瘤细胞不仅对由化合物A引起的增殖抑制不敏感,而且对由化合物A引起的凋亡诱导耐受。通过雷帕霉素抑制mTORC1和/或通过Rictor下调(knockdown)抑制mTORC2使MDA-MB468细胞对于化合物A的增殖抑制和诱导凋亡敏感。

[0824] 总之,化合物A对于在不存在Bcl-2的情况下在表达HER2和/或PIK3CA突变的乳腺癌细胞中诱导凋亡是极度有效的。化合物A与抗Bcl药物或mTOR抑制剂的组合可能分别是在Bcl-2阳性肿瘤或EGFR表达/$PTEN^{null}$乳腺肿瘤中实现肿瘤应答的有前景的途径。对于研发治疗乳腺癌分子亚型的个性化疗法,这些发现提供了理论基础。

[0825] 图1展示了在乳腺癌细胞系的增殖测定和遗传状态中,化合物A的IC_{50}的相互关系。

[0826] 图2展示了化合物A的细胞生长抑制动力学。使用Xcelligence技术(Roche,德国)来监测化合物A治疗后在肿瘤细胞生长上的作用。每15分钟检测细胞指数(CI)(与贴在平板底部的细胞数相关)(Giordano C,Masi A,Pizzini A,Sansone A,Consalvi V,Chiaraluce R,Lucente G.Synthesis and activity of fibrillogenesis peptide inhibitors related to the17-21beta-amyloid sequence.Eur J Med Chem.2009;44:179-189),持续80小时的治疗周期。将CI对于处理的时间点标准化(在24小时时,CI=1)。

[0827] 图3展示了在所示时间点,通过使用GAPDH作为内部蛋白对照的蛋白质印迹分析所研究的,在BT-20、BT-474、ZR-75-1、T47D和MDA-MB468细胞中的化合物A诱导的PARP裂解。

[0828] 图4展示了在未处理细胞中研究的Bcl家族的促存活分子(A)。将细胞溶解,并且进行蛋白质印迹分析,以检测Bcl-2、Mcl-1和存活素(survivin)。使用GAPDH作为内部蛋白对照。

[0829] 图5展示了化合物A和ABT-737对T47D细胞中的Caspase3和7诱导的组合效果的定

量分析(C)。通过Caspase-Glo ®3/7(Promega,美国)研究并且通过软件Analyze5(Bayer HealthCare,德国)分析化合物A和ABT-737作为单一药物以及以组合形式的凋亡诱导。通过等效线图解法以及基于Chou记载的(Chou等人,2006)式子的组合指数来描述组合效果。组合指数<1、=1以及>1分别表明协同、加和以及拮抗作用。

[0830] 图6展示用慢病毒属(Lentivirus)转染的MDA-MB-468细胞表达对抗Rictor的shRNA。通过蛋白质印迹分析评价该细胞表达mTORC2组分Rictor(A)。通过化合物A处理与抑制mTORC1或mTORC2的组合诱导PARP裂解(B)。将shControl和shRictor MDA-MB468细胞用所示药物处理48小时,并且分析PARP的裂解。使用GAPDH作为内部蛋白对照。

[0831] 对照物质

[0832] 使用从Sigma(St Louis,MO,USA)获得的雷帕霉素作为参比抑制剂。从Selleck Chemicals(Houston,TX,USA)获得ABT-737。

[0833] 总之,化合物A对于在不存在Bcl-2的情况下在表达HER2和/或PIK3CA突变的乳腺癌细胞中诱导凋亡是极度有效的。化合物A与抗Bcl药物或mTOR抑制剂的组合应分别为在Bcl-2阳性肿瘤或EGFR表达/PTEN^{null}乳腺肿瘤中实现肿瘤应答提供了有前景的途径。对于研发治疗乳腺癌分子亚型的个性化疗法,这些发现提供了理论基础。

[0834] 因此,如上所提到的,本发明涉及在Bcl表达、HER家族表达和/或活化、PIK3CA信号转导和/或PTEN缺失的修饰中涉及的生物标志用于预测癌症(如乳腺癌,特别是炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌)患者对如本文所定义的2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物的敏感性和/或耐受性从而提供如本文所定义的基于理论的协同组合以克服耐受性的用途。

[0835] 根据一个实施方案,本发明涉及在Bcl表达、HER家族表达和/或活化、PIK3CA信号转导和/或PTEN缺失的修饰中涉及的生物标志用于预测癌症(如乳腺癌,特别是炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Her2受体阳性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌)患者对如本文所定义的2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物的敏感性和/或耐受性从而提供如本文所定义的基于理论的协同组合以克服耐受性(患者分层)的用途。

[0836] 根据一个实施方案,本发明涉及测定Bcl表达、HER家族表达和/或活化、PIK3CA信号转导和/或PTEN缺失中的一种或多种的组分水平的方法,其中:

[0837] -在所述Bcl表达中,所述组分为如Bcl,

[0838] -在所述HER家族表达和/或活化、PIK3CA信号转导中,所述组分为如EGF-R,并且

[0839] -在所述PTEN缺失中,所述组分为如PTEN。

[0840] 此外,如上所提到,本发明涉及以下的组合:

[0841] a)如上所定义的2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体;或者包含这样的化合物或其生理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体的药物组合物;

[0842] 以及

[0843] b)如上所定义的一种或多种其它活性剂,特别是选自抗血管生成药、抗过增生药、抗炎药、镇痛药、免疫调节药、利尿药、抗心律失常药、抗高胆固醇药、抗血脂异常药、抗糖尿病药或抗病毒药的活性剂,更特别是一种或多种选自以下的其它活性剂:

[0844] -Bcl抑制剂,如ABT-737、ABT-263(Navitoclax)、EM20-25、YC137、GX-015-070(奥

巴克拉)、替曲卡星A、UCB-1350883、AT-101((-)-棉酚)、SPC-2004(贝拉诺生)、IG-105、WL-276、BI-97C1、I-VRL(Immunovivorelbine)、DATS(大蒜新素)、CNDO-103(阿朴棉子酚)、D-G-3139(根纳三思)、Evotec、PIB-1402、EU-517;

[0845] -Bcl结合肽;

[0846] -Bcl siRNA,如PNT-2258;

[0847] -反义寡核苷酸,如BclKlex;以及

[0848] -mTOR途径抑制剂,如雷帕霉素或雷帕霉素类似物,例如雷帕霉素(西罗莫司)、依维莫司(RAD-001,Afinitor)、唑罗莫司(ABT-578,Endeavor)、替西罗莫司(CCI-779,驮瑞塞尔)、地磷莫司(AP-23576,MK-8669)、TAFA-93;或者mTOR激酶抑制剂,如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。

[0849] 根据本发明的任意上述方面或其实施方案的具体实施方案,所述乳腺癌是炎性乳腺癌。

[0850] 根据本发明的任意上述方面或其实施方案的具体实施方案,所述乳腺癌是三阴性乳腺癌。

[0851] 根据本发明的任意上述方面或其实施方案的具体实施方案,所述乳腺癌是Her2受体阳性乳腺癌。

[0852] 根据本发明的任意上述方面或其实施方案的具体实施方案,所述乳腺癌是激素受体阳性乳腺癌。

[0853] 参考文献:

[0854] 1.Abbosh,P.H.;Nephew,K.P.Multiple signaling pathways converge on b-catenin in thyroid cancer.Thyroid2005,15,551-561.

[0855] 2.Ali,I.U.;Schriml,L.M.;Dean,M.Mutational spectra of PTEN/MMAC1gene:a tumor suppressor with lipid phosphatase activity.J.Natl.Cancer Inst.1999,91,1922-1932.

[0856] 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.

[0857] 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.

[0858] 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.

[0859] 6.Bénistant,C.;Chapuis,H.;Roche,S.A specific function for phosphatidylinositol3-kinase a(p85a-p110a)in cell survival and for phosphatidylinositol3-kinase b(p85a-p110b)in de novo DNA synthesis of human colon carcinoma cells.Oncogene2000,19,5083-5090.

[0860] 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.

[0861] 8.Brown,R.A.;Shepherd,P.R.Growth factor regulation of the novel class II phosphoinositide3-kinases.Biochem.Soc.Trans.2001,29,535-537.

[0862] 9.Brunet,A.;Bonni,A.;Zigmond,M.J.;Lin,M.Z.;Juo,P.;Hu,L.S.;Anderson,M.J.;Arden,K.C.;Blenis,J.;Greenberg,M.E.Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor.Cell 1999,96,857-868.

[0863] 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.Cancer2003,104,318-327.

[0864] 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.

[0865] 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-9by phosphorylation.Science1998,282,1318-1321.

[0866] 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 Agents2005,5,575-589.

[0867] 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.

[0868] 15.Cross,D.A.E.;Alessi,D.R.;Cohen,P.;Andjelkovich,M.;Hemmings,B.A.Inhibition of glycogen synthase kinase-3by insulin mediated by protein kinase B.Nature1995,378,785-9.

[0869] 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.Cancer2006,6,184-192.

[0870] 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.

[0871] 18.del Peso,L.;González-Garcia,M.;Page,C.;Herrera,R.;Nunez,G.Interleukin-3-induced phosphorylation of BAD through the protein kinase Akt.Science1997,278,687-689.

[0872] 19.Diehl,J.A.;Cheng,M.;Roussel,M.F.;Sherr,C.J.Glycogen synthase kinase-3b regulates cyclin D1proteolysis and subcellular localization.Genes Dev.1998,12,3499-3511.

[0873] 20.Dijkers,P.F.;Medema,R.H.;Lammers,J.-W.J.;Koenderman,L.;Coffer,P.J.Expression of the pro-apoptotic Bcl-2family member Bim is regulated by the Forkhead transcription factor FKHR-L1.Curr.Biol.2000,10,1201-1204.

[0874] 21.Domin,J.;Waterfield,M.D.Using structure to define the function of phosphoinositide3-kinase family members.FEBS Lett.1997,410,91-95.

[0875] 22.Downes,C.P.;Gray,A.;Lucocq,J.M.Probing phosphoinositide functions in signaling and membrane trafficking.Trends Cell Biol.2005,15,259-268.

[0876] 23.Figueroa,C.;Tarras,S.;Taylor,J.;Vojtek,A.B.Akt2negatively regulates assembly of the POSH-MLK-JNK signaling complex.J.Biol.Chem.2003,278,47922-47927.

[0877] 24.Fleming,I.N.;Gray,A.;Downes,C.P.Regulation of the Rac1-specific exchange factor tiam1involves both phosphoinositide 3-kinase-dependent and-independent components.Biochem.J.2000,351,173-182.

[0878] 25.Funaki,M.;Katagiri,H.;Inukai,K.;Kikuchi,M.;Asano,T.Structure and function of phosphatidylinositol-3,4kinase.Cell.Signal.2000,12,135-142.

[0879] 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.

[0880] 27.Gershtein,E.S.;Shatskaya,V.A.;Ermilova,V.D.;Kushlinsky,N.E.;Krasil'nikov,M.A.Phosphatidylinositol3-kinase expression in human breast cancer.Clin.Chim.Acta1999,287,59-67.

[0881] 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.

[0882] 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.

[0883] 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.

[0884] 31.Hartmann,C.;Bartels,G.;Gehlhaar,C.;Holtkamp,N.;von Deimling,A.PIK3CA mutations in glioblastoma multiforme.Acta Neuropathol.2005,109,639-642.

[0885] 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.

[0886] 33.Hodgkinson,C.P.;Sale,E.M.;Sale,G.J.Characterization of PDK2activity against Protein Kinase B gamma.Biochemistry2002,41,10351-10359.

[0887] 34.Hresko,R.C.;Murata,H.;Mueckler,M.Phosphoinositide-dependent Kinase-2is a distinct protein kinase enriched in a novel cytoskeletal fraction associated with adipocyte plasma membranes.J.Biol.Chem.2003,278,21615-21622.

[0888] 35.Huang,C.;Ma,W.-Y.;Dong,Z.Requirement for phosphatidylinositol3-kinase in epidermal growth factor-induced AP-1transactivation and transformation in JB6P+cells.Mol.Cell.Biol.1996,16,6427-6435.

[0889] 36.Hupp,T.R.;Lane,D.P.;Ball,K.L.Strategies for manipulating the p53pathway in the treatment of human cancer.Biochem.J.2000,352,1-17.

[0890] 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.

[0891] 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.

[0892] 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.BrainPathol.1999,9,469-479.

[0893] 40.Itoh,T.;Takenawa,T.Phosphoinositide-binding domains.Functional units for temporal and spatial regulation of intracellular signaling.Cell.Signal.2002,14,733-743.

[0894] 41.Janssen,J.W.G.;Schleithoff,L.;Bartram,C.R.;Schulz,A.S.An oncogenic fusion product of the phosphatidylinositol3-kinase p85b subunit and HUMORF8,a putative deubiquitinating enzyme.Oncogene1998,16,1767-1772.

[0895] 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 phosphoinositide3-kinase.EMBO J.1998,17,743-753.

[0896] 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 phosphatidylinositol3-kinase in a Hodgkin's lymphoma-derived cell line(CO)

.Leukemia2002,16,894-901.

[0897] 44.Kang,S.;Bader,A.G.;Vogt,P.K.Phosphatidylinositol3-kinase mutations identified in human cancer are oncogenic.Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.2005,102,802-807.

[0898] 45.Kang,S.;Denley,A.;Vanhaesebroeck,B.;Vogt,P.K.Oncogenic transformation induced by the p110b,-g,and-d isoforms of class I phosphoinositide3-kinase.Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.2006,103,1289-1294.

[0899] 46.Katso,R.;Okkenhaug,K.;Ahmadi,K.;White,S.;Timms,J.;Waterfield,M.D.Cellular function of phosphoinositide3-kinases:implicationsfor development,immunity,homeostasis,and cancer.Annu.Rev.Cell Dev.Biol.2001,17,615-675.

[0900] 47.Kim,A.H.;Khursigara,G.;Sun,X.;Franke,T.F.;Chao,M.V.Akt phosphorylates and negatively regulates apoptosis signal-regulating kinase1.Mol.Cell.Biol.2001,21,893-901.

[0901] 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.

[0902] 49.Klippel,A.;Kavanaugh,W.M.;Pot,D.;Williams,L.T.A specific product of phosphatidylinositol3-kinase directly activates the protein kinase Akt through its pleckstrin homology domain.Mol.Cell.Biol.1997,17,338-44.

[0903] 50.Kodaki,T.;Woscholski,R.;Hallberg,B.;Rodriguez-Viciana,P.;Downward,J.;Parker,P.J.The activation of phosphatidylinositol3-kinase by Ras.Curr.Biol.1994,4,798-806.

[0904] 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.Nature1999,398,630-634.

[0905] 52.Lee,J.T.,Jr.;Steelman,L.S.;McCubrey,J.A.Phosphatidylinositol 3'-Kinase Activation Leads to Multidrug Resistance Protein-1Expression and Subsequent Chemoresistance in Advanced Prostate Cancer Cells.Cancer Res.2004,64,8397-8404.

[0906] 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.Oncogene2005,24,1477-1480.

[0907] 54.Lemmon,M.A.Phosphoinositide recognition domains.Traffic2003,4,201-213.

[0908] 55.Levine,D.A.;Bogomolniy,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.

[0909] 56.Li,J.;Yen,C.;Liaw,D.;Podsypanina,K.;Bose,S.;Wang,S.I.;Puc,J.;

Miliaresis,C.;Rodgers,L.;McCombie,R.;Bigner,S.H.;Giovanella,B.C.;Ittmann,M.;Tycko,B.;Hibshoosh,H.;Wigler,M.H.;Parsons,R.PTEN,a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain,breast,and prostate cancer.Science1997,275,1943-1947.

[0910] 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 Cancer2005,5,29.

[0911] 58.Liao,Y.;Hung,M.-C.Regulation of the activity of p38mitogen-activated protein kinase by Akt in cancer and adenoviral protein E1A-mediated sensitization to apoptosis.Mol.Cell.Biol.2003,23,6836-6848.

[0912] 59.Lopez-Ilasaca,M.;Li,W.;Uren,A.;Yu,J.-c.;Kazlauskas,A.;Gutkind,J.S.;Heidaran,M.A.Requirement of phosphatidylinositol-3kinase for activation of JNK/SAPKs by PDGF.Biochem.Biophys.Res.Commun.1997,232,273-277.

[0913] 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.Oncogene2000,19,2739-2744.

[0914] 61.Mayo,L.D.;Dixon,J.E.;Durden,D.L.;Tonks,N.K.;Donner,D.B.PTEN protects p53from Mdm2and sensitizes cancer cells to chemotherapy.J.Biol.Chem.2002,277,5484-5489.

[0915] 62.Momand,J.;Wu,H.-H.;Dasgupta,G.MDM2-master regulator of the p53tumor suppressor protein.Gene2000,242,15-29.

[0916] 63.Motti,M.L.;De Marco,C.;Califano,D.;Fusco,A.;Viglietto,G.Akt-dependent T198phosphorylation of cyclin-dependent kinase inhibitor p27kip1in breast cancer.Cell Cycle2004,3,1074-1080.

[0917] 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.

[0918] 65.Nagata,Y.;Lan,K.-H.;Zhou,X.;Tan,M.;Esteva,F.J.;Sahin,A.A.;Klos,K.S.;Li,P.;Monia,B.P.;Nguyen,N.T.;Hortobagyi,G.N.;Hung,M.-C.;Yu,D.PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab,and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients.Cancer Cell2004,6,117-127.

[0919] 66.Naito,A.T.;Akazawa,H.;Takano,H.;Minamino,T.;Nagai,T.;Aburatani,H.;Komuro,I.Phosphatidylinositol3-Kinase-Akt Pathway Plays a Critical Role in Early Cardiomyogenesis by Regulating Canonical Wnt Signaling.Circ.Res.2005,97,144-151.

[0920] 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.

[0921] 68.Ogawara,Y.;Kishishita,S.;Obata,T.;Isazawa,Y.;Suzuki,T.;Tanaka,K.;Masuyama,N.;Gotoh,Y.Akt enhances Mdm2-mediated ubiquitination and degradation of p53.J.Biol.Chem.2002,277,21843-21850.

[0922] 69.Olson,J.M.;Hallahan,A.R.p38MAP kinase:a convergence point in cancer therapy.Trends Mol.Med.2004,10,125-129.

[0923] 70.Osaki,M.;Oshimura,M.;Ito,H.PI3K-Akt pathway:Its functions and alterations in human cancer.Apoptosis2004,9,667-676.

[0924] 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.

[0925] 72.Pendaries,C.;Tronchere,H.;Plantavid,M.;Payrastre,B.Phosphoinositide signaling disorders in human diseases.FEBS Lett.2003,546,25-31.

[0926] 73.Phillips,W.A.;St.Clair,F.;Munday,A.D.;Thomas,R.J.S.;Mitchell,C.A.Increased levels of phosphatidylinositol3-kinase activity in colorectal tumors.Cancer1998,83,41-47.

[0927] 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 phosphatidylinositol3'-kinase p85a gene is an oncogene in human ovarian and colon tumors.Cancer Res.2001,61,7426-7429.

[0928] 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.

[0929] 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.

[0930] 77.Rahimi,N.;Tremblay,E.;Elliott,B.Phosphatidylinositol3-kinase activity is required for hepatocyte growth factor-induced mitogenic signals in epithelial cells.J.Biol.Chem.1996,271,24850-24855.

[0931] 78.Roche,S.;Downward,J.;Raynal,P.;Courtneidge,S.A.A function for phosphatidylinositol3-kinase b(p85a-p110b)in fibroblasts during mitogenesis:requirement for insulin-and lysophosphatidic acid-mediated signal transduction.Mol.Cell.Biol.1998,18,7119-7129.

[0932] 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.

[0933] 80.Romashkova,J.A.;Makarov,S.S.Nf-kB is a target of Akt in anti-apoptotic PDGF signaling.Nature1999,401,86-90.

[0934] 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.

[0935] 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 Cell2005,7,561-573.

[0936] 83.Samuels,Y.;Ericson,K.Oncogenic PI3K and its role in cancer.Curr.Opin.Oncol.2006,18,77-82.

[0937] 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.Science2004,304,554.

[0938] 85.Scheid,M.P.;Marignani,P.A.;Woodgett,J.R.Multiple phosphoinositide3-kinase-dependent steps in activation of protein kinase B.Mol.Cell.Biol.2002,22,6247-6260.

[0939] 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.

[0940] 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.Oncogene2006,25,1174-1185.

[0941] 88.Sekimoto,T.;Fukumoto,M.;Yoneda,Y.14-3-3suppresses the nuclear localization of threonine157-phosphorylated p27Kip1.EMBO J.2004,23,1934-1942.

[0942] 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 phosphatidylinositol3-OH kinase by CpG hypermethylation in human colorectal carcinoma.Clin.Cancer Res.2002,8,3824-3831.

[0943] 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.

[0944] 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 p85Regulatory Subunit.J.Biol.Chem.2005,280,27850-27855.

[0945] 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.

[0946] 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.Cell1998,95,29-39.

[0947] 94.Stauffer,F.;Holzer,P.;Garcia-Echeverria,C.Blocking the PI3K/PKB pathway in tumor cells.Curr.Med.Chem.Anticancer Agents2005,5,449-462.

[0948] 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 chromosome10q23.3that is mutated in multiple advanced cancers.Nat.Genet.1997,15,356-362.

[0949] 96.Stein,R.C.;Waterfield,M.D.PI3-kinase inhibition:a target for drug development?Mol.Med.Today2000,6,347-358.

[0950] 97.Stephens,L.;Williams,R.;Hawkins,P.Phosphoinositide3-kinases as drug targets in cancer.Curr.Opin.Pharmacol.2005,5,357-365.

[0951] 98.Su,J.D.;Mayo,L.D.;Donner,D.B.;Durden,D.L.PTEN and Phosphatidylinositol3'-Kinase Inhibitors Up-Regulate p53and Block Tumor-induced Angiogenesis:Evidence for an Effect on the Tumor and Endothelial Compartment.Cancer Res.2003,63,3585-3592.

[0952] 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.

[0953] 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.

[0954] 101.Taylor,V.;Wong,M.;Brandts,C.;Reilly,L.;Dean,N.M.;Cowsert,L.M.;Moodie,S.;Stokoe,D.5'Phospholipid phosphatase SHIP-2causes protein kinase B inactivation and cell cycle arrest in glioblastoma cells.Mol.Cell.Biol.2000,20,6860-6871.

[0955] 102.Toker,A.Phosphoinositides and signal transduction.Cell.Mol.Life Sci.2002,59,761-779.

[0956] 103.Traer,C.J.;Foster,F.M.;Abraham,S.M.;Fry,M.J.Are class II phosphoinositide3-kinases potential targets for anticancer therapies? Bull.Cancer(Paris).2006,93,E53-8.

[0957] 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 of3-phosphorylated inositol lipids.Annu.Rev.Biochem.2001,70,535-602.

[0958] 105.Vanhaesebroeck,B.;Waterfield,M.D.Signaling by Distinct Classes of

Phosphoinositide3-Kinases.Exp.Cell Res.1999,253,239-254.

[0959] 106.Vivanco,I.;Sawyers,C.L.The phosphatidylinositol3-Kinase-AKT pathway in human cancer.Nat.Rev.Cancer2002,2,489-501.

[0960] 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.

[0961] 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.

[0962] 109.Whyte,D.B.;Holbeck,S.L.Correlation of PIK3Ca mutations with gene expression and drug sensitivity in NCI-60cell lines.Biochem.Biophys.Res.Commun.2006,340,469-475.

[0963] 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.

[0964] 111.Workman,P.Inhibiting the phosphoinositide3-kinase pathway for cancer treatment.Biochem.Soc.Trans.2004,32,393-396.

[0965] 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.

[0966] 113.Wymann,M.P.;Sozzani,S.;Altruda,F.;Mantovani,A.;Hirsch,E.Lipids on the move:phosphoinositide3-kinases in leukocyte function.Immunol.Today2000,21,260-264.

[0967] 114.Yap,D.B.;Hsieh,J.K.;Lu,X.Mdm2inhibits the apoptotic function of p53mainly by targeting it for degradation.J.Biol.Chem.2000,275,37296-302.

[0968] 115.Yuan,Z.-q.;Feldman,R.I.;Sussman,G.E.;Coppola,D.;Nicosia,S.V.;Cheng,J.Q.AKT2Inhibition of Cisplatin-induced JNK/p38and Bax Activation by Phosphorylation of ASK1:Implication of AKT2in Chemoresistance.J.Biol.Chem.2003,278,23432-23440.

[0969] 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.Oncogene2004,23,786-794.

[0970] 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.

[0971] 118.Zhou,B.P.;Liao,Y.;Xia,W.;Spohn,B.;Lee,M.-H.;Hung,M.-C.Cytoplasmic localization of p21Cip1/WAF1by Akt-induced phosphorylation in HER-2/neu-overexpressing cells.Nat.Cell Biol.2001,3,245-252.

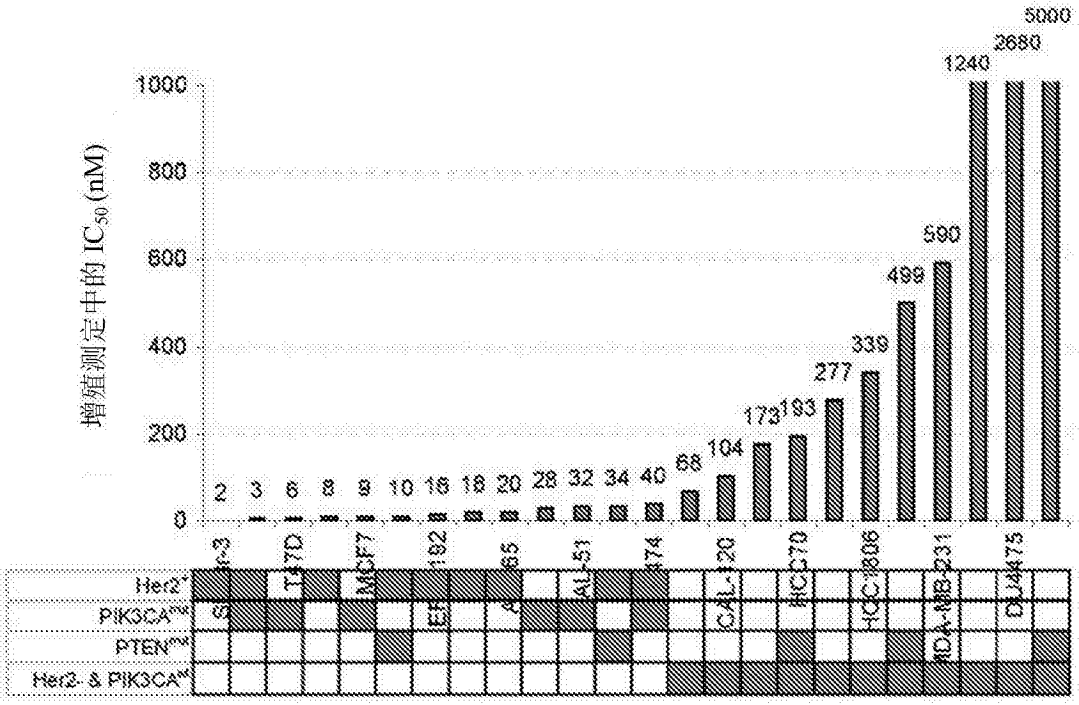

增殖测定中的 IC_{50} (nM)
1000
800
600
400
200
0
2
3
6
8
9
10
16
18
20
28
32
34
40
68
104
173
193
277
339
499
590
1240
2680
5000
T47D
MCF7
CAL-120
HCC70
HCC1806
MDA-MB-231
BJ4475
Her2+
PIK3CA^MT
PTEN^MT
Her2- & PIK3CA^MT

图1

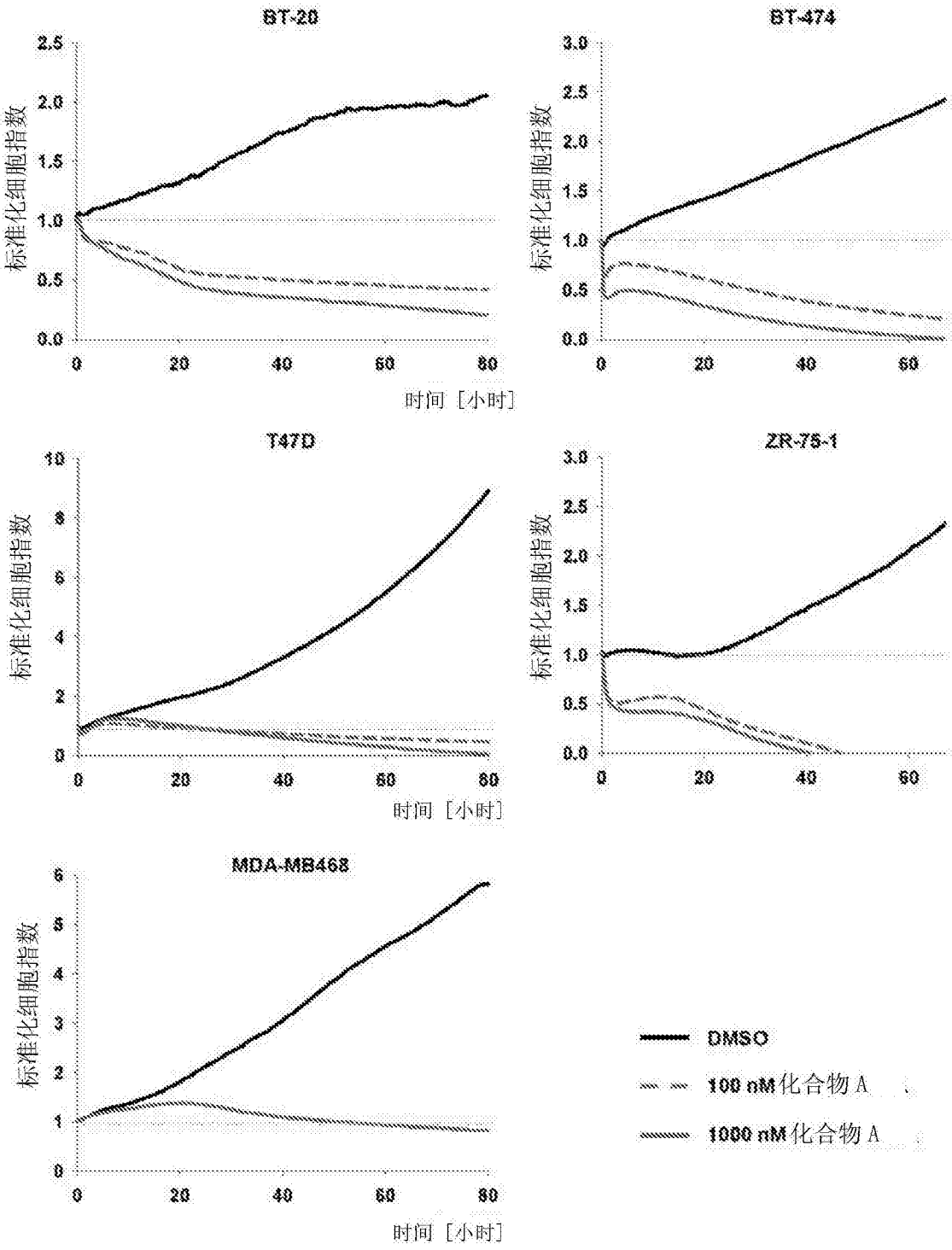

BT-20
BT-474
T47D
ZR-75-1
MDA-MB468
标准化细胞指数
时间［小时］
DMSO
100 nM化合物A
1000 nM化合物A

图2

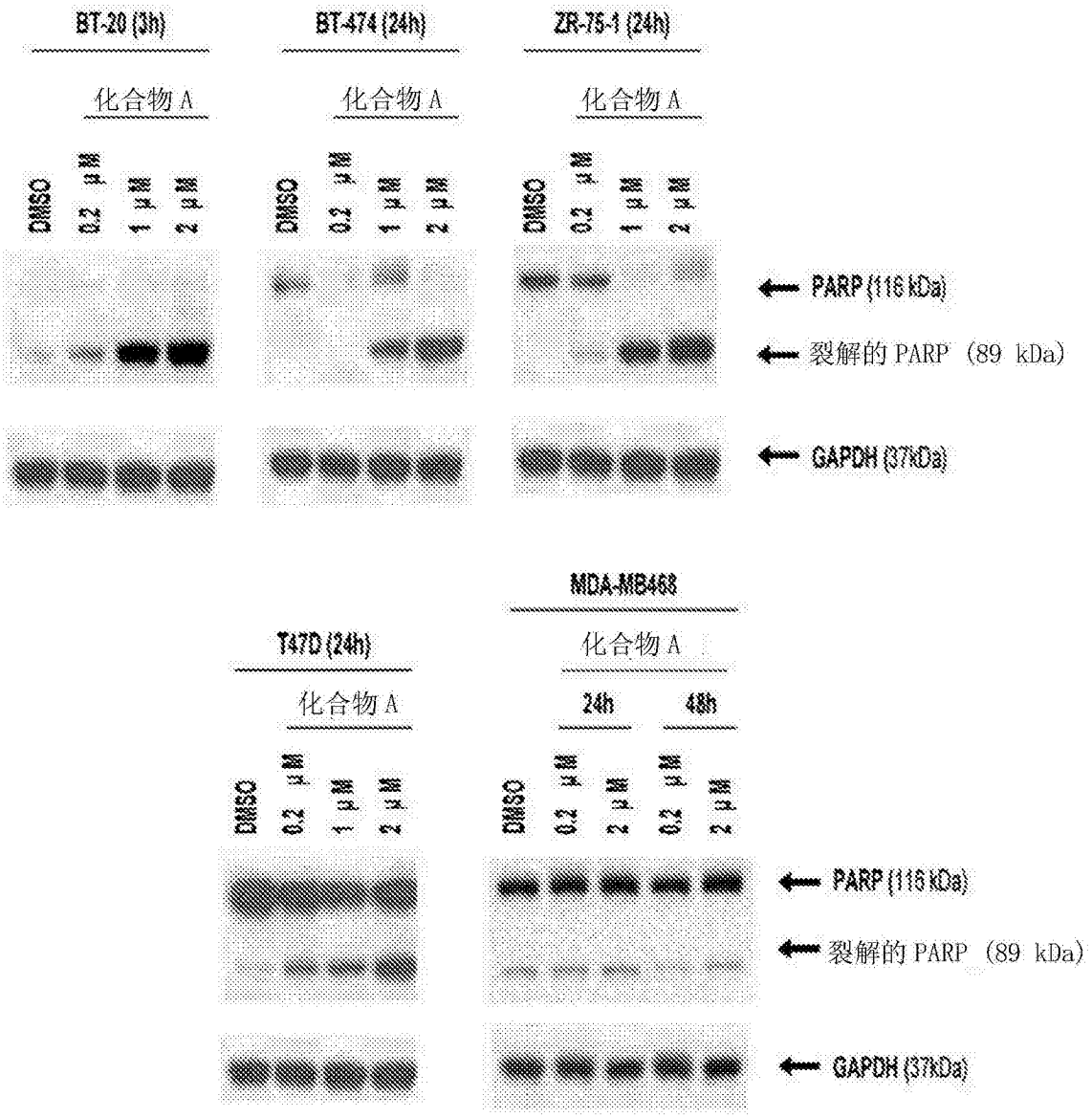

BT-20 (3h)
BT-474 (24h)
ZR-75-1 (24h)
化合物 A
DMSO
0.2 μM
1 μM
2 μM
PARP (116 kDa)
裂解的 PARP (89 kDa)
GAPDH (37kDa)
T47D (24h)
MDA-MB468
24h
48h

图3

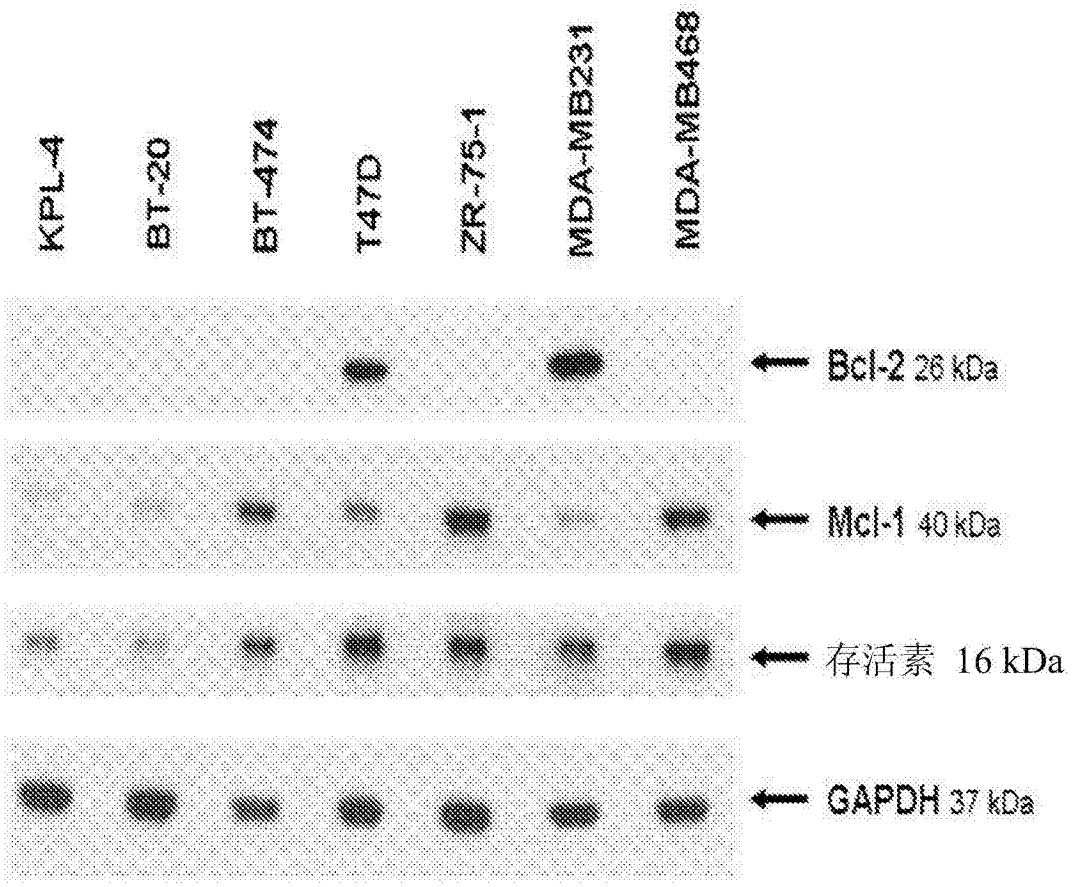

KPL-4
BT-20
BT-474
T47D
ZR-75-1
MDA-MB231
MDA-MB468
Bcl-2 26 kDa
Mcl-1 40 kDa
存活素 16 kDa
GAPDH 37 kDa

图4

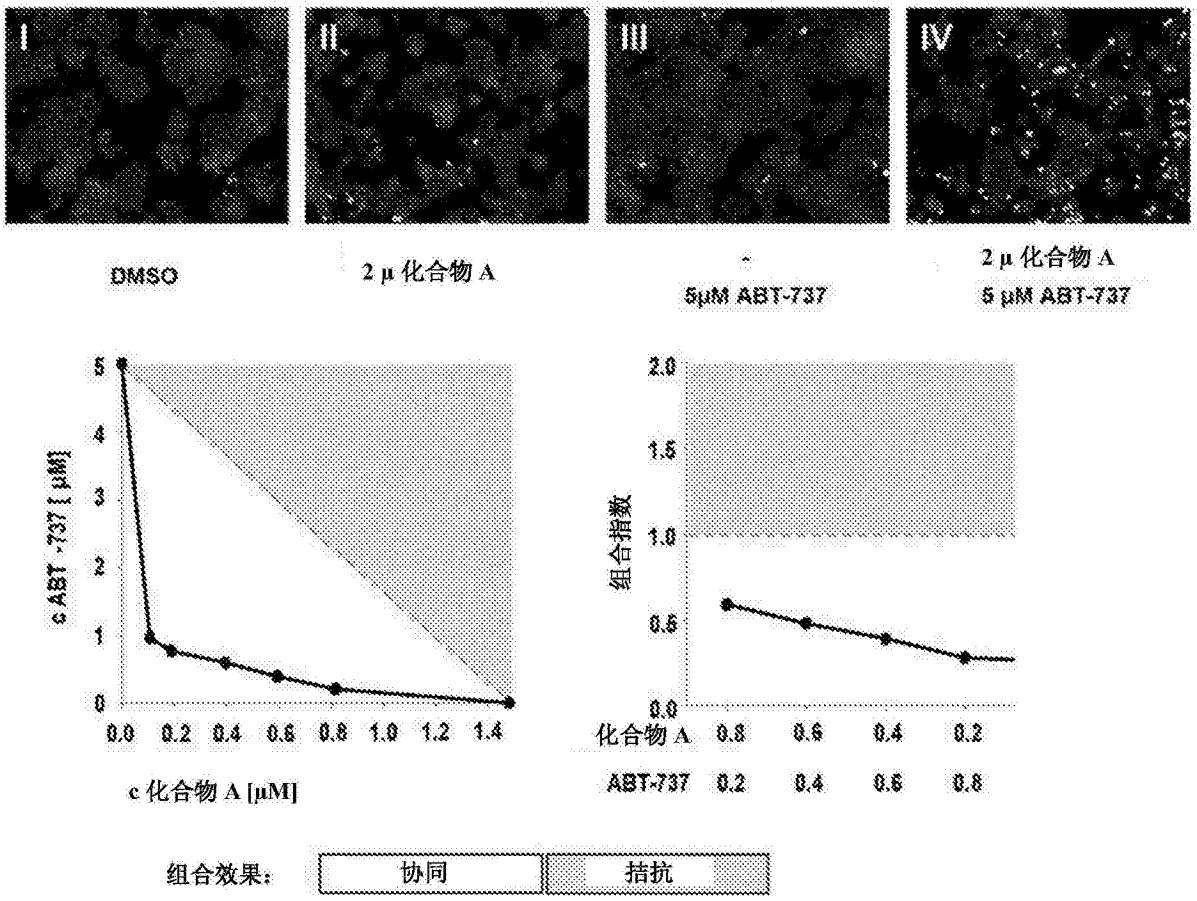

I
II
III
IV
DMSO
2 μ 化合物 A
5μM ABT-737
2 μ 化合物 A
5 μM ABT-737
c ABT -737 [μM]
0
1
2
3
4
5
0.0 0.2 0.4 0.6 0.8 1.0 1.2 1.4
c 化合物 A [μM]
组合指数
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
化合物 A 0.8 0.6 0.4 0.2
ABT-737 0.2 0.4 0.6 0.8
组合效果：
协同
拮抗

图5

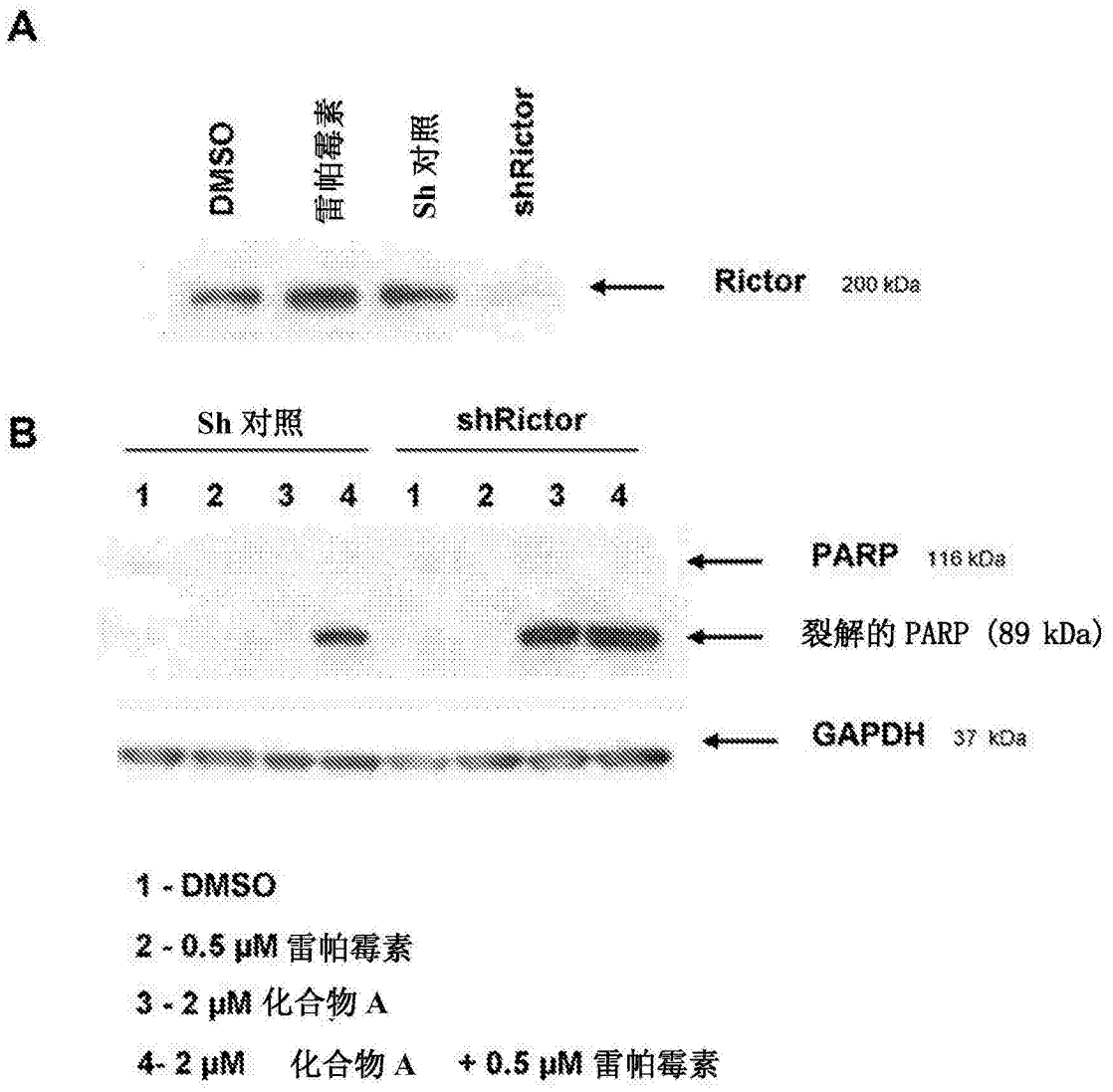


图6

化合物 A 的 IR 光谱

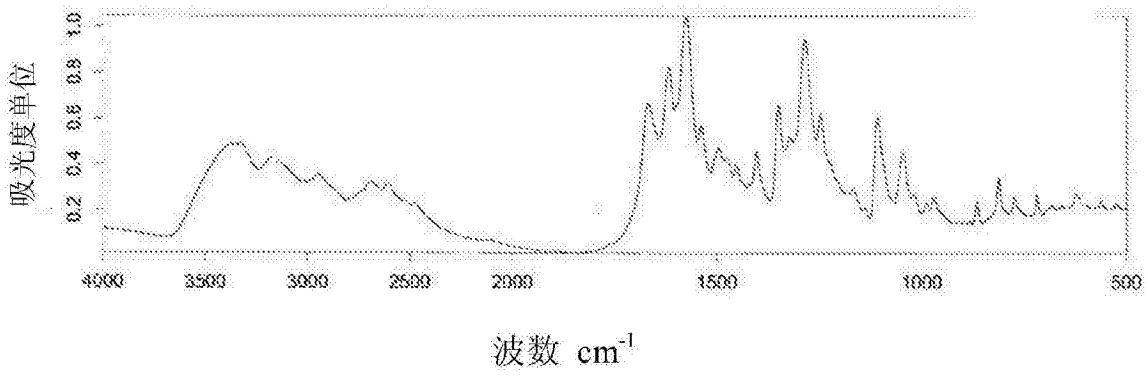


图7

化合物 A 的拉曼光谱

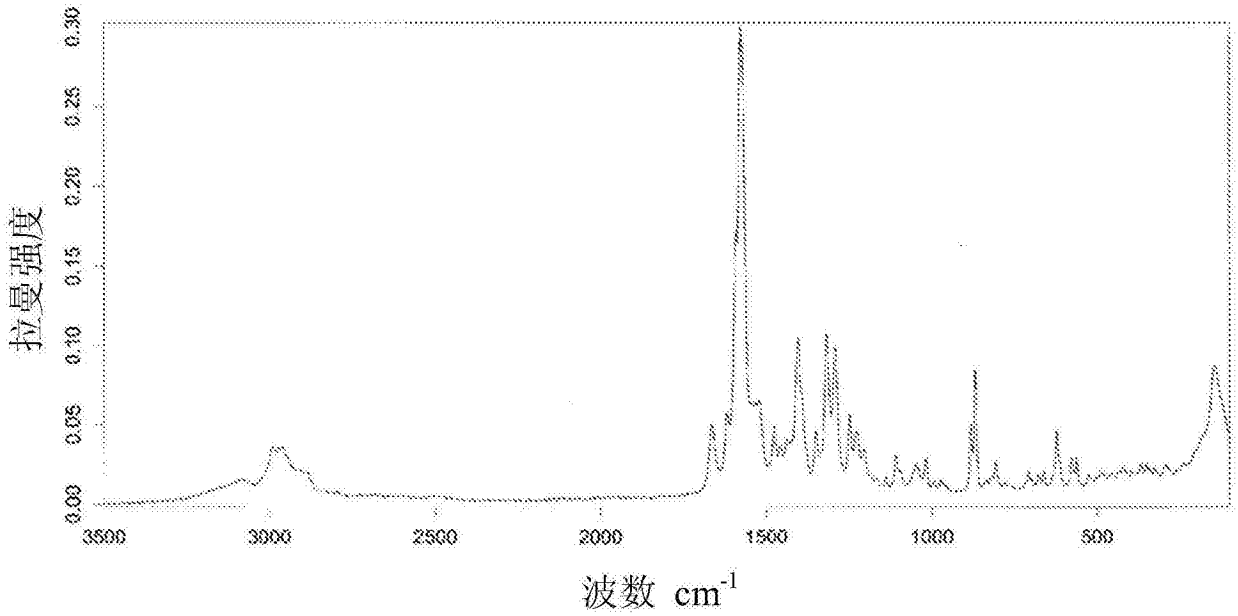


图8

化合物 A 的紫外/可见光谱

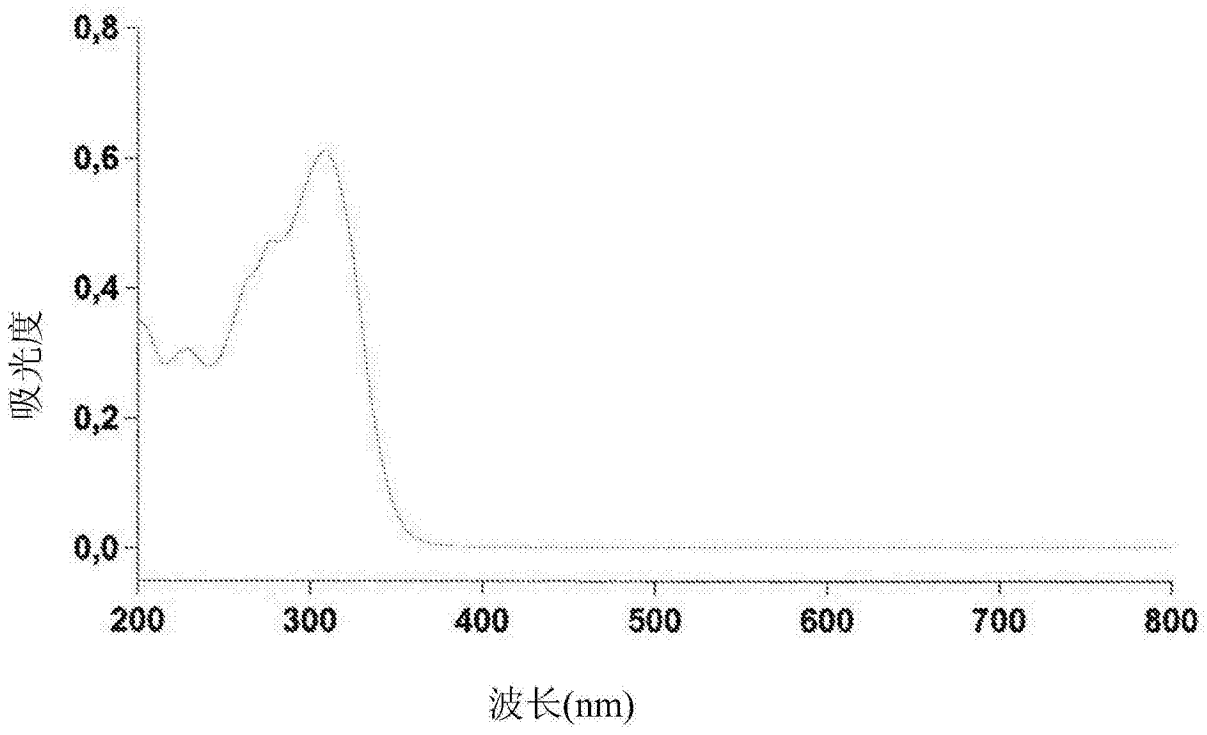
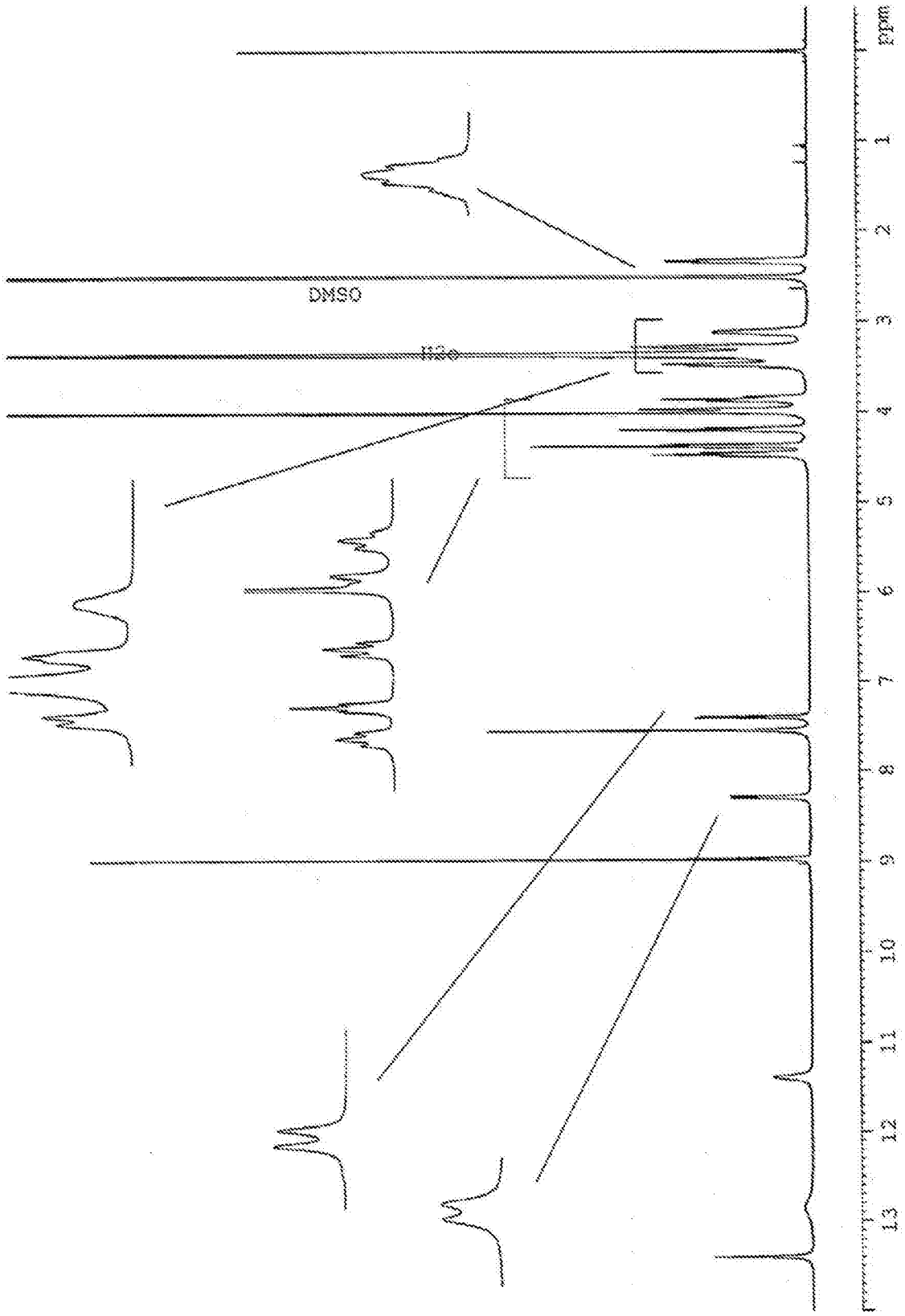
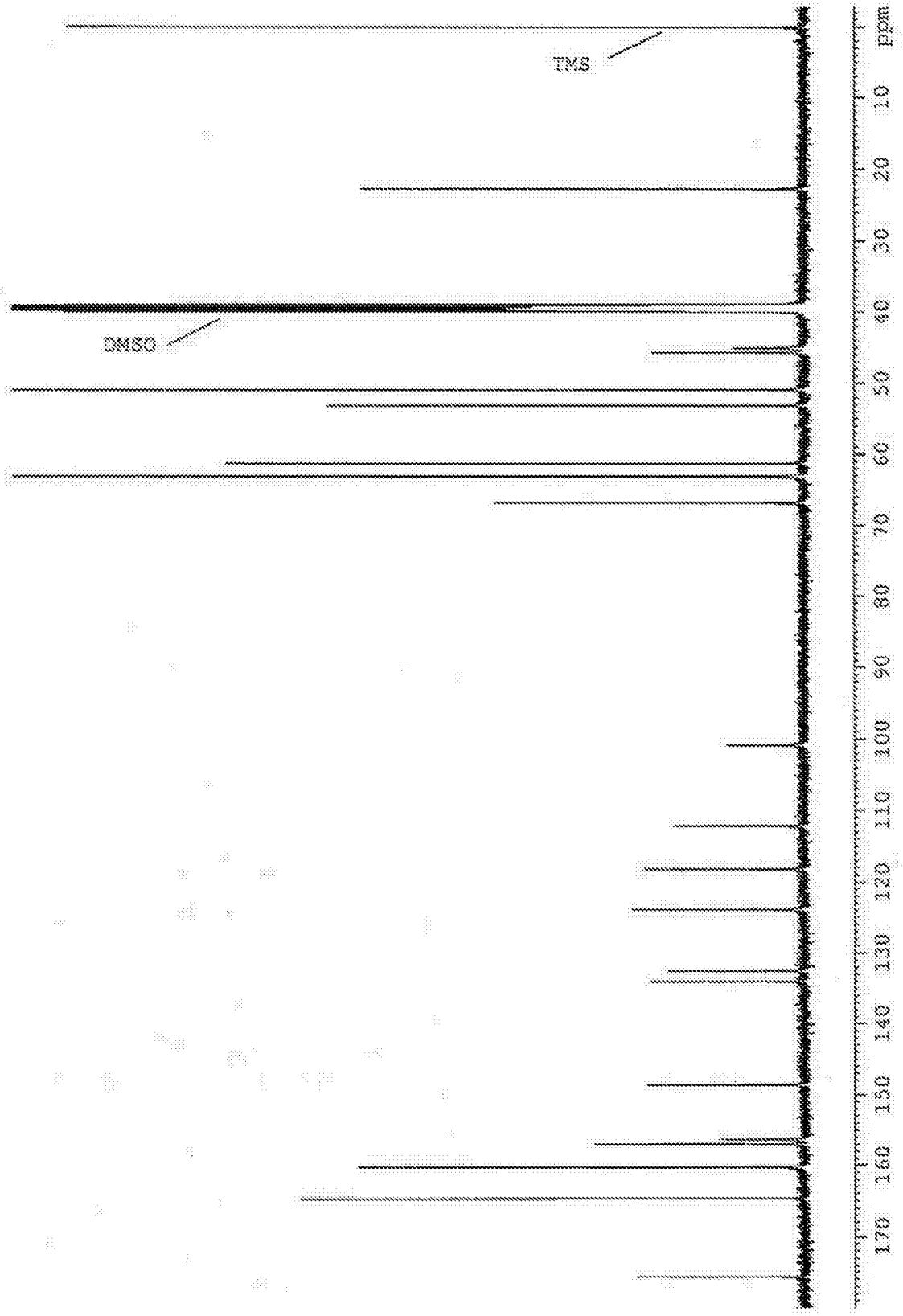


图9



化合物 A 的 ^{1}H-NMR 谱

图10



化合物 A 的 ^{13}C-NMR 谱

图11

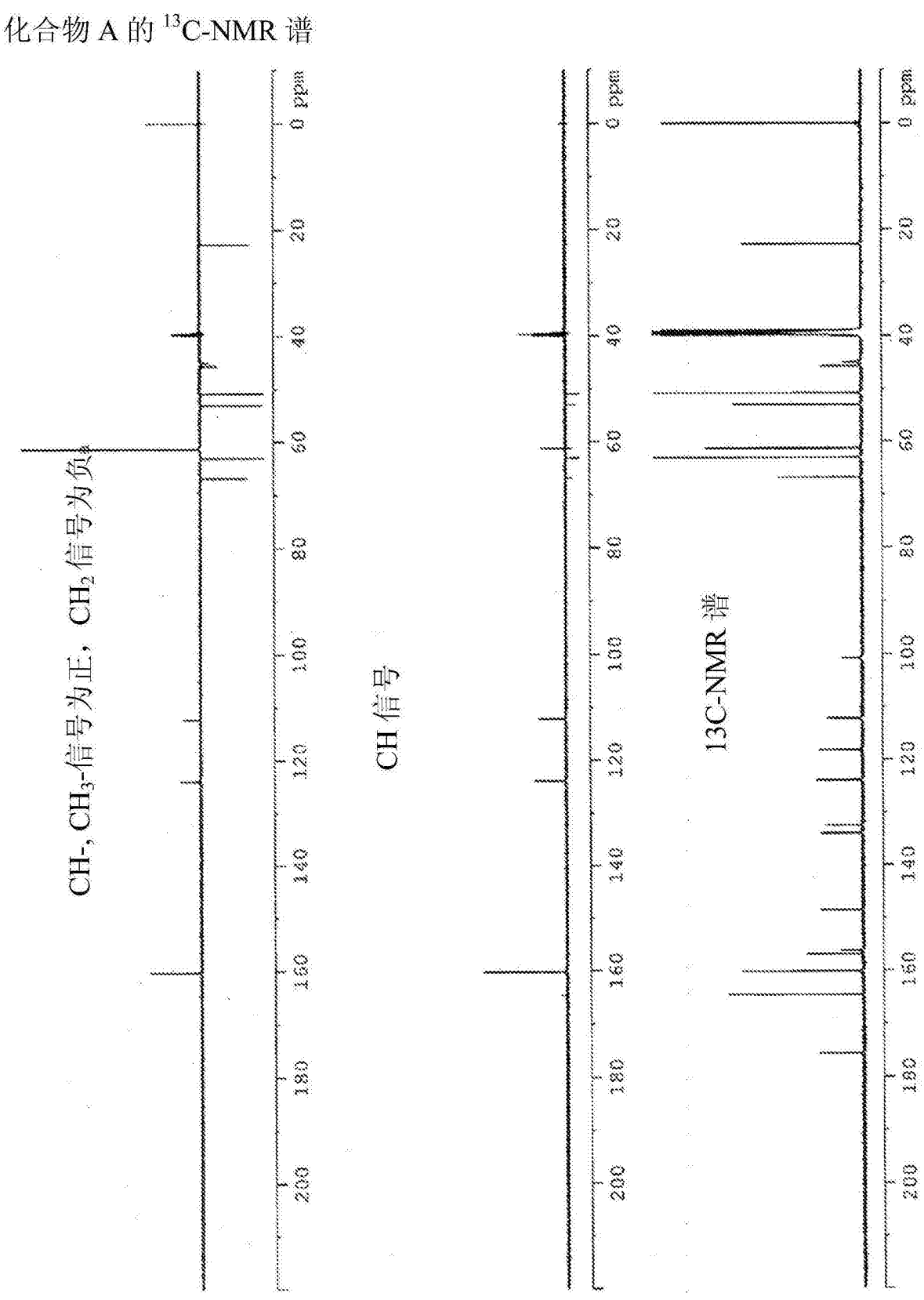

化合物 A 的 13C-NMR 谱
CH-, CH3-信号为正，CH2信号为负
CH 信号
13C-NMR 谱
0 ppm
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200

图12

化合物 A 的质谱

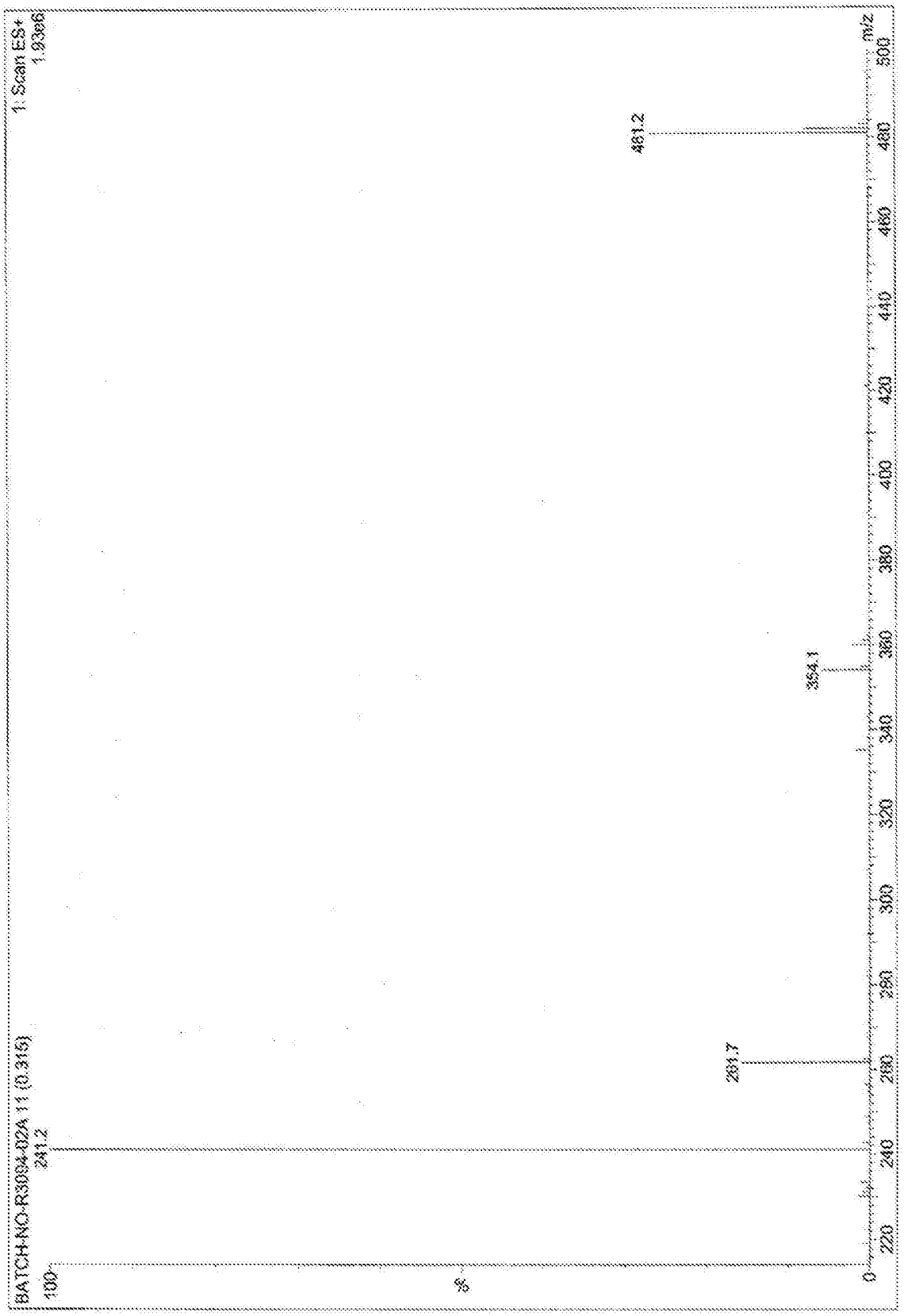

1: Scan ES+
1.93e6
BATCH-NO-R3094-02A 11 (0.316)
100
%
0
220
240
260
280
300
320
340
360
380
400
420
440
460
480
500
m/z
241.2
261.7
354.1
461.2

图13