



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0013850
(43) 공개일자 2018년02월07일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 31/519 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
 A61P 35/00 (2006.01) C12Q 1/68 (2018.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 A61K 31/519 (2013.01)
 A61K 31/5377 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2017-7027607
 (22) 출원일자(국제) 2016년03월07일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2017년09월28일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2016/054728
 (87) 국제공개번호 WO 2016/142313
 국제공개일자 2016년09월15일</p> <p>(30) 우선권주장
 62/130,547 2015년03월09일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 바이엘 파마 악티엔게젤샤프트
 독일 베를린 물레르스트라체 178 (우편번호 :
 데-13353)
 바이엘 헬스케어 파마슈티칼스 인크.
 미국 07981 뉴저지주 워페니 바이엘 블러바드 100</p> <p>(72) 발명자
 리우, 닝슈
 독일 12203 베를린 링스트라체 89아
 페나, 캐롤
 미국 07920 뉴저지주 베스킹 릿지 마운트 에어리
 로드 341
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 양영준, 안철균</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 **치환된 2,3-디히드로이미다조[1,2-C]퀴나졸린의 용도**

(57) 요약

본 발명은 하기에 관한 것이다.

- 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한,
- 단독 활성제로서 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 이를 함유하는 제약 조성물의, 또는 a) 상기 화합물 또는 상기 화합물을 함유하는 제약 조성물 및 b) 하나 이상의 추가적 활성제의 조합물의 용도
- a) 상기 화합물 및 b) 하나 이상의 추가적 활성제의 조합물;
- 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료를 위한 단독 활성제로서 상기 화합물을 함유하는 제약 조성물;
- a) 상기 화합물 및 b) 하나 이상의 추가적 활성제의 조합물을 포함하는 제약 조성물
- 상기 화합물에 대한 암 환자의 감수성 및/또는 내성을 예측하고, 감수성을 증가시키고/거나 내성을 극복하기 위한 근거-기반의 투여량을 제공하기 위한, 종양 억제자 PTEN 또는 FBXW7의 상실인 바이오마커의 용도;
- 종양 억제자 PTEN 또는 FBXW7의 상실을 결정하는 방법;
- PIK3CA, PIK3CB, PIK3CD, PIK3CG, PIK3R1, PIK3R2, PIK3R3, PIK3R4, PIK3R5, FGFR1, FGFR2, FGFR3 및/또는 FGFR4에서의 교란을 결정하는 방법.

(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C12Q 1/6886 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

C12Q 2600/106 (2013.01)

C12Q 2600/158 (2013.01)

(72) 발명자

제퍼스, 마이클

미국 07450 뉴저지주 릿지우드 엔. 월넛 스트리트
162

겐프레세, 이자벨레

독일 10627 베를린 빈트샤이트스트라쎄 30

명세서

청구범위

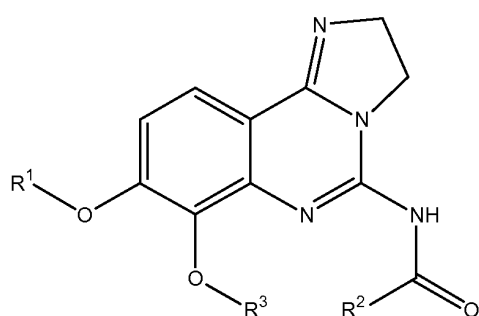
청구항 1

자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한,

단독 활성제로서, 하기 화학식 I의 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체,

또는 상기 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체를 함유하는 제약 조성물의 용도.

<화학식 I>



여기서

R^1 은 $-(CH_2)_n-(CHR^4)-(CH_2)_m-N(R^5)(R^{5'})$ 를 나타내고;

R^2 는 1, 2 또는 3개의 R^6 기로 임의로 치환된 헤테로아릴을 나타내고;

R^3 은 알킬 또는 시클로알킬을 나타내고;

R^4 는 수소, 히드록시 또는 알콕시를 나타내고;

R^5 및 $R^{5'}$ 는 동일하거나 상이할 수 있고, 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬알킬 또는 알콕시알킬이거나 또는 R^5 및 $R^{5'}$ 는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께, 산소, 질소 또는 황으로부터 선택되는 적어도 1개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하고 1개 이상의 $R^{6'}$ 기로 임의로 치환될 수 있는 3-7원 질소 함유 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있거나, 또는 R^4 및 R^5 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께, 1개 이상의 질소, 산소 또는 황 원자를 임의로 함유하고 1개 이상의 $R^{6'}$ 기로 임의로 치환될 수 있는 5-6원 질소 함유 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

각각의 경우의 R^6 은 동일하거나 상이할 수 있고, 독립적으로 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릭 고리, 헤테로시클릴알킬, 알킬- OR^7 , 알킬- SR^7 , 알킬- $N(R^7)(R^{7'})$, 알킬- COR^7 , -CN, - $COOR^7$, - $CON(R^7)(R^{7'})$, - OR^7 , - SR^7 , - $N(R^7)(R^{7'})$, 또는 - NR^7COR^7 이며, 이들 각각은 1개 이상의 R^8 기로 임의로 치환될 수 있고;

각각의 경우의 $R^{6'}$ 는 동일하거나 상이할 수 있고, 독립적으로 알킬, 시클로알킬알킬, 또는 알킬- OR^7 이고;

각각의 경우의 R^7 및 $R^{7'}$ 는 동일하거나 상이할 수 있고, 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬,

시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 고리, 헤테로시클릴알킬, 또는 헤테로아릴알킬이고;

각각의 경우의 R^8 은 독립적으로 니트로, 히드록시, 시아노, 포르밀, 아세틸, 할로겐, 아미노, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 고리, 헤테로시클릴알킬, 또는 헤테로아릴알킬이고;

n 은 1-4의 정수이고, m 은 0-4의 정수이며, 단 R^4 및 R^5 가 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 3-7원 질소 함유 고리를 형성할 때, $n + m \leq 4$ 이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물에서, R^4 가 히드록시인 용도.

청구항 3

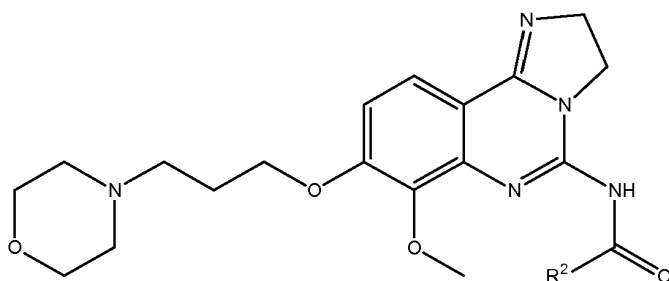
제1항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물에서, R^4 및 R^5 가 이들이 결합되어 있는 원자와 함께, 1개 이상의 질소, 산소 또는 황 원자를 임의로 함유하고 1개 이상의 $R^{6'}$ 기로 임의로 치환될 수 있는 5-6원 질소 함유 헤테로시클릭 고리를 형성하는 것인 용도.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물에서, R^2 가 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 피롤, 옥사졸, 티아졸, 푸란 또는 티오펜이며, 이는 1, 2 또는 3개의 R^6 기로 임의로 치환된 것인 용도.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 하기 화학식을 갖는 것인 용도.



청구항 6

제5항에 있어서, 상기 화합물에서, R^2 가 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 피롤, 옥사졸, 티아졸, 푸란 또는 티오펜이며, 이는 1, 2 또는 3개의 R^6 기로 임의로 치환된 것인 용도.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 화합물이, 즉

N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복사미드

N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]프로폭시}-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드;

N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]프로폭시}-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)-2,4-디메틸-1,3-티아졸-5-카르복사미드;

2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드;

2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]이소니코틴아미드;

2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복스아미드;

2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-4-프로필피리미딘-5-카르복스아미드;

N-{8-[2-(4-에틸모르폴린-2-일)에톡시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}니코틴아미드;

N-{8-[2-(디메틸아미노)에톡시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}피리미딘-5-카르복스아미드;

N-(8-{3-[2-(히드록시메틸)모르폴린-4-일]프로폭시}-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드;

N-(8-{3-[2-(히드록시메틸)모르폴린-4-일]프로폭시}-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드;

N-{8-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}니코틴아미드 1-옥시드;

2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드;

N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-6-(2-피롤리딘-1-일에틸)니코틴아미드;

6-(시클로펜틸아미노)-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;

N-[8-(2-히드록시-3-모르폴린-4-일프로폭시)-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;

N-{7-메톡시-8-[3-(3-메틸모르폴린-4-일)프로폭시]-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}니코틴아미드;

N-(8-{3-[2-(히드록시메틸)모르폴린-4-일]프로폭시}-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드;

N-(8-{2-[4-(시클로부틸메틸)모르폴린-2-일]에톡시}-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드;

N-(7-메톡시-8-{2-[4-(2-메톡시에틸)모르폴린-2-일]에톡시}-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드;

N-{8-[4-에틸모르폴린-2-일]메톡시}-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}니코틴아미드;

N-(7-메톡시-8-{[4-(2-메톡시에틸)모르폴린-2-일]메톡시}-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드;

N-{7-메톡시-8-[4-메틸모르폴린-2-일]메톡시}-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}니코틴아미드;

N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-4-카르복스아미드;

2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-4-카르복스아미드;

N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-1-메틸-1H-이미다졸-4-카르복스아미드;

rel-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]프로폭시}-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)피리미딘-5-카르복스아미드;

rel-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]프로폭시}-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)-6-메틸니코틴아미드;

rel-6-아세트아미도-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]프로폭시}-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드;

N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복스아미드;

6-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-2-메틸니코틴아미드;

2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-4-메틸피리미딘-5-카르복스아미드;

6-아미노-5-브로모-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;

2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-1,3-옥사졸-5-카르복스아미드;

N-[7-메톡시-8-(모르폴린-2-일메톡시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;

2-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-N-{8-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}피리미딘-5-카르복스아미드;

2-아미노-N-{8-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}-1,3-티아졸-5-카르복스아미드;

rel-2-아미노-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]프로폭시}-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)피리미딘-5-카르복스아미드;

rel-6-아미노-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]프로폭시}-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드;

2-[(2-히드록시에틸)아미노]-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드;

N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-2-[(3-메톡시프로필)아미노]피리미딘-5-카르복스아미드;

2-아미노-N-{8-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}피리미딘-5-카르복스아미드;

N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-2-[(3-모르폴린-4-일프로필)아미노]피리미딘-5-카르복스아미드;

2-[(2-메톡시에틸)아미노]-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드;

2-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드;

6-아미노-N-{8-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}니코틴아미드;

N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-2-피롤리딘-1-일피리미딘-5-카르복스아미드;

N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-카르복스아미드;

- N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-2-모르폴린-4-일피리미딘-5-카르복스아미드;
- N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-6-피페라진-1-일니코틴아미드 히드로클로라이드;
- 6-[(3S)-3-아미도피롤리딘-1-일]-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드 히드로클로라이드 수화물;
- 6-[(3R)-3-아미도피롤리딘-1-일]-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드 히드로클로라이드;
- 6-[(4-플루오로벤질)아미노]-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;
- 6-[(2-푸릴메틸)아미노]-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;
- 6-[(2-메톡시에틸)아미노]-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;
- N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-6-(1H-피롤-1-일)니코틴아미드;
- N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-6-모르폴린-4-일니코틴아미드;
- N-{7-메톡시-8-[3-(메틸아미노)프로폭시]-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}니코틴아미드;
- 6-[(2,2-디메틸프로파노일)아미노]-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;
- 6-[(시클로프로필카르보닐)아미노]-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;
- N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)니코틴아미드;
- N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드;
- 6-(이소부틸릴아미노)-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;
- N-{7-메톡시-8-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시]-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}니코틴아미드;
- N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-2-[(메틸아미노)카르보닐]아미노}-1,3-티아졸-4-카르복스아미드;
- N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-6-[(메틸아미노)카르보닐]아미노}니코틴아미드;
- N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-2-(메틸아미노)-1,3-티아졸-4-카르복스아미드;
- N-[7-메톡시-8-(2-모르폴린-4-일에톡시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;
- N-{8-[2-(디메틸아미노)에톡시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}-2,4-디메틸-1,3-티아졸-5-카르복스아미드;
- N-{8-[2-(디메틸아미노)에톡시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}-6-메틸니코틴아미드;
- 6-[(이소프로필아미노)카르보닐]아미노)-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-

c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;

N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-6-피롤리딘-1-일니코틴아미드;

6-(디메틸아미노)-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;

N-[7-메톡시-8-(3-피페리딘-1-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;

N-[7-메톡시-8-(2-피롤리딘-1-일에톡시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;

N-[7-메톡시-8-(2-피페리딘-1-일에톡시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;

6-[(에틸아미노)카르보닐]아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;

6-플루오로-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;

2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-1,3-옥사졸-4-카르복스아미드;

2-(에틸아미노)-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-1,3-티아졸-4-카르복스아미드;

N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피라진-2-카르복스아미드;

N-[8-(2-아미도에톡시)-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;

6-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;

N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]이소니코틴아미드;

N-[8-[3-(디에틸아미노)프로폭시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;

N-[8-[2-(디이소프로필아미노)에톡시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;

N-[8-[2-(디에틸아미노)에톡시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;

N-[8-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;

N-[8-[2-(디메틸아미노)에톡시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;

N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-2-(메틸아미노)피리미딘-5-카르복스아미드;

N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-2-(메틸티오)피리미딘-5-카르복스아미드;

N-[8-(3-아미도프로폭시)-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드 트리플루오로아세트레이트;

N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]티오펜-2-카르복스아미드;

N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-2,4-디메틸-1,3-티아졸-5-카르복스아미드;

2-메톡시-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드;

N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-3-푸라미드;

N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]티오펜-3-카르복스아미드;

트;

N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-2-메틸-1,3-티아졸-4-카르복스아미드;

6-메톡시-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;

5-메톡시-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;

N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-6-메틸니코틴아미드;

6-(아세틸아미노)-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;

N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;

바람직하게는,

N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;

N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-6-메틸니코틴아미드;

5-메톡시-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;

N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-2,4-디메틸-1,3-티아졸-5-카르복스아미드;

N-{8-[2-(디메틸아미노)에톡시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}니코틴아미드;

N-{8-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}니코틴아미드;

6-{[(이소프로필아미노)카르보닐]아미노}-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;

N-{8-[2-(디메틸아미노)에톡시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-2,4-디메틸-1,3-티아졸-5-카르복스아미드};

N-[7-메톡시-8-(2-모르폴린-4-일에톡시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;

rel-6-아미노-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]프로폭시}-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드;

rel-2-아미노-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]프로폭시}-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)피리미딘-5-카르복스아미드;

2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드;

N-{8-[2-(디메틸아미노)에톡시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}피리미딘-5-카르복스아미드;

N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드;

또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체인 용도.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 화합물이 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드인 용도.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 화합물이 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드 디히드로클로라이드인 용도.

청구항 10

a) 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 또는 상기 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체를 함유하는 제약 조성물; 및

b) 하나 이상의 추가적 활성제

를 포함하는 조합물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물이 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드인 조합물.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물이 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드 디히드로클로라이드인 조합물.

청구항 13

a) 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 및

b) 하나 이상의 추가적 활성제

의 조합물을 포함하는 제약 조성물.

청구항 14

자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한,

a) 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체

또는 상기 화합물 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체를 함유하는 제약 조성물; 및

b) 하나 이상의 추가적 활성제

의 조합물, 또는 상기 조합물을 함유하는 제약 조성물의 용도.

청구항 15

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물에 대하여, 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증을 갖는 환자의 감수성 및/또는 내성을 예측하고, 이에 따라 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물에 대하여, 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증을 갖는 환자의 상기 내성을 극복하는 본원에 정의된 근거-기반의 투여량을 제공하기 위한 (환자 선택 또는 계층화),

단독으로, 또는 하기 중 단독 또는 조합 중 어느 것에서의 교란으로부터 선택된 PI3K 경로 활성화의 또 다른 형태:

단백질 수준, mRNA 수준 또는 DNA 수준 중 어느 하나에서 결정될 수 있는, PIK3CA, PIK3CB, PIK3CD, PIK3CG, PIK3R1, PIK3R2, PIK3R3, PIK3R4, PIK3R5, FGFR1, FGFR2, FGFR3 및/또는 FGFR4에서의 돌연변이; PIK3CA, PIK3CB, PIK3CD, PIK3CG, PIK3R1, PIK3R2, PIK3R3, PIK3R4, PIK3R5, FGFR1, FGFR2, FGFR3 및/또는 FGFR4의 PTEN 상실 및 변경

과 조합하여

바이오마커 예컨대 종양 억제자 PTEN 또는 FBXW7의 상실의 용도.

청구항 16

종양 억제자 PTEN 또는 FBXW7의 상실을 결정하는 방법.

청구항 17

PIK3CA, PIK3CB, PIK3CD, PIK3CG, PIK3R1, PIK3R2, PIK3R3, PIK3R4, PIK3R5, FGFR1, FGFR2, FGFR3 및/또는 FGFR4에서의 교란; PIK3CA, PIK3CB, PIK3CD, PIK3CG, PIK3R1, PIK3R2, PIK3R3, PIK3R4, PIK3R5, FGFR1, FGFR2, FGFR3 및/또는 FGFR4의 PTEN 상실 또는 변형을 결정하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 이하에 관한 것이다:

[0002] - 단일 작용제로서 또는 1종 이상의 다른 활성제와의 조합으로;

[0003] 암, 특히 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한, 단독 활성제로서, 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그를 함유하는 조성물의, 또는 a) 상기 화합물 또는 상기 화합물을 함유하는 제약 조성물 및 b) 하나 이상의 추가적 활성제의 조합물의 용도;

[0004] - a) 상기 화합물 및 b) 하나 이상의 추가적 활성제의 조합물;

[0005] - 암, 특히 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료용 단독 활성제로서 상기 화합물을 포함하는 제약 조성물;

[0006] - a) 상기 화합물 및 b) 하나 이상의 추가적 활성제의 조합물을 포함하는 제약 조성물;

[0007] - 본원에 정의된 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물에 대하여, 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증을 갖는 환자의 감수성 및/또는 내성을 예측하고, 이에 따라 본원에 정의된 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물에 대하여, 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증을 갖는 환자의 상기 내성을 극복시키기 위해 본원에 정의된 근거-기반의 투여량을 제공하기 위한 (환자 계층화),

[0008] 단독으로, 또는 하기 중 어느 하나의 단독 또는 조합의 교란으로부터 선택된 PI3K 경로 활성화의 또 다른 형태:

[0009] 단백질 수준, mRNA 수준 또는 DNA 수준 중 어느 하나에서 결정될 수 있는, PIK3CA, PIK3CB, PIK3CD, PIK3CG, PIK3R1, PIK3R2, PIK3R3, PIK3R4, PIK3R5, FGFR1, FGFR2, FGFR3 및/또는 FGFR4에서의 돌연변이; PIK3CA, PIK3CB, PIK3CD, PIK3CG, PIK3R1, PIK3R2, PIK3R3, PIK3R4, PIK3R5, FGFR1, FGFR2, FGFR3 및/또는 FGFR4의 PTEN 상실 및 변형

[0010] 과 조합하여

[0011] 바이오마커 예컨대 종양 억제자 PTEN 또는 FBXW7의 상실의 용도.

[0012] - 종양 억제자 PTEN 또는 FBXW7의 상실을 결정하는 방법;

[0013] - PIK3CA, PIK3CB, PIK3CD, PIK3CG, PIK3R1, PIK3R2, PIK3R3, PIK3R4, PIK3R5, FGFR1, FGFR2, FGFR3 및/또는 FGFR4에서의 교란; PIK3CA, PIK3CB, PIK3CD, PIK3CG, PIK3R1, PIK3R2, PIK3R3, PIK3R4, PIK3R5, FGFR1, FGFR2, FGFR3 및/또는 FGFR4의 PTEN 상실 또는 변형을 결정하는 방법.

배경 기술

[0014] 암은 아포토시스에 대해 증진된 생존 / 내성 및 무한 증식 가능성과 같은 후천성 기능적 능력을 갖는 세포에 대한 선택 과정 이후에 발생하는 복합 질환이다. 따라서, 확립된 종양의 구별되는 특징을 다루는 암 요법을 위한

약물을 개발하는 것이 바람직하다.

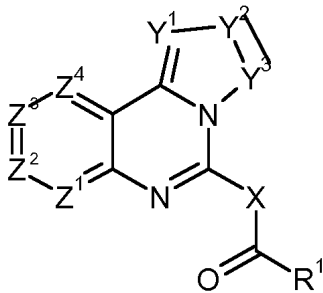
- [0015] PI3K 신호전달 경로는 종양 세포 생존을 촉진하는 중요한 경로 중 하나이다. PI3K는 많은 암 관련된 수용체 티로신 키나제 (예를 들어 PDGFR, EGFR, HER2/3, 또는 IGF-1R), 세포 부착 분자, GPCR, 및 종양원성 단백질 (예컨대 Ras)에 의해 활성화된다. PI3K의 유전자 변경 (활성화 돌연변이 및/또는 증폭) 및/또는 종양 억제자 PTEN의 기능-상실에 의한 PI3K 경로 활성화는 많은 암에서 빈번하게 발견된다. 게다가, PI3K의 활성화는 방사선 요법, 화학 요법 및 표적 요법에 대한 종양의 내성을 초래하는 주요한 메커니즘 중 하나이다.
- [0016] PI3K가 활성화되면, 이는 PIP2로부터의 PIP3의 생성을 촉매 작용한다. 생물학적 활성 PIP3은 PDK-1, AKT 및 다른 PH-도메인 함유 단백질, 예컨대 Rho 및 PLC의 플렉스트린 상동성 (PH) 도메인에 결합한다. PIP3에 결합하는 결과로서, 이들 단백질은 세포 막으로 전위되고, 후속적으로 활성화되어 종양 세포 증식, 생존, 침습 및 이동을 유도한다.
- [0017] 섬유모세포 성장 인자 (FGF) 및 그의 수용체 (FGFR)는 PLC γ /PKC, RAS/MAPK, PI3K/AKT, 및 STAT에 의해 조정되는 하류 신호전달 경로를 통해 세포 증식, 생존, 및 이동을 포함하는, 종양 세포의 많은 기능을 담당하는 중대한 발생 신호전달 경로를 유도한다. FGFR 신호전달 경로는 또한 종양 기질 세포 뿐만 아니라 종양 혈관신생을 조절한다. FGFR의 종양원성 기능을 뒷받침하는 몇 가지 유형의 유전적 증거가 있다: 유전자 증폭, 활성화 돌연변이, 염색체 전위 및 전사후 수준에서의 이상 스플라이싱.
- [0018] 자궁내막암 (EC)은 연간 여성 100,000명 당 12.9명의 발병율로, 산업화된 국가에서 가장 흔한 부인병적 악성종양이다. 초기 단계 EC (단계 I 또는 II)는 수술에 의해 효과적으로 치료될 수 있는 한편, 재발 또는 고등급 전이성 질환의 치료는 세포독성 화학요법, 예를 들어 파클리탁셀 및 카르보플라틴으로 제한된다. 또한, 재발성 EC의 경우, 이 하위세트의 환자의 불량한 예후에도 불구하고 선택에 있어 어떤 일치 및 어떤 결정적 약물이 여전히 존재하지 않는다. 이용가능한 화학요법이 장기적 질환 제어를 제공하지 못하고, 많은 환자가 이들 요법에 대해 고유 내성 및 상당한 독성을 나타내는 주목할만 하다. 이에 따라, 재발성 EC에 대한 중요한 미충족된 의료적 필요성이 남아 있다. 이들 환자의 성공적인 관리는, 생물학적 종양 프로파일을 기반으로 보다 맞춤형 요법을 달성하기 위해 EC의 개시 및 진행의 기초가 되는 분자 메커니즘의 확인 및 이해에 좌우된다.
- [0019] 본문에서 기재된 바와 같이, PI3K 억제제 코판리십의 항종양 효능은 단일 작용제로서 및 조합으로 전임상 종양 모델에서 시험관내 및 생체내에서 연구되었다. PI3K 억제제 코판리십은 활성화된 PI3K 경로를 갖는 자궁내막 종양 모델의 하위세트에서 강력한 항종양 활성을 나타내는 것으로 밝혀져 있었다. 활성화는 PIK3CA 활성화 돌연변이, PTEN의 기능-상실, RTK의 활성화 및 KRAS 돌연변이 상태와 상관관계가 있었다. 코판리십은 또한 PIK3CA 돌연변이 및 PTEN 발현의 상실을 지닌 환자에서 완전 반응을 포함하여, 임상의 최초 인간 연구에서 진행성 전이성 자궁내막암의 단일 작용제로서 임상 이익을 나타냈다.
- [0020] 따라서, 본 발명은 본원에서 설명되는 PI3K 억제제에 대한 암 환자의 감수성 및/또는 내성을 예측하는 분자 마커 (marker)를 확인하는 것이다. 또한, 본 발명은 내성 메커니즘의 확인에 관한 것이고, 따라서 내성을 극복하기 위한 근거-기반 투여량을 제공한다.
- [0021] 출원인의 지식으로는, 선행 기술의 어떤 구체적인 개시내용에서도 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물이 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료 또는 예방에서 효과적이었음이 공지되어 있지 않다.
- [0022] 본원에 기재되고 정의된 바와 같이, 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물이 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료 또는 예방에서 유의한 효과를 나타냄을 밝혀내었고, 이는 본 발명의 기초가 된다.
- [0023] 따라서, 제1 측면에 따르면, 본 발명은 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한, 단독 활성제로서, 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체, 또는 이러한 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체를 함유하는 제약 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0024] 제2 측면에 따르면, 본 발명은
- [0025] a) 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 및

- [0026] b) 하나 이상의 추가적 활성제, 특히 항-혈관신생제, 항-과다증식제, 항염증제, 진통제, 면역조절제, 이노제, 항부정맥제, 항-고콜레스테롤혈증제, 항-이상지질혈증제, 항-당뇨제 또는 항바이러스제에서 선택되는 활성제
- [0027] 의 조합물에 관한 것이다.
- [0028] 제3 측면에 따르면, 본 발명은 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료를 위한, 단독 활성제로서, 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0029] 제4 측면에 따르면, 본 발명은
- [0030] a) 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 및
- [0031] b) 하나 이상의 추가적 활성제, 특히 항-혈관신생제, 항-과다증식제, 항염증제, 진통제, 면역조절제, 이노제, 항부정맥제, 항-고콜레스테롤혈증제, 항-이상지질혈증제, 항-당뇨제 또는 항바이러스제에서 선택되는 활성제
- [0032] 의 조합물을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0033] 제5 측면에 따르면, 본 발명은
- [0034] 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한,
- [0035] a) 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체
- [0036] 또는 상기 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체를 함유하는 제약 조성물; 및
- [0037] b) 하나 이상의 추가적 활성제, 특히 항-혈관신생제, 항-과다증식제, 항염증제, 진통제, 면역조절제, 이노제, 항부정맥제, 항-고콜레스테롤혈증제, 항-이상지질혈증제, 항-당뇨제 또는 항바이러스제에서 선택되는 활성제
- [0038] 의 조합물의 용도에 관한 것이다.
- [0039] 제6 측면에 따르면, 본 발명은 본원에 정의된 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물에 대하여, 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증을 갖는 환자의 감수성 및/또는 내성을 예측하고, 이에 따라 본원에 정의된 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물에 대하여, 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증을 갖는 환자의 상기 내성을 극복하는 본원에 정의된 근거-기반의 투여량을 제공하기 위한 (환자 계층화),
- [0040] 단독으로, 또는 하기 단독 또는 조합 중 어느 것에서의 교란으로부터 선택된 PI3K 경로 활성화의 또 다른 형태:
- [0041] 단백질 수준, mRNA 수준 또는 DNA 수준 중 어느 하나로 결정될 수 있는, PIK3CA, PIK3CB, PIK3CD, PIK3CG, PIK3R1, PIK3R2, PIK3R3, PIK3R4, PIK3R5, FGFR1, FGFR2, FGFR3 및/또는 FGFR4에서의 돌연변이; PIK3CA, PIK3CB, PIK3CD, PIK3CG, PIK3R1, PIK3R2, PIK3R3, PIK3R4, PIK3R5, FGFR1, FGFR2, FGFR3 및/또는 FGFR4의 PTEN 상실 및 변경
- [0042] 과 조합하여
- [0043] 바이오마커, 예컨대 종양 억제자 PTEN 또는 FBXW7의 상실의 용도에 관한 것이다.
- [0044] 제7 측면에 따르면, 본 발명은 종양 억제자 PTEN 또는 FBXW7의 상실을 결정하는 방법에 관한 것이다.
- [0045] 제8 측면에 따르면, 본 발명은 PIK3CA, PIK3CB, PIK3CD, PIK3CG, PIK3R1, PIK3R2, PIK3R3, PIK3R4, PIK3R5, FGFR1, FGFR2, FGFR3 및/또는 FGFR4에서의 교란; PIK3CA, PIK3CB, PIK3CD, PIK3CG, PIK3R1, PIK3R2, PIK3R3, PIK3R4, PIK3R5, FGFR1, FGFR2, FGFR3 및/또는 FGFR4의 PTEN 상실 또는 변경을 결정하는 방법에 관한 것이다.
- [0046] 본 발명의 임의의 상기 측면의 특정한 실시양태에 따라, 상기 암은 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증이다.

- [0047] 임의의 상기 본 발명의 측면의 특정한 실시양태에서, 상기 암은 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I EC이다.
- [0048] 임의의 상기 측면의 특정한 실시양태에서, 상기 암은 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 II EC 또는 자궁내막증이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0049] 본 발명의 제1 측면은, 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한,
- [0050] 단독 활성제로서, 하기 화학식 A의 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체:
- [0051] <화학식 A>



- [0052] (여기서
- [0053] X는 CR⁵R⁶ 또는 NH를 나타내고;
- [0054] Y¹은 CR³ 또는 N을 나타내고;
- [0055] Y²-----Y³ 사이의 화학 결합은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내고,
- [0056] 단 Y²-----Y³이 이중 결합을 나타내는 경우, Y² 및 Y³은 독립적으로 CR⁴ 또는 N을 나타내고,
- [0057] Y²-----Y³이 단일 결합을 나타내는 경우, Y² 및 Y³은 독립적으로 CR³R⁴ 또는 NR⁴를 나타내고;
- [0058] Z¹, Z², Z³ 및 Z⁴는 독립적으로 CH, CR² 또는 N을 나타내고;
- [0059] R¹은
- [0060] R¹¹로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기를 임의로 갖는 아릴, R¹¹로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기를 임의로 갖는 C₃₋₈ 시클로알킬,
- [0061] 아릴, 헤테로아릴, C₁₋₆ 알콕시아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시 또는 1개 이상의 할로겐에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬,
- [0062] 카르복시, 아릴, 헤테로아릴, C₁₋₆ 알콕시아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시 또는 1개 이상의 할로겐에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알콕시, 또는
- [0063] 포화 또는 불포화되고, R¹¹로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기를 임의로 갖고, N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 15원 모노- 또는 비-시클릭 헤테로시클릭 고리를 나타내고,
- [0064] 여기서
- [0065] R¹¹은 할로젠, 니트로, 히드록시, 시아노, 카르복시, 아미노, N-(C₁₋₆알킬)아미노, N-(히드록시C₁₋₆알킬)아미노,

N,N-디(C₁₋₆알킬)아미노, N-(C₁₋₆아실)아미노, N-(포르밀)-N-(C₁₋₆알킬)아미노, N-(C₁₋₆알칸술포닐)아미노, N-(카르복시C₁₋₆알킬)-N-(C₁₋₆알킬)아미노, N-(C₁₋₆알콕시카르보닐)아미노, N-[N,N-디(C₁₋₆알킬)아미노 메틸렌]아미노, N-[N,N-디(C₁₋₆알킬)아미노 (C₁₋₆알킬)메틸렌]아미노, N-[N,N-디(C₁₋₆알킬)아미노 C₂₋₆알케닐]아미노, 아미노카르보닐, N-(C₁₋₆알킬)아미노카르보닐, N,N-디(C₁₋₆알킬)아미노카르보닐, C₃₋₈시클로알킬, C₁₋₆ 알킬티오, C₁₋₆알칸술포닐, 술폰모일, C₁₋₆알콕시카르보닐, N-아릴아미노 (상기 아릴 모이어티는 R¹⁰¹로부터 선택된 1 내지 3 개의 치환기를 임의로 가짐), N-(아릴 C₁₋₆알킬)아미노 (상기 아릴 모이어티는 R¹⁰¹로부터 선택된 1 내지 3 개의 치환기를 임의로 가짐), 아릴 C₁₋₆알콕시카르보닐 (상기 아릴 모이어티는 R¹⁰¹로부터 선택된 1 내지 3 개의 치환기를 임의로 가짐),

[0067] 모노-, 디- 또는 트리- 할로젠, 아미노, N-(C₁₋₆알킬)아미노 또는 N,N-디(C₁₋₆알킬)아미노에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆알킬,

[0068] 모노-, 디- 또는 트리- 할로젠, N-(C₁₋₆알킬)술폰아미드 또는 N-(아릴)술폰아미드에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆알콕시, 또는

[0069] O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 갖고 R¹⁰¹로부터 선택된 1 내지 3 개의 치환기를 임의로 갖는 5 내지 7 원 포화 또는 불포화 고리를 나타내고,

[0070] 여기서

[0071] R¹⁰¹은 할로젠, 카르복시, 아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N,N-디(C₁₋₆알킬)아미노, 아미노카르보닐, N-(C₁₋₆알킬)아미노카르보닐, N,N-디(C₁₋₆알킬)아미노카르보닐, 피리딜,

[0072] C₁₋₆ 알킬 (시아노 또는 모노-, 디- 또는 트리- 할로젠에 의해 임의로 치환됨), 및

[0073] C₁₋₆알콕시 (시아노, 카르복시, 아미노, N-(C₁₋₆ 알킬)아미노, N,N-디(C₁₋₆알킬)아미노, 아미노카르보닐, N-(C₁₋₆알킬)아미노카르보닐, N,N-디(C₁₋₆알킬)아미노카르보닐 또는 모노-, 디- 또는 트리- 할로젠에 의해 임의로 치환됨)를 나타내고;

[0074] R²는

[0075] 히드록시, 할로젠, 니트로, 시아노, 아미노, N-(C₁₋₆알킬)아미노, N,N-디(C₁₋₆알킬)아미노, N-(히드록시C₁₋₆알킬)아미노, N-(히드록시C₁₋₆알킬)-N-(C₁₋₆알킬)아미노, C₁₋₆ 아실옥시, 아미노C₁₋₆ 아실옥시, C₂₋₆알케닐, 아릴,

[0076] O, S 및 N로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 가지며, 다음에 의해 임의로 치환되는 5-7 원 포화 또는 불포화 헤테로시클릭 고리: 히드록시, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 옥소, 아미노, 아미노 C₁₋₆알킬, N-(C₁₋₆알킬)아미노, N,N-디(C₁₋₆알킬)아미노, N-(C₁₋₆ 아실)아미노, N-(C₁₋₆알킬)카르보닐아미노, 페닐, 페닐 C₁₋₆ 알킬, 카르복시, C₁₋₆알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, N-(C₁₋₆알킬)아미노카르보닐, 또는 N,N-디(C₁₋₆알킬)아미노, -C(O)- R²⁰을 나타내며,

[0077] 여기서

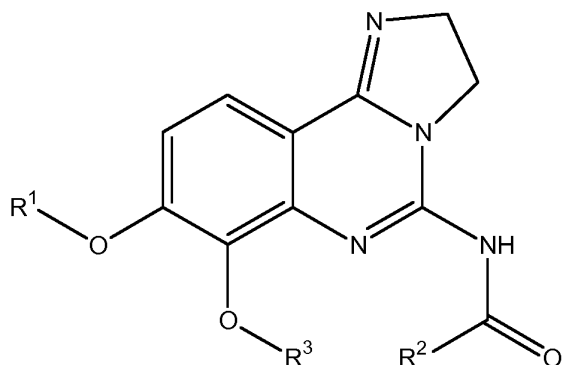
[0078] R²⁰은 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 아미노, N-(C₁₋₆알킬)아미노, N,N-디(C₁₋₆알킬)아미노, N-(C₁₋₆ 아실)아미노, 또는 O, S 및 N로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 갖는 5-7 원 포화 또는 불포화 헤테로시클릭 고리 (C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 옥소, 아미노, N-(C₁₋₆알킬)아미노, N,N-디(C₁₋₆알킬)아미노, N-(C₁₋₆ 아실)아미노, 페닐, 또는 벤질에 의해 임의로 치환됨)을 나타내고,

[0079] R²¹에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆알킬, 또는

- [0080] R^{21} 에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시를 나타내고,
- [0081] 여기서
- [0082] R^{21} 은 시아노, 모노-, 디 또는 트리- 할로젠, 히드록시, 아미노, N-(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N-디(C_{1-6} 알킬)아미노, N-(히드록시 C_{1-6} 알킬)아미노, N-(할로페닐 C_{1-6} 알킬) 아미노, 아미노 C_{2-6} 알킬레닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시 C_{1-6} 알콕시, $-C(O)-R^{201}$, $-NHC(O)-R^{201}$, C_{3-8} 시클로알킬, 이소인돌리노, 프탈리미딜, 2-옥소-1,3-옥사졸리디닐, 아릴, 또는 O, S 및 N로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원 포화 또는 불포화 헤테로시클릭 고리 (히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시카르보닐, 히드록시 C_{1-6} 알콕시, 옥소, 아미노, 아미노 C_{1-6} 알킬, N-(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N-디(C_{1-6} 알킬)아미노, N-(C_{1-6} 아실)아미노, 또는 벤질에 의해 임의로 치환됨)를 나타내고,
- [0083] 여기서
- [0084] R^{201} 은 히드록시, 아미노, N-(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N-디(C_{1-6} 알킬)아미노, N-(할로페닐 C_{1-6} 알킬) 아미노, C_{1-6} 알킬, 아미노 C_{1-6} 알킬, 아미노 C_{2-6} 알킬레닐, C_{1-6} 알콕시, 또는 O, S 및 N로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원 포화 또는 불포화 헤테로시클릭 고리 (히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시카르보닐, 히드록시 C_{1-6} 알콕시, 옥소, 아미노, N-(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N-디(C_{1-6} 알킬)아미노, N-(C_{1-6} 아실)아미노 또는 벤질에 의해 임의로 치환됨)를 나타내고;
- [0085] R^3 은 수소, 할로젠, 아미노카르보닐, 또는 아릴 C_{1-6} 알콕시 또는 모노-, 디- 또는 트리- 할로젠에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고;
- [0086] R^4 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬을 나타내고;
- [0087] R^5 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬을 나타내고;
- [0088] R^6 은 할로젠, 수소 또는 C_{1-6} 알킬을 나타냄)
- [0089] 또는
- [0090] a) 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 및
- [0091] b) 하나 이상의 추가적 활성제, 특히 항-혈관신생제, 항-과다증식제, 항염증제, 진통제, 면역조절제, 이뇨제, 항부정맥제, 항-고콜레스테롤혈증제, 항-이상지질혈증제, 항-당뇨제 또는 항바이러스제에서 선택된 활성제
- [0092] 의 조합물,
- [0093] 또는 상기 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체를 함유하는 제약 조성물,
- [0094] 또는 상기 조합물을 함유하는 제약 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0095] 상기 언급된 제1 측면의 특정한 실시양태에서, 본 발명은
- [0096] 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한,
- [0097] 단독 활성제로서, 하기 목록으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체,
- [0098] 또는 a) 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 및

- [0099] b) 하나 이상의 추가적 활성제, 특히 항-혈관신생제, 항-과다증식제, 항염증제, 진통제, 면역조절제, 이뇨제, 항부정맥제, 항-고콜레스테롤혈증제, 항-이상지질혈증제, 항-당뇨제 또는 항바이러스제에서 선택된 활성제
- [0100] 의 조합물;
- [0101] 또는 상기 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체를 함유하는 제약 조성물,
- [0102] 또는 상기 조합물을 함유하는 제약 조성물의 용도에 관한 것이다:
- [0103] N-(7,8-디메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드;
- [0104] 2-(7,8-디메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)-1-피리딘-3-일에틸렌올;
- [0105] N-(7,8-디메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)-1H-벤즈이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0106] 6-(아세트아미도)-N-(7,8-디메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드;
- [0107] N-{5-[2-(7,8-디메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)-1-히드록시비닐]피리딘-2-일}아세트아미드;
- [0108] 2-({5-[2-히드록시-2-피리딘-3-일비닐]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-8-일}옥시)-N,N-디메틸아세트아미드;
- [0109] 2-[7-메톡시-8-(테트라히드로-2H-피란-2-일메톡시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-1-피리딘-3-일에틸렌올;
- [0110] 2-[8-(2-히드록시에톡시)-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-1-피리딘-3-일에틸렌올;
- [0111] ({5-[2-히드록시-2-피리딘-3-일비닐]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-8-일}옥시)아세트산;
- [0112] 4-({5-[2-히드록시-2-피리딘-3-일비닐]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-8-일}옥시)부탄산;
- [0113] ({5-[2-히드록시-2-피리딘-3-일비닐]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-8-일}옥시)아세트나트릴;
- [0114] 2-[7-메톡시-8-(2H-테트라졸-5-일메톡시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-1-피리딘-3-일에틸렌올;
- [0115] 2-[7-메톡시-8-(4-모르폴린-4-일-4-옥소부톡시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-1-피리딘-3-일에틸렌올;
- [0116] 5-[1-히드록시-2-(8-모르폴린-4-일-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)비닐]피리딘-3-올;
- [0117] N-(2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)-5-히드록시니코틴아미드;
- [0118] 6-(아세트아미도)-N-(7,9-디메톡시-8-메틸-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드;
- [0119] N-(8,9-디메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)-5-히드록시니코틴아미드;
- [0120] 5-히드록시-N-(7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드;
- [0121] N-(7,8-디메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)-5-[(4-메톡시벤질)옥시]니코틴아미드;
- [0122] N-(7,8-디메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)-5-히드록시니코틴아미드;
- [0123] 5-히드록시-N-[8-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;
- [0124] N-{8-[3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)프로폭시]-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}니코틴아미드;
- [0125] N-(7-브로모-8-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드;
- [0126] 6-아미노-N-(8-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드;
- [0127] 1-(1H-벤즈이미다졸-5-일)-2-(8,9-디메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)에틸렌올;
- [0128] 2-(8,9-디메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)-1-(2,4-디메틸-1,3-티아졸-5-일)에틸렌올;
- [0129] N-(9-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)-1H-벤즈이미다졸-5-카르복스아미드;

- [0130] N-(8-브로모-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드;
- [0131] N-(8-브로모-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)-1H-벤즈이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0132] N-(8-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)-1H-벤즈이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0133] N-(8-메틸-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)-1H-벤즈이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0134] N-[8-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-1H-벤즈이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0135] N-(7-플루오로-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)-1H-벤즈이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0136] N-(7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드;
- [0137] N-(8-클로로-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)-1H-벤즈이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0138] 6-(아세트아미도)-N-(8-모르폴린-4-일-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드;
- [0139] 1-(1H-벤즈이미다졸-5-일)-2-(8-모르폴린-4-일-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)에틸렌올;
- [0140] N-{5-[1-히드록시-2-(8-모르폴린-4-일-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)비닐]피리딘-2-일}아세트아미드;
- [0141] 6-메틸-N-(8-모르폴린-4-일-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드;
- [0142] 1-(1H-벤즈이미다졸-5-일)-2-[8-(4-메틸피페라진-1-일)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]에틸렌올;
- [0143] N-(2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-카르복스아미드;
- [0144] N-(7,8-디메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-카르복스아미드;
- [0145] N-[7-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-1H-벤즈이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0146] N-(7,9-디메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)-1H-벤즈이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0147] N-{5-[2-(7,9-디메톡시-8-메틸-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)-1-히드록시비닐]피리딘-2-일}아세트아미드;
- [0148] N-{5-[2-(7-브로모-9-메틸-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)-1-히드록시비닐]피리딘-2-일}아세트아미드; 및
- [0149] 2-(8,9-디메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)-1-피리딘-3-일에틸렌올.
- [0150] 본 발명의 또 다른 실시양태는,
- [0151] 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한,
- [0152] 단독 활성제로서, 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체:
- [0153] <화학식 I>



[0154]

- [0155] (여기서
- [0156] R^1 은 $-(CH_2)_n-(CHR^4)-(CH_2)_m-N(R^5)(R^{5'})$ 를 나타내고;
- [0157] R^2 는 1, 2 또는 3개의 R^6 기로 임의로 치환된 헤테로아릴을 나타내고;
- [0158] R^3 은 알킬 또는 시클로알킬을 나타내고;
- [0159] R^4 는 수소, 히드록시 또는 알콕시를 나타내고;
- [0160] R^5 및 $R^{5'}$ 는 동일하거나 상이할 수 있고, 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬알킬, 또는 알콕시알킬이거나, 또는 R^5 및 $R^{5'}$ 는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께, 산소, 질소 또는 황으로부터 선택되는 적어도 1개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하고 1개 이상의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있는 3-7원 질소 함유 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있거나, 또는 R^4 및 R^5 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께, 1개 이상의 질소, 산소 또는 황 원자를 임의로 함유하고 1개 이상의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있는 5-6원 질소 함유 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;
- [0161] 각각의 경우의 R^6 은 동일하거나 상이할 수 있고, 독립적으로 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릭 고리, 헤테로시클릴알킬, 알킬- OR^7 , 알킬- SR^7 , 알킬- $N(R^7)(R^{7'})$, 알킬- COR^7 , -CN, - $COOR^7$, - $CON(R^7)(R^{7'})$, - OR^7 , - SR^7 , - $N(R^7)(R^{7'})$, 또는 - NR^7COR^7 이며, 이들 각각은 1개 이상의 R^8 기로 임의로 치환될 수 있고;
- [0162] 각각의 경우의 $R^{6'}$ 는 동일하거나 상이할 수 있고, 독립적으로 알킬, 시클로알킬알킬, 또는 알킬- OR^7 이고;
- [0163] 각각의 경우의 R^7 및 $R^{7'}$ 는 동일하거나 상이할 수 있고, 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 고리, 헤테로시클릴알킬, 또는 헤테로아릴알킬이고;
- [0164] 각각의 경우의 R^8 은 독립적으로 니트로, 히드록시, 시아노, 포르밀, 아세틸, 할로젠, 아미노, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 고리, 헤테로시클릴알킬, 또는 헤테로아릴알킬이고;
- [0165] n 은 1-4의 정수이고, m 은 0-4의 정수이며, 단 R^4 및 R^5 가 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 5-6원 질소 함유 고리를 형성할 때, $n + m \leq 4$ 임)
- [0166] 또는 a) 상기 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 및
- [0167] b) 하나 이상의 추가적 활성제, 특히 항-혈관신생제, 항-과다증식제, 항염증제, 진통제, 면역조절제, 이뇨제, 항부정맥제, 항-고콜레스테롤혈증제, 항-이상지질혈증제, 항-당뇨제 또는 항바이러스제에서 선택된 활성제
- [0168] 의 조합물;
- [0169] 또는 상기 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체를 함유하는 제약 조성물,
- [0170] 또는 상기 조합물을 함유하는 제약 조성물의 용도를 포함한다.
- [0171] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은,
- [0172] 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한,
- [0173] 단독 활성제로서, R^2 가 1, 2 또는 3개의 R^6 기로 임의로 치환된 질소 함유 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물, 또

는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체,

- [0174] 또는 a) 상기 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 및
- [0175] b) 하나 이상의 추가적 활성제, 특히 항-혈관신생제, 항-과다증식제, 항염증제, 진통제, 면역조절제, 이뇨제, 항부정맥제, 항-고콜레스테롤혈증제, 항-이상지질혈증제, 항-당뇨제 또는 항바이러스제에서 선택된 활성제
- [0176] 의 조합물;
- [0177] 또는 상기 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체를 함유하는 제약 조성물,
- [0178] 또는 상기 조합물을 함유하는 제약 조성물의 용도를 포함한다.
- [0179] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은,
- [0180] 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한,
- [0181] 단독 활성제로서, R^5 및 $R^{5'}$ 가 독립적으로 알킬인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체,
- [0182] 또는 a) 상기 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 및
- [0183] b) 하나 이상의 추가적 활성제, 특히 항-혈관신생제, 항-과다증식제, 항염증제, 진통제, 면역조절제, 이뇨제, 항부정맥제, 항-고콜레스테롤혈증제, 항-이상지질혈증제, 항-당뇨제 또는 항바이러스제에서 선택된 활성제
- [0184] 의 조합물;
- [0185] 또는 상기 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체를 함유하는 제약 조성물,
- [0186] 또는 상기 조합물을 함유하는 제약 조성물의 용도를 포함한다.
- [0187] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은,
- [0188] 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한,
- [0189] 단독 활성제로서, R^5 및 $R^{5'}$ 가 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께, 산소, 질소 또는 황으로부터 선택되는 적어도 1개의 추가의 헤테로원자를 함유하고 1개 이상의 $R^{6'}$ 기로 임의로 치환될 수 있는 5-6원 질소 함유 헤테로시클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체,
- [0190] 또는 a) 상기 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 및
- [0191] b) 하나 이상의 추가적 활성제, 특히 항-혈관신생제, 항-과다증식제, 항염증제, 진통제, 면역조절제, 이뇨제, 항부정맥제, 항-고콜레스테롤혈증제, 항-이상지질혈증제, 항-당뇨제 또는 항바이러스제에서 선택된 활성제
- [0192] 의 조합물;
- [0193] 또는 상기 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체를 함유하는 제약 조성물,
- [0194] 또는 상기 조합물을 함유하는 제약 조성물의 용도를 포함한다.
- [0195] 추가의 또 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은,
- [0196] 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한,

- [0197] 단독 활성제로서, R^4 가 히드록실인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체,
- [0198] 또는 a) 상기 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 및
- [0199] b) 하나 이상의 추가적 활성제, 특히 항-혈관신생제, 항-과다증식제, 항염증제, 진통제, 면역조절제, 이뇨제, 항부정맥제, 항-고콜레스테롤혈증제, 항-이상지질혈증제, 항-당뇨제 또는 항바이러스제에서 선택된 활성제
- [0200] 의 조합물;
- [0201] 또는 상기 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체를 함유하는 제약 조성물,
- [0202] 또는 상기 조합물을 함유하는 제약 조성물의 용도를 포함한다.
- [0203] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은,
- [0204] 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한,
- [0205] 단독 활성제로서, R^4 및 R^5 가 이들이 결합되어 있는 원자와 함께, 1개 이상의 질소, 산소 또는 황 원자를 임의로 함유하고 1개 이상의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있는 5-6원 질소 함유 헤테로시클릭 고리를 형성하는 것인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체,
- [0206] 또는 a) 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 및
- [0207] b) 하나 이상의 추가적 활성제, 특히 항-혈관신생제, 항-과다증식제, 항염증제, 진통제, 면역조절제, 이뇨제, 항부정맥제, 항-고콜레스테롤혈증제, 항-이상지질혈증제, 항-당뇨제 또는 항바이러스제에서 선택된 활성제
- [0208] 의 조합물;
- [0209] 또는 상기 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체를 함유하는 제약 조성물,
- [0210] 또는 상기 조합물을 함유하는 제약 조성물의 용도를 포함한다.
- [0211] 추가의 또 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은,
- [0212] 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한,
- [0213] 단독 활성제로서, R^3 이 메틸인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체,
- [0214] 또는 a) 상기 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 및
- [0215] b) 하나 이상의 추가적 활성제, 특히 항-혈관신생제, 항-과다증식제, 항염증제, 진통제, 면역조절제, 이뇨제, 항부정맥제, 항-고콜레스테롤혈증제, 항-이상지질혈증제, 항-당뇨제 또는 항바이러스제에서 선택된 활성제
- [0216] 의 조합물;
- [0217] 또는 상기 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체를 함유하는 제약 조성물,
- [0218] 또는 상기 조합물을 함유하는 제약 조성물의 용도를 포함한다.
- [0219] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은,
- [0220] 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내

막중의 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한,

[0221] 단독 활성제로서, R^2 가 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 피롤, 옥사졸, 티아졸, 푸란 또는 티오펜이며, 이는 1, 2 또는 3개의 R^6 기로 임의로 치환되고; 보다 바람직하게는 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 피롤, 옥사졸 또는 티아졸이며, 이는 1, 2 또는 3개의 R^6 기로 임의로 치환된 것인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체,

[0222] 또는 a) 상기 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 및

[0223] b) 하나 이상의 추가적 활성제, 특히 항-혈관신생제, 항-과다증식제, 항염증제, 진통제, 면역조절제, 이뇨제, 항부정맥제, 항-고콜레스테롤혈증제, 항-이상지질혈증제, 항-당뇨제 또는 항바이러스제에서 선택된 활성제

[0224] 의 조합물;

[0225] 또는 상기 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체를 함유하는 제약 조성물,

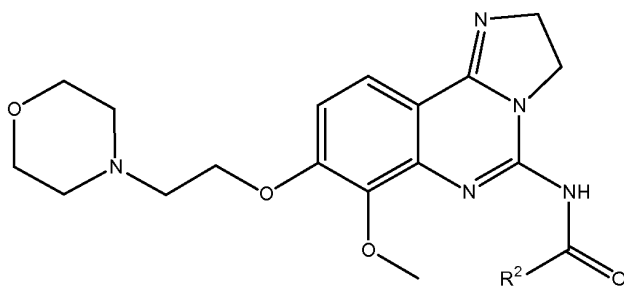
[0226] 또는 상기 조합물을 함유하는 제약 조성물의 용도를 포함한다.

[0227] 별개의 실시양태에서, 본 발명은,

[0228] 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막중의 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한,

[0229] 단독 활성제로서, R^2 가 상기 정의된 바와 같은 하기 화학식 Ia의 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체,

[0230] <화학식 Ia>



[0231]

[0232] 또는 a) 상기 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 및

[0233] b) 하나 이상의 추가적 활성제, 특히 항-혈관신생제, 항-과다증식제, 항염증제, 진통제, 면역조절제, 이뇨제, 항부정맥제, 항-고콜레스테롤혈증제, 항-이상지질혈증제, 항-당뇨제 또는 항바이러스제에서 선택된 활성제

[0234] 의 조합물;

[0235] 또는 상기 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체를 함유하는 제약 조성물,

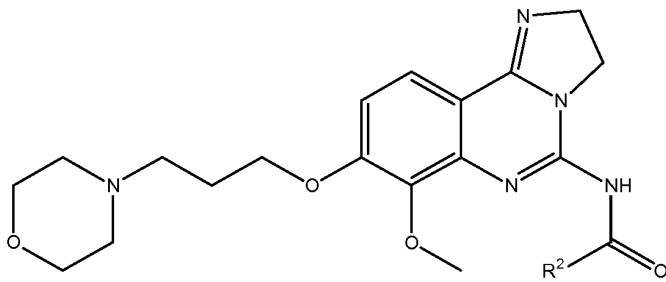
[0236] 또는 상기 조합물을 함유하는 제약 조성물의 용도를 포함한다.

[0237] 또 다른 별개의 실시양태에서, 본 발명은,

[0238] 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막중의 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한,

[0239] 단독 활성제로서, R^2 가 상기 정의된 바와 같은 화학식 Ib의 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체

[0240] <화학식 Ib>



[0241]

[0242] 또는 a) 상기 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 및

[0243] b) 하나 이상의 추가적 활성제, 특히 항-혈관신생제, 항-과다증식제, 항염증제, 진통제, 면역조절제, 이뇨제, 항부정맥제, 항-고콜레스테롤혈증제, 항-이상지질혈증제, 항-당뇨제 또는 항바이러스제에서 선택된 활성제

[0244] 의 조합물;

[0245] 또는 상기 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체를 함유하는 제약 조성물,

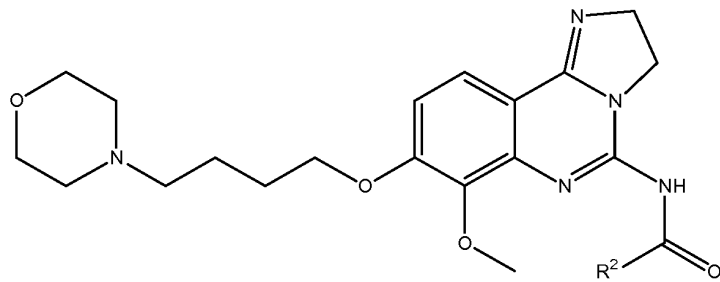
[0246] 또는 상기 조합물을 함유하는 제약 조성물의 용도를 포함한다.

[0247] 또 다른 별개의 실시양태에서, 본 발명은,

[0248] 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한,

[0249] 단독 활성제로서, R²가 상기 정의된 바와 같은 하기 화학식 Ic의 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체,

[0250] <화학식 Ic>



[0251]

[0252] 또는 a) 상기 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 및

[0253] b) 하나 이상의 추가적 활성제, 특히 항-혈관신생제, 항-과다증식제, 항염증제, 진통제, 면역조절제, 이뇨제, 항부정맥제, 항-고콜레스테롤혈증제, 항-이상지질혈증제, 항-당뇨제 또는 항바이러스제에서 선택된 활성제

[0254] 의 조합물;

[0255] 또는 상기 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체를 함유하는 제약 조성물,

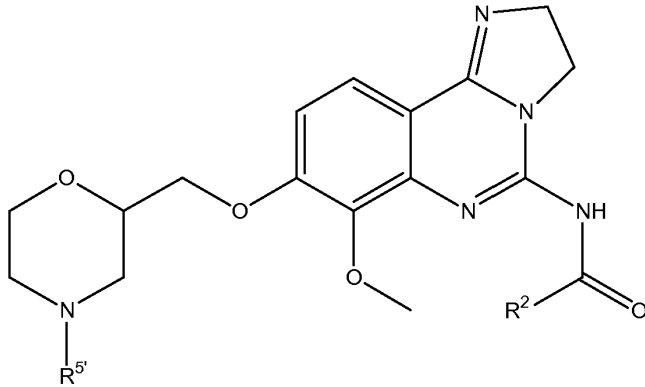
[0256] 또는 상기 조합물을 함유하는 제약 조성물의 용도를 포함한다.

[0257] 또 다른 별개의 실시양태에서, 본 발명은,

[0258] 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한,

[0259] 단독 활성제로서, R^2 및 R^4 가 상기 정의된 바와 같은 하기 화학식 Id의 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체,

[0260] <화학식 Id>



[0261]

[0262] 또는 a) 상기 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 및

[0263] b) 하나 이상의 추가적 활성제, 특히 항-혈관신생제, 항-과다증식제, 항염증제, 진통제, 면역조절제, 이뇨제, 항부정맥제, 항-고콜레스테롤혈증제, 항-이상지질혈증제, 항-당뇨제 또는 항바이러스제에서 선택된 활성제

[0264] 의 조합물;

[0265] 또는 상기 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체를 함유하는 제약 조성물,

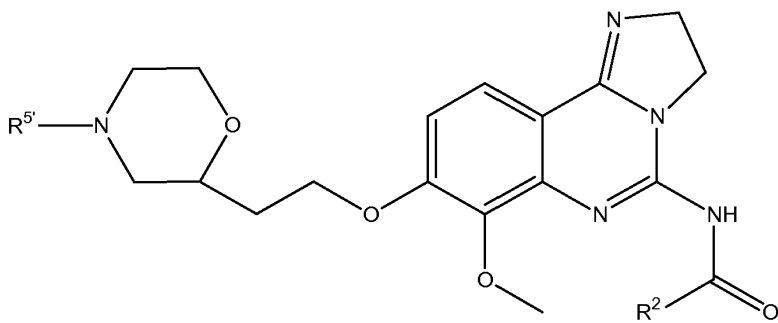
[0266] 또는 상기 조합물을 함유하는 제약 조성물의 용도를 포함한다.

[0267] 또 다른 별개의 실시양태에서, 본 발명은,

[0268] 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한,

[0269] 단독 활성제로서, R^2 및 R^4 가 상기 정의된 바와 같은 하기 화학식 Ie의 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체,

[0270] <화학식 Ie>



[0271]

[0272] 또는 a) 상기 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 및

[0273] b) 하나 이상의 추가적 활성제, 특히 항-혈관신생제, 항-과다증식제, 항염증제, 진통제, 면역조절제, 이뇨제, 항부정맥제, 항-고콜레스테롤혈증제, 항-이상지질혈증제, 항-당뇨제 또는 항바이러스제에서 선택된 활성제

[0274] 의 조합물;

- [0275] 또는 상기 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체를 함유하는 제약 조성물,
- [0276] 또는 상기 조합물을 함유하는 제약 조성물의 용도를 포함한다.
- [0277] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은,
- [0278] 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한,
- [0279] 단독 활성제로서, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 피롤, 옥사졸, 티아졸, 푸란 또는 티오펜이며, 이는 R^2 가 1, 2 또는 3개의 R^6 기로 임의로 치환되고; 보다 바람직하게는 R^2 가 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 피롤, 옥사졸 또는 티아졸이며, 이는 1, 2 또는 3개의 R^6 기로 임의로 치환된 것인 화학식 I 내지 V의 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체,
- [0280] 또는 a) 상기 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 및
- [0281] b) 하나 이상의 추가적 활성제, 특히 항-혈관신생제, 항-과다증식제, 항염증제, 진통제, 면역조절제, 이뇨제, 항부정맥제, 항-고콜레스테롤혈증제, 항-이상지질혈증제, 항-당뇨제 또는 항바이러스제에서 선택된 활성제
- [0282] 의 조합물;
- [0283] 또는 상기 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체를 함유하는 제약 조성물,
- [0284] 상기 조합물을 함유하는 제약 조성물의 용도를 포함한다.
- [0285] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은
- [0286] 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한,
- [0287] 단독 활성제로서, 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체:
- [0288] N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드;
- [0289] N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]프로폭시}-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드;
- [0290] N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]프로폭시}-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)-2,4-디메틸-1,3-티아졸-5-카르복스아미드;
- [0291] 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-1,3-티아졸-5-카르복스아미드;
- [0292] 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]이소니코틴아미드;
- [0293] 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복스아미드;
- [0294] 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-4-프로필피리미딘-5-카르복스아미드;
- [0295] N-{8-[2-(4-에틸모르폴린-2-일)에톡시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}니코틴아미드;
- [0296] N-{8-[2-(디메틸아미노)에톡시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}피리미딘-5-카르복스아미드;

- [0297] N-(8-{3-[2-(히드록시메틸)모르폴린-4-일]프로폭시}-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드;
- [0298] N-(8-{3-[2-(히드록시메틸)모르폴린-4-일]프로폭시}-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드;
- [0299] N-{8-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}니코틴아미드 1-옥시드;
- [0300] 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드;
- [0301] N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-6-(2-피롤리딘-1-일에틸)니코틴아미드;
- [0302] 6-(시클로펜틸아미노)-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드;
- [0303] N-[8-(2-히드록시-3-모르폴린-4-일프로폭시)-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;
- [0304] N-{7-메톡시-8-[3-(3-메틸모르폴린-4-일)프로폭시]-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}니코틴아미드;
- [0305] N-(8-{3-[2-(히드록시메틸)모르폴린-4-일]프로폭시}-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드;
- [0306] N-(8-{2-[4-(시클로부틸메틸)모르폴린-2-일]에톡시}-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드;
- [0307] N-(7-메톡시-8-{2-[4-(2-메톡시에틸)모르폴린-2-일]에톡시}-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드;
- [0308] N-{8-[4-에틸모르폴린-2-일]메톡시}-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}니코틴아미드;
- [0309] N-(7-메톡시-8-{[4-(2-메톡시에틸)모르폴린-2-일]메톡시}-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드;
- [0310] N-{7-메톡시-8-[4-메틸모르폴린-2-일]메톡시}-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}니코틴아미드;
- [0311] N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-4-카르복스아미드;
- [0312] 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-4-카르복스아미드;
- [0313] N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-1-메틸-1H-이미다졸-4-카르복스아미드;
- [0314] rel-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]프로폭시}-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)피리미딘-5-카르복스아미드;
- [0315] rel-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]프로폭시}-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)-6-메틸니코틴아미드;
- [0316] rel-6-아세트아미도-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]프로폭시}-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드;
- [0317] N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복스아미드;
- [0318] 6-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-2-메틸니코틴아미드;
- [0319] 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-4-메틸피리미

딘-5-카르복스아미드;

- [0320] 6-아미노-5-브로모-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;
- [0321] 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-1,3-옥사졸-5-카르복스아미드;
- [0322] N-[7-메톡시-8-(모르폴린-2-일메톡시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;
- [0323] 2-([2-(디메틸아미노)에틸]아미노)-N-{8-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}피리미딘-5-카르복스아미드;
- [0324] 2-아미노-N-{8-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}-1,3-티아졸-5-카르복스아미드;
- [0325] rel-2-아미노-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]프로폭시}-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)피리미딘-5-카르복스아미드;
- [0326] rel-6-아미노-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]프로폭시}-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드;
- [0327] 2-[(2-히드록시에틸)아미노]-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드;
- [0328] N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-2-[(3-메톡시프로필)아미노]피리미딘-5-카르복스아미드;
- [0329] 2-아미노-N-{8-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}피리미딘-5-카르복스아미드;
- [0330] N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-2-[(3-모르폴린-4-일프로필)아미노]피리미딘-5-카르복스아미드;
- [0331] 2-[(2-메톡시에틸)아미노]-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드;
- [0332] 2-([2-(디메틸아미노)에틸]아미노)-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드;
- [0333] 6-아미노-N-{8-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}니코틴아미드;
- [0334] N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-2-피롤리딘-1-일피리미딘-5-카르복스아미드;
- [0335] N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-카르복스아미드;
- [0336] N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-2-모르폴린-4-일피리미딘-5-카르복스아미드;
- [0337] N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-6-피페라진-1-일니코틴아미드 히드로클로라이드;
- [0338] 6-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드 히드로클로라이드 수화물;
- [0339] 6-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드 히드로클로라이드;
- [0340] 6-[(4-플루오로벤질)아미노]-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;
- [0341] 6-[(2-푸릴메틸)아미노]-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-

일]니코틴아미드;

- [0342] 6-[(2-메톡시에틸)아미노]-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;
- [0343] N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-6-(1H-피롤-1-일)니코틴아미드;
- [0344] N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-6-모르폴린-4-일니코틴아미드;
- [0345] N-{7-메톡시-8-[3-(메틸아미노)프로폭시]-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}니코틴아미드;
- [0346] 6-[(2,2-디메틸프로파노일)아미노]-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;
- [0347] 6-[(시클로프로필카르보닐)아미노]-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드
- [0348] N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)니코틴아미드;
- [0349] N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드;
- [0350] 6-(이소부티릴아미노)-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;
- [0351] N-{7-메톡시-8-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시]-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}니코틴아미드;
- [0352] N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-2-{{(메틸아미노)카르보닐}아미노}-1,3-티아졸-4-카르복스아미드;
- [0353] N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-6-{{(메틸아미노)카르보닐}아미노}니코틴아미드;
- [0354] N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-2-(메틸아미노)-1,3-티아졸-4-카르복스아미드;
- [0355] N-[7-메톡시-8-(2-모르폴린-4-일에톡시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;
- [0356] N-{8-[2-(디메틸아미노)에톡시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-2,4-디메틸-1,3-티아졸-5-카르복스아미드};
- [0357] N-{8-[2-(디메틸아미노)에톡시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}-6-메틸니코틴아미드;
- [0358] 6-{{(이소프로필아미노)카르보닐}아미노}-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;
- [0359] N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-6-피롤리딘-1-일니코틴아미드;
- [0360] 6-(디메틸아미노)-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;
- [0361] N-[7-메톡시-8-(3-피페리딘-1-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;
- [0362] N-[7-메톡시-8-(2-피롤리딘-1-일에톡시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;
- [0363] N-[7-메톡시-8-(2-피페리딘-1-일에톡시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;
- [0364] 6-{{(에틸아미노)카르보닐}아미노}-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;
- [0365] 6-플루오로-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미

드;

- [0366] 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-1,3-옥사졸-4-카르복스아미드;
- [0367] 2-(에틸아미노)-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-1,3-티아졸-4-카르복스아미드;
- [0368] N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피라진-2-카르복스아미드;
- [0369] N-[8-(2-아미노에톡시)-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;
- [0370] 6-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;
- [0371] N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]이소니코틴아미드;
- [0372] N-{8-[3-(디에틸아미노)프로폭시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}니코틴아미드;
- [0373] N-{8-[2-(디이소프로필아미노)에톡시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}니코틴아미드;
- [0374] N-{8-[2-(디에틸아미노)에톡시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}니코틴아미드;
- [0375] N-{8-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}니코틴아미드;
- [0376] N-{8-[2-(디메틸아미노)에톡시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}니코틴아미드;
- [0377] N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-2-(메틸아미노)피리미딘-5-카르복스아미드;
- [0378] N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-2-(메틸티오)피리미딘-5-카르복스아미드;
- [0379] N-[8-(3-아미노프로폭시)-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드 트리플루오로아세트레이트;
- [0380] N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]티오펜-2-카르복스아미드;
- [0381] N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-2,4-디메틸-1,3-티아졸-5-카르복스아미드;
- [0382] 2-메톡시-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드;
- [0383] N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-3-푸르아미드;
- [0384] N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]티오펜-3-카르복스아미드;
- [0385] N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-2-메틸-1,3-티아졸-4-카르복스아미드;
- [0386] 6-메톡시-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;
- [0387] 5-메톡시-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;
- [0388] N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-6-메틸니코틴아미드;
- [0389] 6-(아세틸아미노)-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;
- [0390] N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;
- [0391] 또는 a) 상기 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 및

- [0392] b) 하나 이상의 추가적 활성제, 특히 항-혈관신생제, 항-과다증식제, 항염증제, 진통제, 면역조절제, 이뇨제, 항부정맥제, 항-고콜레스테롤혈증제, 항-이상지질혈증제, 항-당뇨제 또는 항바이러스제에서 선택된 활성제
- [0393] 의 조합물;
- [0394] 또는 상기 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체를 함유하는 제약 조성물,
- [0395] 또는 상기 조합물을 함유하는 제약 조성물의 용도를 포함한다.
- [0396] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은
- [0397] 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한,
- [0398] 단독 활성제로서, 하기 화학식을 갖는 화합물:
- [0399] N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;
- [0400] N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-6-메틸니코틴아미드;
- [0401] 5-메톡시-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;
- [0402] N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-2,4-디메틸-1,3-티아졸-5-카르복스아미드;
- [0403] N-{8-[2-(디메틸아미노)에톡시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}니코틴아미드;
- [0404] N-{8-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}니코틴아미드;
- [0405] 6-[(이소프로필아미노)카르보닐]아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;
- [0406] N-{8-[2-(디메틸아미노)에톡시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}-2,4-디메틸-1,3-티아졸-5-카르복스아미드;
- [0407] N-[7-메톡시-8-(2-모르폴린-4-일에톡시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]니코틴아미드;
- [0408] rel-6-아미노-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]프로폭시}-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)니코틴아미드;
- [0409] rel-2-아미노-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]프로폭시}-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)피리미딘-5-카르복스아미드;
- [0410] 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드;
- [0411] N-{8-[2-(디메틸아미노)에톡시]-7-메톡시-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일}피리미딘-5-카르복스아미드;
- [0412] N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드;
- [0413] 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체,
- [0414] 또는 a) 상기 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 및
- [0415] b) 하나 이상의 추가적 활성제, 특히 항-혈관신생제, 항-과다증식제, 항염증제, 진통제, 면역조절제, 이뇨제, 항부정맥제, 항-고콜레스테롤혈증제, 항-이상지질혈증제, 항-당뇨제 또는 항바이러스제에서 선택된 활성제
- [0416] 의 조합물;
- [0417] 또는 상기 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체를 함유하는 제약 조성물,

- [0418] 또는 상기 조합물을 함유하는 제약 조성물의 용도를 포함한다.
- [0419] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은,
- [0420] 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한,
- [0421] 단독 활성제로서, 하기 화학식을 갖는 화합물:
- [0422] 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드, 또는 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 그의 입체이성질체;
- [0423] 또는 상기 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체를 함유하는 제약 조성물의 용도를 포함한다.
- [0424] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은,
- [0425] 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한,
- [0426] 단독 활성제로서, 하기 화학식을 갖는 화합물:
- [0427] 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드 디히드로클로라이드;
- [0428] 또는 상기 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체를 함유하는 제약 조성물의 용도를 포함한다.
- [0429] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은,
- [0430] 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한,
- [0431] a) 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드, 또는 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 그의 입체이성질체; 및
- [0432] b) 하나 이상의 추가적 활성제, 특히 항-혈관신생제, 항-과다증식제, 항염증제, 진통제, 면역조절제, 이뇨제, 항부정맥제, 항-고콜레스테롤혈증제, 항-이상지질혈증제, 항-당뇨제 또는 항바이러스제에서 선택된 활성제
- [0433] 의 조합물;
- [0434] 또는 상기 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체를 함유하는 제약 조성물,
- [0435] 또는 상기 조합물을 함유하는 제약 조성물의 용도를 포함한다.
- [0436] 화학명과 제시되는 화학 구조 사이에 차이가 존재할 경우, 제시되는 화학적 구조가 제시된 화학명보다 우선한다.
- [0437] 이론 또는 메카니즘에 매이지 않지만, 본 발명의 화합물은 선행기술의 화합물에 비해 포스파티딜이노시톨-3-키나제의 억제에 대한 놀라운 활성 및 화학적 및 구조적 안정성을 보인다. 상기 놀라운 활성은 화합물의 화학적 구조, 특히 R^1 이 R^5 및 $R^{5'}$ 로 임의로 치환된 아미노라는 사실에 의한 화합물의 염기성 (basicity) 때문인 것으로 생각된다. 또한, R^3 및 R^2 의 적절한 선택은 생체 내에서 활성을 허용하기 위해 적절한 이소형에 대해 필요한 활성을 제공한다.
- [0438] 본 발명의, 임의의 상기 측면의 특정한 실시양태, 또는 그의 실시양태에 따르면, 상기 암은 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증이다.
- [0439] 정의
- [0440] 용어 "알킬"은 탄소 및 수소 원자만을 함유하고 불포화 결합을 함유하지 않고 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖고 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필 1-

메틸에틸 (이소프로필), n-부틸, n-펜틸, 및 1,1-디메틸에틸 (t-부틸)을 지칭한다.

- [0441] 용어 "알케닐"은 탄소-탄소 이중 결합을 함유하고, 약 2 내지 약 10개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 지방족 탄화수소기, 예를 들어 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐 (알릴), 이소-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐 및 2-부테닐을 지칭한다.
- [0442] 용어 "알키닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖고 약 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼 (본원에서는 약 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 라디칼이 바람직함), 예를 들어 에티닐을 지칭한다.
- [0443] 용어 "알콕시"는 산소 연결을 통해 분자의 나머지에 부착된, 본원에서 정의된 알킬기를 나타낸다. 그의 대표적인 예는 메톡시 및 에톡시이다.
- [0444] 용어 "알콕시알킬"은 산소 연결을 통해 알킬기에 부착된 후, 알킬기의 임의의 탄소에서 주 구조에 부착되어 분자의 나머지에 안정한 구조를 생성하는, 본원에서 정의된 알콕시기를 나타낸다. 그의 대표적인 예는 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$ 이다.
- [0445] 용어 "시클로알킬"은 약 3 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 비-방향족 모노 또는 멀티시클릭 고리계, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실을 나타내고, 멀티시클릭 시클로알킬기의 예로는 퍼히드로나프틸, 아다만틸 및 노르보닐 기와 가교된 시클릭기 또는 스피로비시클릭기, 예를 들어 스피로 (4,4)논-2-일을 들 수 있다.
- [0446] 용어 "시클로알킬알킬"은 알킬기에 직접 부착된 후, 알킬기의 임의의 탄소에서 주 구조에 또한 부착되어 안정한 구조를 생성하는, 약 3 내지 약 8개의 탄소 원자를 함유하는 시클릭 고리-함유 라디칼, 예컨대 시클로프로필메틸, 시클로부틸에틸, 시클로펜틸에틸을 지칭한다.
- [0447] 용어 "아릴"은 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 방향족 라디칼, 예컨대 페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 인다닐, 비페닐을 지칭한다.
- [0448] 용어 "아릴알킬"은 본원에 본원에서 정의된 알킬기에 직접 결합된 후, 알킬기의 임의의 탄소에서 주 구조에 부착되어 분자의 나머지에 안정한 구조를 생성하는, 본원에서 정의된 아릴기를 지칭한다. 예를 들어, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5$.
- [0449] 용어 "헤테로시클릭 고리"는 탄소 원자 및 질소, 인, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자로 이루어지는 안정한 3원 내지 15원 고리 라디칼을 의미한다. 본 발명의 목적에서, 헤테로시클릭 고리 라디칼은 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 고리계일 수 있고, 이는 융합된, 가교된 또는 스피로 고리계를 포함할 수 있으며, 헤테로시클릭 고리 라디칼 내의 질소, 인, 탄소, 산소 또는 황 원자는 다양한 산화 상태로 임의로 산화될 수 있다. 추가로, 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있고; 고리 라디칼은 부분적으로 또는 완전히 포화될 수 있다 (즉, 헤테로방향족 또는 헤테로아릴 방향족). 상기 헤테로시클릭 고리 라디칼의 예는 아제티디닐, 아크리디닐, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥사닐, 벤조푸르닐, 카르바졸릴, 신놀리닐, 디옥솔라닐, 인돌리지닐, 나프티리디닐, 퍼히드로아제피닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라질, 피리디닐, 프테리디닐, 푸리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라졸릴, 이미다졸릴, 테트라히드로이소우이놀릴, 피페리디닐, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 2-옥소아제피닐, 아제피닐, 피롤릴, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 옥사졸릴, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 트리아졸릴, 인다닐, 이속사졸릴, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 티아졸릴, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 퀴누클리디닐, 이소티아졸리디닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 옥타히드로인돌릴, 옥타히드로이소인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 데카히드로이소퀴놀릴, 벤즈이미다졸릴, 티아디아졸릴, 벤조피라닐, 벤조티아졸릴, 벤조옥사졸릴, 푸릴, 테트라히드로푸르릴, 테트라히드로피라닐, 티에닐, 벤조티에닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 술폰, 디옥사포스폴라닐, 옥사디아졸릴, 크로마닐, 이소크로마닐을 포함하고 이로 제한되지 않는다.
- [0450] 용어 "헤테로아릴"은 방향족인 본원에서 정의된 헤테로시클릭 고리 라디칼을 지칭한다. 헤테로아릴 고리 라디칼은 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 주 구조에 부착되어 안정한 구조를 생성할 수 있다.
- [0451] 헤테로시클릭 고리 라디칼은 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 주 구조에 부착되어 안정한 구조를 생성할 수 있다.

- [0452] 용어 "헤테로아릴알킬"은 알킬기에 직접 결합된, 본원에서 정의된 헤테로아릴 고리 라디칼을 지칭한다. 헤테로아릴알킬 라디칼은 알킬기의 임의의 탄소 원자에서 주 구조에 부착되어 안정한 구조를 생성할 수 있다.
- [0453] 용어 "헤테로시클릭"은 본원에서 정의된 헤테로시클릭 고리 라디칼을 지칭한다. 헤테로시클릭 고리 라디칼은 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 주 구조에 부착되어 안정한 구조를 생성할 수 있다.
- [0454] 용어 "헤테로시클릭알킬"은 알킬기에 직접 결합된, 본원에서 정의된 헤테로시클릭 고리 라디칼을 지칭한다. 헤테로시클릭알킬 라디칼은 알킬기의 탄소 원자에서 주 구조에 부착되어 안정한 구조를 생성할 수 있다.
- [0455] 용어 "카르보닐"은 이중 결합에 의해 분자의 탄소 원자에 결합된 산소 원자를 지칭한다.
- [0456] 용어 "할로젠"은 불소, 염소, 브로민 및 아이오딘의 라디칼을 지칭한다.
- [0457] 단어 화합물, 염, 다형체, 수화물, 용매화물 등의 복수 형태가 본원에 사용된 경우에, 이는 단일 화합물, 염, 다형체, 이성질체, 수화물, 용매화물 등도 또한 의미하는 것이다.
- [0458] 본 발명의 화합물은 요구되는 다양한 치환기의 위치 및 특성에 따라 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있다. 비대칭 탄소 원자는 (R) 또는 (S) 배위로 존재하여, 단일 비대칭 중심의 경우에 라세미 혼합물을, 다수의 비대칭 중심의 경우에 부분입체이성질체 혼합물을 생성할 수 있다. 특정 경우에, 비대칭은 또한 주어진 결합, 예를 들어 명시된 화합물의 2개의 치환된 방향족 고리에 인접한 중심 결합에 대한 제한된 회전으로 인해 존재할 수 있다. 고리 상의 치환기는 또한 시스 또는 트랜스 형태로 존재할 수 있다. 모든 이러한 배위 (거울상 이성질체 및 부분입체이성질체 포함)는 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다. 바람직한 화합물은 보다 바람직한 생물학적 활성을 생성하는 것이다. 본 발명의 화합물의 분리되거나, 순수하거나 또는 부분 정제된 이성질체 및 입체이성질체 또는 라세미 또는 부분입체이성질체 혼합물은 또한 본 발명의 범주 내에 포함된다. 이러한 물질의 정제 및 분리는 관련 기술분야에 공지된 표준 기술에 의해 달성될 수 있다.
- [0459] 본 발명은 또한 본원에 개시된 유용한 형태의 화합물, 예컨대 예시되는 모든 화합물의 제약상 허용되는 염, 공-침전물, 대사물, 수화물, 용매화물 및 전구약물에 관한 것이다. 용어 "제약상 허용되는 염"은 본 발명의 화합물의 비교적 비-독성인, 무기 또는 유기 산 부가염을 지칭한다. 예를 들어, 문헌 [S. M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19]을 참조한다. 제약상 허용되는 염에는 염기로서 기능하는 주요 화합물과 무기 또는 유기 산을 반응시켜 염, 예를 들어 염산, 황산, 인산, 메탄술폰산, 캄포르술폰산, 옥살산, 말레산, 숙신산 및 시트르산의 염을 형성함으로써 수득된 것들이 포함된다. 제약상 허용되는 염은 또한 주요 화합물이 산으로서 기능하고 적절한 염기와 반응하여, 예를 들어 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 및 염소 염을 형성함으로써 얻어지는 것을 포함한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 청구된 화합물의 산 부가염이 임의의 다수의 공지된 방법을 통한 화합물과 적절한 무기 또는 유기 산의 반응에 의해 제조될 수 있다는 것을 추가로 인식할 것이다. 대안적으로, 본 발명의 산성 화합물의 알칼리 금속 염 및 알칼리 토금속 염은 다양한 공지된 방법을 통해 본 발명의 화합물을 적절한 염기와 반응시킴으로써 제조된다.
- [0460] 본 발명의 화합물의 대표적인 염에는, 예를 들어 관련 기술분야에 널리 공지된 방식에 의해 무기 또는 유기 산 또는 염기로부터 형성된 통상적인 무독성 염 및 4급 암모늄 염이 포함된다. 예를 들어, 상기 산 부가염은 아세트레이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비스페이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포르레이트, 캄포르술포네이트, 신나메이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술포네이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미술포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트, 이타코네이트, 락테이트, 말레에이트, 만델레이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 피루베이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 술포네이트, 술포에이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 및 운데카노에이트를 포함한다.
- [0461] 염기 염은 알칼리 금속 염 예컨대 칼륨 및 나트륨 염, 알칼리 토금속 염 예컨대 칼슘 및 마그네슘 염, 및 유기 염기와 암모늄 염 예컨대 디시클로헥실아민 및 N-메틸-D-글루카민을 포함한다. 추가로, 염기성 질소 함유 기는 저급 알킬 할라이드, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 또는 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드; 디알킬 술포에이트, 예를 들어 디메틸, 디에틸, 디부틸 술포에이트, 또는 디아릴 술포에이트, 장쇄 할라이드, 예컨대 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드, 아르알킬 할라이드, 예를 들어 벤질 및 펜에틸 브로마이드 등과 같은 상기 물질로 4급화될 수 있다.

- [0462] 본 발명의 목적에서 용매화물은 용매 및 고체 상태의 본 발명의 화합물의 복합체이다. 예시적인 용매화물은 본 발명의 화합물과 에탄올 또는 메탄올의 복합체를 포함하고 이로 제한되지 않을 것이다. 수화물은 용매가 물인 용매화물의 특정 형태이다.
- [0463] 상기 나열된 화합물의 합성은 둘 다가 그의 전문이 본원에 참고로 포함된 국제 특허 출원 번호 PCT/EP2003/010377 (WO 2004/029055 A1로 공개됨), 및 국제 특허 출원 번호 PCT/US2007/024985 (WO 2008/070150으로 공개됨)에 기재되어 있다.
- [0464] 또 다른 실시양태에 따르면, 본 발명은, 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증을 위한, 단독 작용제로서, 본원에 정의된 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 특히 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체에 관한 것이다.
- [0465] 본 발명의, 임의의 상기 측면의 특정한 실시양태, 또는 그의 실시양태에 따르면, 상기 암은 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증이다.
- [0466] 조합 요법
- [0467] 상기 언급된 바와 같이, 본 발명은
- [0468] a) 상기 정의된 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 또는 상기 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체를 함유하는 제약 조성물; 및
- [0469] b) 하나 이상의 추가적 활성제, 특히 항-혈관신생제, 항-과다증식제, 항염증제, 진통제, 면역조절제, 이뇨제, 항부정맥제, 항-고콜레스테롤혈증제, 항-이상지질혈증제, 항-당뇨제 또는 항바이러스제에서 선택된 활성제
- [0470] 의 조합물에 관한 것이다.
- [0471] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은
- [0472] a) 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 또는 상기 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체를 함유하는 제약 조성물; 및
- [0473] b) 하나 이상의 추가적 활성제, 특히 항-혈관신생제, 항-과다증식제, 항염증제, 진통제, 면역조절제, 이뇨제, 항부정맥제, 항-고콜레스테롤혈증제, 항-이상지질혈증제, 항-당뇨제 또는 항바이러스제에서 선택된 활성제
- [0474] 의 조합물을 포함한다.
- [0475] 본 발명의 화합물은 단독 제약 작용제로서 또는 조합이 허용되지 않는 유해한 효과를 야기하지 않으면 하나 이상의 다른 제약 작용제 (또는 "추가적 활성제")와 조합으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 공지된 항-혈관신생제, 항-과다증식제, 항염증제, 진통제, 면역조절제, 이뇨제, 항부정맥제, 항-고콜레스테롤혈증제, 항-이상지질혈증제, 항-당뇨제 또는 항바이러스제 등, 뿐만 아니라 그의 혼합물 및 조합물과 조합될 수 있다.
- [0476] 추가적 제약 작용제(들) (또는 "추가적 활성제")는 131I-chTNT, 아바렐릭스, 아비라테론, 아클라루비신, 아도-트라스투주맙 엠탄신, 아파티닙, 아플리베르셉트, 알데스류킨, 알렘투주맙, 알렌드론산, 알리트레티노인, 알트레타민, 아미포스틴, 아미노글루테티미드, 핵실 아미노레블리네이트, 암루비신, 암사크린, 아나스트로졸, 안세스틴, 아네톨 디티올에티온, 안지오텐신 II, 항트롬빈 III, 아프레피탄트, 아르시투모맙, 아르클라빈, 삼산화비소, 아스파라기나제, 악시티닙, 아자시티딘, 바실릭시맙, 벨로테칸, 벤다무스틴, 벨리노스타트, 베마시주맙, 백사로텐, 비칼루타미드, 비산트렌, 블레오마이신, 보르테조미, 부세렐린, 보수티닙, 브렌독시맙 베도틴, 부술판, 카바지탁셀, 카보잔티닙, 폴린산갈슘, 레보폴린산갈슘, 카페시타빈, 카프로맙, 카르보플라틴, 카르필조밋, 카르모푸르, 카르무스틴, 카툼악소맙, 셀레록시브, 셀모류킨, 세리티닙, 세톡시맙, 클로람부실, 클로르마디논, 클로르메틴, 시도포비르, 시나칼세트, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드로산, 클로파라빈, 코판리십(BAY 80-6946), 크리스탄타스파제, 시클로포스파미드, 시프로테론, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다르베포에틴 알파, 다브라페닙, 다사티닙, 다우노루비신, 데시타빈, 데가렐릭스, 데니류킨 디프티톡스, 데노수맙, 데프레오티드, 데슬로렐린, 텍스라족산, 디브로스피둠 클로라이드, 디안히드로갈락티톨, 디클로페낙, 도세탁셀, 돌라세트론, 독

시플루리딘, 독소루비신, 독소루비신 + 에스트론, 드로나비놀, 에쿨리주맙, 에드레콜로맙, 엘립티늄 아세테이트, 엘트롬보팍, 엔도스타틴, 에노시타빈, 엔잘루타미드, 에피루비신, 에피티오스타놀, 에포에틴 알파, 에포에틴 베타, 에포에틴 제타, 엡타플라틴, 에리볼린, 에를로티닙, 에스메프라졸, 에스트라디올, 에스트라무스틴, 에토포시드, 에베롤리무스, 엑세메스탄, 파드로졸, 펜타닐, 필그라스티م, 플루옥시메스테론, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루오로우라실, 플루타미드, 폴린산, 포르메스탄, 포사프레피탄트, 포테무스틴, 폴베스트란트, 가도부트롤, 가도테리돌, 가도테르산 메글루민, 가도베르세타미드, 가독세트산, 질산갈륨, 가니렐릭스, 게피티닙, 겐시타빈, 겐투주맙, 글루카르피다제, 글루톡심, GM-CSF, 고세렐린, 그라니세트론, 과립구 콜로니 자극 인자, 히스타민 디히드로클로라이드, 히스트렐린, 히드록시카르바미드, I-125 시드, 란소프라졸, 이반드론산, 이브리투모맙 티옥세탄, 이브리티닙, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙, 이미퀴모드, 임프로술판, 인디세트론, 인카드론산, 인게놀 메부테이트, 인터페론 알파, 인터페론 베타, 인터페론 감마, 이오비트리돌, 이오벤구안 (123I), 아이오메프롤, 이필리무맙, 이리노테칸, 이트라코나졸, 익사베필론, 란레오티드, 라파티닙, 이아소콜린, 레날리도미드, 레노그라스티م, 렌티난, 레트로졸, 류프로렐린, 레바미솔, 레보노르게스트렐, 레보티록신 소듐, 리수리드, 로바플라틴, 로무스틴, 로니다민, 마소프로콜, 메드록시프로게스테론, 메게스트롤, 멜라르소프롤, 멜팔란, 메피티오스탄, 메르캅토피린, 메스나, 메타돈, 메토티렉세이트, 메톡살렌, 메틸아미노레볼리네이트, 메틸프레드니솔론, 메틸테스토스테론, 메티로신, 미파무르티드, 밀테포신, 미리플라틴, 미토브로니톨, 미토구아존, 미토라톨, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, 모가물리주맙, 몰그라모스탐, 모피다몰, 모르핀 히드로클로라이드, 모르핀 술페이트, 나빌론, 나빅시폴스, 나파렐린, 날록손 + 펜타조신, 날트렉손, 나르토그라스티م, 네다플라틴, 넬라라빈, 네리드론산, 니볼루맙펜테트레오티드, 닐로티닙, 닐루타미드, 니모라졸, 니모투주맙, 니무스틴, 니트라크린, 니볼루맙, 오비누투주맙, 옥트레오티드, 오파투무맙, 오마세탁신 메페숙시네이트, 오메프라졸, 온단세트론, 오프렐베킨, 오르코테인, 오티로티모드, 옥살리플라틴, 옥시코돈, 옥시메톨론, 오조가미신, p53 유전자 요법, 파클리탁셀, 팔리페르민, 팔라뎀-103 시드, 팔로노세트론, 파미드론산, 파니투무맙, 판토프라졸, 파조파딘, 페가스파르가제, PEG-에포에틴 베타 (메톡시 PEG-에포에틴 베타), 펌볼리주맙, 페그필그라스티م, 페그인터페론 알파-2b, 페메트렉세드, 펜타조신, 펜토스타틴, 페폴로마이신, 퍼플루부탄, 퍼포스파미드, 페르투주맙, 피시바닐, 필로카르핀, 피라루비신, 픽산트론, 플렉사포르, 폴리카마이신, 폴리글루탐, 폴리에스트라디올 포스페이트, 폴리비닐피롤리돈 + 히알루론산나트륨, 폴리사카라이드-K, 포말리도미드, 포나티닙, 포르피머 소듐, 프랄라트렉세이트, 프레드니무스틴, 프레드니손, 프로카르바진, 프로코다졸, 프로프라놀롤, 퀴나글리드, 라베프라졸, 라코투모맙, 라뎀-223 클로라이드, 라도티닙, 랄록시젠, 랄티트렉세드, 라모세트론, 라무시루맙, 라니무스틴, 라스부리카제, 라죽산, 레파메티닙, 레고라페닙, 리세트론산, 레늄-186 에티드로네이트, 리톡시맙, 로미렘신, 로미프롤스탐, 로무르티드, 로니시클립, 사마륨 (153Sm) 렉시드로남, 사르그라모스탐, 사투모맙, 세크레틴, 시푸류셀-T, 시조피란, 소부족산, 소듐 글리시디다졸, 소라페닙, 스타노졸롤, 스트렙토조신, 수니티닙, 탈라포르핀, 타미바로텐, 타목시펜, 타펜타돌, 타소네르민, 테세류킨, 테크네튬 (99mTc) 노페투모맙 메르펜탄, 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-옥트레오티드, 테가푸르, 테가푸르 + 기메라실 + 오테라실, 테모포르핀, 테모졸로미드, 템시롤리무스, 테니포시드, 테스토스테론, 테트로포스민, 탈리도미드, 티오테파, 티말파신, 티로트로핀 알파, 티오구아닌, 토실리주맙, 토포테칸, 토레미펜, 토시투모맙, 트라벵데틴, 트라마돌, 트라스투주맙, 트라스투주맙 엠탄신, 트레오술판, 트레티노인, 트리플루리딘 + 티피라실, 트릴로스탄, 트립토텐린, 트라메티닙, 트로포스파미드, 트롬보포이에틴, 트립토판, 우베니맥스, 발루비신, 반데타닙, 바프레오티드, 베무라페닙, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 빈플루닌, 비노렐빈, 비스모데깁, 보리노스타트, 보로졸, 이트륨-90 유리 마이크로구체, 지노스타틴, 지노스타틴 스티말라머, 졸레드론산, 조루비신, 또는 그의 조합일 수 있고 이로 제한되지 않는다.

[0477] 추가의 제약 작용제(들) (또는 "추가의 활성제")는 알데스류킨, 알렌드론산, 알파페론, 알리트레티노인, 알로푸리놀, 알로프림, 알록시, 알트레타닌, 아미노글루테티미드, 아미포스틴, 암루비신, 암사크린, 아나스트로졸, 안즈메트, 아라네스프, 아르글라빈, 삼산화비소, 아로마신, 5-아자시티딘, 아자티오프린, BCG 또는 타이스 (tice) BCG, 베스타틴, 베타메타손 아세테이트, 베타메타손 인산나트륨, 백사로텐, 블레오마이신 술페이트, 브록수리딘, 보르테조밋, 부술판, 칼시토닌, 캄파트, 카페시타빈, 카르보플라틴, 카소텍스, 세페손, 셀모류킨, 세루비딘, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클라드리빈, 클로드론산, 시클로포스파미드, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노솜 (DaunoXome), 데카드론, 데카드론 포스페이트, 델레스트로젠, 데니류킨 디프티톡스, 데포-메드롤, 데스로렐린, 텍소메타손, 텍스라죽산, 디에틸stil베스트롤, 디플루칸, 도세탁셀, 독시플루리딘, 독소루비신, 드로나비놀, DW-166HC, 엘리가드, 엘리텍, 엘렌스, 에벤드, 에피루비신, 에포에틴 알파, 에포젠, 엡타플라틴, 엘가미솔, 에스트레이스, 에스트라디올, 에스트라무스틴 인산나트륨, 에티닐 에스트라디올, 에티올, 에티드론산, 에토포포스, 에토포시드, 파드로졸, 파르스톤, 필그라스티م, 피나스테리드, 필그라스티م, 플록

수리딘, 플루코나졸, 플루다라빈, 5-플루오로데옥시우리딘 모노포스페이트, 5-플루오로우라실 (5-FU), 플루옥시메스테론, 플루타미드, 포르메스탄, 포스테아빈, 포테무스틴, 폴베스트란트, 감마가드, 켄시타빈, 켄투주맵, 글리백, 글리아텔, 고세렐린, 그라니세트론 HCl, 허셉틴, 히스트레린, 하이캄틴, 히드로코르톤, 에리트로-히드록시노닐아데닌, 히드록시우레아, 이브리투모맵 티옥세탄, 이다루비신, 이포스파미드, 인터페론 알파, 인터페론-알파 2, 인터페론 알파-2A, 인터페론 알파-2B, 인터페론 알파-n1, 인터페론 알파-n3, 인터페론 베타, 인터페론 감마-1a, 인터류킨-2, 인트론 A, 이레사, 이리노테칸, 키트릴, 라파티닙, 렌티난 술페이트, 레트로졸, 류코보린, 류프롤리드, 류프롤리드 아세테이트, 레날리도마이드, 레바미솔, 레보폴린산 칼슘염, 레보트로이드, 레복실, 로무스틴, 로니다민, 마리놀, 메클로레타민, 메코발라민, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 메네스트, 6-메르캅토피린, 메스나 (Mesna), 메토티렉세이트, 메트빅스, 밀테포신, 미노시클린, 미토마이신 C, 미토테인, 미톡산트론, 모드레날 (Modrenal), 미오세트 (Myocet), 네다플라틴, 뉴라스타, 뉴메가, 뉴포젠, 닐루타미드, 놀바텍스, NSC-631570, OCT-43, 옥트레오티드, 온단세트론 HCl, 오라프레드, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 페디아프레드, 페그아스파르가제, 페가시스 (Pegasy), 펜토스타틴, 피시바닐, 필로카르핀 HCl, 피라루비신, 플리카마이신, 포르피머 나트륨, 프레드니무스틴, 프레드니솔론, 프레드니손, 프레마린, 프로카르바진, 프로크리드, 레파메티닙 (BAY 86-9766 (RDEA 119)), 탈티트렉세드, 레비프, 레늄-186 에티드로네이트, 리톡시맵, 로페론-A, 로무르타이드, 살라젠, 산도스타틴, 사르그라마스틴, 세무스틴, 시조피란, 소부족산, 솔루-메드롤, 스파르포스산, 줄기-세포 요법, 스트렙토조신, 염화스트론튬-89, 수니티닙, 신트로이드, 타목시펜, 탐솔로신, 타소네르민, 타스토락톤, 탁스테레, 테세류킨, 테모졸로미드, 테니포시드, 테스토스테론 프로피오네이트, 테스트레드, 티오구아닌, 티오테파, 티로트로핀, 티루드론산, 토포테칸, 토레미펜, 토시투모맵, 트라스투주맵, 트레오술판, 트레티노인, 트렉살, 트리메틸멜라민, 트리메트렉세이트, 트립토헤린 아세테이트, 트립토헤린 파모에이트, UFT, 우리딘, 발루비신, 베스나리논, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈, 비롤리진, 지네카드, 지노스타틴 스티말라머, 조프란, ABI-007, 아콜비펜, 악티문, 아피니텍, 아미노프테린, 아르족시펜, 아소프리스닐, 아타메스탄, 아트라센탄, BAY 43-9006 (소라페닙), 아바스틴, CCI-779, CDC-501, 셀레브렉스, 세톡시맵, 크리스나톨, 시프로테론 아세테이트, 데시타빈, DN-101, 독소루비신-MTC, dSLIM, 두타스테리드, 에도테카린, 에플로르니틴, 엑사테칸, 펜레티나이드, 히스타민 디히드로클로라이드, 히스트레린 히드로겔 임플란트, 홀름-166 DOTMP, 이반드론산, 인터페론 감마, 인트론-PEG, 익사베필론, 키흐 림펫 헤모시아닌, L-651582, 란레오타이드, 라소폭시펜, 리브라, 로나파르닙, 미프록시펜, 미노드로네이트, MS-209, 리포좀 MTP-PE, MX-6, 나파렐린, 네모루비신, 네오바스타트, 놀라트렉세드, 오블리메르센, 온코-TCS, 오시템, 파클리탁셀 폴리글루타메이트, 파미드로네이트 이나트륨, PN-401, QS-21, 쿠아제팜, R-1549, 랄록시펜, 란피르나제, 13-시스-레티노산, 사트라플라틴, 세오칼시톨, T-138067, 타쎌바, 탁소프렉신, 탈리도마이드, 티모신 알파 1, 티아조푸린, 티파파르닙, 티라파자민, TLK-286, 토레미펜, 트랜스MID-107R, 발스포다르, 바프레오티드, 바탈라닙, 베르테포르핀, 빈플루닌, Z-100, 졸렌드론산, 또는 그의 조합일 수 있고 이로 제한되지 않는다.

[0478] 한 실시양태에 따르면, 추가의 제약 작용제(들) (또는 "추가의 활성제")는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 131I-chTNT, 아바렐릭스, 아비라테론, 아클라루비신, 알테스류킨, 알렘투주맵, 알리트레티노인, 알트레타민, 아미노글루테티미드, 암루비신, 암사크린, 아나스트로졸, 아르글라빈, 삼산화비소, 아스파라기나제, 아자시딘, 바실릭시맵, BAY 1000394, 레파메티닙 (BAY 86-9766 (RDEA 119)), 벨로데칸, 벤다무스틴, 베바시주맵, 백사로텐, 비갈루타미드, 비산트렌, 블레오마이신, 보르테조밍, 부세렐린, 부숴판, 카바지탁셀, 폴린산칼슘, 레보폴린산칼슘, 카페시타빈, 카르보플라틴, 카르모푸르, 카르무스틴, 카투막소맵, 셀레콕시브, 셀모류킨, 세톡시맵, 클로람부실, 클로르마디논, 클로르메틴, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드론산, 클로파라빈, 크리스탄타스파제, 시클로포스파미드, 시프로테론, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다르베포에틴 알파, 다사티닙, 다우노루비신, 데시타빈, 데가렐릭스, 데니류킨 디프티톡스, 데노수맵, 데슬로렐린, 디브로스피둠 클로라이드, 도세탁셀, 독시플루리딘, 독소루비신, 독소루비신 + 에스트론, 에컬리주맵, 에드레콜로맵, 엘립티늄 아세테이트, 엘트롬보판, 엔도스타틴, 에노시타빈, 에피루비신, 에피티오스타놀, 에포에틴 알파, 에포에틴 베타, 엠팅플라틴, 에리볼린, 에를로티닙, 에스트라디올, 에스트라무스틴, 에토포시드, 에베롤리무스, 엑세메스탄, 파드로졸, 필그라스탐, 플루다라빈, 플루오로우라실, 플루타미드, 포르메스탄, 포테무스틴, 폴베스트란트, 질산갈륨, 가니렐릭스, 게피티닙, 켄시타빈, 켄투주맵, 글루톡심, 고세렐린, 히스타민 디히드로클로라이드, 히스트렐린, 히드록시카르바미드, I-125 시드, 이반드론산, 이브리투모맵 티옥세탄, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙, 이미퀴모드, 임프로술판, 인터페론 알파, 인터페론 베타, 인터페론 감마, 이필리무맵, 이리노테칸, 익사베필론, 란레오티드, 라파티닙, 레날리도미드, 레노그라스탐, 렌티난, 레트로졸, 류프로렐린, 레바미솔, 리수리드, 로바플라틴, 로무스틴, 로니다민, 마소프로콜, 메드록시프로게스테론, 메게스트롤, 멜팔란, 메피티오스탄, 메르캅토피린, 메토티렉세이트, 메톡살렌, 메틸 아미노레볼리네이트, 메틸테스토스테론, 미과무르티드, 밀

테포신, 미리플라틴, 미토브로니톨, 미토구아존, 미토락톨, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, 네다플라틴, 넬라라빈, 닐로티닙, 닐루타미드, 니모투주맵, 니무스틴, 니트라크린, 오파투무맵, 오메프라졸, 오프렐베킨, 옥살리플라틴, p53 유전자 요법, 파클리탁셀, 팔리페르민, 팔라뎀-103 시드, 파미드론산, 파나투무맵, 파조파닙, 페가스파르가제, PEG-에포에틴 베타 (메톡시 PEG-에포에틴 베타), 페그필그라스티, 페그인터페론 알파-2b, 페메트렉세드, 펜타조신, 펜토스타틴, 페플로마이신, 퍼포스파미드, 피시바닐, 피라루비신, 플레릭사포르, 플리카마이신, 폴리글루탐, 폴리에스트라디올 포스페이트, 폴리사카라이드-K, 포르피머 소듐, 프랄라트렉세이트, 프레드니무스틴, 프로카르바진, 퀴나올리드, 랄록시펜, 란티트렉세드, 라니무스틴, 라족산, 레고라페닙, 리세드론산, 리톡시맵, 로미렙신, 로미프롤스탐, 사르그라모스탐, 시푸류셀-T, 시조피란, 소부족산, 소듐 글리시디다졸, 소라페닙, 스트렙토조신, 수니티닙, 탈라포르핀, 타미바로텐, 타목시펜, 타소네르민, 테세류킨, 테가푸르, 테가푸르 + 기메라실 + 오테라실, 테모포르핀, 테모졸로미드, 템시롤리무스, 테니포시드, 테스토스테론, 테트로포스민, 탈리도미드, 티오테파, 티말파신, 티오구아닌, 토실리주맵, 토포테칸, 토레미펜, 토시투모맵, 트라벡테딘, 트라스투주맵, 트레오솔판, 트레티노인, 트릴로스탄, 트립토텔린, 트로포스파미드, 트립토판, 우베니맥스, 발루비신, 반데타닙, 바프레오티드, 베무라페닙, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 빈플루닌, 비노렐빈, 보리노스타트, 보로졸, 이트름-90 유리 마이크로구체, 지노스타틴, 지노스타틴 스티말라머, 졸레드론산, 조루비신.

[0479] 추가의 제약 작용제는 또한 켄시타빈, 파클리탁셀, 시스플라틴, 카르보플라틴, 부티르산나트륨, 5-FU, 독시루비신, 타목시펜, 에토포시드, 트라스투주맵, 게피티닙, 인트론 A, 라파마이신, 17-AAG, U0126, 인슐린, 인슐린 유도체, PPAR 리간드, 술폰일우레아 약물, α -글루코시다제 억제제, 비구아니드, PTP-1B 억제제, DPP-IV 억제제, 11-베타-HSD 억제제, GLP-1, GLP-1 유도체, GIP, GIP 유도체, PACAP, PACAP 유도체, 세크레틴 또는 세크레틴 유도체일 수 있다.

[0480] 조성물에 첨가될 수 있는 임의적인 항과다증식성 작용제는 본원에 참조로 포함되는 문헌 [11th Edition of the Merck Index, (1996)의 암 화학요법 약물 요법에 열거된 화합물, 예컨대 아스파라기나제, 블레오마이신, 카르보플라틴, 카르무스틴, 클로람부실, 시스플라틴, 콜라스파제, 시클로포스파미드, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신 (아드리아마이신), 에피루비신, 에토포시드, 5-플루오로우라실, 헥사메틸멜라민, 히드록시우레아, 이포스파미드, 이리노테칸, 류코보린, 로무스틴, 메클로레타민, 6-메르캅토피린, 메스나, 메토트렉세이트, 미토마이신 C, 미톡산트론, 프레드니솔론, 프레드니손, 프로카르바진, 랄록시펜, 스트렙토조신, 타목시펜, 티오구아닌, 토포테칸, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 및 빈데신을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0481] 본 발명의 조성물과 함께 사용하기에 적합한 다른 항과다증식제는 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Ninth Edition), editor Molinoff et al., publ. by McGraw-Hill, pages 1225-1287, (1996)]에서 신생물 질환의 치료에 사용되는 것으로 공지된 화합물, 예컨대 아미노글루테티미드, L-아스파라기나제, 아자티오프린, 5-아자시티딘 클라드리빈, 부솔판, 디에틸스틸베스트롤, 2',2'-디플루오로데옥시시티딘, 도세탁셀, 에리트로히드록시노닐 아데닌, 에티닐 에스트라디올, 5-플루오로데옥시우리딘, 5-플루오로데옥시우리딘 모노포스페이트, 플루다라빈 포스페이트, 플루옥시메스테론, 플루타미드, 히드록시프로게스테론 카프로에이트, 이다루비신, 인터페론, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 미토탄, 파클리탁셀, 펜토스타틴, N-포스포노아세틸-L-아스파르테이트 (PALA), 플리카마이신, 세무스틴, 테니포시드, 테스토스테론 프로피오네이트, 티오테파, 트리메틸멜라민, 우리딘, 및 비노렐빈을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0482] 본 발명의 조성물과 함께 사용하기에 적합한 다른 항과다증식제는 다른 항암제, 예컨대 에포틸론 및 그의 유도체, 이리노테칸, 랄록시펜 및 토포테칸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0483] 일반적으로, 세포독성제 및/또는 세포증식억제제를 본 발명의 화합물 또는 조성물과 조합하여 사용하는 것은 하기의 역할을 할 것이다:

[0484] (1) 어느 한 제제를 단독으로 투여하는 것과 비교하여 종양의 성장을 감소시키거나 심지어 종양을 제거하는데 있어서 더 우수한 효능을 제공하고,

[0485] (2) 투여된 화학요법제의 더 적은 양의 투여를 제공하고,

[0486] (3) 단일 작용제 화학요법 및 특정의 다른 조합 요법에서 관찰되는 것보다 덜 유해한 약리학적 합병증을 가지면서 환자에서 보다 우수하게 관용되는 화학요법 치료를 제공하고,

- [0487] (4) 포유동물, 특히 인간에서 보다 광범위한 스펙트럼의 다양한 암 유형의 치료를 제공하고,
- [0488] (5) 치료 환자들에게 보다 높은 반응률을 제공하고,
- [0489] (6) 표준 화학요법 치료와 비교하여 치료된 환자들에게 보다 연장된 생존 기간을 제공하고,
- [0490] (7) 보다 긴 종양 진행 시간을 제공하고/거나,
- [0491] (8) 기타 암 작용제 조합물이 길항 효과를 생성하는 공지된 경우와 비교하여, 적어도 단독으로 사용된 작용제만큼의 효능 및 내약성 결과를 가져온다.
- [0492] 한 실시양태에 따르면, 본 발명은 상기 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물이 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드인 조합물에 관한 것이다.
- [0493] 한 실시양태에 따르면, 본 발명은 상기 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물이 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드 디히드로클로라이드인 조합물에 관한 것이다.
- [0494] 본 발명의 화합물의 제약 조성물
- [0495] 상기 언급된 바와 같이, 본 발명은 하기 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0496] - 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료를 위한, 단독 활성제로서, 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체를 포함함, 및
- [0497] - a) 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 및
- [0498] b) 하나 이상의 추가적 활성제, 특히 항-혈관신생제, 항-과다증식제, 항염증제, 진통제, 면역조절제, 이뇨제, 항부정맥제, 항-고콜레스테롤혈증제, 항-이상지질혈증제, 항-당뇨제 또는 항바이러스제에서 선택된 활성제
- [0499] 의 조합물을 포함하는 제약 조성물을 포함함.
- [0500] 또 다른 실시양태에 따르면, 본 발명은, 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료를 위한, 단독 작용제로서, 본원에 정의된 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 특히 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0501] 또 다른 실시양태에 따르면, 본 발명은, 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료를 위한, 단독 작용제로서, 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드 디히드로클로라이드를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0502] 본 발명의, 임의의 상기 측면의 특정한 실시양태, 또는 그의 실시양태에 따르면, 상기 암은 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증이다.
- [0503] 상기 제약 조성물은 하나 이상의 화합물을 함유한다. 이들 조성물은 이를 필요로 하는 환자에 대한 투여에 의해 요구되는 약물학적 효과를 달성하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 목적을 위한 환자는 특정한 상태 또는 질환에 대한 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 포유동물이다. 따라서, 본 발명은 제약상 허용되는 담체 및 제약 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 염을 포함하는 제약 조성물을 포함한다. 제약상 허용되는 담체는 바람직하게는 담체에 기인하는 임의의 부작용이 활성제의 유익한 효과를 해치지 않도록 하는 활성제의 효과적인 활성과 일치하는 농도에서 환자에게 비교적 비-독성이고 무해한 담체이다. 화합물의 제약 유효량은 바람직하게는 치료될 특정한 상태에 대해 결과를 제공하거나 또는 영향을 발휘하는 양이다. 본 발명의 화합물은 즉시 방출, 느린 방출 및 지연 방출 제제를 포함한 임의의 유효한 통상적인 투여 단위 형태를 사용하여 관련 기술분야에 널리 공지된 제약상 허용되는 담체와 함께, 경구로, 비경구로, 국소로, 비강으로, 안과적으로, 눈으로, 설하로, 직장으로, 질 등으로 투여될 수 있다.

- [0504] 경구 투여를 위해, 화합물은 고체 또는 액체 제제 예컨대 캡슐, 환제, 정제, 트로키, 로젠지, 용융물, 분말, 용액, 현탁액 또는 에멀전으로 제제화될 수 있으며, 제약 조성물의 제조에 대해 관련 기술분야에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 고체 단위 투여 형태는, 예를 들어 계면활성제, 윤활제 및 불활성 충전제, 예컨대 락토스, 수크로스, 인산칼슘 및 옥수수 전분을 함유하는 보통의 경질- 또는 연질-외피 젤라틴 유형일 수 있는 캡슐 일 수 있다.
- [0505] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 결합제, 예컨대 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴, 투여 후 정제의 파괴 및 용해를 보조하도록 의도된 붕해제, 예컨대 감자 전분, 알긴산, 옥수수 전분 및 구아 검, 트라가칸트 검, 아카시아, 정제 과립화의 흐름을 개선시키고 정제 다이 및 펀치의 표면에 정제 물질의 부착을 막도록 의도된 윤활제, 예를 들어 활석, 스테아르산, 또는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘 또는 스테아르산아연, 정제의 미적 품질을 향상시키고, 환자에게 보다 수용가능하게 하도록 의도된 염료, 착색제 및 향미제, 예컨대 페퍼민트, 윈터그린 오일 또는 체리 향미제와 조합된 통상적인 정제 베이스, 예컨대 락토스, 수크로스 및 옥수수 전분을 사용하여 정제화될 수 있다. 경구 액체 투여 형태에 사용하기에 적합한 부형제는 제약상 허용되는 계면활성제, 현탁화제 또는 유화제를 첨가하거나 첨가하지 않은, 인산이칼슘 및 회석제, 예컨대 물 및 알콜, 예를 들어 에탄올, 벤질 알콜 및 폴리에틸렌 알콜을 포함한다. 다양한 다른 물질이 코팅으로서 존재할 수 있거나, 또는 다르게는 투여 단위의 물리적 형태를 변형시킬 수 있다. 예를 들어 정제, 환제 또는 캡슐은 셀락, 당 또는 이들 둘 다로 코팅될 수 있다.
- [0506] 분산성 분말 및 과립은 수성 현탁액의 제조에 적합하다. 이들은 활성제를 분산 또는 습윤제, 현탁제 및 하나 이상의 보존제와 혼합하여 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제는 상기 이미 언급된 것들에 의해 예시된다. 추가의 부형제, 예를 들어 상기 기재된 감미제, 향미제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.
- [0507] 본 발명의 제약 조성물은 또한 수증유 에멀전 형태로 존재할 수 있다. 유성 상은 식물성 오일 예컨대 액체 파라핀 또는 식물성 오일의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 (1) 자연 발생 검 예컨대 아카시아 검 및 트라가칸트 검, (2) 자연 발생 포스파티드 예컨대 대두 및 레시틴, (3) 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예를 들어 소르비탄 모노올레에이트, (4) 상기 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트일 수 있다. 에멀전은 감미제 및 향미제를 또한 함유할 수 있다.
- [0508] 유성 현탁액은 식물성유 예컨대, 예를 들어, 낙화생유, 올리브유, 참깨유 또는 코코넛유, 또는 광유 예컨대, 액상 파라핀에 활성 성분을 현탁시켜 제제화될 수 있다. 유성 현탁액은 증점제 예컨대, 예를 들어, 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알콜을 함유할 수 있다. 현탁제는 또한 하나 이상의 보존제, 예를 들어, 에틸 또는 n-프로필 p-히드록시벤조에이트; 하나 이상의 착색제; 하나 이상의 향미제; 및 하나 이상의 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린을 함유할 수 있다.
- [0509] 시럽 및 엘릭시르는 감미제 예컨대, 예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 수크로스와 함께 제제화될 수 있다. 이러한 제제는 또한 완화제, 및 보존제, 예컨대 메틸 및 프로필 파라벤, 및 향미제 및 착색제를 함유할 수 있다.
- [0510] 본 발명의 화합물은 또한 멸균 액체 또는 액체의 혼합물 예컨대 물, 염수, 수성 텍스트로스 및 관련 당 용액, 알콜 예컨대 에탄올, 이소프로판올, 또는 헥사데실 알콜, 글리콜 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤 케탈 예컨대 2,2-디메틸-1,1-디옥솔란-4-메탄올, 에테르 예컨대 폴리(에틸렌 글리콜) 400, 오일, 지방산, 지방산 에스테르 또는, 지방산 글리세리드, 또는 아세틸화 지방산 글리세리드일 수 있는 제약 담체와 함께, 바람직하게는 생리학상 허용되는 회석제 중 화합물의 주사가능한 투여량으로, 제약상 허용되는 계면활성제 예컨대 비누 또는 세제, 현탁화제 예컨대 펙틴, 카르보머, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 또는 카르복시메틸셀룰로스, 또는 유화제 및 다른 제약 아주반트를 첨가하거나 첨가하지 않고, 비경구로, 즉 피하로, 정맥내로, 안구내로, 활막내로, 근육내로, 또는 복막내로 투여될 수 있다.
- [0511] 본 발명의 비경구 제제에 사용될 수 있는 오일의 예시는 석유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 오일, 예를 들어 땅콩 오일, 대두 오일, 참깨 오일, 목화씨 오일, 옥수수 오일, 올리브 오일, 페트롤라툼 및 미네랄 오일이다. 적합한 지방산은 올레산, 스테아르산, 이소스테아르산 및 미리스트산을 포함한다. 적합한 지방산 에스테르는, 예를 들어 에틸 올레에이트 및 이소프로필 미리스테이트이다. 적합한 비누는 지방산 알칼리 금속, 암모늄, 및 트리에탄올아민 염을 포함하고, 적합한 세제는 양이온성 세제, 예를 들어 디메틸 디알킬 암모늄 할라이드, 알킬 피리디늄 할라이드, 및 알킬아민 아세테이트; 음이온성 세제, 예를 들어 알킬, 아릴, 및 올레핀 술포네이트, 알킬, 올레핀, 에테르, 및 모노글리세리드 술페이트, 및 술포숙시네이트; 비-이온성 세제, 예를 들어 지방 아민

옥시드, 지방산 알칸올아미드, 및 폴리(옥시에틸렌-옥시프로필렌) 또는 에틸렌 옥시드 또는 프로필렌 옥시드 공중합체; 및 양쪽성 세제, 예를 들어 알킬-베타-아미노프로피오네이트, 및 2-알킬이미다졸린 4급 암모늄 염, 뿐만 아니라 혼합물을 포함한다.

- [0512] 본 발명의 비경구 조성물은 전형적으로 용액 중에 약 0.5 중량% 내지 약 25 중량%의 활성제를 함유할 것이다. 보존제 및 완충제가 또한 유리하게 사용될 수 있다. 주사 부위의 자극을 최소화하거나 제거하기 위해, 상기 조성물은 친수성-친지성 균형 (HLB)이 바람직하게는 약 12 내지 약 17인 비-이온성 계면활성제를 포함할 수 있다. 이러한 제제 중 계면활성제의 양은 바람직하게는 약 5 중량% 내지 약 15 중량%의 범위이다. 계면활성제는 상기 HLB를 갖는 단일 성분일 수 있거나, 또는 원하는 HLB를 갖는 2종 이상의 성분의 혼합물일 수 있다.
- [0513] 비경구 제제에 사용되는 계면활성제의 예시는 폴리에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르 부류, 예를 들어 소르비탄 모노올레에이트, 및 에틸렌 옥시드와, 프로필렌 옥시드와 프로필렌 글리콜의 축합에 의해 형성된 소수성 기재의 고분자량 부가물이다.
- [0514] 제약 조성물은 멸균 주사가 가능한 수성 현탁액 형태일 수 있다. 이러한 현탁액은 공지된 방법에 따라, 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제 예컨대, 예를 들어, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸-셀룰로스, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸트 검 및 아카시아 검; 자연 발생 포스파티드 예컨대 레시틴, 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물, 예를 들어 헵타데카-에틸렌옥시세탄올, 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 부분 에스테르의 축합 생성물 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트, 또는 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트일 수 있는 분산제 또는 습윤제를 사용하여 제제화될 수 있다.
- [0515] 멸균 주사가 가능한 제제는 또한 비-독성 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가 가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 희석제 및 용매는, 예를 들어 물, 링거액, 등장성 염화나트륨 용액 및 등장성 글루코스 용액이다. 또한, 멸균 고정 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁화 매질로 사용된다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함한 임의의 무자극, 고정 오일이 사용될 수 있다. 추가로, 지방산 예컨대 올레산이 주사제의 제조에 사용될 수 있다.
- [0516] 본 발명의 조성물은 또한 약물의 직장 투여를 위한 좌제 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 약물을, 통상의 온도에서 고체이지만 직장 온도에서 액체이며 따라서 직장 내에서 용융되어 약물을 방출시킬 적합한 비-자극 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질은, 예를 들어 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜이다.
- [0517] 본 발명의 방법에 사용되는 또 다른 제제는 경피 전달 디바이스 ("패치")를 사용한다. 이러한 경피 패치는 제어된 양으로의 본 발명의 화합물의 연속 또는 불연속 주입을 제공하기 위해 사용될 수 있다. 제약 작용제의 전달을 위한 경피 패치의 구성 및 사용은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다 (예를 들어, 1991년 6월 11일에 허여된 미국 특허 번호 5,023,252를 참조하며, 이는 본원에 참조로 포함됨). 이러한 패치는 제약 작용제의 연속, 펄스형 또는 필요시 전달을 위해 구성될 수 있다.
- [0518] 비경구 투여를 위한 제어 방출 제제는 관련 기술분야에 공지된 리포솜, 중합체 마이크로구체 및 중합체 겔 제제를 포함한다.
- [0519] 제약 조성물을 기계적 전달 디바이스를 통해 환자에게 도입하는 것이 바람직하거나 또는 필요할 수 있다. 제약 작용제의 전달을 위한 기계적 전달 디바이스의 구성 및 사용은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어 약물을 뇌에 직접 투여하기 위한 직접 기술은 통상적으로 혈액-뇌 장벽을 우회하도록 약물 전달 카테터를 환자의 심실계 내에 배치하는 것을 수반한다. 신체의 특징한 해부학적 부위로 작용제를 수송하는데 사용되는 하나의 이러한 이식형 전달 시스템은 1991년 4월 30일에 허여된 미국 특허 번호 5,011,472에 기재되어 있다.
- [0520] 본 발명의 조성물은 필요하거나 또는 원하는 경우에 일반적으로 담체 또는 희석제로 지칭되는 다른 통상적인 제약상 허용되는 배합 성분을 또한 함유할 수 있다. 이러한 조성물을 적절한 투여 형태로 제조하기 위한 통상적인 절차가 이용될 수 있다. 상기 성분 및 절차는 하기 문헌들 (이들은 각각 본원에서 참고로 포함됨)에 기술되어 있는 것을 포함한다: Powell, M.F. et al., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; 및 Nema, S. et al., "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171.

- [0521] 적절한 경우에 조성물을 그의 의도된 투여 경로를 위해 제제화하는데 사용될 수 있는 흔히 사용되는 제약 성분은 하기를 포함한다:
- [0522] 산성화제 (예는 아세트산, 시트르산, 푸마르산, 염산, 질산을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0523] 알칼리화제 (예는 암모니아 용액, 탄산암모늄, 디에탄올아민, 모노에탄올아민, 수산화칼륨, 붕산나트륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨, 트리에탄올아민, 트롤아민을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0524] 흡착제 (예는 분말화 셀룰로스 및 활성탄을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0525] 에어로졸 추진제 (예는 이산화탄소, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{ClC-CClF}_2$ 및 CClF_3 을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0526] 공기 대체제 (예는 질소 및 아르곤을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0527] 향진균 보존제 (예는 벤조산, 부틸파라벤, 에틸파라벤, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 벤조산나트륨을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0528] 향미생물 보존제 (예는 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 벤질 알콜, 세틸피리디늄 클로라이드, 클로로부탄올, 페놀, 페닐에틸 알콜, 질산페닐제2수은 및 티메로살을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0529] 항산화제 (예는 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔, 부틸화 히드록시톨루엔, 차아인산, 모노티오글리세롤, 프로필 갈레이트, 아스코르브산나트륨, 중아황산나트륨, 소듐 포름알데히드 술폰실레이트, 메타중아황산나트륨을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0530] 결합 물질 (예는 블록 중합체, 천연 및 합성 고무, 폴리아크릴레이트, 폴리우레탄, 실리콘, 폴리실록산 및 스티렌-부타디엔 공중합체를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0531] 완충제 (예는 메타인산칼륨, 인산이칼륨, 아세트산나트륨, 시트르산나트륨 무수 및 시트르산나트륨 2수화물을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0532] 운반제 (예는 아카시아 시럽, 방향족 시럽, 방향족 엘릭시르, 체리 시럽, 코코아 시럽, 오렌지색 시럽, 시럽, 옥수수 오일, 미네랄 오일, 땅콩 오일, 참깨 오일, 정박테리아 염화나트륨 주사 및 정박테리아 주사용수를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0533] 킬레이트화제 (예는 에데테이트 디소듐 및 에데트산을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0534] 착색제 (예는 FD&C 레드 3호, FD&C 레드 20호, FD&C 옐로우 6호, FD&C 블루 2호, D&C 그린 5호, D&C 오렌지 5호, D&C 레드 8호, 카라멜 및 산화제2철 레드를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0535] 정화제 (예는 벤토나이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0536] 유화제 (예는 아카시아, 세토마크로골, 세틸 알콜, 글리세릴 모노스테아레이트, 레시틴, 소르비탄 모노올레레이트, 폴리옥시에틸렌 50 모노스테아레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0537] 캡슐화제 (예는 젤라틴 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않음)
- [0538] 향미제 (예는 아니스 오일, 시나몬 오일, 코코아, 멘톨, 오렌지 오일, 페퍼민트 오일 및 바닐린을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0539] 함습제 (예는 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 소르비톨을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0540] 연화제 (예는 미네랄 오일 및 글리세린을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0541] 오일 (예는 아라키스 오일, 미네랄 오일, 올리브 오일, 땅콩 오일, 참깨 오일 및 식물성 오일을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0542] 연고 베이스 (예는 라놀린, 친수성 연고, 폴리에틸렌 글리콜 연고, 페트롤라툼, 친수성 페트롤라툼, 백색 연고, 황색 연고 및 장미수 연고를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0543] 침투 증진제 (경피 전달) (예는 모노히드록시 또는 폴리히드록시 알콜, 1가 또는 다가 알콜, 포화 또는 불포화 지방 알콜, 포화 또는 불포화 지방산 에스테르, 포화 또는 불포화 디카르복실산, 에센셜 오일, 포스포티딜 유도체, 세팔린, 테르펜, 아마이드, 에테르, 케톤 및 우레아를 포함하나 이에 제한되지는 않음)

- [0544] 가소제 (예는 디에틸 프탈레이트 및 글리세롤을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0545] 용매 (예는 에탄올, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 글리세롤, 이소프로판올, 미네랄 오일, 올레산, 땅콩 오일, 정제수, 주사용수, 주사용 멸균수 및 관류용 멸균수를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0546] 강화제 (예는 세틸 알콜, 세틸 에스테르 왁스, 미세결정질 왁스, 파라핀, 스테아틸 알콜, 백색 왁스 및 황색 왁스를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0547] 좌제 베이스 (예는 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜 (혼합물)을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0548] 계면활성제 (예는 벤즈알코늄 클로라이드, 노녹시놀 10, 옥스톡시놀 9, 폴리소르베이트 80, 소듐 라우릴 술페이트 및 소르비탄 모노-팔미테이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0549] 현탁화제 (예는 한천, 벤토나이트, 카르보머, 카르복시메틸셀룰로스 소듐, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 카울린, 메틸셀룰로스, 트라가칸트 및 비검을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0550] 감미제 (예는 아스파르탐, 텍스트로스, 글리세롤, 만니톨, 프로필렌 글리콜, 사카린 소듐, 소르비톨 및 수크로스를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0551] 정제 부착방지제 (예는 스테아르산마그네슘 및 활석을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0552] 정제 결합제 (예는 아카시아, 알긴산, 카르복시메틸셀룰로스 소듐, 압축 당, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 액체 글루코스, 메틸셀룰로스, 비-가교 폴리비닐 피롤리돈, 및 예비젤라틴화 전분을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0553] 정제 및 캡슐 희석제 (예는 이염기성 인산칼슘, 카울린, 락토스, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 분말화 셀룰로스, 침전된 탄산칼슘, 탄산나트륨, 인산나트륨, 소르비톨 및 전분을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0554] 정제 코팅제 (예는 액체 글루코스, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 및 셀락을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0555] 정제 직접 압축 부형제 (예는 이염기성 인산칼슘을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0556] 정제 봉해제 (예는 알긴산, 카르복시메틸셀룰로스 칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 폴라크릴린 포타슘, 가교된 폴리비닐피롤리돈, 알긴산나트륨, 소듐 전분 글리콜레이트 및 전분을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0557] 정제 활택제 (예는 콜로이드성 실리카, 옥수수 전분 및 활석을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0558] 정제 윤활제 (예는 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 미네랄 오일, 스테아르산 및 스테아르산아연을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0559] 정제/캡슐 불투명화제 (예는 이산화티타늄을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0560] 정제 연마제 (예는 카르누바 왁스 및 백색 왁스를 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0561] 증점제 (예는 밀랍, 세틸 알콜 및 파라핀을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0562] 장성 작용제 (예는 텍스트로스 및 염화나트륨을 포함하나, 이에 제한되지는 않음);
- [0563] 점도 증가제 (예는 알긴산, 벤토나이트, 카르보머, 카르복시메틸셀룰로스 소듐, 메틸셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 알긴산나트륨 및 트라가칸트를 포함하나, 이에 제한되지는 않음); 및
- [0564] 습윤제 (예는 헵타데카에틸렌 옥시세탄올, 레시틴, 소르비톨 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트, 및 폴리옥시에틸렌 스테아레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않음).
- [0565] 본 발명에 따른 제약 조성물은 하기와 같이 예시될 수 있다:
- [0566] 멸균 IV 용액: 본 발명의 목적 화합물의 5 mg/mL 용액은 멸균 주사가 가능한 물을 사용하여 제조될 수 있으며, pH는 필요한 경우에 조정된다. 용액은 투여를 위해 멸균 5% 텍스트로스를 사용하여 1 - 2 mg/mL로 희석되고, 약 60분에 걸쳐 IV 주입으로서 투여된다.
- [0567] IV 투여를 위한 동결건조 분말: 멸균 제제는 (i) 동결건조 분말로서 100 - 1000 mg의 본 발명의 바람직한 화합물, (ii) 32 - 327 mg/mL 시트르산나트륨, 및 (iii) 300 - 3000 mg 텍스트란 40을 사용하여 제조할 수 있다.

제제는 멸균 주사가 가능한 염수 또는 텍스트로스 5%를 사용하여 10 내지 20 mg/mL의 농도로 재구성되고, 이는 염수 또는 텍스트로스 5%를 사용하여 0.2 - 0.4 mg/mL로 추가로 희석되고, 15 - 60분에 걸쳐 IV 볼루스 또는 IV 주입으로 투여된다.

- [0568] 근육내 현탁액: 하기 용액 또는 현탁액을 근육내 주사용으로 제조할 수 있다:
- [0569] 50 mg/mL의 본 발명의 목적하는 수불용성 화합물
- [0570] 5 mg/mL 소듐 카르복시메틸셀룰로스
- [0571] 4 mg/mL 트윈(TWEEN) 80
- [0572] 9 mg/mL 염화나트륨
- [0573] 9 mg/mL 벤질 알콜.
- [0574] 경질 쉘 캡슐: 표준의 2조각의 경질 젤라틴 캡슐 각각을 100 mg의 분말형 활성제, 150 mg의 락토스, 50 mg의 셀룰로스 및 6 mg의 스테아르산마그네슘으로 충전시킴으로써 다수의 단위 캡슐을 제조했다.
- [0575] 연질 젤라틴 캡슐: 소화가능한 오일, 예컨대 대두유, 면실유 또는 올리브유 중 활성제의 혼합물을 제조하고, 정변위 펌프에 의해 용융 젤라틴 내로 주입하여 100 mg의 활성제를 함유하는 연질 젤라틴 캡슐을 형성했다. 캡슐은 세척 및 건조된다. 수산화성 의약 혼합물을 제조하기 위해 활성제를 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린 및 소르비톨의 혼합물 내에 용해시킬 수 있다.
- [0576] 정제: 투여량 단위가 100 mg의 활성제, 0.2 mg의 콜로이드 이산화규소, 5 mg의 스테아르산마그네슘, 275 mg의 미세결정질 셀룰로스, 11 mg의 전분, 및 98.8 mg의 락토스를 함유하도록 많은 수의 정제를 통상적인 절차에 의해 제조한다. 적절한 수성 및 비-수성 코팅이 적용되어 식미성을 증가시키거나, 우아함 및 안정성을 개선시키거나, 또는 흡수를 지연시킬 수 있다.
- [0577] 즉시 방출 정제/캡슐: 이들은 통상적이고 신규한 방법에 의해 제조된 고체 경구 투여 형태이다. 이들 단위는 의약의 즉시 용해 및 전달을 위해 물 없이 경구로 섭취된다. 활성제는 당, 젤라틴, 펙틴 및 감미제와 같은 성분을 함유하는 액체 내에 혼합된다. 이들 액체는 동결 건조 및 고체 상태 추출 기술에 의해 고체 정제 또는 캡슐로 고체화된다. 약물 화합물은 점탄성 및 열탄성 당 및 중합체 또는 발포성 성분과 함께 압축되어 물의 필요 없이 즉시 방출을 위해 의도된 다공성 매트릭스를 생성할 수 있다.
- [0578] 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증을 치료하는 방법
- [0579] 본 발명은 또한 포유동물에서 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 단독 활성제로서, 본원에 정의된 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 상기를 함유하는 제약 조성물을 투여하거나, 또는 a) 상기 화합물 또는 상기 화합물을 함유하는 제약 조성물 및 b) 본원에 정의된 하나 이상의 추가적 활성제의 조합물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0580] 본 발명의, 임의의 상기 측면의 특정한 실시양태 또는 그의 실시양태에 따르면, 상기 암은 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증이다.
- [0581] 상기에서 정의된 바와 같은, 암, 예를 들어 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증을 치료 또는 예방하는 방법의 실시양태는, 상기 정의된 바와 같은, 화합물/조합물의 용도의 실시양태에서 기재된 바와 같다.
- [0582] 본 발명은 포유동물의 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증을 치료하는데에 본 발명의 화합물 및 그의 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다. 화합물은 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료 또는 예방에 있어서, 세포 증식 및/또는 세포 분열을 억제, 차단, 환원, 감소시키는 등 및/또는 아폽토시스를 생성하는데 사용될 수 있다. 이 방법은 인간을 비롯하여 이를 필요로 하는 포유동물에, 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료 또는 예방에 효과적인 양으로 본 발명의 화합물 또는 조합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 이성질체, 다형체, 대사물, 수화물, 용매화물 또는 에스테르 등을 투여하는 것을 포함한다.

- [0583] 자궁내막암의 예는 유형 I EC (자궁내막양 조직학에 의한 에스트로겐-의존성 및/또는 프로게스테론-의존성) 및 유형 II EC, 또는 자궁내막증 (호르몬-독립성 불량 미분화 자궁내막양, 투명 세포 및 장액성 암종)을 포함하지만 이로 제한되지는 않는다.
- [0584] 상기 장애는 인간에 있어서 잘 특성화되었지만, 또한 다른 포유동물에서 유사한 병인으로 존재하고, 이들을 본 발명의 제약 조성물을 투여함으로써 치료할 수 있다.
- [0585] 본 문헌 전반에 걸쳐 언급된 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 통상적으로, 예를 들어 질환 또는 장애, 예컨대 암 종의 상태를 방지, 완화, 감소, 경감, 개선시키는 등의 목적을 위한 대상체의 관리 또는 치유로 사용된다.
- [0586] 본 발명은 암, 특히 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료 또는 예방에 있어서, 본 발명의 단일 작용제 및 조합물을 사용하기 위한 방법에 관한 것이다. 단일 작용제 및 조합물은 암, 특히 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료 또는 예방에 있어서, 세포 증식 및/또는 세포 분열을 억제, 방지, 축소, 감소시키는 등, 및/또는 아포토시스를 생성하는데 사용될 수 있다. 이 방법은 인간을 포함하여 이를 필요로 하는 포유동물에, 암, 특히 EC, 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료 또는 예방에 효과적인, 본 발명의 조합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 이성질체, 다형체, 대사물, 수화물, 용매화물 또는 에스테르 등의 양을 투여하는 것을 포함한다.
- [0587] 본 문헌 전반에 걸쳐 언급된 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 통상적으로, 예를 들어 질환 또는 장애, 예컨대 암 종의 상태를 방지, 완화, 감소, 경감, 개선시키는 등의 목적을 위한 대상체의 관리 또는 치유로 사용된다.
- [0588] 용량 및 투여
- [0589] 암, 특히 자궁내막암 (EC), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료 또는 예방에 유용한 화합물을 평가하는데 공지된 표준 실험실 기술을 기반으로, 포유동물에서 상기 확인된 상태의 치료의 결정을 위한 표준 독성 시험 및 표준 약리학적 검정에 의해, 및 이들 상태를 치료하는데 사용되는 공지된 의약의 결과와 이들 결과의 비교에 의해 본 발명의 조합물의 효과적인 투여량은 적응증의 치료에 대해 용이하게 결정될 수 있다. 상태의 치료에서 투여되는 활성 성분의 양은 사용되는 특정 조합물 및 투여량 단위, 투여 방식, 치료 기간, 치료되는 환자의 연령 및 성별, 및 치료되는 상태의 종류 및 정도와 같은 고려사항에 따라 매우 다양할 수 있다.
- [0590] 용량 및 투여
- [0591] 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료 또는 예방에 유용한 화합물을 평가하는데 공지된 표준 실험실 기술을 기반으로, 포유동물에서 상기 확인된 상태의 치료의 결정을 위한 표준 독성 시험 및 표준 약리학적 검정에 의해, 및 이들 상태를 치료하는데 사용되는 공지된 의약의 결과와 이들 결과의 비교에 의해 본 발명의 화합물의 효과적인 투여량은 적응증의 치료에 대해 용이하게 결정될 수 있다. 상태의 치료시에 투여되는 활성제의 양은 사용된 특정 화합물 및 투여 단위, 투여 방식, 치료 기간, 치료되는 환자의 연령 및 성별, 및 치료되는 병태의 특성 및 정도와 같은 고려사항에 따라 매우 다양할 수 있다.
- [0592] 투여되는 활성제의 총량은 일반적으로 약 0.001 내지 약 200 mg/kg 체중/일, 및 바람직하게는 약 0.01 내지 약 20 mg/kg 체중/일 범위일 것이다. 임상적으로 유용한 투여 스케줄은 1일 1 내지 3회 투여 내지 4주마다 1회 투여 범위일 것이다. 추가로, 환자에게 약물을 특정 기간 동안 투여하지 않는 "휴약기"는 약리학적 효과와 내약성 사이의 전체 균형에 유익할 수 있다. 단위 투여량은 약 0.5 mg 내지 약 1,500 mg의 활성제를 함유할 수 있고, 1일 1회 이상 또는 1일 1회 미만으로 투여될 수 있다. 정맥내, 근육내, 피하 및 비경구 주사를 포함한 주사, 및 주입 기술의 사용에 의한 투여를 위한 평균 일일 투여량은 바람직하게는 0.01 내지 200 mg/kg 총 체중일 것이다. 평균 일일 직장 투여 요법은 바람직하게는 0.01 내지 200 mg/kg 총 체중일 것이다. 평균 일일 질 투여 요법은 바람직하게는 0.01 내지 200 mg/kg 총 체중일 것이다. 평균 일일 국소 투여 요법은 바람직하게는 1일 1 내지 4회 투여되는 0.1 내지 200 mg일 것이다. 경피 농도는 바람직하게는 0.01 내지 200 mg/kg의 1일 용량을 유지하기 위해 필요한 농도일 것이다. 평균 일일 흡입 투여 요법은 바람직하게는 0.01 내지 100 mg/kg 총 체중일 것이다.
- [0593] 물론 각각의 환자에 대한 특정한 초기 및 연속 투여 요법은 담당 진단자에 의해 결정된 바와 같은 상태의 성질 및 중증도, 사용되는 특정한 화합물의 활성, 환자의 연령 및 일반적 상태, 투여 시간, 투여 경로, 약물 배출 속

도, 약물 조합물 등에 따라 달라질 것이다. 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르 또는 조성물의 목적하는 치료 방식 및 투여 횟수는 통상적인 치료 시험을 사용하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 확인될 수 있다.

[0594] 바이오마커

[0595] 환자 계층화에 사용된 바이오마커는 예를 들어 종양 억제자 PTEN 또는 FBXW7의 상실이고,

[0596] 단독으로, 또는 하기 단독 또는 조합 중 어느 것의 교란으로부터 선택된 PI3K 경로 활성화의 또 다른 형태:

[0597] 단백질 수준, mRNA 수준 또는 DNA 수준 중 어느 하나로 결정될 수 있는, PIK3CA, PIK3CB, PIK3CD, PIK3CG, PIK3R1, PIK3R2, PIK3R3, PIK3R4, PIK3R5, FGFR1, FGFR2, FGFR3 및/또는 FGFR4에서의 돌연변이; PIK3CA, PIK3CB, PIK3CD, PIK3CG, PIK3R1, PIK3R2, PIK3R3, PIK3R4, PIK3R5, FGFR1, FGFR2, FGFR3 및/또는 FGFR4의 PTEN 상실 및 변경

[0598] 과 조합하여

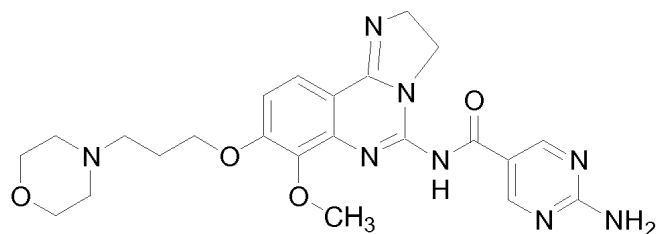
[0599] 본원에 정의된 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물에 대하여, 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증을 갖는 환자의 감수성 및/또는 내성을 예측하고, 이에 따라 본원에 정의된 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물에 대하여, 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증을 갖는 환자의 상기 내성을 극복하는 본원에 정의된 근거-기반의 투여량을 제공하기 위한 것이다 (환자 계층화).

[0600] 사용된 화합물

[0601] 하기 실시예를 비롯하여 본원 명세서 전체에 걸쳐서:

[0602] 1. "화학식 I의 화합물"은 하기 구조의 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드, 또는 그의 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체를 지칭한다.

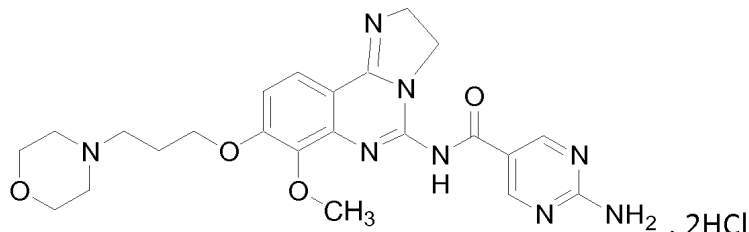
[0603] <화학식 I>



[0604]

[0605] 2. "화합물 A"는 하기 구조의 2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복스아미드 디히드로클로라이드, 또는 그의 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체를 지칭한다.

[0606] <화학식 A>



[0607]

[0608] 화합물 A의 합성은 그의 전문이 본원에 참고로 포함된 유럽 특허 출원 EP 11 161 111.7, 및 WO 2012/136553으로 공개된 PCT 출원 번호 PCT/EP2012/055600에 기재되어 있다.

- [0609] 화합물 A의 합성:
- [0610] 실온의 물 (1.1 L) 중의 화학식 I의 화합물 (400 g)의 현탁액에 32% 염산 수용액을 pH가 3-4에 도달할 때까지 교반하면서 첨가했다 (실온에서 1.1 L 물 중 화학식 I 화합물 400 g 현탁액에 투여). 추가의 90 mL 물 (90 mL) 및 32% 염산을 pH가 1.8 내지 2.0에 도달할 때까지 첨가했다. 160 mL 에탄올 (160 mL)을 혼합물에 첨가한 (투여한) 후, 이어서 시드 결정을 첨가했다. 30분 동안 교반한 후, 1740 g의 추가의 에탄올 (2.2 L)을 혼합물에 5 h에 걸쳐 첨가하고, 생성되는 혼합물을 1 h 동안 후속적으로 교반했다. 현탁액을 여과하고, 잔류물을 먼저 130 g 물 및 215 g 에탄올의 혼합물로, 이어서 80 g 물 및 255 g 에탄올의 혼합물로, 이어서 320 g 순수 에탄올로 세척했다. 필터 케이크를 진공 하에 40℃에서 건조하여 457 g의 생성물 (이론치의 99%)을 얻었다.
- [0611] 화합물 "A"의 추가의 제조 방법
- [0612] 1015 g 물 중의 366 g의 화학식 I의 화합물의 현탁액에, 183 g의 염산 수용액 (32%)을 20℃ (+2℃)에서 온도를 유지하면서 pH가 3 내지 4에 도달할 때까지 첨가했다. 생성되는 혼합물을 실온에서 10 min 초과 동안 교반하고, 여과한 후, 필터 케이크를 추가의 82 g의 물로 세척했다. 염산 수용액 (32%)을 사용하여 여과액의 pH를 1.8 내지 2.0으로 조정했다. 혼합물을 실온에서 10 min 동안 교반하고 146 g의 에탄올 (100%)을 첨가하고 또 다른 10 min 동안 교반했다. 1g의 시드 결정을 첨가한 후, 이어서 5 h 내에 1592 g의 에탄올을 첨가했다. 생성되는 물질을 여과에 의해 제거하고, 물-에탄올 혼합물로 세척하고, 진공에서 건조하여 HPLC에 따른 순도 >99%의 410 g (97%)의 화합물 A를 얻었다.
- [0613] 실시예:
- [0614] 본 발명은 본 발명을 어떠한 방식으로든 제한하는 것을 의미하지 않는 다음 실시예에서 입증된다:
- [0615] 물질 및 방법:
- [0616] 시험관내 증식 검정: 세포 증식을 BAY 1082439에 72시간 노출 후 프로메가(Promega) (Cat. #G7573)로부터의 셀 타이터-글로 발광 세포 생존율 키트를 사용하여 결정했다. 간단히, 세포를 90 μ L의 성장 배지 내에 96-웰 플레이트의 1000-5000 세포/웰로 (세포주를 기준으로 하여) 플레이팅했다. 검정되는 각각의 세포주에 대해, 세포를 $t = 0$ 시간 및 $t = 72$ 시간 시점에 발광의 결정을 위해 별개의 플레이트 내에 플레이팅했다. 37℃에서 밤새 인큐베이션한 후, $t = 0$ 샘플에 대한 발광 값은 웰당 90 μ L의 셀 타이터-글로 용액을 첨가하고, 플레이트를 10 분 동안 실온에서 회전식 진탕기로 이동시키고, 이어서 발광결정 윈도우 (최대 광 검출은 428 nm에서 결정됨)를 사용하여 월라 빅터2 (Wallac Victor2) 1420 멀티라벨 HTS 계수기에서 플레이트를 판독함으로써 결정했다. $t = 72$ 시간 시점의 용량 플레이트를 100 μ L의 최종 부피에서 성장 배지로 희석된 화합물로 처리했다. 이어서, 세포를 72시간 동안 37℃에서 인큐베이션했다. 프로메가 셀타이터-글로 용액 100 μ L를 첨가하고, 세포를 실온에서 10분 동안 진탕기 상에 위치시키고, 이어서 빅터 발광결정기를 사용하여 발광을 판독함으로써, $t = 72$ 시간 샘플에 대한 발광 값을 결정했다. 데이터 프로세싱을 위해, 처리 및 비처리 샘플 둘 모두에 대해 $t = 0$ 값을 $t = 72$ 시간 시점에 대해 결정된 값으로부터 차감했다. 약물 처리군과 대조군 사이의 발광 차이 %를 사용하여 성장 억제 %를 결정하였다.
- [0617] 생체내 효능을 MTD 및 서브-MTD 투여량에서 확립된 인간 종양 세포주에 의해 누드 마우스의 종양 이종이식편 모델에서 평가했다. 종양 세포를 권장되는 10% FCS 함유 배지에서 ATCC 프로토콜에 따라 배양했다. 세포를 전면생장 미만 (70%) 상태에서 이식을 위해 수확했다. 접종을 위한 세포의 수는 표 1에 나타났다. 이식의 부피는 마우스에 대해 100 μ L였다. 종양이 대략 25 - 50 mm²의 크기가 되었을 때, 동물을 처리군 및 대조군에 무작위화하고 처리를 시작했다. 각각의 동물의 처리는 개별적 체중을 기준으로 했다. 최적의 제제, 적용 경로 및 스케줄을 각각의 화합물에 대해 사용했다 (표 2 참조). 경구 투여 (p.o.)를 위 튜브를 통해 실시했다. 경구 적용 부피는 10 ml/kg이고, 정맥내 적용 부피는 10 ml/kg였다. 캘리퍼를 사용한 종양 면적 (가장 긴 직경과 그의 수직면의 곱). 동물 체중을 처리-연관 독성에 대한 결정으로서 모니터링했다. 종양 면적 및 체중의 결정을 매주 2-3회 수행했다. T/C 비 (처리 / 대조)를 최종 종양 면적으로 계산했다. 처리 반응을 임상-사용 RECIST 기준 (완전 반응, 부분 반응, 안정 질환 및 진행성 질환)에 의하여 평가하고 그에 따라서 반응률을 계산했다 (RR = 완전 및 부분 반응을 갖는 동물의 수).

표 1. 생체내의 자궁내막 종양 모델에서 화합물 A (코판리십) 및 FGFR 억제제의 평가에 사용된 종양 모델

종양 모델	이식 방식
HEC-1-A	50% 매트릭셀에 현탁된 3×10^6 세포의 암컷 마우스의 서혜 영역으로의 s.c. 이식
HEC-1-B	50% 매트릭셀에 현탁된 3×10^6 세포의 암컷 마우스의 서혜 영역으로의 s.c. 이식
MFE 280	50% 매트릭셀에 현탁된 3×10^6 세포의 암컷 마우스의 서혜 영역으로의 s.c. 이식

표 2. 생체내 연구에 사용된 제제, 적용 경로 및 스케줄.

약물	제제	적용 경로	적용 스케줄
화합물 A	5% 만니톨/0.9% NaCl	i.v.	Q2D
독소루비신	0.9% NaCl	i.p.	Q14D
화합물 B	10%EtOH, 40%솔루톨, 50% 물 (~2% HCl [2M])	p.o.	QD

본 발명은 본 발명을 어떠한 방식으로든 제한하는 것을 의미하지 않는 다음 실시예에서 입증된다:

실시예 1. 화합물 A (코판리십)의 시험관내 항-증식 활성.

표 3. 인간 자궁내막암의 다양한 조직학 및 분자 특색을 나타내는 자궁내막 종양 세포주에서의 화합물 A (코판리십)의 단일 작용제 활성.

세포주	IC50 (M)	분자 특색	조직학적 하위유형
RUCA	1.37E-08	$PTEN^{del}$, ER+	유형 I
ECC-1	1.61E-7	$PTEN^{del}$, $PIK3R1^{mut}$, ER+, PR+,	
이시카와	3.73E-07	$PTEN^{del}$, $PIK3R1^{mut}$, ER+, PR+	
HEC-50	6.46E-08	$PIK3R1^{mut}$, $KRAS^{mut}$	유형 II
RL95-2	1.44E-07	$PIK3R1^{mut}/PTEN^{del}/NF2/BRCA2/$	
KLE	<6.86E-09	FBXW7 ^{mut}	
HEC-1B	<6.86E-09	$PIK3CA^{mut}$, $PIK3R2^{mut}$, $PTEN^{Loss}$ (단백질) 및 $KRAS^{mut}$	
AN3CA	<6.86E-09	$PTEN^{del}$, FBXW7, $FGFR2^{N549K, K310R}$	
HEC-1A	<6.86E-09	$PIK3CA^{G1049R}$, $PIK3R2^{mut}$, $KRAS^{mut}$	
MFE 280	<6.86E-09	$PIK3CA^{G1047Y}$, RB^{del} , $FGFR2^{S252W}$	
MFE 296	<6.86E-09	$PTEN^{del}$, $FGFR2^{N549K}$, UTX^{del}	

[0626] 화합물 A (코판리십)는 유형 I/호르몬-의존성 (RUCA) 및 유형 II/호르몬-비의존성 (KLE, HEC-1A, HEC-1B, AN3CA, MFE280 및 MFE 296) 자궁내막 종양 세포주 둘 다에서 강력한 활성 (50 nM 미만의 IC₅₀)을 나타냈다. 또한, PIK3CA, PIK3R1, PIK3R2, FGFR2에서의 활성화 돌연변이(들) 및/또는 종양 억제자 PTEN 또는 FBXW7의 상실을 갖는 종양은 코판리십에 의한 PI3K 억제에 민감하다. 이들 분자는 코판리십에 대해 종양의 감수성을 예측하기 위한 바이오마커(들) (1종 또는 다중 마커의 조합)로서 사용될 수 있다.

[0627] 실시예 2. HEC-1A, HEC-1B 및 MFE-280 자궁내막 이종이식 종양 모델에서의 코판리십의 생체내 효능.

[0628] 도 1. 화합물 A (코판리십)를 HEC-1A, 즉 PIK3CA^{G1049R}, PIK3R2^{mut}, KRAS^{mut}를 보유한 종양 모델로 시험했다. 14 mg/kg Q2D i.v. 화합물 A (코판리십)에 의한 처리는 0.36의 최종 종양 중량 T/C로 효과적이었다. 그러나 모든 동물은 진행성 종양 성장 (표 4)를 나타냈다. MAPK 경로를 통한 PI3K-비의존성 생존 신호전달을 제공하기 때문에, HEC-1A 종양 세포에서 활성화 KRAS 돌연변이는 종양 반응의 부족이 이유일 수 있었다. 화합물 A에 의한 처리는 일반적으로 처리 동안 5.1% 최대 체중 감소로 내약성이 우수했다.

[0629] 표 4. HEC-1A 이종이식 종양 모델에서의 화합물 A 활성 및 내약성의 요약.

화합물	용량 (mg/kg) 및 스케줄	T/C ^a 중량	T/C 면적	최대 체중 손실 ^b (%)	반응률 ^c
비히클	10 ml/kg	1.00	1.00	/	0%
화합물 A	14 mg/kg Q2D	0.36	0.50	-5.1	0%

[0630]

[0631] a) T/C= 처리/ 대조 비, 연구 종료시 평균 종양 면적 또는 최종 종양 중량 계산치.

[0632] b) 체중 감소: 동물의 시작 중량의 백분율로서 나타난 최대 평균 체중 감소. 20%보다 더 큰 중량 손실은 독성으로 생각된다.

[0633] c) 반응: PD = 진행성 질환, >20% 종양 증가를 나타내는 종양의 수; SD = 안정 질환, <30% 종양 수축 및 <20% 종양 증가를 나타내는 종양의 수; PR = 부분 반응, >30% 종양 수축을 나타내는 종양의 수; CR = 완전 반응, 결정가능하지 않은 종양의 수.

[0634] 도 2. HEC-1B 자궁내막 이종이식 종양 모델에서 코판리십의 생체내 효능. 14 mg/kg Q2D i.v. 화합물 A (코판리십)에 의한 처리는 독소루비신에 대한 0.48의 T/C 값에 비해 0.28의 최종 종양 중량 T/C으로 HEC-1B 이종이식 종양 모델, 자궁내막암을 위한 표준 관리 (SoC) 요법에서 효과적이었다 (표 5). 다시, 활성화 KRAS 돌연변이는 종양 반응의 부족이 이유일 수 있었다. 화합물 A에 의한 처리는 일반적으로 처리 동안 1.4% 최대 체중 감소로 내약성이 우수했다.

[0635] 표 5. HEC-1B 이종이식 종양 모델의 화합물 A (코판리십)의 활성 및 내약성.

화합물	용량 (mg/kg) 및 스케줄	T/C ^a 중량	T/C 면적	최대 체중 손실 ^b (%)	반응률 ^c	SD	PD
비히클	10 ml/kg	1.00	1.00	/	0%	0	7
코판리십	14 mg/kg Q2D	0.28	0.44	-1.4	0%	1	6
독소루비신	10 mg/kg Q14D	0.48	0.56	-2.8	0%	2	6

[0636]

[0637] a) T/C= 처리/ 대조 비, 연구 종료시 평균 종양 면적 또는 최종 종양 중량 계산치.

[0638] b) 체중 감소: 동물의 시작 중량의 백분율로서 나타난 최대 평균 체중 감소. 20%보다 더 큰 중량 손실은 독성으로 생각된다.

[0639] c) 반응: PD = 진행성 질환, >20% 종양 증가를 나타내는 종양의 수; SD = 안정 질환, <30% 종양 수축 및 <20% 종양 증가를 나타내는 종양의 수; PR = 부분 반응, >30% 종양 수축을 나타내는 종양의 수; CR = 완전 반응, 결정가능하지 않은 종양의 수.

[0640] 도 3. 화합물 A (코판리십)를 MFE-280, 즉 PIK3CA^{G1047Y}, RB^{del}, FGFR2^{S252W}를 보유한 종양 모델로 시험했다. 삼각형으로 나타난 스케줄에서 5회의 14 mg/kg i.v. 화합물 A (코판리십) 및 이어서 5회의 10 mg/kg에 의한 처리는 0.34의 최종 종양 크기 T/C 및 0.16의 T/C 종양 중량으로 효과적이었다.

[0641] 표 6. MFE-280 이중이식 종양 모델의 화합물 A (코판리십)의 활성.

처리 군	T/C ^a (종양 면적)	T/C (종양 중량)	RR ^b (%)	CR ^b (%)	PR ^b (%)	SD ^b (%)	PD ^b (%)
비히클	1.00	1.00	0	0	0	0	100%
코판리십 (14)10 mg/kg	0.34	0.16	37.5	0	37.5	62.5	0
코판리십 7mg/kg	0.40	0.24	25	0	25	50	25
독소루비신	0.51	0.39	12.5	0	12.5	50	37.5

[0642]

[0643] a) T/C= 처리/ 대조 비, 연구 종료시 평균 종양 면적 또는 최종 종양 중량 계산치.

[0644] b) 반응: PD = 진행성 질환, >20% 종양 증가를 나타내는 종양의 수; SD = 안정 질환, <30% 종양 수축 및 <20% 종양 증가를 나타내는 종양의 수; PR = 부분 반응, >30% 종양 수축을 나타내는 종양의 수; CR = 완전 반응, 결정가능하지 않은 종양의 수.

[0645] 실시예 3. 자궁내막암 환자의 PI3K 억제제 화합물 A (코판리십)의 임상 이익.

[0646] 상 I 용량 증량 연구에서, 대상체는 매 28일 주기로 제1, 8 및 15일에 60분에 걸쳐 정맥내로 투여된 화합물 A (코판리십)로 치료했다. 17명의 대상체는 5개 용량 증량 코호트 (0.1, 0.2, 0.4, 0.8, 및 1.2 mg/kg)로 치료하고, 최대 허용 용량 (MTD)은 0.8 mg/kg이 되도록 결정했다. 추가의 환자를 MTD에서 치료된 3개의 확장 코호트로 연구에 등록하여, 고형 종양 (n=25), 비-호지킨 림프종 (NHL; n=9), 및 당뇨병성 고형 종양 환자 (n=6; 0.4 mg/kg로 치료됨)를 포함하는, 선택된 환자 집단에서 안전성, 약동학, 바이오마커 및 임상 이익을 평가했다. 임상 이익 (완전 반응 [CR], 부분 반응 [PR], 또는 안정 질환 [SD]를 경험하는 환자)이 CR을 갖는 1명의 환자 및 8주기 초과 (224일 초과)로 지속되는 연장된 SD를 갖는 2명을 포함하여, 이 연구에서 치료된 5명의 자궁내막암 환자 중 4명 (80%)에서 관찰되었다 (표 7).

[0647] PIK3CA, BRAF 및 KRAS 돌연변이를 보관 종양 샘플 및 혈장으로부터 단리된 세포 무함유 DNA에서 디지털 PCR을 사용하여 시험하였다. 종양 유전자의 패널의 차세대 서열분석 (NGS) 및 PTEN 단백질에 대한 면역조직화학 (IHC)을 또한 보관 종양 샘플에서 수행하였다. 주목할 것은, CR을 갖는 연구의 유일한 환자가 PTEN 및 PIK3CA 유전자의 둘 다에서 돌연변이 및 IHC에 의해 PTEN 상실을 갖는 자궁내막암을 지녔다는 점이다 (표 7). 8주기 초과로 지속되는 연장된 SD를 갖는 2명의 자궁내막암 환자 중, PTEN 데이터가 오직 1명 (환자 # 2117)에게서 작성될 수 있었고, 이 종양은 또한 IHC에 의해 PTEN-음성 (표 7)이었다. 연장된 SD를 갖는 다른 자궁내막암 환자 (24.3% 종양 수축을 가짐)는 KRAS 종양 돌연변이를 보유하였다 (표 7). 이 데이터는 화합물 A (코판리십)가 PIK3CA 돌연변이가 있거나 없는, PTEN 상실 또는 돌연변이가 있거나 없는, 및 KRAS의 돌연변이가 있거나 없는 자궁내막암을 갖는 환자에게 임상 이익을 제공할 수 있음을 보여준다. 수많은 메커니즘의 단독 또는 조합, 예컨대 PTEN 상실 및/또는 돌연변이, PIK3CA 돌연변이 및/또는 KRAS 돌연변이를 통한 PI3K 경로 신호전달의 활성화가 이 집단에서의 화합물 A (코판리십) 활성을 높일 수 있다.

[0648] 표 7. 화합물 A (코판리십)의 상 I 연구에서 치료된 자궁내막암 환자 중에 임상 결과 및 바이오마커 데이터

Pt #	전신 항암 치료 전 Nb (셋팅)	연구 엔트리에서의 단계	화합물A (코판리십) 용량	최적 반응	스크리닝으로부터 종양 크기에서의 최적 % 변화율	PIK3CA 돌연변이 상태	PTEN 돌연변이 상태	PTEN 단백질 (IHC, 세포 양성의 %)	BRAF 돌연변이 상태	KRAS 돌연변이 상태
2004	2 (보조)	IV	0.4 mg/kg (40 mg)	SD 8 주기	- 24.3	WT	Nd	nd	WT	MUT
2008	2 (보조)	IV	0.8 mg/kg (40 mg)	PD	2.4	MUT (H1047R)	Nd	nd	WT	WT
2116	2 (일시적)	IV	0.8 mg/kg (59 mg)	SD 2 주기	- 8.7	WT	Nd	25% (PTEN-양성)	WT	WT
2117	2 (보조)	IIIC	0.8 mg/kg (51 mg)	SD 8 주기	- 9.1	WT	Nd	0% (PTEN-음성)	WT	WT
3106	0* (보조)	IV	0.8 mg/kg (46 mg, 이어서 37 mg ^o)	CR [#]	- 61.8	MUT (T1052K /R88L)	MUT	0% (PTEN-음성)	WT	WT

[0649]

[0650] Pt, 환자; WT, 야생형; MUT, 돌연변이체; nd, 행해지지 않음

[0651] SD, 안정 질환; CR, 완전 반응; PR, 부분 반응

[0652] *수술 단독, 보조 화학요법 및 방사요법 거절 환자

[0653] [#]주기 8의 종료 때까지 주기 2의 종료시 PR, 이후 주기 14의 종료 때까지 CR

[0654] ^o 부작용으로 인한 주기 5에서의 용량 감소

[0655] 이들 소견은 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증의 치료를 위한 개인화된 요법을 개발하는데 근거를 제공한다.

[0656] 따라서, 상기에 언급된 바와 같이, 본 발명은, 본원에 정의된 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물에 대해, 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증을 갖는 환자의 감수성 및/또는 내성을 예측하고, 이에 따라 내성을 극복하는 본원에 기재된 바와 같은 근거-기반의 투여량을 제공하기 위해 (환자 선택 또는 계층화), 종양 억제자 PTEN 또는 FBXW7의 상실인 바이오마커를, 단독으로 또는 PI3K 경로 활성화의 또 다른 형태 (다음 단락에서 기재된 바와 같음)와 조합으로, 사용하는 것에 관한 것이다. PI3K 경로 활성화의 다른 형태로는 임의의 하기의 단독 또는 조합의 교란을 포함하나 이로 제한되지 않는다: PIK3CA, PIK3CB, PIK3CD, PIK3CG, PIK3R1, PIK3R2, PIK3R3, PIK3R4, PIK3R5, FGFR1, FGFR2, FGFR3 및/또는 FGFR4에서의 돌연변이. PIK3CA, PIK3CB, PIK3CD, PIK3CG, PIK3R1, PIK3R2, PIK3R3, PIK3R4, PIK3R5, FGFR1, FGFR2, FGFR3 및/또는 FGFR4의 PTEN 상실 및 변경은 또한 단백질 수준, mRNA 수준 또는 DNA 수준 중 하나에서 결정될 수 있다.

[0657] 한 실시양태에 따라, 본 발명은 종양 억제자 PTEN 또는 FBXW7의 상실을 결정하는 방법에 관한 것이다.

[0658] 또 다른 실시양태에 따르면, 본 발명은 PIK3CA, PIK3CB, PIK3CD, PIK3CG, PIK3R1, PIK3R2, PIK3R3, PIK3R4, PIK3R5, FGFR1, FGFR2, FGFR3 및/또는 FGFR4에서의 교란을 결정하는 방법에 관한 것이다. PIK3CA, PIK3CB, PIK3CD, PIK3CG, PIK3R1, PIK3R2, PIK3R3, PIK3R4, PIK3R5, FGFR1, FGFR2, FGFR3 및/또는 FGFR4의 PTEN 상실 및 변경.

[0659] 또한, 상기 언급된 바와 같이, 따라서 본 발명은

[0660] a) 상기 정의된 바와 같은 2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나졸린 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체; 또는 상기 화합물, 또는 그의 생리학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체를 함유하는 제약 조성물; 및

[0661] b) 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 추가적 활성제, 특히 항-혈관신생제, 항-과다증식제, 항염증제, 진통제, 면역조절제, 이노제, 항부정맥제, 항-고콜레스테롤혈증제, 항-이상지질혈증제, 항당뇨병제 또는 항바이러스제에서 선택된 활성제

[0662] 의 조합물에 관한 것이다.

[0663] 본 발명의, 임의의 상기 측면의 특정한 실시양태 또는 그의 실시양태에 따르면, 상기 암은 자궁내막암 (이하 "EC"로 약칭됨), 특히 제1 선, 제2 선, 재발, 불응성, 유형 I 또는 유형 II EC, 또는 자궁내막증이다.

[0664] 참고문헌

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

[0665]

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

[0666]

regulation of FasL expression in apoptosis of glioma cells. *Oncogene* 2003, 22, 7617-7627.

15. Cross, D. A. E.; Alessi, D. R.; Cohen, P.; Andjelkovich, M.; Hemmings, B. A. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. *Nature* 1995, 378, 785-9.

16. Cully, M.; You, H.; Levine, A. J.; Mak, T. W. Beyond PTEN mutations: the PI3K pathway as an integrator of multiple inputs during tumorigenesis. *Nat. Rev. Cancer* 2006, 6, 184-192.

17. Czauderna, F.; Fechtner, M.; Aygun, H.; Arnold, W.; Klippel, A.; Giese, K.; Kaufmann, J. Functional studies of the PI(3)-kinase signaling pathway employing synthetic and expressed siRNA. *Nucleic Acids Res.* 2003, 31, 670-682.

18. del Peso, L.; González-García, M.; Page, C.; Herrera, R.; Nunez, G. Interleukin-3-induced phosphorylation of BAD through the protein kinase Akt. *Science* 1997, 278, 687-689.

19. Diehl, J. A.; Cheng, M.; Roussel, M. F.; Sherr, C. J. Glycogen synthase kinase-3b regulates cyclin D1 proteolysis and subcellular localization. *Genes Dev.* 1998, 12, 3499-3511.

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

21. Domin, J.; Waterfield, M. D. Using structure to define the function of phosphoinositide 3-kinase family members. *FEBS Lett.* 1997, 410, 91-95.

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

[0667]

23. Figueroa, C.; Tarras, S.; Taylor, J.; Vojtek, A. B. Akt2 negatively regulates assembly of the POSH-MLK-JNK signaling complex. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 47922-47927.
24. Fleming, I. N.; Gray, A.; Downes, C. P. Regulation of the Rac1-specific exchange factor tiam1 involves both phosphoinositide 3-kinase-dependent and -independent components. *Biochem. J.* 2000, 351, 173-182.
25. Funaki, M.; Katagiri, H.; Inukai, K.; Kikuchi, M.; Asano, T. Structure and function of phosphatidylinositol-3,4 kinase. *Cell. Signal.* 2000, 12, 135-142.
26. Gallia, G. L.; Rand, V.; Siu, I. M.; Eberhart, C. G.; James, C. D.; Marie, S. K. N.; Oba-Shinjo, S. M.; Carlotti, C. G.; Caballero, O. L.; Simpson, A. J. G.; Brock, M. V.; Massion, P. P.; Carson, B. S., Sr.; Riggins, G. J. PIK3CA gene mutations in pediatric and adult glioblastoma multiforme. *Mol. Cancer Res.* 2006, 4, 709-714.
27. Gershtein, E. S.; Shatskaya, V. A.; Ermilova, V. D.; Kushlinsky, N. E.; Krasil'nikov, M. A. Phosphatidylinositol 3-kinase expression in human breast cancer. *Clin. Chim. Acta* 1999, 287, 59-67.
28. Gottschalk, A. R.; Doan, A.; Nakamura, J. L.; Stokoe, D.; Haas-Kogan, D. A. Inhibition of phosphatidylinositol-3-kinase causes increased sensitivity to radiation through a PKB-dependent mechanism. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005, 63, 1221-1227.
29. Gupta, A. K.; Cerniglia, G. J.; Mick, R.; Ahmed, M. S.; Bakanauskas, V. J.; Muschel, R. J.; McKenna, W. G. Radiation sensitization of human cancer cells in vivo by inhibiting the activity of PI3K using LY294002. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003, 56, 846-853.
30. Haas-Kogan, D.; Shalev, N.; Wong, M.; Mills, G.; Yount, G.; Stokoe, D. Protein kinase B (PKB/Akt) activity is elevated in glioblastoma cells due to mutation of the tumor suppressor PTEN/MMAC. *Curr. Biol.* 1998, 8, 1195-1198.

[0668]

31. Hartmann, C.; Bartels, G.; Gehlhaar, C.; Holtkamp, N.; von Deimling, A. PIK3CA mutations in glioblastoma multiforme. *Acta Neuropathol.* 2005, 109, 639-642.
32. Hennessy, B. T.; Smith, D. L.; Ram, P. T.; Lu, Y.; Mills, G. B. Exploiting the PI3K/AKT Pathway for Cancer Drug Discovery. *Nat. Rev. Drug Disc.* 2005, 4, 988-1004.
33. Hodgkinson, C. P.; Sale, E. M.; Sale, G. J. Characterization of PDK2 activity against Protein Kinase B gamma. *Biochemistry* 2002, 41, 10351-10359.
34. Hresko, R. C.; Murata, H.; Mueckler, M. Phosphoinositide-dependent Kinase-2 is a distinct protein kinase enriched in a novel cytoskeletal fraction associated with adipocyte plasma membranes. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 21615-21622.
35. Huang, C.; Ma, W.-Y.; Dong, Z. Requirement for phosphatidylinositol 3-kinase in epidermal growth factor-induced AP-1 transactivation and transformation in JB6 P+ cells. *Mol. Cell. Biol.* 1996, 16, 6427-6435.
36. Hupp, T. R.; Lane, D. P.; Ball, K. L. Strategies for manipulating the p53 pathway in the treatment of human cancer. *Biochem. J.* 2000, 352, 1-17.
37. Ihle, N. T.; Williams, R.; Chow, S.; Chew, W.; Berggren, M. I.; Paine-Murrieta, G.; Minion, D. J.; Halter, R. J.; Wipf, P.; Abraham, R.; Kirkpatrick, L.; Powis, G. Molecular pharmacology and antitumor activity of PX-866, a novel inhibitor of phosphoinositide-3-kinase signaling. *Mol. Cancer Therap.* 2004, 3, 763-772.
38. Ikenoue, T.; Kanai, F.; Hikiba, Y.; Obata, T.; Tanaka, Y.; Imamura, J.; Ohta, M.; Jazag, A.; Guleng, B.; Tateishi, K.; Asaoka, Y.; Matsumura, M.; Kawabe, T.; Omata, M. Functional analysis of PIK3CA gene mutations in human colorectal cancer. *Cancer Res.* 2005, 65, 4562-4567.

[0669]

39. Ishii, N.; Maier, D.; Merlo, A.; Tada, M.; Sawamura, Y.; Diserens, A.-C.; Van Meir, E. G. Frequent co-alterations of TP53, p16/CDKN2A, p14ARF, PTEN tumor suppressor genes in human glioma cell lines. *Brain Pathol.* 1999, 9, 469-479.
40. Itoh, T.; Takenawa, T. Phosphoinositide-binding domains. Functional units for temporal and spatial regulation of intracellular signaling. *Cell. Signal.* 2002, 14, 733-743.
41. Janssen, J. W. G.; Schleithoff, L.; Bartram, C. R.; Schulz, A. S. An oncogenic fusion product of the phosphatidylinositol 3-kinase p85b subunit and HUMORF8, a putative deubiquitinating enzyme. *Oncogene* 1998, 16, 1767-1772.
42. Jimenez, C.; Jones, D. R.; Rodriguez-Viciana, P.; Gonzalez-Garcia, A.; Leonardo, E.; Wennstrom, S.; Von Kobbe, C.; Toran, J. L.; R.-Borlado, L.; Calvo, V.; Copin, S. G.; Albar, J. P.; Gaspar, M. L.; Diez, E.; Marcos, M. A. R.; Downward, J.; Martinez-A, C.; Merida, I.; Carrera, A. C. Identification and characterization of a new oncogene derived from the regulatory subunit of phosphoinositide 3-kinase. *EMBO J.* 1998, 17, 743-753.
43. Jucker, M.; Sudel, K.; Horn, S.; Sickel, M.; Wegner, W.; Fiedler, W.; Feldman, R. A. Expression of a mutated form of the p85a regulatory subunit of phosphatidylinositol 3-kinase in a Hodgkin's lymphoma-derived cell line (CO). *Leukemia* 2002, 16, 894-901.
44. Kang, S.; Bader, A. G.; Vogt, P. K. Phosphatidylinositol 3-kinase mutations identified in human cancer are oncogenic. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2005, 102, 802-807.
45. Kang, S.; Denley, A.; Vanhaesebroeck, B.; Vogt, P. K. Oncogenic transformation induced by the p110b, -g, and -d isoforms of class I phosphoinositide 3-kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006, 103, 1289-1294.

[0670]

46. Katso, R.; Okkenhaug, K.; Ahmadi, K.; White, S.; Timms, J.; Waterfield, M. D. Cellular function of phosphoinositide 3-kinases: implications for development, immunity, homeostasis, and cancer. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2001, 17, 615-675.
47. Kim, A. H.; Khursigara, G.; Sun, X.; Franke, T. F.; Chao, M. V. Akt phosphorylates and negatively regulates apoptosis signal-regulating kinase 1. *Mol. Cell. Biol.* 2001, 21, 893-901.
48. Kim, D.; Dan, H. C.; Park, S.; Yang, L.; Liu, Q.; Kaneko, S.; Ning, J.; He, L.; Yang, H.; Sun, M.; Nicosia, S. V.; Cheng, J. Q. AKT/PKB signaling mechanisms in cancer and chemoresistance. *Front. Biosci.* 2005, 10, 975-987.
49. Klippel, A.; Kavanaugh, W. M.; Pot, D.; Williams, L. T. A specific product of phosphatidylinositol 3-kinase directly activates the protein kinase Akt through its pleckstrin homology domain. *Mol. Cell. Biol.* 1997, 17, 338-44.
50. Kodaki, T.; Woscholski, R.; Hallberg, B.; Rodriguez-Viciana, P.; Downward, J.; Parker, P. J. The activation of phosphatidylinositol 3-kinase by Ras. *Curr. Biol.* 1994, 4, 798-806.
51. Kops, G. J. P. L.; De Ruiter, N. D.; De Vries-Smits, A. M. M.; Powell, D. R.; Bos, J. L.; Burgering, B. M. T. Direct control of the Forkhead transcription factor AFX by protein kinase B. *Nature* 1999, 398, 630-634.
52. Lee, J. T., Jr.; Steelman, L. S.; McCubrey, J. A. Phosphatidylinositol 3'-Kinase Activation Leads to Multidrug Resistance Protein-1 Expression and Subsequent Chemoresistance in Advanced Prostate Cancer Cells. *Cancer Res.* 2004, 64, 8397-8404.
53. Lee, J. W.; Soung, Y. H.; Kim, S. Y.; Lee, H. W.; Park, W. S.; Nam, S. W.; Kim, S. H.; Lee, J. Y.; Yoo, N. J.; Lee, S. H. PIK3CA gene is frequently mutated in breast carcinomas and hepatocellular carcinomas. *Oncogene* 2005, 24, 1477-1480.

[0671]

54. Lemmon, M. A. Phosphoinositide recognition domains. *Traffic* 2003, 4, 201-213.
55. Levine, D. A.; Bogomolnii, F.; Yee, C. J.; Lash, A.; Barakat, R. R.; Borgen, P. I.; Boyd, J. Frequent Mutation of the PIK3CA Gene in Ovarian and Breast Cancers. *Clin. Cancer Res.* 2005, 11, 2875-2878.
56. Li, J.; Yen, C.; Liaw, D.; Podsypanina, K.; Bose, S.; Wang, S. I.; Puc, J.; Miliaresis, C.; Rodgers, L.; McCombie, R.; Bigner, S. H.; Giovanella, B. C.; Ittmann, M.; Tycko, B.; Hibshoosh, H.; Wigler, M. H.; Parsons, R. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science* 1997, 275, 1943-1947.
57. Li, V. S. W.; Wong, C. W.; Chan, T. L.; Chan, A. S. W.; Zhao, W.; Chu, K.-M.; So, S.; Chen, X.; Yuen, S. T.; Leung, S. Y. Mutations of PIK3CA in gastric adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2005, 5, 29.
58. Liao, Y.; Hung, M.-C. Regulation of the activity of p38 mitogen-activated protein kinase by Akt in cancer and adenoviral protein E1A-mediated sensitization to apoptosis. *Mol. Cell. Biol.* 2003, 23, 6836-6848.
59. Lopez-Illasaca, M.; Li, W.; Uren, A.; Yu, J.-c.; Kazlauskas, A.; Gutkind, J. S.; Heidaran, M. A. Requirement of phosphatidylinositol-3 kinase for activation of JNK/SAPKs by PDGF. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997, 232, 273-277.
60. Ma, Y.-Y.; Wei, S.-J.; Lin, Y.-C.; Lung, J.-C.; Chang, T.-C.; Whang-Peng, J.; Liu, J. M.; Yang, D.-M.; Yang, W. K.; Shen, C.-Y. PIK3CA as an oncogene in cervical cancer. *Oncogene* 2000, 19, 2739-2744.
61. Mayo, L. D.; Dixon, J. E.; Durden, D. L.; Tonks, N. K.; Donner, D. B. PTEN protects p53 from Mdm2 and sensitizes cancer cells to chemotherapy. *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 5484-5489.

[0672]

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

[0673]

70. Osaki, M.; Oshimura, M.; Ito, H. PI3K-Akt pathway: Its functions and alterations in human cancer. *Apoptosis* 2004, 9, 667-676.
71. Pastorino, J. G.; Tafani, M.; Farber, J. L. Tumor necrosis factor induces phosphorylation and translocation of BAD through a phosphatidylinositide-3-OH kinase-dependent pathway. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 19411-19416.
72. Pendaries, C.; Tronchere, H.; Plantavid, M.; Payraastre, B. Phosphoinositide signaling disorders in human diseases. *FEBS Lett.* 2003, 546, 25-31.
73. Phillips, W. A.; St. Clair, F.; Munday, A. D.; Thomas, R. J. S.; Mitchell, C. A. Increased levels of phosphatidylinositol 3-kinase activity in colorectal tumors. *Cancer* 1998, 83, 41-47.
74. Philp, A. J.; Campbell, I. G.; Leet, C.; Vincan, E.; Rockman, S. P.; Whitehead, R. H.; Thomas, R. J. S.; Phillips, W. A. The phosphatidylinositol 3'-kinase p85a gene is an oncogene in human ovarian and colon tumors. *Cancer Res.* 2001, 61, 7426-7429.
75. Powis, G.; Bonjouklian, R.; Berggren, M. M.; Gallegos, A.; Abraham, R.; Ashendel, C.; Zalkow, L.; Matter, W. F.; Dodge, J. Wortmannin, a potent and selective inhibitor of phosphatidylinositol-3-kinase. *Cancer Res.* 1994, 54, 2419-23.
76. Pu, P.; Kang, C.; Zhang, Z.; Liu, X.; Jiang, H. Downregulation of PIK3CB by siRNA suppresses malignant glioma cell growth in vitro and in vivo. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2006, 5, 271-280.
77. Rahimi, N.; Tremblay, E.; Elliott, B. Phosphatidylinositol 3-kinase activity is required for hepatocyte growth factor-induced mitogenic signals in epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 24850-24855.
78. Roche, S.; Downward, J.; Raynal, P.; Courtneidge, S. A. A function for phosphatidylinositol 3-kinase b (p85a-p110b) in fibroblasts during mitogenesis:

[0674]

requirement for insulin- and lysophosphatidic acid-mediated signal transduction. *Mol. Cell. Biol.* 1998, 18, 7119-7129.

79. Roche, S.; Koegl, M.; Courtneidge, S. A. The phosphatidylinositol 3-kinase α is required for DNA synthesis induced by some, but not all, growth factors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1994, 91, 9185-9.

80. Romashkova, J. A.; Makarov, S. S. $\text{Nf-}\kappa\text{B}$ is a target of Akt in anti-apoptotic PDGF signaling. *Nature* 1999, 401, 86-90.

81. Saal, L. H.; Holm, K.; Maurer, M.; Memeo, L.; Su, T.; Wang, X.; Yu, J. S.; Malmstroem, P.-O.; Mansukhani, M.; Enoksson, J.; Hibshoosh, H.; Borg, A.; Parsons, R. PIK3CA mutations correlate with hormone receptors, node metastasis, and ERBB2, and are mutually exclusive with PTEN loss in human breast carcinoma. *Cancer Res.* 2005, 65, 2554-2559.

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

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

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

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

[0675]

86. Schultz, R. M.; Merriman, R. L.; Andis, S. L.; Bonjouklian, R.; Grindey, G. B.; Rutherford, P. G.; Gallegos, A.; Massey, K.; Powis, G. In vitro and in vivo antitumor activity of the phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor, wortmannin. *Anticancer Res.* 1995, 15, 1135-9.
87. Segrelles, C.; Moral, M.; Lara, M. F.; Ruiz, S.; Santos, M.; Leis, H.; Garcia-Escudero, R.; Martinez-Cruz, A. B.; Martinez-Palacio, J.; Hernandez, P.; Ballestin, C.; Paramio, J. M. Molecular determinants of Akt-induced keratinocyte transformation. *Oncogene* 2006, 25, 1174-1185.
88. Sekimoto, T.; Fukumoto, M.; Yoneda, Y. 14-3-3 suppresses the nuclear localization of threonine 157-phosphorylated p27Kip1. *EMBO J.* 2004, 23, 1934-1942.
89. Semba, S.; Itoh, N.; Ito, M.; Youssef, E. M.; Harada, M.; Moriya, T.; Kimura, W.; Yamakawa, M. Down-regulation of PIK3CG catalytic subunit of phosphatidylinositol 3-OH kinase by CpG hypermethylation in human colorectal carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2002, 8, 3824-3831.
90. Shayesteh, L.; Lu, Y.; Kuo, W.-L.; Baldocchi, R.; Godfrey, T.; Collins, C.; Pinkel, D.; Powell, B.; Mills, G. B.; Gray, J. W. PIK3CA is implicated as an oncogene in ovarian cancer. *Nat. Genet.* 1999, 21, 99-102.
91. Shekar, S. C.; Wu, H.; Fu, Z.; Yip, S.-C.; Nagajyothi; Cahill, S. M.; Girvin, M. E.; Backer, J. M. Mechanism of Constitutive Phosphoinositide 3-Kinase Activation by Oncogenic Mutants of the p85 Regulatory Subunit. *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 27850-27855.
92. Stahl, J. M.; Cheung, M.; Sharma, A.; Trivedi, N. R.; Shanmugam, S.; Robertson, G. P. Loss of PTEN Promotes Tumor Development in Malignant Melanoma. *Cancer Res.* 2003, 63, 2881-2890.

[0676]

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

[0677]

101. Taylor, V.; Wong, M.; Brandts, C.; Reilly, L.; Dean, N. M.; Cowser, L. M.; Moodie, S.; Stokoe, D. 5' Phospholipid phosphatase SHIP-2 causes protein kinase B inactivation and cell cycle arrest in glioblastoma cells. *Mol. Cell. Biol.* 2000, 20, 6860-6871.
102. Toker, A. Phosphoinositides and signal transduction. *Cell. Mol. Life Sci.* 2002, 59, 761-779.
103. Traer, C. J.; Foster, F. M.; Abraham, S. M.; Fry, M. J. Are class II phosphoinositide 3-kinases potential targets for anticancer therapies? *Bull. Cancer (Paris)*. 2006, 93, E53-8.
104. Vanhaesebroeck, B.; Leever, S. J.; Ahmadi, K.; Timms, J.; Katso, R.; Driscoll, P. C.; Woscholski, R.; Parker, P. J.; Waterfield, M. D. Synthesis and function of 3-phosphorylated inositol lipids. *Annu. Rev. Biochem.* 2001, 70, 535-602.
105. Vanhaesebroeck, B.; Waterfield, M. D. Signaling by Distinct Classes of Phosphoinositide 3-Kinases. *Exp. Cell Res.* 1999, 253, 239-254.
106. Vivanco, I.; Sawyers, C. L. The phosphatidylinositol 3-Kinase-AKT pathway in human cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2002, 2, 489-501.
107. Wang, Y.; Helland, A.; Holm, R.; Kristensen Gunnar, B.; Borresen-Dale, A.-L. PIK3CA mutations in advanced ovarian carcinomas. *Hum. Mutat.* 2005, 25, 322.
108. West, K. A.; Castillo, S. S.; Dennis, P. A. Activation of the PI3K/Akt pathway and chemotherapeutic resistance. *Drug Resist. Update.* 2002, 5, 234-48.
109. Whyte, D. B.; Holbeck, S. L. Correlation of PIK3Ca mutations with gene expression and drug sensitivity in NCI-60 cell lines. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006, 340, 469-475.

[0678]

110. Wilker, E.; Lu, J.; Rho, O.; Carbajal, S.; Beltran, L.; DiGiovanni, J. Role of PI3K/Akt signaling in insulin-like growth factor-1 (IGF-1) skin tumor promotion. *Mol. Carcinog.* 2005, 44, 137-145.
111. Workman, P. Inhibiting the phosphoinositide 3-kinase pathway for cancer treatment. *Biochem. Soc. Trans.* 2004, 32, 393-396.
112. Wu, G.; Xing, M.; Mambo, E.; Huang, X.; Liu, J.; Guo, Z.; Chatterjee, A.; Goldenberg, D.; Gollin, S. M.; Sukumar, S.; Trink, B.; Sidransky, D. Somatic mutation and gain of copy number of PIK3CA in human breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2005, 7, R609-R616.
113. Wymann, M. P.; Sozzani, S.; Altruda, F.; Mantovani, A.; Hirsch, E. Lipids on the move: phosphoinositide 3-kinases in leukocyte function. *Immunol. Today* 2000, 21, 260-264.
114. Yap, D. B.; Hsieh, J. K.; Lu, X. Mdm2 inhibits the apoptotic function of p53 mainly by targeting it for degradation. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 37296-302.
115. Yuan, Z.-q.; Feldman, R. I.; Sussman, G. E.; Coppola, D.; Nicosia, S. V.; Cheng, J. Q. AKT2 Inhibition of Cisplatin-induced JNK/p38 and Bax Activation by Phosphorylation of ASK1: Implication of AKT2 in Chemoresistance. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 23432-23440.
116. Zhao, H.; Dupont, J.; Yakar, S.; Karas, M.; LeRoith, D. PTEN inhibits cell proliferation and induces apoptosis by downregulating cell surface IGF-IR expression in prostate cancer cells. *Oncogene* 2004, 23, 786-794.
117. Zhao, J. J.; Cheng, H.; Jia, S.; Wang, L.; Gjoerup, O. V.; Mikami, A.; Roberts, T. M. The p110a isoform of PI3K is essential for proper growth factor signaling and oncogenic transformation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006, 103, 16296-300.
118. Zhou, B. P.; Liao, Y.; Xia, W.; Spohn, B.; Lee, M.-H.; Hung, M.-C. Cytoplasmic localization of p21Cip1/WAF1 by Akt-induced phosphorylation in HER-2/neu-overexpressing cells. *Nat. Cell Biol.* 2001, 3, 245-252.

[0679]

[0680]

[0681]

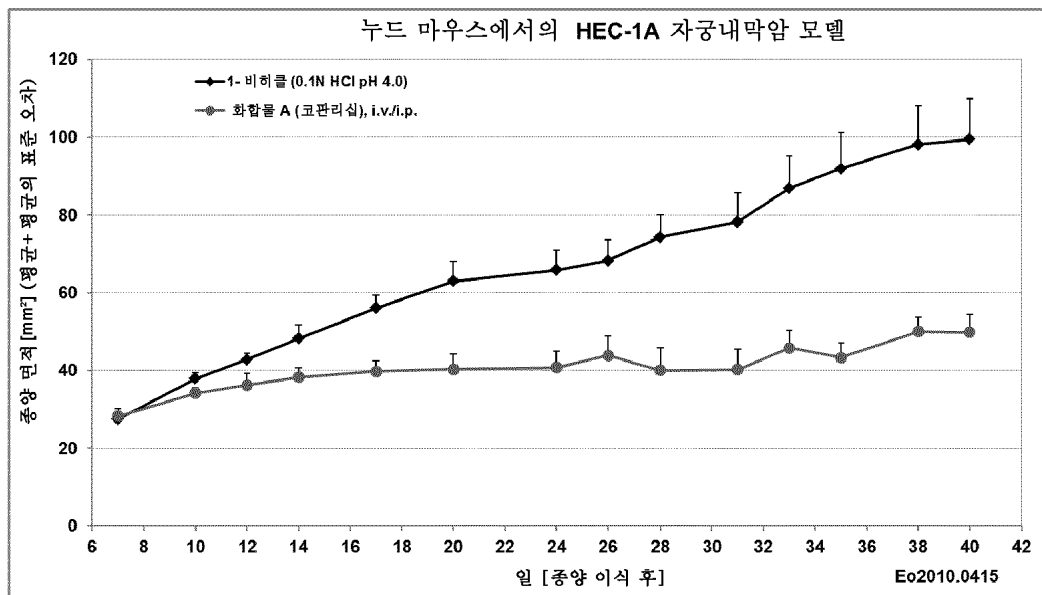
참고문헌

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

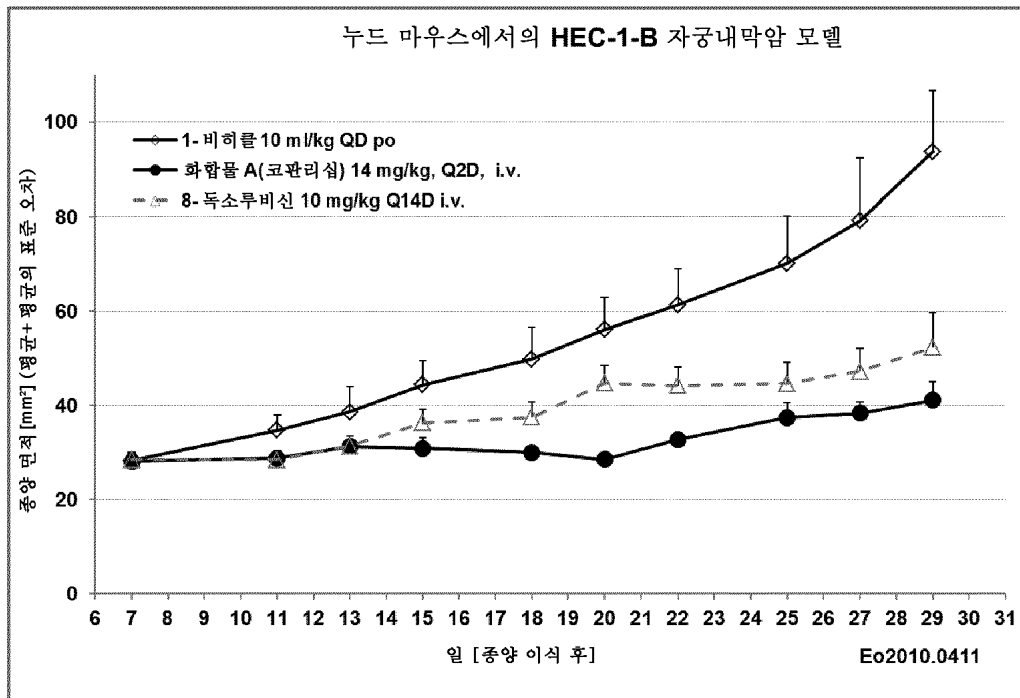
[0682]

도면

도면1



도면2



도면3

