



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119537** (13) **C2**

(51) МПК (2019.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00

A61K 31/18 (2006.01)

A61K 31/277 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2015 10750	(72) Винахідник(и):	Лю Ніншу (DE), Хайке Катя (DE), Пауль Юліане (DE), Венгнер Антьє Маргрет (DE)
(22) Дата подання заявки:	04.04.2014	(73) Власник(и):	БАЙЕР ФАРМА АКЦІЕНГЕЗЕЛЛЬШАФТ, Müllerstr. 178, 13353 Berlin, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.07.2019	(74) Представник:	Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	13162710.1, 13184240.3	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2012/062748 A1, 18.05.2012 WO 2008/070150 A1, 12.06.2008 WO 2012/121953 A1, 13.09.2012 WO 2013/006443 A2, 10.01.2013
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	08.04.2013, 13.09.2013		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	ЕР, ЕР		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.03.2016, Бюл.№ 5		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.07.2019, Бюл.№ 13		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/ЕР2014/056768, 04.04.2014		

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ЗАМІЩЕНИХ 2,3-ДИГІДРОІМІДАЗО[1,2-с]ХІНАЗОЛІНІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЛІМФОМ

(57) Реферат:

Даний винахід належить до:

- застосування 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінової сполуки, або до фармацевтичної композиції, що її містить, як єдиний діючий засіб, або до комбінації з а) зазначеної сполуки або фармацевтичної композиції, що містить зазначену сполуку і б) одного або більшої кількості інших діючих засобів, для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики неходжкінської лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ);

- комбінацій із а) зазначеної сполуки і б) одного або більшої кількості інших діючих засобів;

- фармацевтичної композиції, що містить зазначену сполуку як єдиний діючий засіб для лікування неходжкінської лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної

UA 119537 C2

зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ);

- фармацевтичної композиції, що містить комбінацію з а) зазначеної сполуки і б) одного або більшої кількості інших діючих засобів;

- застосування біомаркерів, залучених до модифікації експресії ізоформ PI3K, BTK й IKK, активації BCR, активації розташованого нижче BCR сигнального шляху NFκB, c-Мус, EZH2, для передбачення чутливості й/або стійкості онкологічного хворого до зазначеної сполуки й забезпечення раціонально обґрунтованої синергетичної комбінації, як визначено в даній заявці для збільшення чутливості й/або подолання стійкості; і

- способу визначення рівня компоненту однієї або більшої кількості експресії ізоформ PI3K, BTK й IKK, активації BCR, активації розташованого нижче BCR сигнального шляху NFκB, c-Мус, EZH2.

Даний винахід відноситься до:

- застосування 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінової сполуки, або до фармацевтичної композиції, що її містить, як єдиний діючий засіб, або до комбінації з а) зазначеної сполуки або фармацевтичної композиції, що містить зазначену сполуку і б) одного або більшої кількості інших діючих засобів, для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики неходжкінської лімфоми (надалі скорочено як "НХЛ"), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (надалі далі скорочено як "ФЛ"), хронічної лімфоцитарної лейкемії (надалі скорочено як "ХЛЛ"), лімфоми маргінальної зони (надалі скорочено як "ЛМЗ"), дифузної В-великоклітинної лімфоми (надалі скорочено як "ДВБКЛ"), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (надалі скорочено як "ТЛ"), або периферійної Т-клітинної лімфоми (надалі скорочено як "ПТКЛ"); як єдиного засобу або у комбінації з одним або більшою кількістю інших діючих засобів;

- комбінації а) зазначеної сполуки і б) одного або більшої кількості інших діючих засобів;

- фармацевтичної композиції, яка містить зазначену сполуку як єдиний діючий засіб для лікування злоякісного новоутворення;

- фармацевтичної композиції, яка містить комбінацію з а) зазначеної сполуки і б) одного або більшої кількості інших діючих засобів;

- застосування біомаркерів, таких як експресія ізоформ PI3K, BTK, IKK, активація BCR, активація розташованого нижче BCR сигнального шляху NFκB, c-Myc, EZH2, для передбачення чутливості й/або стійкості онкологічного хворого до зазначеної сполуки й забезпечення раціонально обґрунтованої синергетичної комбінації як визначено в даній заявці для збільшення чутливості й/або подолання стійкості; і

- способу визначення рівня компоненту однієї або більшої кількості експресії ізоформ PI3K, BTK, IKK, активації BCR, активації розташованого нижче BCR сигнального шляху NFκB у, c-Myc, EZH2.

Передумови створення ВІНАХОДУ

В останні десятиліття концепція розробки лікарських засобів проти раку, які націлені на аномально активні протеїнкінази, призвела до ряду успіхів. На додаток до дій протеїнкіназ, ліпідкінази також відіграють важливу роль у формуванні вирішальних регуляторних вторинних месенджерів. Родина PI3K ліпідкіназ виробляє 3'-фосфоінозитиди, які зв'язуються з та активують велику кількість клітинних мішеней, ініціюючи широкий спектр каскадів сигнальної трансдукції, (Vanhaesebroeck та ін., 2001; Toker, 2002; Pendaries та ін., 2003; Downes та ін., 2005). В кінцевому рахунку ці каскади викликають зміни у багатьох клітинних процесах, у тому числі в проліферації клітин, виживанні клітин, диференціації, везикулярному транспорті, міграції та хемотаксисі.

PI3K можуть бути розділені на три різні класи, виходячи з відмінностей як у структурі, так і в перевагах для субстратів. У той час як представники класу II родини PI3K були залучені в регуляцію росту пухлин (Brown and Shepard, 2001; Traer та ін., 2006), основна частина досліджень була зосереджена на ферментах класу I та їх значенні при злоякісному новоутворенні (Vivanco and Sawyers, 2002; Workman, 2004, Chen та ін., 2005; Hennessey та ін., 2005; Stauffer та ін., 2005; Stephens та ін., 2005; Cully та ін., 2006).

PI3K класу I звичайно розділяють на два окремі підкласи, виходячи з відмінностей у складі білкової субодиниці. PI3K класу I_A складаються з каталітичної субодиниці p110 (p110α, p110β або p110γ) гетеродимеризованої з представником родини регуляторної субодиниці p85. На відміну від цього, каталітична субодиниця (p110γ) PI3K класу I_B гетеродимеризується з окремою регуляторною субодиницею p101 (огляд Vanhaesebroeck і Waterfield, 1999; Funaki та ін., 2000; Katso та ін., 2001). С-кінцева область цих білків містить каталітичний домен, який має віддалену гомологію з протеїнкіназами. Структура PI3Kγ подібна до p110s класу I_A, але відсутній N-кінцевий p85 зв'язувальний сайт (Domin and Waterfield, 1997). Незважаючи на подібність у загальній структурі, гомологія між каталітичними субодиницями p110 знаходиться в межах від низької до помірної. Найвища гомологія між ізоформами PI3K представлена в кіназній "кишені" кіназного домену.

Ізоформи PI3K класу I зв'язані з активованими рецепторними тирозинкіназами (RTKs) (включаючи PDGFR, EGFR, VEGFR, IGF1-R, c-KIT, CSF-R і Met), рецепторами цитокінів, GPCRs, інтегринами, або з тирозин-фосфорильованими адаптерними білками (такими як Grb2, Cbl, IRS-1 або Gab1), через їх регуляторні субодиниці p85, що призводить до стимуляції активності ліпідкінази. Було виявлено, що активація ліпідкіназної активності ізоформ p110β і p110γ відбувається у відповідь на зв'язування з активованими формами онкогену gas (Kodaki та ін., 1994). В дійсності ж онкогенна активність цих ізоформ може потребувати зв'язування з gas (Kang

та ін., 2006). На відміну від цього, ізоформи p110 α і p110 δ проявляють онкогенну активність незалежно від зв'язування з gas, внаслідок конститутивної активації Akt.

PI3K класу I каталізують конверсію PI(4,5)P₂ [PIP₂] to PI(3,4,5)P₃ [PIP₃]. Продуктування PIP₃ за допомогою PI3K впливає на множинні сигнальні процеси, які регулюють і координують біологічні кінцеві точки проліферації клітин, виживання клітин, диференціації та міграції клітин. PIP₃ зв'язується шляхом плекстрин-гомології (ПГ) домен-вмісних білків, включаючи фосфоінозитид-залежну кіназу, PDK1 і протоонкогенний продукт Akt, локалізуючи ці білки в областях активної сигнальної трансдукції, а також безпосередньо сприяючи їх активації (Klippel та ін., 1997; Fleming та ін., 2000; Itoh and Takenawa, 2002; Lemmon, 2003). Ця співколокалізація PDK1 з Akt полегшує фосфорилування й активацію Akt. Карбокси-кінцеве фосфорилування Akt на Ser⁴⁷³ стимулює фосфорилування Thr³⁰⁸ в активаційній петлі Akt (Chan and Tsichlis, 2001; Hodgekinson та ін., 2002; Scheid та ін., 2002; Hresko та ін., 2003). Після активації, Akt фосфорилує й регулює чисельні регуляторні кінази сигнальних шляхів, які безпосередньо впливають на розвиток клітинного циклу й виживання клітин.

Більшість з ефектів активації Akt опосередковані через її негативну регуляцію сигнальних шляхів, які впливають на виживання клітин і які звичайно є розрегульованими при злоякісному новоутворенні. Akt сприяє виживанню пухлинних клітин шляхом регуляції компонентів механізму апоптозу й клітинного циклу. Akt є однією з деяких кіназ, які фосфорилують та інактивують проапоптотичні BAD білки (del Paso та ін., 1997; Pastorino та ін., 1999). Akt може також сприяти виживанню клітин завдяки блокуванню активації цитохром C-залежної каспази за допомогою фосфорилування каспази 9 на Ser¹⁹⁶ (Cardone та ін., 1998).

Akt впливає на транскрипцію генів на декількох рівнях. Опосередковане Akt фосфорилування MDM2 ЕЗ убіквітинлігази на Ser¹⁶⁶ і Ser¹⁸⁶ полегшує ядерний імпорт MDM2 й утворення і активацію комплексу убіквітинлігази. Ядерний MDM2 націлює p53 пухлинний супресор для розпаду, процес, який може бути блокований за допомогою LY294002 (Yar та ін., 2000; Ogarawa та ін., 2002). Понижувальна регуляція p53 за допомогою MDM2 негативно впливає на транскрипцію p53-регульованих проапоптотичних генів (наприклад, Bax, Fas, PUMA і DR5), інгібітору клітинного циклу, p21^{Cip1}, і PTEN пухлинного супресора (Momand та ін., 2000; Hupp та ін., 2000; Mayo та ін., 2002; Su та ін., 2003). Аналогічним чином, the опосередковане Akt фосфорилування транскрипційних факторів родини Forkhead FKHR, FKHL і AFX (Kops та ін., 1999; Tang та ін., 1999), полегшує їх зв'язування з 14-3-3 білками й експорт з клітинного ядра в цитозоль (Brunet та ін., 1999). Ця функціональна інактивація активності родини Forkhead також впливає на транскрипцію про-апоптотичних і про-ангіогенних генів, включаючи транскрипцію Fas ліганду (Ciechomska та ін., 2003) Bim, представника про-апоптотичного сімейства Bcl-2 (Dijkers та ін., 2000), і антагоніста ангіопоетину-1 (Ang-1), Ang-2 (Daly та ін., 2004). Транскрипційні фактори сімейства Forkhead регулюють експресію інгібітору p27^{Kip1} циклін-залежної кінази (Cdk). Дійсно, було показано, що PI3K інгібітори індукують експресію p27^{Kip1}, яка призводить до інгібування Cdk1, зупинки клітинного циклу й апоптозу (Dijkers та ін., 2000). Також були представлені відомості, що Akt фосфорилує p21^{Cip1} на Thr¹⁴⁵ і p27^{Kip1} на Thr¹⁵⁷, полегшуючи їх зв'язок з 14-3-3 білками, що призводить до ядерного експорту й утриманню в цитоплазмі, запобігаючи їх інгібуванню ядерними Cdks (Zhou та ін., 2001; Motti та ін., 2004; Sekimoto та ін., 2004). Додатково до цих ефектів, Akt фосфорилує IKK (Romashkova and Makarov, 1999), що приводить до фосфорилування й розпаду I κ B, а також наступної ядерної транслокації NF κ B, що в результаті дає експресію генів виживання, таких як IAP і Bcl-X_L.

Сигнальний шлях PI3K/Akt також зв'язаний з супресією апоптозу через JNK і p38^{MAPK} MAP Кінази, які пов'язані з індукцією апоптозу. Існує припущення, що Akt пригнічує JNK і передачу сигналів p38^{MAPK} внаслідок фосфорилування й інгібування двох JNK/p38 регуляторних кіназ, кінази 1, що регулює сигнал апоптозу (ASK1) (Kim та ін., 2001; Liao and Hung, 2003; Yuan та ін., 2003), і кінази змішаного типу 3 (MLK3) (Lopez-Illasaca та ін., 1997; Barthwal та ін., 2003; Figueroa та ін., 2003;). Індукцію активності p38^{MAPK} спостерігають в пухлинах, які піддавали лікуванню за допомогою цитотоксичних засобів і для цих засобів необхідно викликати загибель клітин (огляд від Olson and Hallahan, 2004). Таким чином, інгібітори сигнального шляху PI3K можуть сприяти активності сумісно введених цитотоксичних лікарських засобів.

Додаткова роль передачі сигналів PI3K/Akt спричиняє регуляцію прогресування клітинного циклу внаслідок модуляції активності кінази глікогенсинтази 3 (GSK3). Активність GSK3 підвищується в клітинах у фазі спокою, коли вона фосфорилує циклін D₁ на Ser²⁸⁶, націлюючи білок на убіквітинізацію та розпад (Diehl та ін., 1998) і блокуючи входження в S-фазу. Akt інгібує активність GSK3 завдяки фосфорилуванню на Ser⁹ (Cross та ін., 1995). Це приводить до підвищення рівнів цикліну D₁, який сприяє прогресуванню клітинного циклу. Інгібування активності GSK3 також впливає на проліферацію клітин завдяки активації шляху передачі

сигналів wnt/бета-катенін (Abbosh and Nephew, 2005; Naito та ін., 2005; Wilker та ін., 2005; Kim та ін., 2006; Segrelles та ін., 2006). Опосередковане Akt фосфорилування GSK3 призводить до стабілізації і ядерної локалізації білка бета-катенін, щр у свою чергу приводить до підвищення експресії c-мус й цикліну D1, мішеней сигнального шляху бета-катенін/Tcf.

Незважаючи на те, що передача сигналів PI3K використовується багатьма мережами сигнальної трансдукції, асоційованими як з онкогенами, так і з пухлинними супресорами, PI3K та її активність були пов'язані безпосередньо зі злоякісним новоутворенням. Надекспресія обох ізоформ p110 α й p110 β спостерігалась в пухлинах сечового міхура й товстої кишки й клітинних лініях, і надекспресія звичайно корелює з підвищеною активністю PI3K (Bénistant та ін., 2000). Надекспресія p110 α також була підтверджена в пухлинах яєчників й шийки матки й пухлинних клітинних лініях, а також у плоскоклітинних карциномах легенів. Надекспресія p110 α в пухлинних лініях шийки матки і яєчників зв'язана з підвищеною активністю PI3K (Shayesteh та ін., 1999; Ma та ін., 2000). Підвищену активність PI3K спостерігають в колоректальних карциномах (Phillips та ін., 1998) і підвищена експресія була зареєстрована в карциномах молочної залози (Gershtein та ін., 1999).

За останні кілька років у різних злоякісних новоутвореннях були ідентифіковані соматичні мутації в гені, що кодує p110 α (PIK3CA). Зібрані на сьогоднішній день дані свідчать про те, що PIK3CA мутує приблизно в 32 % випадків колоректального раку (Samuels та ін., 2004; Ikenoue та ін., 2005), 18-40 % випадків раку молочної залози (Bachman та ін., 2004; Campbell та ін., 2004; Levine та ін., 2005; Saal та ін., 2005; Wu та ін., 2005), 27 % гліобластом (Samuels та ін., 2004; Hartmann та ін., 2005; Gallia та ін., 2006), 25 % випадків раку шлунка (Byun та ін., 2003; Samuels та ін., 2004; Li та ін., 2005), 36 % печінковоклітинних карцином (Lee та ін., 2005), 4-12 % раку яєчників (Levine і др., 2005; Wang та ін., 2005), 4 % раку легенів (Samuels та ін., 2004; Whyte і Holbeck, 2006), і аж до 40 % раку ендометрію (Oda та ін., 2005). Мутації PIK3CA були підтверджені в олігодендромі, астроцитомі, медулобластомі, а також пухлинах щитовидної залози (Broderick та ін., 2004; Garcia-Rostan та ін., 2005). На основі спостережуваної високої частоти мутацій, PIK3CA представляє собою один із двох найбільш часто мутованих генів, зв'язаних зі злоякісним новоутворенням, іншим таким геном є K-ras. Більше ніж 80 % мутацій PIK3CA кластеризуються в межах двох областей білка, спірального (E545K) і каталітичного (H1047R) доменів. При біохімічному аналізі й дослідженнях експресії білка було підтверджено, що обидві мутації приводять до підвищеної конститутивної каталітичної активності p110 α й фактично є онкогенними (Bader та ін., 2006; Kang та ін., 2005; Samuels та ін., 2005; Samuels and Ericson, 2006). Нещодавно було повідомлено, що фібробласти ембріонів мишей з нокаутною PIK3CA позбавлені розташованої нижче передачі сигналів від різних рецепторів факторів росту (IGF-1, інсулін, PDGF, EGF), і є стійкими до трансформації різноманітністю онкогенних RTKs (IGFR, EGFR дикого типу й соматичні мутанти активації EGFR, Her2/Neu) (Zhao та ін., 2006).

У функціональних дослідженнях PI3K *in vivo* було показано, що опосередкована мiPHK розташована нижче регуляція p110 β інгібує як фосфорилування Akt, так і ріст пухлинних клітин HeLa у безшерстих мишей (Czauderna та ін., 2003). В подібних експериментах також було підтверджено, що опосередкована мiPHK ерозташована нижче регуляція p110 β інгібує ріст злоякісних гліомних клітин *in vitro* та *in vivo* (Pu та ін., 2006). Інгібування функції PI3K за допомогою доміантно-негативних регуляторних субодиниць p85 може блокувати мітогенез і трансформацію клітин (Huang та ін., 1996; Rahimi та ін., 1996). Також у кількості злоякісних клітин були ідентифіковані декілька соматичних мутацій у генах, що кодують p85 α і p85 β регуляторні субодиниці PI3K, які приводять до підвищеної активності ліпідкінази (Janssen та ін., 1998; Jimenez та ін., 1998; Philp та ін., 2001; Jucker та ін., 2002; Shekar та ін., 2005). Нейтралізуючі антитіла PI3K також блокують мутагенез і можуть індукувати апоптоз *in vitro* (Roche та ін., 1994; Roche та ін., 1998; Bénistant та ін., 2000). Контрольно-перевірочні дослідження *in vivo* з використанням PI3K інгібіторів LY294002 і вортманіну, демонструють, що інгібування передачі сигналів від PI3K уповільнює ріст пухлини *in vivo* (Powis та ін., 1994; Shultz та ін., 1995; Semba та ін., 2002; Ihle та ін., 2004).

Надекспресія активності PI3K класу I, або стимуляція їх ліпідкіназних активностей, пов'язана зі стійкістю як до цільових (таких як іматиніб і трастузумаб) і цитотоксичних хіміотерапевтичних методів, так і до променевої терапії (West та ін., 2002; Gupta та ін., 2003; Osaki та ін., 2004; Nagata та ін., 2004; Gottschalk та ін., 2005; Kim та ін., 2005). Також було встановлено, що активація PI3K приводить до експресії білка-1, резистентного до багатьох лікарських засобів (MRP-1), у клітинах раку передміхурової залози й наступної індукції резистентності до хіміотерапії (Lee та ін., 2004).

Важливість передачі сигналів за допомогою PI3K в онкогенезі додатково підкреслюється одержаними даними про те, що пухлинний супресор PTEN, фосфатаза PI(3)P, є одним з

найбільш часто інактивованих генів в ракових захворюваннях людини (Li та ін., 1997, Steck та ін., 1997; Ali та ін., 1999; Ishii та ін., 1999). PTEN дефосфорилує $PI(3,4,5)P_3$ до $PI(4,5)P_2$, антагонізуючи у такий спосіб PI3K-залежну передачу сигналів. Клітини, що містять функціонально неактивний PTEN мають підвищені рівні PIP_3 , більш високі рівні активності передачі сигналів PI3K (Haas-Kogan та ін., 1998; Myers та ін., 1998; Taylor та ін., 2000), підвищений проліферативний потенціал, і знижену чутливість до проапоптотичних стимулів (Stambolic та ін., 1998). Відновлення функціонального PTEN пригнічує передачу сигналів PI3K (Taylor та ін., 2000), інгібує ріст клітин і повторно сенсibiliзує клітини до проапоптотичних стимулів (Myers та ін., 1998; Zhao та ін., 2004). Аналогічним чином відновлення функції PTEN у пухлинах, у яких відсутній функціональний PTEN, інгібує ріст пухлини *in vivo* (Stahl та ін., 2003; Su та ін., 2003; Tanaka and Grossman, 2003) і сенсibiliзує клітини до цитотоксичних засобів (Tanaka and Grossman, 2003).

Клас I сімейства PI3K, без сумніву відіграє важливу роль в регуляції багатьох шляхів сигнальної трансдукції, які стимулюють виживання клітин і проліферацію клітин, і активація їх ліпідкіназної активності суттєво сприяє розвитку злоякісних новоутворень у людей. Крім того, інгібування PI3K потенційно може обійти клітинні механізми, що лежать в основі стійкості до хіміотерапевтичних засобів. Таким чином, сильнодіючий інгібітор активності PI3K класу I буде мати потенціал не тільки відносно інгібування росту пухлини, але також і сенсibiliзувати пухлинні клітини до проапоптотичних стимулів *in vivo*.

Шляхи сигнальної трансдукції, що походять з рецепторів для хемоатрактанту розглядаються як важливі мішені в контролюванні рухомості лейкоцитів при запальних захворюваннях. Міграція лейкоцитів контролюється хемоатрактантними факторами, які активують гетеротримерні GPCR і тим самим запускають множину розташованих нижче внутрішньоклітинних подій. Сигнальна трансдукція за допомогою одного із цих шляхів, який приводить до мобілізації вільного Ca^{2+} , перебудови цитоскелету, і спрямованого руху залежить від вторинних месенджерів ліпідного походження, які виробляються активністю PI3K (Wymann та ін., 2000; Stein and Waterfield, 2000).

PI3K модулює базові рівні цамф і контролює скорочуваність у клітинах. Недавні дослідження свідчать про те, що зміни базових рівнів цамф сприяють підвищенню скорочуваності в мутантних мишей. Таким чином, у цьому дослідженні продемонстровано, що інгібітори PI3K мають потенційні терапевтичні можливості при застійній серцевій недостатності, ішемії, легеневої гіпертонії, нирковій недостатності, гіпертрофії міокарду, атеросклерозі, тромбоемболії й діабеті.

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

Активация сигнального шляху PI3K/AKT за допомогою передачі сигналу через B-клітинний рецептор та її роль у патогенезі неходжкінської лімфоми (НХЛ) була висвітлена у певній кількості досліджень. Тим не менше, відносна важливість ізоформ фосфоінозитид 3-кінази (PI3K) та інших кіназ, що розташовані нижче, наприклад тирозинкінази Брутона (BTK) й кінази ІкВ (IKK), для терапевтичного застосування при НХЛ не була досліджена повністю. Для відповіді на це питання винахідниками була відібрана й охарактеризована панель клітинних ліній, що представляє часті мутації CD79, MyD88, CARD11, Bcl2, c-Myc, або EZH2 в дифузійній B-великоклітинній лімфомі (ДВБКЛ), основному типі агресивної НХЛ. Аналіз експресії ізоформ PI3K показав, що не тільки PI3K δ , ізоформа, відома як така, що збагачується лімфоцитами, але й інші ізоформи з PI3K мають високу експресію. Аналіз чутливості інгібітору rap-PI3K СПОЛУКИ А (з сильною активністю проти PI3K α [IC_{50} =0.5 нМ] й PI3K δ [IC_{50} =0.7 нМ]), PI3K δ -селективний інгібітор GS-1101, необоротний інгібітор BTK ібрутиніб (PCI-32765), й інгібітор IKK β BAY сполука В показав, що інгібітор rap-PI3K СПОЛУКА А має більш широкий протипухлинний спектр і є більш ефективним, ніж тільки інгібування PI3K δ або BTK. При додатковому аналізі онкогенних сигнальних шляхів була виявлена активація зворотного зв'язку ERK за допомогою PI3K δ - або BTK-селективного інгібування, і повторна активація IKK завдяки інгібуванню IKK β . Комбінація PI3K інгібітора СПОЛУКИ А з BTK або IKK інгібіторами продемонструвала синергетичні протипухлинні ефекти у підмножині ліній пухлинних клітин, вказуючи на гетерогенність ДВБКЛ і що біомаркер може бути необхідним для успішної розробки лікарських засобів на основі СПОЛУКИ А при агресивній НХЛ. Взяті разом, ці результати дають більш повне уявлення про механізм дії інгібітору PI3K СПОЛУКИ А і підтримують поточну Фазу II клінічних досліджень у

пацієнтів з НХЛ.

Фолікулярна лімфома й дифузна В-великоклітинна лімфома (ДВВКЛ) представляють собою дві з найбільш поширених неходжкінських лімфом (НХЛ) у всьому світі. Існує велика незадоволена медична потреба в ефективних лікарських засобах для рефрактерної та рецидивуючої фолікулярної лімфому й ДВВКЛ.

Критичне значення фосфоінозитид-3-кінази (PI3K)δ у регулюванні низхідних подій В-клітинного рецептора (BCR) було очевидним відповідно до клінічного ефекту GS-1101, PI3Kδ-селективного інгібітору у пацієнтів з фолікулярною лімфомою.

Декілька ліній доказів передбачали, що інгібітор рап-PI3K може давати кращий терапевтичний ефект у порівнянні з PI3Kδ-селективним інгібуванням.

У PI3Kδ нокаутних мишей PI3Kα був показаний для компенсування тоничної передачі сигналів, ознаки багатьох В-клітинних злоякісних новоутворень (див. посилання 1A).

о 8 % пацієнтів з ДВВКЛ мають мутацію PIK3CA і 37 % мають знижену експресію PTEN або втрату функції PTEN.

о У клініці здається, що p110α-опосередкована конститутивна передача сигналів PI3K обмежує ефективність p110δ-селективного інгібування при мантийноклітинній лімфомі (див. посилання 2A).

о Незважаючи на те, що PI3Kδ-селективний інгібітор GS-1101 демонстрував перспективну клінічну відповідь при індолентній НХЛ, до даного часу не було підтверджено його ефективності при агресивній НХЛ, наприклад, ДВВКЛ.

- СПОЛУКА А представляє собою інгібітор рап-PI3K, який дієво інгібує PI3Kα й PI3Kδ, з IC50 значеннями у 0,5 і 0,7 нМ, відповідно (див. посилання 3A).

- У даному дослідженні винахідники дослідили ефекти й механізм дії інгібування ключових молекулярних мішеней в клітинах НХЛ, застосовуючи інгібітор рап-PI3K СПОЛУКУ А, PI3Kδ-селективний інгібітор GS-1101, інгібітор тирозинкінази Брутона (BTK) ібрутиніб (PCI-32765), й інгібітор ІкВ кінази (IKK) БАУ сполуку В (див. посилання 4A) як єдині засоби.

- Виходячи з механізму дії, дана патентна заявка відноситься до та охоплює раціональне поєднання способів лікування для ефективного лікування агресивної НХЛ.

Таким чином, задача даного винаходу полягає у визначенні молекулярних маркерів, які попереджають чутливість й/або стійкість пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями відносно інгібіторів PI3K, описаних в даній заявці. Окрім цього, даний винахід також відноситься до визначення механізмів стійкості й внаслідок цього забезпечує раціонально-обґрунтовану синергетичну комбінацію для подолання стійкості.

Наскільки відомо заявникові, з рівня техніки невідомо конкретне розкриття того, що сполуки 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін були б ефективними в лікуванні або профілактиці неходжкінської лімфому (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфому (НХЛ), особливо фолікулярної лімфому (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфому маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфому (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфому (МКЛ), трансформованої лімфому (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфому (ПТКЛ).

Було винайдено, і це лежить в основі даного винаходу, що сполуки 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін, описані й визначені в даній заявці, проявляють благотворний вплив в лікуванні або профілактиці неходжкінської лімфому (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфому (НХЛ), особливо фолікулярної лімфому (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфому маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфому (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфому (МКЛ), трансформованої лімфому (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфому (ПТКЛ).

Таким чином, згідно з першим аспектом даний винахід відноситься до застосування сполук 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназоліну, або його фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру, як єдиного діючого засобу, або фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки або їх фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер, для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики неходжкінської лімфому (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфому (НХЛ), особливо фолікулярної лімфому (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфому маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфому (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфому (МКЛ), трансформованої лімфому (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфому (ПТКЛ).

Згідно з другим аспектом даний винахід відноситься до комбінацій:

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

б) одного або більшої кількості діючих засобів, особливо діючого засобу, вибраного з

антиангіогенного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, сечогінного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, антидисліпидемічного, антидіабетичного або противірусного засобу, більш конкретно однієї або більшої кількості діючих речовин, вибраних з групи, яка містить: PI3Kδ-селективний інгібітор GS-1101, BTK інгібітор ібрутиніб, IKK інгібітор BAY Сполука В, і РЕФАМЕТИНІБ (BAY 86-9766 (RDEA-119)).

Згідно з третім аспектом даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінову сполуку, або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер, як єдиний діючий засіб для лікування неходжкінської лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ).

Згідно з четвертим аспектом даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій, що містять комбінацію:

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

б) одного або більшої кількості діючих засобів, особливо діючого засобу, вибраного з антиангіогенного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, сечогінного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, антидисліпидемічного, антидіабетичного або противірусного засобу, більш конкретно однієї або більшої кількості діючих речовин, вибраних з групи, яка містить: PI3Kδ-селективний інгібітор GS-1101, BTK інгібітор ібрутиніб, IKK інгібітор BAY Сполука В, і РЕФАМЕТИНІБ (BAY 86-9766 (RDEA-119)).

Згідно з п'ятим аспектом даний винахід відноситься до застосування комбінацій:

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

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

б) одного або більшої кількості діючих засобів, особливо діючого засобу, вибраного з антиангіогенного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, сечогінного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, антидисліпидемічного, антидіабетичного або противірусного засобу, більш конкретно однієї або більшої кількості діючих речовин, вибраних з групи, яка містить: PI3Kδ-селективний інгібітор GS-1101, BTK інгібітор ібрутиніб, IKK інгібітор BAY Сполука В, і РЕФАМЕТИНІБ (BAY 86-9766 (RDEA-119));

для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики неходжкінської лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ).

Згідно з шостим аспектом даний винахід відноситься до застосування біомаркерів, залучених до модифікації цільової експресії, активації BCR, активації розташованого нижче BCR сигнального шляху NFκB, с-Мус, EZH2, для передбачення чутливості й/або стійкості у пацієнта з неходжкінською лімфомою (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючою, рефрактерною, індолентною або агресивною неходжкінською лімфомою (НХЛ), особливо фолікулярною лімфомою (ФЛ), хронічною лімфоцитарною лейкемією (ХЛЛ), лімфомою маргінальної зони (ЛМЗ), дифузною В-великоклітинною лімфомою (ДВВКЛ), мантийноклітинною лімфомою (МКЛ), трансформованою лімфомою (ТЛ), або периферійною Т-клітинною лімфомою (ПТКЛ), до сполуки 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін як визначено в даній заявці, таким чином забезпечуючи раціонально обґрунтовану синергетичну комбінацію, як визначено в даній заявці для подолання стійкості (стратифікація пацієнтів).

Згідно з сьомим аспектом даний винахід відноситься до способу визначення рівня компоненту однієї або більшої кількості експресії ізоформ PI3K, BTK, IKK, активація BCR, активація розташованого нижче BCR сигнального шляху NFκB, с-Мус, EZH2.

У відповідності до окремого варіанту здійснення будь-якого з зазначених вище аспектів даного винаходу зазначене злоякісне новоутворення являє собою неходжкінську лімфому (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної

неходжкінської лімфоми (НХЛ).

У відповідності до окремого варіанту здійснення будь-якого з зазначених вище аспектів даного винаходу зазначене зляксісне новоутворення являє собою фолікулярної лімфоми (ФЛ).

У відповідності до окремого варіанту здійснення будь-якого з зазначених вище аспектів даного винаходу зазначене зляксісне новоутворення являє собою хронічну лімфоцитарну лейкемію (ХЛЛ).

У відповідності до окремого варіанту здійснення будь-якого з зазначених вище аспектів даного винаходу зазначене зляксісне новоутворення являє собою лімфому маргінальної зони (ЛМЗ).

У відповідності до окремого варіанту здійснення будь-якого з зазначених вище аспектів даного винаходу зазначене зляксісне новоутворення являє собою дифузну В-великоклітинну лімфому (ДВВКЛ).

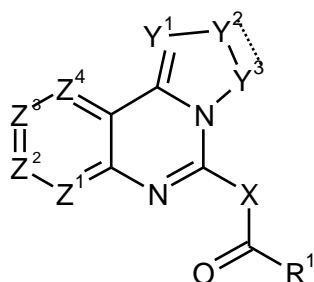
У відповідності до окремого варіанту здійснення будь-якого з зазначених вище аспектів даного винаходу зазначене зляксісне новоутворення являє собою мантийноклітинну лімфому (МКЛ).

У відповідності до окремого варіанту здійснення будь-якого з зазначених вище аспектів даного винаходу зазначене зляксісне новоутворення являє собою трансформовану лімфому (ТЛ).

У відповідності до окремого варіанту здійснення будь-якого з зазначених вище аспектів даного винаходу зазначене зляксісне новоутворення являє собою периферійну Т-клітинну лімфому (ПТКЛ).

Докладний опис винаходу

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



(A)

в якій:

X представляє собою CR^5R^6 або NH;

Y^1 представляє собою CR^3 або N;

хімічний зв'язок між Y^2 — Y^3 представляє собою одинарний зв'язок або подвійний зв'язок, за умови, що коли Y^2 — Y^3 представляє собою подвійний зв'язок, Y^2 і Y^3 незалежно представляють собою CR^4 або N, і

коли Y^2 — Y^3 представляє собою одинарний зв'язок, Y^2 й Y^3 незалежно представляють собою CR^3R^4 або NR^4 ;

Z^1 , Z^2 , Z^3 й Z^4 незалежно представляють собою CH, CR^2 або N;

R^1 представляє собою арил, що необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних з R^{11} , C_{3-8} циклоалкілу, що необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних з R^{11} ,

C_{1-6} алкіл необов'язково заміщений арилом, гетероарилом, C_{1-6} алкоксиарилом, арилокси, гетероарилокси або одним або декількома галогенами,

C_{1-6} алкокси необов'язково заміщений карбокси, арилом, гетероарилом, C_{1-6} алкоксиарилом, арилокси, гетероарилокси або одним або декількома галогенами,

або

3-15-членне моно- або біциклічне гетероциклічне кільце, яке є насиченим або ненасиченим, що необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних з R^{11} , і містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з групи, що складається з N, O і S,

в якій

R^{11} представляє собою галоген, нітро, гідрокси, ціано, карбокси, аміно, N-(C_{1-6} алкіл)аміно, N-(гідрокси C_{1-6} алкіл)аміно, N, N-ді(C_{1-6} алкіл)аміно, N-(C_{1-6} ацил)аміно, N-(форміл)-N-(C_{1-6} алкіл)аміно, N-(C_{1-6} алкансульфоніл)аміно, N-(карбокси C_{1-6} алкіл)-N-(C_{1-6} алкіл)аміно, N-(C_{1-6} алкоксикарбоніл)аміно, N-[N, N-ді(C_{1-6} алкіл)аміно метилен]аміно, N-[N, N-ді(C_{1-6} алкіл)аміно (C_{1-6} алкіл)метилен]аміно, N-[N, N-ді(C_{1-6} алкіл)аміно C_{2-6} алкеніл]аміно, амінокарбоніл, N-(C_{1-6} алкіл)амінокарбоніл, N, N-ді(C_{1-6} алкіл)амінокарбоніл, C_{3-8} циклоалкіл, C_{1-6} алкілтіо,

C₁₋₆алкансульфоніл, сульфамоіл, C₁₋₆алкоксикарбоніл,

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

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

C₁₋₆алкокси необов'язково заміщений моно-, ди- або тригалогеном, N-(C₁₋₆алкіл)сульфонамід, або N-(арил)сульфонамід,

або

5-7-членне насичене або ненасичене кільце, що має 1-3 гетероатомів, вибраних з групи, що містить O, S і N, і що необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних з R¹⁰¹

в якій

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

C₁₋₆ алкіл необов'язково заміщений за допомогою ціано або моно- ди- або тригалогену, і

C₁₋₆алкокси необов'язково заміщений за допомогою ціано, карбокси, аміно, N-(C₁₋₆ алкіл)аміно, N, N-ді(C₁₋₆алкіл)аміно, амінокарбоніл, N-(C₁₋₆алкіл)амінокарбонілу, N, N-ді(C₁₋₆алкіл)амінокарбонілу або моно-, ди- або тригалогену;

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

5-7-членне насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, що має від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з групи, що містить O, S і N, і необов'язково заміщене за допомогою

гідрокси, C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкокси, оксо, аміно, аміно C₁₋₆алкіл, N-(C₁₋₆алкіл)аміно, N, N-ді(C₁₋₆алкіл)аміно, N-(C₁₋₆ ацил)аміно, N-(C₁₋₆алкіл)карбоніламіно, феніл, феніл C₁₋₆ алкіл, карбокси, C₁₋₆алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, N-(C₁₋₆алкіл)амінокарбоніл, або N, N-ді(C₁₋₆алкіл)аміно, -C(O)- R²⁰

в якій

R²⁰ представляє собою C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкокси, аміно, N-(C₁₋₆алкіл)аміно, N, N-ді(C₁₋₆алкіл)аміно, N-(C₁₋₆ ацил)аміно, або 5-7-членне насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, що має від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з групи, що містить O, S і N, і необов'язково заміщений за допомогою C₁₋₆ алкілу, C₁₋₆ алкокси, оксо, аміно, N-(C₁₋₆алкіл)аміно, N, N-ді(C₁₋₆алкіл)аміно, N-(C₁₋₆ ацил)аміно, фенілу або бензил,

C₁₋₆ алкіл необов'язково заміщений за допомогою R²¹,

або

C₁₋₆ алкокси необов'язково заміщений за допомогою R²¹,

в якій

R²¹ представляє собою ціано, моно-, ди- або тригалоген, гідрокси, аміно, N-(C₁₋₆алкіл)аміно, N, N-ді(C₁₋₆алкіл)аміно, N-(гідроксиC₁₋₆ алкіл) аміно, N-(галофенілC₁₋₆ алкіл) аміно, аміно C₂₋₆ алкіленіл, C₁₋₆ алкокси, гідроксиC₁₋₆ алкокси, -C(O)- R²⁰¹, -NHC(O)- R²⁰¹, C₃₋₈циклоалкіл, ізоіндоліно, фталімідил, 2-оксо-1,3-оксазолідиніл, арил або 5- або 6-членне насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, що має від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, що містить O, S і N, і необов'язково заміщений за допомогою гідрокси, C₁₋₆ алкілу, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкоксикарбоніл, гідроксиC₁₋₆ алкокси, оксо, аміно, аміноC₁₋₆алкілу, N-(C₁₋₆алкіл)аміно, N, N-ді(C₁₋₆алкіл)аміно, N-(C₁₋₆ ацил)аміно або бензилу,

причому

R²⁰¹ представляє собою гідрокси, аміно, N-(C₁₋₆алкіл)аміно, N, N-ді(C₁₋₆алкіл)аміно, N-(галофенілC₁₋₆ алкіл) аміно, C₁₋₆алкіл, аміноC₁₋₆ алкіл, аміноC₂₋₆ алкіленіл, C₁₋₆ алкокси, 5- або 6-членне насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, що має від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, що містить O, S і N, і необов'язково заміщене за допомогою гідрокси, C₁₋₆ алкілу, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкоксикарбонілу, гідроксиC₁₋₆ алкокси, оксо, аміно, N-(C₁₋₆алкіл)аміно, N, N-ді(C₁₋₆алкіл)аміно, N-(C₁₋₆ ацил)аміно або бензилу;

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

R⁴ представляє собою водень або C₁₋₆ алкіл;

R⁵ представляє собою водень або C₁₋₆ алкіл; і

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

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

як єдиний діючий засіб,

або комбінацій з:

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

б) одного або більшої кількості діючих засобів, особливо діючого засобу, вибраного з антиангіогенного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегуючого, сечогінного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, антидисліпидемічного, антидіабетичного або противірусного засобу, більш конкретно однієї або більшої кількості діючих речовин, вибраних з групи, яка містить: PI3Kδ-селективний інгібітор GS-1101, BTK інгібітор ібрутиніб, IKK інгібітор BAY Сполука В, і РЕФАМЕТИНІБ (BAY 86-9766 (RDEA-119));

або фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки або їх фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

або фармацевтичних композицій, що містять такі комбінації,

для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики неходжкінської лімфони (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфони (НХЛ), особливо фолікулярної лімфони (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфони маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфони (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфони (МКЛ), трансформованої лімфони (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфони (ПТКЛ).

В окремому варіанті здійснення значеного вище першого аспекту даний винахід відноситься до застосування сполуки, вибраної з наступного переліку,

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

як єдиний діючий засіб,

або комбінацій з:

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

б) одного або більшої кількості діючих засобів, особливо діючого засобу, вибраного з антиангіогенного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегуючого, сечогінного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, антидисліпидемічного, антидіабетичного або противірусного засобу, більш конкретно однієї або більшої кількості діючих речовин, вибраних з групи, яка містить: PI3Kδ-селективний інгібітор GS-1101, BTK інгібітор ібрутиніб, IKK інгібітор BAY Сполука В, і РЕФАМЕТИНІБ (BAY 86-9766 (RDEA-119));

або фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки або їх фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

або фармацевтичних композицій, що містять такі комбінації

для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики неходжкінської лімфони (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфони (НХЛ), особливо фолікулярної лімфони (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфони маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфони (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфони (МКЛ), трансформованої лімфони (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфони (ПТКЛ):

N-(7,8-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;

2-(7, 8-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1-піридин-3-ілетилонол;

N-(7, 8-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід;

6-(ацетамідо)-N-(7,8-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;

N-{5-[2-(7,8-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1-гідроксивініл]піридин-2-іл}ацетамід;

2-({5-[2-гідрокси-2-піридин-3-ілвініл]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-8-іл}окси)-N,N-диметилацетамід;

2-[7-метокси-8-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілметокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1-піридин-3-ілетилонол;

2-[8-(2-гідроксиетокси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1-піридин-3-ілетилонол;

{5-[2-гідрокси-2-піридин-3-ілвініл]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-8-іл}окси)оцтова кислота;

4-({5-[2-гідрокси-2-піридин-3-ілвініл]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-8-іл}окси)бутанова кислота;

{5-[2-гідрокси-2-піридин-3-ілвініл]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-8-іл}окси)ацетонітрил;

2-[7-метокси-8-(2Н-тетразол-5-ілметокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1-піридин-3-ілетиленол;

2-[7-метокси-8-(4-морфолін-4-іл-4-охобutoxy)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1-піридин-3-ілетиленол;

5 5-[1-гідрокси-2-(8-морфолін-4-іл-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)вініл]піридин-3-ол;
N-(2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-5-гідроксинікотинамід;

6-(ацетамідо)-N-(7,9-диметокси-8-метил-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;

N-(8,9-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-5-гідроксинікотинамід;

5-гідрокси-N-(7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;

10 N-(7,8-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-5-[(4-метоксибензил)окси]нікотинамід;

N-(7,8-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-5-гідроксинікотинамід;

5-гідрокси-N-[8-(трифторметил)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;

15 N-{8-[3-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-2Н-ізоіндол-2-іл)пропокси]-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл}нікотинамід;

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

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

1-(1Н-бензімідазол-5-іл)-2-(8,9-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)етиленол;

20 2-(8,9-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1-(2,4-диметил-1,3-тіазол-5-іл)етиленол;

N-(9-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід;

N-(8-бром-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;

N-(8-бром-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід;

25 N-(8-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід;

N-(8-метил-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід;

N-[8-(трифторметил)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід;

N-(7-фтор-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід;

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

30 N-(8-хлор-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід;

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

1-(1Н-бензімідазол-5-іл)-2-(8-морфолін-4-іл-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)етиленол;

N-{5-[1-гідрокси-2-(8-морфолін-4-іл-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)вініл]піридин-2-іл}ацетамід;

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

35 1-(1Н-бензімідазол-5-іл)-2-[8-(4-метилпіперазин-1-іл)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]етиленол;

N-(2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-карбоксамід;

N-(7,8-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-карбоксамід;

40 N-[7-(трифторметил)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід;

N-(7,9-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід;

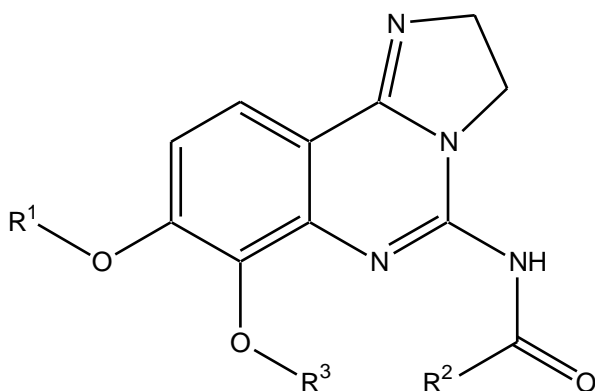
N-{5-[2-(7,9-диметокси-8-метил-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1-

гідроксивініл]піридин-2-іл}ацетамід;

45 N-{5-[2-(7-бром-9-метил-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1-гідроксивініл]піридин-2-іл}ацетамід; і

2-(8,9-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)-1-піридин-3-ілетиленол;

Інший варіант здійснення даного винаходу охоплює застосування сполуки, що має формулу (I):



(I)

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

 R^1 представляє собою $-(CH_2)_n-(CHR^4)-(CH_2)_m-N(R^5)(R^{5'})$; R^2 представляє собою гетероарил необов'язково заміщений за допомогою 1, 2 або 3 груп R^6 ;5 R^3 представляє собою алкіл або циклоалкіл; R^4 представляє собою водень, гідрокси або алкокси; і

R^5 і $R^{5'}$ можуть бути однаковими або різними і незалежно представляють собою, водень, алкіл, циклоалкіл, алкіл, або алкоксиалкіл або R^5 і $R^{5'}$ можуть бути взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, щоб утворити 3-7-членний азот, що містить гетероциклічне кільце, що необов'язково містить щонайменше один додатковий гетероатом, вибраний з кисню, азоту або сірки і яке необов'язково може бути заміщене за допомогою 1 або більшої кількості груп R^6 , або R^4 і R^5 можуть бути взяті разом з атомом, до якого вони приєднані, щоб утворити 5-6-членний азот, що містить гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить 1 або більшу кількість атомів азоту, кисню або сірки і яке необов'язково може бути заміщене за допомогою 1 або більшої кількості груп R^6 ;

у кожному випадку R^6 може бути однаковим або відрізнятися і незалежно означає галоген, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклічне кільце, гетероцикліалкіл, алкіл- OR^7 , алкіл- SR^7 , алкіл- $N(R^7)(R^{7'})$, алкіл- COR^7 , -CN, - $COOR^7$, - $CON(R^7)(R^{7'})$, - OR^7 , - SR^7 , - $N(R^7)(R^{7'})$, або - NR^7COR^7 кожний з яких необов'язково може бути заміщений за допомогою 1 або більшої кількості груп R^8 ;

у кожному випадку R^6 може бути однаковим або відрізнятися і незалежно означає алкіл, циклоалкілалкіл, або алкіл- OR^7 ;

у кожному випадку R^7 і $R^{7'}$ можуть бути однаковими або відрізнятися і незалежно означають водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, циклоалкеніл, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероциклічне кільце, гетероцикліалкіл, або гетероарилалкіл;

у кожному випадку R^8 незалежно означає нітро, гідрокси, ціано, форміл, ацетил, галоген, аміно, алкіл, алкокси, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, циклоалкеніл, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероциклічне кільце, гетероцикліалкіл, або гетероарилалкіл;

n означає ціле число від 1-4 і m означає ціле число від 0-4 за умови, що коли R^4 і R^5 взяті разом з атомом, до якого вони приєднані, щоб утворити 5-6-членний азот, що містить кільце, $n+m \leq 4$;

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

як єдиний діючий засіб,

або комбінацій з:

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

б) одного або більшої кількості діючих засобів, особливо діючого засобу, вибраного з антиангіогенного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, сечогінного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, антидисліпидемічного, антидіабетичного або противірусного засобу, більш конкретно однієї або більшої кількості діючих речовин, вибраних з групи, яка містить: PI3Kδ-селективний інгібітор GS-1101, BTK інгібітор ібрутиніб, IKK інгібітор BAY Сполука В, і РЕФАМЕТИНІБ (BAY 86-9766 (RDEA-119));

або фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки або їх фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

або фармацевтичних композицій, що містять такі комбінації,

для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики неходжкінської лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВБКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ).

В переважному варіанті здійснення винахід охоплює застосування сполуки формули (I), в якій R^2 являє собою азот, що містить гетероарил необов'язково заміщений за допомогою 1, 2 або 3 груп R^6 ,

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

як єдиний діючий засіб,

або комбінацій з:

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

б) одного або більшої кількості діючих засобів, особливо діючого засобу, вибраного з антиангіогенного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, сечогінного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, антидисліпидемічного, антидіабетичного або противірусного засобу, більш конкретно однієї або

більшої кількості діючих речовин, вибраних з групи, яка містить:

- PI3Kδ-селективний інгібітор GS-1101, BTK інгібітор ібрутиніб, IKK інгібітор BAY Сполука В, і РЕФАМЕТИНІБ (BAY 86-9766 (RDEA-119));

або фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки або їх фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

або фармацевтичних композицій, що містять такі комбінації,

для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики неходжкінської лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ).

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

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

як єдиний діючий засіб,

або комбінацій з:

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

б) одного або більшої кількості діючих засобів, особливо діючого засобу, вибраного з антиангіогенного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, сечогінного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, антидисліпидемічного, антидіабетичного або противірусного засобу, більш конкретно однієї або більшої кількості діючих речовин, вибраних з групи, яка містить:

- PI3Kδ-селективний інгібітор GS-1101, BTK інгібітор ібрутиніб, IKK інгібітор BAY Сполука В, і РЕФАМЕТИНІБ (BAY 86-9766 (RDEA-119));

або фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки або їх фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

або фармацевтичних композицій, що містять такі комбінації,

для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики неходжкінської лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ).

В ще іншому переважному варіанті здійснення винахід охоплює застосування сполуки формули (I), в якій R^5 і $R^{5'}$ взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-6-членний азот, що містить гетероциклічне кільце, яке містить щонайменше один додатковий гетероатом, вибраний з кисню, азоту або сірки і яке необов'язково може бути заміщене за допомогою 1 або більшої кількості груп $R^{6'}$,

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

як єдиний діючий засіб,

або комбінацій з:

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

б) одного або більшої кількості діючих засобів, особливо діючого засобу, вибраного з антиангіогенного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, сечогінного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, антидисліпидемічного, антидіабетичного або противірусного засобу, більш конкретно однієї або більшої кількості діючих речовин, вибраних з групи, яка містить:

- PI3Kδ-селективний інгібітор GS-1101, BTK інгібітор ібрутиніб, IKK інгібітор BAY Сполука В, і РЕФАМЕТИНІБ (BAY 86-9766 (RDEA-119));

або фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки або їх фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

або фармацевтичних композицій, що містять такі комбінації,

для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики неходжкінської

лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ).

В ще одному переважному варіанті здійснення винахід охоплює застосування сполуки формули (I), в якій R^4 означає гідроксил,

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

як єдиний діючий засіб,

або комбінацій з:

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

б) одного або більшої кількості діючих засобів, особливо діючого засобу, вибраного з антиангіогенного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, сечогінного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, антидисліпидемічного, антидіабетичного або противірусного засобу, більш конкретно однієї або більшої кількості діючих речовин, вибраних з групи, яка містить:

- PI3Kδ-селективний інгібітор GS-1101, BTK інгібітор ібрутиніб, IKK інгібітор BAY Сполука В, і РЕФАМЕТИНІБ (BAY 86-9766 (RDEA-119));

або фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки або їх фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

або фармацевтичних композицій, що містять такі комбінації,

для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики неходжкінської лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ).

В іншому переважному варіанті здійснення винахід охоплює застосування сполуки формули (I), в якій R^4 і R^5 взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-6-членний азот, що містить гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить 1 або більше атомів азоту, кисню або сірки і яке необов'язково може бути заміщене за допомогою 1 або більшої кількості груп R^6 ,

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

як єдиний діючий засіб,

або комбінацій з:

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

б) одного або більшої кількості діючих засобів, особливо діючого засобу, вибраного з антиангіогенного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, сечогінного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, антидисліпидемічного, антидіабетичного або противірусного засобу, більш конкретно однієї або більшої кількості діючих речовин, вибраних з групи, яка містить:

- PI3Kδ-селективний інгібітор GS-1101, BTK інгібітор ібрутиніб, IKK інгібітор BAY Сполука В, і РЕФАМЕТИНІБ (BAY 86-9766 (RDEA-119));

або фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки або їх фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

або фармацевтичних композицій, що містять такі комбінації,

для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики неходжкінської лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ).

В ще одному переважному варіанті здійснення винахід охоплює застосування сполуки формули (I), в якій R^3 означає метил,

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

як єдиний діючий засіб,

або комбінацій з:

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

б) одного або більшої кількості діючих засобів, особливо діючого засобу, вибраного з антиангіогенного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегуючого, сечогінного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, антидисліпидемічного, антидіабетичного або противірусного засобу, більш конкретно однієї або

більшої кількості діючих речовин, вибраних з групи, яка містить:

- РІЗКδ-селективний інгібітор GS-1101, BTK інгібітор ібрутиніб, IKK інгібітор BAY Сполука В, і РЕФАМЕТИНІБ (BAY 86-9766 (RDEA-119));

або фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки або їх фізіологічно прийнятну сіль,

або фармацевтичних композицій, що містять такі комбінації, для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики неходжкінської лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ).

В ще іншому переважному варіанті здійснення винахід охоплює застосування сполуки формули (I), в якій R^2 означає піридин, піридазин, піримідин, піразин, пірол, оксазол, тіазол, фуран або тіофен, необов'язково заміщений за допомогою 1, 2 або 3 груп R^6 ; більш переважно піридин, піридазин, піримідин, піразин, пірол, оксазол або тіазол, необов'язково заміщений за допомогою 1, 2 або 3 груп R^6 ,

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

як єдиний діючий засіб,

або комбінацій з:

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

б) одного або більшої кількості діючих засобів, особливо діючого засобу, вибраного з антиангіогенного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегуючого, сечогінного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, антидисліпидемічного, антидіабетичного або противірусного засобу, більш конкретно однієї або

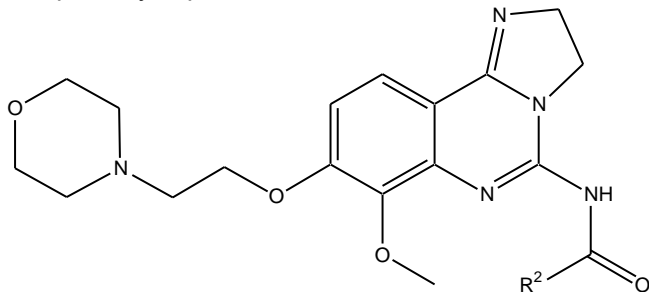
більшої кількості діючих речовин, вибраних з групи, яка містить:

- РІЗКδ-селективний інгібітор GS-1101, BTK інгібітор ібрутиніб, IKK інгібітор BAY Сполука В, і РЕФАМЕТИНІБ (BAY 86-9766 (RDEA-119));

або фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки або їх фізіологічно прийнятну сіль,

або фармацевтичних композицій, що містять такі комбінації, для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики неходжкінської лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ).

В окремому варіанті здійснення винахід охоплює застосування сполуки формули (Ia)



(Ia)

або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру, в якій R^2 є таким, як визначено вище,

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

як єдиної діючої речовини,

або комбінацій з:

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

б) одного або більшої кількості діючих засобів, особливо діючого засобу, вибраного з антиангіогенного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, сечогінного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, антидисліпидемічного, антидіабетичного або протівірусного засобу, більш конкретно однієї або

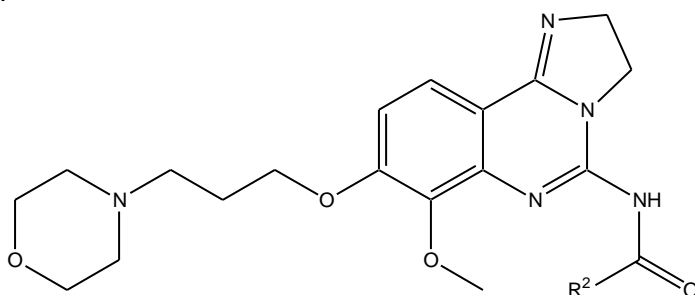
більшої кількості діючих речовин, вибраних з групи, яка містить:

- PI3Kδ-селективний інгібітор GS-1101, BTK інгібітор ібрутиніб, IKK інгібітор BAY Сполука В, і РЕФАМЕТИНІБ (BAY 86-9766 (RDEA-119));

або фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки або їх фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

або фармацевтичних композицій, що містять такі комбінації, для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики неходжкінської лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВБКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ).

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



(Ib)

або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру, в якій R² є таким, як визначено вище,

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

як єдиний діючий засіб,

або комбінацій з:

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

б) одного або більшої кількості діючих засобів, особливо діючого засобу, вибраного з антиангіогенного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, сечогінного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, антидисліпидемічного, антидіабетичного або протівірусного засобу, більш конкретно однієї або більшої кількості діючих речовин, вибраних з групи, яка містить:

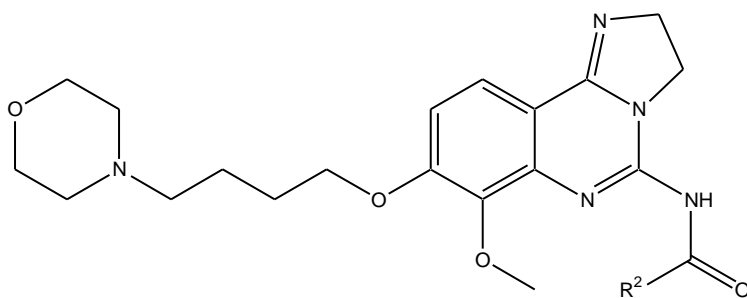
- PI3Kδ-селективний інгібітор GS-1101, BTK інгібітор ібрутиніб, інгібітор IKK BAY Сполуку В, і РЕФАМЕТИНІБ (BAY 86-9766 (RDEA-119));

або фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки або їх фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

або фармацевтичних композицій, що містять такі комбінації,

для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики неходжкінської лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВБКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ).

В ще іншому особливому варіанті здійснення винахід охоплює застосування сполуки формули (Ic):



(Ic)

або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру, в якій R^2 є таким, як визначено вище,

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

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

10 б) одного або більшої кількості діючих засобів, особливо діючого засобу, вибраного з антиангіогенного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегуючого, сечогінного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, антидисліпидемічного, антидіабетичного або противірусного засобу, більш конкретно однієї або більшої кількості діючих речовин, вибраних з групи, яка містить:

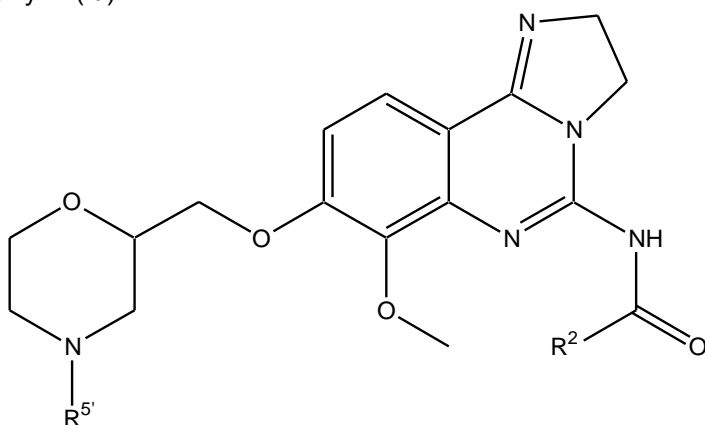
15 - РІЗКδ-селективний інгібітор GS-1101, ВТК інгібітор ібрутиніб, ІКК інгібітор ВАУ Сполука В, і РЕФАМЕТІНІБ (ВАУ 86-9766 (RDEA-119));

або фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки або їх фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

або фармацевтичних композицій, що містять такі комбінації,

20 для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики неходжкінської лімфому (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфому (НХЛ), особливо фолікулярної лімфому (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфому маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфому (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфому (МКЛ), трансформованої лімфому (ТЛ), або

25 периферійної Т-клітинної лімфому (ПТКЛ).
В ще іншому особливому варіанті здійснення винахід охоплює застосування сполуки формули (Id):



(Id)

30 або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру, в якій R^2 і R^4 є такими як визначено вище,

або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру, як єдиний діючий засіб, або комбінацій з:

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

б) одного або більшої кількості діючих засобів, особливо діючого засобу, вибраного з антиангіогенного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегуючого, сечогінного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного,

антидисліпидемічного, антидіабетичного або протівірусного засобу, більш конкретно однієї або більшої кількості діючих речовин, вибраних з групи, яка містить:

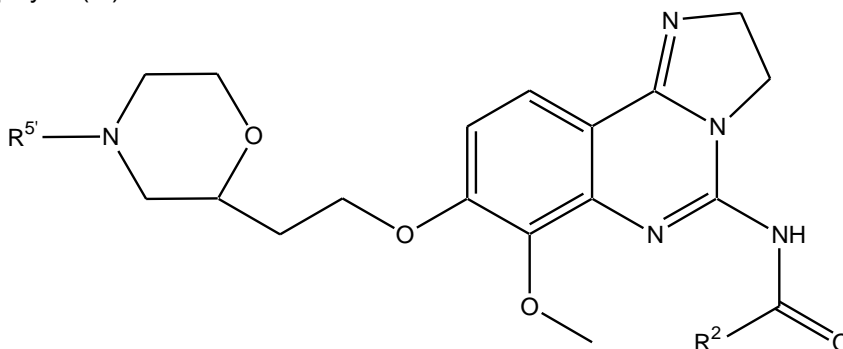
- РІЗКδ-селективний інгібітор GS-1101, ВТК інгібітор ібрутиніб, ІКК інгібітор ВАУ Сполука В, і РЕФАМЕТИНІБ (ВАУ 86-9766 (RDEA-119));

або фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки або їх фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

або фармацевтичних композицій, що містять такі комбінації,

для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики неходжкінської лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ).

В ще іншому особливому варіанті здійснення винахід охоплює застосування сполуки формули (Ie):



(Ie)

або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру, в якій R^2 і R^4 є такими як визначено вище,

або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру, як єдиний діючий засіб, або комбінацій з:

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

б) одного або більшої кількості діючих засобів, особливо діючого засобу, вибраного з антиангіогенного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегуючого, сечогінного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, антидисліпидемічного, антидіабетичного або протівірусного засобу, більш конкретно однієї або більшої кількості діючих речовин, вибраних з групи, яка містить:

- РІЗКδ-селективний інгібітор GS-1101, ВТК інгібітор ібрутиніб, ІКК інгібітор ВАУ Сполука В, і РЕФАМЕТИНІБ (ВАУ 86-9766 (RDEA-119));

або фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки або їх фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

або фармацевтичних композицій, що містять такі комбінації,

для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики неходжкінської лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ).

В переважному варіанті здійснення винахід охоплює застосування сполуки формули (I) - (V), в якій R^2 означає піридин, піридазин, піримідин, піразин, пірол, оксазол, тіазол, фуран або тіофен, необов'язково заміщений за допомогою 1, 2 або 3 груп R^6 ; більш переважно в якій R^2 означає піридин, піридазин, піримідин, піразин, пірол, оксазол або тіазол, необов'язково заміщений за допомогою 1, 2 або 3 груп R^6 ,

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

як єдиний діючий засіб,

або комбінацій з:

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

б) одного або більшої кількості діючих засобів, особливо діючого засобу, вибраного з антиангіогенного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, сечогінного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, антидисліпидемічного, антидіабетичного або противірусного засобу, більш конкретно однієї або

більшої кількості діючих речовин, вибраних з групи, яка містить:

- PI3Kδ-селективний інгібітор GS-1101, BTK інгібітор ібрутиніб, IKK інгібітор BAY Сполука В, і РЕФАМЕТИНІБ (BAY 86-9766 (RDEA-119));

або фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки або їх фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

або фармацевтичних композицій, що містять такі комбінації, для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики неходжкінської лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВБКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N-(7-метокси-8-[(4-(2-метоксиетил)морфолін-2-іл)метокси]-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-

19

- 6-[(4-фторбензил)аміно]-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 6-[(2-фурилметил)аміно]-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 5 6-[(2-метоксиетил)аміно]-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-6-(1H-пірол-1-іл)нікотинамід;
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-6-
 10 морфолін-4-ілнікотинамід;
 N-{7-метокси-8-[3-(метиламіно)пропокси]-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл}нікотинамід;
 6-[(2,2-диметилпропаноїл)аміно]-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 6-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-
 15 дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-6-(2,2,2-трифторетокси)нікотинамід;
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-6-(трифторметил)нікотинамід;
 20 6-(ізобутириламіно)-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 N-{7-метокси-8-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропокси]-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл}нікотинамід;
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-2-
 25 {[(метиламіно)карбоніл]аміно}-1,3-тіазол-4-карбоксамід;
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-6-
 {[(метиламіно)карбоніл]аміно}нікотинамід;
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-2-(метиламіно)-1,3-тіазол-4-карбоксамід;
 30 N-[7-метокси-8-(2-морфолін-4-ілетокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 N-{8-[2-(диметиламіно)етокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-2,4-диметил-1,3-тіазол-5-карбоксамід;
 N-{8-[2-(диметиламіно)етокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-6-метилнікотинамід;
 35 6-[[(ізопропіламіно)карбоніл]аміно]-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-6-піролідін-1-ілнікотинамід;
 6-(диметиламіно)-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 40 N-[7-метокси-8-(3-піперидин-1-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 N-[7-метокси-8-(2-піролідін-1-ілетокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 N-[7-метокси-8-(2-піперидин-1-ілетокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 6-[[(етиламіно)карбоніл]аміно]-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-
 45 дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 6-фтор-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1,3-оксазол-4-карбоксамід;
 50 2-(етиламіно)-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксамід;
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піразин-2-карбоксамід;
 N-[8-(2-аміноетокси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 55 6-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]ізонікотинамід;
 N-{8-[3-(діетиламіно)пропокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 60 N-{8-[2-(діізопропіламіно)етокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;

іл}нікотинамід;

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

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

іл}нікотинамід;

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

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

(метиламіно)піримідин-5-карбоксамід;

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

(метилthio)піримідин-5-карбоксамід;

10 трифторацетат N-[8-(3-амінопропокси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;

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

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

15 диметил-1,3-тіазол-5-карбоксамід;

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

іл]піримідин-5-карбоксамід;

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

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

20 карбоксамід;

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

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

іл]нікотинамід;

25 5-метокси-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;

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

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

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

як єдиний діючий засіб,

або комбінацій з:

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

б) одного або більшої кількості діючих засобів, особливо діючого засобу, вибраного з антиангіогенного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегуючого, сечогінного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, антидисліпидемічного, антидіабетичного або противірусного засобу, більш конкретно однієї або

40 більшої кількості діючих речовин, вибраних з групи, яка містить:
- PI3Kδ-селективний інгібітор GS-1101, BTK інгібітор ібрутиніб, IKK інгібітор BAY Сполука В, і РЕФАМЕТИНІБ (BAY 86-9766 (RDEA-119));

або фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки або їх фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

45 або фармацевтичних композицій, що містять такі комбінації,

для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики неходжкінської лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ).

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

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

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

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

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

диметил-1,3-тіазол-5-карбоксамід;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

20 або її фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру, як єдиний діючий засіб, або комбінацій з:

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

25 б) одного або більшої кількості діючих засобів, особливо діючого засобу, вибраного з антиангіогенного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегуючого, сечогінного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, антидисліпидемічного, антидіабетичного або противірусного засобу, більш конкретно однієї або більшої кількості діючих речовин, вибраних з групи, яка містить:

30 - PI3Kδ-селективний інгібітор GS-1101, BTK інгібітор ібрутиніб, IKK інгібітор BAY Сполука В, і РЕФАМЕТИНІБ (BAY 86-9766 (RDEA-119));

або фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки або їх фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер,

або фармацевтичних композицій, що містять такі комбінації,

35 для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики неходжкінської лімфому (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфому (НХЛ), особливо фолікулярної лімфому (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфому маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфому (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфому (МКЛ), трансформованої лімфому (ТЛ), або

40 периферійної Т-клітинної лімфому (ПТКЛ). В переважному варіанті здійснення винахід охоплює застосування сполуки, що має формулу:

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

45 стереоізомеру;

як єдиного діючого засобу,

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

50 для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики неходжкінської лімфому (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфому (НХЛ), особливо фолікулярної лімфому (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфому маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфому (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфому (МКЛ), трансформованої лімфому (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфому (ПТКЛ).

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

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

як єдиного діючого засобу,

60 або фармацевтичних композицій, що містять таку сполуку або її фізіологічно прийнятну сіль,

сольват, гідрат або стереоізомер,

для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики неходжкінської лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ).

В переважному варіанті здійснення винахід охоплює застосування комбінацій з:

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

б) одного або більшої кількості діючих засобів, особливо діючого засобу, вибраного з антиангіогенного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, сечогінного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, антидисліпидемічного, антидіабетичного або противірусного засобу, більш конкретно однієї або більшої кількості діючих речовин, вибраних з групи, яка містить:

- PI3Kδ-селективний інгібітор GS-1101, BTK інгібітор ібрутиніб, IKK інгібітор BAY Сполука В, і РЕФАМЕТИНІБ (BAY 86-9766 (RDEA-119));

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

або фармацевтичних композицій, що містять такі комбінації,

для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики неходжкінської лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ).

В переважному варіанті здійснення винахід охоплює застосування комбінацій з:

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

б) додаткового діючого засобу, який представляє собою PI3Kδ-селективний інгібітор GS-1101;

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

або фармацевтичних композицій, що містять такі комбінації,

для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики неходжкінської лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ).

В переважному варіанті здійснення винахід охоплює застосування комбінацій з:

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

б) додаткового діючого засобу, який представляє собою BTK інгібітор ібрутиніб;

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

або фармацевтичних композицій, що містять такі комбінації,

для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики неходжкінської лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ).

В переважному варіанті здійснення винахід охоплює застосування комбінацій з:

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

б) додаткового діючого засобу, який представляє собою ІКК інгібітор BAY Сполука В;
або фармацевтичних композицій, що містять таку сполуку або її фізіологічно прийнятну сіль,
сольват, гідрат або стереоізомер,

або фармацевтичних композицій, що містять такі комбінації,
5 для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики неходжкінської
лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або
агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної
лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної
лімфоми (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або
10 периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ).

В переважному варіанті здійснення винахід охоплює застосування комбінацій з:

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

15 б) додаткового діючого засобу, який представляє собою РЕФАМЕТИНІБ (BAY 86-9766
(RDEA-119));

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

або фармацевтичних композицій, що містять такі комбінації,
20 для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики неходжкінської
лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або
агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної
лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної
лімфоми (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або
25 периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ).

В переважному варіанті здійснення винахід охоплює застосування комбінацій з:

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

30 б) додаткового діючого засобу, який представляє собою РІЗКδ-селективний інгібітор GS-
1101;

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

або фармацевтичних композицій, що містять такі комбінації,
35 для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики неходжкінської
лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або
агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної
лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної
лімфоми (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або
40 периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ).

В переважному варіанті здійснення винахід охоплює застосування комбінацій з:

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

45 б) додаткового діючого засобу, який представляє собою ВТК інгібітор ібрутиніб;
або фармацевтичних композицій, що містять таку сполуку або її фізіологічно прийнятну сіль,
сольват, гідрат або стереоізомер,

або фармацевтичних композицій, що містять такі комбінації,
для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики неходжкінської
лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або
агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної
лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної
лімфоми (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або
50 периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ).

В переважному варіанті здійснення винахід охоплює застосування комбінацій з:

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

б) додаткового діючого засобу, який представляє собою ІКК інгібітор BAY Сполука В;
або фармацевтичних композицій, що містять таку сполуку або її фізіологічно прийнятну сіль,
сольват, гідрат або стереоізомер,

або фармацевтичних композицій, що містять такі комбінації,
60 для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики неходжкінської

лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ).

В переважному варіанті здійснення винахід охоплює застосування комбінацій з:

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

б) додаткового діючого засобу, який представляє собою РЕФАМЕТИНІБ (BAY 86-9766 (RDEA-119));

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

або фармацевтичних композицій, що містять такі комбінації,

для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики неходжкінської лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ).

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

Не вдаючись у теорію або механізм, сполуки згідно з даним винаходом проявляють несподівану активність відносно інгібування фосфатидилінозитол-3-кінази, а також хімічну і структурну стабільність у порівнянні зі сполуками, відомими з рівня техніки. Вважають, що ця несподівана активність ґрунтується на хімічній структурі сполук, особливо основності сполук внаслідок того, що R^1 представляє собою аміно, необов'язково заміщений за допомогою R^5 і R^{5a} . Крім того відповідний вибір R^3 і R^2 забезпечує необхідну активність по відношенню до відповідних ізоформ для надання можливості активності в умовах *in vivo*.

У відповідності до окремого варіанту здійснення будь-якого з зазначених вище аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, зазначене злоякісне новоутворення являє собою неходжкінську лімфому (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючу, рефрактерну, індолентну або агресивну неходжкінську лімфому (НХЛ), особливо фолікулярну лімфому (ФЛ), хронічну лімфоцитарну лейкемію (ХЛЛ), лімфому маргінальної зони (ЛМЗ), дифузну В-великоклітинну лімфому (ДВВКЛ), мантийноклітинну лімфому (МКЛ), трансформовану лімфому (ТЛ), або периферійну Т-клітинну лімфому (ПТКЛ).

Визначення

Поняття "алкіл" відноситься до розгалуженого або нерозгалуженого вуглеводневого радикала, який складається виключно з атомів вуглецю й водню, містить тільки атоми вуглецю й водню, не містить ненасиченості, має від одного до восьми атомів вуглецю, і який приєднаний до залишку молекули за допомогою простого зв'язку, такого як для ілюстрації, метил, етил, н-пропіл 1-метилетил (ізопропіл), н-бутил, н-пентил, і 1,1-диметилетил (т-бутил).

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

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

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

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

Поняття "циклоалкіл" означає неароматичну моно- або багатоциклічну кільцеву систему з приблизно від 3 до 12 атомів вуглецю, як наприклад циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і прикладами багатоциклічних циклоалкільних груп є пергідронафтильні, адамантильні й норборнільні групи, з'єднана містком циклічна група або спіробициклічні групи,

наприклад, спріо (4,4) нон-2-іл.

Поняття "циклоалкілалкіл" відноситься до циклічних радикалів, що містять кільце, яке містить в діапазоні від приблизно 3 аж до 8 атомів вуглецю, безпосередньо приєднане до алкільної групи, яка потім також приєднана до основної структури на будь-якому вуглеці з алкільної групи, що приводить до утворення стабільної структури, такої як циклопропілметил, циклобутилметил, циклопентилметил.

Поняття "арил" відноситься до ароматичних радикалів, які мають в діапазоні від 6 аж до 14 атомів вуглецю, таких як феніл, нафтил, тетрагідронафтил, інданіл, біфеніл.

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

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

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

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

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

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

Поняття "гетероциклілалкіл" відноситься до гетероциклічного кільцевого радикалу, як визначено в даній заявці, безпосередньо зв'язаного з алкільною групою. Гетероциклілалкільний радикал може бути приєднаний до основної структури на атомі вуглецю в алкільній групі, що приводить до утворення стабільної структури.

Поняття "карбоніл" відноситься до атома кисню, зв'язаного з атомом вуглецю молекули за допомогою подвійного зв'язку.

Поняття "галоген" відноситься до радикалів фтору, хлору, броду та йоду.

Якщо у даному винаході вживають форму множини сполук, солей, поліморфів, гідратів, сольватів та інших, то це також означає єдину сполуку, сіль, поліморф, ізомер, гідрат, сольват або т. п.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть містити один або декілька асиметричних центрів, залежно від місця розташування й природи різних потрібних замісників. Асиметричні атоми

вуглецю можуть знаходитися в (R) або (S) конфігурації, що приводить до одержання рацемічних сумішей у випадку єдиного асиметричного центру, і діастереомерних сумішей у випадку множини асиметричних центрів. В деяких випадках, асиметрія може також бути наявною внаслідок обмеженого обертання навколо зазначеного зв'язку, наприклад, центрального зв'язку, поєднаного з двома заміщеними ароматичними кільцями визначених сполук. Замісники на кільці також можуть знаходитися або в цис або транс формі. Припускають, що всі такі конфігурації (включаючи енантіомери та діастереомери), підпадають під обсяг правової охорони відповідно до даного винаходу. Переважними сполуками є сполуки, які виробляють більш бажану біологічну активність. Окремі, чисті або частково очищені ізомери та стереоізомери або рацемічні або діастереоізомерні суміші сполук відповідно до даного винаходу також підпадають під обсяг даного винаходу. Очищення й розділення таких речовин можна здійснити за допомогою стандартних методик, відомих з рівня техніки.

Даний винахід також відноситься до прийнятних форм сполук, як розкрито в даній заявці, таких як фармацевтично прийнятні солі, співпреципітати, метаболіти, гідрати, сольвати й проліки всіх сполук із прикладів. Поняття "фармацевтично прийнятна сіль" відноситься до відносно нетоксичної солі приєднання неорганічної або органічної кислоти до сполуки відповідно до даного винаходу. Наприклад, див. S. M. Berge, та ін. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Фармацевтично прийнятні солі охоплюють ті солі, які одержані шляхом взаємодії основної сполуки, що діє як основа, з неорганічною або органічною кислотою з утворенням солі, наприклад, солі соляної кислоти, сірчаної кислоти, фосфорної кислоти, метансульфонові кислоти, камфорсульфонові кислоти, щавлевої кислоти, малеїнової кислоти, бурштинової кислоти й лимонної кислоти. Фармацевтично прийнятні солі також містять ті солі, у яких основна сполука діє як кислота й взаємодіє з придатною основою з утворенням, наприклад, солей натрію, калію, кальцію, магнію, амонію й хлору. Для фахівця в даній галузі техніки також буде зрозумілим, що солі приєднання кислоти заявлених сполук можуть бути одержані шляхом взаємодії сполук з придатною неорганічною або органічною кислотою за допомогою будь-якого з відомих різних способів. Альтернативно, солі лужних і лужноземельних металів кислотних сполук згідно з винаходом готують шляхом взаємодії сполук згідно з винаходом з придатною основою за допомогою різних відомих способів.

Репрезентативні солі сполук згідно з даним винаходом охоплюють загальноприйняті нетоксичні солі й солі четвертинного амонію, які утворені, наприклад, з неорганічних або органічних кислот або основ за допомогою способів, відомих у даній галузі техніки. Наприклад, такі солі приєднання кислот включають ацетат, адипат, альгінат, аскорбат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бісульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, цинамат, циклопентанпропіонат, диглюконат, додецилсульфат, етансульфонат, фумарат, глюкогептаноат, гліцерофосфат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, хлорид, бромід, йодид, 2-гідроксіетансульфонат, ітаконат, лактат, малеат, манделат, метансульфонат, 2-нафталінсульфонат, нікотинат, нітрат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, пікрат, півалат, пропіонат, сукцинат, сульфонат, сульфат, тартрат, тіоціанат, тозилат і ундеканоат.

Основні солі охоплюють солі лужних металів, такі як солі калію й натрію, солі лужноземельних металів, такі як солі кальцію й магнію, і солі амонію з органічними основами, такими як дициклогексиламін і N-метил-D-глюкамін. Додатково, основні азотовмісні групи можуть бути кватернізовані з такими агентами, як нижчі алкілгалогеніди, такі як метил, етил, пропілабо бутилхлориди, броміди і йодиди; діалкілсульфати, такі як диметил, діетил, дибутил сульфат або діамілсульфати, довголанцюгові галогеніди, такі як децил, лаурил, міристил і стерарилхлориди, броміди і йодиди, аралкілгалогеніди, такі як бензил і фенетилброміди й інші.

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

Синтез наведених вище сполук описаний у міжнародній патентній заявці № PCT/EP2003/010377, опублікований як WO 2004/029055 A1, і в міжнародній патентній заявці № PCT/US2007/024985, опублікований як WO 2008/070150, обидві з яких таким чином повністю включені в дану заявку як посилання.

Згідно з іншим варіантом здійснення даний винахід відноситься до 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінової сполуки, як визначено в даній заявці, особливо 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксаміду, або його фізіологічно прийнятної солі, сольвату, гідрату або стереоізомеру, як єдиного засобу, для

лікування неходжкінської лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВБКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ).

У відповідності до окремого варіанту здійснення будь-якого з зазначених вище аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, зазначене зловживання новоутворення являє собою неходжкінську лімфому (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючу, рефрактерну, індолентну або агресивну неходжкінську лімфому (НХЛ), особливо фолікулярну лімфому (ФЛ), хронічну лімфоцитарну лейкемію (ХЛЛ), лімфому маргінальної зони (ЛМЗ), дифузну В-великоклітинну лімфому (ДВБКЛ), мантийноклітинну лімфому (МКЛ), трансформовану лімфому (ТЛ), або периферійну Т-клітинну лімфому (ПТКЛ).

Методи комбінованої терапії

Як визначено вище, даний винахід відноситься до комбінацій:

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

б) одного або більшої кількості діючих засобів, особливо діючого засобу, вибраного з антиангіогенного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, сечогінного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, антидисліпидемічного, антидіабетичного або противірусного засобу, більш конкретно однієї або більшої кількості діючих речовин, вибраних з групи, яка містить:

- РІЗКδ-селективний інгібітор GS-1101, ВТК інгібітор ібрутиніб, ІКК інгібітор BAY Сполука В, і РЕФАМЕТИНІБ (BAY 86-9766 (RDEA-119)).

В переважному варіанті здійснення винахід охоплює комбінації:

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

б) одного або більшої кількості діючих засобів, особливо діючого засобу, вибраного з антиангіогенного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, сечогінного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, антидисліпидемічного, антидіабетичного або противірусного засобу, більш конкретно однієї або більшої кількості діючих речовин, вибраних з групи, яка містить:

- РІЗКδ-селективний інгібітор GS-1101, ВТК інгібітор ібрутиніб, ІКК інгібітор BAY Сполука В, і РЕФАМЕТИНІБ (BAY 86-9766 (RDEA-119)).

В переважному варіанті здійснення винахід охоплює комбінації:

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

б) однієї або більшої кількості діючих речовин, вибраних з групи, яка містить: РІЗКδ-селективний інгібітор GS-1101, ВТК інгібітор ібрутиніб, ІКК інгібітор BAY Сполука В, і РЕФАМЕТИНІБ (BAY 86-9766 (RDEA-119)).

В переважному варіанті здійснення винахід охоплює комбінації:

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

б) додаткового діючого засобу, який представляє собою РІЗКδ-селективний інгібітор GS-1101.

В переважному варіанті здійснення винахід охоплює комбінації:

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

б) додаткового діючого засобу, який представляє собою ВТК інгібітор ібрутиніб.

В переважному варіанті здійснення винахід охоплює комбінації:

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

стереоізомеру; або фармацевтичних композицій, що містять таку сполуку або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер; і

б) додаткового діючого засобу, який представляє собою ІКК інгібітор ВАУ Сполука В.

В переважному варіанті здійснення винахід охоплює комбінації:

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

10 б) додаткового діючого засобу, який представляє собою РЕФАМЕТИНІБ (ВАУ 86-9766 (RDEA-119)).

В переважному варіанті здійснення винахід охоплює застосування комбінацій з:

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

б) додаткового діючого засобу, який представляє собою РІЗКД-селективний інгібітор GS-1101.

В переважному варіанті здійснення винахід охоплює застосування комбінацій з:

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

б) додаткового діючого засобу, який представляє собою ВТК інгібітор ібрутиніб.

В переважному варіанті здійснення винахід охоплює застосування комбінацій з:

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

б) додаткового діючого засобу, який представляє собою ІКК інгібітор ВАУ Сполука В.

30 В переважному варіанті здійснення винахід охоплює застосування комбінацій з:

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

35 б) додаткового діючого засобу, який представляє собою РЕФАМЕТИНІБ (ВАУ 86-9766 (RDEA-119)).

Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути введені у вигляді єдиного фармацевтичного засобу або в комбінації з одним або декількома іншими фармацевтичними засобами (або "додатковими діючими засобами"), причому комбінація не викликає небажаних побічних дій. Наприклад, сполуки згідно з даним винаходом можна комбінувати з відомими антиангіогенезними, антигіперпроліферативними, протизапальними, знеболювальними, імунореґулюючими, діуретичними, антиаритмічними, антигіперхолестеринемічними, антидисліпідемічними, протидіабетичними або противірусними засобами й іншими, а також з їх сумішами й комбінаціями.

45 Додатковий фармацевтичний засіб або засоби (або "додатковий діючий засіб") може являти собою, але не обмежуючись тільки ними, 131I-chTNT, абарелікс, абіратерон, акларубіцин, альдеслейкін, алемтузумаб, алітретиноїн, альтретамін, аміноглутетимід, амрубіцин, амсакрин, анастрозол, арглабин, триоксид арсену, аспарагіназа, азацитидин, базиліксимаб, ВАУ 1000394, рефаметиніб (ВАУ 86-9766 (RDEA 119)), белотекан, бендамустин, бевацизумаб, бексаротен, бікалутамід, бізантрен, блеоміцин, бортезоміб, бузерелін, бусульфан, кабазитаксел, фолінат кальцію, левофолінат кальцію, капецитабин, карбоплатин, кармофур, кармустин, катумаксомаб, целекоксиб, целмолейкин, цетуксимаб, хлорамбуцил, хлормадинон, хлорметин, цисплатин, кладрибін, клодренова кислота, клофарабін, кризантаспаз, циклофосфамід, ципротерон, цитарабін, дакарбазин, дактиноміцин, дарбепоедин альфа, дазатиніб, даунорубіцин, децитабін, 55 дегарелікс, денілейкін дифтитокс, денозумаб, деслорелін, диброспідій хлорид, доцетаксел, доксифлуридин, доксорубіцин, доксорубіцин + естрон, екулізумаб, едреколомаб, еліптиній ацетат, елтромбопаг, ендостатин, еноцитабін, епірубіцин, епітіостанол, епоетин альфа, епоетин бета, ептаплатин, ерибулін, ерлотиніб, естрадіол, естрамустин, етопозид, еверолимус, ексеместан, фадрозол, філграстим, флударабін, флуороурацил, флутамід, форетиніб, 60 форместан, фотемустин, фульвестрант, нітрат галію, ганірелікс, гефітиніб, гемцитабін,

гемтузумаб, глутоксим, гозерелін, гістаміну дигідрохлорид, гістрелін, гідроксикарбамід, гранули I-125, ібандронова кислота, ібритумомаб тіуксетан, ідарубіцин, іфосфамід, іматиніб, іміквімод, імпротульфан, інтерферон альфа, інтерферон бета, інтерферон гама, іпілімумаб, іринотекан, іксабепілон, лантеотид, лапатиніб, леналідомід, ленограстим, лентинан, летрозол, лейпрорелін, левамизол, лізурид, лоблаплатин, ломустин, лонідамін, мазопрокол, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, мепітіостан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, метиламінолевулінат, метилтестостерон, міфамуртид, мілтефозин, міриплатин, мітобронітол, мітогуазон, мітолактол, мітоміцин, мітотан, мітоксантрон, недаплатин, неларабін, нілотиніб, нілутамід, німотузумаб, німустин, нітракрин, офатумумаб, омепразол, опрелвекін, оксалиплатин, генна терапія р53, паклітаксел, паліфермін, гранули паладію-103, памідронову кислоту, панітумумаб, пазопаніб, пегаспаргаза, ПЕГ-епоетин бета (метокси ПЕГ-епоетин бета), пегфілграстим, пегінтерферон альфа-2b, пеметрексед, пентазоцин, пентостатин, пепломіцин, перфосфамід, піцибаніл, пірарубіцин, плериксафор, плікаміцин, поліглузам, поліестрадіол фосфат, полісахарид-К, порфімер натрію, пралатрексад, преднімустин, прокарбазин, квінаголід, ралоксифен, ралтитрексед, ранімустин, разоксан, регорафеніб, ризедронову кислоту, ритуксимаб, ромідепсин, роміпlostим, сарграмостим, сипулейцел-Т, сизофіран, собузоксан, натрію гліцидидазол, сорафеніб, стрептозоцин, сунітиніб, талапорфін, тамібаротен, тамоксифен, тазонермін, тецелейкін, тегафур, тегафур + гімерацил + отерацил, темопорфін, темозоломід, темсироліму, теніпозид, тестостерон, тетрофосмін, талідомід, тіотепа, тимальфазин, тіогуанін, тоцилізумаб, топотекан, тореміфен, тозитумомаб, трабектедин, трастузумаб, треосульфан, третиноїн, трилостан, трипторелін, трофосфамід, триптофан, убенімекс, вальрубіцин, вандетаніб, вапреотид, вемурафеніб, вінбластин, вінкрістин, віндезин, вінфлунін, вінорелбін, вориностат, ворозол, ітрій-90 скляні мікрокулькі, циностатин, циностатин стимуламер, золедронову кислоту, зорубіцин або їх комбінацію.

Додатковий фармацевтичний засіб або засоби (або "додатковий діючий засіб") може являти собою, але не обмежуючись тільки ними, альдеслейкін, алендронову кислоту, альфаферон, алитретиноїн, алопуринол, алоприм, алокси, алтретамін, аміноглутетамід, амінофостин, амрубіцин, амсакрин, анастрозол, анзмет, аранесп, арглабін, триоксид арсену, аромазин, 5-азацитидин, азатіоприн, БЦЖ або тісе БЦЖ, бестатин, бетаметазон ацетат, бетаметазон натрій фосфат, бексаротен, блеоміцин сульфат, броксуридин, бортезоміб, бусульфан, кальцитонін, кампат, капецитабін, карбоплатин, казодекс, цефезон, целмолейкін, церубидин, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибін, кладрибін, клодронову кислоту, циклофосфамід, цитарабун, дакарбазин, дактиноміцин, дауноксом, декадрон, декадрон фосфат, делестроген, денілейкін дифтитокс, депо-медрол, деслорелін, дексометазон, дексазоксан, діетилстилбестрол, дифлюкан, доцетаксел, доксифлуридин, доксорубіцин, дронабінол, DW-166HC, елігард, елітек, еленс, еменд, епірубіцин, эпоетин альфа, епоген, ептаплатин, ергамізол, естрас, естрадіол, естрамустин фосфат натрію, етинілестрадіол, етіол, етидронову кислоту, етопозид, етопозид, фадрозол, фарстон, філграстим, фінастерид, фліграстим, флоксуридин, флуконазол, флударабін, 5-фтордезоксіуридин монофосфат, 5-фторурацил (5-FU), флуоксиместерон, флутамід, форместан, фостеабін, фотемустин, фульвестрант, гаммагард, гемцитабін, гемтузумаб, глівек, гліадел, гозерелін, гранісетрон Hcl, герцептин, гістрелін, пікамтин, гідрокортон, еритро-гідроксидоніладенін, гідроксисечовина, ібритумомаб тіуксетан, ідарубіцин, іфосфамід, інтерферон альфа, інтерферон-альфа 2, інтерферон альфа-2A, інтерферон альфа-2B, інтерферон альфа-n1, інтерферон альфа-n3, інтерферон бета, інтерферон гамма-1a, інтерлейкін-2, інтрон А, іреса, іринотекан, китрил, лапатиніб, лентинан сульфат, летрозол, лейковорин, лейпролід, лейпролід ацетат, леналідомід, левамизол, кальцієва сіль левофолінової кислоти, левотроїд, левоксил, ломустин, лонідамін, маринол, мехлоретамін, мекобаламін, медроксипрогестерон ацетат, мегестрол ацетат, мельфалан, менест, 6-меркаптопурин, месна, метотрексат, метвікс, мілтефозин, міноциклін, мітоміцин С, мітотан, мітоксантрон, Модренал, Міоцет, недаплатин, неуласта, неумега, неупоген, нілутамід, нолвадекс, NSC-631570, ОСТ-43, октреотид, ондансетрон Hcl, орапред, оксалиплатин, паклітаксел, педіапред, пегаспаргаза, Регазис, пентостатин, піцибаніл, пілокарпін Hcl, пірарубіцин, плікаміцин, порфімер натрію, преднімустин, преднізолон, преднізон, премарин, прокарбазин, прокрит, рефаметиніб (BAY 86-9766 (RDEA 119)), ралтитрексед, ребіф, ренію-186 етидронат, ритуксимаб, роферон-а, ромуртид, салаген, сандостатин, сарграмостим, семустин, сизофіран, собузоксан, солу-медрол, спарфозієву кислоту, терапію стовбуровими клітинами, стрептозоцин, стронцію-89 хлорид, сунітиніб, синтроїд, тамоксифен, тамсулозин, тазонермін, тастолактон, таксотер, тецелейкін, темозоломід, теніпозид, тестостерон пропіонат, тестред, тіогуанін, тіотепа, тиротропін, тилудронову кислота, топотекан, тореміфен, тозитумомаб, трастузумаб, треосульфан, третиноїн, трексал, триметилмеламін, триметрексад, трипторелін

ацетат, трипторелін памоат, UFT, уридин, вальрубіцин, веснаринон, вінбластин, вінкрисдин, віндезин, вінорелбін, вірулізин, зинекард, зиностатин стимуламер, зофран, ABI-007, аколбіфен, актімун, афінітак, аміноптерин, арзоксифен, азоприсніл, атаместан, атрасентан, BAY 43-9006 (сорафеніб), авастин, CCI-779, CDC-501, целебрекс, цетуксимаб, криснатол, ципротерон ацетат, децитабін, DN-101, доксорубіцин-mtc, dSLIM, дутастерид, едотекарин, ефлорнітин, ексатекан, фенренітід, гістамін дигідрохлорид, гідрогелевий імплант гістреліну, гольмій-166 DOTMP, ібандронову кислоту, інтерферон гама, інтрон-ПЕГ, іксабепілон, гемоціанін лімфи равлика, L-651582, ланреотид, лазофоксифен, лібра, ланафарніб, міпроксифен, мінодронат, MS-209, ліпосомний MTP-PE, MX-6, нафарелін, неморубіцин, неовастат, нолатрексед, облімерсен, онко-tcs, озидем, паклітаксел поліглутамат, памідронат динамій, PN-401, QS-21, квазепам, R-1549, ралоксифен, ранпірназа, 13-цис -ретиноева кислота, сатраплатин, зеокальцитол, T-138067, тарцева, тамопрексин, талідомід, тимозин альфа 1, тіазофуридин, типіфарніб, тирапазамін, TLK-286, тореміфен, Transmid-107R, валсподар, вапреотид, ваталаніб, вертепорфін, вінфлунін, Z-100, золедронову кислоту або їх комбінації.

Згідно з одним варіантом здійснення додатковий фармацевтичний засіб або засоби (або "додатковий діючий засіб") вибирають з групи, що містить: 131I-chTNT, абарелікс, абіратерон, акларубіцин, альдеслейкін, алемтузумаб, алітретиноїн, альтретамін, аміноглутетимід, амрубіцин, амсакрин, анастрозол, арглабін, триоксид арсену, аспарагіназа, азацитидин, базиліксимаб, BAY 1000394, рефаметиніб (BAY 86-9766 (RDEA 119)), белотекан, бендамустин, бевацизумаб, бексаротен, бікалутамід, бізантрен, блеоміцин, бортезоміб, бузерелін, бусульфамід, кабазитаксел, фолінат кальцію, левофолінат кальцію, капецитабін, карбоплатин, кармофур, кармустин, катумаксомаб, целекоксиб, целмолейкин, цетуксимаб, хлорамбуцил, хлормадинон, хлорметин, цисплатин, кладрибін, клодронову кислоту, клофарабін, кризантаспаз, циклофосфамід, ципротерон, цитарабін, дакарбазин, дактиноміцин, дарбепоедин альфа, дазатиніб, даунорубіцин, децитабін, дегарелікс, денілейкін дифтитокус, денозумаб, деслорелін, диброспідій хлорид, доцетаксел, доксифлуридин, доксорубіцин, доксорубіцин + естрон, екулізумаб, едреколомаб, еліптиній ацетат, елтромбопаг, ендостатин, еноцитабін, епірубіцин, епітіостанол, епоедин альфа, епоедин бета, ептаплатин, ерибулін, ерлотиніб, естрадіол, естрамустин, етопозид, еверолимус, ексеместан, фадрозол, філграстим, флударабін, флуороурацил, флутамід, форетиніб, форместан, фотемустин, фульвестрант, нітрат галію, ганірелікс, гефітиніб, гемцитабін, гемтузумаб, глутоксим, гозерелін, гістаміну дигідрохлорид, гістрелін, гідроксикарбамід, гранули I-125, ібандронова кислота, ібритумомаб тіуксетан, ідарубіцин, іфосфамід, іматиніб, іміквімод, імпротульфан, інтерферон альфа, інтерферон бета, інтерферон гама, іпілімумаб, іринотекан, іксабепілон, ланреотид, лапатиніб, леналідомід, ленограстим, лентинан, летрозол, лейпрорелін, левамизол, лізуридин, лобоплатин, ломустин, лонідамін, мазопрокол, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, мепітіостан, меркаптопурин, метотрексат, метоксалан, метиламінолевулінат, метилтестостерон, міфамуртид, мілтефозин, міріплатин, мітобронітол, мітогуазон, мітолактол, мітоміцин, мітотан, мітоксантрон, недаплатин, неларабін, нілотиніб, нілутамід, німотузумаб, німустин, нітракрин, офатумумаб, омепразол, опрелвекін, оксалиплатин, генна терапія p53, паклітаксел, паліфермін, гранули паладію-103, памідронову кислоту, панітумумаб, пазопаніб, пегаспаргаза, ПЕГ-епоедин бета (метокси ПЕГ-епоедин бета), пегфілграстим, пегінтерферон альфа-2b, пеметрексед, пентазоцин, пентостатин, пепломіцин, перфосфамід, піцибанил, пірарубіцин, плериксафор, плікаміцин, поліглузам, поліестрадіол фосфат, полісахарид-K, порфімер натрію, пралатрексед, преднімустин, прокарбазин, квінаголід, ралоксифен, ралтитрексед, ранімустин, разоксан, регорафеніб, ризедронову кислоту, ритуксимаб, ромідепсин, роміпlostим, сарграмостим, сипулейцел-Т, сизофіран, собузоксан, натрію гліцидидазол, сорафеніб, стрептозоцин, сунітиніб, талапорфін, тамібаротен, тамоксифен, тазонермін, тецелейкин, тегафур, тегафур + гімерацил + отерацил, темопорфін, темозоломід, темсиролімус, теніпозид, тестостерон, тетрофосмін, талідомід, тіотепа, тимальфазин, тіогуанін, тоцилізумаб, топотекан, тореміфен, тозитумомаб, трабектедин, трастузумаб, треосульфамід, третиноїн, трилостан, трипторелін, трофосфамід, триптофан, убенімекс, вальрубіцин, вандетаніб, вапреотид, вемурафеніб, вінбластин, вінкрисдин, віндезин, вінфлунін, вінорелбін, вориностат, ворозол, ітрій-90 скляні мікрокульки, циностатин, циностатин стимуламер, золедронову кислоту, зорубіцин.

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

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

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

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

Як правило, застосування цитотоксичних і/або цитостатичних засобів у комбінації зі сполукою або композицією згідно з даним винаходом призначене служити для:

(1) одержання більш високої ефективності щодо зменшення росту пухлини або навіть знищення пухлини у порівнянні з введенням будь-якого засобу окремо,

(2) забезпечення введення менших кількостей хіміотерапевтичних засобів, призначених для введення,

(3) забезпечення хіміотерапевтичного лікування, яке краще переноситься пацієнтом з меншою кількістю шкідливих фармакологічних ускладнень, які спостерігаються при хіміотерапіях із застосуванням одного засобу і певних інших комбінованих терапіях,

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

(5) забезпечення більш високої швидкості відповідної реакції серед пацієнтів, яких піддають лікуванню,

(6) забезпечення більш тривалого періоду виживання серед пацієнтів, яких піддають лікуванню у порівнянні зі стандартними хіміотерапевтичними терапіями,

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

(8) одержання результатів ефективності й стерпності щонайменше фактично таких гарних, що і для засобів, що використовують окремо, у порівнянні з відомими прикладами, де інші комбінації протиракових засобів приводять до антагоністичних ефектів.

Згідно з одним варіантом здійснення винахід відноситься до комбінацій, в яких зазначена 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінова сполука представляє собою 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксамід.

Згідно з одним варіантом здійснення винахід відноситься до комбінацій, в яких зазначена 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінова сполука представляє собою дигідрохлорид 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксаміду.

Згідно з одним варіантом здійснення винахід відноситься до комбінацій, в яких зазначена 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінова сполука представляє собою 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксамід і зазначений додатковий діючий засіб являє собою PI3Kδ-селективний інгібітор GS-1101.

Згідно з одним варіантом здійснення винахід відноситься до комбінацій, в яких зазначена 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінова сполука представляє собою 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксамід і зазначений додатковий діючий засіб являє собою ВТК інгібітор ібрутиніб.

Згідно з одним варіантом здійснення винахід відноситься до комбінацій, в яких зазначена

2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінова сполука представляє собою 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксамід і зазначений додатковий діючий засіб являє собою РЕФАМЕТИНІБ (BAY 86-9766 (RDEA-119)).

Згідно з одним варіантом здійснення винахід відноситься до комбінацій, в яких зазначена
5 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінова сполука представляє собою дигідрохлорид 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксаміду і зазначений додатковий діючий засіб являє собою PI3Kδ-селективний інгібітор GS-1101.

Згідно з одним варіантом здійснення винахід відноситься до комбінацій, в яких зазначена
10 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінова сполука представляє собою дигідрохлорид 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксаміду і зазначений додатковий діючий засіб являє собою BTK інгібітор ібрутиніб.

Згідно з одним варіантом здійснення винахід відноситься до комбінацій, в яких зазначена
15 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінова сполука представляє собою дигідрохлорид 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксаміду і зазначений додатковий діючий засіб являє собою IKK інгібітор BAY Сполука В.

Згідно з одним варіантом здійснення винахід відноситься до комбінацій, в яких зазначена
20 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінова сполука представляє собою дигідрохлорид 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксаміду і зазначений додатковий діючий засіб являє собою РЕФАМЕТИНІБ (BAY 86-9766 (RDEA-119)).

Фармацевтичні композиції сполук згідно з винаходом

Як зазначено вище, даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій:

- що містять 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінову сполуку, або її фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер, як єдиний діючий засіб, для лікування неходжкінської
25 лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВБКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ), і

- що містять фармацевтичну композицію, яка містить комбінацію:

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

б) одного або більшої кількості діючих засобів, особливо діючого засобу, вибраного з
35 антиангіогенного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, сечогінного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, антидіабетичного або протівірусного засобу, більш конкретно однієї або більшої кількості діючих речовин, вибраних з групи, яка містить:

- PI3Kδ-селективний інгібітор GS-1101, BTK інгібітор ібрутиніб, IKK інгібітор BAY Сполука В, і
40 РЕФАМЕТИНІБ (BAY 86-9766 (RDEA-119)).

Згідно з іншим варіантом здійснення, даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій, які містять 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінову сполуку, визначено в даній заявці, особливо 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксамід, або його фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або
45 стереоізомер, як єдиного засобу, для лікування неходжкінської лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВБКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ).

Згідно з іншим варіантом здійснення, даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій, які містять 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксамід дигідрохлорид, як єдиного засобу, для лікування неходжкінської лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми
55 (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВБКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ).

У відповідності до окремого варіанту здійснення будь-якого з зазначених вище аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, зазначене злякисне новоутворення являє собою
60 неходжкінську лімфому (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючу, рефрактерну, індолентну

або агресивну неходжкінську лімфому (НХЛ), особливо фолікулярну лімфому (ФЛ), хронічну лімфоцитарну лейкемію (ХЛЛ), лімфому маргінальної зони (ЛМЗ), дифузну В-великоклітинну лімфому (ДВВКЛ), мантийноклітинну лімфому (МКЛ), трансформовану лімфому (ТЛ), або периферійну Т-клітинну лімфому (ПТКЛ).

5 У відповідності до окремого варіанту здійснення будь-якого з зазначених вище аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, зазначене злоякісне новоутворення являє собою неходжкінську лімфому (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфому (НХЛ).

10 У відповідності до окремого варіанту здійснення будь-якого з зазначених вище аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, зазначене злоякісне новоутворення являє собою фолікулярну лімфому (ФЛ).

У відповідності до окремого варіанту здійснення будь-якого з зазначених вище аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, зазначене злоякісне новоутворення являє собою хронічну лімфоцитарну лейкемію (ХЛЛ).

15 У відповідності до окремого варіанту здійснення будь-якого з зазначених вище аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, зазначене злоякісне новоутворення являє собою лімфому маргінальної зони (ЛМЗ).

20 У відповідності до окремого варіанту здійснення будь-якого з зазначених вище аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, зазначене злоякісне новоутворення являє собою дифузну В-великоклітинну лімфому (ДВВКЛ).

У відповідності до окремого варіанту здійснення будь-якого з зазначених вище аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, зазначене злоякісне новоутворення являє собою мантийноклітинну лімфому (МКЛ).

25 У відповідності до окремого варіанту здійснення будь-якого з зазначених вище аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, зазначене злоякісне новоутворення являє собою трансформовану лімфому (ТЛ).

У відповідності до окремого варіанту здійснення будь-якого з зазначених вище аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, зазначене злоякісне новоутворення являє собою периферійну Т-клітинну лімфому (ПТКЛ).

30 Зазначені фармацевтичні композиції містять одну або декілька. Ці композиції можуть бути застосовані для досягнення бажаного фармакологічного ефекту шляхом введення пацієнту, який цього потребує. Пацієнт для цілей даного винаходу є ссавцем, включаючи людину, що має потребу в лікуванні конкретного стану або захворювання. Тому, даний винахід охоплює фармацевтичні композиції, які відповідно до даного винаходу містять фармацевтично прийнятний носій та фармацевтично ефективну кількість сполуки або її солі згідно з даним
35 винаходом. Фармацевтично прийнятний носій переважно представляє собою носій, який є відносно нетоксичним та нешкідливим для пацієнта при концентраціях, сумісних з ефективною активністю діючої речовини таким чином, щоб будь-які побічні ефекти, які співвідносяться з носієм, не приводять до послаблення сприятливих ефектів діючої речовини. Фармацевтично ефективна кількість сполуки переважно являє собою таку кількість, що приводить до результату або впливає на конкретний стан, що піддають лікуванню. Сполуки відповідно до даного
40 винаходу можна вводити з фармацевтично прийнятними носіями, добре відомими з рівня техніки, використовуючи будь-які ефективні загальноприйнятні дозовані лікарські форми, включаючи препарати з негайним, уповільненим та відстроченим вивільненням, перорально, парентерально, місцево, назально, офтальмічно, оптично, сублінгвально, ректально, вагінально тощо.
45

Для перорального введення сполуки можуть бути приготовлені у вигляді твердих або рідких препаратів, таких як капсули, пігулки, таблетки, ледяники, пастилки, порошки, розчини, суспензії або емульсії, і можуть бути приготовлені відповідно до методів, добре відомих з рівня
50 техніки для одержання фармацевтичних композицій. Тверді дозовані лікарські форми можуть представляти собою капсулу, яка може бути звичайного типу з твердою або м'якою желатиною оболонкою, яка містить, наприклад, поверхнево-активні речовини, змащувальні речовини та інертні наповнювачі, такі як лактоза, сахароза, фосфат кальцію та кукурудзяний крохмаль.

55 В іншому варіанті здійснення сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути таблетовані зі стандартними основами для таблеток, такими як лактоза, сахароза і кукурудзяний крохмаль у комбінації зі зв'язувальними речовинами, такими як аравійська камедь, кукурудзяний крохмаль або желатин, дезінтегрувальними засобами, призначеними для того, щоб сприяти розпаду та розчиненню таблетки після введення, такими як картопляний крохмаль, альгінова кислота, кукурудзяний крохмаль і гуарова смола, трагакантова камедь, аравійська
60

камедь, змащувальними речовинами, призначеними для поліпшення плинності при гранулюванні таблеток і для запобігання прилипанню матеріалу таблеток до поверхні таблетокових голівок та пуансонів, наприклад, тальк, стеаринова кислота або стеарат магнію, кальцію або цинку, барвниками, забарвлюючими засобами та ароматизаторами, такими як м'ята перцева, вітергренава олія або вишневий ароматизатор, призначеними для посилення естетичних якостей таблеток та, щоб зробити їх більш прийнятними для пацієнта. Придатні допоміжні речовини для використання в пероральних рідких дозованих формах включають дифосфат кальцію і розріджувачі, такі як вода і спирти, наприклад, етанол, бензиловий спирт та поліетиленові спирти, або з додаванням фармацевтично прийнятної поверхнево-активної речовини, суспендувального засобу або емульгувального засобу або без них. Різні інші речовини можуть бути присутніми у вигляді покриття або для модифікації іншим способом фізичної форми одиниці дозування. Наприклад, таблетки, пігулки або капсули можуть бути покриті шелаком, цукром або за допомогою обох речовин.

Здатні до диспергування порошки та гранули є придатними для приготування водної суспензії. Вони забезпечують діючу речовину в суміші з диспергувальним або змочувальним засобом, суспендувальним засобом та одним або декількома консервантами. Придатні диспергувальні або змочувальні засоби та суспендувальні засоби представляють собою вже зазначені вище засоби. Також можуть бути присутніми додаткові наповнювачі, наприклад, підсолоджуючі засоби, ароматизатори та забарвлювальні засоби, описані вище.

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу також можуть бути представлені у вигляді емульсії олія-у-воді. Олійна фаза може представляти собою рослинну олію, таку як рідкий парафін або суміш рослинних олій. Придатні емульгувальні засоби можуть являти собою (1) природні смоли, такі як смола акації та трагакантова камедь, (2) природні фосфатиди, такі як соєві боби та лецитин, (3) складні ефіри або неповні складні ефіри, одержані з жирних кислот і ангідридів гекситу, наприклад, сорбітанмоноолеат, (4) продукти конденсації зазначених неповних складних ефірів з етиленоксидом, наприклад, сорбітанмоноолеат поліоксетилену. Емульсії можуть також містити підсолоджувальні засоби та ароматизатори.

Олійні суспензії можуть бути приготовлені шляхом суспендування діючої речовини в рослинній олії, такій як, наприклад, арахісова олія, оливкова олія, кунжутна олія або кокосова олія, або в мінеральній олії, такій як рідкий парафін. Олійні суспензії можуть містити загусник, такий як, наприклад, бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Суспензії можуть також містити один або декілька консервантів, наприклад, етил або н-пропіл п-гідроксibenзоат; один або декілька забарвлюючих засобів; один або декілька ароматизувальних засобів; та один або декілька підсолоджувальних засобів, таких як сахароза або сахарин.

Сиропи та еліксири можуть бути приготовлені за допомогою підсолоджуючих засобів, таких як, наприклад, гліцерин, пропіленгліколь, сорбіт або сахароза. Такі склади можуть також містити пом'якшувальний засіб і консервант, такий як метилпарабен і пропілпарабен та ароматизатори і забарвлювальні засоби.

Сполуки відповідно до даного винаходу також можна вводити парентерально, тобто, підшкірно, внутрішньовенно, інтраокулярно, інтрасиновіально, внутрішньом'язово або інтраперітонеально, у вигляді ін'єкційних дозувань сполуки в переважно фізіологічно прийнятному розріджувачі з фармацевтичним носієм, що може являти собою стерильну рідину або суміш рідин, таких як вода, фізіологічний розчин, водні розчини декстрози та родинних цукрів, спирт, такий як етанол, ізопропіловий спирт або гексадециловий спирт, гліколі, такі як пропіленгліколь або поліетиленгліколь, гліцеринкеталі, такі як 2,2-диметил-1,1-діоксолан-4-метанол, прості ефіри, такі як полі(етиленгліколь) 400, олія, кислота жирного ряду, складний ефір жирної кислоти або гліцерид кислоти жирного ряду, або ацетильований гліцерид кислоти жирного ряду з додаванням фармацевтично прийнятної поверхнево-активної речовини, такої як мило або детергент, суспендувального засобу, такого як пектин, карбомери, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, або карбоксиметилцелюлоза, або емульгувальний та інші фармацевтичні ад'юванти.

Приклади олій, які можна використовувати в парентеральних препаратах даного винаходу, містять оливи з нафти, масла тваринного, олії рослинного або синтетичного походження, наприклад, арахісову олію, соєву олію, кунжутну олію, бавовникову олію, кукурудзяну олію, оливкову олію, вазелін та мінеральну олію. Придатні кислоти жирного ряду включають олеїнову кислоту, стеаринову кислоту, ізостеаринову кислоту та міристинову кислоту. Придатні складні ефіри кислоти жирного ряду включають, наприклад, етилолеат й ізопропілміристант. Придатні мила включають солі кислоти жирного ряду та лужного металу, амонію та триетаноламіну та придатні детергенти включають катіоноактивні детергенти, наприклад, галогеніди диметилдіалкіламонію, галогеніди алкілпіридинію, і алкіламінацетати; аніонні детергенти,

наприклад, алкіл-, арил- і олефінсульфонати, алкіл-, олефін-, простий ефір та сульфати моногліцериду та сульфосукцинати; неіонні детергенти, наприклад, оксиди жирних амінів, алканоламіди жирних кислот, та полі(оксіетилен-оксипропілен)и або співполімери етиленоксиду або пропіленоксиду; та амфотерні детергенти, наприклад, алкіл-бета-амінопропіонати та четвертинні амонієві солі 2-алкілімідазоліну, а також суміші.

Парентеральні композиції відповідно до даного винаходу зазвичай будуть містити приблизно від 0,5 % приблизно до 25 % за вагою діючої речовини в розчині. Також переважно можна застосовувати консерванти та буфери. Для того, щоб мінімізувати або усунути подразнення в місці ін'єкції, такі композиції можуть містити неіоногенну поверхнево-активну речовину, що має гідрофільно-ліпофільний баланс (ГЛБ) переважно від приблизно 12 до приблизно 17. Кількість поверхнево-активної речовини в такому препараті переважно знаходиться в межах приблизно від 5 % приблизно до 15 % за вагою. Поверхнево-активна речовина може представляти собою один компонент, що має вищезгаданий ГЛБ, або може представляти собою суміш двох або більше компонентів, що мають бажаний ГЛБ.

Прикладами поверхнево-активних речовин, використовуваних у парентеральних препаратах, є клас складних ефірів поліетиленсорбітану та кислоти жирного ряду, наприклад, сорбітанмоноолеат та високомолекулярні продукти приєднання етиленоксиду з гідрофобною основою, сформовані конденсацією пропіленоксиду із пропіленгліколем.

Фармацевтичні композиції можуть бути представлені у вигляді стерильних водних суспензій для ін'єкцій. Такі суспензії можуть бути приготовлені відповідно до відомих способів з використанням придатних диспергувальних або змочувальних засобів та суспендувальних засобів, таких як, наприклад, натрій карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілметил-целюлоза, натрію альгінат, полівінілпіролідон, трагакантова камедь та аравійська камедь; диспергувальних або змочувальних засобів, які можуть являти собою природний фосфатид, такий як лецитин, продукт конденсації алкіленоксиду з кислотою жирного ряду, наприклад, стеарат поліоксіетилену, продукт конденсації етиленоксиду із довголанцюговим аліфатичним спиртом, наприклад, гептадека-етиленоксицетанол, продукт конденсації етиленоксиду із частковим складним ефіром, одержаним з кислоти жирного ряду та гекситолу, такий як сорбітолмоноолеат поліоксіетилену, або продукт конденсації етиленоксиду із частковим складним ефіром, одержаним з кислоти жирного ряду та гекситолангідриду, наприклад, сорбітанмоноолеат поліоксіетилену.

Стерильний препарат для ін'єкцій може також являти собою стерильний ін'єкційний розчин або суспензію в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику. Розріджувачі та розчинники, які можуть використовуватися, включають, наприклад, воду, розчин Рінгера, ізотонічні розчини натрію хлориду та ізотонічні розчини глюкози. Додатково як розчинники або як суспендувальне середовище звичайно застосовують стерильні нелеткі олії. Для цієї мети може використовуватися будь-яке м'яка нелетка олія, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, у одержанні ін'єкцій можуть використовуватися кислоти жирного ряду, такі як олеїнова кислота.

Композицію відповідно до винаходу також можна вводити у вигляді супозиторіїв для ректального введення лікарського засобу. Такі композиції можуть бути приготовлені шляхом змішування діючої речовини з придатним не подразнювальним наповнювачем, що є твердим при звичайних температурах, але стає рідким при ректальній температурі й таким чином буде танути в прямій кишці для вивільнення діючої речовини. Такі матеріали містять, наприклад, масло какао та поліетиленгліколь.

Іншим препаратом, що використовують в способах відповідно до даного винаходу, використовує трансдермальні системи доставки ("пластири"). Такі трансдермальні пластири можуть використовуватися для забезпечення безперервного або переривчастого введення сполук згідно з даним винаходом в контрольованих кількостях. Конструкція та використання трансдермальних пластирів для доставки фармацевтичних засобів добре відомі з рівня техніки (див., наприклад, патент США № 5 023 252, виданий 11 червня 1991 р., включений в дану заявку шляхом посилання). Такі пластири можуть бути створені для безперервної, пульсувальної доставки або доставки "на вимогу" фармацевтичних засобів.

Препарати з контрольованим вивільненням для парентерального введення містять ліпосомальні, полімерні мікрокулькові та полімерні гелеві препарати, які відомі в даній галузі.

Може бути бажаним або необхідним вводити фармацевтичну композицію пацієнту через механічний пристрій доставки. Конструкція та використання механічних пристроїв доставки для введення фармацевтичних засобів добре відомі в даній галузі. Прямі методи, наприклад, для введення лікарського засобу безпосередньо в головний мозок звичайно залучають розміщення катетера для доставки препарату в систему шлуночків пацієнта, щоб обійти гемоенцефалічний

бар'єр. Одна з таких систем доставки, яка імплантується і яку використовують для транспорту засобів у певні анатомічні ділянки організму, описана в патенті США № 5 011 472, опублікованому 30 квітня 1991 р.

Композиції згідно з даним винаходом також можуть містити інші звичайні фармацевтично прийнятні складові компоненти, які як правило відносять до носіїв або розріджувачів, якщо це необхідно або за бажанням. Можна використовувати звичайні процедури для приготування таких композицій у відповідних дозованих формах. Такі складові компоненти та процедури охоплюють описані в наведених нижче посиланнях, кожне з яких включене в дану заявку як посилання: Powell, M.F. та ін, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; and Nema, S. та ін, "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171.

Звичайно використовувані фармацевтичні складові компоненти, які можна використовувати у відповідних випадках для приготування композиції для призначеного для них шляху введення, містять:

підкислювальні засоби (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, оцтову кислоту, лимонну кислоту, фумарову кислоту, соляну кислоту, азотну кислоту);

засоби для підлогування (приклади охоплюють, крім інших, розчин аміаку, карбонат амонію, діетаноламін, моноетаноламін, гідрооксид калію, борат натрію, карбонат натрію, гідроксид натрію, триетаноламін, троламін);

адсорбенти (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, порошкоподібну целюлозу та активоване деревне вугілля);

гази, що застосовують для розпилення аерозолів (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, вуглекислий газ, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{ClC-CClF}_2$ і CClF_3)

засоби для витиснення повітря (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, азот і аргон);

протигрибкові консерванти (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, бензойну кислоту, бутилпарабен, етилпарабен, метилпарабен, пропілпарабен, бензоат натрію);

протимікробні консерванти (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, хлорид бензалконію, хлорид бензетонію, бензиловий спирт, хлорид цетилпіридинію, хлоробутанол, фенол, фенілетиловий спирт, фенілмеркурію нітрат та тимерозал);

антиоксиданти (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, аскорбінову кислоту, аскорбілпальмітат, бутильований гідроксианізол, бутильований гідрокситолуол, гіпофосфорну кислоту, моноіогліцерин, пропілгалат, аскорбат натрію, бісульфіт натрію, сульфоксилат формальдегід натрію, метабісульфіт натрію);

зв'язувальні речовини (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, блок-полімери, природний та синтетичний каучук, поліакрилати, поліуретани, силікони, полісилоксани та співполімери стиролу і бутадієну);

буферні засоби (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, метафосфат калію, фосфат дикалію, ацетат натрію, безводний цитрат натрію і дигідрат цитрату натрію);

засоби-носії (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, сироп гуміарабіку, ароматичний сироп, ароматичний еліксир, вишневий сироп, сироп какао, апельсиновий сироп, сироп, кукурудзяне масло, мінеральне масло, арахісове масло, сезамове масло, бактеріостатичний натрію хлорид для ін'єкцій та бактеріостатичну воду для ін'єкцій);

хелатоутворювальні засоби (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, едетат динатрію та етилендіамінтетраоцтову кислоту),

барвники (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, FD&C Червоний № 3, FD&C Червоний № 20, FD&C Жовтий № 6, FD&C Синій № 2, D&C Зелений № 5, D&C Помаранчевий № 5, D&C Червоний № 8, карамель та оксид заліза червоний);

засоби, що освітлюють (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, бентоніт);

емульгуювальні засоби (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, аравійську камедь, цетомакрогіль, цетиловий спирт, гліцерилмоностеарат, лецитин, сорбітанмоноолеат, поліоксіетилен 50 моностеарат);

агенти для інкапсулювання (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, желатин і ацетатфталат целюлози);

ароматизатори (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, анісову олію, коричну олію, какао, ментол, апельсинову олію, олію м'яти перцевої і ванілін);

змочувальні речовини (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, гліцерин,

пропіленгліколь і сорбіт);

відмучувальні засоби (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, мінеральну олію і гліцерин);

олії (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, арахисову олію, мінеральну олію, оливкову олію, арахисову олію, кунжутну олію та рослинну олію);

основи для мазей (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, ланолін, гідрофільну мазь, поліетиленгліколеву мазь, вазелинову олію, гідрофільну вазелинову олію, білу мазь, жовту мазь і мазь на основі розової води);

засоби, що посилюють проникність (трансдермальна доставка) (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, моногідрокси- або полігідроксиспирти, одноатомні або багатоатомні спирти, насичені або ненасичені спирти жирного ряду, насичені або ненасичені жирні складні ефіри, насичені або ненасичені дикарбонові кислоти, ефірні олії, похідні фосфатиду, цефалін, терпени, аміди, прості ефіри, кетони й сечовини);

пластифікатори (приклади включають, але не обмежуються ними, діетилфталат і гліцерин); розчинники (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, етанол, кукурудзяну олію, бавовникову олію, гліцерин, ізопропанол, мінеральну олію, олеїнову кислоту, арахисову олію, очищену воду, воду для ін'єкцій, стерильну воду для ін'єкцій і стерильну воду для промивання);

агенти, що посилюють твердість (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, цетиловий спирт, цетилові складні ефіри, віск, мікрокристалічний віск, парафін, стеариловий спирт, білий віск та жовтий віск);

основи для супозиторіїв (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, олію какао і поліетиленгліколі (суміші));

поверхнево-активні речовини (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, хлорид бензалконію, ноноксинол 10, октоксинал 9, полісорбат 80, лаурилсульфат натрію і сорбітанмонопальмітат);

суспендувальні агенти (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, агар, бентоніт, карбомери, натрій-карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, каолін, метилцелюлоза, трагакант і вігум);

підсолоджувачі засоби (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, аспартам, декстрозу, гліцерин, маніт, пропіленгліколь, сахарин натрію, сорбіт і сахарозу);

антиадгезиви для таблеток (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, стеарат магнію і тальк);

зв'язувальні речовини для таблеток (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, аравійську камедь, альгінову кислоту, натрій-карбоксиметилцелюлозу, пресований цукор, етилцелюлозу, желатин, рідку глюкозу, метилцелюлозу, незшитий полівінілпіролідон та переджелатинізований крохмаль);

розріджувачі для таблеток і капсул (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, двохосновний фосфат кальцію, каолін, лактозу, маніт, мікрокристалічну целюлозу, порошкоподібну целюлозу, осаджений карбонат кальцію, карбонат натрію, фосфат натрію, сорбіт і крохмаль);

агенти для покриття таблеток (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, рідку глюкозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, метилцелюлозу, етилцелюлозу, ацетат фталат целюлози й шелак);

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

розпушувачі для таблеток (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, альгінову кислоту, кальцій-карбоксиметилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу, полакрилін калію, перехресно зшитий полівінілпіролідон, натрію альгінат, натрію крохмальгліколят і крохмаль);

ковзні речовини для таблеток (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, колоїдний діоксид кремнію, кукурудзяний крохмаль і тальк);

змащувальні речовини для таблеток (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, стеарат кальцію, стеарат магнію, мінеральне масло, стеаринову кислоту і стеарат цинку);

світлонепроникні речовини для таблеток/капсул (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, діоксид титану);

полірувальні речовини для таблеток (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, карнаубський віск і білий віск);

загусники (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, бджолиний віск, цетиловий спирт та парафін);

речовини, що регулюють тонічність (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, декстрозу і хлорид натрію);

речовини, що підвищують в'язкість (приклади охоплюють, але не обмежуються ними, альгінову кислоту, бентоніт, карбомери, натрій карбоксиметилцелюлозу, метилцелюлозу, полівінілпіролідон, альгінат натрію й трагакант);

змочувальні агенти (приклади включають, але не обмежуються ними, гептадекаетиленоксидетанол, лецитин, сорбітмоноолеат, сорбітмоноолеат поліоксіетилену та стеарат поліоксіетилену).

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можуть бути проілюстровані наступним чином:

Стерильний внутрішньовенний розчин: 5 мг/мл розчин цільової сполуки відповідно до даного винаходу може бути приготовлений із застосуванням стерильної води для ін'єкцій, і при необхідності регулювали значення рН. Розчин розводять для введення до 1 – 2 мг/мл зі стерильною 5 % декстрозою і вводять як внутрішньовенну інфузію протягом приблизно 60 хвилин.

Ліофілізований порошок для внутрішньовенного введення: Стерильний препарат може бути приготовлений з використанням (I) 100-1000 мг цільової сполуки відповідно до даного винаходу у вигляді ліофілізованого порошку, (II) 32-327 мг/мл цитрату натрію, і (III) 300 – 3000 мг Декстрану 40. Склад відновлюють за допомогою стерильного сольового розчину для ін'єкцій або 5 % декстрази до концентрації 10-20 мг/мл, який надалі розводять за допомогою розчину або 5 % декстрази до 0,2 – 0,4 мг/мл, і вводять або у вигляді внутрішньовенного болюса або у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 15 – 60 хвилин.

Внутрішньом'язова суспензія: Для внутрішньом'язової ін'єкції може бути приготовлений наступний розчин або суспензія:

50 мг/мл цільової, нерозчинної у воді сполуки згідно з даним винаходом

5 мг/мл натрію карбоксиметилцелюлози

4 мг/мл TWEEN 80

9 мг/мл хлориду натрію

9 мг/мл бензилового спирту

Капсули з твердою оболонкою: Більшу кількість капсул готують шляхом заповнення стандартних твердих галантинових капсул, що складаються з двох частин, кожної за допомогою 100 мг порошкоподібної діючої речовини, 150 мг лактози, 50 мг целюлози і 6 мг стеарату магнію.

М'які желатинові капсули: Готують суміш діючої речовини в олії, що легко засвоюється, такий як соєва олія, бавовникова олія або оливкова олія та вводять за допомогою поршневої помпи прямого витиснення в розплавлений желатин для утворення м'яких желатинових капсул, що містять 100 мг діючої речовини. Капсули промивають і висушують. Діюча речовина може бути розчиненою у суміші з поліетиленгліколю, гліцерину та сорбіту для приготування змішаної з водою лікарської суміші.

Таблетки: Велику кількість таблеток готують за допомогою стандартних процедур таким чином, що дозована одиниця представляє собою 100 мг діючої речовини, 0,2 мг колоїдного діоксиду кремнію, 5 мг стеарату магнію, 275 мг мікрокристалічної целюлози, 11 мг крохмалю, і 98,8 мг лактози. Можна застосовувати відповідні водні і неводні покриття для збільшення смакової привабливості, поліпшення чіткості й стабільності або уповільненої абсорбції.

Таблетки/капсули з негайним вивільненням: Вони представляють собою тверді пероральні дозовані форми, приготовлені за допомогою стандартних і нових способів. Ці одиниці приймають перорально без води для негайного вивільнення та доставки лікарського засобу. Діючу речовину змішують у рідині, що містить компонент, такий як цукор, желатин, пектин та підсолоджувачі. Ці рідини стужавіють у тверді таблетки або каплетти шляхом висушування виморожуванням і технологіями твердофазної екстракції. Лікарські сполуки можуть бути спресовані з в'язкоеластичним і термоеластичним цукром та полімерами або шипучими компонентами для одержання пористих матриць, призначених для негайного вивільнення без необхідності запивати водою.

Спосіб лікування неходжкінської лімфомі (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфомі (НХЛ), особливо фолікулярної лімфомі (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфомі маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфомі (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфомі (МКЛ), трансформованої лімфомі (ТЛ) або периферійної Т-клітинної лімфомі (ПТКЛ)

Даний винахід також відноситься до способу лікування або профілактики неходжкінської лімфомі (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфомі (НХЛ), особливо фолікулярної лімфомі (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфомі маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфомі (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфомі (МКЛ), трансформованої лімфомі (ТЛ), або

периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ), у ссавців, зазначений спосіб містить введення 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінової сполуки, визначеної в даній заявці, або фармацевтичної композиції, що її містить, як єдиного діючого засобу, або введення комбінації а) зазначеної сполуки або фармацевтичної композиції, що містить зазначену сполуку і б) одного або більшої кількості інших діючих засобів як визначено в даній заявці.

У відповідності до окремого варіанту здійснення будь-якого з зазначених вище аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, зазначене злоякісне новоутворення являє собою неходжкінську лімфому (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючу, рефрактерну, індолентну або агресивну неходжкінську лімфому (НХЛ), особливо фолікулярну лімфому (ФЛ), хронічну лімфоцитарну лейкемію (ХЛЛ), лімфому маргінальної зони (ЛМЗ), дифузну В-великоклітинну лімфому (ДВВКЛ), мантийноклітинну лімфому (МКЛ), трансформовану лімфому (ТЛ), або периферійну Т-клітинну лімфому (ПТКЛ).

Варіанти здійснення способів лікування або профілактики злоякісного новоутворення, наприклад неходжкінської лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ), як визначено вище, є такими як описано у варіантах здійснення, що стосуються застосування сполук/комбінацій, як описано вище.

Даний винахід відноситься до способу застосування сполук відповідно до даного винаходу та їх композицій, для лікування неходжкінської лімфоми (НХЛ) у ссавців, зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ). Сполуки можуть бути застосовані для інгібування, блокування, послаблення, зменшення тощо проліферації клітин і/або поділу клітин, і/або щоб викликати апоптоз, в лікуванні або профілактиці неходжкінської лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ). Даний спосіб містить в собі введення ссавцю, який цього потребує, включаючи людину, кількості сполуки або комбінації згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, ізомеру, поліморфу, метаболіту, гідрату, сольову або складного ефіру тощо, яка є ефективною для лікування або профілактики неходжкінської лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ).

Ці порушення були добре вивчені у людей, але також із подібною етіологією існують й у інших ссавців, і можуть піддаватися лікуванню шляхом введення фармацевтичних композицій відповідно до даного винаходу.

Поняття "лікувати" або "лікування", як зазначено усюди в даній заявці, застосовують взаємозамінювано, наприклад, ведення пацієнта або догляд за суб'єктом з метою боротьби зі станом, полегшення, зниження, звільнення, поліпшення стану тощо, захворювання або порушення, такого як карцинома.

Доза й введення

Виходячи зі стандартних лабораторних методик, відомих для оцінювання сполук, придатних для лікування або профілактики неходжкінської лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ), за допомогою стандартних тестів на токсичність і за допомогою стандартних фармакологічних аналізів для визначення лікування станів, встановлених вище, у ссавців, і шляхом порівняння цих результатів з відомими лікарськими засобами, які використовують для лікування цих станів, легко може бути визначене ефективне дозування сполук згідно з даним винаходом для лікування показання. Кількість діючого засобу, яку вводять для лікування стану, може

змінюватися в широких межах відповідно до таких факторів, як конкретна сполука й застосовувана дозована одиниця, спосіб введення, період лікування, вік і стать пацієнта, який підлягає лікуванню, і природа й тяжкість стану, що піддають лікуванню.

Загальна кількість діючого засобу, що підлягає введенню, як правило, знаходиться в межах приблизно від 0,001 мг/кг до приблизно 200 мг/кг маси тіла на добу, і переважно приблизно від 0,01 мг/кг до приблизно 20 мг/кг маси тіла на добу. Клінічно придатні схеми дозування знаходяться в межах дозування від одного до трьох раз на добу до одного дозування кожні чотири тижні. Крім того, "перерви в прийомі препарату", протягом яких пацієнт не приймає препарат протягом певного проміжку часу, можуть бути вигідними для загальної рівноваги між фармакологічним ефектом і стерпністю. Одиниця дозування може містити приблизно від 0,5 мг до приблизно 1500 мг діючого засобу, і може вводиться один або більше разів на добу або менше одного разу на добу. Середнє добове дозування для введення шляхом ін'єкції, включаючи внутрішньовенні, внутрішньом'язові, підшкірні та парентеральні ін'єкції, та використання методик інфузії переважно буде становити від 0,01 до 200 мг/кг загальної маси тіла. Режим середнього добового ректального дозування переважно буде становити від 0,01 до 200 мг/кг загальної маси тіла. Режим середнього добового піхового дозування переважно буде становити від 0,01 до 200 мг/кг загальної маси тіла. Режим середнього добового місцевого дозування переважно буде становити від 0,1 до 200 мг, які застосовують один - чотири рази на добу. Трансдермальна концентрація буде переважно такою, яка необхідна для підтримання добової дози від 0,01 до 200 мг/кг. Режим середнього добового дозування інгаляцією переважно буде становити від 0,01 до 100 мг/кг загальної маси тіла.

Звичайно певний початковий і тривалий режим дозування для кожного пацієнта будуть варіювати залежно від природи та важкості стану, визначеного спеціалістом, що встановлює діагноз, активності певної використовуваної сполуки, віку та загального стану пацієнта, часу введення, шляху введення, швидкості виведення препарату з організму, комбінацій речовин тощо. Необхідний спосіб лікування та кількість доз сполуки відповідно до даного винаходу або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру або їх композиції можуть бути встановлені кваліфікованими фахівцями в даній галузі техніки з використанням загальноприйнятого експериментального лікування.

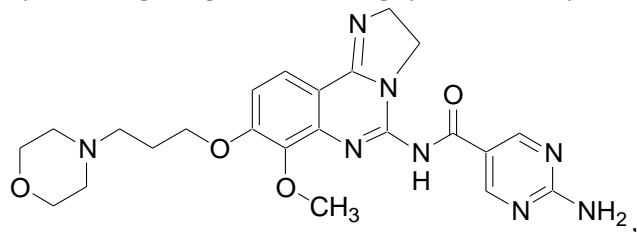
Біомаркери:

Біомаркери, які застосовують для стратифікації пацієнтів представляють собою, наприклад, експресію ізоформ PI3K, BTK й IKK, активацію BCR, активацію розташованого нижче BCR сигнального шляху NFκB, с-Мус, EZH2, для передбачення чутливості й/або стійкості онкологічного хворого до зазначеної сполуки, забезпечуючи таким чином раціонально обґрунтовану синергетичну комбінацію як визначено в даній заявці для подолання стійкості.

Застосовані сполуки

У всьому даному тексті, включаючи у прикладах, які наведені нижче:

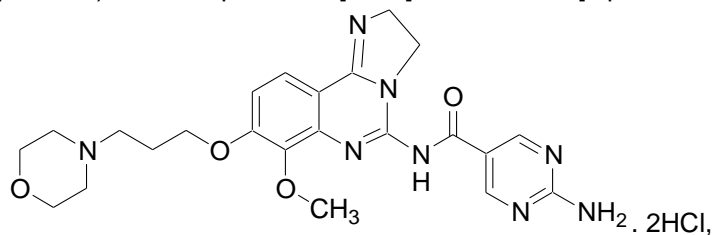
1. "сполука формули I" відноситься до 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксаміду, структури:



(I)

або його сольовату, гідрату або стереоізомеру.

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



(A)

або його сольовату, гідрату або стереоізомеру.

Синтез сполуки А описаний в Європейській патентній заявці № EP 11 161 111.7, і в РСТ заявці № РСТ/EP2012/055600 опублікований під WO 2012/136553, обидві з яких тим самим повністю включена в дану заявку як посилання.

Синтез сполуки А:

- 5 До суспензії сполуки формули I (400 г) у воді (1,1 л) при кімнатній температурі додавали 32 % водний 32 % (водний) розчин хлористоводневої кислоти при перемішуванні, дозованому при кімнатній температурі до суспензії 400 г сполуки формули (I) в 1,1 л води до досягнення значення pH 3-4. Додатково додавали 90 мл води (90 мл) і 32 % соляної кислоти до досягнення значення pH 1,8 – 2,0. Дозували E160 мл етанолу (160 мл) в додану суміш, з подальшим
10 додаванням зародкових кристалів. Після перемішування протягом 30 хвилин, 1740 г додаткового етанолу (2,2 л) дозували протягом 5 годин, додавали в суміш протягом 5 годин, і потім одержану суміш перемішували протягом 1 години. Суспензію фільтрували й залишок промивали спочатку сумішшю 130 г води й 215 г етанолу, потім сумішшю 80 г води й 255 г етанолу, і після цього 320 г чистого етанолу. Осад на фільтрі висушували при 40 °C під
15 вакуумом, одержуючи 457 г продукту (99 % теорії).

Характеристика сполуки А:

Хімічну структуру сполуки А підтверджували з використанням описаних методів структурного аналізу.

- 10 ІЧ і раманівська спектроскопія
Пристрій й умови вимірювання
FT-IR/FT-Раманівський-спектрометр Bruker IFS 66v / Bruker RFS 100
Спектральне розділення $2\text{ см}^{-1} / 2\text{ см}^{-1}$
Число інтерферограм 32 / 64
Діапазон хвильового числа $4000 - 500\text{ см}^{-1} / 3500 - 100\text{ см}^{-1}$
Потужність лазерного випромінювання - / 350 мВт
Приготування зразка гранула KBr / твердий у пробірці

Розподіл характеристичних смуг

Таблиця:

Розподіл характеристичних активних коливань до спектру
з ν \equiv валентні коливання; δ \equiv вигинні коливання; о.о.р. \equiv поза площиною.

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

- 25 ν \equiv валентні коливання; δ \equiv вигинні коливання; о.о.р. \equiv поза площиною
ІЧ спектр наведений на фіг. 7.
Раманівський спектр наведений на фіг. 8.
УФ/Віз спектроскопія
Пристрій та умови вимірювання

- 30 УФ/Віз спектрометр Varian Cary 4
Кювета Quartz, 1 см
Діапазон хвильового числа 200-800 нм
Приготування зразка 4.67 мг / 500 мл води
Смуги 309 нм

Спектр УФ/Віз наведений на фіг. 9.

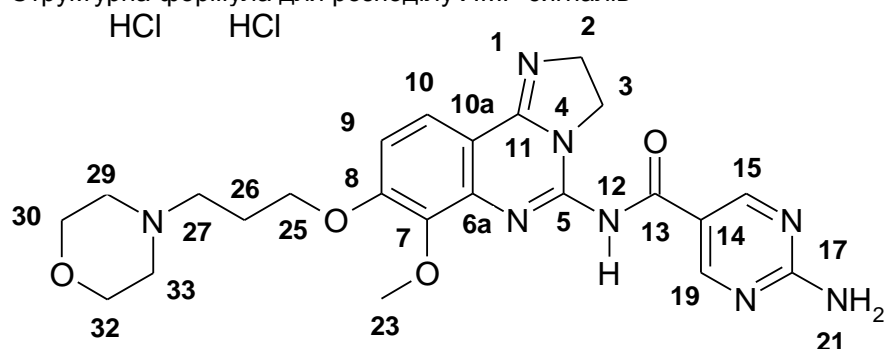
ЯМР спектроскопія

¹H-ЯМР -спектроскопія

Обладнання й експериментальні параметри:

Спектрометр ЯМР	Bruker, модель Avance
Робоча частота	500.13 МГц
Розчинник	Диметилсульфоксид (ДМСО-d ₆)
Внутрішня еталонна сполука	Тетраметилсилан (ТМС)
Концентрація	3.08 мг/мл розчин
Діаметр трубки для зразків	5 мм
Температура	прибл. 25 °С
Методика	Метод перетворень Фур'є
Ширина спектру	20.65 част. на млн.
Вага молодшого розряду	0.079 Гц/Рт
Тривалість імпульсу	4.5 мсек, 30° імпульсний кут відхилення
Час виявлення	6.34 сек
Час релаксації	0.5 сек
Число загасань вільної індукції	32

Структурна формула для розподілу ЯМР сигналів



5

Хімічний зсув, посилення сигналу, відносна величина ядра

Н-атом(и)	Хімічний зсув δ (част. на млн.)	Мультиплетність і константи взаємодії (б)	Кількість ядер Н/молекулу
H-26	2.32	M	2
H-29; H-33	3.11; 3.48	M; M	2; 2
H-30; H-32	3.83; 3.98	M; M	2; 2
H-27	3.29	M	2
-OCH ₃	4.00	S	3
H-25	4.37	T	2
H-2; H-3	4.47; 4.19	T; T	2; 2
H-9	7.39	D	1
NH ₂	7.54	S	2
H-10	8.21	D	1
H-16; H-20	8.97	S	1; 1
HCl	11.1; 12.6	bS; bS	1; 1
H-12	13.4	bS	1

а) Нумерація відноситься до структурної формули для встановлення сигналів ЯМР.

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

T = Триплет M = Мультиплет

Спектр ¹H-ЯМР сполуки А наведений на фіг. 10.

¹³C-ЯМР -спектроскопія

Обладнання й експериментальні параметри:

Спектрометр ЯМР	Bruker, модель Avance
Робоча частота	125.76 МГц
Розчинник	Диметилсульфоксид-d ₆ (DMSO)
Внутрішня еталонна сполука	Тетраметилсилан (TMS)

10

Концентрація	37.2 мг/мл розчин
Діаметр трубки для зразків	5 мм
Температура	прибл. 27 °C
Методика	Метод перетворень Фур'є
Ширина спектру	240.95 част. на млн.
Вага молодшого розряду	0.4624 Гц/Pt
Тривалість імпульсу	11.0 мсек, 90° Імпульсний кут відхилення
Час виявлення	1.08 сек
Час релаксації	4 сек
Число загасань вільної індукції	256

Хімічний зсув, сигнал мультиплетності, відн. кількість ядер:

С-атоми(а)	Хімічний зсув δ (част. на млн.)	Мультиплетність і константи взаємодії (б)	Кількість ядер С/молекулу
C-26	22.73	T	1
C-2; C-3	44.96; 45.65	T; T	1; 1
C-29; C-33	50.84	T	1; 1
C-27	53.01	T	1
OCH ₃	61.24	Q	1
C-30; C-32	63.03	T	1; 1
C-25	66.81	T	1
C-10a	100.79	S	1
C-9	112.17	D	1
C-15	118.16	S	1
C-10	123.86	D	1
C-6a	132.43	S	1
C-7	133.95	S	1
C-5	148.58	S	1
C-11	156.29	S	1
C-8	156.89	S	1
C-16; C-20	160.20	D	1; 1
C-18	164.61	S	1
C=O	175.65	S	1

а) Нумерація відноситься до структурної формули для встановлення сигналів ЯМР.

б) S = Синглет (C) D = Дублет (CH) T = Триплет (CH₂) Q = Квадруплет (CH₃)

Спектри ¹³C-ЯМР сполуки А наведені на фігурах 11 і 12.

Мас-спектрометрія

Параметри пристрою

Мас-спектрометр

Режим іонізації

Розчинник

Waters ZQ

ECl (Електророзпилювальна іонізація)

CH₃CN/H₂O

Інтерпретація спектру

Значення маси (m/z)	Відн. інтенсивність (%)	Утворення іону
481.2	46	(M+H) ⁺
354.1	5	(C ₁₆ H ₁₆ N ₇ O ₃) ⁺
261.7	26	(M+2H+CH ₃ CN) ⁺²
241.2	100	(M+2H) ⁺²

Мас-спектр сполуки А наведений на фіг. 13. Посилання на спектр для відносних інтенсивностей піків.

Елементний аналіз

Елементний аналіз здійснювали за допомогою Bayer Industry Services, Леверкузен, Німеччина.

Результати

5

Елемент	Виміряно [%]	Підраховано [%]	Підраховано включаючи 7.0 % води [%]	Різниця
C	47.5	49.9	46.4	1.1
H	5.7	5.5	5.9	0.2
N	19.1	20.3	18.8	0.3
O	18.1	11.6	17.0	1.1
Cl	11.9	12.8	11.9	0.0
Sum	102.3	100.1	100.0	-

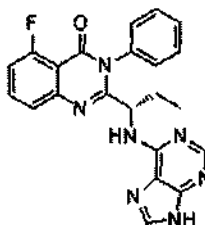
Елементний аналіз є сумісним зі сполукою А з 7 % води.

Додатковий спосіб одержання сполуки "А"

10 До суспензії з 366 г сполуки формули (I) в 1015 г води, додавали 183 г водного розчину хлористоводневої кислоти (32 %) при цьому підтримуючи температуру при 20 °C (+2°) до досягнення рН від 3 до 4. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом більше, ніж 10 хв., фільтрували й осад на фільтрі додатково промивали за допомогою 82 г води. Значення рН фільтрату доводили до рН від 1.8 до 2.0, застосовуючи водний розчин хлористоводневої кислоти (32 %). Суміш перемішували протягом 10 хв. при кімнатній

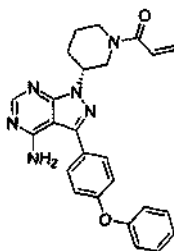
15 температурі, додавали 146 г етанолу (100 %) і додатково перемішували протягом 10 хв. Додавали 1 г зародкових кристалів, з наступним додаванням 1592 г етанолу протягом 5 год. Одержану речовину видаляли шляхом фільтрації, промивали сумішшю вода-етанол і висушували у вакуумі з одержанням 410 г (97 %) сполуки А із чистотою > 99 % відповідно до ВЕРХ.

20 2. "PI3Kδ-селективний інгібітор GS-1101" відноситься до PI3Kδ-селективного інгібітору CAL-101 (GS-1101), що був придбаний у ChemieTec і його структура показана нижче:



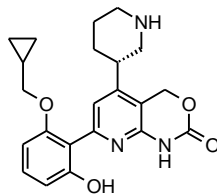
**PI3Kδ-селективний інгібітор
CAL-101 (GS-1101)**

3. "ВТК інгібітор ібрутиніб" відноситься до інгібітору ВТК Ібрутиніб (PCI32765), який був придбаний від енаміну і має наведену нижче структуру:



25

4. "IKK інгібітор BAY Сполука В" являє собою вільну основу (-)-S-енантіомера під Прикладом 2 з РСТ заявки, опублікованої як WO 2003/076447 і має структуру:



ПРИКЛАДИ

Винахід показано за допомогою наступних прикладів, які не призначені для обмеження винаходу будь-яким чином:

5 Мутація й аналіз експресії білка клітинних ліній ДВБКЛ

Таблиця

Генетичні характеристики клітинних ліній ДВБКЛ

Підтип	ABC-ДВБКЛ			GCB-ДВБКЛ				
Мутація	HL-1	TMD-8	OCI-Ly3	OCI-Ly19	SU-DHL-4	SU-DHL-5	SU-DHL-8	SU-DHL-10
CD79	мут	мут	WT	WT	WT	WT	WT	WT
MyD88	мут	WT	мут	WT	WT	WT	WT	WT
CARD11	WT	WT	мут	WT	WT	WT	WT	WT
EZH2	WT	WT	WT	WT	мут	WT	WT	мут
Bcl2	мут	WT	мут	мут	мут	WT	WT	мут
c-Myc	WT	WT	WT	WT	WT	WT	мут	мут

ABC, активована В-клітиноподібна; GCB, зародкова В-клітиноподібна; мут, мутант

10 Приклад 1: на фіг. 1 показані сигнальні шляхи нижче від рецепторів на В-клітинах. (див. посилання 5А)

- СПОЛУКА А показувала 6/6 ЧВ у фолікулярній НХЛ з частковою відповіддю, що спостерігається в кінці циклу 2 у дозах 0.8 мг/кг за винятком в одному випадку, де ЧВ досягло в кінці циклу 4 при 0.6 мг/кг.

15 - На відміну від РІЗКдельта-селективного інгібітору GS-1101 (9/9 ПЗ у пацієнтів з ДВБКЛ), 1/3 СЗ з 39 % зменшенням пухлини спостерігали у пацієнтів з ДВБКЛ.

Приклад 2: на фіг. 2 показана активність СПОЛУКИ А у пацієнтів з НХЛ.

Початкова клінічна ефективність рап-РІЗК інгібітору СПОЛУКИ А при НХЛ (див. посилання 6А) ПЗ, прогресуванні захворювання; ЧВ, частковій відповіді; СЗ, стабілізація захворювання; ДИ, дикий тип для РІЗКА.

20 - СПОЛУКА А показувала 6/6 ЧВ при фолікулярній НХЛ з частковою відповіддю, спостережуваною у кінці циклу в дозах 0.8 мг/кг за винятком в одному випадку, де ЧВ досягло в кінці циклу 4 при 0.6 мг/кг.

- На відміну від РІЗКдельта-селективного інгібітору GS-1101 (9/9 ПЗ у пацієнтів з ДВБКЛ), 1/3 СЗ з 39 % зменшенням пухлини спостерігали у пацієнтів з ДВБКЛ.

25 Приклад 3: на фіг. 3 показана диференційна експресія ізоформ РІЗК, ВТК, і ІКК в клітинних лініях ДВБКЛ

Способи: Статус мутації був одержаний із загальної бази даних. Експресію білка аналізували за допомогою вестерн-блоттингу з антитілами проти РІЗК p110α (#4249, Клітинна передача сигналу); РІЗК p110β (#3011, Клітинна передача сигналу) РІЗК p110γ (#5405, Клітинна передача сигналу), РІЗК p110δ (#ab1678, Abscam), ВТК (#3533, Клітинна передача сигналу), ІККβ (#2370, Клітинна передача сигналу).

Висновки

- Експресія ізоформ РІЗКα, РІЗКβ, і РІЗКγ була схожою у всіх 8 протестованих клітинних лініях ДВБКЛ, у той час як експресія РІЗКδ варіювалась

35 - ІККβ була виражена через всі клітинні лінії ДВБКЛ, у той час як ВТК був виражений селективно.

Приклад 4: Антипроліферативна активність РІЗК, ВТК й інгібіторів ІКК в клітинних лініях ДВБКЛ

40 На фіг. 4 проказаний антипроліферативний профіль інгібітору рап-РІЗК СПОЛУКИ А, РІЗКδ-селективного інгібітору GS-1101, ВТК інгібітору ібрутинібу, й ІКК інгібітору BAY сполуки В в клітинних лініях ДВБКЛ $\ast > 1.0E-05$ (M)

Спосіб: Антипроліферативні ефекти оцінювали за допомогою аналізу 72-h CellTiter-Glo®

(Promega, Cat.#G7573). Коротко, клітини висівали з 250-2000 клітин/лунку 384-лункових мікротитраційних планшетів (залежно від клітинної лінії) в 20 мкл живильного середовища. Для кожної досліджуваної клітинної лінії клітини висівали на окремий планшет, щоб визначити люмінесценцію в моменти часу при $t=0$ годин і $t=72$ годин. Після інкубації протягом ночі при 37 °C, значення люмінесценції для $t=0$ зразків визначали шляхом додавання 20 мкл розчину Cell Titer-Glo на лунку, перенесення планшетів до орбітального струшувача протягом 10 хвилин при кімнатній температурі, і потім зчитування планшетів на Wallac Victor2 1420 Multilabel HTS Counter із застосуванням вікна люмінометра (максимальне виявлення світла вимірюють при 428 нМ). Доза пластины для моменту часу $t=72$ години обробляли сполуками, розведеними в живильному середовищі у кінцевому об'ємі у 30 мкл. Після цього клітини інкубували протягом 72 годин при 37 °C. Значення люмінесценції для зразків $t=72$ визначали шляхом додавання 30 мкл розчину Promega CellTiter-Glo, поміщаючи клітини на струшувач протягом 10 хвилин при кімнатній температурі, і потім зчитуючи люмінесценцію, застосовуючи люмінометр Victor. Для обробки даних, $t=0$ значення віднімають від тих, що визначені для моментів часу $t=72$, для обох, як оброблених, так і необроблених зразків. Відсоток відмінності в люмінесценції між обробленим лікарським засобом і контролями застосовують для визначення відсотка інгібування росту.

Висновки:

Загалом, висока активність інгібіторів PI3K, BTK, і IKK в підгрупі клітинних ліній корелює з високою експресією мішеней.

- Рап-PI3K інгібітор СПОЛУКА А була зокрема активною у клітинах з активованою передачею сигналів BCR (TMD-8 й HBL-1). Він також був ефективним в клітинах ДВБКЛ з активуючим NFκB сигнальним шляхом (HBL-1 й OCI-Ly3), але потрібні більш високі концентрації, щоб досягти повного інгібування росту пухлини (визначено за допомогою IC90), вказуючи, що комбіноване лікування може бути необхідним, щоб викликати зупинення росту пухлини і регресії пухлини

- PI3Kδ-селективний інгібітор GS-1101 був активний тільки у клітинних лініях BCR-мутанту без мутацій, що розташовані нижче. Будь-які мутації BCR, що розташовані нижче приводять до > 100-разового зменшеної активності, по відношенню до значень IC50

- BTK інгібітор ібрутиніб був активний в клітинних лініях BCR-мутанта навіть у присутності активуючого NFκB сигнального шляху (IC50 < 30 нМ). Клітинні лінії без активуючих BCR мутацій показували значно збільшене значення IC50 (>1 μМ) або повну неактивність

- IKKβ інгібітор BAY сполука В був більш активним у ABC-ДВБКЛ у порівнянні з клітинними лініями GCB-ДВБКЛ.

Приклад 5: Ефективність in vivo СПОЛУКИ А й ібрутинібу в TMD-8 ксенотрансплантатній моделі у CB17 мишей з ВКІН (SCID)

Способи: Нелікованих самиць віком 5-6 тижнів CB17.Scid інокулювали за допомогою 10×10^6 TMD-8 пухлинних клітин (супендованих у 50 % матригелю й 50 % середовища) підшкірно у бічну сторону. Тварин рандомізують у групи лікування, коли пухлини досягають площі пухлин у 30-35 мм². Лікування здійснюють, як описано на умовних позначеннях фіг. 5. Площу пухлини й тіла тварин реєструють три рази на тиждень.

Висновки: інгібітор PI3K сполука А досягла гарного інгібування росту пухлини в моделі TMD-8 при лікуванні за допомогою 14 мг/кг кожні 2 дні, досягнувши ІРП (інгібування росту пухлини) в перерахунку на відносну площу пухлини ($_{rel TA}$) в кінці дослідження в 75 %. BTK інгібітор ібрутиніб також показав гарне інгібування росту пухлини в TMD-8 пухлинах при лікуванні за допомогою 20 мг/кг один раз на добу, досягнувши TGI ($_{rel TA}$) у 70 %. Всі лікування були перенесені добре.

В цілому, PI3K інгібітор СПОЛУКА А показує сильну протипухлинну активність в ABC-ДВБКЛ моделі людини TMD-8, порівняну з BTK інгібітором ібрутинібом.

Див. фіг. 5. Ефект СПОЛУКИ А й ібрутинібу на ріст пухлини in vivo. СПОЛУКУ А вводили внутрішньовенно один раз кожні 2 дні (Q2D) при 10 й 14 мг/кг й ібрутиніб вводили перорально при 12 й 20 мг/кг. Ріст пухлин спостерігали шляхом визначення площі пухлини, застосовуючи вимірювання каверномером 3 рази на тиждень. QD, один раз на добу; C3, стандартне відхилення від середнього; TGI, відносне інгібування росту пухлини в порівнянні з контролем (%), площа пухлини в кінці дослідження на 29 день).

Приклад 6: Комбінаційні ефекти інгібітору PI3K з BTK, IKK, й інгібіторами MEK в клітинах ДВБКЛ

Способи:

Комбінаційне дослідження: комбінаційні ефекти оцінювали із застосуванням аналізу комбінаційного індексу ізоболограм. Параметри ефективності були середнім ефектом при 72-годинному аналізі клітинної проліферації. Коротко, клітини поміщали у 384-лунковий планшет з

25 мкл середовища. Через 24 години, 5 мкл експериментального середовища, що містить як сполуку А (D1), так і комбінаційний компонент D2 (Ібрутиніб, BAY Сполука В, або РЕФАМЕТИНІБ (BAY 86-9766 (RDEA-119))), або комбінацію сполуки А плюс D2 у різних співвідношеннях (0.8xD1+0.2xD2, 0.6xD1+0.4xD2, 0.4xD1+0.6xD2, 0.2xD1+0.8xD2, 0.1xD1+0.9xD2) були використані для серійних триразових розведень, щоб створити криві з 7 дозами. Експерименти проводили у трьох примірниках. Картування EC₅₀/IC₅₀ й EC₉₀/IC₉₀ підраховували, застосовуючи комп'ютерну програму Analyze5. Відповідні дози компонентів з D1 й D2 при E(I)C₅₀/ E(I)C₉₀ підраховували й застосовували для побудови ізоболограм. Множинний ефект лікарського засобу був проаналізований, як описано у Chou (див. посилання 7А) й показник адитивності підраховували із застосуванням формули:

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

[D1x] й [D2x] відноситься до концентрації Лікарського засобу 1 й Лікарського засобу 2 при EC₅₀/IC₅₀ або EC₉₀/IC₉₀, відповідно, у комбінації. D1'' й D2'' відносяться до EC₅₀/IC₅₀ або EC₉₀/IC₉₀ значень D1 й D2, відповідно, як єдиного засобу. У цьому аналізі, значення менше ніж 1.0 вказує на синергетичні взаємодії, значення більше ніж 1.0 вказує на антагоністичні взаємодії, і значення близько 1.0 вказує на адитивні взаємодії.

Вестерн-блоттинг: Модуляцію внутрішньоклітинних сигнальних шляхів встановлювали за допомогою вестерн-блоттингу при 24 год. після лікування зазначеними сполуками або як єдиними засобами, або в комбінації. Застосовані в даному дослідженні антитіла представляють собою АКТ (#4685, Клітинна передача сигналу), р-АКТ (#4060, Клітинна передача сигналу), ERK (#4695, Клітинна передача сигналу), р-ERK (#4376, Клітинна передача сигналу), BTK (#3533, Клітинна передача сигналу), р-BTK (#5082, Клітинна передача сигналу), ІкВ α (#4812, Клітинна передача сигналу), р-ІкВ α (#AF4809, R&D), р-ІКК α β (#2078, Клітинна передача сигналу), ІККβ (#2370, Клітинна передача сигналу).

Висновки:

Комбінація інгібітору рап-PI3K сполуки А з BTK інгібітором ібрутиніб:

- о Синергетичний протипухлинний ефект, що спостерігається в пухлинних клітинних лініях, що відповідають на інгібування BTK

- о Антагоністичний ефект, що спостерігали в пухлинних клітинних лініях, стійких до BTK інгібітору

- о Відсутність синергетичних ефектів на повне інгібування росту пухлини в клітинних лініях з активованим NFκB сигнальним шляхом (MyD88 або CARD11 мутація), навіть в присутності активації BCR

- Комбінація з інгібітору рап-PI3K СПОЛУКИ А з інгібітором ІКК BAY Сполукою В:

- о Синергетичний протипухлинний ефект, що спостерігається в ABC-ДВБКЛ клітинах

- о В клітинах GCB-ДВБКЛ, комбінація мала як помірний синергетичний, так і антагоністичний ефекти

- Зворотній зв'язок активацій шляхом інгібування PI3Kδ, BTK, й ІКК:

- о Активація р-ERK за допомогою BTK інгібітору ібрутиніб як в HBL-1, так і в OCI-Ly3 клітинах

- о Активація р-ІКК α /β за допомогою ІКК інгібітору BAY Сполуки В як в HBL-1, так і в OCI-Ly3 клітинах

- о Активація р-ERK за допомогою PI3Kδ інгібітору GS-1101 в HBL-1 клітинах

- Дуже сильна синергетична комбінація з інгібітором MEK РЕФАМЕТИНІБ (BAY 86-9766 (RDEA-119)) була підтверджена в MyD88- й CARD11-мутант OCI-Ly3 ДВБКЛ клітинних лініях

На фіг. 6 показаний комбінаційний ефект інгібітору PI3K сполуки А з BTK інгібітором ібрутиніб або інгібітором ІКК BAY Сполукою В в клітинних лініях ДВБКЛ

На фіг. 6А представлений антипроліферативний ефект був досліджений із застосуванням 72 годинного аналізу CellTiter-Glo®. Отримані результати були проаналізовані, як описано вище (див. посилання 7А). Кожне дослідження комбінацій проводили з 5 різними співвідношеннями концентрацій з 2 сполук і значення IC₅₀ визначали, застосовуючи серію з 7-дозного розведення. Диференційні ефекти комбінацій BTK відносно інгібітору ІКК досліджували додатково шляхом аналізу модуляції сигнальних шляхів із застосуванням вестерн-блоттингу з зазначеними антифосфо- й анти-тотальними білками-мішенями в OCI-Ly3 (Фіг. 6Б) і HBL-1 (Фіг. 6С) клітинах. На фіг 6D показана сильна синергетична комбінація з MEK інгібітором РЕФАМЕТИНІБ (BAY 86-9766 (RDEA-119)) в MyD88- і CARD11-мутантних OCI-Ly3 ДВБКЛ клітинах CI, показник адитивності; NA, неможливо досягти при концентрації 10 мкМ з 2 сполук.

Приклад 7: Фаза II дослідження єдиного засобу СПОЛУКИ ФОРМУЛИ I у пацієнтів з лімфомою 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючою, рефрактерною, індолентною або агресивною лімфомою

У фазі I дослідження за збільшенням дози (Patnaik та ін, ASH 2012) встановлювали

максимально стерпну дозу СПОЛУКИ ФОРМУЛИ І (0.8 мг/кг) і повідомляли про перспективну активність (6/6 ЧВ) при фолікулярній лімфомі. У цьому дослідженні винахідники також досліджували активність і безпечність СПОЛУКИ ФОРМУЛИ І у пацієнтів з підтипами індолентної або агресивної лімфоми, які прогресували після стандартної терапії.

У фазі ІІ цього дослідження, були придатними пацієнти з гістологічно підтвердженою індолентною або агресивною лімфомою рецидивуючою або рефрактерною до ≥ 2 попередніх ліній лікування. Пацієнти отримували СПОЛУКУ формули І у дозі в 0.8 мг/кг шляхом 1 годинної інфузії на добу 1, 8 і 15 протягом 28-денного циклу. Пацієнти продовжували отримувати лікування до прогресування захворювання або неприпустимої токсичності. Відповіді оцінювали кожні два цикли відповідно до критеріїв відповіді для лімфоми (Cheson та ін., JCO 17:1244, 1999) або норм для діагностики й лікування хронічної лімфоцитарної лейкемії (CLL; Hallek та ін., Blood 111:5446-56, 2008).

Результати: Станом на 31 травня 2013, загалом у дослідження було введено 61 пацієнта з лімфомою (27 індолентною і 34 агресивною) і 56 почали піддослідне лікування. Рівним чином пацієнтів розподілили на групи з індолентною та агресивною лімфомою, враховуючи стать (52 % жінок), середній вік (68 років, діапазон 22-90) та етнічну й расову приналежність (76 % кавказці) й їх піддали інтенсивній попередній терапії (середня кількість попередніх терапій: 3; попередньо Ритуксимаб: 84 %; попередньо ASCT: 20 %). Інші характерні ознаки містили запущену стадію ІІІ-ІV в 85 % й В симптоми в 17 %. Були представлені наступні об'єкти: фолікулярна (ФЛ; n=13); ХЛЛ (n=11); маргінальна зона (ЛМЗ; n=3; без повторних запущених стадій); дифузна В-великоклітинна (ДВВКЛ; n=17); мантийноклітинна (МКЛ; n=7); трансформована (n=5); й периферійна Т-клітинна (ПТКЛ; n=4). Під час аналізу пацієнти отримували від 1 до 5 циклів лікування. Об'єктивні відповіді спостерігали за гістологічними підтипами (Таблиця 1 Під час цього проміжного аналізу, середня швидкість відповіді (ШВ) і повна ШВ складала 44 % й 22 % при ФЛ, 83 % й 17 % при МКЛ, й 50 % й 0 % при ПТКЛ, відповідно).

Таблиця 1

Найкраща відповідь підтипом лімфоми у пацієнтів з запущеною хворобою

	ФЛ (n=9)	ХЛЛ (n=9)	ДВВКЛ (n=17)	МКЛ (n=6)	Трансформована (n=5)	ПТКЛ (n=4)
ПВ/ПВн	2	0	0	1	0	0
ЧВ	2	4	2	4	1	2
СЗ	5	4	7	0	2	0
ПЗ	0	1	8	1	2	2

ПВ – повна відповідь; ПВн – непідтверджена ПВ; ЧВ – часткова відповідь; СЗ – стабілізація захворювання; ПЗ – прогресування захворювання

3 ступінь побічних ефектів (ПЕ) був зареєстрований у 49 % пацієнтів, і 4 ступінь ПЕ (повна нейтропенія) мала місце у 15 % пацієнтів. 3/4 ступені ПЕ, що мають місце у ≥ 5 % пацієнтів також охоплювала гіпертензію (31 %), нейтропенія (16 %), гіперглікемія (13 %), діарея (5 %) й стомлюваність (5 %). Гіперглікемія будь-якого ступеню зустрічалась у 47 %. Чотирьом пацієнтам була потрібна інсулінотерапія, але не спостерігалась гіперглікемія 4 стадії. Гіпертензія будь-якого ступеню зустрічалась у 46 % пацієнтів. Вісім пацієнтів потребували антигіпертензивного лікування, але не була підтверджена гіпертензія 4 стадії. Діарея будь-якого ступеню зустрічалась у 25 % випадків. Не було повідомлень про жодний випадок коліту. Були два випадки інтерстиціального пневмоніту, в обох випадках прибігли до застосування кортикостероїдів. Вилучення досліджуваного лікарського засобу у зв'язку з ПЕ відбулося в 10 хворих (16 %), і 4 пацієнтів потребували зниження дози. Сталося чотири смертельні випадки: 1 через прогресуючу хворобу, 1 через гостру дихальну недостатність, 1 через криптококовий менингіт й 1 внаслідок сепсису після початку режиму резервної хіміотерапії.

Висновки: Новий інгібітор РІЗК СПОЛУКА формули І є клінічно дієвою як єдиний засіб і здається має прийнятний профіль токсичності при лімфомі 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючій, рефракторній лімфомі. Попередні результати ефективності є обнадійливими, через те, що активність спостерігали при ФЛ, МКЛ, й ПТКЛ. Попередні результати ефективності обнадіють, перспективним активність спостерігалась в FL, MCL і PTCL. Профіль безпеки був узгоджений з результатами попередніх досліджень.

Висновки

- Всі 4 ізоформи PI3K експресуються в панелі 8 ДВВКЛ клітинних ліній
 - Інгібітор рап-PI3K СПОЛУКА А, PI3Kδ-селективний інгібітор GS-1101, ВТК інгібітор Ібрутиніб й інгібітор IKK ВАУ сполука В показують диференційні профілі антипроліферативної активності

5 о Більш широку й більшу протипухлинну активність спостерігають з інгібітором рап-PI3K СПОЛУКОЮ А у порівнянні з PI3Kδ-селективним інгібітором GS-1101, ВТК інгібітором Ібрутиніб, й IKK інгібітором ВАУ сполукою В

- СПОЛУКА А, введена внутрішньовенно Q2D (Т1/2~1 год. у мишей) при 14 мг/кг показувала помітну протипухлинну активність, порівняну з Ібрутинібом у CD79 мутантної ТМД-8 ДВВКЛ ксенотрансплантатної моделі

10 - Клітинно-специфічний синергетичний ефект спостерігали для СПОЛУКИ А в комбінації з інгібітором IKK, інгібітором ВТК, й інгібітором MEK ВАУ 86-9766

- Потенційні біомаркери слід розглядати як для монотерапії, так і для комбінаційної терапії:

о Експресія мішеней

15 о Активация BCR

о Активация розташованого нижче BCR сигнального шляху NFκB

о с-Мус, EZH2

- Додаткові дослідження можуть виявити більш ефективні комбінаційні компоненти для СПОЛУКИ А

20 Ці дані дають підстави для розробки персоналізованих способів лікування саме для лікування неходжкінської лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ), або периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ).

Отже, як зазначено вище, даний винахід відноситься до застосування біомаркерів, залучених до модифікації експресії ізоформ PI3K, ВТК й IKK, активація BCR, активації розташованого нижче BCR сигнального шляху NFκB, с-Мус, EZH2, для передбачення чутливості й/або стійкості у пацієнта з неходжкінською лімфомою (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючою, рефрактерною, індолентною або агресивною неходжкінською лімфомою (НХЛ), особливо фолікулярною лімфомою (ФЛ), хронічною лімфоцитарною лейкемією (ХЛЛ), лімфомою маргінальної зони (ЛМЗ), дифузною В-великоклітинною лімфомою (ДВВКЛ), мантийноклітинною лімфомою (МКЛ), трансформованою лімфомою (ТЛ), або периферійною Т-клітинною лімфомою (ПТКЛ), до 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінової сполуки, як визначено в даній заявці, таким чином забезпечуючи раціонально-обґрунтовану синергетичну комбінацію як визначено в даній заявці для подолання стійкості.

Згідно з одним варіантом здійснення, даний винахід відноситься до застосування біомаркерів, залучених до модифікації експресії ізоформ PI3K, ВТК й IKK, активації BCR, активації розташованого нижче BCR сигнального шляху NFκB, с-Мус, EZH2, для передбачення чутливості й/або стійкості у пацієнта з неходжкінською лімфомою (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючою, рефрактерною, індолентною або агресивною неходжкінською лімфомою (НХЛ), особливо фолікулярною лімфомою (ФЛ), хронічною лімфоцитарною лейкемією (ХЛЛ), лімфомою маргінальної зони (ЛМЗ), дифузною В-великоклітинною лімфомою (ДВВКЛ), мантийноклітинною лімфомою (МКЛ), трансформованою лімфомою (ТЛ), або периферійною Т-клітинною лімфомою (ПТКЛ), до 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінової сполуки, як визначено в даній заявці, таким чином забезпечуючи раціонально-обґрунтовану синергетичну комбінацію як визначено в даній заявці для подолання стійкості (стратифікація пацієнтів).

Згідно з одним варіантом здійснення, даний винахід відноситься до способу визначення рівня компоненту однієї або більшої кількості експресії ізоформ PI3K, ВТК й IKK, , активації BCR, активації розташованого нижче BCR сигнального шляху NFκB, с-Мус, EZH2.

Отже, як зазначено вище, даний винахід відноситься до комбінацій:

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

55 б) одного або більшої кількості діючих засобів, особливо діючого засобу, вибраного з антиангіогенного, антигіперпроліферативного, протизапального, знеболювального, імунорегулюючого, сечогінного, антиаритмічного, антигіперхолестеринемічного, антидисліпидемічного, антидіабетичного або противірусного засобу, більш конкретно однієї або більшої кількості діючих речовин, вибраних з групи, яка містить:

60 - PI3Kδ-селективний інгібітор GS-1101, ВТК інгібітор Ібрутиніб, IKK інгібітор ВАУ Сполука В, і

РЕФАМЕТИНІБ (BAY 86-9766 (RDEA-119)),

як визначено вище.

У відповідності до окремого варіанту здійснення будь-якого з зазначених вище аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, зазначене злоякісне новоутворення являє собою неходжкінську лімфому (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючу, рефрактерну, індолентну або агресивну неходжкінську лімфому (НХЛ), особливо фолікулярну лімфому (ФЛ), хронічну лімфоцитарну лейкемію (ХЛЛ), лімфому маргінальної зони (ЛМЗ), дифузну В-великоклітинну лімфому (ДВВКЛ), мантийноклітинну лімфому (МКЛ), трансформовану лімфому (ТЛ), або периферійну Т-клітинну лімфому (ПТКЛ).

У відповідності до окремого варіанту здійснення будь-якого з зазначених вище аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, зазначене злоякісне новоутворення являє собою неходжкінську лімфому (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючу, рефрактерну, індолентну або агресивну неходжкінську лімфому (НХЛ).

У відповідності до окремого варіанту здійснення будь-якого з зазначених вище аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, зазначене злоякісне новоутворення являє собою фолікулярну лімфому (ФЛ).

У відповідності до окремого варіанту здійснення будь-якого з зазначених вище аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, зазначене злоякісне новоутворення являє собою хронічну лімфоцитарну лейкемію (ХЛЛ).

У відповідності до окремого варіанту здійснення будь-якого з зазначених вище аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, зазначене злоякісне новоутворення являє собою лімфому маргінальної зони (ЛМЗ).

У відповідності до окремого варіанту здійснення будь-якого з зазначених вище аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, зазначене злоякісне новоутворення являє собою дифузну В-великоклітинну лімфому (ДВВКЛ).

У відповідності до окремого варіанту здійснення будь-якого з зазначених вище аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, зазначене злоякісне новоутворення являє собою мантийноклітинну лімфому (МКЛ).

У відповідності до окремого варіанту здійснення будь-якого з зазначених вище аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, зазначене злоякісне новоутворення являє собою трансформовану лімфому (ТЛ).

У відповідності до окремого варіанту здійснення будь-якого з зазначених вище аспектів, або їх варіантів здійснення, даного винаходу, зазначене злоякісне новоутворення являє собою периферійну Т-клітинну лімфому (ПТКЛ).

Перелік процитованих літературних джерел:

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

2. Ali, I. U.; Schriml, L. M.; Dean, M. Mutational spectra of PTEN/MMAC1 gene: a tumor suppressor with lipid phosphatase activity. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999, 91, 1922-1932.

3. Bachman, K. E.; Argani, P.; Samuels, Y.; Silliman, N.; Ptak, J.; Szabo, S.; Konishi, H.; Karakas, B.; Blair, B. G.; Lin, C.; Peters, B. A.; Velculescu, V. E.; Park, B. H. The PIK3CA gene is mutated with high frequency in human breast cancers. *Cancer Biol. Therap.* 2004, 3, 772-775.

4. Bader, A. G.; Kang, S.; Vogt, P. K. Cancer-specific mutations in PIK3CA are oncogenic in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006, 103, 1475-1479.

5. Barthwal, M. K.; Sathyanarayana, P.; Kundu, C. N.; Rana, B.; Pradeep, A.; Sharma, C.; Woodgett, J. R.; Rana, A. Negative Regulation of Mixed Lineage Kinase 3 by Protein Kinase B/AKT Leads to Cell Survival. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 3897-3902.

6. Bénistant, C.; Chapuis, H.; Roche, S. A specific function for phosphatidylinositol 3-kinase a (p85a-p110a) in cell survival and for phosphatidylinositol 3-kinase b (p85a-p110b) in de novo DNA synthesis of human colon carcinoma cells. *Oncogene* 2000, 19, 5083-5090.

7. Broderick, D. K.; Di, C.; Parrett, T. J.; Samuels, Y. R.; Cummins, J. M.; McLendon, R. E.; Fults, D. W.; Velculescu, V. E.; Bigner, D. D.; Yan, H. Mutations of PIK3CA in anaplastic oligodendrogliomas, high-grade astrocytomas, and medulloblastomas. *Cancer Res.* 2004, 64, 5048-5050.

8. Brown, R. A.; Shepherd, P. R. Growth factor regulation of the novel class II phosphoinositide 3-kinases. *Biochem. Soc. Trans.* 2001, 29, 535-537.

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

10. Byun, D.-S.; Cho, K.; Ryu, B.-K.; Lee, M.-G.; Park, J.-I.; Chae, K.-S.; Kim, H.-J.; Chi, S.-G.

Frequent monoallelic deletion of PTEN and its reciprocal association with PIK3CA amplification in gastric carcinoma. *Int. J. Cancer* 2003, 104, 318-327.

11. Campbell, I. G.; Russell, S. E.; Choong, D. Y. H.; Montgomery, K. G.; Ciavarella, M. L.; Hooi, C. S. F.; Cristiano, B. E.; Pearson, R. B.; Phillips, W. A. Mutation of the PIK3CA gene in ovarian and breast cancer. *Cancer Res.* 2004, 64, 7678-7681.

12. Cardone, M. H.; Roy, N.; Stennicke, H. R.; Salvesen, G. S.; Franke, T. F.; Stanbridge, E.; Frisch, S.; Reed, J. C. Regulation of cell death protease caspase-9 by phosphorylation. *Science* 1998, 282, 1318-1321.

13. Chen, Y. L.; Law, P.-Y.; Loh, H. H. Inhibition of PI3K/Akt signaling: An emerging paradigm for targeted cancer therapy. *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents* 2005, 5, 575-589.

14. Ciechomska, I.; Pyrzynska, B.; Kazmierczak, P.; Kaminska, B. Inhibition of Akt kinase signaling and activation of Forkhead are indispensable for up-regulation of FasL expression in apoptosis of glioma cells. *Oncogene* 2003, 22, 7617-7627.

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

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

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

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

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

23. Figueroa, C.; Tarras, S.; Taylor, J.; Vojtek, A. B. Akt2 negatively regulates assembly of the POSH-MLK-JNK signaling complex. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 47922-47927.

24. Fleming, I. N.; Gray, A.; Downes, C. P. Regulation of the Rac1-specific exchange factor tiam1 involves both phosphoinositide 3-kinase-dependent and-independent components. *Biochem. J.* 2000, 351, 173-182.

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

26. Gallia, G. L.; Rand, V.; Siu, I. M.; Eberhart, C. G.; James, C. D.; Marie, S. K. N.; Oba-Shinjo, S. M.; Carlotti, C. G.; Caballero, O. L.; Simpson, A. J. G.; Brock, M. V.; Massion, P. P.; Carson, B. S., Sr.; Riggins, G. J. PIK3CA gene mutations in pediatric and adult glioblastoma multiforme. *Mol. Cancer Res.* 2006, 4, 709-714.

27. Gershtein, E. S.; Shatskaya, V. A.; Ermilova, V. D.; Kushlinsky, N. E.; Krasil'nikov, M. A. Phosphatidylinositol 3-kinase expression in human breast cancer. *Clin. Chim. Acta* 1999, 287, 59-67.

28. Gottschalk, A. R.; Doan, A.; Nakamura, J. L.; Stokoe, D.; Haas-Kogan, D. A. Inhibition of phosphatidylinositol-3-kinase causes increased sensitivity to radiation through a PKB-dependent mechanism. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005, 63, 1221-1227.

29. Gupta, A. K.; Cerniglia, G. J.; Mick, R.; Ahmed, M. S.; Bakanauskas, V. J.; Muschel, R. J.; McKenna, W. G. Radiation sensitization of human cancer cells in vivo by inhibiting the activity of PI3K using LY294002. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003, 56, 846-853.

30. Haas-Kogan, D.; Shalev, N.; Wong, M.; Mills, G.; Yount, G.; Stokoe, D. Protein kinase B (PKB/Akt) activity is elevated in glioblastoma cells due to mutation of the tumor suppressor PTEN/MMAC. *Curr. Biol.* 1998, 8, 1195-1198.

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

32. Hennessy, B. T.; Smith, D. L.; Ram, P. T.; Lu, Y.; Mills, G. B. Exploiting the PI3K/AKT Pathway for Cancer Drug Discovery. *Nat. Rev. Drug Disc.* 2005, 4, 988-1004.

33. Hodgkinson, C. P.; Sale, E. M.; Sale, G. J. Characterization of PDK2 activity against Protein Kinase B gamma. *Biochemistry* 2002, 41, 10351-10359.

34. Hresko, R. C.; Murata, H.; Mueckler, M. Phosphoinositide-dependent Kinase-2 is a distinct

protein kinase enriched in a novel cytoskeletal fraction associated with adipocyte plasma membranes. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 21615-21622.

35. Huang, C.; Ma, W.-Y.; Dong, Z. Requirement for phosphatidylinositol 3-kinase in epidermal growth factor-induced AP-1 transactivation and transformation in JB6 P+cells. *Mol. Cell. Biol.* 1996, 16, 6427-6435.

36. Hupp, T. R.; Lane, D. P.; Ball, K. L. Strategies for manipulating the p53 pathway in the treatment of human cancer. *Biochem. J.* 2000, 352, 1-17.

37. Ihle, N. T.; Williams, R.; Chow, S.; Chew, W.; Berggren, M. I.; Paine-Murrieta, G.; Minion, D. J.; Halter, R. J.; Wipf, P.; Abraham, R.; Kirkpatrick, L.; Powis, G. Molecular pharmacology and antitumor activity of PX-866, a novel inhibitor of phosphoinositide-3-kinase signaling. *Mol. Cancer Therap.* 2004, 3, 763-772.

38. Ikenoue, T.; Kanai, F.; Hikiba, Y.; Obata, T.; Tanaka, Y.; Imamura, J.; Ohta, M.; Jazag, A.; Guleng, B.; Tateishi, K.; Asaoka, Y.; Matsumura, M.; Kawabe, T.; Omata, M. Functional analysis of PIK3CA gene mutations in human colorectal cancer. *Cancer Res.* 2005, 65, 4562-4567.

39. Ishii, N.; Maier, D.; Merlo, A.; Tada, M.; Sawamura, Y.; Diserens, A.-C.; Van Meir, E. G. Frequent co-alterations of TP53, p16/CDKN2A, p14ARF, PTEN tumor suppressor genes in human glioma cell lines. *Brain Pathol.* 1999, 9, 469-479.

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

41. Janssen, J. W. G.; Schleithoff, L.; Bartram, C. R.; Schulz, A. S. An oncogenic fusion product of the phosphatidylinositol 3-kinase p85b subunit and HUMORF8, a putative deubiquitinating enzyme. *Oncogene* 1998, 16, 1767-1772.

42. Jimenez, C.; Jones, D. R.; Rodriguez-Viciana, P.; Gonzalez-Garcia, A.; Leonardo, E.; Wennstrom, S.; Von Kobbe, C.; Toran, J. L.; R-Borlado, L.; Calvo, V.; Copin, S. G.; Albar, J. P.; Gaspar, M. L.; Diez, E.; Marcos, M. A. R.; Downward, J.; Martinez-A, C.; Merida, I.; Carrera, A. C. Identification and characterization of a new oncogene derived from the regulatory subunit of phosphoinositide 3-kinase. *EMBO J.* 1998, 17, 743-753.

43. Jucker, M.; Sudel, K.; Horn, S.; Sickel, M.; Wegner, W.; Fiedler, W.; Feldman, R. A. Expression of a mutated form of the p85a regulatory subunit of phosphatidylinositol 3-kinase in a Hodgkin's lymphoma-derived cell line (CO). *Leukemia* 2002, 16, 894-901.

44. Kang, S.; Bader, A. G.; Vogt, P. K. Phosphatidylinositol 3-kinase mutations identified in human cancer are oncogenic. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2005, 102, 802-807.

45. Kang, S.; Denley, A.; Vanhaesebroeck, B.; Vogt, P. K. Oncogenic transformation induced by the p110b, -g, and -d isoforms of class I phosphoinositide 3-kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006, 103, 1289-1294.

46. Katso, R.; Okkenhaug, K.; Ahmadi, K.; White, S.; Timms, J.; Waterfield, M. D. Cellular function of phosphoinositide 3-kinases: implications for development, immunity, homeostasis, and cancer. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2001, 17, 615-675.

47. Kim, A. H.; Khursigara, G.; Sun, X.; Franke, T. F.; Chao, M. V. Akt phosphorylates and negatively regulates apoptosis signal-regulating kinase 1. *Mol. Cell. Biol.* 2001, 21, 893-901.

48. Kim, D.; Dan, H. C.; Park, S.; Yang, L.; Liu, Q.; Kaneko, S.; Ning, J.; He, L.; Yang, H.; Sun, M.; Nicosia, S. V.; Cheng, J. Q. AKT/PKB signaling mechanisms in cancer and chemoresistance. *Front. Biosci.* 2005, 10, 975-987.

49. Klippel, A.; Kavanaugh, W. M.; Pot, D.; Williams, L. T. A specific product of phosphatidylinositol 3-kinase directly activates the protein kinase Akt through its pleckstrin homology domain. *Mol. Cell. Biol.* 1997, 17, 338-44.

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

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

55. Levine, D. A.; Bogomolny, F.; Yee, C. J.; Lash, A.; Barakat, R. R.; Borgen, P. I.; Boyd, J. Frequent Mutation of the PIK3CA Gene in Ovarian and Breast Cancers. *Clin. Cancer Res.* 2005, 11,

2875-2878.

56. Li, J.; Yen, C.; Liaw, D.; Podsypanina, K.; Bose, S.; Wang, S. I.; Puc, J.; Miliaresis, C.; Rodgers, L.; McCombie, R.; Bigner, S. H.; Giovanella, B. C.; Ittmann, M.; Tycko, B.; Hibshoosh, H.; Wigler, M. H.; Parsons, R. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human

5 brain, breast, and prostate cancer. *Science* 1997, 275, 1943-1947.

57. Li, V. S. W.; Wong, C. W.; Chan, T. L.; Chan, A. S. W.; Zhao, W.; Chu, K.-M.; So, S.; Chen, X.;

Yuen, S. T.; Leung, S. Y. Mutations of PIK3CA in gastric adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2005, 5, 29.

58. Liao, Y.; Hung, M.-C. Regulation of the activity of p38 mitogen-activated protein kinase by Akt in cancer and adenoviral protein E1A-mediated sensitization to apoptosis. *Mol. Cell. Biol.* 2003, 23, 6836-6848.

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

60. Ma, Y.-Y.; Wei, S.-J.; Lin, Y.-C.; Lung, J.-C.; Chang, T.-C.; Whang-Peng, J.; Liu, J. M.; Yang, D.-M.; Yang, W. K.; Shen, C.-Y. PIK3CA as an oncogene in cervical cancer. *Oncogene* 2000, 19, 2739-2744.

61. Mayo, L. D.; Dixon, J. E.; Durden, D. L.; Tonks, N. K.; Donner, D. B. PTEN protects p53 from Mdm2 and sensitizes cancer cells to chemotherapy. *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 5484-5489.

62. Momand, J.; Wu, H.-H.; Dasgupta, G. MDM2-master regulator of the p53 tumor suppressor protein. *Gene* 2000, 242, 15-29.

63. Motti, M. L.; De Marco, C.; Califano, D.; Fusco, A.; Viglietto, G. Akt-dependent T198 phosphorylation of cyclin-dependent kinase inhibitor p27kip1 in breast cancer. *Cell Cycle* 2004, 3, 1074-1080.

64. Myers, M. P.; Pass, I.; Batty, I. H.; Van Der Kaay, J.; Stolarov, J. P.; Hemmings, B. A.; Wigler, M. H.; Downes, C. P.; Tonks, N. K. The lipid phosphatase activity of PTEN is critical for its tumor suppressor function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1998, 95, 13513-13518.

65. Nagata, Y.; Lan, K.-H.; Zhou, X.; Tan, M.; Esteva, F. J.; Sahin, A. A.; Klos, K. S.; Li, P.; Monia, B. P.; Nguyen, N. T.; Hortobagyi, G. N.; Hung, M.-C.; Yu, D. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell* 2004, 6, 117-127.

66. Naito, A. T.; Akazawa, H.; Takano, H.; Minamino, T.; Nagai, T.; Aburatani, H.; Komuro, I. Phosphatidylinositol 3-Kinase-Akt Pathway Plays a Critical Role in Early Cardiomyogenesis by Regulating Canonical Wnt Signaling. *Circ. Res.* 2005, 97, 144-151.

67. Oda, K.; Stokoe, D.; Taketani, Y.; McCormick, F. High Frequency of Coexistent Mutations of PIK3CA and PTEN Genes in Endometrial Carcinoma. *Cancer Res.* 2005, 65, 10669-10673.

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

69. Olson, J. M.; Hallahan, A. R. p38 MAP kinase: a convergence point in cancer therapy. *Trends Mol. Med.* 2004, 10, 125-129.

70. Osaki, M.; Oshimura, M.; Ito, H. PI3K-Akt pathway: Its functions and alterations in human cancer. *Apoptosis* 2004, 9, 667-676.

71. Pastorino, J. G.; Tafani, M.; Farber, J. L. Tumor necrosis factor induces phosphorylation and translocation of BAD through a phosphatidylinositide-3-OH kinase-dependent pathway. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 19411-19416.

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

73. Phillips, W. A.; St. Clair, F.; Munday, A. D.; Thomas, R. J. S.; Mitchell, C. A. Increased levels of phosphatidylinositol 3-kinase activity in colorectal tumors. *Cancer* 1998, 83, 41-47.

74. Philp, A. J.; Campbell, I. G.; Leet, C.; Vincan, E.; Rockman, S. P.; Whitehead, R. H.; Thomas, R. J. S.; Phillips, W. A. The phosphatidylinositol 3'-kinase p85a gene is an oncogene in human ovarian and colon tumors. *Cancer Res.* 2001, 61, 7426-7429.

75. Powis, G.; Bonjouklian, R.; Berggren, M. M.; Gallegos, A.; Abraham, R.; Ashendel, C.; Zalkow, L.; Matter, W. F.; Dodge, J. Wortmannin, a potent and selective inhibitor of phosphatidylinositol-3-kinase. *Cancer Res.* 1994, 54, 2419-23.

76. Pu, P.; Kang, C.; Zhang, Z.; Liu, X.; Jiang, H. Downregulation of PIK3CB by siRNA suppresses malignant glioma cell growth in vitro and in vivo. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2006, 5, 271-280.

77. Rahimi, N.; Tremblay, E.; Elliott, B. Phosphatidylinositol 3-kinase activity is required for hepatocyte growth factor-induced mitogenic signals in epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 1996, 271,

24850-24855.

78. Roche, S.; Downward, J.; Raynal, P.; Courtneidge, S. A. A function for phosphatidylinositol 3-kinase b (p85a-p110b) in fibroblasts during mitogenesis: requirement for insulin-and lysophosphatidic acid-mediated signal transduction. *Mol. Cell. Biol.* 1998, 18, 7119-7129.

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

80. Romashkova, J. A.; Makarov, S. S. Nf-kB is a target of Akt in anti-apoptotic PDGF signaling. *Nature* 1999, 401, 86-90.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

91. Shekar, S. C.; Wu, H.; Fu, Z.; Yip, S.-C.; Nagajyothi; Cahill, S. M.; Girvin, M. E.; Backer, J. M. Mechanism of Constitutive Phosphoinositide 3-Kinase Activation by Oncogenic Mutants of the p85 Regulatory Subunit. *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 27850-27855.

92. Stahl, J. M.; Cheung, M.; Sharma, A.; Trivedi, N. R.; Shanmugam, S.; Robertson, G. P. Loss of PTEN Promotes Tumor Development in Malignant Melanoma. *Cancer Res.* 2003, 63, 2881-2890.

93. Stambolic, V.; Suzuki, A.; De La Pompa, J. L.; Brothers, G. M.; Mirtsos, C.; Sasaki, T.; Ruland, J.; Penninger, J. M.; Siderovski, D. P.; Mak, T. W. Negative regulation of PKB/Akt-Dependent cell survival by the tumor suppressor PTEN. *Cell* 1998, 95, 29-39.

94. Stauffer, F.; Holzer, P.; Garcia-Echeverria, C. Blocking the PI3K/PKB pathway in tumor cells. *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents* 2005, 5, 449-462.

95. Steck, P. A.; Pershouse, M. A.; Jasser, S. A.; Yung, W. K. A.; Lin, H.; Ligon, A. H.; Langford, L. A.; Baumgard, M. L.; Hattier, T.; Davis, T.; Frye, C.; Hu, R.; Swedlund, B.; Teng, D. H. F.; Tavtigian, S. V. Identification of a candidate tumor suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nat. Genet.* 1997, 15, 356-362.

96. Stein, R. C.; Waterfield, M. D. PI3-kinase inhibition: a target for drug development? *Mol. Med. Today* 2000, 6, 347-358.

97. Stephens, L.; Williams, R.; Hawkins, P. Phosphoinositide 3-kinases as drug targets in cancer. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2005, 5, 357-365.

98. Su, J. D.; Mayo, L. D.; Donner, D. B.; Durden, D. L. PTEN and Phosphatidylinositol 3'-Kinase Inhibitors Up-Regulate p53 and Block Tumor-induced Angiogenesis: Evidence for an Effect on the Tumor and Endothelial Compartment. *Cancer Res.* 2003, 63, 3585-3592.

99. Tanaka, M.; Grossman, H. B. In vivo gene therapy of human bladder cancer with PTEN

suppresses tumor growth, downregulates phosphorylated Akt, and increases sensitivity to doxorubicin. *Gene Ther.* 2003, 10, 1636-1642.

100. Tang, E. D.; Nunez, G.; Barr, F. G.; Guan, K.-L. Negative regulation of the forkhead transcription factor FKHR by Akt. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 16741-16746.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

114. Yap, D. B.; Hsieh, J. K.; Lu, X. Mdm2 inhibits the apoptotic function of p53 mainly by targeting it for degradation. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 37296-302.

115. Yuan, Z.-q.; Feldman, R. I.; Sussman, G. E.; Coppola, D.; Nicosia, S. V.; Cheng, J. Q. AKT2 Inhibition of Cisplatin-induced JNK/p38 and Bax Activation by Phosphorylation of ASK1: Implication of AKT2 in Chemoresistance. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 23432-23440.

116. Zhao, H.; Dupont, J.; Yakar, S.; Karas, M.; LeRoith, D. PTEN inhibits cell proliferation and induces apoptosis by downregulating cell surface IGF-IR expression in prostate cancer cells. *Oncogene* 2004, 23, 786-794.

117. Zhao, J. J.; Cheng, H.; Jia, S.; Wang, L.; Gjoerup, O. V.; Mikami, A.; Roberts, T. M. The p110a isoform of PI3K is essential for proper growth factor signaling and oncogenic transformation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006, 103, 16296-300.

118. Zhou, B. P.; Liao, Y.; Xia, W.; Spohn, B.; Lee, M.-H.; Hung, M.-C. Cytoplasmic localization of p21Cip1/WAF1 by Akt-induced phosphorylation in HER-2/neu-overexpressing cells. *Nat. Cell Biol.* 2001, 3, 245-252.

Перелік процитованих літературних джерел:

1A. Kenkre VP, Kahl BS. *Curr Hematol Malign Rep* 2012; 7: 216-220

2A. Iyengar S et al. *Blood* 2013; [Epub ahead of print]

3A. Liu N et al. Poster 4476 presented at the 101st Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Washington DC, USA, April 17-21, 2010

4A. Ziegelbauer K et al. *Br J Pharmacol* 2005; 145: 178-192

5A. Puri KD, Gold MR. *Front Immunol* 2012; 3: 256

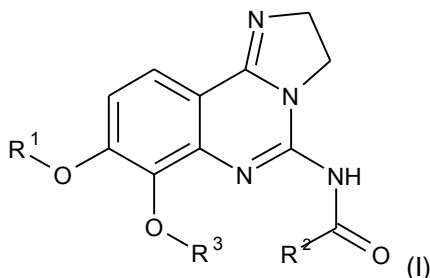
6A. Patnaik A et al. Poster 3704 presented at the 54th ASH Annual meeting and exposition, Atlanta, Georgia, USA, December 8-11, 2012

7A. Chou TC. *Pharmacol Rev* 2006; 58: 621-681

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Застосування комбінації:

а) 2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолінової сполуки загальної формули:



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

R^1 являє собою $-(CH_2)_n-(CHR^4)-(CH_2)_m-N(R^5)(R^5)$;

R^2 являє собою гетероарил, необов'язково заміщений за допомогою 1, 2 або 3 груп R^6 ;

R^3 являє собою алкіл або циклоалкіл;

R^4 являє собою водень, гідрокси або алкокси;

R^5 і R^5 можуть бути однаковими або різними і незалежно означають водень, алкіл, циклоалкіл, алкіл або алкоксил, або R^5 і R^5 можуть бути взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, щоб утворити 3-7-членне азотовмісне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить щонайменше один додатковий гетероатом, вибраний з кисню, азоту або сірки, і яке необов'язково може бути заміщене за допомогою 1 або більшої кількості груп R^6 , або R^4 і R^5 можуть бути взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, щоб утворити 5-6-членне азотовмісне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить 1 або більшу кількість атомів азоту, кисню або сірки, і яке необов'язково може бути заміщене за допомогою 1 або більшої кількості груп R^6 ;

у кожному випадку R^6 може бути однаковим або відрізнятися і незалежно означає галоген, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклічне кільце, гетероцикліалкіл, алкіл- OR^7 , алкіл- SR^7 , алкіл- $N(R^7)(R^7)$, алкіл- COR^7 , -CN, - $COOR^7$, - $CON(R^7)(R^7)$, - OR^7 , - SR^7 , - $N(R^7)(R^7)$ або - NR^7COR^7 , кожний з яких необов'язково може бути заміщений за допомогою 1 або більшої кількості груп R^8 ;

у кожному випадку R^6 може бути однаковим або відрізнятися і незалежно означає алкіл, циклоалкіл, алкіл або алкіл- OR^7 ;

у кожному випадку R^7 і R^7 можуть бути однаковим або відрізнятися і незалежно означають водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, циклоалкеніл, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероциклічне кільце, гетероцикліалкіл або гетероарилалкіл;

у кожному випадку R^8 незалежно означає нітро, гідрокси, ціано, форміл, ацетил, галоген, аміно, алкіл, алкокси, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, циклоалкеніл, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероциклічне кільце, гетероцикліалкіл або гетероарилалкіл;

n означає ціле число від 1 до 4 і m означає ціле число від 0 до 4 за умови, що, коли R^4 і R^5 взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 3-7-членне азотовмісне кільце, $n+m \leq 4$;

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

i

б) одного або більшої кількості додаткових діючих засобів, вибраних з групи, яка містить: PI3Kδ-селективний інгібітор GS-1101, BTK інгібітор ібрутиніб, IKK інгібітор BAY Сполука В і РЕФАМЕТИНІБ (BAY 86-9766 (RDEA-119)),

або фармацевтичної композиції, яка містить таку комбінацію,

для лікування або профілактики неходжкінської лімфоми (НХЛ), зокрема 1-ї лінії, 2-ї лінії, рецидивуючої, рефрактерної, індолентної або агресивної неходжкінської лімфоми (НХЛ), особливо фолікулярної лімфоми (ФЛ), хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВБКЛ), мантийноклітинної лімфоми (МКЛ), трансформованої лімфоми (ТЛ) або периферійної Т-клітинної лімфоми (ПТКЛ).

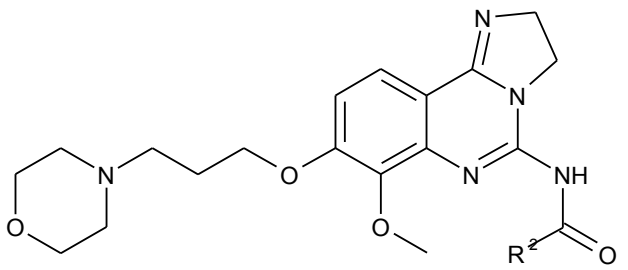
2. Застосування за п. 1, причому в зазначеній сполуці формули (I) R^4 означає гідрокси.

3. Застосування за п. 1, причому в зазначеній сполуці формули (I) R^4 і R^5 взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-6-членне азотовмісне гетероциклічне кільце, яке

необов'язково містить 1 або більше атомів азоту, кисню або сірки і яке необов'язково може бути заміщене за допомогою 1 або більшої кількості груп R⁶.

4. Застосування за п. 1, причому в зазначеній сполуці формули (I) R² означає піридин, піридазин, піримідин, піразин, пірол, оксазол, тіазол, фуран або тіофен, необов'язково заміщений за допомогою 1, 2 або 3 груп R⁶.

5. Застосування за п. 1, причому зазначена сполука формули (I) має формулу:



6. Застосування за п. 5, причому в зазначеній сполуці формули (I) R² означає піридин, піридазин, піримідин, піразин, пірол, оксазол, тіазол, фуран або тіофен, необов'язково заміщений за допомогою 1, 2 або 3 груп R⁶.

7. Застосування за п. 1, де зазначена сполука формули (I) являє собою:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

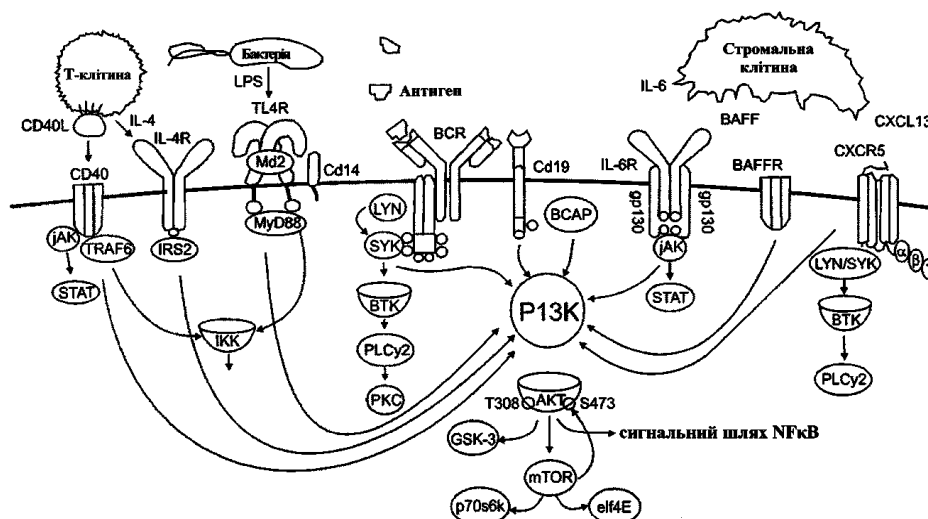
N-(8-{2-[4-(циклобутилметил)морфолін-2-іл]етокси}-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;

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

- N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-6-піперазин-1-ілнікотинамід гідрохлорид;
 6-[(3S)-3-амінопіролідін-1-іл]-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід гідрохлорид гідрат;
 5 6-[(3R)-3-амінопіролідін-1-іл]-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід гідрохлорид;
 6-[(4-фторбензил)аміно]-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 6-[(2-фурилметил)аміно]-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 10 6-[(2-метоксіетил)аміно]-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо [1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-6-(1H-пірол-1-іл)нікотинамід;
 15 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-6-морфолін-4-ілнікотинамід;
 N-{7-метокси-8-[3-(метиламіно)пропокси]-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 6-[(2,2-диметилпропаноїл)аміно]-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 20 6-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-6-(2,2,2-трифторетокси)нікотинамід;
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-6-
 25 (трифторметил)нікотинамід;
 6-(ізобутириламіно)-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 N-{7-метокси-8-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропокси]-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл}нікотинамід;
 30 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-2-[[(метиламіно)карбоніл]аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксамід;
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-6-[[(метиламіно)карбоніл]аміно]нікотинамід;
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-2-
 35 (метиламіно)-1,3-тіазол-4-карбоксамід;
 N-[7-метокси-8-(2-морфолін-4-ілетокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 N-{8-[2-(диметиламіно)етокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-2,4-диметил-1,3-тіазол-5-карбоксамід;
 N-{8-[2-(диметиламіно)етокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-6-
 40 метилнікотинамід;
 6-[[(ізопропіламіно)карбоніл]аміно]-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-6-піролідін-1-ілнікотинамід;
 45 6-(диметиламіно)-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 N-[7-метокси-8-(3-піперидин-1-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 N-[7-метокси-8-(2-піролідін-1-ілетокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 N-[7-метокси-8-(2-піперидин-1-ілетокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 50 6-[[(етиламіно)карбоніл]аміно]-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 6-фтор-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-1,3-
 55 оксазол-4-карбоксамід;
 2-(етиламіно)-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо [1,2-с]хіназолін-5-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксамід;
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піразин-2-карбоксамід;
 60 N-[8-(2-аміноетокси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;

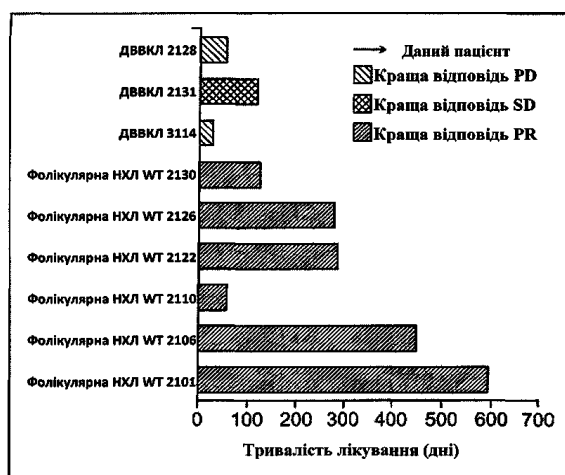
- 6-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]ізонікотинамід;
 N-{8-[3-(діетиламіно)пропокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл}нікотинамід;
 5 N-{8-[2-(діізопропіламіно)етокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл}нікотинамід;
 N-{8-[2-(діетиламіно)етокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл}нікотинамід;
 N-{8-[3-(диметиламіно)пропокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл}нікотинамід;
 N-{8-[2-(диметиламіно)етокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл}нікотинамід;
 10 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-2-(метиламіно)піримідин-5-карбоксамід;
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксамід;
 N-[8-(3-амінопропокси)-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід трифторацетат;
 15 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]тіофен-2-карбоксамід;
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-2,4-диметил-1,3-тіазол-5-карбоксамід;
 2-метокси-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксамід;
 20 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-3-фурамід;
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]тіофен-3-карбоксамід;
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-2-метил-1,3-тіазол-4-карбоксамід;
 25 6-метокси-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 5-метокси-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 30 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-6-метилнікотинамід;
 6-(ацетиламіно)-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 35 переважно,
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-6-метилнікотинамід;
 5-метокси-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 40 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-2,4-диметил-1,3-тіазол-5-карбоксамід;
 N-{8-[2-(диметиламіно)етокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл}нікотинамід;
 N-{8-[3-(диметиламіно)пропокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл}нікотинамід;
 45 6-{{(ізопропіламіно)карбоніл}аміно}-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 N-{8-[2-(диметиламіно)етокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]-2,4-диметил-1,3-тіазол-5-карбоксамід;
 N-[7-метокси-8-(2-морфолін-4-ілетокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]нікотинамід;
 50 rel-6-аміно-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]пропокси}-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)нікотинамід;
 rel-2-аміно-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]пропокси}-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піримідин-5-карбоксамід;
 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксамід;
 55 N-{8-[2-(диметиламіно)етокси]-7-метокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл}піримідин-5-карбоксамід;
 N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксамід;
 60 або їх фізіологічно прийнятну сіль, сольват, гідрат або стереоізомер.

8. Застосування за п. 1, де зазначена сполука формули (I) являє собою 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксамід.
9. Застосування за п. 1, де зазначена сполука формули (I) являє собою дигідрохлорид 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксаміду.
10. Застосування за будь-яким з пп. від 1 до 9, де зазначений додатковий діючий засіб являє собою PI3Kδ-селективний інгібітор GS-1101.
11. Застосування за будь-яким з пп. від 1 до 9, де зазначений додатковий діючий засіб являє собою ВТК інгібітор ібрутиніб.
12. Застосування за п. 11, де зазначена сполука формули (I) являє собою 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксамід і зазначений додатковий діючий засіб являє собою ВТК інгібітор ібрутиніб.
13. Застосування за п. 11, де зазначена сполука формули (I) являє собою дигідрохлорид 2-аміно-N-[7-метокси-8-(3-морфолін-4-ілпропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл]піримідин-5-карбоксаміду і зазначений додатковий діючий засіб являє собою ВТК інгібітор ібрутиніб.
14. Застосування за будь-яким з пп. від 1 до 9, де зазначений додатковий діючий засіб являє собою IKK інгібітор BAY Сполука В.
15. Застосування за будь-яким з пп. від 1 до 9, де зазначений додатковий діючий засіб являє собою РЕФАМЕТИНІБ (BAY 86-9766 (RDEA-119)).



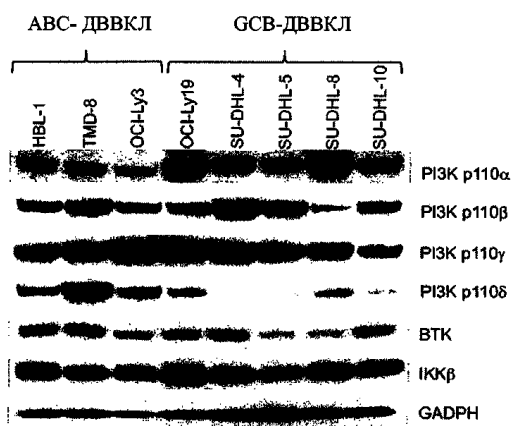
Фиг. 1

Активність СПОЛУКИ А у пацієнтів з НХЛ.



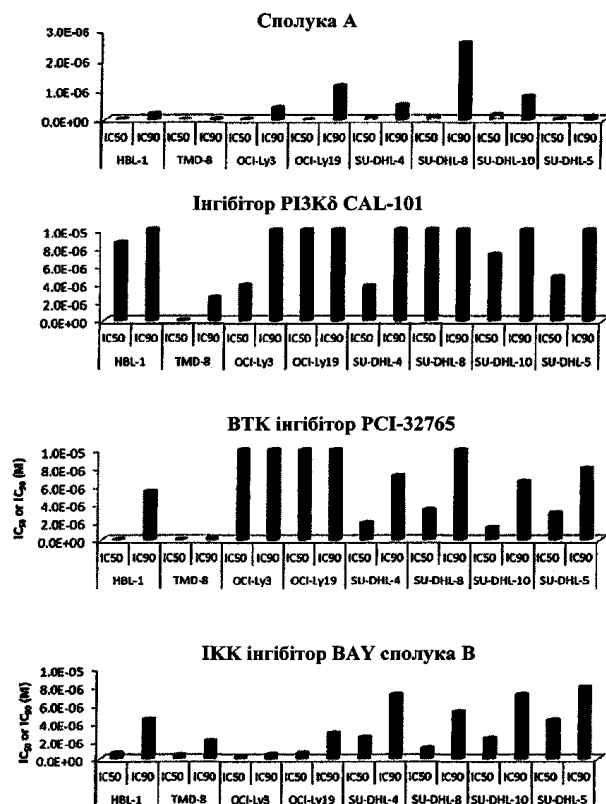
Фіг. 2

Диференційна експресія PI3K ізоформ, ВТК, й ІКК в клітинних лініях ДВВКЛ



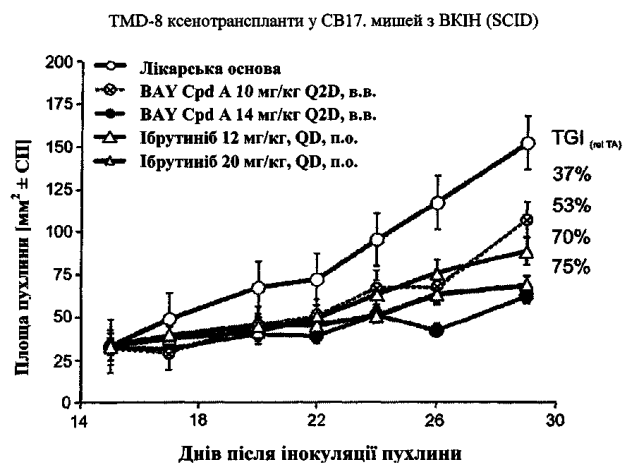
Фіг. 3

Диференційний антипроліферативний профіль інгібітора рап-PI3K СПОЛУКИ А, PI3Kδ-селективного інгібітора GS-1101, BTK інгібітора ібрутинібу, й IKK інгібітора BAY сполуки В у клітинних лініяхДВВКЛI * $>1.0E-05$ (M):



Фіг. 4






Ефективність *in vivo* СПОЛУКИ А та ібрутинібу в TMD-8 ксенотрансплантній моделі у СВ17 мишей з ВКІН (SCID)



Фіг. 5

Комбінаційний ефект інгібітора РІЗК СПОЛУКА А з інгібітор ВТК ібрутиніб або ІКК інгібітором ВАУ сполукою В в клітинних лініях ДВБКЛ

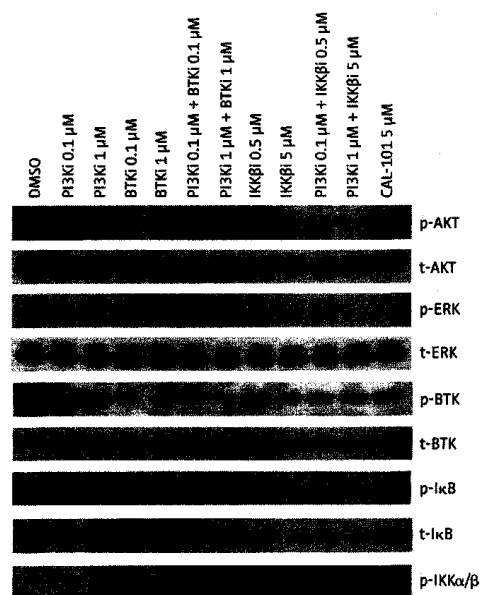
Комбінація	CI	HBL-1	TMD-8	OCI-Ly3	OCI-Ly19	SU-DHL-4	SU-DHL-5	SU-DHL-8	SU-DHL-10
		CD79, MYD88	CD79	CARD11, MYD88, Bcl2	Bcl2	Bcl2, EZH2		c-Myc	Bcl2, EZH2, c-Myc
РІЗКі ВАУ Срд А+ ВТКі РІСІЗТ65	IC ₅₀								
	IC ₉₀								
РІЗКі ВАУ Срд А ІККі ВАУ Срд В	IC ₅₀								
	IC ₉₀								

 Дуже сильна синергія, CI: 0-0.3
  Сильна синергія, CI: 0.3-0.6
  Синергія, CI: 0.6-0.9
  Адитивний ефект, CI: 0.9-1.12
  Антагоніст. ефект, CI: > 1.12

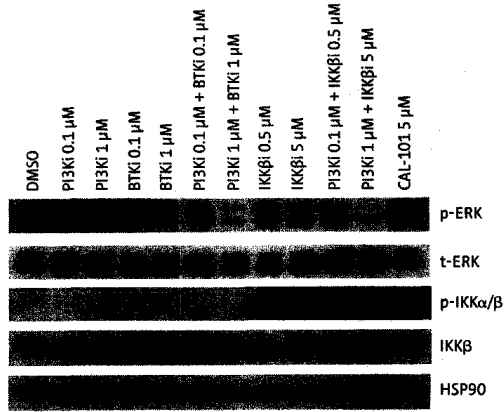
КІ: комбінаційний індекс; НД: недосяжний при концентрації у 10 мкм двох сполук

Фіг. 6А

РІЗКі: ВАУ Сполука А, ВТКі: Ібрутиніб, ІККі: ВАУ Сполука В,
CAL-101: GS-1101

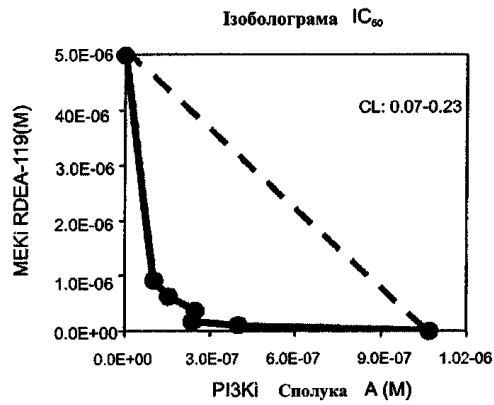
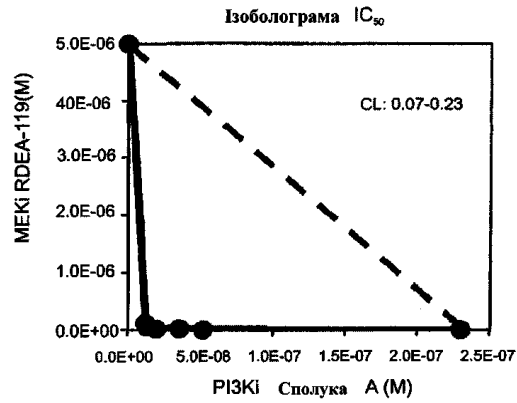


Фіг. 6В



PI3Ki: BAY Сполука А, BTKi: Ібрутиніб, IKKβi: BAY Сполука В, CAL-101: GS-1101

Фиг. 6C



Фиг. 6D

ІЧ спектр сполуки А

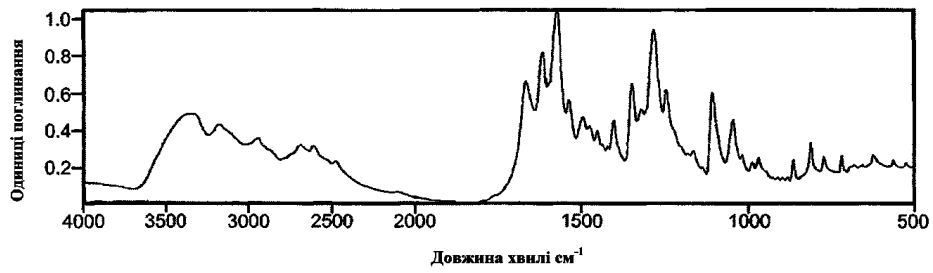


Fig. 7

Раманівський спектр сполуки А

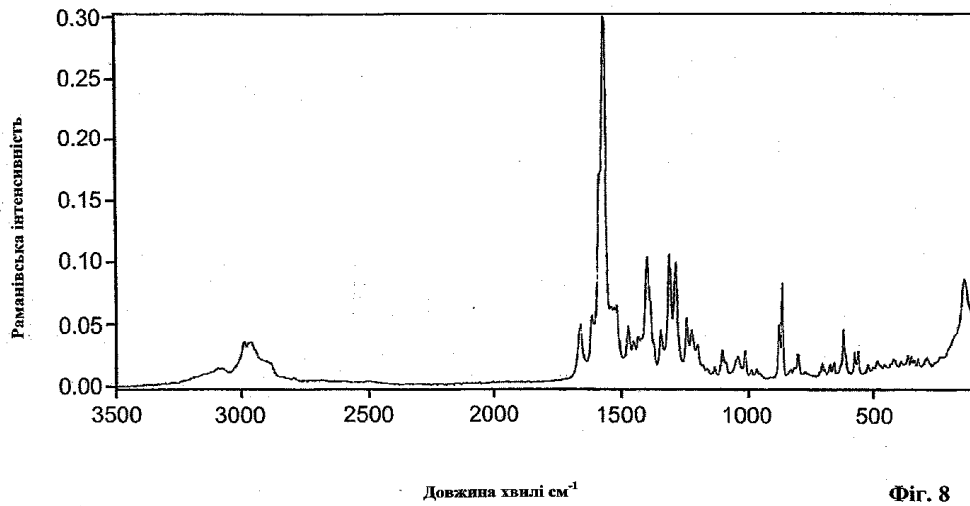


Fig. 8

УФ/ВІЗ спектри сполуки А

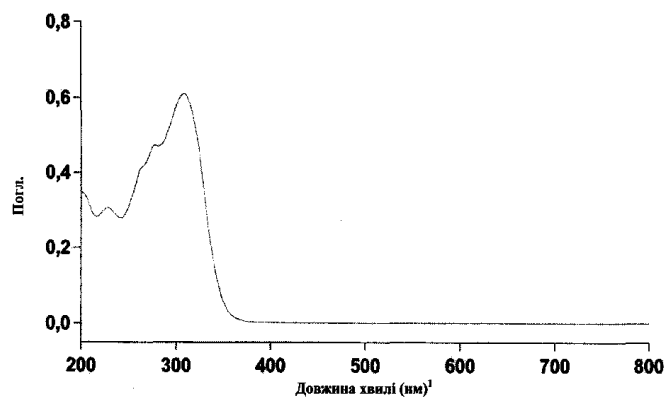
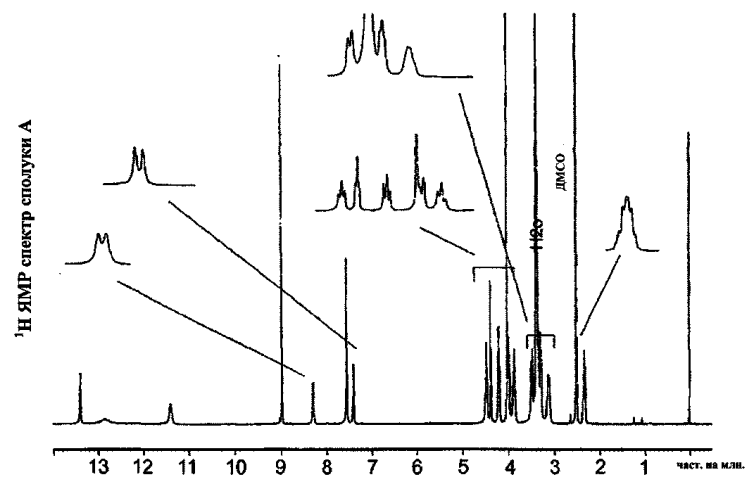
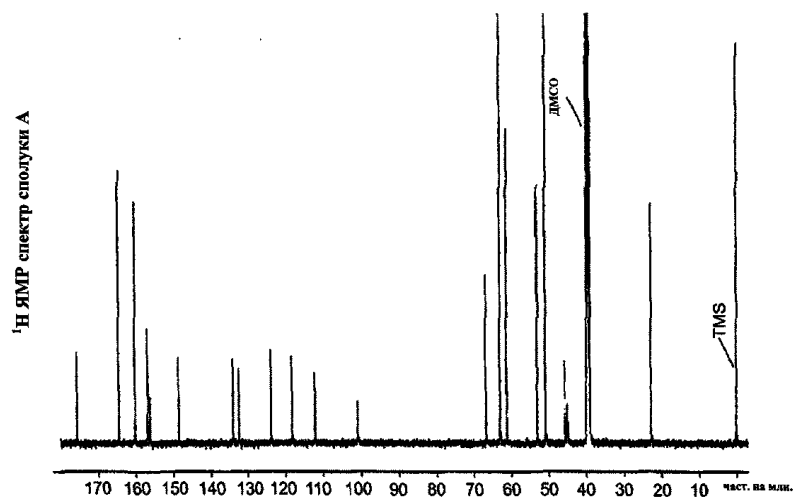


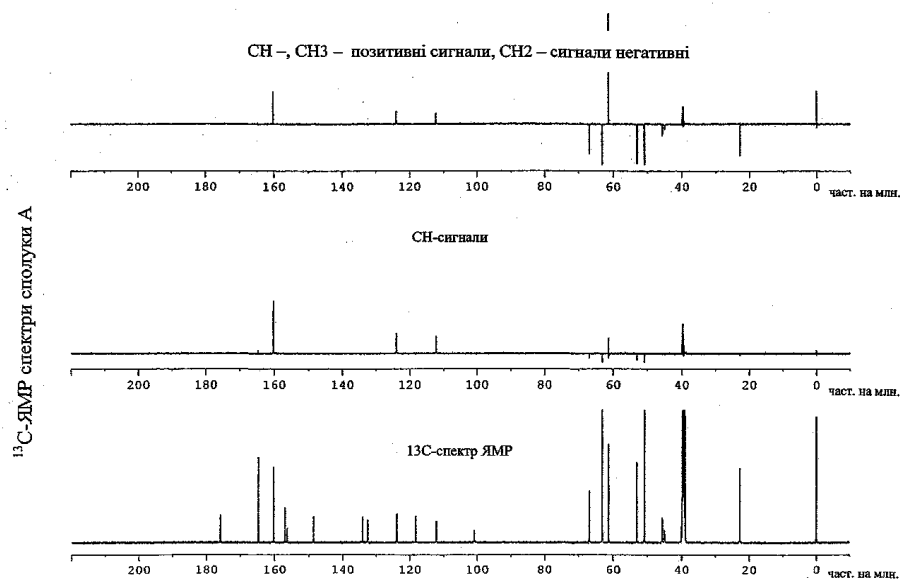
Fig. 9



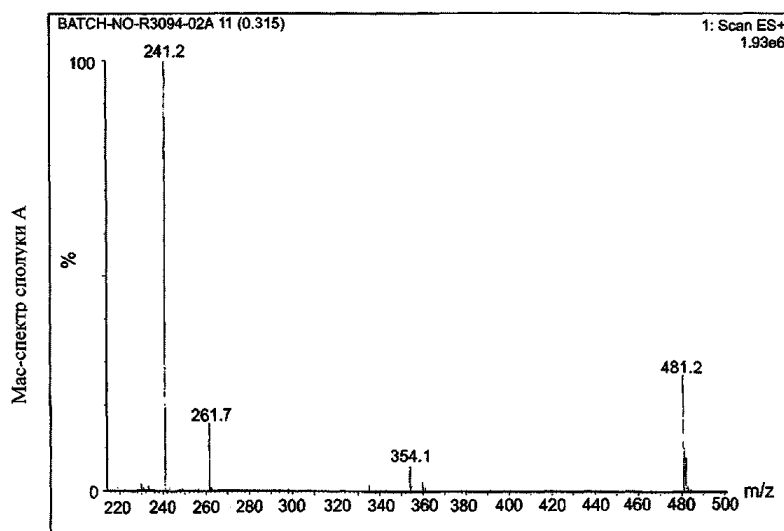
Фиг. 10



Фиг. 11



Фіг. 12



Фіг. 13

Комп'ютерна верстка О. Рябо

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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