



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0030151

(51)⁷ A61K 31/519; A61K 31/277; A61P
35/00; A61K 31/52; A61K 31/18

(13) B

(21) 1-2015-04268

(22) 04/04/2014

(86) PCT/EP2014/056768 04/04/2014

(87) WO2014/166820 16/10/2014

(30) 13162710.1 08/04/2013 EP; 13184240.3 13/09/2013 EP

(45) 25/11/2021 404

(43) 25/12/2015 333A

(73) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

Mullerstrasse 178, 13353 Berlin, Germany

(72) LIU, Ningshu (DE); HAIKE, Katja (DE); PAUL, Juliane (DE); WENGNER, Antje Margret (DE).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) ĐƯỢC PHẨM KẾT HỢP CHỨA HỢP CHẤT 2,3-DIHYDROIMIDAZO[1,2-C]QUINAZOLIN ĐƯỢC THỂ

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa chế phẩm kết hợp chứa a) hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin và b) một hoặc nhiều hoạt chất khác hữu ích để điều trị u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm kết hợp chứa hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin ở dạng một hoạt chất duy nhất, hoặc được phẩm kết hợp chứa a) hợp chất hoặc được phẩm chứa hợp chất này và b) một hoặc nhiều hoạt chất khác, để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (sau đây được viết tắt là “NHL”), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (sau đây được viết tắt là “FL”), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (sau đây được viết tắt là “CLL”), u lympho vùng rìa (sau đây được viết tắt là “MZL”), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (sau đây được viết tắt là “DLBCL”), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (sau đây được viết tắt là “TL”), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (sau đây được viết tắt là “PTCL”); ở dạng hoạt chất riêng lẻ hoặc phối hợp với một hoặc nhiều hoạt chất khác.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong các thập kỷ gần đây, khái niệm phát triển các thuốc chống ung thư mà hướng đích đến các protein kinaza hoạt động bất thường đã có một số thành công. Ngoài hoạt động của protein kinaza, lipid kinaza cũng đóng vai trò quan trọng trong việc sản sinh các phân tử truyền thứ cấp điều biến quan trọng. Họ PI3K của lipid kinaza sản sinh 3'-phosphoinositit mà liên kết với và hoạt hóa nhiều đích tế bào, khơi mào nhiều thác dẫn truyền tín hiệu (Vanhaesebroeck et al., 2001; Toker, 2002; Pendaries et al., 2003; Downes et al., 2005). Các thác sau cùng sẽ làm thay đổi nhiều quy trình tế bào, bao gồm tăng sinh tế bào, sự sống tế bào, biệt hóa, vận chuyển nang, xâm nhập, và hóa ứng động.

PI3K có thể được chia thành ba nhóm riêng biệt dựa vào sự khác biệt về cả cấu trúc, và sự ưu tiên cơ chất. Trong khi các thành viên của nhóm II họ PI3K đã được nhắc đến trong quá trình điều biến sự sinh trưởng của khối u (Brown and Shepard, 2001; Traer et al., 2006), nhiều nghiên cứu đã tập trung vào các enzym nhóm I và vai trò của nó trong bệnh ung thư (Vivanco and Sawyers, 2002;

Workman, 2004, Chen et al., 2005; Hennessey et al., 2005; Stauffer et al., 2005; Stephens et al., 2005; Cully et al., 2006).

Các PI3K nhóm I được chia thành hai phân nhóm riêng biệt dựa vào sự khác biệt về thành phần tiểu đơn vị protein. Các PI3K nhóm I_A bao gồm các tiểu đơn vị xúc tác p110 (p110 α , p110 β hoặc p110 γ) được dime khác loại bằng thành viên của họ tiểu đơn vị điều biến p85. Ngược lại, tiểu đơn vị xúc tác PI3K nhóm I_B (p110 γ) được dime khác loại bằng tiểu đơn vị điều biến p101 riêng biệt (đã được xem xét trong tài liệu Vanhaesebroeck and Waterfield, 1999; Funaki et al., 2000; Katso et al., 2001). Vùng đầu tận cùng C của các protein này chứa miền xúc tác có độ tương đồng khoảng cách với protein kinaza. Cấu trúc PI3K γ tương tự với cấu trúc Nhóm I_A p110, nhưng không có vị trí liên kết p85 ở đầu tận cùng N (Domin and Waterfield, 1997). Mặc dù tương tự về cấu trúc chung, độ tương đồng giữa các tiểu đơn vị xúc tác p110 chỉ ở mức từ thấp đến trung bình. Độ tương đồng cao giữa các dạng đồng chức năng PI3K nằm ở túi kinaza của miền kinaza.

Các dạng đồng chức năng PI3K nhóm I kèm theo thụ thể hoạt hóa tyrosin kinaza (RTK) (bao gồm PDGFR, EGFR, VEGFR, IGF1-R, c-KIT, CSF-R và Met), thụ thể xytokin, GPCR, integrin, hoặc kèm theo protein thích ứng tyrosin phosphoryl hóa (như Grb2, Cbl, IRS-1 hoặc Gab1), thông qua các tiểu đơn vị điều biến p85 sẽ gây kích thích hoạt tính lipit kinaza. Việc hoạt hóa hoạt tính lipit kinaza của các dạng đồng chức năng p110 β và p110 γ đã được thể hiện là xảy ra khi đáp ứng với liên kết với các dạng hoạt hóa của gen gây ung thư ras (Kodaki et al, 1994). Thực ra, hoạt tính gây ung thư của các dạng đồng chức năng này có thể cần phải liên kết với ras (Kang et al., 2006). Ngược lại, các dạng đồng chức năng p110 α và p110 δ có hoạt tính gây ung thư độc lập với liên kết với ras, thông qua sự hoạt hóa chủ yếu của Akt.

Các PI3K nhóm I xúc tác sự chuyển hóa PI(4,5)P₂ [PIP₂] thành PI(3,4,5)P₃ [PIP₃]. Việc sản sinh PIP₃ nhờ PI3K sẽ ảnh hưởng đến nhiều quá trình dẫn truyền tín hiệu mà điều biến và phối hợp các thông số sinh học của quá trình tăng sinh tế bào, sự sống tế bào, biệt hóa và xâm nhập tế bào. PIP₃ liên kết với protein chứa miền Pleckstrin-Homology (PH) -, bao gồm kinaza phụ thuộc phosphoinositit, PDK1 và sản phẩm Akt tiền gen sinh ung thư, xác định vị trí cho các protein này trong các vùng tín hiệu hoạt động và cũng trực tiếp gây hoạt hóa chúng (Klippel et al., 1997;

Fleming et al., 2000; Itoh and Takenawa, 2002; Lemmon, 2003). Việc đồng xác định vị trí PDK1 với Akt tạo điều kiện thuận lợi cho việc phosphoryl hóa và hoạt hóa của Akt. Việc phosphoryl hóa ở đầu tận cùng carboxy của Akt trên Ser⁴⁷³ sẽ tăng cường việc phosphoryl hóa Thr³⁰⁸ trong vòng hoạt hóa Akt (Chan and Tsichlis, 2001; Hodgekinson et al., 2002; Scheid et al., 2002; Hresko et al., 2003). Khi hoạt động, Akt sẽ phosphoryl hóa và điều biến nhiều kinaza điều biến trong các con đường ảnh hưởng trực tiếp đến sự tiến triển chu kỳ tế bào và sự sống tế bào.

Nhiều tác dụng của việc hoạt hóa Akt là do sự điều biến âm tính của các con đường ảnh hưởng đến sự sống tế bào và thường bị rối loạn điều hòa trong bệnh ung thư. Akt sẽ tăng cường sự sống tế bào khối u bằng cách điều biến các thành phần của cơ chế chết tế bào theo chương trình và chu kỳ tế bào. Akt là một trong các kinaza gây phosphoryl hóa và làm bất hoạt protein BAD tiền chết tế bào theo chương trình (del Paso et al., 1997; Pastorino et al., 1999). Akt cũng có thể tăng cường sự sống tế bào thông qua việc ức chế việc hoạt hóa caspaza phụ thuộc xytocrom C bằng cách phosphoryl hóa Caspaza 9 trên Ser¹⁹⁶ (Cardone et al., 1998).

Akt ảnh hưởng đến sự phiên mã gen ở mức độ nhất định. Việc phosphoryl hóa của MDM2 E3 ubiquitin ligaza trên Ser¹⁶⁶ và Ser¹⁸⁶ nhờ Akt tạo điều kiện thuận lợi để MDM2 đi vào nhân và hình thành và hoạt hóa phức ubiquitin ligaza. MDM2 nhân định hướng chất ức chế thoái triển khối u p53, một quy trình mà có thể được phong bế nhờ LY294002 (Yap et al., 2000; Ogarawa et al., 2002). Việc điều hòa ngược p53 nhờ MDM2 có ảnh hưởng tiêu cực đến sự phiên mã các gen tiền chết tế bào theo chương trình được điều biến bởi p53 (ví dụ, Bax, Fas, PUMA và DR5), chất ức chế chu kỳ tế bào, p21^{Cip1}, và chất ức chế khối u PTEN (Momand et al., 2000; Hupp et al., 2000; Mayo et al., 2002; Su et al., 2003). tương tự, việc phosphoryl hóa của yếu tố phiên mã Forkhead FKHR, FKHL và AFX nhờ Akt (Kops et al., 1999; Tang et al., 1999), tạo điều kiện thuận lợi cho liên kết với protein 14-3-3 và đi ra khỏi nhân tế bào vào bào tương (Brunet et al., 1999). Chức năng làm bất hoạt hoạt tính Forkhead này cũng ảnh hưởng đến sự phiên mã gen tiền chết tế bào theo chương trình và tiền tạo mạch bao gồm sự phiên mã phối tử Fas (Ciechomska et al., 2003) Bim, thành viên họ tiền chết tế bào theo chương trình Bcl-2 (Dijkers et al., 2000), và chất đối kháng Angiopoietin-1 (Ang-1), Ang-2 (Daly et al., 2004). Yếu tố phiên mã

Forkhead điều biến sự biểu hiện chất ức chế kinaza -phụ thuộc xyclin (Cdk) p27^{Kip1}. Thực ra, các chất ức chế PI3K đã thể hiện là sẽ gây biểu hiện p27^{Kip1} dẫn đến ức chế Cdk1, bắt giữ chu kỳ tế bào và chết tế bào theo chương trình (Dijkers et al., 2000). Akt cũng đã được báo cáo là phosphoryl hóa p21^{Cip1} trên Thr¹⁴⁵ và p27^{Kip1} trên Thr¹⁵⁷ để hỗ trợ cho liên kết của nó với các protein 14-3-3, gây thoát nhân và lưu lại trong bào chất, ngăn không cho chúng ức chế Cdk nhân (Zhou et al., 2001; Motti et al., 2004; Sekimoto et al., 2004). Ngoài các tác dụng này, Akt phosphoryl hóa IKK (Romashkova and Makarov, 1999), làm phosphoryl hóa và thoái hóa I κ B và tiếp đó là chuyển vị NF κ B trong nhân, gây biểu hiện các gen sinh tồn như IAP và Bcl-X_L.

Con đường PI3K/Akt cũng liên quan đến sự ức chế việc chết tế bào theo chương trình thông qua JNK và p38^{MAPK} MAP Kinaza mà liên quan đến việc gây chết tế bào theo chương trình. Akt được cho là ức chế quá trình dẫn truyền tín hiệu JNK và p38^{MAPK} thông qua việc phosphoryl hóa và ức chế hai kinaza điều biến JNK/p38, Kinaza điều biến tín hiệu chết tế bào theo chương trình 1 (ASK1) (Kim et al., 2001; Liao and Hung, 2003; Yuan et al., 2003), và Kinaza mạch thẳng hỗn hợp 3 (MLK3) (Lopez-Illasaca et al., 1997; Barthwal et al., 2003; Figueroa et al., 2003;). Việc gây ra hoạt tính p38^{MAPK} được quan sát thấy trong các khối u được điều trị bằng tác nhân gây độc tế bào và cần phải có các tác nhân gây chết tế bào (theo đánh giá của Olson và Hallahan, 2004). Vì vậy, chất ức chế con đường PI3K có thể tăng cường hoạt tính của các dược chất gây độc tế bào được cùng sử dụng.

Vai trò khác của quá trình dẫn truyền tín hiệu PI3K/Akt là việc điều biến sự tiến triển chu kỳ tế bào thông qua việc điều biến hoạt tính Glycogen Synthaza Kinaza 3 (GSK3). Hoạt tính GSK3 gia tăng trong các tế bào trầm lắng, nơi phosphoryl hóa xyclin D₁ trên Ser²⁸⁶, hướng đích protein nhằm ubiquitin hóa và thoái hóa (Diehl et al., 1998) và phong bế việc đi vào pha S. Akt ức chế hoạt tính GSK3 thông qua việc phosphoryl hóa trên Ser⁹ (Cross et al., 1995). Việc này làm gia tăng hàm lượng xyclin D₁ mà sẽ tăng cường sự tiến triển chu kỳ tế bào. Việc ức chế hoạt tính GSK3 cũng ảnh hưởng đến tăng sinh tế bào thông qua việc hoạt hóa quá trình dẫn truyền tín hiệu wnt/beta-catenin (Abbosh and Nephew, 2005; Naito et al., 2005; Wilker et al., 2005; Kim et al., 2006; Segrelles et al., 2006). Akt gây ra phosphoryl hóa GSK3 và dẫn đến việc ổn định và định vị nhân của beta-catenin protein, mà tiếp

đó lại dẫn đến làm tăng biểu hiện c-myc và xyclin D1, các đích của con đường beta-catenin/Tcf.

Mặc dù quá trình dẫn truyền tín hiệu PI3K được ứng dụng trong nhiều mạng lưới dẫn truyền tín hiệu liên quan đến cả gen gây ung thư và chất ức chế khối u, PI3K và hoạt tính của nó có liên quan trực tiếp đến ung thư. Việc biểu hiện quá mức của cả hai dạng đồng chức năng p110 α và p110 β đã được quan sát thấy ở khối u và các dòng tế bào bàng quang và ruột kết, và việc biểu hiện quá mức thường liên quan đến việc gia tăng hoạt tính PI3K (Bénistant et al., 2000). Việc biểu hiện quá mức p110 α cũng đã được báo cáo ở khối u và các dòng tế bào khối u buồng trứng và cổ tử cung, cũng như ở cacxinom phổi tế bào vảy. Việc biểu hiện quá mức p110 α ở các dòng tế bào khối u cổ tử cung và buồng trứng liên quan đến sự gia tăng hoạt tính PI3K (Shayesteh et al., 1999; Ma et al., 2000). Sự gia tăng hoạt tính PI3K đã được quan sát thấy cacxinom trực tràng ruột kết (Phillips et al., 1998) và sự gia tăng mức độ biểu hiện đã được quan sát thấy ở cacxinom ngực (Gershtein et al., 1999).

Trong các năm qua, đột biến dưỡng bào ở gen mã hóa p110 α (PIK3CA) đã được xác định trong nhiều bệnh ung thư. Số liệu thu được cho đến nay ám chỉ rằng PIK3CA bị đột biến ở khoảng 32% các ca ung thư trực tràng ruột kết (Samuels et al., 2004; Ikenoue et al., 2005), 18-40% các ca ung thư ngực (Bachman et al., 2004; Campbell et al., 2004; Levine et al., 2005; Saal et al., 2005; Wu et al., 2005), 27% các ca u nguyên bào thần kinh đệm (Samuels et al., 2004; Hartmann et al., 2005; Gallia et al., 2006), 25% các ca ung thư dạ dày (Byun et al., 2003; Samuels et al., 2004; Li et al., 2005), 36% các ca cacxinom tế bào gan (Lee et al., 2005), 4-12% các ca ung thư buồng trứng (Levine et al., 2005; Wang et al., 2005), 4% các ca ung thư phổi (Samuels et al., 2004; Whyte and Holbeck, 2006), và tối đa đến 40% các ca ung thư nội mạc tử cung (Oda et al., 2005). Các đột biến PIK3CA đã được báo cáo ở các khối u tế bào thần kinh đệm ít nhánh, u não tế bào hình sao, u nguyên bào tủy, và tuyến giáp (Broderick et al., 2004; Garcia-Rostan et al., 2005). Dựa vào tần suất đột biến ở mức cao quan sát được, PIK3CA là một trong hai gen thường bị đột biến nhiều nhất kèm theo bệnh ung thư, gen còn lại là K-ras. Hơn 80% cụm đột biến PIK3CA bên trong hai vùng của protein, vùng xoắn ốc (E545K) và xúc tác (H1047R). Các phân tích sinh hóa và các nghiên cứu về mức độ biểu hiện protein đã

thể hiện rằng cả hai đột biến này sẽ làm tăng hoạt tính xúc tác p110 α chủ yếu và trong thực tế, gây ung thư (Bader et al., 2006; Kang et al., 2005; Samuels et al., 2005; Samuels và Ericson, 2006). Nói chung, đã được thông báo rằng các nguyên bào sợi của bào thai chuột bị thiếu PIK3CA bị thiếu hụt trong quá trình dẫn truyền tín hiệu xuôi chiều do các thụ thể yếu tố sinh trưởng khác nhau (IGF-1, Insulin, PDGF, EGF), và kháng lại sẽ biến đổi do nhiều RTK gây ung thư (IGFR, EGFR kiểu đại và đột biến hoạt hóa dưỡng bào của EGFR, Her2/Neu)(Zhao et al., 2006).

Các nghiên cứu về chức năng PI3K in vivo đã là rằng việc điều hòa ngược do can thiệp ARN nhỏ của p110 β sẽ ức chế cả sự sinh trưởng tế bào Akt phosphoryl hóa và HeLa của khối u ở chuột nhắt trụi lông (Czauderna et al., 2003). Trong thử nghiệm tương tự, việc điều hòa ngược do can thiệp ARN nhỏ của p110 β cũng là sự ức chế sinh trưởng các tế bào u nguyên bào thần kinh đệm ác tính in vitro và in vivo (Pu et al., 2006). Việc ức chế chức năng PI3K do các tiểu đơn vị điều biến p85 âm tính chiếm ưu thế có thể phong bế sự gây phân bào và biến dạng tế bào (Huang et al., 1996; Rahimi et al., 1996). Một số đột biến dưỡng bào ở gen mã hóa tiểu đơn vị điều biến p85 α và p85 β của PI3K mà làm tăng hoạt tính lipit kinaza đã được xác định trong số các tế bào ung thư (Janssen et al., 1998; Jimenez et al., 1998; Philp et al., 2001; Jucker et al., 2002; Shekar et al., 2005). Việc trung hòa các kháng thể PI3K cũng phong bế sự gây phân bào và có thể gây chết tế bào theo chương trình in vitro (Roche et al., 1994; Roche et al., 1998; Bénistant et al., 2000). Các nghiên cứu chứng minh nguyên tắc in vivo bằng cách sử dụng chất ức chế PI3K là LY294002 và wortmannin, là rằng việc ức chế quá trình dẫn truyền tín hiệu PI3K sẽ làm chậm sự sinh trưởng của khối u in vivo (Powis et al., 1994; Shultz et al., 1995; Semba et al., 2002; Ihle et al., 2004).

Việc biểu hiện quá mức hoạt tính PI3K nhóm I, hoặc kích thích hoạt tính lipit kinaza của nó, liên quan đến mức kháng thuốc với cả hai đích (như imatinib và tratsuzumab) và tác nhân hóa trị liệu gây độc tế bào, cũng như chiếu xạ (West et al., 2002; Gupta et al., 2003; Osaki et al., 2004; Nangata et al., 2004; Gottschalk et al., 2005; Kim et al., 2005). Việc hoạt hóa PI3K cũng gây biểu hiện protein kháng đa thuốc-1 (MRP-1) ở các tế bào ung thư tuyến tiền liệt và tiếp theo là gây kháng thuốc với hóa trị liệu (Lee et al., 2004).

Tầm quan trọng của quá trình dẫn truyền tín hiệu PI3K trong việc sinh khối u còn được nhấn mạnh nhờ phát hiện rằng chất ức chế khối u PTEN, một PI(3)P phosphatase, là làm gen bất hoạt phổ biến nhất trong bệnh ung thư người (Li et al., 1997; Steck et al., 1997; Ali et al., 1999; Ishii et al., 1999). PTEN dephosphoryl hóa PI(3,4,5)P₃ thành PI(4,5)P₂ nhờ đó đối kháng quá trình dẫn truyền tín hiệu phụ thuộc PI3K. Các tế bào có PTEN bất hoạt về chức năng có mức PIP₃ gia tăng, hoạt tính quá trình dẫn truyền tín hiệu PI3K ở mức cao (Haas-Kogan et al., 1998; Myers et al., 1998; Taylor et al., 2000), hiệu quả tăng sinh cao, và giảm độ nhạy với kích thích gây tiền chết tế bào theo chương trình (Stambolic et al., 1998). Việc phục hồi PTEN chức năng sẽ ức chế quá trình dẫn truyền tín hiệu PI3K (Taylor et al., 2000), ức chế sinh trưởng tế bào và làm các tế bào tái nhạy với kích thích gây tiền chết tế bào theo chương trình (Myers et al., 1998; Zhao et al., 2004). Tương tự, việc phục hồi chức năng PTEN trong khối u thiếu PTEN chức năng sẽ ức chế sự sinh trưởng của khối u in vivo (Stahl et al., 2003; Su et al., 2003; Tanaka and Grossman, 2003) và làm các tế bào nhạy với tác nhân gây độc tế bào (Tanaka và Grossman, 2003).

Họ PI3K nhóm I rõ ràng là có vai trò quan trọng khi điều hòa nhiều con đường dẫn truyền tín hiệu mà thúc đẩy sự sống tế bào và tăng sinh tế bào, và hoạt hóa hoạt tính lipid kinase sẽ tham gia đáng kể vào sự phát triển các u ác tính ở người. Ngoài ra, việc ức chế PI3K có thể bao gồm cơ chế tế bào gây ra sự kháng thuốc đối với tác nhân hóa trị liệu. Do đó, chất ức chế tiềm năng hoạt tính PI3K nhóm I không chỉ hiệu quả để ức chế sự sinh trưởng của khối u mà còn làm các tế bào khối u nhạy với kích thích tiền chết tế bào theo chương trình in vivo.

Con đường dẫn truyền tín hiệu bắt nguồn từ thụ thể hấp dẫn hóa học được xem là đích quan trọng đích để kiểm soát sự di chuyển bạch cầu trong bệnh viêm. Di chuyển bạch cầu được kiểm soát nhờ yếu tố hấp dẫn hóa học mà hoạt hóa GPCR trime khác loại và nhờ đó gây ra nhiều hiện tượng nội bào xuôi chiều. Dẫn truyền tín hiệu là một trong số các con đường dẫn đến sự di chuyển Ca²⁺ tự do, tái tổ chức cơ xương, và vận động định hướng phụ thuộc vào chất truyền tin thứ cấp có nguồn gốc từ lipid được tạo ra do hoạt tính PI3K (Wymann et al., 2000; Stein and Waterfield, 2000).

PI3K γ điều hòa các mức AMP vòng ban đầu và kiểm soát tính co rút trong các tế bào. Nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng việc thay đổi các mức AMP vòng ban đầu btham gia vào việc làm tăng tính co rút ở chuột nhắt đột biến. Do đó, nghiên cứu này thể hiện rằng chất ức chế PI3K γ sẽ điều trị hiệu quả bệnh suy tim xung huyết, nhồi máu cơ tim, tăng huyết áp phổi, suy thận, phì đại cơ tim, xơ vữa động mạch, nghẽn mạch huyết khối, và tiểu đường.

Chất ức chế PI3K được dự đoán là phong bế sự dẫn truyền tín hiệu từ GPCR và phong bế sự hoạt hóa của nhiều tế bào miễn dịch, dẫn đến tập tính kháng viêm rộng kèm theo tiềm năng điều trị bệnh viêm và bệnh điều biến miễn dịch, bao gồm hen, viêm da cơ địa, viêm mũi, bệnh dị ứng, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), sốt nhiễm khuẩn, bệnh khớp, bệnh nguyên tử miễn như viêm khớp dạng thấp và bệnh Graves, tiểu đường, ung thư, rối loạn cơ tim, nghẽn mạch huyết khối, và xơ vữa động mạch.

Việc hoạt hóa con đường PI3K/AKT do quá trình dẫn truyền tín hiệu thụ thể tế bào B và vai trò của nó khi làm bệnh nguyên của u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) đã được nhấn mạnh trong một số nghiên cứu. Tuy nhiên, tầm quan trọng tương đối của các dạng đồng chức năng phosphoinositit 3-kinaza (PI3K) và kinaza xuôi chiều khác, ví dụ, tyrosin kinaza Bruton (BTK) và I κ B kinaza (IKK), để điều trị NHL đã được tìm hiểu đầy đủ. Để trả lời câu hỏi này, các tác giả sáng chế đã lựa chọn và xác định đặc tính của một bảng các dòng tế bào thể hiện các đột biến thường gặp CD79, MyD88, CARD11, Bcl2, c-Myc, hoặc EZH2 ở u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), một kiểu cơ bản của NHL tăng triển. Phân tích biểu hiện các dạng đồng chức năng PI3K cho thấy không chỉ PI3K δ , một dạng đồng chức năng đã biết là có nhiều trong lympho bào, mà còn được biểu hiện cao trong 3 dạng đồng chức năng PI3K. Tập tính độ nhạy của chất ức chế pan-PI3K là hợp chất A (có hoạt tính chống lại PI3K α [IC₅₀ = 0,5 nM] và PI3K δ [IC₅₀ = 0,7 nM]), chất ức chế chọn lọc PI3K δ GS-1101, chất ức chế BTK có thể đảo ngược là ibrutinib (PCI-32765), và chất ức chế BAY IKK β là hợp chất B cho thấy rằng chất ức chế pan-PI3K là hợp chất A có phổ chống khối u rộng hơn và hiệu quả hơn so với việc chỉ ức chế PI3K δ hoặc BTK. Phân tích khác về quá trình dẫn truyền tín hiệu gây ung thư con đã phát hiện ra cơ chế hoạt hóa đảo ngược của ERK do ức chế chọn lọc PI3K δ - hoặc BTK, và tái hoạt hóa IKK do

ức chế IKK β . Chế phẩm kết hợp chứa chất ức chế PI3K là hợp chất A với BTK hoặc chất ức chế IKK thể hiện tác dụng chống khối u hiệp đồng trong phân nhóm các dòng tế bào khối u, thể hiện tính không đồng nhất của DLBCL và chất đánh dấu sinh học có thể là cần thiết để phát triển thành công phác đồ điều trị trên cơ sở hợp chất A ở bệnh NHL tăng triển. Cùng với nhau, các phát hiện này đã tạo ra viễn cảnh cho cơ chế hoạt động của chất ức chế PI3K là hợp chất A và hỗ trợ cho các nghiên cứu lâm sàng pha II đang thực hiện ở bệnh nhân NHL.

U lympho thể nang và u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) là 2 trong số các u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thông thường trên thế giới. Hiện nay vẫn có nhu cầu cao chưa được đáp ứng về thuốc hiệu quả để điều trị tái u lympho thể nang và DLBCL phát và hồi quy.

Vai trò quan trọng của phosphoinositit 3-kinaza (PI3K) δ trong các hiện tượng điều biến xuôi chiều của thụ thể tế bào B (BCR) đã chứng minh cho hiệu quả lâm sàng của GS-1101, một chất ức chế chọn lọc PI3K δ ở bệnh nhân bị u lympho thể nang.

Một số bằng chứng ám chỉ rằng chất ức chế pan-PI3K có thể có hiệu quả điều trị tốt hơn so với việc ức chế chọn lọc PI3K δ .

Ở chuột nhất thiếu hụt PI3K δ , PI3K α đã thể hiện là bù lại quá trình dẫn truyền tín hiệu độ trương, một đặc tính của nhiều u ác tính tế bào B (xem tham chiếu1A).

- 8% bệnh nhân DLBCL có đột biến PIK3CA và 37% có mức độ biểu hiện PTEN giảm hoặc mất chức năng PTEN.
- Trong lâm sàng, quá trình dẫn truyền tín hiệu PI3K chủ yếu do p110 α có vẻ như làm hạn chế hiệu quả ức chế chọn lọc p110 δ ở tế bào vỏ u lympho (xem tham chiếu2A).
- Mặc dù chất ức chế chọn lọc PI3K δ là GS-1101 thể hiện đáp ứng lâm sàng triển vọng ở NHL diễn tiến chậm, cho đến nay chưa có hiệu quả nào được thể hiện ở bệnh NHL tăng triển, ví dụ như DLBCL.
- Hợp chất A là chất ức chế pan-PI3K ức chế hiệu quả PI3K α và PI3K δ , có các giá trị IC₅₀ lần lượt là 0,5 và 0,7 nM (xem tham chiếu3A).
- Trong nghiên cứu này, các tác giả sáng chế đã đánh giá hiệu quả và cơ chế hoạt động của việc ức chế đích phân tử cơ bản trong các tế bào NHL bằng cách sử

dụng chất ức chế pan-PI3K là hợp chất A, chất ức chế chọn lọc PI3Kδ GS-1101, chất ức chế tyrosin kinaza Bruton (BTK) ibrutinib (PCI-32765), và chất ức chế BAY IκB kinaza (IKK) hợp chất B (xem tham chiếu 4A) ở dạng chất đơn lẻ.

- Dựa vào cơ chế hoạt động, sáng chế đề xuất và bao gồm phác đồ điều trị phối hợp để điều trị hiệu quả cho NHL tăng triển.

Do đó, sáng chế xác định chất đánh dấu phân tử dự đoán độ nhạy và/hoặc mức kháng thuốc của bệnh nhân ung thư đối với chất ức chế PI3K nêu trong bản mô tả này. Ngoài ra, sáng chế cũng đề xuất việc xác định cơ chế kháng thuốc và do đó đề xuất chế phẩm kết hợp có tác dụng hiệp đồng trên cơ sở tỷ lệ khắc phụ sự kháng thuốc.

Như người nộp đơn được biết, không có tài liệu chuyên ngành nào cho thấy rằng hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin sẽ hiệu quả để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin, như được mô tả và xác định trong bản mô tả này, có tác dụng có lợi để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Vì vậy, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất

đồng phân lập thể của nó, ở dạng một hoạt chất duy nhất, hoặc dược phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó, để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất chế phẩm kết hợp chứa:

- a) hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó; và
- b) một hoặc nhiều hoạt chất khác, cụ thể là hoạt chất được chọn từ chất chống tạo mạch, chất chống tăng sinh, chất chống viêm, chất làm giảm đau, chất điều biến miễn dịch, chất lợi tiểu, chất chống loạn nhịp, chất chống tăng cholesterol máu, chất chống rối loạn lipid máu, chất chống tiểu đường hoặc chất chống virus, cụ thể hơn là một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm: chất ức chế chọn lọc PI3Kδ GS-1101, chất ức chế BTK ibrutinib, chất ức chế IKK BAY hợp chất B, và REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119)).

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó, ở dạng một hoạt chất duy nhất, để điều trị u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa chế phẩm kết hợp chứa:

- a) hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó; và

b) một hoặc nhiều hoạt chất khác, cụ thể là hoạt chất được chọn từ chất chống tạo mạch, chất chống tăng sinh, chất chống viêm, chất làm giảm đau, chất điều biến miễn dịch, chất lợi tiểu, chất chống loạn nhịp, chất chống tăng cholesterol máu, chất chống rối loạn lipid máu, chất chống tiểu đường hoặc chất chống virus, cụ thể hơn là một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm: chất ức chế chọn lọc PI3Kδ GS-1101, chất ức chế BTK ibrutinib, chất ức chế IKK BAY hợp chất B, và REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119)).

Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế mô tả việc sử dụng chế phẩm kết hợp chứa:

a) hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin, hoặc muối được dung, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó;

hoặc được chứa trong dược phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dung, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

và

b) một hoặc nhiều hoạt chất khác, cụ thể là hoạt chất được chọn từ chất chống tạo mạch, chất chống tăng sinh, chất chống viêm, chất làm giảm đau, chất điều biến miễn dịch, chất lợi tiểu, chất chống loạn nhịp, chất chống tăng cholesterol máu, chất chống rối loạn lipid máu, chất chống tiểu đường hoặc chất chống virus, cụ thể hơn là một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm: chất ức chế chọn lọc PI3Kδ GS-1101, chất ức chế BTK ibrutinib, chất ức chế IKK BAY hợp chất B, và REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119));

để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là t u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) hệ một, hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Theo khía cạnh thứ sáu, sáng chế mô tả việc sử dụng chất đánh dấu sinh học liên quan đến việc cải biến sự biểu hiện đích, hoạt hóa BCR, hoạt hóa xuôi chiều BCR con đường NFκB, c-Myc, EZH2, để dự đoán độ nhạy và/hoặc mức kháng thuốc của bệnh nhân bị u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u

lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL), với hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin như được xác định trong bản mô tả này, nhờ đó tạo ra chế phẩm kết hợp có tác dụng hiệp đồng trên cơ sở tỷ lệ như được xác định trong bản mô tả này khắc phục sự kháng thuốc (phân tầng bệnh nhân).

Theo khía cạnh thứ bảy, sáng chế mô tả phương pháp xác định hàm lượng cấu thành của một hoặc nhiều việc biểu hiện các dạng đồng chức năng PI3K, BTK, IKK, hoạt hóa BCR, hoạt hóa xuôi chiều BCR con đường NF κ B, c-Myc, EZH2.

Theo phương án cụ thể của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên theo sáng chế, bệnh ung thư là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển.

Theo phương án cụ thể của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên theo sáng chế, bệnh ung thư là u lympho thể nang (FL).

Theo phương án cụ thể của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên theo sáng chế, bệnh ung thư là bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL).

Theo phương án cụ thể của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên theo sáng chế, bệnh ung thư là u lympho vùng rìa (MZL).

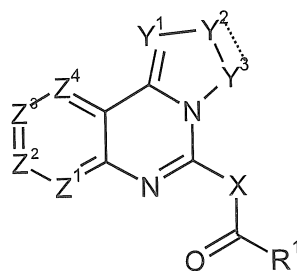
Theo phương án cụ thể của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên theo sáng chế, bệnh ung thư là u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL).

Theo phương án cụ thể của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên theo sáng chế, bệnh ung thư là u lympho tế bào vỏ (MCL).

Theo phương án cụ thể của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên theo sáng chế, bệnh ung thư là u lympho chuyển dạng (TL).

Theo phương án cụ thể của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên theo sáng chế, bệnh ung thư là u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức chung (A):



(A)

trong đó:

X là CR⁵R⁶ hoặc NH;

Y¹ là CR³ hoặc N;

liên kết hóa học giữa Y²-----Y³ là liên kết đơn hoặc đôi,

với điều kiện là nếu Y²-----Y³ là liên kết đôi, Y² và Y³ độc lập là CR⁴ hoặc N, và nếu Y²-----Y³ là liên kết đơn, Y² và Y³ độc lập là CR³R⁴ hoặc NR⁴;

Z¹, Z², Z³ và Z⁴ độc lập là CH, CR² hoặc N;

R¹ là aryl tùy ý có từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ R¹¹, C₃₋₈ xycloalkyl tùy ý có từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ R¹¹,

C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng aryl, heteroaryl, C₁₋₆ alkoxyaryl, aryloxy, heteroaryloxy hoặc một hoặc nhiều halogen,

C₁₋₆ alkoxy tùy ý được thế bằng carboxy, aryl, heteroaryl, C₁₋₆ alkoxyaryl, aryloxy, heteroaryloxy hoặc một hoặc nhiều halogen,

hoặc

nhân dị vòng một hoặc hai vòng có từ 3 đến 15 nguyên tử tạo vòng mà no hoặc không no, tùy ý có từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ R¹¹, và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S,

trong đó,

R^{11} là halogen, nitro, hydroxy, xyanua, carboxy, amin, N-(C₁₋₆alkyl)amin, N-(hydroxyC₁₋₆alkyl)amin, N,N-di(C₁₋₆alkyl)amin, N-(C₁₋₆axyl)amin, N-(formyl)-N-(C₁₋₆alkyl)amin, N-(C₁₋₆alkansulfonyl)amin, N-(carboxyC₁₋₆alkyl)-N-(C₁₋₆alkyl)amin, N-(C₁₋₆alkoxycabonyl)amin, N-[N,N-di(C₁₋₆alkyl)amin metylen]amin, N-[N,N-di(C₁₋₆alkyl)amin (C₁₋₆alkyl)metylen]amin, N-[N,N-di(C₁₋₆alkyl)amin C₂₋₆alkenyl]amin, amincacybonyl, N-(C₁₋₆alkyl)aminacybonyl, N,N-di(C₁₋₆alkyl)aminacybonyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₁₋₆ alkylthio, C₁₋₆alkansulfonyl, sulfamoyl, C₁₋₆alkoxycacybonyl, N-arylamín trong đó, gốc aryl này tùy ý có từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ R^{101} , N-(aryl C₁₋₆alkyl)amin trong đó, gốc aryl này tùy ý có từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ R^{101} , aryl C₁₋₆alkoxycacybonyl trong đó, gốc aryl này tùy ý có từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ R^{101} ,

C₁₋₆alkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm halogen, amin, N-(C₁₋₆alkyl)amin hoặc N,N-di(C₁₋₆alkyl)amin,

C₁₋₆alkoxy tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm halogen, N-(C₁₋₆alkyl)sulfonamit, hoặc N-(aryl)sulfonamit,

hoặc

vòng no hoặc không no có từ 5 đến 7 nguyên tử tạo vòng có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, và tùy ý có từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ R^{101}

trong đó,

R^{101} là halogen, carboxy, amin, N-(C₁₋₆ alkyl)amin, N,N-di(C₁₋₆alkyl)amin, amincacybonyl, N-(C₁₋₆alkyl)aminacybonyl, N,N-di(C₁₋₆alkyl)aminacybonyl, pyridyl,

C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng xyanua hoặc một, hai hoặc ba nhóm halogen,

và

C₁₋₆alkoxy tùy ý được thế bằng xyanua, carboxy, amin, N-(C₁₋₆alkyl)amin, N,N-di(C₁₋₆alkyl)amin, amincacbonyl, N-(C₁₋₆alkyl)amincacbonyl, N,N-di(C₁₋₆alkyl)amincacbonyl hoặc một, hai hoặc ba nhóm halogen;

R² là hydroxy, halogen, nitro, xyanua, amin, N-(C₁₋₆alkyl)amin, N,N-di(C₁₋₆alkyl)amin, N-(hydroxyC₁₋₆alkyl)amin, N-(hydroxyC₁₋₆alkyl)-N-(C₁₋₆alkyl)amin, C₁₋₆axyloxy, aminC₁₋₆axyloxy, C₂₋₆alkenyl, aryl, nhân dị vòng no hoặc không no có từ 5 đến 7 nguyên tử tạo vòng có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, và tùy ý được thế bằng

hydroxy, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, oxo, amin, amin C₁₋₆alkyl, N-(C₁₋₆alkyl)amin, N,N-di(C₁₋₆alkyl)amin, N-(C₁₋₆ axyl)amin, N-(C₁₋₆alkyl)cacbonylamin, phenyl, phenyl C₁₋₆ alkyl, carboxy, C₁₋₆alkoxycacbonyl, amincacbonyl, N-(C₁₋₆alkyl)amincacbonyl, hoặc N,N-di(C₁₋₆alkyl)amin, -C(O)- R²⁰

trong đó,

R²⁰ là C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, amin, N-(C₁₋₆alkyl)amin, N,N-di(C₁₋₆alkyl)amin, N-(C₁₋₆ axyl)amin, hoặc nhân dị vòng no hoặc không no có từ 5 đến 7 nguyên tử tạo vòng có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, và tùy ý được thế bằng C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, oxo, amin, N-(C₁₋₆alkyl)amin, N,N-di(C₁₋₆alkyl)amin, N-(C₁₋₆ axyl)amin, phenyl, hoặc benzyl,

C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng R²¹,

hoặc

C₁₋₆ alkoxy tùy ý được thế bằng R²¹,

trong đó

R^{21} là xyanua, một, hai hoặc ba nhóm halogen, hydroxy, amin, N-(C₁₋₆alkyl)amin, N,N-di(C₁₋₆alkyl)amin, N-(hydroxyC₁₋₆ alkyl) amin, N- (halophenylC₁₋₆ alkyl) amin, amin C₂₋₆ alkylenyl, C₁₋₆ alkoxy, hydroxyC₁₋₆ alkoxy, -C(O)- R^{201} , -NHC(O)- R^{201} , C₃₋₈cycloalkyl, isoindolino, phthalimidyl, 2-oxo-1,3-oxazolidinyl, aryl hoặc nhân dị vòng no hoặc không no có 5 hoặc 6 nguyên tử tạo vòng có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, và tùy ý được thế bằng hydroxy, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkoxycarbonyl, hydroxyC₁₋₆ alkoxy, oxo, amin, aminC₁₋₆alkyl, N-(C₁₋₆alkyl)amin, N,N-di(C₁₋₆alkyl)amin, N-(C₁₋₆ axyl)amin, hoặc benzyl, trong đó

R^{201} là hydroxy, amin, N-(C₁₋₆alkyl)amin, N,N-di(C₁₋₆alkyl)amin, N- (halophenylC₁₋₆ alkyl) amin, C₁₋₆alkyl, aminC₁₋₆ alkyl, aminC₂₋₆ alkylenyl, C₁₋₆ alkoxy, nhân dị vòng no hoặc không no có 5 hoặc 6 nguyên tử tạo vòng có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, và tùy ý được thế bằng hydroxy, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkoxycarbonyl, hydroxyC₁₋₆ alkoxy, oxo, amin, N-(C₁₋₆alkyl)amin, N,N-di(C₁₋₆alkyl)amin, N-(C₁₋₆ axyl)amin hoặc benzyl;

R^3 là hydro, halogen, aminocarbonyl, hoặc C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng aryl C₁₋₆ alkoxy hoặc một, hai hoặc ba nhóm halogen;

R^4 là hydro hoặc C₁₋₆ alkyl;

R^5 là hydro hoặc C₁₋₆ alkyl; và

R^6 là halogen, hydro hoặc C₁₋₆ alkyl,

hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

ở dạng một hoạt chất duy nhất,

hoặc thuộc chế phẩm kết hợp chứa:

- a) hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó; và
- b) một hoặc nhiều hoạt chất khác, cụ thể là hoạt chất được chọn từ chất chống tạo mạch, chất chống tăng sinh, chất chống viêm, chất làm giảm đau, chất điều biến miễn dịch, chất lợi tiểu, chất chống loạn nhịp, chất chống tăng cholesterol máu, chất chống rối loạn lipid máu, chất chống tiểu đường hoặc chất chống virus, cụ thể hơn là một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm: Chất ức chế chọn lọc PI3Kδ GS-1101, Chất ức chế BTK ibrutinib, chất ức chế IKK BAY hợp chất B, và REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119));

hoặc thuộc được phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

hoặc thuộc được phẩm chứa chế phẩm kết hợp này,

để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Theo một phương án cụ thể của khía cạnh thứ nhất nêu trên, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất được chọn từ danh mục sau,

hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

ở dạng một hoạt chất duy nhất,

hoặc thuộc chế phẩm kết hợp chứa:

- a) hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó; và
- b) một hoặc nhiều hoạt chất khác, cụ thể là hoạt chất được chọn từ chất chống tạo mạch, chất chống tăng sinh, chất chống viêm, chất làm giảm đau, chất điều biến miễn dịch, chất lợi tiểu, chất chống loạn nhịp, chất chống tăng cholesterol máu, chất

chống rối loạn lipid máu, chất chống tiểu đường hoặc chất chống virus, cụ thể hơn là một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm: Chất ức chế chọn lọc PI3Kδ GS-1101, Chất ức chế BTK ibrutinib, chất ức chế IKK BAY hợp chất B, và REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119));

hoặc thuộc dược phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dung, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

hoặc thuộc dược phẩm chứa chế phẩm kết hợp này

để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL):

N-(7,8-dimethoxy-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)nicotinamit;

2-(7, 8-dimethoxy-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)-1-pyridin-3-yletylenol;

N-(7, 8-dimethoxy-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxamit;

6-(axetamido)-N-(7,8-dimethoxy-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)nicotinamit;

N-{5-[2-(7,8-dimethoxy-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)-1-hydroxyvinyl]pyridin-2-yl}axetamit;

2-({5-[2-hydroxy-2-pyridin-3-ylvinyl]-7-methoxy-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-8-yl}oxy)-N,N-dimetylaxetamit;

2-[7-methoxy-8-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-1-pyridin-3-yletylenol;

2-[8-(2-hydroxyethoxy)-7-methoxy-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-1-pyridin-3-yletylenol;

axit ({5-[2-hydroxy-2-pyridin-3-ylvinyl]-7-methoxy-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-8-yl}oxy)axetic;

axit 4-({5-[2-hydroxy-2-pyridin-3-ylvinyl]-7-metoxy-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-8-yl}oxy)butanoic;
 ({5-[2-hydroxy-2-pyridin-3-ylvinyl]-7-metoxy-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-8-yl}oxy)axetonitril;
 2-[7-metoxy-8-(2H-tetrazol-5-ylmetoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-1-pyridin-3-yletylenol;
 2-[7-metoxy-8-(4-morpholin-4-yl-4-oxobutoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-1-pyridin-3-yletylenol;
 5-[1-hydroxy-2-(8-morpholin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)vinyl]pyridin-3-ol;
 N-(2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)-5-hydroxynicotinamit;
 6-(axetamido)-N-(7,9-dimetoxi-8-metyl-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)nicotinamit;
 N-(8,9-dimetoxi-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)-5-hydroxynicotinamit;
 5-hydroxy-N-(7-metoxi-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)nicotinamit;
 N-(7,8-dimetoxi-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)-5-[(4-metoxibenzyl)oxy]nicotinamit;
 N-(7,8-dimetoxi-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)-5-hydroxynicotinamit;
 5-hydroxy-N-[8-(triflometyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]nicotinamit;
 N-{8-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)propoxy]-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl}nicotinamit;
 N-(7-bromo-8-metoxi-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)nicotinamit;
 6-amino-N-(8-metoxi-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)nicotinamit;
 1-(1H-benzimidazol-5-yl)-2-(8,9-dimetoxi-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)etylenol;
 2-(8,9-dimetoxi-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)-1-(2,4-dimetyl-1,3-thiazol-5-yl)etylenol;

N-(9-metoxo-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxamit;
 N-(8-bromo-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)nicotinamit;
 N-(8-bromo-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxamit;
 N-(8-metoxo-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxamit;
 N-(8-metyl-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxamit;
 N-[8-(triflometyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-1H-benzimidazol-5-carboxamit;
 N-(7-flo-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxamit;
 N-(7-metoxo-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)nicotinamit;
 N-(8-clo-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxamit;
 6-(axetamido)-N-(8-morpholin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)nicotinamit;
 1-(1H-benzimidazol-5-yl)-2-(8-morpholin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)etylenol;
 N-{5-[1-hydroxy-2-(8-morpholin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)vinyl]pyridin-2-yl}axetamit;
 6-metyl-N-(8-morpholin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)nicotinamit;
 1-(1H-benzimidazol-5-yl)-2-[8-(4-metyl piperazin-1-yl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]etylenol;
 N-(2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-carboxamit;
 N-(7,8-dimetoxo-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-carboxamit;

N-[7-(triflometyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-1H-benzimidazol-5-carboxamit;

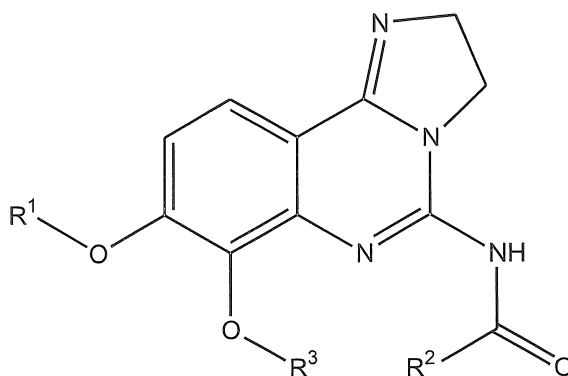
N-(7,9-dimetoxy-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxamit;

N-{5-[2-(7,9-dimetoxy-8-metyl-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)-1-hydroxyvinyl]pyridin-2-yl}axetamit;

N-{5-[2-(7-bromo-9-metyl-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)-1-hydroxyvinyl]pyridin-2-yl}axetamit; và

2-(8,9-dimetoxy-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)-1-pyridin-3-yletylenol;

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc muối được dung, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó:

R¹ là $-(CH_2)_n-(CHR^4)-(CH_2)_m-N(R^5)(R^{5'})$;

R² là heteroaryl được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm R⁶;

R³ là alkyl hoặc xycloalkyl;

R⁴ là hydro, hydroxy hoặc alkoxy; và

R⁵ và R⁵' có thể giống hoặc khác nhau và độc lập là, hydro, alkyl, xycloalkylalklyl, hoặc alkoxyalkyl hoặc R⁵ và R⁵' có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành nhân dị vòng chứa nitơ có từ 3 đến 7 nguyên tử tạo vòng tùy ý chứa ít nhất một nguyên tử khác loại nữa được chọn từ oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh và có thể được thế tùy ý bằng 1 hoặc nhiều R⁶' nhóm, hoặc R⁴ và R⁵ có thể cùng với nguyên tử mà chúng liên kết với tạo thành nhân dị vòng chứa

nitơ có từ 5 đến 6 nguyên tử tạo vòng tùy ý chứa 1 hoặc nhiều nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh nguyên tử và có thể được thế tùy ý bằng 1 hoặc nhiều R^6 nhóm;

mỗi khi có mặt R^6 có thể giống hoặc khác nhau và độc lập là halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, nhân dị vòng, heteroxyclylalkyl, alkyl-OR⁷, alkyl-SR⁷, alkyl-N(R⁷)(R^{7'}), alkyl-COR⁷, -CN, -COOR⁷, -CON(R⁷)(R^{7'}), -OR⁷, -SR⁷, -N(R⁷)(R^{7'}), hoặc -NR⁷COR⁷ mà mỗi nhóm có thể được thế tùy ý bằng 1 hoặc nhiều R^8 nhóm;

mỗi khi có mặt R^6 có thể giống hoặc khác nhau và độc lập là alkyl, xycloalkylalkyl, hoặc alkyl-OR⁷;

mỗi khi có mặt R^7 và $R^{7'}$ có thể giống hoặc khác nhau và độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, xycloalkenyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, nhân dị vòng, heteroxyclylalkyl, hoặc heteroarylalkyl;

mỗi khi có mặt R^8 độc lập là nitro, hydroxy, xyanua, formyl, axetyl, halogen, amin, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, xycloalkenyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, nhân dị vòng, heteroxyclylalkyl, hoặc heteroarylalkyl;

n là số nguyên từ 1-4 và m là số nguyên từ 0-4 với điều kiện là khi R^4 và R^5 cùng với nguyên tử mà chúng liên kết với tạo thành vòng chứa nitơ có từ 5 đến 6 nguyên tử tạo vòng, $n + m \leq 4$;

hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

ở dạng một hoạt chất duy nhất,

hoặc thuộc chế phẩm kết hợp chứa:

a) hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó; và

b) một hoặc nhiều hoạt chất khác, cụ thể là hoạt chất được chọn từ chất chống tạo mạch, chất chống tăng sinh, chất chống viêm, chất làm giảm đau, chất điều biến miễn dịch, chất lợi tiểu, chất chống loạn nhịp, chất chống tăng cholesterol máu, chất chống rối loạn lipid máu, chất chống tiểu đường hoặc chất chống virus, cụ thể hơn là một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm: Chất ức chế chọn lọc

PI3Kδ GS-1101, Chất ức chế BTK ibrutinib, chất ức chế IKK BAY hợp chất B, và REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119));

hoặc thuộc dược phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

hoặc thuộc dược phẩm chứa chế phẩm kết hợp này,

để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), trong đó, R^2 là heteroaryl chứa nitơ được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm R^6 ,

hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

ở dạng một hoạt chất duy nhất,

hoặc thuộc chế phẩm kết hợp chứa:

a) hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó; và

b) một hoặc nhiều hoạt chất khác, cụ thể là hoạt chất được chọn từ chất chống tạo mạch, chất chống tăng sinh, chất chống viêm, chất làm giảm đau, chất điều biến miễn dịch, chất lợi tiểu, chất chống loạn nhịp, chất chống tăng cholesterol máu, chất chống rối loạn lipid máu, chất chống tiểu đường hoặc chất chống virus, cụ thể hơn là một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm:

- Chất ức chế chọn lọc PI3Kδ GS-1101, Chất ức chế BTK ibrutinib, chất ức chế IKK BAY hợp chất B, và REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119));

hoặc thuộc dược phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

hoặc thuộc dược phẩm chứa chế phẩm kết hợp này,

để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), trong đó, R^5 và $R^{5'}$ độc lập là alkyl,

hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

ở dạng một hoạt chất duy nhất,

hoặc thuộc chế phẩm kết hợp chứa:

a) hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó; và

b) một hoặc nhiều hoạt chất khác, cụ thể là hoạt chất được chọn từ chất chống tạo mạch, chất chống tăng sinh, chất chống viêm, chất làm giảm đau, chất điều biến miễn dịch, chất lợi tiểu, chất chống loạn nhịp, chất chống tăng cholesterol máu, chất chống rối loạn lipid máu, chất chống tiểu đường hoặc chất chống virus, cụ thể hơn là một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm:

- Chất ức chế chọn lọc PI3Kδ GS-1101, Chất ức chế BTK ibrutinib, chất ức chế IKK BAY hợp chất B, và REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119));

hoặc thuộc được phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

hoặc thuộc được phẩm chứa chế phẩm kết hợp này,

để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Theo phương án được ưu tiên khác nữa, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), trong đó, R^5 và R^5 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo ra nhân dị vòng chứa nitơ có từ 5 đến 6 nguyên tử tạo vòng chứa ít nhất một nguyên tử khác loại nữa được chọn từ oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh và có thể được thế tùy ý bằng 1 hoặc nhiều nhóm R^6 ,

hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

ở dạng một hoạt chất duy nhất,

hoặc thuộc chế phẩm kết hợp chứa:

a) hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó; và

b) một hoặc nhiều hoạt chất khác, cụ thể là hoạt chất được chọn từ chất chống tạo mạch, chất chống tăng sinh, chất chống viêm, chất làm giảm đau, chất điều biến miễn dịch, chất lợi tiểu, chất chống loạn nhịp, chất chống tăng cholesterol máu, chất chống rối loạn lipid máu, chất chống tiểu đường hoặc chất chống virus, cụ thể hơn là một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm:

- Chất ức chế chọn lọc PI3Kδ GS-1101, Chất ức chế BTK ibrutinib, chất ức chế IKK BAY hợp chất B, và REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119));

hoặc thuộc được phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

hoặc thuộc được phẩm chứa chế phẩm kết hợp này,

để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Theo phương án được ưu tiên khác nữa, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), trong đó, R^4 là hydroxyl,

hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

ở dạng một hoạt chất duy nhất,

hoặc thuộc chế phẩm kết hợp chứa:

a) hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó; và

b) một hoặc nhiều hoạt chất khác, cụ thể là hoạt chất được chọn từ chất chống tạo mạch, chất chống tăng sinh, chất chống viêm, chất làm giảm đau, chất điều biến miễn dịch, chất lợi tiểu, chất chống loạn nhịp, chất chống tăng cholesterol máu, chất chống rối loạn lipid máu, chất chống tiểu đường hoặc chất chống virus, cụ thể hơn là một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm:

- Chất ức chế chọn lọc PI3Kδ GS-1101, Chất ức chế BTK ibrutinib, chất ức chế IKK BAY hợp chất B, và REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119));

hoặc thuộc được phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

hoặc thuộc được phẩm chứa chế phẩm kết hợp này,

để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), trong đó, R^4 và R^5 cùng với nguyên tử mà chúng liên kết với tạo thành nhân dị vòng chứa nitơ có từ 5 đến 6 nguyên tử tạo vòng tùy ý chứa 1 hoặc nhiều nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh và có thể được thế tùy ý bằng 1 hoặc nhiều nhóm R^6 ,

hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

ở dạng một hoạt chất duy nhất,

hoặc thuộc chế phẩm kết hợp chứa:

a) hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó; và

b) một hoặc nhiều hoạt chất khác, cụ thể là hoạt chất được chọn từ chất chống tạo mạch, chất chống tăng sinh, chất chống viêm, chất làm giảm đau, chất điều biến miễn dịch, chất lợi tiểu, chất chống loạn nhịp, chất chống tăng cholesterol máu, chất chống rối loạn lipid máu, chất chống tiểu đường hoặc chất chống virus, cụ thể hơn là một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm:

- Chất ức chế chọn lọc PI3Kδ GS-1101, Chất ức chế BTK ibrutinib, chất ức chế IKK BAY hợp chất B, và REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119));

hoặc thuộc được phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

hoặc thuộc được phẩm chứa chế phẩm kết hợp này,

để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Theo phương án được ưu tiên khác nữa, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), trong đó, R^3 là methyl,

hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

ở dạng một hoạt chất duy nhất,

hoặc thuộc chế phẩm kết hợp chứa:

a) hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó; và

b) một hoặc nhiều hoạt chất khác, cụ thể là hoạt chất được chọn từ chất chống tạo mạch, chất chống tăng sinh, chất chống viêm, chất làm giảm đau, chất điều biến miễn dịch, chất lợi tiểu, chất chống loạn nhịp, chất chống tăng cholesterol máu, chất

chống rối loạn lipid máu, chất chống tiểu đường hoặc chất chống virus, cụ thể hơn là một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm:

- Chất ức chế chọn lọc PI3Kδ GS-1101, Chất ức chế BTK ibrutinib, chất ức chế IKK BAY hợp chất B, và REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119));

hoặc thuộc dược phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dung, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

hoặc thuộc dược phẩm chứa chế phẩm kết hợp này,

để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Theo phương án được ưu tiên khác nữa, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), trong đó, R^2 là pyridin, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, pyrrol, oxazol, thiazol, furan hoặc thiophen, được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm R^6 ; tốt hơn là pyridin, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, pyrrol, oxazole hoặc thiazol, được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm R^6 ,

hoặc muối được dung, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

ở dạng một hoạt chất duy nhất,

hoặc thuộc chế phẩm kết hợp chứa:

a) hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin, hoặc muối được dung, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó; và

b) một hoặc nhiều hoạt chất khác, cụ thể là hoạt chất được chọn từ chất chống tạo mạch, chất chống tăng sinh, chất chống viêm, chất làm giảm đau, chất điều biến miễn dịch, chất lợi tiểu, chất chống loạn nhịp, chất chống tăng cholesterol máu, chất chống rối loạn lipid máu, chất chống tiểu đường hoặc chất chống virus, cụ thể hơn là một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm:

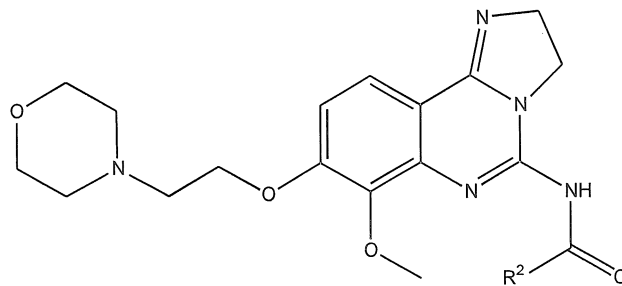
- Chất ức chế chọn lọc PI3Kδ GS-1101, Chất ức chế BTK ibrutinib, chất ức chế IKK BAY hợp chất B, và REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119));

hoặc thuộc dược phẩm chứa hợp chất này hoặc muối dược dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

hoặc thuộc dược phẩm chứa chế phẩm kết hợp này,

để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Theo một phương án cụ thể, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (Ia)



(Ia)

hoặc muối dược dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó, R^2 như được nêu trên,

hoặc muối dược dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

ở dạng một hoạt chất duy nhất,

hoặc thuộc chế phẩm kết hợp chứa:

a) hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin, hoặc muối dược dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó; và

b) một hoặc nhiều hoạt chất khác, cụ thể là hoạt chất được chọn từ chất chống tạo mạch, chất chống tăng sinh, chất chống viêm, chất làm giảm đau, chất điều biến miễn dịch, chất lợi tiểu, chất chống loạn nhịp, chất chống tăng cholesterol máu, chất

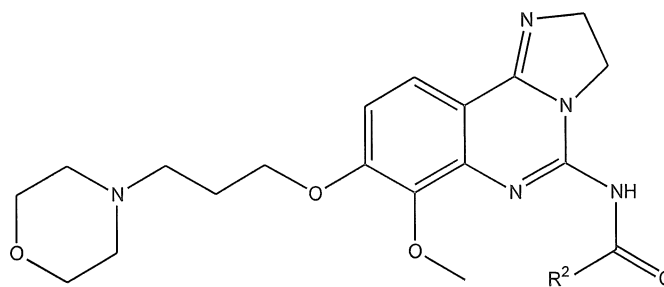
chống rối loạn lipid máu, chất chống tiểu đường hoặc chất chống virus, cụ thể hơn là một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm:

- Chất ức chế chọn lọc PI3Kδ GS-1101, Chất ức chế BTK ibrutinib, chất ức chế IKK BAY hợp chất B, và REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119));

hoặc thuộc dược phẩm chứa hợp chất này hoặc muối dược dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

hoặc thuộc dược phẩm chứa chế phẩm kết hợp này, để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Theo một phương án cụ thể khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (Ib):



(Ib)

hoặc muối dược dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó, R^2 như được nêu trên,

hoặc muối dược dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

ở dạng một hoạt chất duy nhất,

hoặc thuộc chế phẩm kết hợp chứa:

a) hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin, hoặc muối dược dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó; và

b) một hoặc nhiều hoạt chất khác, cụ thể là hoạt chất được chọn từ chất chống tạo mạch, chất chống tăng sinh, chất chống viêm, chất làm giảm đau, chất điều biến miễn dịch, chất lợi tiểu, chất chống loạn nhịp, chất chống tăng cholesterol máu, chất chống rối loạn lipid máu, chất chống tiểu đường hoặc chất chống virus, cụ thể hơn là một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm:

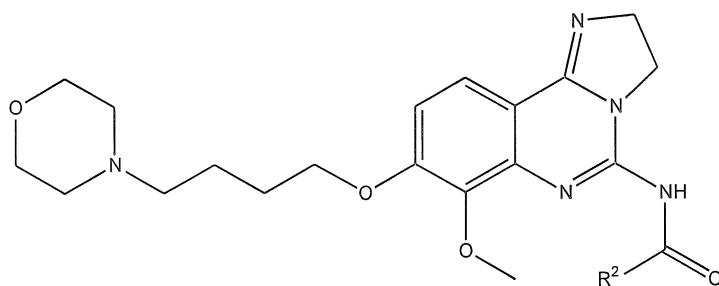
- Chất ức chế chọn lọc PI3Kδ GS-1101, Chất ức chế BTK ibrutinib, chất ức chế IKK BAY hợp chất B, và REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119));

hoặc thuộc dược phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

hoặc thuộc dược phẩm chứa chế phẩm kết hợp này,

để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Theo một phương án cụ thể khác nữa, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (Ic):



(Ic)

hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó, R^2 như được nêu trên,

hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

ở dạng một hoạt chất duy nhất,

hoặc thuộc chế phẩm kết hợp chứa:

a) hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó; và

b) một hoặc nhiều hoạt chất khác, cụ thể là hoạt chất được chọn từ chất chống tạo mạch, chất chống tăng sinh, chất chống viêm, chất làm giảm đau, chất điều biến miễn dịch, chất lợi tiểu, chất chống loạn nhịp, chất chống tăng cholesterol máu, chất chống rối loạn lipid máu, chất chống tiểu đường hoặc chất chống virus, cụ thể hơn là một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm:

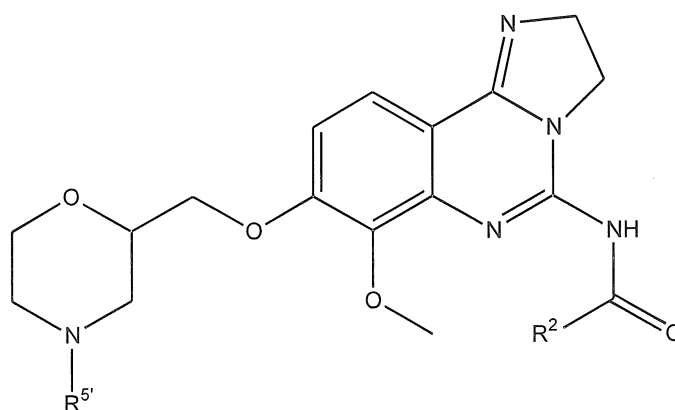
- Chất ức chế chọn lọc PI3Kδ GS-1101, Chất ức chế BTK ibrutinib, chất ức chế IKK BAY hợp chất B, và REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119));

hoặc thuộc dược phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

hoặc thuộc dược phẩm chứa chế phẩm kết hợp này,

để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Theo một phương án cụ thể khác nữa, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (Id):



(Id)

hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó, R^2 và R^4 là như được xác định trên đây,

hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

ở dạng một hoạt chất duy nhất,

hoặc thuộc chế phẩm kết hợp chứa:

a) hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó; và

b) một hoặc nhiều hoạt chất khác, cụ thể là hoạt chất được chọn từ chất chống tạo mạch, chất chống tăng sinh, chất chống viêm, chất làm giảm đau, chất điều biến miễn dịch, chất lợi tiểu, chất chống loạn nhịp, chất chống tăng cholesterol máu, chất chống rối loạn lipid máu, chất chống tiểu đường hoặc chất chống virus, cụ thể hơn là một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm:

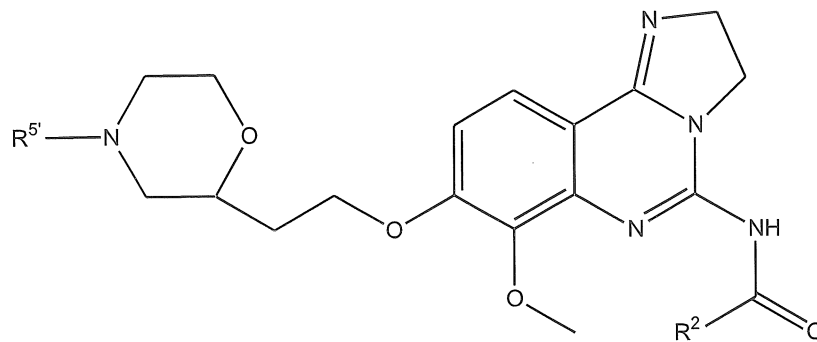
- Chất ức chế chọn lọc PI3Kδ GS-1101, Chất ức chế BTK ibrutinib, chất ức chế IKK BAY hợp chất B, và REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119));

hoặc thuộc dược phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

hoặc thuộc dược phẩm chứa chế phẩm kết hợp này,

để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Theo một phương án cụ thể khác nữa, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (Ie):



(Ie)

hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó, R^2 và R^4 là như được xác định trên đây,

hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

ở dạng một hoạt chất duy nhất,

hoặc thuộc chế phẩm kết hợp chứa:

a) hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó; và

b) một hoặc nhiều hoạt chất khác, cụ thể là hoạt chất được chọn từ chất chống tạo mạch, chất chống tăng sinh, chất chống viêm, chất làm giảm đau, chất điều biến miễn dịch, chất lợi tiểu, chất chống loạn nhịp, chất chống tăng cholesterol máu, chất chống rối loạn lipid máu, chất chống tiểu đường hoặc chất chống virus, cụ thể hơn là một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm:

- Chất ức chế chọn lọc PI3Kδ GS-1101, Chất ức chế BTK ibrutinib, chất ức chế IKK BAY hợp chất B, và REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119));

hoặc thuộc dược phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

hoặc thuộc dược phẩm chứa chế phẩm kết hợp này,

để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế

bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) - (V), trong đó, R^2 là pyridin, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, pyrrol, oxazol, thiazol, furan hoặc thiophen, được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm R^6 ; tốt hơn nếu trong đó, R^2 là pyridin, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, pyrrol, oxazole hoặc thiazol, được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm R^6 ,

hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

ở dạng một hoạt chất duy nhất,

hoặc thuộc chế phẩm kết hợp chứa:

a) hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó; và

b) một hoặc nhiều hoạt chất khác, cụ thể là hoạt chất được chọn từ chất chống tạo mạch, chất chống tăng sinh, chất chống viêm, chất làm giảm đau, chất điều biến miễn dịch, chất lợi tiểu, chất chống loạn nhịp, chất chống tăng cholesterol máu, chất chống rối loạn lipid máu, chất chống tiểu đường hoặc chất chống virus, cụ thể hơn là một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm:

- Chất ức chế chọn lọc PI3Kδ GS-1101, Chất ức chế BTK ibrutinib, chất ức chế IKK BAY hợp chất B, và REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119));

hoặc thuộc được phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

hoặc thuộc được phẩm chứa chế phẩm kết hợp này, để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Theo phương án được ưu tiên khác nữa, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức:

N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit;

N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetylmorpholin-4-yl]propoxy}-7-metoxý-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)nicotinamit;

N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetylmorpholin-4-yl]propoxy}-7-metoxý-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)-2,4-dimetyl-1,3-thiazol-5-carboxamit;

2-amino-N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-1,3-thiazol-5-carboxamit;

2-amino-N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]isonicotinamit;

2-amino-N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-4-metyl-1,3-thiazol-5-carboxamit;

2-amino-N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-4-propylpyrimidin-5-carboxamit;

N-{8-[2-(4-etylmorpholin-2-yl)etoxý]-7-metoxý-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl}nicotinamit;

N-{8-[2-(dimetylamin)etoxý]-7-metoxý-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl}pyrimidin-5-carboxamit;

N-(8-{3-[2-(hydroxymetyl)morpholin-4-yl]propoxy}-7-metoxý-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)nicotinamit;

N-(8-{3-[2-(hydroxymetyl)morpholin-4-yl]propoxy}-7-metoxý-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)nicotinamit;

N-{8-[3-(dimetylamin)propoxy]-7-metoxý-2,3-dihydroimidazo[1,2-

c]quinazolin-5-yl}nicotinamit 1-oxit;

2-amino-N-[7-metoxy-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit;

N-[7-metoxy-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-6-(2-pyrrolidin-1-yletyl)nicotinamit;

6-(xyclopentylamin)-N-[7-metoxy-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]nicotinamit;

N-[8-(2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropoxy)-7-metoxy-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]nicotinamit;

N-{7-metoxy-8-[3-(3-methylmorpholin-4-yl)propoxy]-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl}nicotinamit;

N-(8-{3-[2-(hydroxymetyl)morpholin-4-yl]propoxy}-7-metoxy-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)nicotinamit;

N-(8-{2-[4-(xyclobutylmetyl)morpholin-2-yl]etoxy}-7-metoxy-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)nicotinamit;

N-(7-metoxy-8-{2-[4-(2-metoxyetyl)morpholin-2-yl]etoxy}-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)nicotinamit;

N-{8-[(4-ethylmorpholin-2-yl)metoxy]-7-metoxy-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl}nicotinamit;

N-(7-metoxy-8-{[4-(2-metoxyetyl)morpholin-2-yl]metoxy}-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)nicotinamit;

N-{7-metoxy-8-[(4-methylmorpholin-2-yl)metoxy]-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl}nicotinamit;

N-[7-metoxy-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-4-carboxamit;

2-amino-N-[7-metoxy-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-4-carboxamit;

N-[7-metoxo-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-1-metyl-1H-imidazol-4-carboxamit;
 rel-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetylmorpholin-4-yl]propoxy}-7-metoxo-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)pyrimidin-5-carboxamit;
 rel-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetylmorpholin-4-yl]propoxy}-7-metoxo-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)-6-metylnicotinamit;
 rel-6-axetamido-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetylmorpholin-4-yl]propoxy}-7-metoxo-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)nicotinamit;
 N-[7-metoxo-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-1-metyl-1H-imidazol-5-carboxamit;
 6-amino-N-[7-metoxo-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-2-metylnicotinamit;
 2-amino-N-[7-metoxo-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-4-metylpyrimidin-5-carboxamit;
 6-amino-5-bromo-N-[7-metoxo-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]nicotinamit;
 2-amino-N-[7-metoxo-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-1,3-oxazol-5-carboxamit;
 N-[7-metoxo-8-(morpholin-2-ylmetoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]nicotinamit;
 2-{[2-(dimetylamino)etyl]amin}-N-{8-[3-(dimetylamino)propoxy]-7-metoxo-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl}pyrimidin-5-carboxamit;
 2-amino-N-{8-[3-(dimetylamino)propoxy]-7-metoxo-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl}-1,3-thiazol-5-carboxamit;
 rel-2-amino-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetylmorpholin-4-yl]propoxy}-7-metoxo-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)pyrimidin-5-carboxamit;
 rel-6-amino-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetylmorpholin-4-yl]propoxy}-7-metoxo-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)nicotinamit;

2-[(2-hydroxyethyl)amin]-N-[7-metoxy-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit;

N-[7-metoxy-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-2-[(3-metoxypropyl)amin]pyrimidin-5-carboxamit;

2-amino-N-{8-[3-(dimethylamin)propoxy]-7-metoxy-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl}pyrimidin-5-carboxamit;

N-[7-metoxy-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-2-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amin]pyrimidin-5-carboxamit;

2-[(2-metoxyethyl)amin]-N-[7-metoxy-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit;

2-{[2-(dimethylamin)ethyl]amin}-N-[7-metoxy-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit;

6-amino-N-{8-[3-(dimethylamin)propoxy]-7-metoxy-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl}nicotinamit;

N-[7-metoxy-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-2-pyrrolidin-1-ylpyrimidin-5-carboxamit;

N-[7-metoxy-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-5-carboxamit;

N-[7-metoxy-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-2-morpholin-4-ylpyrimidin-5-carboxamit;

N-[7-metoxy-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-6-piperazin-1-ylnicotinamit hydroclorua;

6-[(3S)-3-aminpyrrolidin-1-yl]-N-[7-metoxy-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]nicotinamit hydroclorua hydrat;

6-[(3R)-3-aminpyrrolidin-1-yl]-N-[7-metoxy-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]nicotinamit hydroclorua;

6-[(4-flobenzyl)amin]-N-[7-metoxy-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]nicotinamit;

- 6-[(2-furylmethyl)amin]-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]nicotinamit;
- 6-[(2-metoxiethyl)amin]-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]nicotinamit;
- N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-6-(1H-pyrol-1-yl)nicotinamit;
- N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-6-morpholin-4-ylnicotinamit;
- N-{7-metoxi-8-[3-(methylamin)propoxy]-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl}nicotinamit;
- 6-[(2,2-dimethylpropanoyl)amin]-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]nicotinamit;
- 6-[(xyclopropylcarbonyl)amin]-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]nicotinamit
- N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-6-(2,2,2-trifloetoxi)nicotinamit;
- N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-6-(triflometyl)nicotinamit;
- 6-(isobutyrylamin)-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]nicotinamit;
- N-{7-metoxi-8-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl}nicotinamit;
- N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-2-{[(methylamin)carbonyl]amin}-1,3-thiazol-4-carboxamit;
- N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-6-{[(methylamin)carbonyl]amin}nicotinamit;
- N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-2-(methylamin)-1,3-thiazol-4-carboxamit;

N-[7-metoxý-8-(2-morpholin-4-yletoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]nicotinamit;
 N-{8-[2-(dimetylamin)etoxý]-7-metoxý-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl}-2,4-dimetyl-1,3-thiazol-5-carboxamit;
 N-{8-[2-(dimetylamin)etoxý]-7-metoxý-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl}-6-metylnicotinamit;
 6-{{(isopropylamin)cacbonýl}amin}-N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxý)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]nicotinamit;
 N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxý)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-6-pyrolidin-1-ylnicotinamit;
 6-(dimetylamin)-N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxý)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]nicotinamit;
 N-[7-metoxý-8-(3-piperidin-1-ylpropoxý)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]nicotinamit;
 N-[7-metoxý-8-(2-pyrolidin-1-yletoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]nicotinamit;
 N-[7-metoxý-8-(2-piperidin-1-yletoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]nicotinamit;
 6-{{(etylamin)cacbonýl}amin}-N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxý)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]nicotinamit;
 6-flo-N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxý)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]nicotinamit;
 2-amino-N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxý)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-1,3-oxazol-4-carboxamit;
 2-(etylamin)-N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxý)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-1,3-thiazol-4-carboxamit;
 N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxý)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrazin-2-carboxamit;

N-[8-(2-aminetoxo)-7-metoxo-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]nicotinamit;

6-amino-N-[7-metoxo-8-(3-morpholin-4-ylpropoxo)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]nicotinamit;

N-[7-metoxo-8-(3-morpholin-4-ylpropoxo)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]isonicotinamit;

N-{8-[3-(dietylamin)propoxo]-7-metoxo-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl}nicotinamit;

N-{8-[2-(diisopropylamin)etoxo]-7-metoxo-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl}nicotinamit;

N-{8-[2-(dietylamin)etoxo]-7-metoxo-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl}nicotinamit;

N-{8-[3-(dimetylamin)propoxo]-7-metoxo-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl}nicotinamit;

N-{8-[2-(dimetylamin)etoxo]-7-metoxo-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl}nicotinamit;

N-[7-metoxo-8-(3-morpholin-4-ylpropoxo)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-2-(metylamin)pyrimidin-5-carboxamit;

N-[7-metoxo-8-(3-morpholin-4-ylpropoxo)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-2-(metylthio)pyrimidin-5-carboxamit;

N-[8-(3-aminpropoxo)-7-metoxo-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]nicotinamit trifloaxetat;

N-[7-metoxo-8-(3-morpholin-4-ylpropoxo)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]thiophen-2-carboxamit;

N-[7-metoxo-8-(3-morpholin-4-ylpropoxo)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-2,4-dimetyl-1,3-thiazol-5-carboxamit;

2-metoxo-N-[7-metoxo-8-(3-morpholin-4-ylpropoxo)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit;

N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-3-furamit;

N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]thiophen-3-carboxamit;

N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-2-metyl-1,3-thiazol-4-carboxamit;

6-metoxý-N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]nicotinamit;

5-metoxý-N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]nicotinamit;

N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-6-metyl nicotinamit;

6-(axetylamin)-N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]nicotinamit;

N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]nicotinamit;

hoặc muối, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể được chấp nhận về mặt sinh lý của nó,

ở dạng một hoạt chất duy nhất,

hoặc thuộc chế phẩm kết hợp chứa:

a) hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó; và

b) một hoặc nhiều hoạt chất khác, cụ thể là hoạt chất được chọn từ chất chống tạo mạch, chất chống tăng sinh, chất chống viêm, chất làm giảm đau, chất điều biến miễn dịch, chất lợi tiểu, chất chống loạn nhịp, chất chống tăng cholesterol máu, chất chống rối loạn lipid máu, chất chống tiểu đường hoặc chất chống virus, cụ thể hơn là một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm:

- Chất ức chế chọn lọc PI3Kδ GS-1101, Chất ức chế BTK ibrutinib, chất ức chế IKK BAY hợp chất B, và REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119));

hoặc thuộc được phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

hoặc thuộc được phẩm chứa chế phẩm kết hợp này,

đề bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức:

N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]nicotinamit;

N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-6-metylnicotinamit;

5-metoxý-N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]nicotinamit;

N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]-2,4-dimetyl-1,3-thiazol-5-carboxamit;

N-{8-[2-(dimetylamin)etoxý]-7-metoxý-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl}nicotinamit;

N-{8-[3-(dimetylamin)propoxý]-7-metoxý-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl}nicotinamit;

6-{[(isopropylamin)cacbonyl]amin}-N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxý)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]nicotinamit;

N-{8-[2-(dimetylamin)etoxý]-7-metoxý-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl}-2,4-dimetyl-1,3-thiazol-5-carboxamit;

N-[7-metoxý-8-(2-morpholin-4-yletoxý)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]nicotinamit;

rel-6-amino-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]propoxy}-7-methoxy-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)nicotinamit;

rel-2-amino-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]propoxy}-7-methoxy-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)pyrimidin-5-carboxamit;

2-amino-N-[7-methoxy-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit;

N-{8-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-methoxy-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl}pyrimidin-5-carboxamit;

N-[7-methoxy-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit;

hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

ở dạng một hoạt chất duy nhất,

hoặc thuộc chế phẩm kết hợp chứa:

a) hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó; và

b) một hoặc nhiều hoạt chất khác, cụ thể là hoạt chất được chọn từ chất chống tạo mạch, chất chống tăng sinh, chất chống viêm, chất làm giảm đau, chất điều biến miễn dịch, chất lợi tiểu, chất chống loạn nhịp, chất chống tăng cholesterol máu, chất chống rối loạn lipid máu, chất chống tiểu đường hoặc chất chống virus, cụ thể hơn là một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm:

- Chất ức chế chọn lọc PI3Kδ GS-1101, Chất ức chế BTK ibrutinib, chất ức chế IKK BAY hợp chất B, và REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119));

hoặc thuộc được phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

hoặc thuộc được phẩm chứa chế phẩm kết hợp này,

để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL),

bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức:

2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó;

ở dạng một hoạt chất duy nhất,

hoặc thuộc dược phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức:

2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit dihydroclorua;

ở dạng một hoạt chất duy nhất,

hoặc thuộc dược phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế

bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế mô tả việc sử dụng chế phẩm kết hợp chứa:

a) 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó; và

b) một hoặc nhiều hoạt chất khác, cụ thể là hoạt chất được chọn từ chất chống tạo mạch, chất chống tăng sinh, chất chống viêm, chất làm giảm đau, chất điều biến miễn dịch, chất lợi tiểu, chất chống loạn nhịp, chất chống tăng cholesterol máu, chất chống rối loạn lipid máu, chất chống tiểu đường hoặc chất chống virus, cụ thể hơn là một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm:

- Chất ức chế chọn lọc PI3Kδ GS-1101, Chất ức chế BTK ibrutinib, chất ức chế IKK BAY hợp chất B, và REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119));

hoặc thuộc dược phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

hoặc thuộc dược phẩm chứa chế phẩm kết hợp này,

để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế mô tả việc sử dụng chế phẩm kết hợp chứa:

a) 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó; và

b) hoạt chất khác là chất ức chế chọn lọc PI3Kδ GS-1101;

hoặc thuộc dược phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

hoặc thuộc dược phẩm chứa chế phẩm kết hợp này,

để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế mô tả việc sử dụng chế phẩm kết hợp chứa:

a) 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó; và

b) hoạt chất khác là chất ức chế BTK ibrutinib;

hoặc thuộc dược phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

hoặc thuộc dược phẩm chứa chế phẩm kết hợp này,

để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế mô tả việc sử dụng chế phẩm kết hợp chứa:

a) 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó; và

b) hoạt chất khác là chất ức chế IKK BAY hợp chất B;

hoặc thuộc dược phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

hoặc thuộc dược phẩm chứa chế phẩm kết hợp này,

để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế mô tả việc sử dụng chế phẩm kết hợp chứa:

a) 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó; và

b) hoạt chất khác là REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119));

hoặc thuộc dược phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

hoặc thuộc dược phẩm chứa chế phẩm kết hợp này,

để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế mô tả việc sử dụng chế phẩm kết hợp chứa:

a) 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit dihydroclorua; và

b) hoạt chất khác là chất ức chế chọn lọc PI3Kδ GS-1101;

hoặc thuộc dược phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

hoặc thuộc dược phẩm chứa chế phẩm kết hợp này,

để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế mô tả việc sử dụng chế phẩm kết hợp chứa:

a) 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit dihydroclorua; và

b) hoạt chất khác là chất ức chế BTK ibrutinib;

hoặc thuộc dược phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

hoặc thuộc dược phẩm chứa chế phẩm kết hợp này,

để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế mô tả việc sử dụng chế phẩm kết hợp chứa:

a) 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit dihydroclorua; và

b) hoạt chất khác là chất ức chế IKK BAY là hợp chất B;

hoặc thuộc dược phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

hoặc thuộc dược phẩm chứa chế phẩm kết hợp này,

để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế mô tả việc sử dụng chế phẩm kết hợp chứa:

a) 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit dihydroclorua; và

b) hoạt chất khác là REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119));

hoặc thuộc dược phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

hoặc thuộc dược phẩm chứa chế phẩm kết hợp này,

để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Khi có sự khác biệt giữa tên hóa học và cấu trúc hóa học được nêu, cấu trúc hóa học được nêu sẽ chiếm ưu thế so với tên hóa học.

Mặc dù không liên quan đến một giả thuyết hay một cơ chế nào, hợp chất theo sáng chế vẫn thể hiện một hoạt tính bất ngờ trong việc ức chế phosphatidylinositol-3-kinaza và có độ ổn định hóa học và cấu trúc so với các hợp chất đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Người ta tin rằng hoạt tính bất ngờ này được dựa

trên cấu trúc hóa học của hợp chất, cụ thể là tính bazơ của hợp chất do việc R^1 là amin được thế tùy ý bằng R^5 và $R^{5'}$. Ngoài ra, việc lựa chọn R^3 và R^2 phù hợp cũng mang lại hoạt tính cần thiết để các dạng đồng chức năng thích hợp có hoạt tính này *in vivo*.

Theo phương án cụ thể của các khái niệm nêu trên, hoặc các phương án của nó, theo sáng chế, bệnh ung thư là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là lympho không phải dạng Hodgkin thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển u (NHL), cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là sơ đồ minh họa hướng đích đến PI3K để điều trị NHL.

Fig. 2 là đồ thị minh họa hoạt tính của hợp chất A ở bệnh nhân NHL.

Fig. 3 là đồ thị minh họa mức độ biểu hiện khác biệt của các dạng đồng chức năng PI3K, BTK, và IKK ở các dòng tế bào DLBCL

Fig. 4 là đồ thị minh họa tập tính chống tăng sinh khác biệt của chất ức chế pan-PI3K là hợp chất A, chất ức chế chọn lọc PI3K là GS-1101, chất ức chế BTK ibrutinib, và chất ức chế IKK BAY hợp chất B ở các dòng tế bào DLBCL $* > 1,0E-05$ (M).

Fig. 5 là đồ thị minh họa hiệu quả *in vivo* của hợp chất A và ibrutinib ở kiểu ghép TMD-8 khác loài ở chuột nhắt scid CB17.

Fig. 6 thể hiện tác dụng phối hợp của chất ức chế PI3K hợp chất A và chất ức chế BTK ibrutinib hoặc chất ức chế IKK BAY hợp chất B ở các dòng tế bào DLBCL

Fig. 6A thể tác dụng phối hợp của chất ức chế PI3K là hợp chất A với chất ức chế BTK ibrutinib hoặc chất ức chế IKK BAY hợp chất B ở các dòng tế bào DLBCL.

Tác dụng phối hợp khác biệt của BTK với chất ức chế IKK được đánh giá tiếp bằng cách phân tích việc điều biến quá trình dẫn truyền tín hiệu bằng cách sử dụng

phép thẩm tách tây trong đó protein đích kháng phospho và kháng toàn phần được thể hiện trong các tế bào OCI-Ly3 (Fig. 6B) và HBL-1 (Fig. 6C).

Fig. 6D thể hiện chế phẩm kết hợp có tác dụng hiệp đồng với chất ức chế MEK là REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119)) ở các tế bào MyD88- và - OCI-Ly3 DLBCL đột biến CARD11. CI, chỉ số phối hợp; NA, không phát hiện thấy ở nồng độ của 2 hợp chất là 10 μ M.

Fig. 7 thể hiện phổ IR của hợp chất A.

Fig. 8 thể hiện phổ Raman của hợp chất A.

Fig. 9 thể hiện phổ UV/VIS của hợp chất A.

Fig. 10 thể hiện phổ ^1H -NMR của hợp chất A.

Fig. 11 thể hiện phổ ^{13}C -NMR của hợp chất A.

Fig. 12 thể hiện phổ ^{13}C -NMR của hợp chất A.

Fig. 13 thể hiện phổ khối của hợp chất A.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Thuật ngữ 'alkyl' được dùng để chỉ gốc mạch hydrocacbon mạch thẳng hoặc nhánh chỉ bao gồm nguyên tử cacbon và hydro, chỉ gồm nguyên tử cacbon và hydro, không có phần không no có từ một đến tám nguyên tử cacbon, và mà liên kết với phần còn lại của phân tử bằng liên kết đơn, như được minh họa là, metyl, etyl, n-propyl 1-metyletyl (isopropyl), n-butyl, n-pentyl, và 1,1-dimetyletyl (t-butyl).

Thuật ngữ "alkenyl" được dùng để chỉ nhóm hydrocacbon béo chứa liên kết đôi cacbon-cacbon và có thể là chuỗi mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon, ví dụ, etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl (allyl), iso-propenyl, 2-metyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-and butenyl.

Thuật ngữ "alkynyl" được dùng để chỉ gốc hydrocacbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh chain có ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon, và có từ 2 tối đa đến 12 nguyên tử cacbon (trong đó các gốc có từ 2 tối đa đến 10 nguyên tử cacbon là được ưu tiên) ví dụ, etynyl.

Thuật ngữ "alkoxy" được dùng để chỉ nhóm alkyl như được xác định trong bản mô tả này được liên kết qua liên kết oxy với phần còn lại của phân tử. Ví dụ tiêu biểu về các nhóm này là metoxy và etoxy.

Thuật ngữ "alkoxyalkyl" được dùng để chỉ nhóm alkoxy như được xác định trong bản mô tả này được liên kết qua liên kết oxy với nhóm alkyl mà sau đó được liên kết với cấu trúc chính tại nguyên tử cacbon bất kỳ trong nhóm alkyl mà tạo ra cấu trúc bền vững của phần còn lại của phân tử. Ví dụ tiêu biểu về các nhóm này là $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$.

Thuật ngữ "xycloalkyl" được dùng để chỉ hệ vòng một hoặc nhiều nhân không thơm có từ 3 đến 12 nguyên tử cacbon như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và ví dụ về nhóm xycloalkyl nhiều vòng bao gồm nhóm perhydronaphthyl, adamantyl và norbornyl nhóm vòng có liên kết cầu hoặc nhóm vòng hai vòng spiro ví dụ spiro (4,4) không ở vị trí 2-yl.

Thuật ngữ "xycloalkylalkyl" được dùng để chỉ các gốc chứa nhân vòng chứa từ 3 tối đa đến 8 nguyên tử cacbon được liên kết trực tiếp với nhóm alkyl mà sau đó cũng liên kết với cấu trúc chính tại nguyên tử cacbon bất kỳ thuộc nhóm alkyl mà tạo ra cấu trúc bền vững như xyclopropylmetyl, xyclobuylmetyl, xyclopentylmetyl.

Thuật ngữ "aryl" được dùng để chỉ các gốc thơm có từ 6 tối đa đến 14 nguyên tử cacbon như phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl, biphenyl.

Thuật ngữ "arylalkyl" được dùng để chỉ nhóm aryl như được xác định trong bản mô tả này liên kết trực tiếp với nhóm alkyl như được xác định trong bản mô tả này mà sau đó liên kết với cấu trúc chính tại nguyên tử cacbon bất kỳ trong nhóm alkyl mà tạo ra cấu trúc bền vững của phần còn lại của phân tử. Ví dụ, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5$.

Thuật ngữ "nhân dị vòng" được dùng để chỉ các gốc vòng có nguyên tử tạo vòng từ 3 đến 15 ổn định chứa nguyên tử cacbon và từ một đến năm nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, phospho, oxy và lưu huỳnh. Đối với mục đích của sáng chế, các gốc nhân dị vòng có thể là hệ vòng một nhân, hai nhân hoặc ba nhân, mà có thể bao gồm hệ vòng dung hợp, cầu nối hoặc spiro, và nguyên tử nitơ, phospho, cacbon, oxy hoặc lưu huỳnh ở các gốc nhân dị vòng có thể tùy ý được oxy

hóa thành trạng thái oxy hóa. Ngoài ra, nguyên tử nitơ có thể tùy ý mang hóa trị bốn; và các gốc vòng có thể no một phần hoặc no hoàn toàn (nghĩa là, dị vòng thơm hoặc heteroaryl thơm). Ví dụ về các gốc nhân dị vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, azetidiny, acridiny, benzodioxoly, benzodioxany, benzofurnyl, carbazolyl cinnoliny dioxolany, indoliziny, naphthyridiny, perhydroazepiny, phenaziny, phenothiaziny, phenoxaziny, phthalazil, pyridyl, pteridiny, puriny, quinazoliny, quinoxaliny, quinoliny, isoquinoliny, tetrazoyl, imidazolyl tetrahydroisoquinolyl, piperidiny, piperaziny, 2-oxopiperaziny, 2-oxopiperidiny, 2-oxopyrolidiny, 2-oxoazepiny, azepiny, pyroly, 4-piperidonyl, pyrolidiny, pyraziny, pyrimidiny pyridaziny, oxazolyl oxazoliny oxarâniny, triazolyl, indanyl, isoxazolyl, isoxarâniny, morpholiny, thiazolyl, thiazoliny, thiazolidiny, isothiazolyl, quinuclidiny, isothiazolidiny, indolyl, isoindolyl, indoliny, isoindoliny, octahydroindolyl, octahydroisoindolyl quinolyl, isoquinolyl, decahydroisoquinolyl, benzimidazolyl, thiadiazolyl, benzopyrany, benzothiazolyl, benzooxazolyl, furyl, tetrahydrofurtyl, tetrahydropyrany, thienyl, benzothienyl, thiamorpholiny, thiamorpholiny sulfoxit thiamorpholiny sulfone, dioxaphospholany, oxadiazolyl, chromanyl, isochromanyl.

Thuật ngữ "heteroaryl" được dùng để chỉ các gốc nhân dị vòng thơm như được xác định trong bản mô tả này. Các gốc vòng heteroaryl có thể được liên kết với cấu trúc chính tại nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon bất kỳ mà tạo ra cấu trúc bền vững.

Các gốc nhân dị vòng có thể được liên kết với cấu trúc chính tại nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon bất kỳ mà tạo ra cấu trúc bền vững.

Thuật ngữ "heteroarylalkyl" được dùng để chỉ các gốc vòng heteroaryl như được xác định trong bản mô tả này mà liên kết trực tiếp với nhóm alkyl. Các gốc heteroarylalkyl có thể được liên kết với cấu trúc chính tại nguyên tử cacbon bất kỳ nguyên tử trong nhóm alkyl mà tạo ra cấu trúc bền vững.

Thuật ngữ "heterocyclyl" được dùng để chỉ các gốc dị vòng như được xác định trong bản mô tả này. Các gốc dị vòng có thể được liên kết với cấu trúc chính tại nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon bất kỳ mà tạo ra cấu trúc bền vững.

Thuật ngữ "heteroxyclylalkyl" được dùng để chỉ các gốc dị vòng như được xác định trong bản mô tả này mà liên kết trực tiếp với nhóm alkyl. Các gốc heteroxyclylalkyl có thể được liên kết với cấu trúc chính tại nguyên tử cacbon ở nhóm alkyl mà tạo racấu trúc bền vững.

Thuật ngữ "cacbonyl" được dùng để chỉ nguyên tử oxy liên kết với nguyên tử cacbon của phân tử nhờ kết đôi.

Thuật ngữ "halogen" được dùng để chỉ các gốc flo, clo, brom và iot.

Khi dạng số nhiều của các từ hợp chất, muối, dạng đa hình, hydrat, solvat và tương tự, được sử dụng trong bản mô tả này, các dạng cũng có nghĩa đề cập đến dạng số ít của hợp chất, muối, dạng đa hình, chất đồng phân, hydrat, solvat hoặc tương tự.

Hợp chất theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng, phụ thuộc vào vị trí và bản chất của các nhóm thế cần thiết. Nguyên tử cacbon không đối xứng có thể có mặt trong cấu hình (R) hoặc (S), tạo ra hỗn hợp triệt quang trong trường hợp có một tâm không đối xứng, và hỗn hợp chất đồng phân không đối quang trong trường hợp có nhiều tâm không đối xứng. Trong một số trường hợp, hiện tượng không đối xứng cũng có thể có mặt do hiện tượng quay hạn chế quanh một liên kết nhất định, ví dụ, liên kết trung tâm nối liền hai vòng thơm được thế của một hợp chất cụ thể. Nhóm thế trên vòng cũng có thể có mặt ở dạng cis hoặc trans. Các tác giả sáng chế dự định rằng các cấu hình này (bao gồm chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang), cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Các hợp chất ưu tiên là hợp chất, mà tạo ra hoạt tính sinh học cần thiết hơn. chất đồng phân và chất đồng phân lập thể hoặc raxemic riêng biệt, tinh khiết hoặc tinh khiết một phần hoặc hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang của hợp chất theo sáng chế cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Việc tinh chế và phân tách các vật liệu này có thể được thực hiện bằng cách kỹ thuật tiêu chuẩn đã được biết trong lĩnh vực.

Sáng chế cũng đề xuất các dạng hữu dụng của hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, như muối được dụng, chất đồng kết tủa, chất chuyển hóa, hydrat, solvat và tiền dược chất của tất cả các hợp chất được nêu ví dụ. Thuật ngữ "muối

được dụng" được dùng để chỉ muối cộng axit, vô cơ hoặc hữu cơ, tương đối không độc của hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, xem tài liệu S. M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. Muối được dụng bao gồm muối thu được bằng cách cho hợp chất cơ bản, đóng vai trò làm bazơ, phản ứng với axit vô cơ hoặc hữu cơ để tạo ra muối, ví dụ, muối của axit clohydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit metan sulfonic, axit camphor sulfonic, axit oxalic, axit maleic, axit succinic và axit citric. Muối được dụng cũng bao gồm các muối trong đó hợp chất cơ bản đóng vai trò làm axit và được cho phản ứng với bazơ thích hợp để tạo ra, ví dụ, muối natri, kali, canxi, magie, amoni, và clorin. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu rằng muối cộng axit của hợp chất được yêu cầu bảo hộ có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất với axit vô cơ hoặc hữu cơ thích hợp nhờ phương pháp trong số các phương pháp đã biết. Theo cách khác, muối kim loại kiềm và kiềm thổ của hợp chất axit theo sáng chế được điều chế bằng cho phản ứng với hợp chất theo sáng chế với bazơ thích hợp bằng nhiều phương pháp đã biết.

Muối tiêu biểu của hợp chất theo sáng chế bao gồm muối không độc thông dụng và muối amoni bậc bốn mà được tạo ra, ví dụ, từ axit vô cơ hoặc hữu cơ hoặc bazơ bằng các cách thức đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ, cộng axit muối bao gồm axetat, adipat, alginat, ascorbat, aspartat, benzoat, benzenesulfonat, bisulfat, butyrat, citrat, camphorat, camphorsulfonat, cinnamat, cyclopentanepropionat, digluconat, dodexylsulfat, etansulfonat, fumarat, glucoheptanoat, glyxerophosphat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, clorua, bromua, iodua, 2-hydroxyetansulfonat, itaconat, lactat, maleat, mandelat, metansulfonat, 2-naphthalensulfonat, nicotinat, nitrat, oxalat, pamoat, pectinat, persulfat, 3-phenylpropionat, picrat, pivalat, propionat, succinat, sulfonat, sulfat, tartrat, thiocyanat, tosylat, và undecanoat.

Muối bazơ bao gồm muối kim loại kiềm như muối kali và natri, muối kim loại kiềm thổ như muối canxi và magie, và muối amoni với bazơ hữu cơ như dicyclohexylamin và N-metyl-D-glucamin. Ngoài ra, nhóm chứa nitơ bazơ có thể là được tạo hóa trị bốn bằng các tác nhân như alkyl halogenua thấp như metyl, etyl, propyl, hoặc butyl clorua, bromua và iodua; dialkyl sulfat như dimetyl, dietyl, dibutyl sulfat, hoặc diamyl sulfat, halogenua mạch dài như dexyl, lauryl, myristyl và

strearyl clorua, bromua và iodua, aralkyl halogenua như benzyl và phenetyl bromua và các chất khác.

Solvat cho mục đích của sáng chế là phức của dung môi và hợp chất theo sáng chế ở trạng thái rắn. Solvat tiêu biểu sẽ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các phức của hợp chất theo sáng chế với etanol hoặc metanol. Hydrat là dạng đặc biệt của solvat trong đó, dung môi là nước.

Việc tổng hợp hợp chất nêu trên được mô tả trong đơn yêu cầu cấp patent quốc tế số PCT/EP2003/010377, được công bố là WO 2004/029055 A1, và trong đơn yêu cầu cấp patent quốc tế số PCT/US2007/024985, được công bố là WO 2008/070150, mà acr hai tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin như được xác định trong bản mô tả này, cụ thể là 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó, ở dạng hợp chất đơn lẻ, để điều trị u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Theo một phương án cụ thể của khía cạnh bất kỳ nêu trên, hoặc các phương án của nó, theo sáng chế, bệnh ung thư là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Phác đồ điều trị phối hợp

Như nêu trên, sáng chế đề xuất chế phẩm kết hợp chứa:

a) hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin như được xác định ở trên, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó; hoặc được phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó;

và

b) một hoặc nhiều hoạt chất khác, cụ thể là hoạt chất được chọn từ chất chống tạo mạch, chất chống tăng sinh, chất chống viêm, chất làm giảm đau, chất điều biến miễn dịch, chất lợi tiểu, chất chống loạn nhịp, chất chống tăng cholesterol máu, chất chống rối loạn lipid máu, chất chống tiểu đường hoặc chất chống virus, cụ thể hơn là một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm:

- Chất ức chế chọn lọc PI3Kδ GS-1101, Chất ức chế BTK ibrutinib, chất ức chế IKK BAY hợp chất B, và REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119)).

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế bao gồm chế phẩm kết hợp chứa:

a) 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó; hoặc được phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó;

và

b) một hoặc nhiều hoạt chất khác, cụ thể là hoạt chất được chọn từ chất chống tạo mạch, chất chống tăng sinh, chất chống viêm, chất làm giảm đau, chất điều biến miễn dịch, chất lợi tiểu, chất chống loạn nhịp, chất chống tăng cholesterol máu, chất chống rối loạn lipid máu, chất chống tiểu đường hoặc chất chống virus, cụ thể hơn là một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm:

- Chất ức chế chọn lọc PI3Kδ GS-1101, Chất ức chế BTK ibrutinib, chất ức chế IKK BAY hợp chất B, và REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119)).

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế bao gồm chế phẩm kết hợp chứa:

a) 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc

chất đồng phân lập thể của nó; hoặc được phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được
dùng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó;

và

b) một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm: Chất ức chế chọn lọc
PI3Kδ GS-1101, Chất ức chế BTK ibrutinib, chất ức chế IKK BAY hợp chất B, và
REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119)).

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế bao gồm chế phẩm kết hợp chứa:

a) 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-
c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit, hoặc muối được dùng, solvat, hydrat hoặc
chất đồng phân lập thể của nó; hoặc được phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được
dùng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó;

và

b) hoạt chất khác là chất ức chế chọn lọc PI3Kδ GS-1101.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế bao gồm chế phẩm kết hợp chứa:

a) 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-
c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit, hoặc muối được dùng, solvat, hydrat hoặc
chất đồng phân lập thể của nó; hoặc được phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được
dùng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó;

và

b) hoạt chất khác là chất ức chế BTK ibrutinib.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế bao gồm chế phẩm kết hợp chứa:

a) 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-
c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit, hoặc muối được dùng, solvat, hydrat hoặc
chất đồng phân lập thể của nó; hoặc được phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được
dùng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó;

và

b) hoạt chất khác là chất ức chế IKK BAY hợp chất B.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế bao gồm chế phẩm kết hợp chứa:

a) 2-amino-N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó; hoặc được phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó;

và

b) hoạt chất khác là REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119)).

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế mô tả việc sử dụng chế phẩm kết hợp chứa:

a) 2-amino-N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó; hoặc được phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó;

và

b) hoạt chất khác là chất ức chế chọn lọc PI3Kδ GS-1101.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế mô tả việc sử dụng chế phẩm kết hợp chứa:

a) 2-amino-N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó; hoặc được phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó;

và

b) hoạt chất khác là chất ức chế BTK ibrutinib.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế mô tả việc sử dụng chế phẩm kết hợp chứa:

a) 2-amino-N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó; hoặc được phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó;

và

b) hoạt chất khác là chất ức chế IKK BAY hợp chất B.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế mô tả việc sử dụng chế phẩm kết hợp chứa:

a) 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit, hoặc muối được dùng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó; hoặc được phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dùng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó;

và

b) hoạt chất khác là REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119)).

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng dược chất đơn lẻ hoặc phối hợp với một hoặc nhiều dược chất khác (hoặc “hoạt chất khác”) trong đó chế phẩm kết hợp này không gây ra các tác dụng bất lợi không thể chấp nhận được. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với chất chống tạo mạch, chất chống tăng sinh, chất chống viêm, chất làm giảm đau, chất điều biến miễn dịch, chất lợi tiểu, chất chống loạn nhịp, chất chống tăng cholesterol máu, chất chống rối loạn lipid máu, chất chống tiểu đường hoặc chất chống virus đã biết, và tương tự, cũng như với các hỗn hợp và chế phẩm kết hợp của nó.

Dược chất hoặc các dược chất khác (hoặc “hoạt chất khác”) có thể, nhưng không chỉ giới hạn ở 131I-chTNT, abarelix, abiratron, aclarubixin, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, altretamin, aminoglutetimit amrubixin, amsacrin, anastrozol, arglabin, arsenic trioxit, asparaginaza, azaxitidin, basiliximab, BAY 1000394, refametinib (BAY 86-9766 (RDEA 119)), belotecan, bendamustin, bevacizumab, bexaroten, bicalutamit, bisantren, bleomycin, bortezomib, buserelin, busulfan, cabazitaxel, canxi folinat, canxi levofolilat, capexitabin, carboplatin, carmofur, carmustin, catumaxomab, celecoxib, celmoleukin, cetuximab, clorambuxil, chlormadinon, chlormetin, xisplatin, cladribin, axit clodronic, clofarabin, crisantaspaza, xyclophosphamit, xyproteron, xytarabin, dacarbazin, dactinomycin, darbepoetin alfa, dasatinib, daunorubixin, dexitabin, degarelix, denileukin diftotox, denosumab, deslorelin, dibrospidium clorua, doxetaxel, doxifluridin, doxorubixin, doxorubixin + estron, eculizumab, edrecolomab, elliptini

axetat, eltrombopag, endostatin, enocitabin, epirubixin, epitioestan, epoetin alfa, epoetin beta, eptaplatin, eribulin, erlotinib, estradiol, estramustin, etoposít, everolimus, exemestan, fadrozol, filgrastim, fludarabin, flouraxil, flutamít, formestan, fotemustin, fulvestrant, gallium nitrat, ganirelix, gefitinib, gemxitabin, gemtuzumab, glutoxim, gozarelin, histamin dihydroclorua, histrelin, hydroxycarbamít, hạt I-125, axit ibandronic, ibritumomab tiuxetan, idarubixin, ifosfamít, imatinib, imiquimod, improsulfan, interferon alfa, interferon beta, interferon gamma, ipilimumab, irinotecan, ixabepilon, lanreotít, lapatinib, lenalidomít, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelín, levamisol, lisuride, lobaplatin, lomustin, lonidamin, masoprocol, medroxyprogesteron, megestrol, melphalan, mepitiostan, mercaptopurin, metotrexat, metoxsalen, Metyl aminlevulinat, metyltestosteron, mifamurtít, miltefosin, miriplatin, mitobronítol, mitoguazon, mitolactol, mitomyxin, mitotan, mitoxantron, nedaplatin, nelarabin, nilotinib, nilutamít, nimotuzumab, nimustin, nitracrin, obinutuzumab, ofatumumab, omeprazol, oprelvekin, oxaliplatin, p53 gen therapy, paclitaxel, palifermin, hạt paladi-103, axit pamidronic, panitumumab, pazopanib, pegaspargaza, PEG-epoetin beta (metoxy PEG-epoetin beta), pegfilgrastim, peginterferon alfa-2b, pemetrexed, pentazoxin, pentostatin, peplomyxin, perfosfamít, picibanil, pirarubixin, plerixafor, plicamycin, poliglusam, polyestradiol phosphat, polysacarit-K, porfimer natri, pralatrexat, prednimustin, procarbazin, quinangolide, raloxifen, raltitrexed, ranimustin, razoxan, regorafenib, risedronic axit, rituximab, romidepsin, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxan, natri glycididazol, sorafenib, streptozoxin, sunitinib, talaporfin, tamibaroten, tamoxifen, tasonrmin, teceleukin, tegafur, tegafur + gimeracil + oteracil, temoporfin, temozolomít, temsirolimus, teniposit, testosteron, tetrofosmin, thalidomít thiotepa, thymalfasin, tioguanin, tocilizumab, topotecan, toremifen, tositumomab, trabectedin, trastuzumab, treosulfan, tretinoin, trilostan, triptorelin, trofosfamít, tryptophan, ubenimex, valrubixin, vandetanib, vapreotít, vemurafenib, vinblastin, vincristin, vindesin, vinflunin, vinorelbin, vorinostat, vorozol, vi cầu thủy tinh yttrium-90, zinostatin, zinostatin stimalamer, axit zoledronic, zorubixin, hoặc chế phẩm kết hợp của nó.

Dược chất hoặc các dược chất khác (hoặc “hoạt chất khác”) có thể, nhưng không chỉ giới hạn ở aldesleukin, axit alendronic, alfaferon, alitretinoin, allopurinol, aloprim, aloxi, altretamin, aminglutetimit amifostin, amrubixin, amsacrin, anastrozol, anzmet, aranesp, arglabin, arsenic trioxit, aromasin, 5-azaxytidin, azathioprin, BCG hoặc BCG tice, bestatin, betametason axetat, betametason natri phosphat, bexaroten, bleomycin sulfat, broxuridin, bortezomib, busulfan, calxitonin, campath, capexitabin, carboplatin, casodex, cefeson, celmoleukin, cerubidin, clorambuxil, xisplatin, cladribin, cladribin, axit clodronic, xyclophosphamit, xytarabin, dacarbazin, dactinomycin, DaunoXome, decadron, decadron phosphat, delestrogen, denileukin diftitox, depo-medrol, deslorelin, dexometason, dexrazoxan, diethylstilbestrol, diflucan, doxetaxel, doxifluridin, doxorubixin, dronabinol, DW-166HC, eligard, elitek, ellence, emend, epirubixin, epoetin alfa, epogen, eptaplatin, ergamisol, estrace, estradiol, estramustin phosphat natri, etinyl estradiol, etyol, axit etidronic, etopophos, etoposit, fadrozol, farston, filgrastim, finasteride, fligrastim, floxuridin, fluconazol, fludarabin, 5-flodeoxyuridin monophosphat, 5-flouraxil (5-FU), fluoxymesteron, flutamin, formestan, fosteabin, fotemustin, fulvestrant, gammagard, gemxitabin, gemtuzumab, gleevec, gliadel, gozarelin, granisetron HCl, herceptin, histrelin, hycamtin, hydrocorton, erythro-hydroxynonyladenin, hydroxyurea, ibritumomab tiuxetan, idarubixin, ifosfamid, interferon alpha, interferon-alpha 2, interferon alfa-2A, interferon alfa-2B, interferon alfa-n1, interferon alfa-n3, interferon beta, interferon gamma-1a, interleukin-2, intron A, iressa, irinotecan, kytril, lapatinib, lentinan sulphat, letrozol, leucovorin, leuprolit, leuprolit axetat, lenalidomit levamisol, muối canxi của axit levofolinic, levothroid, levoxyl, lomustin, lonidamin, marinol, mecloretamin, mecobalamin, medroxyprogesteron axetat, megestrol axetat, melphalan, menest, 6-mercaptopurin, Mesna, metotrexat, metvix, miltefosin, minoxycilin, mitomycin C, mitotan, mitoxantron, Modrenal, Myocet, nedaplatin, neulasta, neumega, neupogen, nilutamin, nolvadex, NSC-631570, OCT-43, octreotit, ondansetron HCl, orapred, oxaliplatin, paclitaxel, pediapred, pegaspargaza, Pegasys, pentostatin, picibanil, pilocarpine HCl, pirarubixin, plicamycin, porfimer natri, prednimustin, prednisolon, prednison, premarin, procarbazine, procrit, refametinib (BAY 86-9766 (RDEA 119)), raltitrexed, rebif, rheni-186 etidronat, rituximab, roferon-A, romurtit, salagen, sandostatin,

sargramostim, semustin, sizofiran, sobuzoxan, solu-medrol, axit sparfosic, liệu pháp tế bào mầm, streptozoxin, strontium-89 clorua, sunitinib, synthroid, tamoxifen, tamsulosin, tasonrmin, tastolacton, taxotere, teceleukin, temozolomit teniposit, testosteron propionat, testred, thioguanin, thiotepa, thyrotropin, axit tiludronic, topotecan, toremifen, tositumomab, trastuzumab, treosulfan, tretinoin, trexall, trimetylmelamin, trimetrexat, triptorelin axetat, triptorelin pamoat, UFT, uridin, valrubixin, vesnarinon, vinblastin, vincristin, vindesin, vinorelbin, virulizin, zinecard, zinostatin stimalamer, zofran, ABI-007, acolbifen, actiêmune, affinitak, aminpterin, arzoxifen, asoprisnil, atamestan, atrazantan, BAY 43-9006 (sorafenib), avastin, CCI-779, CDC-501, xelebrex, xetuximab, crisnatol, xyproteron axetat, dexitabin, DN-101, doxorubixin-MTC, dSLIM, dutasteride, edotecarin, eflornithin, exatecan, fenretinide, histamin dihydroclorua, histrelin hydrogel implant, holmium-166 DOTMP, axit ibandronic, interferon gamma, intron-PEG, ixabepilon, keyhole limpet hemocyanin, L-651582, lanreotit, lasofoxifen, libra, lonafarnib, miproxifen, minodronat, MS-209, liposom MTP-PE, MX-6, nafarelin, nemorubixin, neovastat, nolatrexed, oblimersen, onco-TCS, osidem, paclitaxel polyglutamat, pamidronat dinatri, PN-401, QS-21, quazepam, R-1549, raloxifen, ranpirnaza, axit 13-cis - retinoic, satraplatin, seocanxitol, T-138067, tarceva, taxoprexin, thalidomit thymosin alpha 1, tiazofurin, tipifarnib, tirapazamin, TLK-286, toremifen, TransMID-107R, valsopodar, vapreotit, vatalanib, verteporfin, vinflunin, Z-100, axit zoledronic hoặc chế phẩm kết hợp của nó.

Theo một phương án, dược chất hoặc các dược chất khác (hoặc “hoạt chất khác”) được chọn từ nhóm bao gồm: 131I-chTNT, abarelix, abiratron, aclarubixin, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, altretamin, aminglutetimit amrubixin, amsacrin, anastrozol, arglabin, arsenic trioxit, asparaginaza, azacitidin, basiliximab, BAY 1000394, refametinib (BAY 86-9766 (RDEA 119)), belotecan, bendamustin, bevacizumab, bexaroten, bicalutamit, bisantren, bleomyxin, bortezomib, buserelin, busulfan, cabazitaxel, canxi folinat, canxi levofolinat, capexitabin, carboplatin, carmofur, carmustin, catumaxomab, xelecoxib, celmoleukin, cetuximab, clorambuxil, chlormadinon, chlormetin, xisplatin, cladribin, axit clodronic, clofarabin, crisantaspaza, xyclophosphamit, xyproteron, xytarabin, dacarbazin,

dactinomyxin, darbepoetin alfa, dasatinib, daunorubixin, dexitabin, degarelix, denileukin diftitox, denosumab, deslorelin, dibrospidium clorua, doxetaxel, doxifluridin, doxorubixin, doxorubixin + estron, eculizumab, edrecolomab, elliptini axetat, eltrombopag, endostatin, enocitabin, epirubixin, epitioestanol, epoetin alfa, epoetin beta, eptaplatin, eribulin, erlotinib, estradiol, estramustin, etoposit, everolimus, exemestan, fadrozol, filgrastim, fludarabin, flouraxil, flutamit, formestan, fotemustin, fulvestrant, gallium nitrat, ganirelix, gefitinib, gemxitabin, gemtuzumab, glutoxim, gozarelin, histamin dihydroclorua, histrelin, hydroxycarbamit, h  t I-125, axit ibandronic, ibritumomab tiuxetan, idarubixin, ifosfamid, imatinib, imiquimod, improsulfan, interferon alfa, interferon beta, interferon gamma, ipilimumab, irinotecan, ixabepilon, lanreotit, lapatinib, lenalidomit lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelin, levamisol, lisuride, lobaplatin, lomustin, lonidamin, masoprocol, medroxyprogesteron, megestrol, melphalan, mepitiostan, mercaptopurin, metotrexat, metoxsalen, Metyl aminlevulinat, metyltestosteron, mifamurtit, miltefosin, miriplatin, mitobronitol, mitoguazon, mitolactol, mitomyxin, mitotan, mitoxantron, nedaplatin, nelarabin, nilotinib, nilutamit, nimotuzumab, nimustin, nitracrin, ofatumumab, omeprazol, oprelvekin, oxaliplatin, p53 gen therapy, paclitaxel, palifermin, h  t paladi-103, axit pamidronic , panitumumab, pazopanib, pegaspargaza, PEG-epoetin beta (metoxy PEG-epoetin beta), pegfilgrastim, peginterferon alfa-2b, pemetrexed, pentazoxin, pentostatin, peplomycin, perfosfamid, picibanil, pirarubixin, plerixafor, plicamycin, poliglusam, polyestradiol phosphat, polysacarit-K, porfimer natri, pralatrexat, prednimustin, procarbazin, quinangolide, raloxifen, raltitrexed, ranimustin, razoxan, regorafenib, risedronic axit, rituximab, romidepsin, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxan, natri glycididazol, sorafenib, streptozoxin, sunitinib, talaporfin, tamibaroten, tamoxifen, tasonrmin, teceleukin, tegafur, tegafur + gimeracil + oteracil, temoporfin, temozolomit temsirolimus, teniposit, testosteron, tetrofosmin, thalidomit thiotepa, thymalfasin, tioguanin, tocilizumab, topotecan, toremifen, tositumomab, trabectedin, trastuzumab, treosulfan, tretinoin, trilostan, triptorelin, trofosfamid, tryptophan, ubenimex, valrubixin, vandetanib, vapreotit, vemurafenib, vinblastin, vincristin, vindesin, vinflunin, vinorelbin, vorinostat,

vorozol, vi cầu thủy tinh yttrium-90, zinostatin, zinostatin stimalamer, axit zoledronic, zorubixin.

Dược chất khác cũng có thể là gemxitabin, paclitaxel, xisplatin, carboplatin, natri butyrat, 5-FU, doxorubixin, tamoxifen, etoposit, trastumazab, gefitinib, intron A, rapamycin, 17-AAG, U0126, insulin, dẫn xuất insulin, phối tử PPAR, dược chất sulfonylurea, chất ức chế α -glucosidaza, biguanit, chất ức chế PTP-1B, chất ức chế DPP-IV, chất ức chế 11-beta-HSD, GLP-1, dẫn xuất GLP-1, GIP, dẫn xuất GIP, PACAP, dẫn xuất PACAP, secretin hoặc dẫn xuất secretin.

Chất chống tăng sinh tùy ý có thể được bổ sung vào chế phẩm bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở hợp chất được nêu trong chế độ hóa trị liệu ung thư nêu ở ấn bản thứ 11 của Merck Index, (1996), mà được đưa vào đây bằng cách tham khảo, như asparaginaza, bleomycin, carboplatin, carmustin, clorambuxil, xisplatin, colaspaza, xyclophosphamit, xytarabin, dacarbazin, dactinomycin, daunorubixin, doxorubixin (adriamycin), epirubixin, etoposit, 5-flouraxil, hexametylmelamin, hydroxyurea, ifosfamid, irinotecan, leucovorin, lomustin, mecloretamin, 6-mercaptopurin, mesna, metotrexat, mitomycin C, mitoxantron, prednisolon, prednison, procarbazin, raloxifen, streptozoxin, tamoxifen, thioguanin, topotecan, vinblastin, vincristin, và vindesin.

Chất chống tăng sinh khác thích hợp để sử dụng cho chế phẩm theo sáng chế bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở các hợp chất đã được biết để sử dụng nhằm điều trị bệnh tân sinh nêu trong Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Tái bản lần thứ 9), biên tập Molinoff et al., nhà xuất bản McGraw-Hill, trang 1225-1287, (1996), mà được đưa vào đây bằng cách tham khảo, như aminoglutetimit L-asparaginaza, azathioprin, 5-azaxytidin cladribin, busulfan, diethylstilbestrol, 2',2'-diflodeoxyxytidin, doxetaxel, erythrohydroxynonyl adenin, etinyl estradiol, 5-flodeoxyuridin, 5-flodeoxyuridin monophosphat, fludarabine phosphat, fluoxymesteron, flutamid, hydroxyprogesteron caproat, idarubixin, interferon, medroxyprogesteron axetat, megestrol axetat, melphalan, mitotan, paclitaxel, pentostatin, N-phosphonoaxetyl-L-aspartate (PALA), plicamycin, semustin, teniposit, testosterone propionat, thiotepa, trimetylmelamin, uridin, và vinorelbin.

Chất chống tăng sinh khác thích hợp để sử dụng cho chế phẩm theo sáng chế bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở tác nhân chống ung thư khác như epothilon và dẫn xuất của nó, irinotecan, raloxifen và topotecan.

Nói chung, việc sử dụng tác nhân độc tế bào và/hoặc tác nhân kim hãm tế bào phối hợp với hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế sẽ:

- (1) tạo ra hiệu suất tốt hơn khi làm giảm sự sinh trưởng của khối u hoặc thậm chí là loại bỏ khối u so với việc sử dụng một tác nhân đơn lẻ khác,
- (2) làm giảm lượng cần sử dụng của tác nhân hóa trị liệu,
- (3) làm cải thiện sự dung nạp chế độ điều trị bằng hóa trị liệu ở bệnh nhân bị ít biến chứng có hại hơn mức độ biến chứng quan sát thấy với phác đồ điều trị hóa trị liệu bằng tác nhân đơn lẻ và một số phác đồ phối hợp khác,
- (4) mở rộng phổ điều trị đến các kiểu ung thư khác nhau ở động vật có vú, đặc biệt là người,
- (5) mang lại tỷ lệ đáp ứng tốt hơn trong các bệnh nhân được điều trị,
- (6) kéo dài thời gian sống trong các bệnh nhân được điều trị so với phác đồ điều trị hóa trị liệu tiêu chuẩn,
- (7) kéo dài thời gian khối u tiến triển, và/hoặc
- (8) tạo ra hiệu suất và khả năng dung nạp ít nhất là tốt như khi sử dụng các tác nhân đơn lẻ, so với các trường hợp đã biết mà trong đó chế phẩm kết hợp các chất chống ung thư tạo ra tác dụng đối kháng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm kết hợp trong đó, hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin là 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm kết hợp trong đó, hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin là 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit dihydroclorua.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm kết hợp trong đó, hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin là 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-

ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit và hoạt chất khác là Chất ức chế chọn lọc PI3Kδ GS-1101.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm kết hợp trong đó, hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin là 2-amino-N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit và hoạt chất khác là Chất ức chế BTK ibrutinib.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm kết hợp trong đó, hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin là 2-amino-N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit và hoạt chất khác là REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119)).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm kết hợp trong đó, hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin là 2-amino-N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit dihydroclorua và hoạt chất khác là Chất ức chế chọn lọc PI3Kδ GS-1101.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm kết hợp trong đó, hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin là 2-amino-N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit dihydroclorua và hoạt chất khác là Chất ức chế BTK ibrutinib.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm kết hợp trong đó, hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin là 2-amino-N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit dihydroclorua và hoạt chất khác là chất ức chế IKK BAY hợp chất B.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm kết hợp trong đó, hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin là 2-amino-N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit dihydroclorua và hoạt chất khác là REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119)).

Dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế

Như nêu trên, sáng chế đề xuất dược phẩm:

- chứa hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó, ở dạng một hoạt chất duy nhất, để điều trị u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL), và
- chứa chế phẩm kết hợp chứa:
 - a) hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó; và
 - b) một hoặc nhiều hoạt chất khác, cụ thể là hoạt chất được chọn từ chất chống tạo mạch, chất chống tăng sinh, chất chống viêm, chất làm giảm đau, chất điều biến miễn dịch, chất lợi tiểu, chất chống loạn nhịp, chất chống tăng cholesterol máu, chất chống rối loạn lipid máu, chất chống tiểu đường hoặc chất chống virus, cụ thể hơn là một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm:
 - Chất ức chế chọn lọc PI3Kδ GS-1101, Chất ức chế BTK ibrutinib, chất ức chế IKK BAY hợp chất B, và REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119)).

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin như được xác định trong bản mô tả này, cụ thể là 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó, ở dạng hợp chất đơn lẻ, để điều trị u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa 2-amino-N-[7-methoxy-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit dihydroclorua, ở dạng hợp chất đơn lẻ, để điều trị u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Theo một phương án cụ thể của khía cạnh bất kỳ nêu trên, hoặc các phương án của nó, theo sáng chế, bệnh ung thư là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Theo một phương án cụ thể của khía cạnh bất kỳ nêu trên, hoặc các phương án của nó, theo sáng chế, bệnh ung thư là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển.

Theo một phương án cụ thể của khía cạnh bất kỳ nêu trên, hoặc các phương án của nó, theo sáng chế, bệnh ung thư là u lympho thể nang (FL).

Theo một phương án cụ thể của khía cạnh bất kỳ nêu trên, hoặc các phương án của nó, theo sáng chế, bệnh ung thư là bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL).

Theo một phương án cụ thể của khía cạnh bất kỳ nêu trên, hoặc các phương án của nó, theo sáng chế, bệnh ung thư là u lympho vùng rìa (MZL).

Theo một phương án cụ thể của khía cạnh bất kỳ nêu trên, hoặc các phương án của nó, theo sáng chế, bệnh ung thư là u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL).

Theo một phương án cụ thể của khía cạnh bất kỳ nêu trên, hoặc các phương án của nó, theo sáng chế, bệnh ung thư là u lympho tế bào vỏ (MCL).

Theo một phương án cụ thể của khía cạnh bất kỳ nêu trên, hoặc các phương án của nó, theo sáng chế, bệnh ung thư là u lympho chuyển dạng (TL).

Theo một phương án cụ thể của khía cạnh bất kỳ nêu trên, hoặc các phương án của nó, theo sáng chế, bệnh ung thư là u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Dược phẩm này chứa một hoặc nhiều hợp chất. Các dược phẩm này có thể được sử dụng để thu được tác dụng dược lý mong muốn bằng cách sử dụng chúng cho bệnh nhân có nhu cầu sử dụng. Bệnh nhân, nhằm mục đích của sáng chế, là động vật có vú, bao gồm người, có nhu cầu điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh cụ thể. Do đó, sáng chế bao gồm dược phẩm chứa chất mang dược dụng và của hợp chất, hoặc muối của nó, theo sáng chế với lượng có tác dụng dược lý. Tốt hơn nếu chất mang dược dụng là chất mang mà tương đối không độc và vô hại với bệnh nhân ở các nồng độ tương ứng với hoạt tính của hoạt chất sao cho các tác dụng phụ bất kỳ có thể do chất mang gây ra sẽ không làm hỏng các tác dụng có lợi của hoạt chất. Tốt hơn nếu lượng có tác dụng dược lý của hợp chất là lượng tạo ra kết quả gây ảnh hưởng đến tình trạng bệnh cụ thể cần điều trị. Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng với chất mang dược dụng đã biết rõ trong lĩnh vực bằng cách sử dụng các dược phẩm dạng liều đơn vị thông thường hiệu quả, bao gồm chế phẩm giải phòng tức thì, giải phóng chậm và giải phòng theo thời gian, dùng qua đường miệng, dùng ngoài đường tiêu hóa, dùng tại chỗ, dùng qua đường mũi, dùng tại mắt, dùng nhờ kính mắt, dùng qua đường dưới lưỡi, dùng qua đường trực tràng, dùng qua đường âm đạo, và tương tự.

Để sử dụng qua đường miệng, hợp chất có thể được bào chế thành chế phẩm rắn hoặc lỏng như viên nang, viên tròn, viên nén, viên dẹt, viên ngậm hình thoi, thuốc chảy, bột, dung dịch, hỗn dịch, hoặc nhũ dịch, và có thể được bào chế theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực sản xuất dược phẩm. Dược phẩm dạng liều đơn vị rắn có thể là viên nang mà có thể thuộc liều gelatin nang cứng hoặc mềm thông thường chứa, ví dụ, chất hoạt động bề mặt, chất làm trơn, và chất độn trợ như lactoza, sucroza, canxi phosphat, và tinh bột ngô.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có thể là được dập viên với conventional chất nền viên nén thông thường như lactoza, sucroza và tinh bột ngô phối hợp với chất gây kết dính như acacia, tinh bột ngô hoặc gelatin, chất gây phân

rã được dự định để giúp phá vỡ và hòa tan viên nén sau khi sử dụng như tinh bột khoai tây, axit alginic, tinh bột ngô, và gôm gua, gôm tragacanth, acaxia, chất làm trơn được dự định để cải thiện độ trơn chảy của hạt viên nén và ngăn ngừa sự bám dính của chất liệu tạo viên nén vào bề mặt khuôn và chày của máy dập viên nén, ví dụ bột talc, axit stearic, hoặc magie, canxi hoặc kẽm stearat, chất nhuộm, chất tạo màu, và chất tạo mùi như bạc hà, dầu cây lộc đề, hoặc mùi dâu, được dự định để làm tăng chất lượng thẩm mỹ của viên nén và giúp bệnh nhân dễ chấp nhận viên thuốc hơn. Các tá dược thích hợp để sử dụng trong dược phẩm dạng liều lỏng dùng qua đường miệng bao gồm dicanxi phosphat và chất pha loãng như nước và rượu, ví dụ, etanol, rượu benzylic, và rượu polyetylenic, kèm hoặc không kèm việc bổ sung chất hoạt động bề mặt, chất tạo huyền phù hoặc chất nhũ hóa được dùng. Nhiều chất liệu khác có thể có mặt ở dạng vỏ bao hoặc theo cách khác, để điều chỉnh dạng vật lý của dạng liều đơn vị. Ví dụ đối với viên nén, viên tròn hoặc viên nang có thể được bao bằng senlac, đường hoặc cả hai.

Bột và hạt phân tán được là thích hợp để bào chế hỗn dịch nước. Chúng tạo ra hỗn hợp hoạt chất kèm theo tác nhân tạo ẩm hoặc chất gây phân tán, chất tạo huyền phù và một hoặc nhiều chất bảo quản. Chất gây phân tán hoặc tác nhân tạo ẩm và chất tạo huyền phù thích hợp được lấy ví dụ bằng các chất nêu trên. Các tá dược khác, ví dụ chất làm ngọt, chất tạo mùi và chất tạo màu nêu trên, cũng có thể có mặt.

Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể ở dạng nhũ dịch dầu trong nước. Pha dầu có thể là dầu thực vật như parafin lỏng hoặc hỗn hợp dầu thực vật. Chất nhũ hóa thích hợp có thể là (1) gôm tồn tại trong tự nhiên như gôm acaxia và gôm tragacanth, (2) phosphatit tồn tại trong tự nhiên như dầu đậu tương và lecithin, (3) este hoặc este một phần có nguồn gốc từ axit béo và hexitol anhydrit, ví dụ, sorbitan monooleat, (4) sản phẩm ngưng tụ của este một phần này với etylen oxit, ví dụ, polyoxyetylen sorbitan monooleat. Nhũ dịch cũng có thể chứa chất làm ngọt và chất tạo mùi.

Hỗn dịch dầu có thể là được bào chế bằng cách tạo huyền phù hoạt chất trong dầu thực vật như, ví dụ, dầu lạc, dầu oliu, dầu vừng hoặc dầu dừa, hoặc trong dầu khoáng như parafin lỏng. Hỗn dịch dầu có thể chứa chất làm đặc như, ví dụ, sáp ong, parafin cứng, hoặc rượu xetylic. Hỗn dịch cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất bảo

quản, ví dụ, etyl hoặc n-propyl p-hydroxybenzoat; một hoặc nhiều chất tạo màu; một hoặc nhiều chất tạo mùi; và một hoặc nhiều chất làm ngọt như sucroza hoặc saccarin.

Xiro và cón ngọt có thể được bào chế kèm theo chất làm ngọt như, ví dụ, glyxerol, propylen glycol, sorbitol hoặc sucroza. Các dạng bào chế được phẩm này cũng có thể chứa chất làm dịu, và chất bảo quản, như metyl và propyl paraben và chất tạo mùi và chất tạo màu.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng dùng ngoài đường tiêu hóa, nghĩa là, dưới da, trong tĩnh mạch, trong mắt, trong hoạt dịch, trong bắp, hoặc trong màng bụng, dưới dạng dược phẩm dạng liều có thể tiêm được chứa hợp chất, tốt hơn nữa, trong chất pha loãng chấp nhận được về mặt sinh lý kèm theo chất mang được dụng mà có thể là chất lỏng hoặc hỗn hợp lỏng vô khuẩn như nước, nước muối, dung dịch dextroza và đường liên quan trong nước, rượu như etanol, isopropanol, hoặc rượu hexadexylic, glycol như propylen glycol hoặc polyetylen glycol, glyxerol ketal như 2,2-dimetyl-1,1-dioxolane-4-metanol, eters như poly(etylen glycol) 400, dầu, axit béo, este của axit béo hoặc, axit béo glyxerit, hoặc glyxerit của axit béo được axetyl hóa, kèm hoặc không kèm theo việc bổ sung chất hoạt động bề mặt được dụng như xà phòng hoặc chất tẩy, chất tạo huyền phù như pectin, carbome, metylenluloza, hydroxypropylmetylenluloza, hoặc carboxymetylenluloza, hoặc chất nhũ hóa và chất điều chỉnh được dụng khác.

Các dầu tiêu biểu có thể được sử dụng trong dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa theo sáng chế là dầu có nguồn gốc từ mỏ, động vật, thực vật, hoặc tổng hợp, ví dụ, dầu lạc, dầu đậu nành, dầu vừng, dầu hạt bông, dầu ngô, dầu oliu, mỡ từ dầu hỏa và dầu khoáng. Axit béo thích hợp bao gồm axit oleic, axit stearic, axit isostearic và axit myristic. Este của axit béo thích hợp, ví dụ, là etyl oleat và isopropyl myristat. Xà phòng thích hợp bao gồm muối kim loại kiềm, amoni, và trietanolamin của axit béo và chất tẩy thích hợp bao gồm chất tẩy cation, ví dụ dimetyl dialkyl amoni halogenua, alkyl pyridini halogenua, và alkylamin axetat; chất tẩy anion, ví dụ, alkyl, aryl, và olefin sulfonat, alkyl, olefin, ete, và monoglyxerit sulfat, và sulfosuccinat; chất tẩy không ion, ví dụ, amin oxit béo, alkanolamit axit béo, và poly(oxyetylen-oxypropylen)s hoặc etylen oxit hoặc propylen oxit copolyme; và chất

tây trung tính, ví dụ, alkyl-beta-aminopropionat, và muối amoni bậc bốn 2-alkylimidazolin, cũng như hỗn hợp của nó.

Dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa theo sáng chế thường chứa hoạt chất với lượng khoảng từ 0,5% đến khoảng 25% trọng lượng trong dung dịch. Chất bảo quản và chất đệm cũng có thể được sử dụng nếu có lợi. Nhằm giảm đến mức có lợi hoặc loại trừ kích thích tại vị trí tiêm, các chế phẩm này có thể chứa chất hoạt động bề mặt không ion có độ cân bằng dầu-nước (HLB) tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 12 đến khoảng 17. Lượng chất hoạt động bề mặt trong chế phẩm này tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 5% đến khoảng 15% trọng lượng. Chất hoạt động bề mặt có thể có thành phần đơn lẻ có HLB nêu trên hoặc có thể hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều các thành phần có HLB mong muốn.

Chất hoạt động bề mặt tiêu biểu được sử dụng trong chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa này thuộc nhóm este của axit béo polyetylen sorbitan, ví dụ, sorbitan monooleat và sản phẩm cộng có trọng lượng phân tử cao của etylen oxit với bazơ ưa nước, được tạo ra do sự ngưng tụ của propylen oxit với propylen glycol.

Dược phẩm có thể ở dạng hỗn dịch nước có thể tiêm được vô khuẩn. Hỗn dịch này có thể được bào chế theo phương pháp đã biết bằng cách sử dụng chất gây phân tán hoặc tác nhân tạo ẩm và chất tạo huyền phù thích hợp như, ví dụ, natri carboxymetylxenluloza, metyloxenluloza, hydroxypropylmetyl-xenluloza, natri alginat, polyvinylpyrrolidon, gôm tragacanth và gôm acacia; chất gây phân tán hoặc tác nhân tạo ẩm có thể là phosphatit tồn tại trong tự nhiên như lexithin, sản phẩm ngưng tụ của alkylen oxit với axit béo, ví dụ, polyoxyetylen stearat, sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với rượu béo mạch dài, ví dụ, heptadeca-etylenoxyxetanol, sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este một phần có nguồn gốc từ axit béo và hexitol như polyoxyetylen sorbitol monooleat, hoặc sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este một phần có nguồn gốc từ axit béo và hexitol anhydrit, ví dụ polyoxyetylen sorbitan monooleat.

Chế phẩm vô khuẩn có thể tiêm được cũng có thể là dung dịch hoặc hỗn dịch vô khuẩn có thể tiêm được trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc được chấp nhận để dùng ngoài đường tiêu hóa acceptable. Chất pha loãng và dung môi mà có thể được sử dụng là, ví dụ, nước, dung dịch Ringer, dung dịch natri clorua đẳng trương

và dung dịch glucoza đẳng trương. Ngoài ra, dầu nền vô khuẩn thường được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù. Đối với mục đích này, chất làm dịu, dầu nền có thể được sử dụng bao gồm mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, axit béo như axit oleic có thể được sử dụng ở chế phẩm có thể tiêm được.

Chế phẩm theo sáng chế cũng có thể được sử dụng ở dạng viên đạn để sử dụng thuốc qua đường trực tràng. Các chế phẩm này có thể được điều chế bằng phối trộn được chất với tá dược không kích thích thích hợp ở dạng rắn ở nhiệt độ bình thường nhưng ở dạng lỏng ở nhiệt độ tại trực tràng và do đó, sẽ tan chảy ở trực tràng để giải phóng dược chất. Các nguyên liệu này, ví dụ, là bơ coca và polyetylen glycol.

Chế phẩm khác được sử dụng ở phương pháp theo sáng chế sử dụng thiết bị phân phối qua da (“miếng dán”). Miếng dán trên da có thể được sử dụng để truyền liên tục hoặc không liên tục hợp chất theo sáng chế với lượng được kiểm soát. Cấu trúc và việc sử dụng miếng dán trên da để phân phối dược chất đã được biết rõ trong lĩnh vực (ví dụ, xem, patent Mỹ số 5,023,252, ban hành ngày 11 tháng 6 năm 1991, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn). Miếng dán này có thể được thiết kế để phân phối dược chất liên tục, theo nhịp, hoặc theo yêu cầu.

Dược phẩm giải phóng kiểm soát sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dược phẩm liposom, vi cầu polyme và gel polyme mà đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật.

Có thể mong muốn hoặc cần thiết để đưa dược phẩm vào bệnh nhân nhờ dụng cụ phân phối cơ học. Cấu trúc và việc sử dụng dụng cụ phân phối cơ học để phân phối dược chất đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Các kỹ thuật trực tiếp, ví dụ, để đưa thuốc vào thẳng não thường bao gồm việc đặt ống dẫn phân phối thuốc vào hệ thất của bệnh nhân bằng cách đi qua hàng rào máu-não. Một hệ phân phối có thể cấy ghép, được sử dụng để đưa chất đến các vùng giải phẫu đặc hiệu của cơ thể, được mô tả trong patent Mỹ số 5,011,472, ban hành ngày 30 tháng 4 năm 1991.

Chế phẩm theo sáng chế còn có thể chứa thành phần hoạt tính dược dụng khác, thường được gọi là chất mang hoặc chất pha loãng, nếu cần thiết hoặc mong muốn. Quy trình thông thường để bào chế các chế phẩm này thành dược phẩm dạng liều thích hợp có thể hữu dụng. Các thành phần và quy trình bao gồm các loại dược

nêu trong các tài liệu tham khảo sau, mà mỗi tài liệu được đưa vào đây bằng cách viện dẫn: Powell, M.F. et al, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; and Nema, S. et al, "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171.

Thành phần được tính có thể được sử dụng nếu thích hợp để tạo ra chế phẩm theo đường dùng dự định bao gồm:

chất axit hóa (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở axit axetic, axit xitric, axit fumaric, axit clohydric, axit nitric);

chất kiềm hóa (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở dung dịch amoniac, amoni cacbonat, dietanolamin, monoetanolamin, kali hydroxit, natri borat, natri cacbonat, natri hydroxit, trietanolamin, trolamin);

chất hấp phụ (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở xenluloza bột và than hoạt tính);

chất đẩy khí dung (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở cacbon dioxit, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{ClC-CClF}_2$ và CClF_3)

chất thay thế không khí (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở nitơ và argon);

chất bảo quản chống nấm (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở axit benzoic, butylparaben, etylparaben, metylparaben, propylparaben, natri benzoat);

chất bảo quản chống vi khuẩn (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở benzalkoni clorua, benzetoni clorua, rượu benzylic, xetylpyridini clorua, clobutanol, phenol, rượu phenyletylic, phenylmercuric nitrat và thimerosal);

chất chống oxy hóa (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở axit ascorbic, ascorbyl palmitat, butylated hydroxyanisol, hydroxytoluen butyl hóa, axit hypophospho, monothioglyxerol, propyl gallat, natri ascorbat, natri bisulfít, natri formaldehyt sulfoxylat, natri metabisulfít);

chất liệu kết dính (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở polyme khối, cao su tự nhiên và tổng hợp, polyacrylat, polyuretan, silicon, polysiloxan và styren-butadien copolyme);

tác nhân đệm (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở kali metaphosphat, dikali phosphat, natri axetat, natri xitrat anhydrous và natri xitrat dihydrat)

chất mang (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở xiro acaxia, xiro thơm, cốm ngọt thơm, xiro sori, xiro cacao, xiro cam, xiro, dầu ngô, dầu khoáng, dầu lạc, dầu vừng, natri clorua kìm khuẩn để tiêm và nước kìm khuẩn để tiêm)

tác nhân chelat hóa (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở edetat dinatri và axit edetic)

chất màu (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở FD&C Red No. 3, FD&C Red No. 20, FD&C Yellow No. 6, FD&C Blue No. 2, D&C Green No. 5, D&C Cam No. 5, D&C Red No. 8, caramel và sắt oxit đỏ);

chất làm trong (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở bentonit);

chất nhũ hóa (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở acaxia, cetomacrogol, rượu xetylic, glyceryl monostearat, lexithin, sorbitan monooleat, polyoxyetylen 50 monostearat);

tác nhân bao (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở gelatin và xenluloza axetat phthalat)

hương liệu (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở tinh dầu hồi, tinh dầu quế, cacao, bạc hà, tinh dầu cam, tinh dầu bạc hà và vanilin);

chất tạo ẩm (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở glyxerol, propylen glycol và sorbitol);

chất làm dịu nhẹ (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở dầu khoáng và glyxerin);

dầu (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở dầu lạc, dầu khoáng, dầu oliu, dầu lạc, dầu vừng và dầu thực vật);

chất nền thuốc mỡ (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở lanolin, thuốc mỡ ưa nước, thuốc mỡ polyetylen glycol, mỡ từ dầu hỏa, mỡ từ dầu hỏa ưa nước, thuốc mỡ trắng, thuốc mỡ vàng, và thuốc mỡ nước hoa hồng);

chất làm tăng độ xuyên qua (phân phối trên da) (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở rượu monohydroxy hoặc polyhydroxy, rượu đơn-hoặc đa trị, rượu béo no hoặc không no, este béo no hoặc không no, axit dicarboxylic no hoặc không no, tinh dầu, dẫn xuất phosphatidyl, xephalin, terpen, amit, eter, keton và ure)

chất dẻo hóa (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở dietyl phthalat và glyxerol);

dung môi (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở etanol, dầu ngô, dầu hạt bông, glyxerol, isopropanol, dầu khoáng, oleic axit, dầu lạc, nước tinh khiết, nước để tiêm, nước vô khuẩn để tiêm và nước vô khuẩn để rửa vết thương);

chất làm cứng (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở rượu xetylic, sáp este xetylic, sáp vi tinh thể, parafin, rượu stearyllic, sáp trắng và sáp vàng);

chất nền viên đạn (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở bơ cacao và polyetylen glycol (hỗn hợp));

chất hoạt động bề mặt (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở benzalkoni clorua, nonoxynol 10, oxtoxynol 9, polysorbat 80, natri lauryl sulfat và sorbitan mono-palmitat);

chất tạo huyền phù (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở agar, bentonit, carbome, carboxymetylxenluloza natri, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, cao lanh, metylxenluloza, tragacanth và veegum);

chất làm ngọt (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở aspartam, dextroza, glyxerol, mannitol, propylen glycol, saccarin natri, sorbitol và sucroza);

chất chống bám dính viên nén (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở magie stearat và bột talc);

viên nén chất gây kết dính (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở acaxia, alginic axit, carboxymetylxenluloza natri, đường nén được, etylxenluloza, gelatin,

glucoza lỏng, metylxenluloza, polyvinyl pyrolidon không liên kết ngang, và tinh bột được gelatin hóa sơ bộ);

chất pha loãng dùng cho viên nén và viên nang (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở canxi phosphat di bazơ, cao lanh, lactoza, mannitol, xenluloza vi tinh thể, xenluloza dạng bột, canxi cacbonat kết tủa, natri cacbonat, natri phosphat, sorbitol và tinh bột);

tác nhân bao viên nén (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở glucoza lỏng, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, metylxenluloza, etylxenluloza, xenluloza axetat phthalat và senlac);

tá dược dập thẳng viên nén (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở canxi phosphat di bazơ);

chất gây phân rã viên nén (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở axit alginic, carboxymetylxenluloza canxi, vi tinh thể xenluloza, polacrillin kali, polyvinylpyrolidon liên kết ngang, natri alginat, natri tinh bột glycolat và tinh bột);

chất gây trượt cho viên nén (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở keo silica, tinh bột ngô và bột talc);

chất làm trơn cho viên nén (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở canxi stearat, magie stearat, dầu khoáng, axit stearic và kẽm stearat);

chất làm đục viên nén/viên nang (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở titan dioxit);

chất làm bóng viên nén (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở carnuba sáp và sáp trắng);

chất làm đặc (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở sáp ong, rượu xetylic và parafin);

chất tạo trương lực (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở dextroza và natri clorua);

chất làm tăng độ nhớt (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở axit alginic, bentonit, carbome, carboxymetylxenluloza natri, metylxenluloza, polyvinyl pyrolidon, natri alginate và tragacanth); và

tác nhân tạo ẩm (ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở heptadecaetylen oxyxetanol, lexithins, sorbitol monooleat, polyoxyetylen sorbitol monooleat, và polyoxyetylen stearat).

Dược phẩm theo sáng chế có thể được minh họa như sau:

Dung dịch vô khuẩn IV: Dung dịch 5 mg/mL chứa hợp chất mong muốn theo sáng chế có thể được tạo ra bằng cách sử dụng vô khuẩn, nước có thể tiêm được, và độ pH được điều chỉnh nếu cần. Dung dịch được pha loãng để sử dụng 1 – 2 mg/mL bằng dextroza 5% vô khuẩn và được sử dụng ở dạng thuốc truyền tĩnh mạch trong khoảng 60 phút.

Bột đông khô để sử dụng qua đường tĩnh mạch: Chế phẩm vô khuẩn có thể được bào chế bằng (i) 100 - 1000 mg hợp chất mong muốn theo sáng chế ở dạng bột đông khô, (ii) natri xitrat 32- 327 mg/mL, và (iii) Dextran 40 300 – 3000 mg. Dược phẩm được hoàn nguyên bằng nước muối hoặc dextroza 5% vô khuẩn, có thể tiêm được đến nồng độ từ 10 đến 20 mg/mL, mà được pha loãng tiếp bằng nước muối hoặc dextroza 5% đến 0,2 – 0,4 mg/mL, và được sử dụng ở dạng liều lớn dùng qua đường tĩnh mạch hoặc thuốc truyền dùng qua đường tĩnh mạch trong khoảng 15 đến 60 phút.

Hỗn dịch dùng trong cơ: Dung dịch hoặc hỗn dịch sau có thể được bào chế, để tiêm trong bắp:

50 mg/mL hợp chất tan trong nước mong muốn theo sáng chế

5 mg/mL natri carboxymetylxenluloza

4 mg/mL TWEEN 80

9 mg/mL natri clorua

9 mg/mL rượu benzylic

Viên nang vỏ cứng: Một lượng lớn viên nang đơn vị được điều chế bằng nạp 100 mg hoạt chất dạng bột, 150 mg lactoza, 50 mg xenluloza và 6 mg magie stearat vào mỗi vỏ nang gelatin cứng hai mảnh tiêu chuẩn.

Viên nang gelatin mềm: Hỗn hợp hoạt chất trong dầu có thể tiêu hóa được như dầu đậu nành, dầu hạt bông hoặc dầu oliu được bào chế và tiêm bằng bơm kiểu piston

vào gelatin nóng chảy để tạo ra viên nang gelatin mềm chứa 100 mg hoạt chất. Viên nang được rửa và làm khô. Hoạt chất có thể được hòa tan trong hỗn hợp polyetylen glycol, glyxerin và sorbitol để bào chế hỗn hợp thuốc có thể trộn lẫn vào nước.

Viên nén: Một lượng lớn viên nén được điều chế bằng quy trình thông thường sao cho dạng liều đơn vị chứa 100 mg hoạt chất, 0,2 mg silic dioxit keo, 5 mg magie stearat, 275 mg vi tinh thể xenluloza, 11 mg tinh bột, và 98,8 mg lactoza. Vỏ bao chứa nước và không chứa nước thích hợp có thể được áp dụng để làm tăng độ ngon, cải thiện vẻ bề ngoài và độ ổn định hoặc gây trì hoãn sự hấp thu.

Viên nén/Viên nang giải phòng tức thì: các viên thuốc này là dược phẩm dạng liều rắn dùng qua đường miệng được tạo ra bằng cách quy trình thông thường và quy trình mới. Các đơn vị này được dùng qua đường miệng không cần nước để hòa tan tức thì và phân phối thuốc. Hoạt chất được phối trộn trong chất lỏng chứa thành phần như đường, gelatin, pectin và chất làm ngọt. Các chất lỏng được hóa rắn thành rắn viên nén hoặc viên nén dài bằng cách làm đông khô và kỹ thuật chiết xuất trạng thái rắn. Dược chất có thể được nén cùng với đường và polyme có tính nhớt đàn hồi và tính nhiệt đàn hồi hoặc các thành phần sủi để tạo ra cốt thuốc xốp được dự định để giải phòng tức thì, mà không cần đến nước.

Phương pháp điều trị u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL)

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL), trong động vật có vú, phương pháp này bao gồm việc sử dụng hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin như được xác định trong bản mô tả này, hoặc được

phẩm chứa hợp chất này, ở dạng một hoạt chất duy nhất, hoặc sử dụng chế phẩm kết hợp chứa a) hợp chất hoặc được phẩm chứa hợp chất và b) một hoặc nhiều hoạt chất khác như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án cụ thể của khía cạnh bất kỳ nêu trên, hoặc các phương án của nó, theo sáng chế, bệnh ung thư là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Các phương án của phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa ung thư, ví dụ, u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL), như được xác định ở trên, được mô tả trong các phương án sử dụng hợp chất/chế phẩm kết hợp, như nêu trên.

Sáng chế mô tả phương pháp sử dụng hợp chất theo sáng chế và chế phẩm chứa nó, để điều trị u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL) ở động vật có vú. Hợp chất này có thể hữu dụng để ức chế, phong bế, làm giảm, v.v., hiện tượng tăng sinh tế bào và/hoặc phân chia tế bào, và/hoặc gây chết tế bào theo chương trình, để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u

lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL). Phương pháp này bao gồm việc sử dụng cho động vật có vú có nhu cầu sử dụng, bao gồm người, một lượng hợp chất hoặc chế phẩm kết hợp theo sáng chế, hoặc muối được dụng, chất đồng phân, dạng đa hình, chất chuyển hóa, hydrat, solvat hoặc este của nó; v.v. mà hữu hiệu để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Rối loạn này đã được xác định đặc tính rõ ràng ở người, nhưng vẫn liên quan đến bệnh căn tương tự ở động vật có vú khác, và có thể được điều trị bằng cách sử dụng được phẩm theo sáng chế.

Thuật ngữ “điều trị” hoặc “việc điều trị” như được nêu trong toàn bộ bản mô tả này được sử dụng thông thường, ví dụ, dùng để chỉ việc quản lý hoặc chăm sóc cho đối tượng nhằm mục đích chống lại, giảm nhẹ, làm giảm, làm thuyên giảm, cải thiện tình trạng bệnh, v.v., của bệnh hoặc rối loạn, như canxinom.

Liều dùng và sử dụng

Dựa vào các kỹ thuật thí nghiệm tiêu chuẩn đã biết để đánh giá hợp chất là hữu dụng để điều trị hoặc phòng ngừa u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL), bằng các thử nghiệm độc tính tiêu chuẩn và bằng các thử nghiệm dược lý tiêu chuẩn để xác định quá trình điều trị của các tình trạng bệnh nêu trên ở động vật có vú, và bằng cách so sánh các kết quả này với kết quả của các thuốc đã biết mà được sử dụng để điều trị các tình trạng bệnh này, liều hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế có thể được xác định dễ dàng để điều trị theo chỉ định. Lượng hoạt chất cần được sử dụng trong quá trình điều trị cho tình trạng bệnh có thể thay đổi rộng rãi theo việc cân nhắc đến các yếu tố như hợp chất và dạng liều đơn vị

cụ thể được sử dụng, đường dùng, thời gian điều trị, độ tuổi và giới tính của bệnh nhân được điều trị, và bản chất và mức độ của tình trạng bệnh cần điều trị.

Tổng lượng hoạt chất cần được sử dụng sẽ thay đổi trong khoảng từ 0,001 mg/kg đến khoảng 200 mg/kg thể trọng mỗi ngày, và tốt hơn nếu trong khoảng từ 0,01 mg/kg đến khoảng 20 mg/kg thể trọng mỗi ngày. Chế độ liều dùng hữu dụng lâm sàng sẽ thay đổi từ một đến ba lần sử dụng thuốc một ngày đến một lần sử dụng thuốc cứ mỗi bốn tuần. Ngoài ra, "ngày nghỉ không sử dụng thuốc" trong đó bệnh nhân không được sử dụng thuốc trong một khoảng thời gian, có thể là có lợi nếu cân bằng toàn bộ giữa tác dụng dược lý và khả năng dung nạp. Liều đơn vị có thể chứa khoảng từ 0,5 mg đến khoảng 1,500 mg hoạt chất, và có thể được sử dụng một hoặc nhiều lần mỗi ngày hoặc ít hơn một lần một ngày. Liều trung bình mỗi ngày để sử dụng bằng cách tiêm, bao gồm tiêm trong tĩnh mạch, trong bắp, dưới da và ngoài đường tiêu hóa, và sử dụng các kỹ thuật truyền, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,01 đến 200 mg/kg tổng thể trọng. Tốt hơn nếu chế độ liều trung bình hàng ngày qua trực tràng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 200 mg/kg tổng thể trọng. Tốt hơn nếu chế độ liều trung bình hàng ngày qua âm đạo nằm trong khoảng từ 0,01 đến 200 mg/kg tổng thể trọng. Tốt hơn nếu chế độ liều trung bình hàng ngày dùng tại chỗ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 200 mg được sử dụng từ một đến bốn lần hàng ngày. Tốt hơn nếu nồng độ trên da cần duy trì trong liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 0,01 đến 200 mg/kg. Tốt hơn nếu chế độ liều dùng qua đường xông hít hàng ngày nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100 mg/kg tổng thể trọng.

Tất nhiên, chế độ liều ban đầu và duy trì cụ thể cho mỗi bệnh nhân sẽ thay đổi theo bản chất và mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh mà bác sỹ chẩn đoán đã xác định, hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng, độ tuổi và tình trạng chung của bệnh nhân, thời gian sử dụng, đường dùng, tốc độ bài tiết của dược chất, chế phẩm kết hợp thuốc, và tương tự. Kiểu điều trị và số liều hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng hoặc este hoặc chế phẩm chứa chúng có thể được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đánh giá bằng cách sử dụng các thử nghiệm điều trị thông thường.

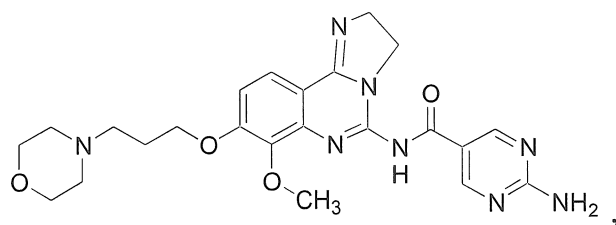
Chất đánh dấu sinh học:

Chất đánh dấu sinh học được sử dụng để phân loại bệnh nhân ví dụ, là các dạng đồng chức năng biểu hiện PI3K, BTK và IKK, hoạt hóa BCR, con đường BCR NFκB hoạt hóa xuôi chiều, c-Myc, EZH2, để dự đoán độ nhạy và/hoặc mức kháng thuốc của bệnh nhân ung thư với hợp chất, nhờ đó tạo ra chế sphaamr phối hợp các tác dụng hiệp đồng trên cơ sở tỷ lệ như được xác định trong bản mô tả này để khắc phục sự kháng thuốc.

HỢP CHẤT ĐƯỢC SỬ DỤNG

Trong toàn bộ ngữ cảnh sáng chế, bao gồm trong ví dụ sau đây:

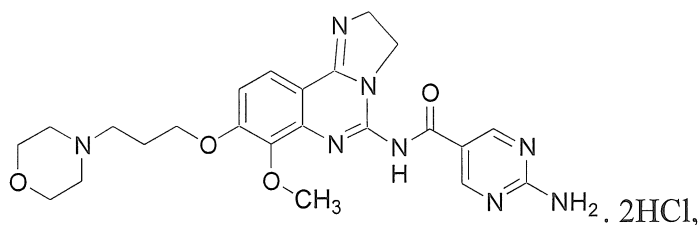
1. “hợp chất có công thức I” được dùng để chỉ 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit, có cấu trúc:



(I)

hoặc solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

2. “hợp chất A” được dùng để chỉ 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit dihydroclorua, có cấu trúc:



(A)

hoặc solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

Việc tổng hợp hợp chất A được mô tả trong công bố đơn yêu cầu cấp patent châu Âu số EP 11 161 111,7, và trong đơn PCT số PCT/EP2012/055600 được công bố là WO 2012/136553, cả hai đều được đưa vào đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung.

Việc tổng hợp hợp chất A:

Bổ sung dung dịch (nước) axit clohydric 32% vào hỗn dịch của hợp chất có công thức I (400 g) trong nước (1,1 L) ở nhiệt độ trong phòng đến khi đạt đến độ pH là 3-4. Bổ sung thêm 90 mL nước (90 mL) và axit clohydric 32% vào đến khi đạt đến độ pH là 1,8 đến 2,0. Bổ sung 160 mL etanol (160 mL) vào hỗn hợp này, tiếp theo là gieo mầm tinh thể. Sau khi khuấy trong 30 phút, bổ sung 1740 g etanol (2,2 L) vào hỗn hợp này trong 5 giờ, và hỗn hợp thu được được khuấy tiếp trong 1 giờ. Hỗn dịch được lọc và cặn này được rửa lần thứ nhất bằng hỗn hợp gồm 130 g nước và 215 g etanol, lần thứ hai bằng hỗn hợp gồm 80 g nước và 255 g etanol và sau đó, bằng 320 g etanol nguyên chất. Bánh lọc được làm khô ở nhiệt độ 40 °C trong chân không để thu được 457 g sản phẩm (99% theo giả thuyết).

Xác định đặc tính hợp chất A:

Cấu trúc hóa học của hợp chất A đã được xác nhận bằng cách sử dụng phương pháp phân tích cấu trúc đã nêu.

Phổ IR và Raman

Thiết bị và điều kiện đo

Phổ kế FT-IR / FT-Raman	Bruker IFS 66v / Bruker RFS 100
Spectral redung dịch	2 cm ⁻¹ / 2 cm ⁻¹
Số ảnh giao thoa	32 / 64
Khoảng bước sóng	4000 – 500 cm ⁻¹ / 3500 – 100 cm ⁻¹
Năng lượng laze	- / 350mW
Chế phẩm mẫu	Viên nhỏ KBr / chất rắn trong ống thử nghiệm

Chuyển các dải đặc trưng

Bảng: Chuyển các dao động đặc trưng thành phổ có $\nu \equiv$ dao động giãn; $\delta \equiv$ dao động uốn o.o.p. $\equiv$ ngoài mặt phẳng.

Cấu trúc được nêu	Vị trí dải IR [cm^{-1}]	Vị trí dải Raman [cm^{-1}]
ν N-H	3336	-
ν =C-H	3176	3090
ν C-H	2942	2990 – 2963
ν NH ⁺	2687 – 2474	-
ν Amit I	1669	1664
ν C=C, ν C=N, δ N-H, Amit II	1618 – 1477	1619 – 1476
ν C-O	1285	1291
δ =C-H o.o.p.	812	-

$\nu \equiv$ dao động giãn; $\delta \equiv$ dao động uốn o.o.p. $\equiv$ ngoài mặt phẳng

Phổ IR được thể hiện trên Fig. 7.

Phổ Raman được thể hiện trên Fig. 8.

Phổ UV/VIS

Thiết bị và điều kiện đo

phổ kế UV/VIS	Varian Cary 4
ống cuvet	Quartz, 1 cm
Khoảng bước sóng	200-800 nm
Chuẩn bị mẫu	4,67 mg / 500 mL nước
Các dải	309 nm

Phổ UV/vis được thể hiện trên Fig. 9.

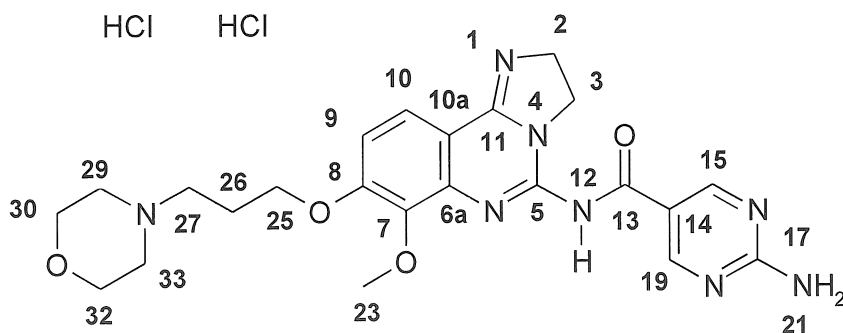
Phổ NMR

Phổ ^1H -NMR

Thiết bị và thông số thử nghiệm:

phổ kế NMR	Bruker, kiểu Avance
Tần suất vận hành	500,13 MHz
Dung môi	Dimetylsulfoxit (DMSO- d_6)
Chất tham chiếu nội	Tetrametylsilan (TMS)
Nồng độ	dung dịch 3,08 mg/mL
Đường kính ống mẫu	5 mm
Nhiệt độ	khoảng 25°C
Kỹ thuật	Kiểu chuyển dạng Fourier
Độ rộng phổ	20,65 phần triệu
Độ phân giải số	0,079 Hz/Pt
Độ dài xung	4,5 μ giây, Góc lật xung 30°
Thời gian thu nhận	6,34 giây
Thời gian phục hồi	0,5 giây
Số tín hiệu suy giảm tự do	32

Công thức cấu tạo để chuyển hóa tín hiệu NMR



Chuyển dịch hóa học, hệ số tín hiệu, số nhân tương đối:

nguyên tử H- (a)	Chuyển dịch hóa học δ (phần triệu)	Hệ số và hằng số kết hợp (b)	Số nhân H/phân tử
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

a) Số được dùng để chỉ công thức cấu tạo để chuyển hóa tín hiệu NMR.

b) S = Đỉnh đơn bS = Đỉnh đơn rộng D = Đỉnh đôi

T = Đỉnh ba M = Đỉnh ba

Phổ ¹H-NMR của hợp chất A được thể hiện trên Fig. 10.

Phổ ¹³C-NMR-

Thiết bị và thông số thử nghiệm

phổ kế NMR	Bruker, kiểu Avance
Tần suất vận hành	125,76 MHz
Dung môi	Dimetylsulfoxit-d ₆ (DMSO)
Chất tham chiếu nội	Tetrametylsilan (TMS)
Nồng độ	37,2 mg/mL dung dịch
Đường kính ống mẫu	5 mm
Nhiệt độ	khoảng 27°C
Kỹ thuật	Kiểu chuyển dạng Fourier
Độ rộng phổ	240,95 phần triệu
Độ phân giải số	0,4624 Hz/Pt
Độ dài xung	11,0 μ giây, Góc lật xung 90°
Thời gian thu nhận	1,08 giây
Thời gian phục hồi	4 giây
Số tín hiệu suy giảm tự do	256

Chuyển dịch hóa học, bội số tín hiệu, số nhân tương ứng:

nguyên tử C- (a)	Chuyển dịch hóa học δ (phần triệu)	Bội số và hằng số kết hợp (b)	số nhân C/phân tử
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

a) Số được dùng để chỉ công thức cấu tạo để chuyển hóa tín hiệu NMR-signals.

b) S = Đỉnh đơn (C) D = Đỉnh đôi (CH) T = Đỉnh ba (CH₂) Q
= Đỉnh tư (CH₃)

Phổ ¹³C-NMR của hợp chất A được thể hiện trên Fig. 11 và 12.

Phổ khối

Thông số của thiết bị

Phổ khối kế

Waters ZQ

Kiểu ion hóa

ESI (Phun điện tử-ion hóa)

Dung môi

CH₃CN/H₂O

Diễn giải phổ

Giá trị khối (m/z)	Cường độ tương đối (%)	Sự tạo thành ion
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

Phổ khối của hợp chất A được thể hiện trên Fig. 13. Tham chiếu đến phổ đối với các cường độ đỉnh.

Phân tích thành phần

Phân tích thành phần được Bayer Industry Services, Leverkusen, Đức thực hiện.

Kết quả

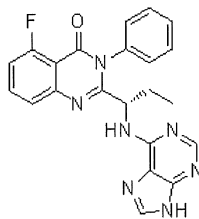
Thành phần	Đo được [%]	Tính được [%]	Tính được bao gồm 7,0 % nước [%]	Chênh lệch
C	47,5	49,9	46,4	1,1
H	5,7	5,5	5,9	0,2
N	19,1	20,3	18,8	0,3
O	18,1	11,6	17,0	1,1
Cl	11,9	12,8	11,9	0,0
Tổng số	102,3	100,1	100,0	-

Việc phân tích thành phần là phù hợp hợp chất A chứa 7% nước.

Phương pháp khác để điều chế hợp chất “A”

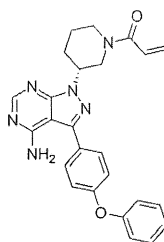
183g dung dịch nước axit clohydric (32%) được bổ sung vào hỗn dịch chứa 366 g hợp chất có công thức (I) trong 1015 g nước, trong khi vẫn duy trì nhiệt độ ở 20 °C (+/-2°) đến khi đạt đến độ pH là 3 đến 4. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong lâu hơn 10 phút. Bánh lọc được rửa bằng 82 g nước. Dịch lọc được điều chỉnh đến độ pH 1,8 đến 2,0 bằng cách sử dụng dung dịch nước axit clohydric (32%). Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung 146g etanol (100%) được và khuấy trong 10 phút nữa. Bổ sung 1 g tinh thể mầm, sau đó là 1592 g etanol trong 5 giờ. Chất thu được được tách ra bằng cách lọc, được rửa bằng hỗn hợp nước-etanol và làm khô in vacuo để tạo ra 410 g (97%) hợp chất A có độ tinh khiết >99% tính theo HPLC.

2. “Chất ức chế chọn lọc PI3Kδ GS-1101” được dùng để chỉ Chất ức chế chọn lọc PI3Kδ CAL-101 (GS-1101), được mua từ ChemieTec và có cấu trúc như sau:

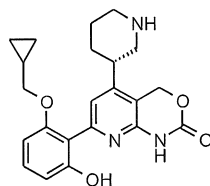


PI3Kδ-chất ức chế chọn lọc
CAL-101 (GS-1101)

3. “Chất ức chế BTK ibrutinib” được dùng để chỉ chất ức chế BTK Ibrutinib (PCI32765), được mua từ enamin và có cấu trúc như sau:



4. “Chất ức chế IKK BAY hợp chất B” là chất đồng phân đối ảnh (-)-S- bazơ tự do trong ví dụ 2 của đơn PCT có số công bố đơn là WO 2003/076447 và có cấu trúc:



Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được minh họa trong các ví dụ sau, tuy nhiên cần phải hiểu rằng có ví dụ này không có ý nghĩa làm giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ:

Phân tích đột biến và mức độ biểu hiện protein của các dòng tế bào DLBCL

Bảng 1. Các đặc tính di truyền của các dòng tế bào DLBCL

Kiểu phụ	ABC-DLBCL			GCB-DLBCL				
Đột biến	HBL-1	TMD-8	OCI-Ly3	OCI-Ly19	SU-DHL-4	SU-DHL-5	SU-DHL-8	SU-DHL-10
CD79	đột biến	đột biến	KIẾU DẠI	KIẾU DẠI	KIẾU DẠI	KIẾU DẠI	KIẾU DẠI	KIẾU DẠI
MyD88	đột biến	KIẾU DẠI	đột biến	KIẾU DẠI	KIẾU DẠI	KIẾU DẠI	KIẾU DẠI	KIẾU DẠI
CARD11	KIẾU DẠI	KIẾU DẠI	đột biến	KIẾU DẠI	KIẾU DẠI	KIẾU DẠI	KIẾU DẠI	KIẾU DẠI
EZH2	KIẾU DẠI	KIẾU DẠI	KIẾU DẠI	KIẾU DẠI	đột biến	KIẾU DẠI	KIẾU DẠI	đột biến
Bcl2	đột biến	KIẾU DẠI	đột biến	Đột biến	đột biến	KIẾU DẠI	KIẾU DẠI	đột biến
c-Myc	KIẾU DẠI	KIẾU DẠI	KIẾU DẠI	KIẾU DẠI	KIẾU DẠI	KIẾU DẠI	đột biến	đột biến

ABC, kiểu tế bào B được hoạt hóa; GCB, kiểu tế bào B sinh dục;

Ví dụ 1: Fig. 1 thể hiện quá trình dẫn truyền tín hiệu xuôi chiều của thụ thể trên tế bào. (xem tài liệu tham khảo 5A)

- HỢP CHẤT A thể hiện 6/6 ca bệnh bị tiến triển trong nang NHL mà quan sát thấy đáp ứng một phần vào thời điểm cuối chu kỳ 2 ở các liều 0,8 mg/kg ngoài trừ một trường hợp trong đó đáp ứng một phần được đạt đến vào thời điểm cuối chu kỳ 4 ở liều 0,6 mg/kg.

- Ngược lại với chất ức chế chọn lọc PI3Kdelta là GS-1101 (9/9 ca bệnh bị tiến triển ở bệnh nhân DLBCL), 1/3 ca bệnh ổn định có hiện tượng giảm 39% khối u đã được quan sát thấy ở bệnh nhân DLBCL.

Ví dụ 2: Fig. 2 thể hiện hoạt tính của hợp chất A ở bệnh nhân NHL.

Hiệu quả lâm sàng ban đầu của chất ức chế pan-PI3K HỢP CHẤT A ở NHL (xem tài liệu tham khảo 6A) PD, bệnh tiến triển; PR, đáp ứng một phần; SD, bệnh ổn định; WT, kiểu dại của PIK3CA.

- HỢP CHẤT A thể hiện 6/6 đáp ứng một phần trong nang NHL mà quan sát thấy có đáp ứng một phần vào thời điểm cuối chu kỳ 2 ở các liều 0,8 mg/kg một trừ một trường hợp mà trong đó đáp ứng một phần được đạt đến vào thời điểm cuối chu kỳ 4 ở liều 0,6 mg/kg.
- Ngược lại với chất ức chế chọn lọc PI3Kdelta là GS-1101 (9/9 ca bệnh tiến triển ở bệnh nhân DLBCL), 1/3 ca bệnh ổn định mà làm giảm 39% khối u đã được quan sát thấy ở bệnh nhân DLBCL.

Ví dụ 3: Fig. 3 thể hiện mức độ biểu hiện khác biệt giữa các dạng đồng chức năng PI3K, BTK, và IKK ở các dòng tế bào DLBCL

Phương pháp: Thu được trạng thái đột biến từ cơ sở dữ liệu công khai. Mức độ biểu hiện protein được phân tích bằng phép thẩm tách tây bằng kháng thể chống lại PI3K p110 α (#4249, Quá trình dẫn truyền tín hiệu tế bào); PI3K p110 β (#3011, Quá trình dẫn truyền tín hiệu tế bào) PI3K p110 δ (#5405, Quá trình dẫn truyền tín hiệu tế bào), PI3K p110 γ (#ab1678, Abcam), BTK (#3533, Quá trình dẫn truyền tín hiệu tế bào), IKK α (#2370, Quá trình dẫn truyền tín hiệu tế bào).

Kết luận

- Biểu hiện của các dạng đồng chức năng PI3K α , PI3K β , và PI3K γ là tương tự nhau ở tất cả 8 dòng tế bào DLBCL được thử nghiệm, trong đó biểu hiện của PI3K δ lại khác biệt
- IKK β được biểu hiện ở tất cả các dòng tế bào DLBCL, trong khi BTK được biểu hiện chọn lọc

Ví dụ 4 Hoạt tính chống tăng sinh của PI3K, BTK, và chất ức chế IKK trong các dòng tế bào DLBCL

Fig. 4 thể hiện đặc tính chống tăng sinh khác biệt của chất ức chế pan-PI3K HỢP CHẤT A, chất ức chế chọn lọc PI3Kδ GS-1101, chất ức chế BTK ibrutinib, và chất ức chế IKK BAY hợp chất B trong các dòng tế bào DLBCL $>1,0E-05$ (M)

Phương pháp: Hoạt tính chống tăng sinh được đánh giá bằng thử nghiệm CellTiter-Glo® 72 giờ (Promega, Cat.#G7573). Tóm lại, các tế bào được đưa lên đĩa với nồng độ 250-2000 tế bào/lỗ trong đĩa 384 lỗ (tính theo dòng tế bào) trong 20 μ L môi trường sinh trưởng. Đối với mỗi dòng tế bào được thử nghiệm, các tế bào được đưa lên các đĩa riêng biệt để xác định huỳnh quang tại các thời điểm $t = 0$ giờ và $t = 72$ giờ. Sau khi ủ qua đêm ở nhiệt độ 37 °C, giá trị huỳnh quang của các mẫu ở thời điểm $t = 0$ được xác định bằng cách bổ sung 20 μ L dung dịch Cell Titer-Glo vào mỗi lỗ, chuyển các đĩa vào bình lắc orbital trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó, đọc đĩa trên thiết bị Wallac Victor2 1420 Multilabel HTS Counter bằng cách sử dụng cửa sổ đo ánh sáng (bộ dò ánh sáng tối đa đo được ở 428 nM). Tại thời điểm $t = 72$ giờ, các đĩa được xử lý bằng hợp chất đã pha loãng trong môi trường sinh trưởng đến thể tích cuối cùng là 30 μ L. Sau đó, các tế bào được ủ trong 72 giờ ở 37 °C. Giá trị huỳnh quang của các mẫu ở $t = 72$ giờ được xác định bằng cách bổ sung 30 μ L dung dịch Promega CellTiter-Glo, đưa các tế bào lên bình lắc trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó, đọc huỳnh quang bằng cách sử dụng thiết bị đo huỳnh quang Victor. Để xử lý dữ liệu, lấy các giá trị xác định được tại thời điểm $t = 72$ giờ trừ đi các giá trị tại $t = 0$ a, đối với cả mẫu được điều trị và không được điều trị. Phần trăm khác biệt huỳnh quang giữa mẫu được điều trị bằng dược chất và đối chứng được sử dụng để xác định phần trăm ức chế sinh trưởng.

Kết luận:

Nói chung, hoạt tính tiềm tàng của PI3K, BTK, và chất ức chế IKK trong phân nhóm các dòng tế bào tương quan với mức độ biểu hiện cao của đích

- Chất ức chế Pan-PI3K cụ thể là HỢP CHẤT A tác động đến quá trình dẫn truyền tín hiệu ở các tế bào có BCR hoạt hóa (TMD-8 và HBL-1). Nó cũng ảnh

hưởng đến các tế bào DLBCL mà kèm theo con đường NF κ B (HBL-1 và OCI-Ly3), nhưng cần phải có nồng độ cao hơn để đạt đến mức hoàn toàn ức chế sự sinh trưởng của khối u (được đánh giá bằng IC₉₀), cho thấy rằng việc điều trị phối hợp là cần thiết để làm giảm di căn và tiến triển ở khối u

- Chất ức chế chọn lọc PI3K δ GS-1101 chỉ hoạt động ở các dòng tế bào đột biến BCR mà không kèm theo đột biến xuôi chiều. Đột biến xuôi chiều bất kỳ của BCR dẫn đến làm giảm >100 lần hoạt tính xét theo các giá trị IC₅₀
- Chất ức chế BTK ibrutinib hoạt động ở các dòng tế bào đột biến BCR ngay cả khi hoạt hóa con đường NF κ B (IC₅₀ <30 nM). Các dòng tế bào không kèm theo đột biến làm hoạt hóa BCR cũng thể hiện việc làm tăng đáng kể các giá trị IC₅₀ (>1 μ M) hoặc hoàn toàn không có hoạt tính
- Chất ức chế BAY IKK β hợp chất B hoạt tính tốt hơn ở ABC-DLBCL so với các dòng tế bào GCB-DLBCL

Ví dụ 5: Hiệu quả In vivo của hợp chất A và ibrutinib ở kiểu ghép TMD-8 khác loài trên chuột CB17 scid

Phương pháp: các con chuột nhắt CB17.Scid cái 5 đến 6 tuần tuổi không được điều trị được chủng bằng 10×10^6 TMD-8 tế bào khối u (được tạo huyền phù trong 50% Matrigel và Môi trường 50%) dưới da cạnh sườn. Các con vật được xếp ngẫu nhiên vào nhóm điều trị khi khối u đạt đến diện tích khối u là 30-35 mm². Việc điều trị được thực hiện như nêu trên phần ghi chú của Fig. 5. Dienejt ích khối u và cơ thể con vật được ghi ba lần một tuần.

Kết luận: Chất ức chế PI3K hợp chất A gây ức chế sự sinh trưởng của khối u ở kiểu TMD-8 ở mức độ tốt khi điều trị với liều 14 mg/kg cứ mỗi 2 ngày, đạt đến mức TGI (ức chế sự sinh trưởng của khối u) tính theo diện tích khối u tương đối (TA tương đối) vào thời điểm cuối của nghiên cứu là 75%. Chất ức chế BTK ibrutinib cũng ức chế sự sinh trưởng của khối u ở mức độ tốt ở các khối u TMD-8 khi điều trị với liều 20 mg/kg một lần hàng ngày, đạt đến mức TGI (TA tương đối) là 70%. Tất cả các quá trình điều trị được dung nạp tốt.

Nói chung, chất ức chế PI3K HỢP CHẤT A thể hiện hoạt tính chống khối u tiềm tàng ở kiểu TMD-8 của người ABC-DLBCL, so sánh được với Chất ức chế BTK ibrutinib.

Xem Fig. 5. Tác dụng của hợp chất A và ibrutinib đến sự sinh trưởng của khối u in vivo. HỢP CHẤT A được sử dụng qua đường trong tĩnh mạch cứ mỗi 2 ngày một lần (cứ mỗi 2 ngày) ở liều 10 và 14 mg/kg và ibrutinib được sử dụng qua đường miệng với liều 12 và 20 mg/kg. Sự sinh trưởng của khối u được theo dõi bằng các xác định diện tích khối u bằng cách sử dụng phép đo bằng compa 3 lần mỗi tuần. QD, một lần hàng ngày; SD, độ lệch chuẩn của giá trị trung bình; TGI, ức chế tương đối sự sinh trưởng của khối u so với đối chứng (% diện tích khối u vào thời điểm cuối của nghiên cứu vào ngày 29)

Ví dụ 6: Tác dụng phối hợp của chất ức chế PI3K và các chất ức chế BTK, IKK, và MEK ở các tế bào DLBCL

Phương pháp:

Nghiên cứu phối hợp: tác dụng phối hợp được đánh giá bằng cách sử dụng phép phân tích sơ đồ đẳng xạ năng chỉ số phối hợp. Các thông số hiệu quả là tác động của môi trường trong thử nghiệm tăng sinh tế bào 72-giờ. Tóm lại, các tế bào được đưa lên đĩa 384 lỗ chứa 25 µl môi trường. Sau 24 giờ, 5 µL môi trường thực nghiệm chứa hợp chất A (D1), hoặc thành phần phối hợp D2 (Ibrutinib, BAY hợp chất B, hoặc REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119))), hoặc chế phẩm kết hợp chứa hợp chất A và D2 với các tỷ lệ khác nhau (0,8xD1+0,2xD2, 0,6xD1+0,4xD2, 0,4xD1+0,6xD2, 0,2xD1+0,8xD2, 0,1xD1+0,9xD2) được sử dụng để pha loãng hàng loạt gấp ba lần để thu được đường cong 7 liều. Thử nghiệm được thực hiện lặp ba. EC₅₀/IC₅₀ và EC₉₀/IC₉₀ được đưa lên sơ đồ tính được bằng cách sử dụng chương trình máy tính Analyze5. Các liều thành phần tương ứng của D1 và D2 tại E(I)C₅₀/E(I)C₉₀ được tính và được sử dụng để vẽ sơ đồ đẳng xạ năng. Hiệu quả của nhiều được chất được phân tích như Chou đã mô tả (xem tài liệu tham khảo 7A) và chỉ số phối hợp được tính bằng cách sử dụng công thức:

$$\text{Chỉ số phối hợp} = [D1x]/D1' + [D2x]/D2'$$

[D1x] và [D2x] lần lượt được dùng để chỉ nồng độ Dược chất 1 và Dược chất 2 ở EC_{50}/IC_{50} hoặc EC_{90}/IC_{90} , khi được dùng phối hợp, còn D1' và D2' lần lượt được dùng để chỉ các giá trị EC_{50}/IC_{50} hoặc EC_{90}/IC_{90} của D1 và D2, khi được dùng riêng biệt. trong phân tích này, các giá trị nhỏ hơn 1,0 thể hiện tương tác hiệp đồng, các giá trị lớn hơn 1,0 thể hiện tương tác đối kháng, và các giá trị khoảng 1,0 thể hiện tương tác bổ trợ.

Phép thẩm tách tây: Việc điều biến con đường nội bào được đánh giá bằng phép thẩm tách tây vào thời điểm 24 giờ sau khi điều trị bằng hợp chất đã nêu tên ở dạng chất đơn lẻ hoặc trong chế phẩm kết hợp. Các kháng thể được sử dụng trong nghiên cứu này là AKT (#4685, Quá trình dẫn truyền tín hiệu tế bào), p-AKT (#4060, Quá trình dẫn truyền tín hiệu tế bào), ERK (#4695, Quá trình dẫn truyền tín hiệu tế bào), p-ERK (#4376, Quá trình dẫn truyền tín hiệu tế bào), BTK (#3533, Quá trình dẫn truyền tín hiệu tế bào), p-BTK (#5082, Quá trình dẫn truyền tín hiệu tế bào), $I\kappa B\alpha$ (#4812, Quá trình dẫn truyền tín hiệu tế bào), p- $I\kappa B\alpha$ (#AF4809, R&D), p-IKK α/β (#2078, Quá trình dẫn truyền tín hiệu tế bào), IKK β (#2370, Quá trình dẫn truyền tín hiệu tế bào).

Kết luận:

Chế phẩm kết hợp chứa chất ức chế pan-PI3K hợp chất A và chất ức chế BTK ibrutinib:

- Tác dụng chống khối u hiệp đồng đã được quan sát thấy ở các dòng tế bào khối u đáp ứng với chất ức chế BTK
- Tác dụng đối kháng đã được quan sát thấy ở các dòng tế bào khối u kháng lại chất ức chế BTK
- Không có tác dụng hiệp đồng nào ức chế hoàn toàn sự sinh trưởng của khối u ở các dòng tế bào có con đường NF κ B hoạt hóa (đột biến MyD88 hoặc CARD11), ngay cả khi có mặt BCR hoạt hóa
- Chế phẩm kết hợp chứa chất ức chế pan-PI3K hợp chất A và chất ức chế IKK BAY hợp chất B:
 - Tác dụng chống khối u hiệp đồng đã được quan sát thấy ở các tế bào ABC-DLBCL

- Ở các tế bào GCB-DLBCL, chế phẩm kết hợp có cả tác dụng hiệp đồng trung bình và tác dụng đối kháng
- Sự hoạt hóa ngược lại do ức chế PI3Kδ, BTK, và IKK:
 - Hoạt hóa p-ERK nhờ chất ức chế BTK ibrutinib ở cả tế bào HBL-1 và OCI-Ly3
 - Hoạt hóa p-IKKα/β nhờ chất ức chế IKK BAY hợp chất B ở cả tế bào HBL-1 và OCI-Ly3
 - Hoạt hóa p-ERK nhờ chất ức chế PI3Kδ GS-1101 ở các tế bào HBL-1
- Chế phẩm kết hợp có tác dụng hiệp đồng rất mạnh V với chất ức chế MEK REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119)) được minh họa ở các dòng tế bào OCI-Ly3 DLBCL đột biến MyD88- và CARD11-

Fig. 6 thể hiện tác dụng phối hợp của chất ức chế PI3K hợp chất A và chất ức chế BTK ibrutinib hoặc chất ức chế IKK BAY hợp chất B ở các dòng tế bào DLBCL

Fig. 6A thể hiện tác dụng chống tăng sinh được đánh giá bằng cách sử dụng thử nghiệm 72 giờ CellTiter-Glo®. Kết quả được phân tích như nêu trên (xem tài liệu tham khảo 7A). Mỗi nghiên cứu phối hợp được thực hiện với 5 mức tỷ lệ khác nhau về nồng độ 2 hợp chất và các giá trị IC₅₀ được xác định bằng cách sử dụng loạt pha loãng 7 lần. Tác dụng phối hợp khác biệt của BTK với chất ức chế IKK được đánh giá tiếp bằng cách phân tích việc điều biến quá trình dẫn truyền tín hiệu bằng cách sử dụng phép thăm tách tây trong đó protein đích kháng phospho và kháng toàn phần được thể hiện trong các tế bào OCI-Ly3 (Fig. 6B) và HBL-1 (Fig. 6C). Fig. 6D thể hiện chế phẩm kết hợp có tác dụng hiệp đồng với chất ức chế MEK là REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119)) ở các tế bào MyD88- và - OCI-Ly3 DLBCL đột biến CARD11. CI, chỉ số phối hợp; NA, không phát hiện thấy ở nồng độ của 2 hợp chất là 10 μM.

Ví dụ 7: Nghiên cứu pha II về hợp chất có công thức I đơn lẻ ở bệnh nhân bị u lympho thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển

Nghiên cứu tăng liều pha I (Patnaik et al, ASH 2012) được xác lập đối với hợp chất có công thức I ở liều được dung nạp tối đa (0,8 mg/kg) và có hoạt tính triển vọng (6/6 PR) ở các u lympho nang. Ở nghiên cứu này, các tác giả sáng chế đã đánh

giá hoạt tính và độ an toàn của hợp chất có công thức I ở bệnh nhân bị các kiểu phụ u lympho diễn tiến chậm hoặc tăng triển mà tiến triển sau phác đồ điều trị tiêu chuẩn.

Trong nghiên cứu Pha II này, bệnh nhân được xác nhận mô học là u lympho diễn tiến chậm hoặc tăng triển bị hồi quy hoặc tái phát đối với ≥ 2 phác đồ điều trị từ trước sẽ được chọn. Bệnh nhân được cho sử dụng hợp chất có công thức I ở mức liều 0,8 mg/kg trong 1 giờ truyền thuốc vào các ngày 1, 8 và 15 của chu kỳ 28 ngày. Bệnh nhân được tiếp tục điều trị đến khi bệnh tiến triển hoặc gặp độc tính không chấp nhận được. Các đáp ứng được đánh giá cứ mỗi hai chu kỳ theo tiêu chí đáp ứng của u lympho (Cheson et al., JCO 17:1244,1999) hoặc hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL; Hallek et al., Blood 111:5446-56, 2008).

Kết quả: Đến ngày 31 tháng 5 năm 2013, tổng số 61 bệnh nhân u lympho (27 trường hợp diễn tiến chậm và 34 trường hợp tăng triển) đã được tuyển chọn và bắt đầu nghiên cứu việc điều trị trên 56 trường hợp. Bệnh nhân được phân bố đoàn hệ tương tự nhau thành nhóm diễn tiến chậm và tăng triển bao gồm giới tính (52% phụ nữ), độ tuổi trung bình (68 tuổi, từ 22-90) và chủng tộc (76% là người da trắng) và đã được điều trị từ trước (số lần điều trị trước đó trung bình: 3; điều trị bằng Rituximab từ trước: 84%; điều trị bằng ASCT từ trước: 20%). Các đặc tính khác bao gồm giai đoạn tiến triển III-IV là 85% và hội chứng B là 17%. Các thực thể sau được thể hiện: nang (FL; n=13); CLL (n= 11); vùng ác tính (MZL; n=3; không tái phân loại); tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL; n=17); tế bào vỏ (MCL; n=7); chuyển dạng (n=5); và tế bào T ngoại vi (PTCL; n=4). Tại điểm phân tích, bệnh nhân đã được nhận từ 1 đến 5 chu kỳ điều trị. Các đáp ứng được quan sát trong các kiểu phụ mô (Bảng 1). Tại điểm phân tích chuyển tiếp này, tỷ lệ đáp ứng chung (RR) và tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn RR lần lượt là 44% và 22% ở FL, 83% và 17% ở MCL, và 50% và 0% ở PTCL.

Bảng 1. Đáp ứng tốt nhất ở kiểu phụ u lympho ở bệnh nhân được chia giai đoạn

	FL (n=9)	CLL (n=9)	DLBCL (n=17)	MCL (n=6)	Chuyển dạng (n=5)	PTCL (n=4)
CR/CRu	2	0	0	1	0	0
PR	2	4	2	4	1	2
SD	5	4	7	0	2	0
PD	0	1	8	1	2	2

CR – đáp ứng hoàn toàn; CRu – CR chưa xác định; PR – đáp ứng một phần; SD – ổn định bệnh; PD – tiến triển bệnh

Các tác dụng có hại bậc 3 (AE) đã được báo cáo ở 49% bệnh nhân, và AE bậc 4 (tất cả là giảm bạch cầu trung tính) xuất hiện ở 15% bệnh nhân. Các AE bậc 3/4 xuất hiện ở $\geq 5\%$ bệnh nhân bao gồm tăng huyết áp 31%), giảm bạch cầu trung tính (16%), tăng đường huyết (13%), tiêu chảy (5%) và mệt mỏi (5%). Tăng đường huyết ở bậc bất kỳ xuất hiện ở 47%. Bốn bệnh nhân cần sử dụng phác đồ insulin, nhưng không quan sát thấy có trường hợp tăng đường huyết bậc 4 nào. Tăng huyết áp bậc bất kỳ xuất hiện ở 46% bệnh nhân. Tám bệnh nhân cần điều trị chống tăng huyết áp, nhưng không có thông báo nào về tăng huyết áp bậc 4. Tiêu chảy bậc bất kỳ xuất hiện ở 25% các trường hợp. không có thông báo nào về viêm ruột kết. Có hai trường hợp viêm phổi kẽ, trong đó cả hai trường hợp xuất hiện sau khi sử dụng corticosteroid. Ngừng thuốc nghiên cứu do AE xuất hiện ở 10 bệnh nhân (16%), và 4 bệnh nhân cần giảm liều. Có bốn trường hợp tử vong; 1 do bệnh tiến triển, 1 do suy hô hấp cấp, 1 do viêm màng não Cryptococcal và 1 do nhiễm khuẩn sau khi bắt đầu chế độ hóa trị liệu còn lại.

Kết luận: Chất ức chế PI3K mới là hợp chất có công thức I có hoạt tính lâm sàng ở dạng hoạt chất riêng lẻ và có đặc tính độc tính chấp nhận được ở u lympho thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát. Kết quả hiệu quả sơ bộ rất đáng khích lệ, vì hoạt

tính triển vọng đã được quan sát thấy ở FL, MCL, và PTCL. Đặc tính an toàn là phù hợp với các nghiên cứu trước đó.

Tóm tắt

- Tất cả các dạng đồng chức năng 4 PI3K được là trên đường gồm 8 các dòng tế bào DLBCL
- Chất ức chế pan-PI3K là hợp chất A, chất ức chế chọn lọc PI3K δ là GS-1101, chất ức chế BTK Ibrutinib và chất ức chế IKK BAY là hợp chất B thể hiện các tập tính hoạt tính chống tăng sinh khác biệt.
 - hoạt tính chống khối u rộng và lớn hơn được quan sát thấy đối với chất ức chế an pan-PI3K là hợp chất A là so sánh được với chất ức chế chọn lọc PI3K δ GS-1101, chất ức chế BTK ibrutinib, và chất ức chế IKK BAY hợp chất B
- Hợp chất A được sử dụng qua đường trong tĩnh mạch cứ mỗi 2 ngày ($T_{1/2}$ ~1 giờ ở chuột nhắt) ở liều 14 mg/kg thể hiện hoạt tính chống khối u đáng kể so sánh được với Ibrutinib ở kiểu ghép khác loài TMD-8 DLBCL đột biến CD79
- Tác dụng hiệp đồng đặc hiệu tế bào được quan sát thấy đối với hợp chất A phối hợp với chất ức chế IKK, chất ức chế BTK, và chất ức chế MEK là BAY 86-9766
- chất đánh dấu sinh học hiệu lực được đánh giá đối với cả phác đồ đơn trị liệu và phác đồ phối hợp:
 - mức độ biểu hiện đích
 - hoạt hóa BCR
 - Hoạt hóa xuôi chiều con đường BCR NF κ B
 - c-Myc, EZH2
- Các nghiên cứu khác có thể là các chất phối hợp khác có hiệu quả hơn đối hợp chất A

Các phát hiện này đã tạo ra nhân tố cơ bản để phát triển các phác đồ cá nhân hóa để điều trị u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không

phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Do đó, như nêu trên, sáng chế đề xuất việc sử dụng chất đánh dấu sinh học liên quan đến việc cải biến sự biểu hiện các dạng đồng chức năng PI3K, BTK và IKK, hoạt hóa BCR, hoạt hóa xuôi chiều con đường BCR NF κ B, c-Myc, EZH2, để dự đoán độ nhạy và/hoặc mức kháng thuốc của bệnh nhân bị u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL), tohợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin như được xác định trong bản mô tả này, nhờ đó đề xuất chế phẩm kết hợp hiệp đồng trên cơ sở tỷ lệ như được xác định trong bản mô tả này khắc phục sự kháng thuốc.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất việc sử dụng chất đánh dấu sinh học liên quan đến việc cải biến các dạng đồng chức năng biểu hiện PI3K, BTK và IKK, hoạt hóa BCR, hoạt hóa xuôi chiều con đường BCR NF κ B, c-Myc, EZH2, để dự đoán độ nhạy và/hoặc mức kháng thuốc của bệnh nhân bị u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL), tohợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin như được xác định trong bản mô tả này, nhờ đó tạo ra chế phẩm kết hợp có tác dụng hiệp đồng trên cơ sở tỷ lệ như được xác định trong bản mô tả này để khắc phục mức kháng thuốc (phân tầng bệnh nhân).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp xác định hàm lượng cấu thành của một hoặc nhiều các dạng đồng chức năng biểu hiện PI3K, BTK và IKK, hoạt hóa BCR, Hoạt hóa xuôi chiều con đường BCR NFκB, c-Myc, EZH2.

Ngoài ra, như nêu trên, sáng chế còn đề xuất chế phẩm kết hợp chứa:

- a) hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin như được xác định ở trên, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó; hoặc được phẩm chứa hợp chất này hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó;

và

- b) một hoặc nhiều hoạt chất khác, cụ thể là hoạt chất được chọn từ chất chống tạo mạch, chất chống tăng sinh, chất chống viêm, chất làm giảm đau, chất điều biến miễn dịch, chất lợi tiểu, chất chống loạn nhịp, chất chống tăng cholesterol máu, chất chống rối loạn lipid máu, chất chống tiểu đường hoặc chất chống virus, cụ thể hơn là một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm:

- chất ức chế chọn lọc PI3Kδ GS-1101, chất ức chế BTK ibrutinib, chất ức chế IKK BAY hợp chất B, và REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119)),

như được xác định ở trên.

Theo một phương án cụ thể của khía cạnh bất kỳ nêu trên, hoặc các phương án của nó, theo sáng chế, bệnh ung thư là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển, cụ thể là u lympho thể nang (FL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho chuyển dạng (TL), hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Theo một phương án cụ thể của khía cạnh bất kỳ nêu trên, hoặc các phương án của nó, theo sáng chế, bệnh ung thư là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL), cụ thể là u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) thể hệ một, thể hệ hai, hồi quy, tái phát, diễn tiến chậm hoặc tăng triển.

Theo một phương án cụ thể của khía cạnh bất kỳ nêu trên, hoặc các phương án của nó, theo sáng chế, bệnh ung thư là u lympho thể nang (FL).

Theo một phương án cụ thể của khía cạnh bất kỳ nêu trên, hoặc các phương án của nó, theo sáng chế, bệnh ung thư là bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL).

Theo một phương án cụ thể của khía cạnh bất kỳ nêu trên, hoặc các phương án của nó, theo sáng chế, bệnh ung thư là u lympho vùng rìa (MZL).

Theo một phương án cụ thể của khía cạnh bất kỳ nêu trên, hoặc các phương án của nó, theo sáng chế, bệnh ung thư là u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL).

Theo một phương án cụ thể của khía cạnh bất kỳ nêu trên, hoặc các phương án của nó, theo sáng chế, bệnh ung thư là u lympho tế bào vỏ (MCL).

Theo một phương án cụ thể của khía cạnh bất kỳ nêu trên, hoặc các phương án của nó, theo sáng chế, bệnh ung thư là u lympho chuyển dạng (TL).

Theo một phương án cụ thể của khía cạnh bất kỳ nêu trên, hoặc các phương án của nó, theo sáng chế, bệnh ung thư là u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL).

Tài liệu tham khảo:

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 α (p85 α -p110 α) in cell survival and for phosphatidylinositol 3-kinase β (p85 β -p110 β) in de novo DNA synthesis of human colon carcinoma cells. *Oncogene* 2000, 19, 5083-5090.
7. Broderick, D. K.; Di, C.; Parrett, T. J.; Samuels, Y. R.; Cummins, J. M.; McLendon, R. E.; Fults, D. W.; Velculescu, V. E.; Bigner, D. D.; Yan, H. Mutations of PIK3CA in anaplastic oligodendrogliomas, high-grade astrocytomas, and medulloblastomas. *Cancer Res.* 2004, 64, 5048-5050.
8. Brown, R. A.; Shepherd, P. R. Growth factor regulation of the novel class II phosphoinositide 3-kinases. *Biochem. Soc. Trans.* 2001, 29, 535-537.
9. Brunet, A.; Bonni, A.; Zigmond, M. J.; Lin, M. Z.; Juo, P.; Hu, L. S.; Anderson, M. J.; Arden, K. C.; Blenis, J.; Greenberg, M. E. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor. *Cell* 1999, 96, 857-868.
10. Byun, D.-S.; Cho, K.; Ryu, B.-K.; Lee, M.-G.; Park, J.-I.; Chae, K.-S.; Kim, H.-J.; Chi, S.-G. Frequent monoallelic deletion of PTEN and its reciprocal association with PIK3CA amplification in gastric carcinoma. *Int. J. Cancer* 2003, 104, 318-327.
11. Campbell, I. G.; Russell, S. E.; Choong, D. Y. H.; Montgomery, K. G.; Ciavarella, M. L.; Hooi, C. S. F.; Cristiano, B. E.; Pearson, R. B.; Phillips, W. A. Mutation of the PIK3CA gene in ovarian and breast cancer. *Cancer Res.* 2004, 64, 7678-7681.
12. Cardone, M. H.; Roy, N.; Stennicke, H. R.; Salvesen, G. S.; Franke, T. F.; Stanbridge, E.; Frisch, S.; Reed, J. C. Regulation of cell death protease caspase-9 by phosphorylation. *Science* 1998, 282, 1318-1321.
13. Chen, Y. L.; Law, P.-Y.; Loh, H. H. Inhibition of PI3K/Akt signaling: An emerging paradigm for targeted cancer therapy. *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents* 2005, 5, 575-589.

14. Ciechomska, I.; Pyrzynska, B.; Kazmierczak, P.; Kaminska, B. Inhibition of Akt kinase signaling and activation of Forkhead are indispensable for up-regulation of FasL expression in apoptosis of glioma cells. *Oncogene* 2003, 22, 7617-7627.
15. Cross, D. A. E.; Alessi, D. R.; Cohen, P.; Andjelkovich, M.; Hemmings, B. A. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. *Nature* 1995, 378, 785-9.
16. Cully, M.; You, H.; Levine, A. J.; Mak, T. W. Beyond PTEN mutations: the PI3K pathway as an integrator of multiple inputs during tumorigenesis. *Nat. Rev. Cancer* 2006, 6, 184-192.
17. Czauderna, F.; Fechtner, M.; Aygun, H.; Arnold, W.; Klippel, A.; Giese, K.; Kaufmann, J. Functional studies of the PI(3)-kinase signaling pathway employing synthetic and expressed siRNA. *Nucleic Acids Res.* 2003, 31, 670-682.
18. del Peso, L.; González-García, M.; Page, C.; Herrera, R.; Nunez, G. Interleukin-3-induced phosphorylation of BAD through the protein kinase Akt. *Science* 1997, 278, 687-689.
19. Diehl, J. A.; Cheng, M.; Roussel, M. F.; Sherr, C. J. Glycogen synthase kinase-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-Viciano, P.; Gonzalez-Garcia, A.; Leonardo, E.; Wennstrom, S.; Von Kobbe, C.; Toran, J. L.; R.-Borlado, L.; Calvo,

V.; Copin, S. G.; Albar, J. P.; Gaspar, M. L.; Diez, E.; Marcos, M. A. R.; Downward, J.; Martinez-A, C.; Merida, I.; Carrera, A. C. Identification and characterization of a new oncogene derived from the regulatory subunit of phosphoinositide 3-kinase. *EMBO J.* 1998, 17, 743-753.

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

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

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

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

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

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

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

50. Kodaki, T.; Woscholski, R.; Hallberg, B.; Rodriguez-Viciano, P.; Downward, J.; Parker, P. J. The activation of phosphatidylinositol 3-kinase by Ras. *Curr. Biol.* 1994, 4, 798-806.

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

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

69. Olson, J. M.; Hallahan, A. R. p38 MAP kinase: a convergence point in cancer therapy. *Trends Mol. Med.* 2004, 10, 125-129.
70. Osaki, M.; Oshimura, M.; Ito, H. PI3K-Akt pathway: Its functions and alterations in human cancer. *Apoptosis* 2004, 9, 667-676.
71. Pastorino, J. G.; Tafani, M.; Farber, J. L. Tumor necrosis factor induces phosphorylation and translocation of BAD through a phosphatidylinositol-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 α is required for DNA synthesis induced by some, but not all, growth factors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1994, 91, 9185-9.
80. Romashkova, J. A.; Makarov, S. S. $\text{Nf-}\kappa\text{B}$ is a target of Akt in anti-apoptotic PDGF signaling. *Nature* 1999, 401, 86-90.
81. Saal, L. H.; Holm, K.; Maurer, M.; Memeo, L.; Su, T.; Wang, X.; Yu, J. S.; Malmstroem, P.-O.; Mansukhani, M.; Enoksson, J.; Hibshoosh, H.; Borg, A.; Parsons, R. PIK3CA mutations correlate with hormone receptors, node metastasis, and ERBB2, and are mutually exclusive with PTEN loss in human breast carcinoma. *Cancer Res.* 2005, 65, 2554-2559.
82. Samuels, Y.; Diaz, L. A., Jr.; Schmidt-Kittler, O.; Cummins, J. M.; DeLong, L.; Cheong, I.; Rago, C.; Huso, D. L.; Lengauer, C.; Kinzler, K. W.; Vogelstein, B.; Velculescu, V. E. Mutant PIK3CA promotes cell growth and invasion of human cancer cells. *Cancer Cell* 2005, 7, 561-573.
83. Samuels, Y.; Ericson, K. Oncogenic PI3K and its role in cancer. *Curr. Opin. Oncol.* 2006, 18, 77-82.
84. Samuels, Y.; Wang, Z.; Bardelli, A.; Silliman, N.; Ptak, J.; Szabo, S.; Yan, H.; Gazdar, A.; Powell, S. M.; Riggins, G. J.; Willson, J. K. V.; Markowitz, S.; Kinzler, K. W.; Vogelstein, B.; Velculescu, V. E. Brevia: High frequency of mutations of the PIK3Ca gene in human cancers. *Science* 2004, 304, 554.
85. Scheid, M. P.; Marignani, P. A.; Woodgett, J. R. Multiple phosphoinositide 3-kinase-dependent steps in activation of protein kinase B. *Mol. Cell. Biol.* 2002, 22, 6247-6260.
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.

Tài liệu tham khảo

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

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Được phẩm kết hợp chứa:

a) hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin, mà là

2-amino-N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit

hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó;

và

b) chất ức chế BTK ibrutinib.

2. Được phẩm kết hợp theo điểm 1, trong đó hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin là 2-amino-N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit.

3. Được phẩm kết hợp theo điểm 1, trong đó hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin là 2-amino-N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit dihydroclorua.

4. Được phẩm chứa tổ hợp:

a) hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin, mà là

2-amino-N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit

hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc chất đồng phân lập thể của nó;

và

b) chất ức chế BTK ibrutinib.

5. Được phẩm theo điểm 4, trong đó hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin là 2-amino-N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit.

6. Được phẩm theo điểm 4, trong đó hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin là 2-amino-N-[7-metoxý-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit dihydroclorua.

7. Được phẩm kết hợp theo điểm 1, trong đó hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin là 2-amino-N-[7-metoxy-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit hoặc muối sinh lý dụng của nó.

8. Được phẩm theo điểm 4, trong đó hợp chất 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin là 2-amino-N-[7-metoxy-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]-quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit hoặc muối sinh lý dụng của nó.

Fig. 1

Fig. 1. Hướng đích đến PI3K để điều trị NHL

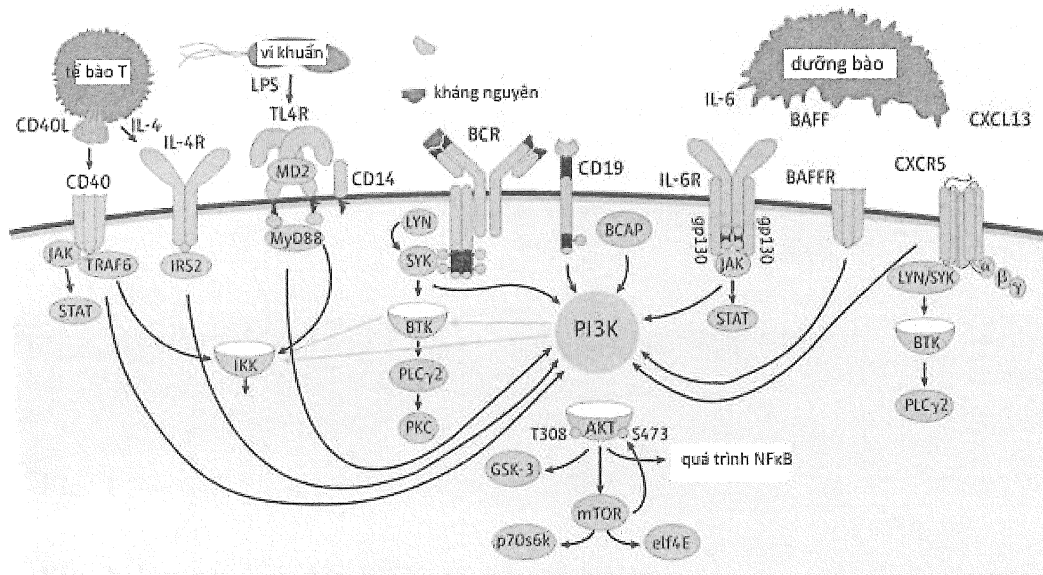


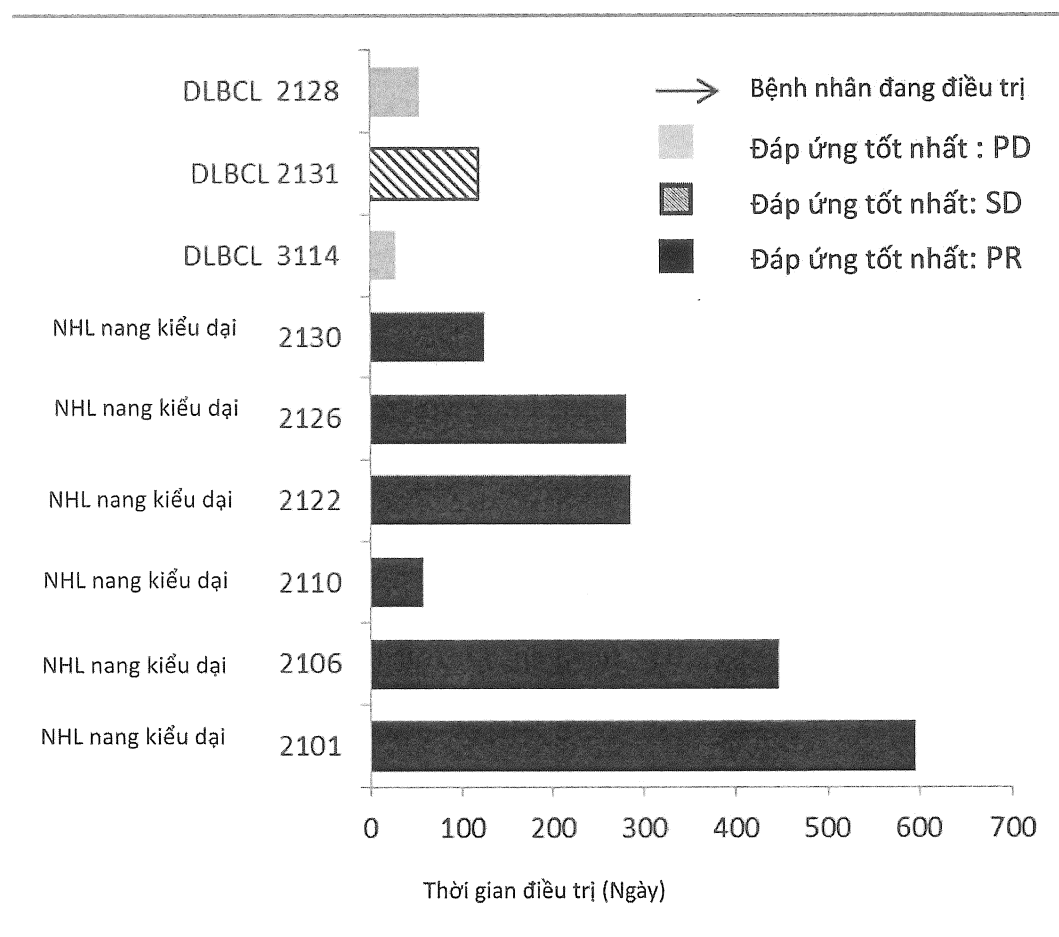
Fig. 2: Hoạt tính của hợp chất A ở bệnh nhân NHL.

Fig. 3. Mức độ biểu hiện khác biệt của các dạng đồng chức năng PI3K, BTK, và IKK ở các dòng tế bào DLBCL

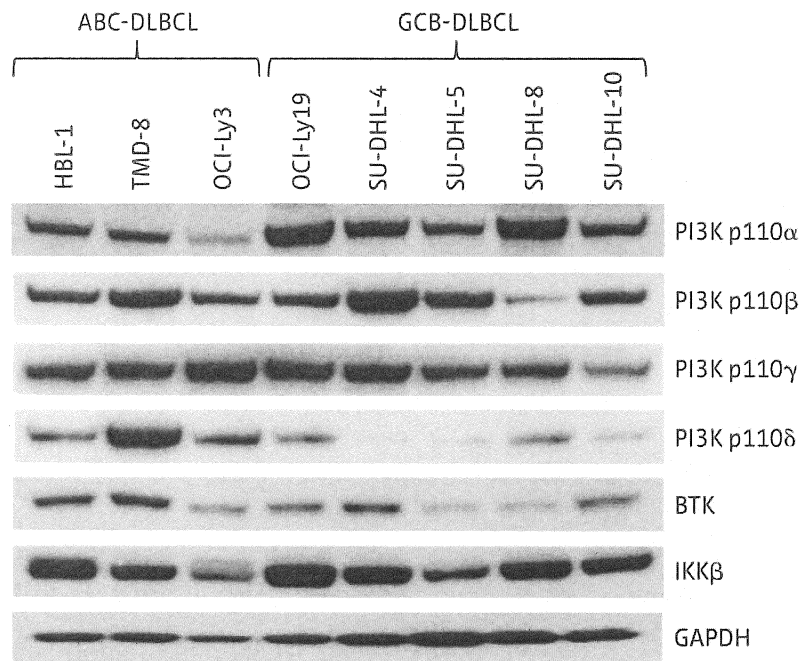


Fig 4: Tập tính chống tăng sinh khác biệt của chất ức chế pan-PI3K là hợp chất A, chất ức chế chọn lọc PI3K δ GS-1101, chất ức chế BTK ibrutinib, và chất ức chế IKK BAY hợp chất B ở các dòng tế bào DLBCL $* > 1,0E-05$ (M):

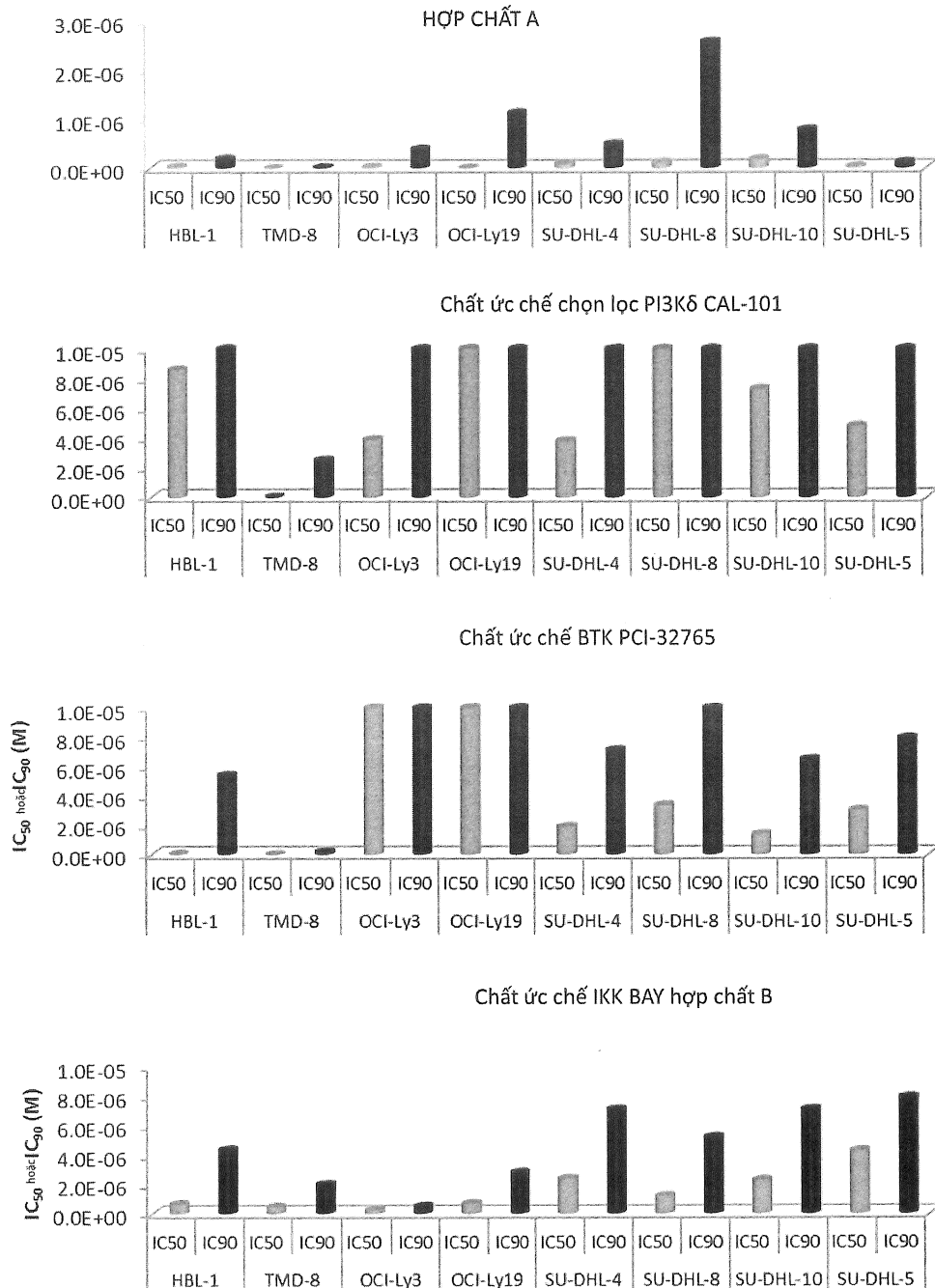


Fig 5: Hiệu quả *in vivo* của hợp chất A và ibrutinib ở kiểu ghép TMD-8 khác loài ở chuột nhắt scid CB17

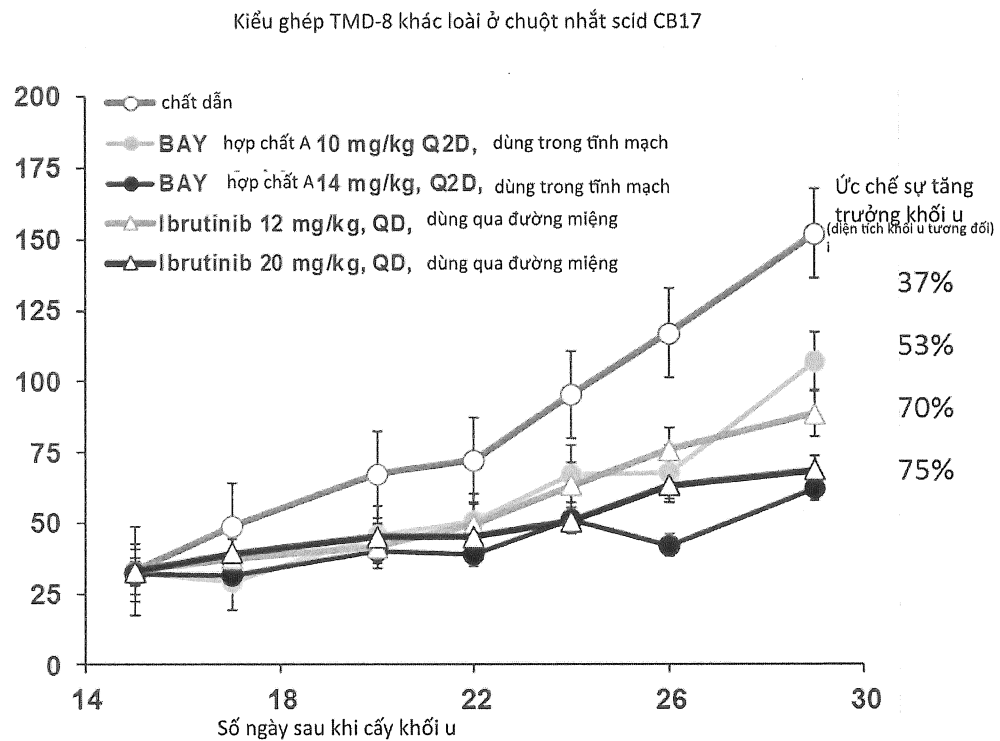


Fig 6A: Tác dụng phối hợp của chất ức chế PI3K là hợp chất A với chất ức chế BTK ibrutinib hoặc chất ức chế IKK BAY hợp chất B ở các dòng tế bào DLBCL

Chế phẩm phối hợp	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
PI3Ki BAY Hợp chất A BTKi PCI32765	IC ₅₀								
	IC ₉₀			NA					
PI3Ki BAY Hợp chất A +IKKi BAY Hợp chất B	IC ₅₀								
	IC ₉₀								

tác dụng hiệp đồng rất mạnh
CI: 0-0,3

tác dụng hiệp đồng mạnh
CI: 0,3-0,6

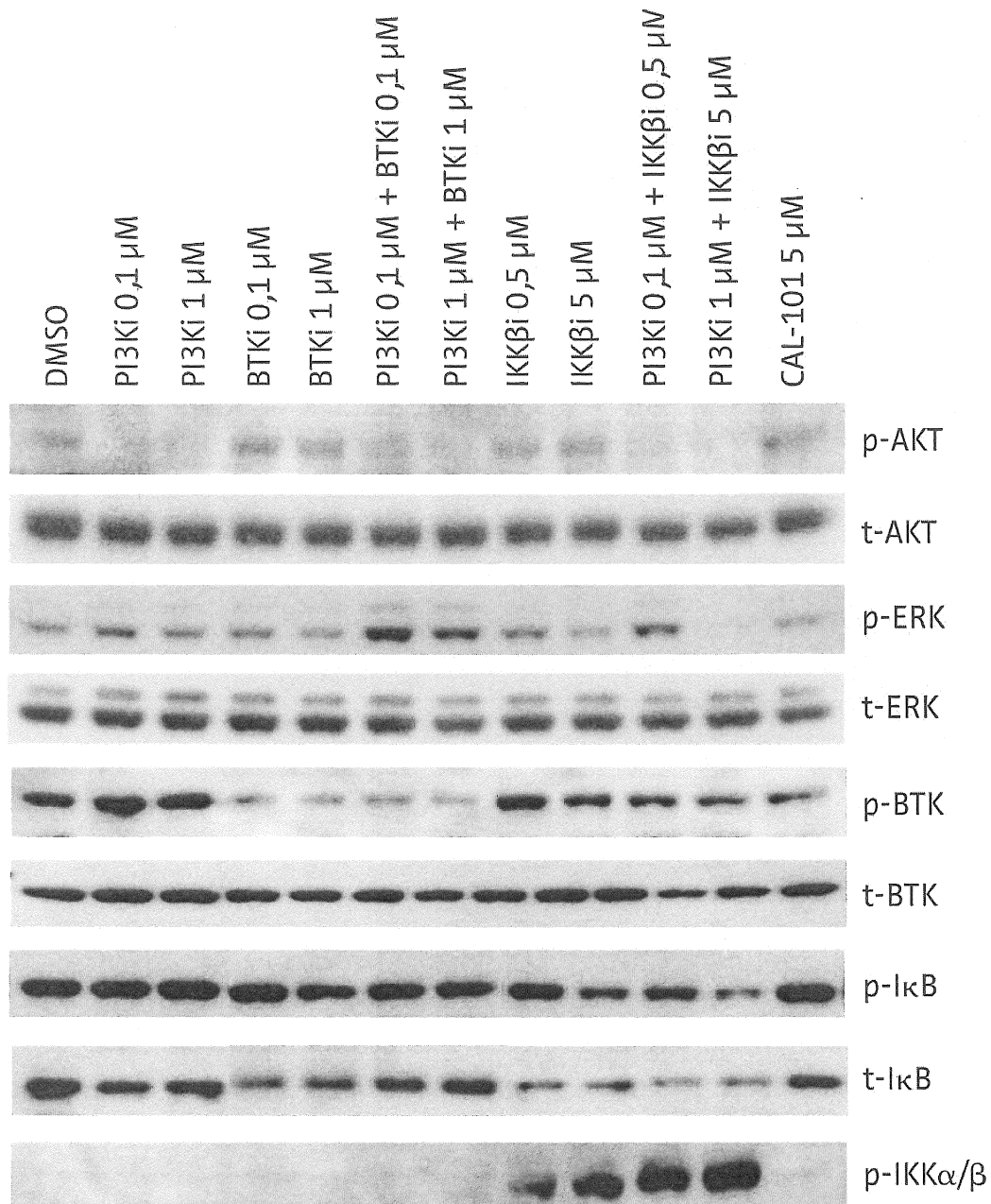
tác dụng hiệp đồng,
CI: 0,6-0,9

tác dụng cộng hợp,
CI: 0,9-1,2

tác dụng đối kháng
CI: > 1,2

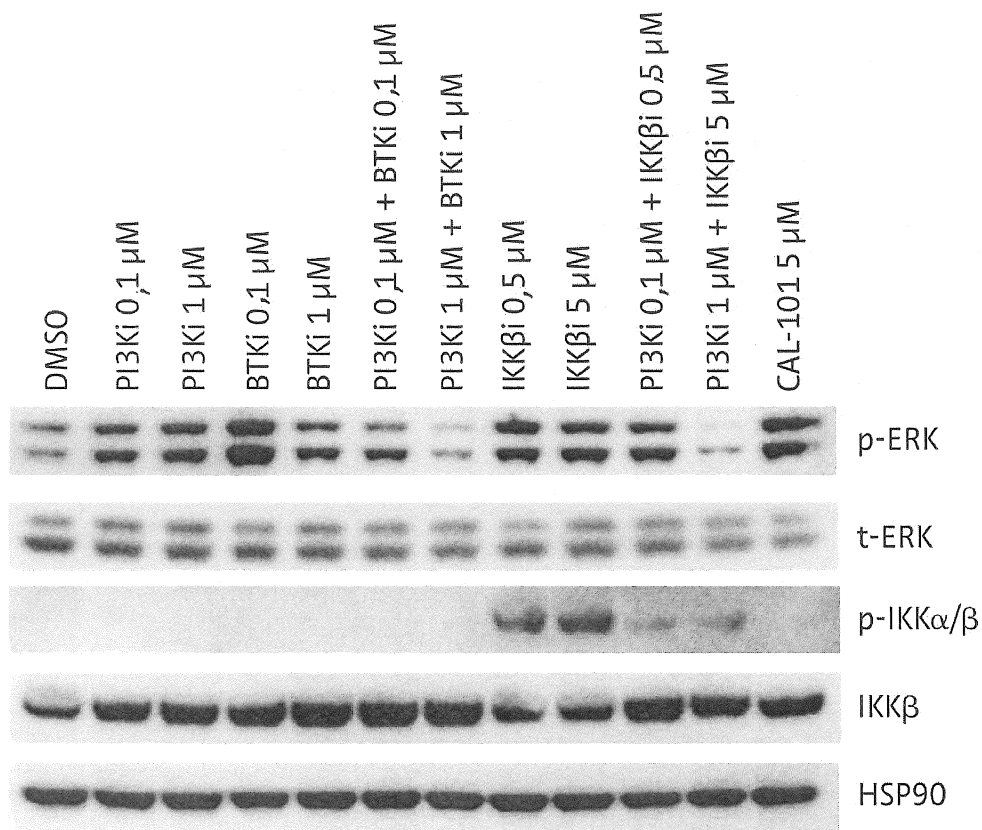
CI: chỉ số phối hợp ; NA: không đạt đến được ở nồng độ 10 μM của hai hợp chất

Fig. 6B



PI3Ki: BAY hợp chất A, BTKi: Ibrutinib, IKKβi: BAY hợp chất B, CAL-101: GS-1101

Fig. 6C



PI3Ki: BAY hợp chất A, BTki: Ibrutinib, IKK β i: BAY hợp chất B, CAL-101: GS-1101

Fig. 6D

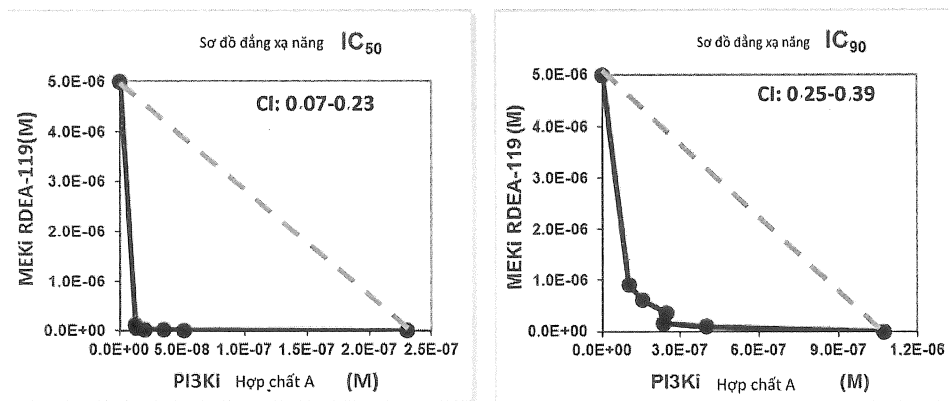


FIG. 7

Phổ IR của hợp chất A

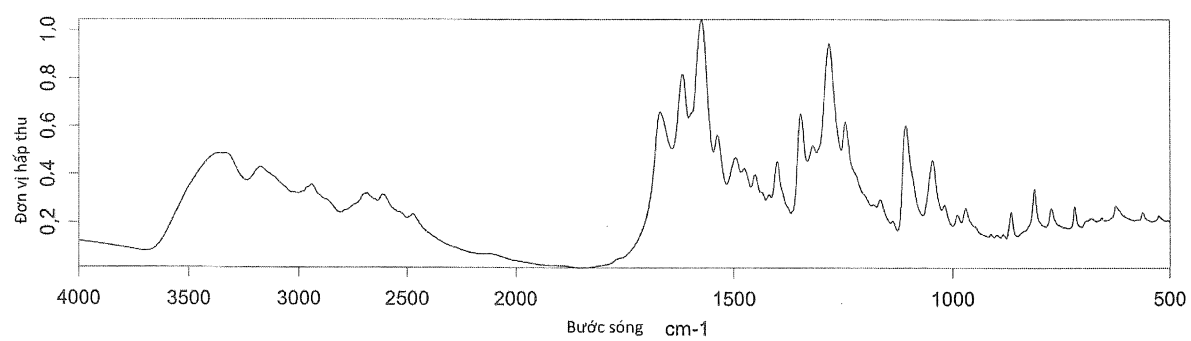


FIG. 8

Phổ Raman của hợp chất A

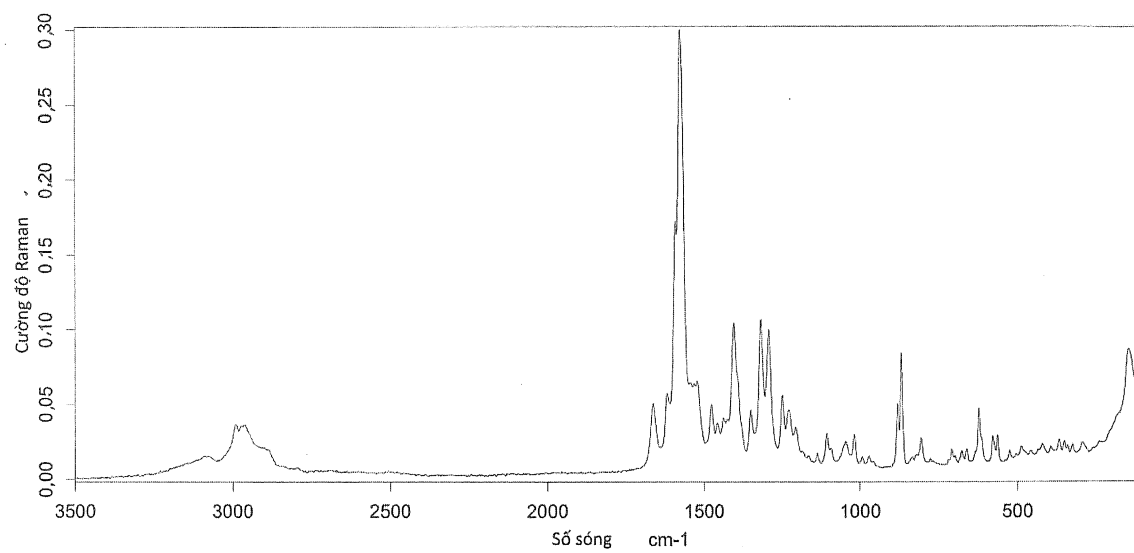


FIG. 9

Phổ UV/VIS của hợp chất A

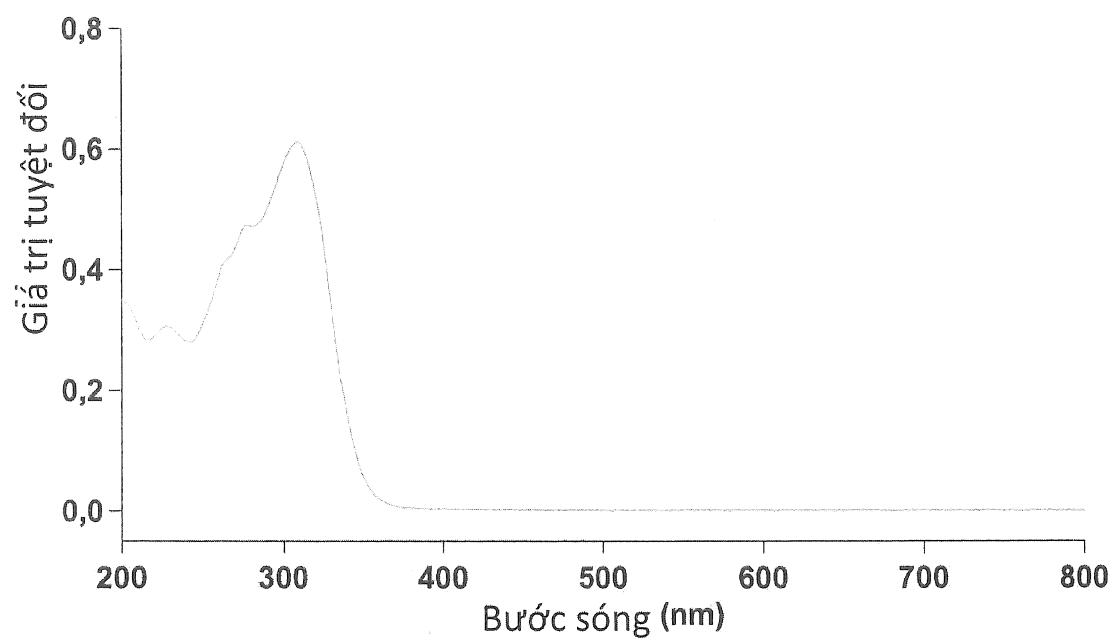


FIG. 10

Phổ ^1H -NMR của hợp chất A

ppm: phần triệu

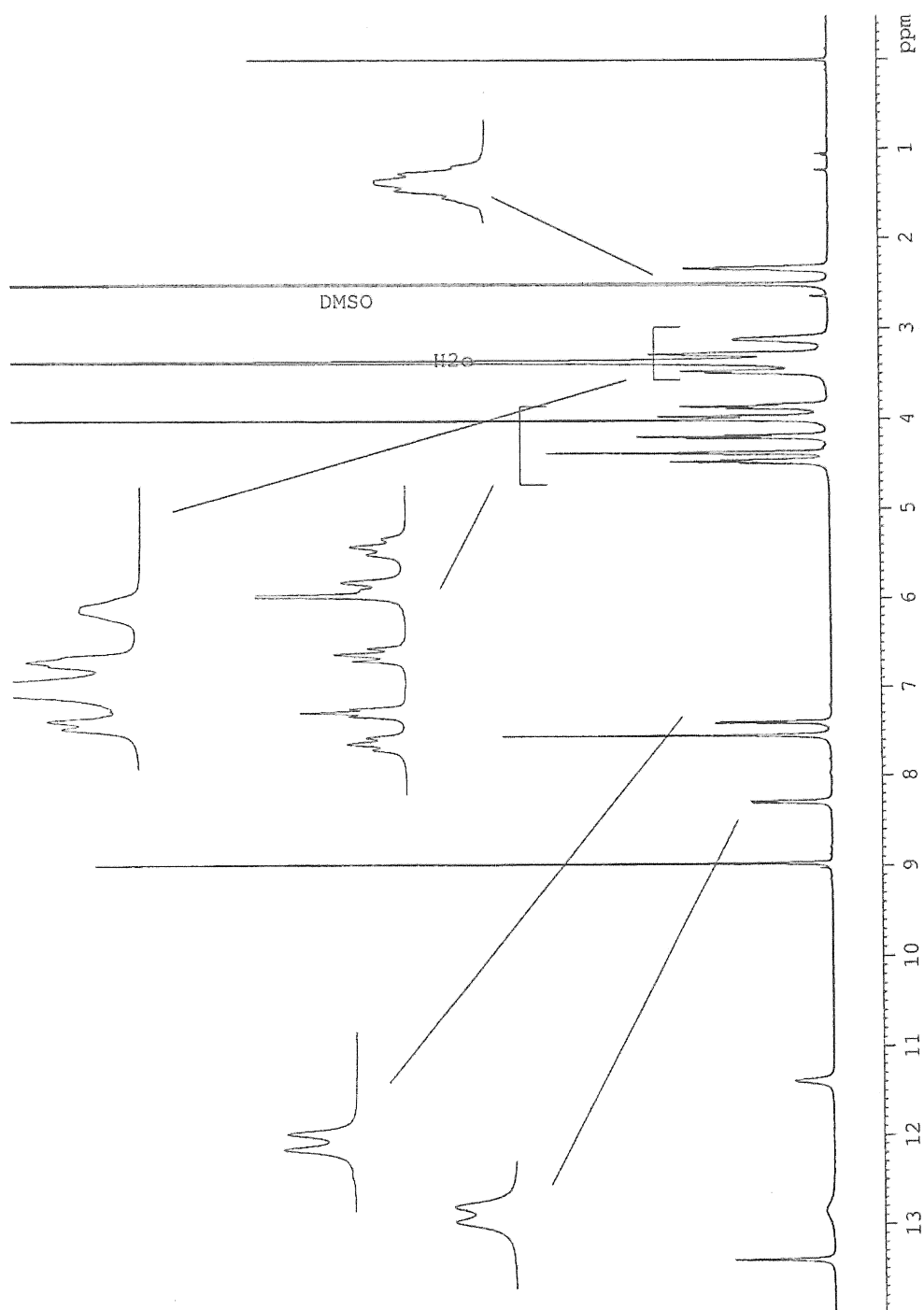


FIG. 11

Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất A

ppm: phần triệu

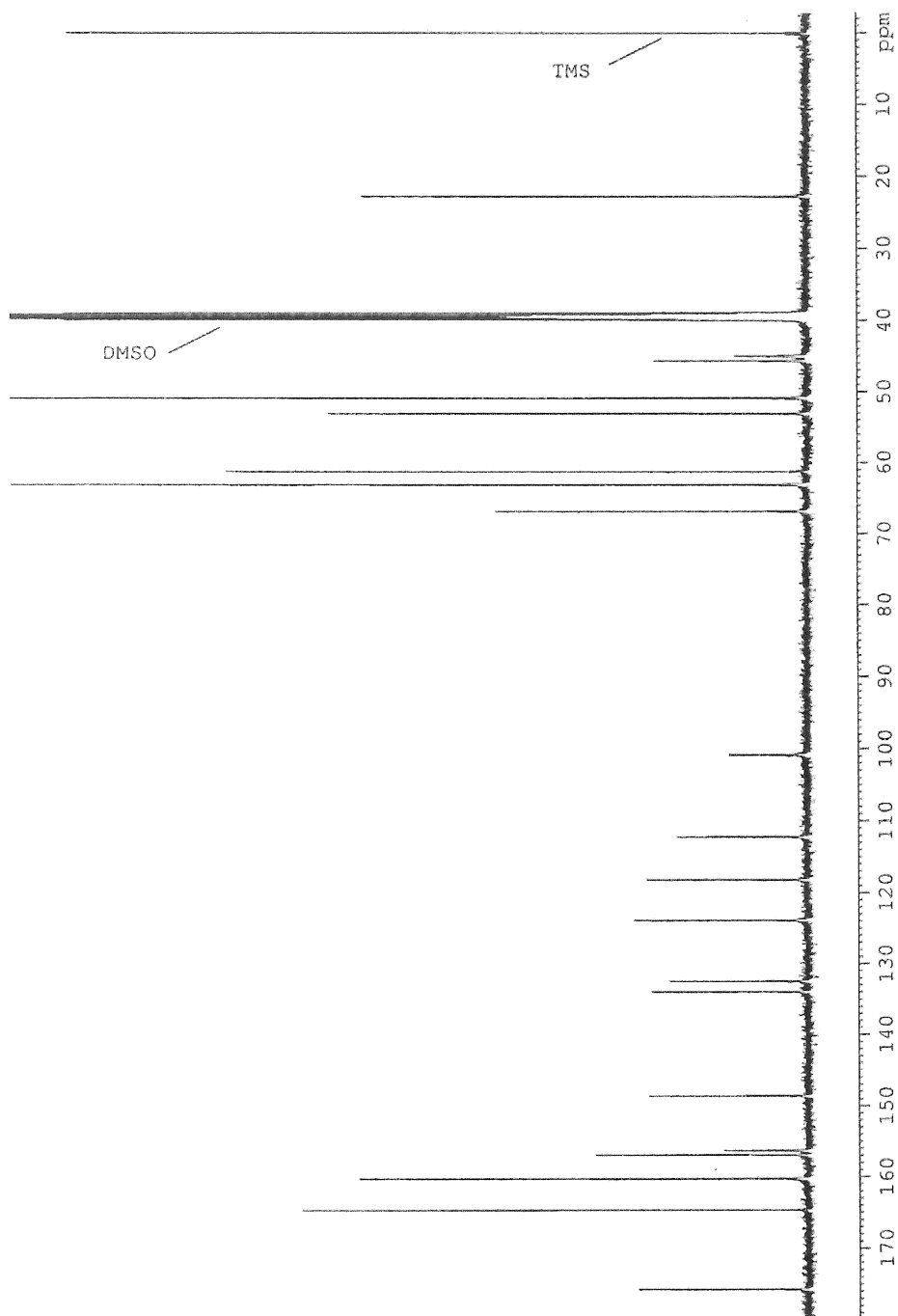


FIG. 12

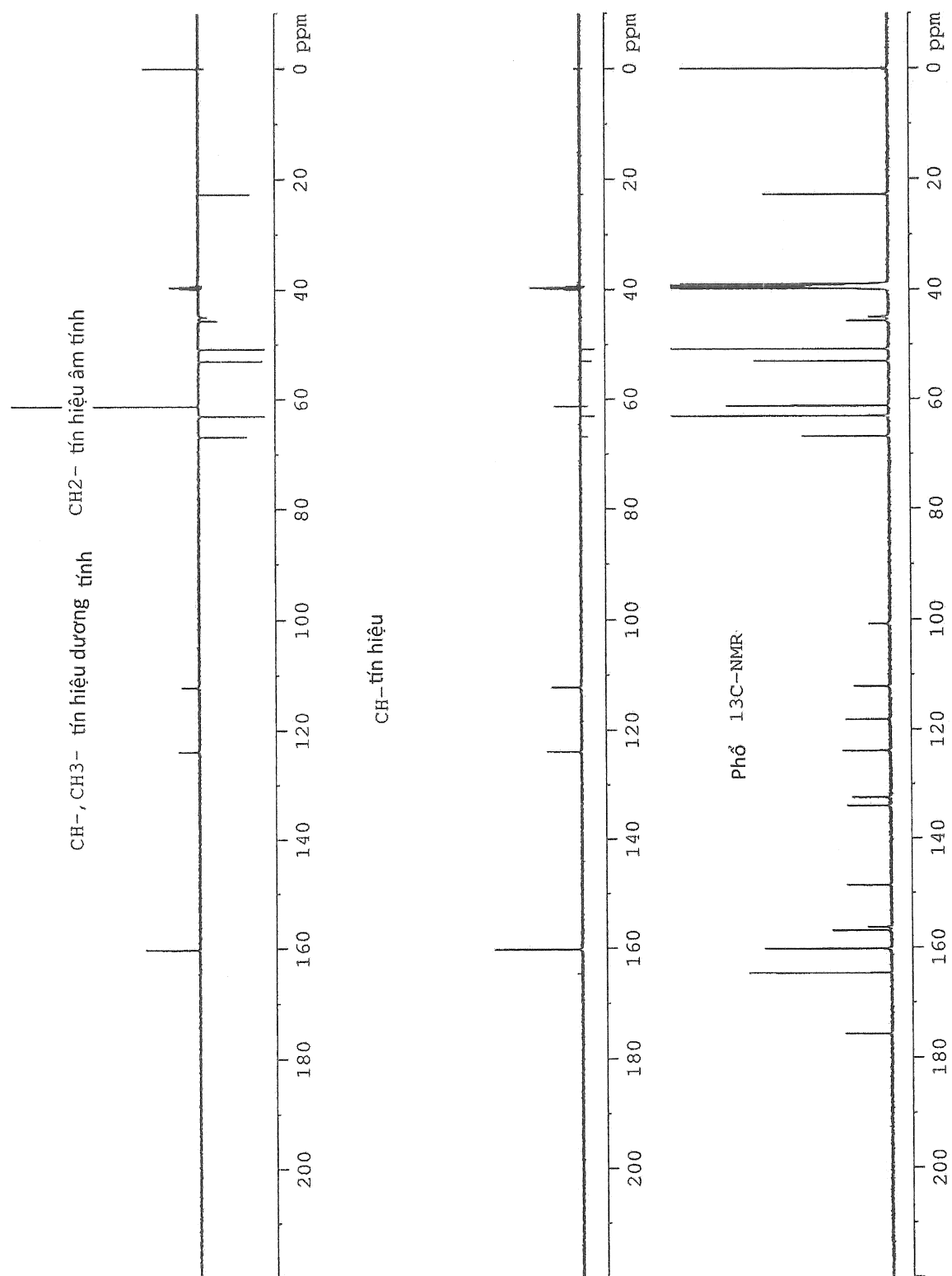
Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất A

FIG. 13

Phổ khối của hợp chất A

