

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 708 350**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61K 31/18** (2006.01)

**A61K 31/277** (2006.01)

**A61K 31/52** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.04.2014 PCT/EP2014/056768**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.10.2014 WO14166820**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2014 E 14715293 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018 EP 2983669**

54 Título: **Uso de 2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolinas para el tratamiento de linfomas**

30 Prioridad:

**08.04.2013 EP 13162710**

**13.09.2013 EP 13184240**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**09.04.2019**

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**  
**(100.0%)**

**Müllerstrasse 178**  
**13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**LIU, NINGSHU;**  
**HAIKE, KATJA;**  
**PAUL, JULIANE y**  
**WENGNER, ANTJE MARGRET**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 708 350 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Uso de 2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolininas para el tratamiento de linfomas

La presente invención se refiere a:

- una combinación de:

- 5 a) un compuesto de 2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolinina, o de una composición farmacéutica que lo contenga, y b) uno o más agentes activos adicionales, para uso en el tratamiento o profilaxis del linfoma no Hodgkin (en adelante abreviado como "LNH"), particularmente linfoma no Hodgkin de 1ª línea, 2ª línea, recidivante, refractario, indolente o agresivo (LNH), en particular linfoma folicular (en adelante abreviado como "LF"), leucemia linfocítica crónica (en adelante abreviado como "LLC"), linfoma de zona marginal (en adelante abreviado como "LZM"), linfoma difuso de células  $\beta$  grandes (en lo sucesivo abreviado como "linfoma de células  $\beta$ ") DLBCL ", linfoma de células del manto (LCM), linfoma transformado (en adelante abreviado como "LT "), o linfoma de células T periféricas (en adelante, abreviado como "LCTP ").

**Antecedentes de la invención**

15 En las últimas décadas, el concepto de desarrollar medicamentos anticancerosos dirigidos a las proteínas quinasas anormalmente activas ha dado lugar a varios éxitos. Además de las acciones de las proteínas quinasas, las lípidas quinasas también desempeñan un papel importante en la generación de segundos mensajeros reguladores críticos. La familia de lípido quinasas PI3K genera 3'-fosfoinosítidos que se unen y activan diversos objetivos celulares, iniciando una amplia serie de cascadas de transducción de señales (Vanhaesebroeck y col., 2001; Toker, 2002; Colgantes y col., 2003; Downes y col., 2005). Estas cascadas en última instancia inducen cambios en múltiples procesos celulares, incluida la proliferación celular, la supervivencia celular, la diferenciación, el tráfico de vesículas, la migración y la quimiotaxis.

20 Las PI3K se pueden dividir en tres clases distintas en función de las diferencias tanto en la estructura como en la preferencia del sustrato. Mientras que los miembros de la familia de PI3K de clase II se han implicado en la regulación del crecimiento tumoral (Brown y Shepard, 2001; Traer y col., 2006), la mayor parte de la investigación se ha centrado en las enzimas de Clase I y su papel en el cáncer (Vivanco y Sawyers, 2002; Workman, 2004, Chen y col., 2005; Hennessey y col., 2005; Stauffer y col., *Stephens* y col., 2005; *Cully* y col., 2006).

25 Las PI3K de clase I se han dividido tradicionalmente en dos subclases distintas en función de las diferencias en la composición de subunidades de las proteínas. Las PI3K de clase I<sub>A</sub> están compuestas por una subunidad catalítica p110 catalítica (p110 $\alpha$ , p110 $\beta$  o p110 $\gamma$ ) heterodimerizada con un miembro de la familia de subunidades reguladoras p85. Por el contrario, la subunidad catalítica de PI3K de clase I<sub>B</sub> (p110 $\gamma$ ) heterodimeriza con una subunidad reguladora p101 distinta (revisada por Vanhaesebroeck y Waterfield, 1999; Funaki y col., 2001). La región C-terminal de estas proteínas contiene un dominio catalítico que posee una homología distante con las proteínas quinasas. La estructura de la PI3K $\gamma$  es similar a la p110s de clase I<sub>A</sub>, pero carece del sitio de unión p85 N-terminal (Domin y Waterfield, 1997). Aunque similar en su estructura general, la homología entre las subunidades p110 catalíticas es de baja a moderada. La mayor homología entre las isoformas de PI3K está en el bolsillo de quinasa del dominio de la quinasa.

30 Las isoformas P13K de Clase I se asocian con los receptores activados de tirosina quinasas (RTK) (incluidos PDGFR, EGFR, VEGFR, IGF1-R, c-KIT, CSF-R y Met), receptores de citocinas, GPCR, integrinas o con proteínas adaptadoras fosforiladas en tirosina (como Grb2, Cbl, IRS-1 o Gab1), a través de sus subunidades reguladoras p85 que dan como resultado la estimulación de la actividad de lípido quinasa. Se ha demostrado que la activación de la actividad de lípido quinasa de las isoformas p110 $\beta$  y p110 $\gamma$  se produce en respuesta a la unión a formas activadas del oncogén ras (Kodaki y col., 1994). De hecho, la actividad oncogénica de estas isoformas puede requerir la unión a ras (Kang y col., 2006). Por el contrario, las isoformas p110 $\alpha$  y p110 $\delta$  exhiben actividad oncogénica independiente de la unión a ras, a través de la activación constitutiva de Akt.

35 Las PI3K de clase I catalizan la conversión de PI (4,5)P<sub>2</sub> [PIPA2] a PI (3,4,5)P<sub>3</sub> [PIP<sub>3</sub>]. La producción de PIP<sub>3</sub> por la PI3K afecta a múltiples procesos de señalización que regulan y coordinan los puntos finales biológicos de la proliferación celular, la supervivencia celular, la diferenciación y la migración celular. La PIP<sub>3</sub> está unida por las proteínas que contienen el dominio de homología a pleckstrina (PH), incluida la quinasa dependiente de fosfoinosítido, PDK1 y el producto del protooncogén Akt, que localiza estas proteínas en regiones de transducción de señal activa y también que contribuyen directamente a su activación (Klippel y col., 1997; 2000; Itoh y Takenawa, 2002; Lemmon, 2003). Esta colocalización de PDK1 con Akt facilita la fosforilación y activación de Akt. La fosforilación carboxiterminal de Akt en Ser<sup>473</sup> promueve la fosforilación de Thr<sup>308</sup> en el bucle de activación de Akt (Chan y Tsichlis, 2001; Hodgekinson y col., 2002; Scheid y col., 2002; Hresko y col., 2003). Una vez activada, Akt fosforila y regula múltiples quinasas reguladoras de vías que influyen directamente en la progresión del ciclo celular y la supervivencia celular.

Muchos de los efectos de la activación de Akt están mediados a través de su regulación negativa de las vías que afectan a la supervivencia celular y cuya regulación suele estar alterada en el cáncer. Akt promueve la supervivencia

de las células tumorales mediante la regulación de los componentes de la maquinaria apoptótica y del ciclo celular. Akt es una de varias quinasas que fosforilan e inactivan proteínas BAD pro-apoptóticas (del Paso y col., 1997; Pastorino y col., 1999). La Akt también puede promover la supervivencia celular mediante el bloqueo de la activación de la caspasa dependiente del citocromo C mediante la fosforilación de la caspasa 9 en Ser<sup>196</sup> (Cardone y col., 1998).

La Akt afecta a la transcripción de genes en varios niveles. La fosforilación mediada por Akt de la ubiquitina ligasa E3 de MDM2 en Ser<sup>166</sup> y Ser<sup>186</sup> facilita la importación nuclear de MDM2 y la formación y activación del complejo de la ubiquitina ligasa. El MDM2 nuclear se dirige al supresor de tumores p53 para la degradación, un proceso que puede ser bloqueado por LY294002 (Yap y col., 2000; Ogarawa y col., 2002). La regulación negativa de p53 por MDM2 tiene un impacto negativo en la transcripción de los genes proapoptóticos regulados por p53 (por ejemplo, Bax, Fas, PUMA y DR5), el inhibidor del ciclo celular, p21<sup>Cip1</sup>, y el supresor de tumores PTEN (Momand y col., Hupp y col., 2000; Mayo y col., 2002; Su y col., 2003). Del mismo modo, la fosforilación mediada por Akt de los factores de transcripción Forkhead FKHR, FKHL y AFX (Kops y col., Tang y col., 1999), facilita su unión a las proteínas 14-3-3 y la exportación desde el núcleo celular al citosol (Brunet y col., 1999). Esta inactivación funcional de la actividad de Forkhead también afecta a la transcripción de genes pro-apoptóticos y pro-angiogénicos, incluida la transcripción del ligando Fas (Ciechomska y col., 2003) Bim, un miembro pro-apoptótico de la familia Bcl-2 (Dijkers y col., 2000), y el antagonista de la angiopoyetina-1 (Ang-1), Ang-2 (Daly y col., 2004). Los factores de transcripción Forkhead regulan la expresión del inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina (Cdk) p27<sup>Kip1</sup>. De hecho, se ha demostrado que los inhibidores de PI3K inducen la expresión de p27<sup>Kip1</sup> que da como resultado la inhibición de Cdk1, detención del ciclo celular y apoptosis (Dijkers y col., 2000). También se informa que Akt fosforila p<sup>21Cip1</sup> en Thr<sup>145</sup> y p27<sup>Kip1</sup> en Thr<sup>157</sup>, facilitando su asociación con las proteínas 14-3-3, lo que da como resultado la exportación nuclear y la retención citoplásmica, evitando su inhibición de las Cdk nucleares (Zhou y col., 2001; Motti y col., 2004; Sekimoto y col.,). Además de estos efectos, Akt fosforila IKK (Romashkova y Makarov, 1999), lo que lleva a la fosforilación y degradación de I $\kappa$ B y la posterior translocación nuclear de NF $\kappa$ B, lo que da como resultado la expresión de genes de supervivencia tales como IAP y Bcl-X<sub>L</sub>.

La vía PI3K / Akt también está vinculada a la supresión de la apoptosis a través de JNK y p38<sup>MAPK</sup> MAP quinasas que están asociadas con la inducción de la apoptosis. La Akt se postula para suprimir la señalización de JNK y p38<sup>MAPK</sup> a través de la fosforilación e inhibición de dos quinasas reguladoras JNK / p38, la quinasa 1 reguladora de la señal de apoptosis quinasa (ASK1) (Kim y col., 2001; Liao y Hung, 2003; Yuan y col., 2003), y la ligasa quinasa mixta 3 (MLK3) (Lopez-Illasaca y col., 1997; Barthwal y col., 2003; Figueroa y col., 2003;). La inducción de actividad de p38<sup>MAPK</sup> se observa en los tumores tratados con agentes citotóxicos y se requiere para que esos agentes induzcan la muerte celular (revisado por Olson y Hallahan, 2004). Por lo tanto, los inhibidores de la vía de P13K pueden promover las actividades de los fármacos citotóxicos administrados conjuntamente.

Un papel adicional para la señalización de P13K / Akt implica la regulación de la progresión del ciclo celular mediante la modulación de la actividad de la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3). La actividad de GSK3 está elevada en células quiescentes, donde fosforila la ciclina D<sub>1</sub> en Ser<sup>286</sup>, dirigidos a la proteína para la ubiquitinación y degradación (Diehl y col., 1998) y el bloqueo de la entrada en fase S. La Akt inhibe la actividad de GSK3 a través de la fosforilación en Ser<sup>9</sup> (Cross y col., 1995). Esto se traduce en la elevación de los niveles de ciclina D<sub>1</sub> que estimula la progresión del ciclo celular. La inhibición de la actividad de GSK3 también afecta a la proliferación celular a través de la activación de la vía de señalización wnt / beta-catenina (Abbosh y Nephew, 2005; Naito y col., 2005; Wilker y col., 2005; Kim y col., 2006; Segrelles y col., 2006). La fosforilación mediada por Akt de GSK3 da como resultado la estabilización y la localización nuclear de la proteína beta-catenina, que a su vez conduce a una mayor expresión de c-myc y ciclina D1, objetivos de la vía de beta-catenina / Tcf.

Aunque la señalización de P13K es utilizada por muchas de las redes de transducción de señales asociadas con oncogenes y supresores de tumores, la P13K y su actividad se han relacionado directamente con el cáncer. La sobreexpresión de las isoformas p110 $\alpha$  y p110 $\beta$  se ha observado en tumores de vejiga y colon y líneas celulares, y la sobreexpresión generalmente se correlaciona con una mayor actividad de P13K (Bistiant y col., 2000). También se ha informado sobre la sobreexpresión de p110 $\alpha$  en tumores de ovarios y cervical y líneas de células tumorales, así como en carcinomas de pulmón de células escamosas. La sobreexpresión de p110 $\alpha$  en líneas tumorales cervicales y ováricas se asocia con una mayor actividad de P13K (Shayesteh y col., 1999; Ma y col., 2000). Se ha observado una actividad elevada de P13K en los carcinomas colorrectales (Phillips y col., 1998) y se ha observado un aumento de la expresión en carcinomas de mama (Gershtein y col., 1999).

En los últimos años, se han identificado mutaciones somáticas en el gen que codifica p110 $\alpha$  (PIK3CA) en numerosos cánceres. Los datos recopilados hasta la fecha sugieren que la PIK3CA está mutada en aproximadamente el 32 % de los cánceres colorrectales (Samuels y col., 2004; Ikenoue y col., 2005), el 18-40 % de los cánceres de mama (Bachman y col., 2004; Campbell y col., 2004; Levine y col., 2005; Saal y col., 2005; Wu y col., 2005), el 27 % de los glioblastomas (Samuels y col., 2004; Hartmann y col., 2005; Gallia y col., 2006), el 25 % de los cánceres gástricos (Byun y col., 2003; Samuels y col., 2004; Li y col., 2005), el 36 % de los carcinomas hepatocelulares (Lee y col., 2005), el 4-12 % de los cánceres de ovario (Levine y col., 2005; Wang y col., 2005), el 4 % de los cánceres de pulmón (Samuels y col., 2004; Whyte y Holbeck, 2006), y hasta el 40 % de los cánceres de endometrio (Oda y col., al., 2005). También se han informado mutaciones de PIK3CA en oligodendroma, astrocitoma, meduloblastoma y tumores tiroideos (Broderick y col., 2004; Garcia-Rostan y col., 2005). Basado en la alta frecuencia de mutación

- observada, la PIK3CA es uno de los dos genes mutados más frecuentemente asociados con el cáncer, el otro es K-ras. Más del 80 % de las mutaciones de PIK3CA se agrupan en dos regiones de la proteína, los dominios helicoidal (E545K) y catalítico (H1047R). El análisis bioquímico y los estudios de expresión de proteínas han demostrado que ambas mutaciones conducen a un aumento de la actividad catalítica de p110 $\alpha$  constitutiva y, de hecho, son oncogénicas (Bader y col., 2006; Kang y col., 2005; Samuels y col., 2005; Samuels y Ericson, 2006). Recientemente, se ha informado de que los fibroblastos de embrión de ratón defectivo en PIK3CA son deficientes en la señalización corriente abajo de varios receptores de factores de crecimiento (IGF-1, insulina, PDGF, EGF) y son resistentes a la transformación por diversas RTK oncogénicas (IGFR, EGFR de tipo salvaje y mutantes activadores somáticos de EGFR, Her2 / Neu) (Zhao y col., 2006).
- Los estudios funcionales de P1K *in vivo* han demostrado que la regulación negativa de p110 $\beta$  mediada por ARNip inhibe tanto la fosforilación de Akt como el crecimiento de tumores de células HeLa en ratones desnudos (Czauderna y col., 2003). En experimentos similares, también se demostró que la regulación negativa de p110 $\beta$  mediada por ARNip inhibe el crecimiento de células de glioma maligno *in vitro* y *in vivo* (Pu y col., 2006). La inhibición de la función de P13K por las subunidades reguladoras de p85 dominantes-negativas puede bloquear la mitogénesis y la transformación celular (Huang y col., 1996; Rahimi y col., 1996). También se han identificado varias mutaciones somáticas en los genes que codifican las subunidades reguladoras p85 $\alpha$  y p85 $\beta$  de P13K que dan como resultado una actividad elevada de la lípido quinasa en varias células cancerosas (Janssen y col., 1998; Jimenez y col., 1998; Philp y col., 2001; Jucker y col., 2002; Shekar y col., 2005). Los anticuerpos neutralizantes de P13K también bloquean la mitogénesis y pueden inducir la apoptosis *in vitro* (Roche y col., 1994; Roche y col., 1998; Instanténa y col., 2004). Los estudios *in vivo* de prueba de principio que utilizan los inhibidores de P13K LY294002 y wortmannina, demuestran que la inhibición de la señalización de P13K retarda el crecimiento del tumor *in vivo* (Powis y col., 1994; Shultz y col., 1995; Semba y col., 2002; Ihle y col., 2004).
- La sobreexpresión de la actividad de de P13K de clase I o la estimulación de sus actividades de la lípido quinasa, se asocia con la resistencia tanto a abordajes quimioterapéuticos dirigidos (como imatinib y tratsuzumab) como citotóxicos, así como a la radioterapia (West y col., 2002; Gupta y col., 2003; Osaki y col., 2004; Nagata y col., 2004; Gottschalk y col., 2005; Kim y col., 2005). También se ha demostrado que la activación de P13K conduce a la expresión de la proteína 1 resistente a múltiples fármacos (MRP-1) en las células de cáncer de próstata y la posterior inducción de resistencia a la quimioterapia (Lee y col., 2004).
- La importancia de la señalización de P13K en la tumorigénesis se ve subrayada por los hallazgos de que el supresor de tumores PTEN, una fosfatasa PI (3) P, se encuentra entre los genes más inactivados en los cánceres humanos (Li y col., 1997; Steck y col., 1997; Ali y col., 1999; Ishii y col., 1999). PTEN desfosforila PI(3,4,5)P<sub>3</sub> a PI(4,5)P<sub>2</sub> de modo que antagoniza la señalización dependiente de P13K. Las células que contienen PTEN funcionalmente inactivo tienen niveles elevados de PIP<sub>3</sub>, altos niveles de actividad de señalización DE P13K (Haas-Kogan y col., 1998; Myers y col., 1998; Taylor y col., 2000), aumento del potencial proliferativo y disminución de la sensibilidad a los estímulos propapotóticos (Stambolic y col., 1998). La reconstitución de un PTEN funcional suprime la señalización de P13K (Taylor y col., 2000), inhibe el crecimiento celular y vuelve a sensibilizar las células a los estímulos pro-apoptóticos (Myers y col., 1998; Zhao y col., 2004). De manera similar, la restauración de la función de PTEN en tumores que carecen de PTEN funcional inhibe el crecimiento tumoral *in vivo* (Stahl y col., 2003; Su y col., 2003; Tanaka y Grossman, 2003) y sensibilidad a las células a agentes citotóxicos (Tanaka y Grossman, 2003).
- La familia de clase I de PI3K desempeña claramente un papel importante en la regulación de múltiples vías de transducción de señales que promueven la supervivencia celular y la proliferación celular, y la activación de su actividad de la lípido quinasa contribuye significativamente al desarrollo de tumores malignos humanos. Además, la inhibición de P13K puede potencialmente burlar los mecanismos celulares que subyacen a la resistencia a los agentes quimioterapéuticos. Por lo tanto, un potente inhibidor de las actividades de la P13K de clase I tendría el potencial no solo de inhibir el crecimiento del tumor, sino también de sensibilizar a las células tumorales a los estímulos pro-apoptóticos.
- Las vías de transducción de señales que se originan en los receptores de quimioatrayentes se consideran objetivos importantes para controlar la motilidad de los leucocitos en las enfermedades inflamatorias. El tráfico de leucocitos está controlado por factores quimioatrayentes que activan GPCR heterotriméricos y, por lo tanto, desencadenan una variedad de eventos intracelulares posteriores. La transducción de señales a lo largo de una de estas vías que resulta en la movilización de Ca<sup>2+</sup> libre, la reorganización citoesquelética y el movimiento direccional dependen de los segundos mensajeros derivados de lípidos producidos por la actividad de P13K (Wymann y col., 2000; Stein y Waterfield, 2000).
- PI3K $\gamma$  modula los niveles basales de AMPc y controla la contractilidad en las células. Investigaciones recientes indican que las alteraciones en los niveles de AMPc de referencia contribuyen a la mayor contractilidad en ratones mutantes. Esta investigación, por lo tanto, muestra que los inhibidores de PI3K $\gamma$  ofrecen posibles tratamientos para la insuficiencia cardíaca congestiva, la isquemia, la hipertensión pulmonar, la insuficiencia renal, la hipertrofia cardíaca, la aterosclerosis, el tromboembolismo y la diabetes.
- Se espera que los inhibidores de P13K bloqueen la transducción de señales de los GPCR y bloqueen la activación de varias células inmunitarias, lo que lleva a un amplio perfil antiinflamatorio con potencial para el tratamiento de

enfermedades inflamatorias e inmunorreguladoras, incluyendo asma, dermatitis atópica, rinitis, enfermedades alérgicas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), shock séptico, enfermedades articulares, enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide y la enfermedad de Graves, diabetes, cáncer, trastornos de la contractilidad miocárdica, tromboembolismo y aterosclerosis.

5 La activación de la vía P13K / AKT por la señalización del receptor de células B y su papel en la patogenia del linfoma no Hodgkin (LNH) se ha destacado en varios estudios. Sin embargo, la importancia relativa de las isoformas de fosfoinosítido 3-quinasa (PI3K) y otras quinasas aguas abajo, por ejemplo, la tirosina quinasa de Bruton (BTK) y la IκB quinasa (IKK), para la aplicación terapéutica en el LNH no se han abordado por completo. Para responder a esta pregunta, se seleccionó y caracterizó un panel de líneas celulares que representan mutaciones frecuentes  
10 CD79, MyD88, CARD11, Bcl2, c-Myc o EZH2 en el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), un tipo importante de LNH agresivo. El análisis de la expresión de las isoformas de P13K indicó que no solo PI3Kδ, una isoforma que se sabe está enriquecida en linfocitos, sino también otras 3 isoformas de P13K se expresan altamente. El perfil de sensibilidad del inhibidor de pan-PI3K COMPUESTO A (con potente actividad contra PI3Kα [CI<sub>50</sub> = 0,5 nM] y PI3Kδ [CI<sub>50</sub> = 0,7 nM]), el inhibidor selectivo de PI3Kδ GS-1101, el inhibidor irreversible de BTK ibrutinib (PCI-32765) y el inhibidor de IKKβ BAY B reveló que el inhibidor de pan-PI3K COMPUESTO A tiene un espectro antitumoral más amplio y es más eficaz que la inhibición de PI3Kδ o BTK solamente. Un análisis adicional de las vías de señalización oncogénica descubrió la activación por retroalimentación de ERK por PI3Kδ o inhibición selectiva de BTK, y la reactivación de IKK por inhibición de IKKβ. La combinación del inhibidor de P13K COMPUESTO A con BTK o IKK  
15 mostró efectos antitumorales sinérgicos en un subconjunto de líneas de células tumorales, lo que indica la heterogeneidad de la DLBCL y que un biomarcador podría ser necesario para desarrollar con éxito la terapéutica basada en el COMPUESTO A en el LNH agresivo. En conjunto, estos hallazgos proporcionan información adicional sobre el mecanismo de acción del inhibidor de P13K COMPUESTO A y respaldan los estudios clínicos de fase II en curso en pacientes con LNH

25 El linfoma folicular y el linfoma difuso de células β grandes (DLBCL) son 2 de los linfomas no Hodgkin (LNH) más comunes en todo el mundo. Sigue habiendo una gran necesidad médica no satisfecha de terapias eficaces para el linfoma folicular refractario y recidivante y la DLBCL.

El papel crítico de la fosfoinosítido 3-quinasa (PI3K) en la regulación de eventos posteriores del receptor de células B (BCR) ha sido evidente por el beneficio clínico de GS-1101, un inhibidor selectivo de PI3Kδ en pacientes con linfoma folicular.

30 Varias líneas de evidencia sugirieron que un inhibidor de pan-PI3K puede producir un mejor beneficio terapéutico en comparación con la inhibición selectiva de PI3Kδ. En ratones desnudos para PI3Kδ, se demostró que PI3Kα compensa la señalización tónica, una característica de muchas neoplasias malignas de células B (véase la referencia 1A).

35 • El 8 % de los pacientes con DLBCL tienen una mutación PIK3CA y el 37 % tiene una expresión reducida de PTEN o una pérdida de la función de PTEN.  
• En la clínica, la señalización de PI3K constitutiva mediada por p110α pareció limitar la eficacia de la inhibición selectiva de p110δ en el linfoma de células del manto (véase la referencia 2A).  
• Aunque el inhibidor selectivo de PI3Kδ GS-1101 demostró una respuesta clínica prometedora en el LNH indolente, hasta ahora no se ha demostrado eficacia en el LNH agresivo, por ejemplo, DLBCL.

40 • El COMPUESTO A es un inhibidor de pan-PI3K que inhibe potentemente PI3Kα y PI3K, con valores de CI<sub>50</sub> valores de 0,5 y 0,7 nM, respectivamente (véase la referencia 3A).  
• En este estudio, los presentes inventores investigaron los efectos y el mecanismo de acción de la inhibición de dianas moleculares clave en las células de LNH utilizando el inhibidor de pan-PI3K COMPUESTO A, inhibidor selectivo de PI3Kδ GS-1101, inhibidor de tirosina quinasa (BTK) de Bruton (PCI-32765), y un compuesto BAY inhibidor de la IκB quinasa (IKK) (véase la referencia 4A) como agentes individuales.  
45 • Según el mecanismo de acción, la presente solicitud de patente se refiere a y cubre terapias de combinación racionales para el tratamiento efectivo del LNH agresivo.

La presente divulgación identifica marcadores moleculares que predicen la sensibilidad y / o resistencia de los pacientes con cáncer hacia los inhibidores de PI3K descritos en el presente documento. Además, la presente invención también se refiere a la identificación de mecanismos de resistencia y, por lo tanto, proporciona una combinación sinérgica basada en razones para superar la resistencia.

La solicitud de patente internacional WO 2008/070150 se refiere a derivados de 2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolina sustituidos útiles para tratar trastornos hiperproliferativos y enfermedades asociadas con la angiogénesis.

La solicitud de patente internacional WO 2012/062748 se refiere a derivados de 2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolina sustituidos con aminoalcohol útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y enfermedades asociadas con la angiogénesis.

Un artículo titulado "BAY 80-6946 is a highly selective intravenous PI3K inhibitor with potent p110 alpha and p110 delta activities in tumor cell Lines and xenograft models", in Molecular Cancer Therapeutics, 2013, vol. 12, no. 11, pages 2319-2330, describe la farmacología de BAY 80-6946 (2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-

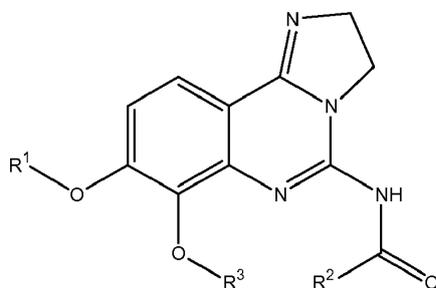
dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida).

La solicitud WO2012/121953 describe el tratamiento de una enfermedad maligna linfocítica con una combinación de inhibidores de PI3Kdelta y PI3Kgamma. Según el conocimiento del solicitante, no se conoce ninguna descripción específica en la técnica anterior de que los compuestos de 2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolina serían efectivos en el tratamiento o la profilaxis del linfoma no Hodgkin (LNH), particularmente en la primera línea, 2ª línea, linfoma no Hodgkin (LNH) recidivante, refractario, indolente o agresivo, en particular linfoma folicular (LF), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma de zona marginal (MZL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto (LCM), linfoma transformado (LT) o linfoma de células T periféricas (LCTP).

Se ha descubierto, y esta es la base de la presente invención, que los compuestos de 2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolina, tal como se describen y definen en el presente documento, muestran un efecto beneficioso en el tratamiento o la profilaxis del linfoma no Hodgkin (LNH), particularmente de 1ª línea, 2ª línea, linfoma no Hodgkin (LNH) recidivante, refractario, indolente o agresivo, en particular linfoma folicular (LF), leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma de la zona marginal (LZM), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto (LCM), linfoma transformado (LT) o linfoma de células T periféricas (LTCP).

Por lo tanto, la presente invención se refiere a una combinación de:

a) un compuesto de 2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolina de fórmula general:



(I)

una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable del mismo, en la que:

R<sup>1</sup> representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(CHR<sup>4</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>5</sup>);

R<sup>2</sup> representa un heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6</sup>;

R<sup>3</sup> representa alquilo o cicloalquilo;

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, hidroxilo o alcoxi;

R<sup>5</sup> y R<sup>5</sup> pueden ser iguales o diferentes y son independientemente, hidrógeno, alquilo, cicloalquilalquilo o alcoxialquilo o R<sup>5</sup> y R<sup>5</sup> se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para

formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 3-7 miembros que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre y que puede estar

opcionalmente sustituido con 1 o más grupos R<sup>6</sup>, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se pueden tomar junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5-6 miembros que

contiene opcionalmente 1 o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre y que puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más grupos R<sup>6</sup>;

en cada aparición de R<sup>6</sup> puede ser igual o diferente y es independientemente halógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, anillo heterocíclico, heterociclicilalquilo, alquil-OR<sup>7</sup>, alquil-SR<sup>7</sup>, alquil-N(R<sup>7</sup>)(R<sup>7</sup>), alquil-COR<sup>7</sup>, -CN, -COOR<sup>7</sup>, -CON(R<sup>7</sup>)(R<sup>7</sup>), -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)(R<sup>7</sup>), o -NR<sup>7</sup>COR<sup>7</sup> cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más grupos R<sup>8</sup>;

en cada aparición de R<sup>6</sup> puede ser igual o diferente y es independientemente alquilo, cicloalquilalquilo, o alquil-OR<sup>7</sup>;

en cada aparición de R<sup>7</sup> y R<sup>7</sup> pueden ser iguales o diferentes y es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, arilo, arilalquilo, heteroarilo, anillo heterocíclico, heterociclicilalquilo, o heteroarilalquilo;

en cada aparición de R<sup>8</sup> es independientemente nitro, hidroxilo, ciano, formilo, acetilo, halógeno, amino, alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, arilo, arilalquilo, heteroarilo, anillo heterocíclico, heterociclicilalquilo, o heteroarilalquilo;

n es un número entero de 1-4 y m es un número entero de 0-4 con la condición de que cuando cuando R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo que contiene nitrógeno de 3-7 miembros, n + m ≤ 4;

o una composición farmacéutica que contiene tal compuesto o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero del mismo fisiológicamente aceptable,

y

b) uno o más agentes activos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en: inhibidor selectivo de PI3K $\delta$ , GS-1101, inhibidor de BTK, ibrutinib, inhibidor de IKK, Compuesto B BAY, y REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119));

5 o una composición farmacéutica que contiene tal combinación, para uso en el tratamiento o profilaxis de linfoma no Hodgkin (NHL), en particular de un linfoma no Hodgkin (NHL) de 1ª línea, de 2ª línea, recidivante, refractario, indolente o agresivo, en particular un linfoma folicular (FL), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma de zona marginal (MZL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de las células del manto (MCL), linfoma transformado (TL) o linfoma periférico de células T (PTCL).

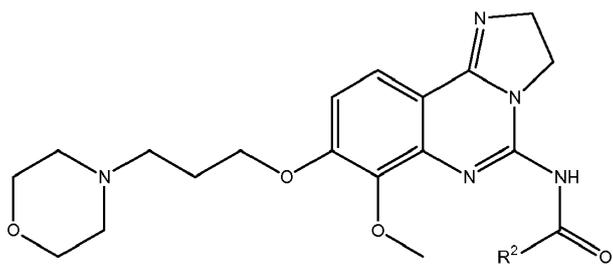
10 De acuerdo con una realización de la combinación para uso de la presente invención, en dicho compuesto de fórmula (I), R<sup>4</sup> es hidroxilo.

De acuerdo con una realización de la combinación para uso de la presente invención, en dicho compuesto de fórmula (I), R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5-6 miembros que contiene opcionalmente 1 o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre y que puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más grupos R<sup>6</sup>.

15 De acuerdo con una realización de la combinación para uso de la presente invención, en dicho compuesto de fórmula (I), R<sup>2</sup> es piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirrol, oxazol, tiazol, furano o tiofeno, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6</sup>.

De acuerdo con una realización de la combinación para uso de la presente invención, en dicho compuesto de fórmula (I), R<sup>2</sup> es piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirrol, oxazol, tiazol, furano o tiofeno, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6</sup>.

20 De acuerdo con una realización de la combinación para uso de la presente invención, dicho compuesto de fórmula (I) tiene la fórmula:



De acuerdo con una realización de la combinación para uso de la presente invención, en dicho compuesto de fórmula (I), R<sup>2</sup> es piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirrol, oxazol, tiazol, furano o tiofeno, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6</sup>.

25 De acuerdo con una realización de la combinación para uso de la presente invención, dicho compuesto de fórmula (I) es, concretamente:

N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;  
 N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;  
 N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida;  
 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida;  
 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]isonicotinamida;  
 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida;  
 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-4-propilpirimidina-5-carboxamida;  
 N-[8-[2-(4-etilmorfolin-2-il)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;  
 N-(8-{3-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;  
 N-(8-{3-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;  
 1-óxido de N-[8-{3-(dimetilamino)propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-(2-pirrolidin-1-iletil)nicotinamida;  
 6-(ciclopentilamino)-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[8-(2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropoxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-(7-metoxi-8-[3-(3-metilmorfolin-4-il)propoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;  
 N-(8-{3-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;  
 N-(8-[2-[4-(ciclobutilmetil)morfolin-2-il]etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;  
 N-(7-metoxi-8-[2-[4-(2-metoxietil)morfolin-2-il]etoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;  
 N-[8-[(4-etilmorfolin-2-il)metoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;

N-(7-metoxi-8-[[4-(2-metoxietil)morfolin-2-il]metoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;  
 N-(7-metoxi-8-[[4-metilmorfolin-2-il]metoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-4-carboxamida;  
 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-4-carboxamida;  
 5 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;  
 rel-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)pirimidina-5-  
 carboxamida;  
 rel-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-6-  
 metilnicotinamida;  
 10 rel-6-acetamido-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-  
 il)nicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;  
 6-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-metilnicotinamida;  
 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-4-metilpirimidina-5-  
 15 carboxamida;  
 6-amino-5-bromo-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il] nicotinamida;  
 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1,3-oxazol-5-carboxamida;  
 N-[7-metoxi-8-(morfolin-2-ilmetoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-N-{8-[3-(dimetilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-  
 20 il}pirimidina-5-carboxamida;  
 2-amino-N-8-[3-(dimetilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1,3-tiazol-5-  
 carboxamida;  
 rel-2-amino-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-  
 il)pirimidina-5-carboxamida;  
 25 rel-6-amino-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-  
 il)nicotinamida;  
 2-[(2-hidroxietil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-  
 carboxamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-[(3-metoxipropil)amino]pirimidina-  
 30 5-carboxamida;  
 2-amino-N-8-[3-(dimetilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-  
 carboxamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-[(3-morfolin-4-  
 ilpropil)amino]pirimidina-5-carboxamida;  
 35 2-[(2-metoxietil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-  
 carboxamida;  
 2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-  
 il]pirimidina-5-carboxamida;  
 6-amino-N-8-[3-(dimetilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 40 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-pirrolidin-1-ilpirimidina-5-  
 carboxamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina-5-  
 carboxamida;  
 45 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-morfolin-4-ilpirimidina-5-  
 carboxamida;  
 clorhidrato de N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-piperazin-1-  
 ilnicotinamida;  
 hidrato de clorhidrato de 6-[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-  
 dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 50 clorhidrato de 6-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-  
 c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 6-[(4-fluorobencil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-  
 il]nicotinamida;  
 6-[(2-furilmetil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 55 6-[(2-metoxietil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-(1H-pirrol-1-il)nicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-morfolin-4-ilnicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-[3-(metilamino)propoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 6-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-  
 60 il]nicotinamida;  
 6-[(ciclopropilcarbonil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-  
 il]nicotinamida  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-(trifluorometil)nicotinamida;  
 65 6-(isobutilamino)-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-17-metoxi-8-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;

- N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-[[metilamino]carbonil]amino]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-[[metilamino]carbonil]amino}nicotinamida;
- 5 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-(metilamino)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- N-[7-metoxi-8-(2-morfolin-4-iletoksi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- N-[8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida;
- 10 N-[8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-metilnicotinamida;
- 6-[[isopropilamino]carbonil]amino}-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-pirrolidin-1-ilnicotinamida;
- 6-(dimetilamino)-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il] nicotinamida;
- 15 N-[7-metoxi-8-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- N-[7-metoxi-8-(2-pirrolidin-1-iletoksi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- N-[7-metoxi-8-(2-piperidin-1-iletoksi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- 6-[[etilamino]carbonil]amino}-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- 20 6-fluoro-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1,3-oxazol-4-carboxamida;
- 2-(etilamino)-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirazina-2-carboxamida;
- 25 N-[8-(2-aminoetoxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- 6-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]isonicotinamida;
- N-[8-[3-(dietilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- N-[8-[2-(diisopropilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- 30 N-[8-[2-(dietilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- N-[8-[3-(dimetilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- N-[8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-(metilamino)pirimidina-5-carboxamida;
- 35 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida;
- trifluoroacetato de N-[8-(3-aminopropoxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]tiofeno-2-carboxamida;
- N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida;
- 40 2-metoxi-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;
- N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-3-furamida;
- N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]tiofeno-3-carboxamida;
- N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 45 6-metoxi-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- 5-metoxi-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-metilnicotinamida;
- 6-(acetilamino)-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- 50 preferentemente,
- N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-metilnicotinamida;
- 5-metoxi-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida;
- 55 N-[8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- N-[8-[3-(dimetilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- 6-[[isopropilamino]carbonil]amino}-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- 60 N-[8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida;
- N-[7-metoxi-8-(2-morfolin-4-iletoksi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- rel-6-amino-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- 65 rel-2-amino-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;

2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;  
 N-[8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;

o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero de los mismos fisiológicamente aceptables.

5 De acuerdo con una realización de la combinación para uso de la presente invención, dicho compuesto de fórmula (I) es 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida.

De acuerdo con una realización de la combinación para uso de la presente invención, dicho compuesto de fórmula (I) es diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida.

De acuerdo con una realización de la combinación para uso de la presente invención, dicho agente activo adicional es el inhibidor selectivo de PI3Kδ, GS-1101.

De acuerdo con una realización de la combinación para uso de la presente invención, dicho agente activo es el inhibidor de BTK, ibrutinib.

15 De acuerdo con una realización de la combinación para uso de la presente invención, dicho compuesto de fórmula (I) es 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida y dicho agente activo es el inhibidor de BTK, ibrutinib.

De acuerdo con una realización de la combinación para uso de la presente invención, dicho compuesto de fórmula (I) es diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida y dicho agente activo adicional es el inhibidor de is BTK, ibrutinib.

De acuerdo con una realización de la combinación para uso de la presente invención, dicho agente activo es el inhibidor de IKK, el compuesto B BAY.

De acuerdo con una realización de la combinación para uso de la presente invención, dicho agente activo adicional es REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119)).

25 De acuerdo con una realización particular de la presente invención, dicho cáncer es un linfoma no Hodgkin (NHL), particularmente linfoma no Hodgkin (NHL) de 1ª línea, 2ª línea, recidivante, refractario, indolente o agresivo.

De acuerdo con una realización particular de la presente invención, dicho cáncer es un linfoma folicular (FL).

De acuerdo con una realización particular de la presente invención, dicho cáncer es leucemia linfocítica crónica (CLL).

30 De acuerdo con una realización particular de la presente invención, dicho cáncer es un linfoma de zona marginal (MZL).

De acuerdo con una realización particular de la presente invención, dicho cáncer es un linfoma difuso de células β grandes (DLBCL).

35 De acuerdo con una realización particular de la presente invención, dicho cáncer es un linfoma de células del manto (MCL).

De acuerdo con una realización particular de la presente invención, dicho cáncer es un linfoma transformado (TL).

De acuerdo con una realización particular de la presente invención, dicho cáncer es un linfoma periférico de células T (PTCL).

40 Cuando hay una discrepancia entre el nombre químico y la estructura química representada, la estructura química representada tiene prioridad sobre el nombre químico dado.

Sin estar ligados por la teoría o mecanismo, los compuestos de la presente invención muestran una actividad sorprendente para la inhibición de fosfatidilinositol-3-quinasa y estabilidad química y estructural sobre los compuestos de la técnica anterior. Se cree que esta sorprendente actividad se basa en la estructura química de los compuestos, en particular la basicidad de los compuestos como resultado de que R<sup>1</sup> es amino opcionalmente sustituido con R<sup>5</sup> y R<sup>5</sup>. Además, la elección apropiada de R<sup>3</sup> y R<sup>2</sup> proporciona la actividad necesaria contra las isoformas apropiadas para permitir la actividad *in vivo*.

### **Definiciones**

El término 'alquilo' se refiere a un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que solamente consiste de átomos de carbono e hidrógeno, que sólo contienen átomos de carbono e hidrógeno, que no contienen ninguna

insaturación, que tienen de uno a ocho átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace simple, tal como, a modo ilustrativo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo y 1,1-dimetiletilo (t-butilo).

5 El término "alqueno" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal, ramificado o de cadena ramificada que tiene aproximadamente 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono, por ejemplo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), iso-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-and butenilo.

10 El término "alquino" se refiere a radicales de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, y que tiene en el intervalo de aproximadamente 2 hasta 12 átomos de carbono (siendo preferidos en la presente radicales que tienen en el intervalo de aproximadamente 2 hasta 10 átomos de carbono) por ejemplo, etinilo.

El término "alcoxi" representa un grupo alquilo como se define en el presente documento unido a través del enlace de oxígeno al resto de la molécula. Ejemplos representativos de esos grupos son metoxi y etoxi.

15 El término "alcoialquilo" denota un grupo alcoxi como se define en el presente documento unido a través de un enlace de oxígeno a un grupo alquilo que después se une a la estructura principal en cualquier carbono del grupo alquilo que resulta en la creación de una estructura estable para el resto de la molécula. Ejemplos representativos de esos grupos son  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$ .

20 El término "cicloalquilo" representa un sistema de anillo mono o multicíclico, no aromático de aproximadamente 3 a 12 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y los ejemplos de grupos cicloalquilo multicíclicos incluyen grupos perhidronaphthilo, adamantilo y norbornilo unidos por puentes a un grupo cíclico o grupos espirocíclicos, por ejemplo espiro (4,4) non-2-ilo.

25 El término "cicloalquilalquilo" se refiere a radicales que contienen un anillo cíclico en el intervalo de aproximadamente 3 hasta 8 átomos de carbono unidos directamente al grupo alquilo que después también se une a la estructura principal en cualquier carbono del grupo alquilo que da como resultado la creación de una estructura estable, tal como ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo, ciclopentiletilo.

El término "arilo" se refiere radicales aromáticos que tienen en el intervalo de 6 hasta 14 átomos de carbono, tal como fenilo, naftilo, tetrahidronaphthilo, indanilo, bifenilo.

30 El término "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo como se define en el presente documento unido directamente a un grupo alquilo como se define en el presente documento, que después se une a la estructura principal en cualquier carbono del grupo alquilo que da como resultado la creación de una estructura estable al resto de la molécula, por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5$ .

35 La expresión "anillo heterocíclico" se refiere a un radical en anillo de 3 a 15 miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre. Para los fines de esta invención, el radical en anillo heterocíclico puede ser un sistema en anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir un sistema en anillos condensado, con puente o espiro, y los átomos de nitrógeno, fósforo, carbono, oxígeno o azufre en el radical en anillo heterocíclico pueden estar oxidados opcionalmente en diversos estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical en anillo puede estar parcial o completamente saturado (es decir, heteroaromático o heteroarilo aromático). Los ejemplos de tales radicales en anillo heterocíclicos incluyen, pero en un sentido no limitativo, azetidino, acridino, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, carbazolilo, cinolinilo, dioxolanilo, indolizino, naftiridino, perhidroazepino, fenazino, fenotiazino, fenoxazino, ftalazilo, piridilo, pteridino, purino, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazolilo, imidazolilo, tetrahidroisoindolilo, piperidino, piperazino, 2-oxopiperazino, 2-oxopiperidino, 2-oxopirrolidino, 2-oxoazepino, azepino, pirrolilo, 4-piperidonilo, pirrolidino, pirazino, pirimidino, piridazino, oxazolilo, oxazolinilo, oxazolidino, triazolilo, indanilo, isoxazolilo, isoxazolidino, morfolino, tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidino, isotiazolilo, quinuclidino, isotiazolidino, indolilo, isoindolilo, indolino, isoindolino, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, decahidroisoquinolilo, benzimidazolilo, tiadiazolilo, benzopirano, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, tienilo, benzotienilo, tiamorfolino, tiamorfolino sulfóxido, tiamorfolino sulfona, dioxafosfolano, oxadiazolilo, cromanilo e isocromanilo.

50 El término "heteroarilo" se refiere a un radical en anillo heterocíclico como se define en el presente documento que es aromático. El radical en anillo de heteroarilo puede unirse a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que da como resultado la creación de una estructura estable.

El radical en anillo heterocíclico puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que da como resultado la creación de una estructura estable.

55 El término "heteroarilalquilo" se refiere a un radical en anillo de heteroarilo como se define en el presente documento unido directamente al grupo alquilo. El radical de heteroarilalquilo puede unirse a la estructura principal en cualquier

átomo de carbono del grupo alquilo que da como resultado la creación de una estructura estable.

El término "heterociclilo" se refiere a un radical en anillo heterocíclico como se define en el presente documento. El radical en anillo heterociclilo puede unirse a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que da como resultado la creación de una estructura estable.

5 El término "heterocicilalquilo" se refiere a un radical en anillo heterocíclico como se define en el presente documento unido directamente al grupo alquilo.

El radical de heterocicilalquilo puede unirse a la estructura principal en un átomo de carbono que da como resultado la creación de una estructura estable.

10 El término "carbonilo" se refiere a un átomo de oxígeno unido a un átomo de carbono de la molécula por un doble enlace.

El término "halógeno" se refiere a radicales de flúor, cloro, bromo y yodo.

Cuando en la presente se usa la forma en plural de la palabra, los compuestos, sales, formas polimórficas, hidratos, solvatos y semejantes, se considera que también comprende un solo compuesto, sal, forma polimórfica, isómero, hidrato, solvato o similares.

15 Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos, dependiendo de la localización y la naturaleza de los distintos sustituyentes deseados. Puede haber átomos de carbono asimétricos en la configuración (*R*) o (*S*), lo cual dará como resultado mezclas racémicas en el caso de un solo centro asimétrico, y mezclas diastereoméricas en el caso de múltiples centros asimétricos. En determinados casos, también puede haber asimetría presente debido a la rotación restringida alrededor de un enlace determinado, por ejemplo, el enlace central que une los dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados. Los sustituyentes en un anillo también pueden estar presentes en la forma *cis* o *trans*. Todas estas configuraciones (incluyendo los enantiómeros y los diastereómeros) han de quedar incluidas dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos preferidos son aquellos que producen la actividad biológica más deseable. Dentro del alcance de la presente invención también se incluyen los isómeros y estereoisómeros o mezclas racémicas o diastereoméricas separados, puros o parcialmente purificados de los compuestos de esta invención. La purificación y la separación de dichos materiales se pueden efectuar usando técnicas estándar conocidas en la técnica.

20 La presente invención también se relaciona con formas que son de utilidad de los compuestos revelados en la presente, tal como sales aceptables para uso farmacéutico, coprecipitados, metabolitos, hidratos, solvatos y prodrógos de todos los compuestos de los ejemplos. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a una sal de adición ácida inorgánica u orgánica, relativamente no tóxica, de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, y col. "Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19. Las sales aceptables para uso farmacéutico incluyen aquellas obtenidas por medio de la reacción del compuesto principal, que funciona como base, con un ácido inorgánico y orgánico, para formar una sal, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico. Las sales aceptables para uso farmacéutico también incluyen aquellas en las cuales el compuesto principal funciona como un ácido y se hace reaccionar con una base apropiada para formar, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y cloro. Los especialistas en la técnica comprenderán además que las sales de adición ácida de los compuestos reivindicados se pueden preparar por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado utilizando cualquiera de los numerosos procedimientos conocidos. Como alternativa, se pueden preparar sales de metales alcalinos y alcalino-térreos de los compuestos ácidos de la invención por reacción de los compuestos de la invención con la base apropiada utilizando diversos procedimientos conocidos.

25 Las sales representativas de los compuestos de esta invención incluyen las sales convencionales no tóxicas y las sales de amonio cuaternario que se forman, por ejemplo, a partir de ácidos o bases orgánicas por medios conocidos en la técnica. Por ejemplo, dichas sales de adición ácida incluyen sales de acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, butirato, citrato, alcanforato, alcanforsulfonato, cinamato, ciclopentanpropionato, digluconato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, cloruro, bromuro, yoduro, 2-hidroxietansulfonato, itaconato, lactato, maleato, mandelato, metansulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfonato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Las sales básicas incluyen sales de metales alcalinos, tales como sales de potasio y sodio, sales de metales alcalinos térreos, tales como calcio y magnesio, y sales de amonio con bases orgánicas, tales como dicitclohexilamina y N-metil-D-glucamina. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tal como metilo, etilo, propilo, y butilo cloruros, bromuros y yoduros; sulfatos de dialquilo como sulfato de dimetilo, dietilo y dibutilo; y sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

30 A los efectos de esta invención, un solvato es un complejo de un disolvente y un compuesto de la invención en el estado sólido. Los ejemplos de solvatos pueden incluir, pero en un sentido no limitativo, complejos de un compuesto de la invención con etanol o metanol. Los hidratos son una forma específica de solvato en el que el disolvente es agua.

La síntesis de los compuestos enumerados anteriormente se describen en la Solicitud de Patente Internacional n.º PCT/EP2003/010377, publicada como WO 2004/029055 A1, y en la Solicitud de Patente Internacional n.º PCT/US2007/024985, publicada como WO 2008/070150.

**Terapias de combinación**

5 Como se ha mencionado anteriormente, la presente invención se refiere a combinaciones de:

a) un compuesto de 2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolina de fórmula general (I), o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable del mismo, o de una composición farmacéutica que contiene dicho compuesto o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable del mismo,

10 y

b) uno o más agentes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en: inhibidor selectivo de PI3K $\alpha$  GS-1101, inhibidor de BTK ibrutinib, inhibidor de IKK Compuesto BAY B, y REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119));

15 o una composición farmacéutica que contiene tal combinación, para su uso en el tratamiento o profilaxis del linfoma no Hodgkin (LNH), en particular de 1ª línea, 2ª línea, linfoma no Hodgkin (LNH) recidivante, refractario, indolente o agresivo, en particular linfoma folicular (LF), leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma de zona marginal (LZM), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto (LCM), linfoma transformado (LT) o linfoma de células T periféricas (LCTP).

20 Los agentes opcionales anti-hiperproliferativos que se pueden añadir a la composición incluyen, entre otros, los compuestos enumerados en los regímenes farmacológicos para la quimioterapia contra el cáncer en la 11ª edición del Índice Merck, (1996), tal como asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiaurea, ifosfamida, irinotecán, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitOxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, estreptozacona, tamoxifeno, tioguanina, topotecán, vinblastina, vincristina y vindesina.

30 Otros agentes anti-hiperproliferativos adecuados para usar con la composición de la invención incluyen, pero no se limitan a, aquellos compuestos que se sabe que se usan en el tratamiento de enfermedades neoplásicas en Goodman y Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics (Novena edición), editor Molinoff y col., , Publ. por McGraw-Hill, páginas 1225-1287, (1996), tales como aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina cladribina, busulfano, dietilestilbestrol, 2',2'-difluorodesoxicidina, docetaxel, eritrohidroxinonil adenina, etinil estradiol, 5-fluorodesoxiuridina, 5-fluorodesoxiuridina monofosfato, fludarabina fosfato, fluoximesterona, flutamida, hidroxiprogesterona caproato, idarubicina, interferón, medroxiprogesterona acetato, megestrol acetato, melfalán, mitotano, paclitaxel, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, 35 testosterona propionato, tiotepa, trimetilmelamina, uridina y vinorelbina.

Otros agentes anti-hiperproliferativos adecuados para usar con la composición de la invención incluyen, pero no se limitan a, otros agentes contra el cáncer tales como epotilona y sus derivados, irinotecán, raloxifeno y topotecán.

En general, el uso de agentes citotóxicos y / o citostáticos en combinación con un compuesto o composición de la presente invención servirá para:

40 (1) proporcionar una mejor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor o incluso eliminan el tumor en comparación con la administración de cualquiera de los agentes solos,

(2) proporcionar la administración de cantidades menores de los agentes quimioterapéuticos administrados,

45 (3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que sea mejor tolerado en el paciente con menos complicaciones farmacológicas perjudiciales que las observadas con quimioterapias de agente único y ciertas otras terapias combinadas,

(4) proporcionar el tratamiento de un espectro más amplio de diferentes tipos de cáncer en mamíferos, especialmente en seres humanos,

(5) proporcionar una mayor tasa de respuesta entre los pacientes tratados,

50 (6) proporcionar un tiempo de supervivencia más prolongado entre los pacientes tratados en comparación con los tratamientos de quimioterapia estándar,

(7) proporcionar un tiempo más largo para la progresión del tumor, y / o

(8) dar resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los de los agentes usados solos, en comparación con los casos conocidos en los que otras combinaciones de agentes contra el cáncer producen efectos antagónicos.

## 5 **Composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención**

Como se ha mencionado anteriormente, la presente invención se refiere a combinaciones de:

- a) un compuesto de 2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolina de fórmula general (I),  
o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable del mismo,  
o de una composición farmacéutica que contiene dicho compuesto o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero  
fisiológicamente aceptable del mismo,  
y
- b) uno o más agentes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en: inhibidor selectivo de PI3K $\delta$   
GS-1101, inhibidor de BTK ibrutinib, inhibidor de IKK Compuesto BAY B, y REFAMETINIB (BAY 86-9766  
(RDEA-119));  
o una composición farmacéutica que contiene tal combinación,  
para su uso en el tratamiento o profilaxis del linfoma no Hodgkin (LNH), en particular de 1ª línea, 2ª línea,  
linfoma no Hodgkin (LNH) recidivante, refractario, indolente o agresivo, en particular linfoma folicular (LF),  
leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma de zona marginal (LZM), linfoma difuso de células B grandes  
(DLBCL), linfoma de células del manto (LCM), linfoma transformado (LT) o linfoma de células T periféricas  
(LCTP).

Dichas composiciones farmacéuticas contienen uno o más compuestos. Estas composiciones pueden utilizarse para lograr el efecto farmacológico deseado mediante la administración a un paciente que lo necesite. Un paciente, para los fines de la presente invención, es un mamífero, incluyendo un ser humano, que necesita tratamiento para la afección o enfermedad particular. Por lo tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal del mismo, de la presente invención. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es, preferentemente, un vehículo que es relativamente no tóxico e inócuo para un paciente en concentraciones consistentes con la actividad efectiva del agente activo, de modo que cualquier efecto secundario atribuible al vehículo no vicie los efectos beneficiosos del agente activo. Una cantidad de compuesto farmacéuticamente eficaz es, preferentemente la cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia sobre la afección particular que se está tratando. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica usando cualquier forma unitaria de dosificación convencional efectiva, incluyendo preparaciones de liberación inmediata, lenta y temporizada, por vía oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginal y similares.

Para la administración oral, los compuestos pueden formularse en preparaciones sólidas o líquidas, tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, trociscos, pastillas, fundidos, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones, y pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación unitarias sólidas pueden ser una cápsula que puede ser del tipo ordinario de gelatina de cubierta dura o blanda que contiene, por ejemplo, tensioactivas, lubricantes y cargas inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz.

En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden comprimirse con bases de comprimidos convencionales tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz en combinación con aglutinantes tales como goma arábiga, almidón de maíz o gelatina, agentes disgregantes destinados a ayudar a la degradación y disolución del comprimido. para la administración, como almidón de patata, ácido alginico, almidón de maíz y goma guar, goma tragacanto, goma arábiga, lubricantes destinados a mejorar el flujo de granulación del comprimido y evitar la adhesión del material del comprimido a las superficies de los moldes y punzones de comprimidos, por ejemplo talco, ácido esteárico o estearato de magnesio, calcio o cinc, tintes, agentes colorantes y agentes aromatizantes, tales como menta, aceite de gaulteria o sabor a cereza, destinados a mejorar las cualidades estéticas de los comprimidos y hacerlos más aceptables para el paciente. Los excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación líquidas orales incluyen fosfato dicálcico y diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y alcoholes de polietileno, con o sin la adición de un tensioactivo, agente de suspensión o agente emulsionante farmacéuticamente aceptable. Puede haber presentes otros diversos materiales como recubrimientos o para, de otro modo, modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras o cápsulas pueden estar recubiertos con goma shellac, azúcar o ambos.

Los polvos y gránulos dispersables son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa. Proporcionan el agente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes suspensores se ilustran mediante los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, los

agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes descritos anteriormente.

5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser (1) gomas naturales, tales como goma arábica y goma tragacanto, (2) fosfátidos naturales tales como soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, (4) productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

10 Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el agente activo en un aceite vegetal tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, tal como, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Las suspensiones también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes aromatizantes; y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

15 Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente y un conservante, como metil y propil parabenos y agentes aromatizantes y colorantes.

20 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasinoval, intramuscular o interperitoneal, como dosis inyectables del compuesto, preferentemente en un diluyente fisiológicamente aceptable con un vehículo farmacéutico que puede ser un líquido estéril o mezcla de líquidos como agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcar relacionadas, un alcohol, tal como etanol, isopropanol o alcohol hexadecílico, glicoles, tal como propilenglicol o polietilenglicol, cetales de glicerol como 2,2-dimetil-1,1-dioxolano-4-metanol, éteres tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o, un glicérido de ácido graso, o un glicérido de ácido graso acetilado, con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, tal como un jabón o un detergente, agente de suspensión, tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, o agente emulsionante y otros adyuvantes farmacéuticos.

30 Son ilustrativos de los aceites que se pueden usar en las formulaciones parenterales de la presente invención los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de oliva, vaselina y aceite mineral. Los ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Los ésteres de ácidos grasos adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones adecuados incluyen sales de metales alcalinos de ácidos grasos, amonio y trietanolamina y detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo haluros de dimetildialquil amonio, haluros de alquilpiridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y monoglicéridos y sulfosuccinatos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos y poli (oxietileno-oxipropileno) o copolímeros de óxido de etileno o óxido de propileno; y detergentes anfóteros, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos, y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como mezclas.

40 Las composiciones parenterales de la presente invención contendrán típicamente de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 25 % en peso del agente activo en solución. Los conservantes y tampones también pueden usarse ventajosamente. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el lugar de la inyección, tales composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico que tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) preferentemente de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en dicha formulación varía preferentemente de aproximadamente 5 % y aproximadamente 15 % en peso. El tensioactivo puede ser un componente único que tiene el HLB anterior o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tienen el HLB deseado.

50 Ilustrativos de los tensioactivos usados en formulaciones parenterales son la clase de ésteres de ácidos grasos de polietileno sorbitán, por ejemplo, monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formada por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

55 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones acuosas inyectables estériles. Dichas suspensiones pueden formularse de acuerdo con métodos conocidos usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábica; agentes dispersantes o humectantes que pueden ser un fosfátido de origen natural, como la lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadeca-etilenoicetanol, un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol como el monooleato de polioxietileno sorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial

derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo de polioxietileno sorbitano monooleato.

La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable. Los diluyentes y disolventes que pueden emplearse son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones de cloruro de sodio isotónicas y soluciones de glucosa isotónicas. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolventes o medios de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar ácidos grasos como el ácido oleico en la preparación de inyectables.

Una composición de la invención también se puede administrar en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a las temperaturas habituales pero líquido a la temperatura rectal y, que por lo tanto, se funda en el recto liberando el fármaco. Tales materiales son, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

Otra formulación empleada en los métodos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Dichos parches transdérmicos se pueden usar para proporcionar infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para el suministro de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 5.023.252, emitida el 11 de junio de 1991). Dichos parches se pueden construir para liberación continua, pulsátil o a demanda de los agentes farmacéuticos.

Las formulaciones de liberación controlada para administración parenteral incluyen formulaciones de gel liposomal, microesfera polimérica y gel polimérico que son conocidas en la técnica.

Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica al paciente a través de un dispositivo de administración mecánica. La construcción y el uso de dispositivos de suministro mecánico para el suministro de agentes farmacéuticos son bien conocidos en la técnica. Las técnicas directas para, por ejemplo, administrar un medicamento directamente al cerebro, generalmente implican la colocación de un catéter de administración de medicamentos en el sistema ventricular del paciente para evitar la barrera hematoencefálica. Un sistema de administración implantable de este tipo, utilizado para el transporte de agentes a regiones anatómicas específicas del cuerpo, se describe en la patente de Estados Unidos n.º 5.011.472, emitida el 30 de abril de 1991.

Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes de composición farmacéuticamente aceptables convencionales, generalmente denominados vehículos o diluyentes, según sea necesario o deseado. Se pueden utilizar procedimientos convencionales para preparar tales composiciones en formas de dosificación apropiadas. Dichos ingredientes y procedimientos incluyen los descritos en las siguientes referencias: Powell, M.F. y col., "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; y Nema, S. y col., "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171.

Los ingredientes farmacéuticos de uso común que pueden emplearse, según sea apropiado, para formular la composición destinada a una ruta de administración determinada, incluyen:

**agentes acidificantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);

**agentes alcalinizantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, solución de amonio, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato sódico, carbonato sódico, hidróxido sódico, trietanolamina, trolamina);

**adsorbentes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, celulosa en polvo y carbón activado);

**propelentes de aerosol** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, dióxido de carbono, CCl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>, F<sub>2</sub>CIC-CCIF<sub>2</sub> y CCIF<sub>3</sub>);

**agentes de desplazamiento aéreo** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, nitrógeno y argón);

**conservantes antifúngicos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido benzoico, butilparaben, etilparaben, metilparaben, propilparaben, benzoato sódico);

**conservantes antimicrobianos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrat de fenilmercúrico y timerosal);

**antioxidantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido acórbico, palmitato de asrcobilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato sódico, bisulfito sódico, sulfoxilato de formaldehído sódico, metabisulfito sódico);

- materiales aglutinantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, polímeros de bloque, goma natural y sintética, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno)
- agentes tamponantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metafosfato potásico, fosfato dipotásico, acetato sódico, citrato sódico anhidro y dihidrato de citrato sódico);
- 5 **agentes de transporte** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, jarabe de acacia, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de maní, aceite de sésamo, inyecciones bacteriostáticas de cloruro sódico y agua bacteriostática para inyección)
- agentes quelantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, edetato disódico y ácido edético)
- 10 **colorantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, FD&C Rojo N° 3, FD&C Rojo N° 20, FD&C Yellow N° 6, FD&C Azul N° 2, D&C Verde N° 5, D&C Orange N° 5, D&C Rojo N° 8, caramelo y óxido férrico rojo);
- agentes clarificantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, bentonita);
- agentes emulsionantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, acacia, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitano, monostearato de polioxietileno 50);
- 15 **agentes de encapsulamiento** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, gelatina y ftalato de acetato de celulosa)
- saborizantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta salvaje y vainillina);
- humectantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, glicerol, propilenglicol y sorbitol);
- agentes levigantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aceite mineral y glicerina);
- 20 **aceites** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aceite de araquís, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de maní, aceite de sésamo y aceite vegetal);
- bases de ungüentos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, lanolina, ungüentos hidrofílicos, ungüentos de polietilenglicol, vaselina, vaselina hidrofílica, ungüento blanco, ungüento amarillo y ungüento de agua de rosa);
- 25 **potenciadores de la penetración (administración transdérmica)** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, alcoholes monohidroxilados o polihidroxilados, alcoholes mono o polivalentes, alcoholes grasos saturados o no saturados, ésteres grasos saturados o no saturados, ácidos dicarboxílicos saturados o no saturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas);
- plastificantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ftalato de dietilo y glicerol);
- 30 **disolventes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de maní, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);
- agentes endurecedores** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, alcohol cetílico, ceras de ésteres cetílicos, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);
- 35 **bases para supositorios** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));
- tensioactivos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, lauril sulfato sódico y mono-palmitato de sorbitano);
- 40 **agentes de suspensión** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, kaolina, metilcelulosa, tragacanto y goma veegum);
- agentes edulcorantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa);
- antiadherentes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, estearato de magnesio y talco);
- 45 **aglutinantes ara comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, acacia, ácido alginico, carboximetilcelulosa sódica, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinil pirrolidona no reticulada y almidón pregelificado);

**diluyentes para comprimidos y cápsulas** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, fosfato de calcio dibásico, kaolina, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato sódico, fosfato sódico, sorbitol y almidón);

5 **agentes de recubrimiento de comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, glucosa líquida, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de ftalato de celulosa y shellac);

**excipientes para la compresión directa de comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, fosfato cálcico dibásico);

10 **desintegrantes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido algínico, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa microcristalina, poloacrilina de potasio, polivinilpirrolidona reticulada, alginato sódico, glicolato de almidón sódico y almidón);

**deslizantes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, sílice coloidal, almidón de maíz y talco);

15 **lubricantes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, estearato cálcico, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de zinc);

**opacantes para comprimidos/cápsulas** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, dióxido de titanio);

**agentes de acabado de comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, cera de carnuba y cera blanca);

**agentes espesantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, cera de abeja, alcohol cetílico y parafina);

20 **agentes para proporcionar tonicidad** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, dextrosa y cloruro sódico);

**agentes para incrementar la viscosidad** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinil pirrolidona, alginato sódico y tragacanto); y

**agentes humectantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, heptadecaetilen oxacetanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietilen sorbitol, y estearato de polioxietileno).

25 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden ilustrarse como sigue a continuación:

30 **Solución estéril IV:** Puede prepararse una solución de 5 mg/ml del compuesto deseado de esta invención usando agua estéril para inyección, y puede ajustarse el pH según sea necesario. La solución se diluye para la administración a 1 – 2 mg/ml con dextrosa estéril al 5 % y se administra como una infusión IV sobre un período de 60 minutos aproximadamente.

35 **Polvo liofilizado IV para administración:** Se puede preparar una preparación estéril con (i) 100 - 1000 mg del compuesto deseado de esta invención como un polvo liofilizado, (ii) citrato sódico 32- 327 mg/ml, y (iii) 300 – 3000 mg de Dextran 40. La formulación se reconstituye con salina o dextrosa 5 % estéril, inyectable hasta una concentración de entre 10 y 20 mg/ml, que se diluye aún más con salina o dextrosa 5 % hasta 0,2 – 0,4 mg/ml, y después se administra ya sea como un bolo IV o por infusión IV sobre un período de 15 – 60 minutos.

**Suspensión intramuscular:** La siguiente solución o suspensión puede prepararse, para inyección intramuscular:

40 50 mg/ml del compuesto insoluble en agua deseado de esta invención  
5 mg/ml de carboximetilcelulosa sódica  
4 mg/ml de TWEEN 80  
9 mg/ml de cloruro sódico  
9 mg/ml de alcohol bencílico

**Cápsulas de cubierta dura:** Se prepara una gran cantidad de cápsulas relleno cápsulas de gelatina convencionales de dos piezas con 100 mg de agente activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

45 **Cápsulas de gelatina blanda:** Se prepara una mezcla de agente activo en un aceite digerible, tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva, y se la inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida, de modo de formar cápsulas de gelatina blandas que contienen 100 mg de agente activo. Las cápsulas se lavan y secan. Puede disolverse el agente activo en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla medicinal miscible con agua.

50 **Comprimidos:** Se prepara una gran cantidad de comprimidos empleando procedimientos convencionales, de

modo que la unidad de dosificación comprende 100 mg de agente activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Pueden aplicarse recubrimientos acuosos y no acuosos apropiados para incrementar la palatabilidad, mejorar la elegancia y la estabilidad o demorar la absorción.

- 5 **Comprimidos/Cápsulas de liberación inmediata:** Estas son formas de dosificación oral sólidas que se hacen mediante procesos convencionales y novedosos. Estas unidades se toman por vía oral sin agua para una disolución y una administración inmediata de la medicación. Se mezcla el agente activo en un líquido que contiene un ingrediente, tal como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en comprimidos o cápsulas sólidas mediante técnicas de secado por congelamiento y extracción en estado sólido.
- 10 Los compuestos de droga pueden comprimirse con azúcares y polímeros viscoelásticos y termoelásticos para producir matrices porosas de liberación inmediata que no requieren de agua.

Los términos "tratamiento" o "tratar", como se indica a lo largo del presente documento se usa de forma convencional, por ejemplo, tratamiento o atención de un sujeto con el fin de combatir, aliviar, reducir, paliar, mejorar la afección de, etc., una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

### 15 **Dosificación y administración**

Según técnicas de laboratorio estándar conocidas para evaluar compuestos útiles para el tratamiento o la profilaxis del linfoma no Hodgkin (LNH), en particular linfoma no Hodgkin (LNH) de 1ª línea, 2ª línea, recidivante, refractario, indolente o agresivo, en particular linfoma folicular (LF), leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma de la zona marginal (LZM), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto (LCM), linfoma transformado (LT) o linfoma de células T periféricas (LCTP), mediante pruebas de toxicidad estándar y mediante ensayos farmacológicos estándar para la determinación del tratamiento de las afecciones identificadas anteriormente en mamíferos, y mediante la comparación de estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se utilizan para tratar estas afecciones, la dosis efectiva de los compuestos de la presente invención se puede determinar fácilmente para el tratamiento de la indicación. La cantidad del agente activo que se va a administrar en el tratamiento de una de la afección puede variar ampliamente de acuerdo con consideraciones tales como el compuesto concreto y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el periodo de tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado y la naturaleza y extensión de la afección tratada.

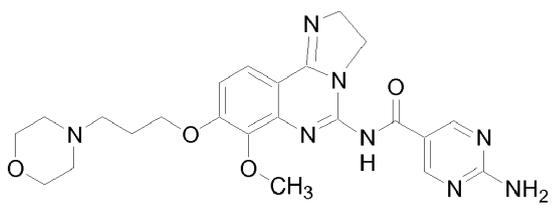
La cantidad total de agente activo a administrar generalmente oscilará entre aproximadamente 0,001 mg / kg y aproximadamente 200 mg / kg de peso corporal al día, y, preferentemente, entre aproximadamente 0,01 mg / kg y aproximadamente 20 mg / kg de peso corporal al día. Los horarios de dosificación clínicamente útiles variarán de una a tres veces al día a una dosis cada cuatro semanas. Además, las "vacaciones farmacológicas" en las que un paciente no recibe una dosis de un medicamento durante un cierto periodo de tiempo, pueden ser beneficiosas para el equilibrio general entre el efecto farmacológico y la tolerabilidad. Una dosis unitaria puede contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1.500 mg de agente activo y puede administrarse una o más veces al día o menos de una vez al día. La dosis diaria promedio para la administración por inyección, incluidas las inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y el uso de técnicas de infusión será, preferentemente, de 0,01 a 200 mg / kg de peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diario promedio será, preferentemente, de 0,01 a 200 mg / kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diaria promedio será, preferentemente, de 0,01 a 200 mg / kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diaria promedio será, preferentemente, de 0,1 a 200 mg administrados entre una a cuatro veces al día. La concentración transdérmica será, preferentemente, la requerida para mantener una dosis diaria de 0,01 a 200 mg / kg. El régimen de dosificación de inhalación diaria promedio será, preferentemente, de 0,01 a 100 mg / kg de peso corporal total.

Por supuesto, el régimen de dosificación inicial y continua específico para cada paciente variará de acuerdo con la naturaleza y la gravedad de la afección según lo determine el médico a cargo del diagnóstico, la actividad del compuesto específico empleado, la edad y el estado general del paciente, el momento de la administración, la vía de administración, la tasa de excreción del fármaco, las combinaciones de fármaco y similares. Los expertos en la materia pueden determinar el modo de tratamiento deseado y el número de dosis de un compuesto de la presente invención o una sal o éster farmacéuticamente aceptable o una composición del mismo utilizando ensayos de tratamiento convencionales.

### **COMPUESTOS USADOS**

A lo largo del texto, que oncluyes los ejemplos que siguen a continuación:

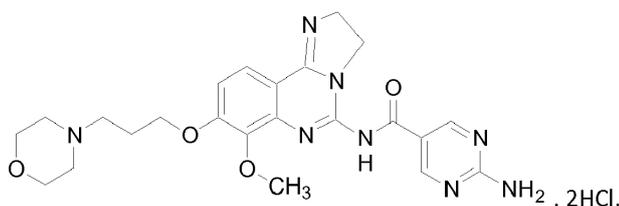
1. "compuesto de fórmula I" se refiere a 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida, de estructura:



(I)

o un solvato, hidrato o estereoisómero del mismo.

2. "compuesto A" se refiere a diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida, de estructura :



(A)

5

o un solvato, hidrato o estereoisómero del mismo.

La síntesis del compuesto A se describe en la solicitud de patente europea EP 11 161 111,7, y en la solicitud PCT n.º PCT/EP2012/055600 publicada en WO 2012/136553.

Síntesis del compuesto A :

- 10 A una suspensión del compuesto de fórmula I (400 g) en agua (1,1 l) a temperatura ambiente se le añadió una solución acuosa al 32 % de ácido clorhídrico (acuoso) con agitación y se dosó a temperatura ambiente a una suspensión de 400 g del compuesto de fórmula (I) en 1,1 l de agua hasta que se alcanzó un pH de entre 3 y 4. Se añadieron 90 ml adicionales de agua (90 ml) y ácido clorhídrico al 32 % hasta que se alcanzó un pH de entre 1,8 y 2,0. Se añadió a la mezcla 160 ml de etanol (160 ml), seguido por cristales de siembra. Después de agitar durante 30 minutos, se añadieron 1740 g adicionales de etanol (2,2 l) en 5 horas en la mezcla, y posteriormente se agitó la mezcla resultante durante 1 hora. Se filtró la suspensión y se lavó el residuo primero con una mezcla de 130 g de agua y 215 g de etanol, seguido de una mezcla de 80 g de agua y 255 g de etanol y después con 320 g de etanol puro. La torta del filtro se secó a 40 °C al vacío para producir 457 g de producto (99 % del teórico).

#### Caracterización del compuesto A:

- 20 La estructura química del compuesto A se ha confirmado usando los procedimientos descritos de análisis estructurales.

#### Espectroscopía IR y Raman

##### Aparato y condiciones de medida

Espectrofotómetro FT-IR / FT-Raman	Bruker IFS 66v	/	Bruker RFS 100
Resolución espectral	2 cm <sup>-1</sup>	/	2 cm <sup>-1</sup>
Número de interferogramas	32	/	64
Rango de número de onda	4000 – 500 cm <sup>-1</sup>	/	3500 – 100 cm <sup>-1</sup>
Potencia del láser		/	350mW
Preparación de la muestra	KBr en pelet	/	sólido en tubo de prueba

- 25 Asignación de las bandas características

Tabla: Asignación de vibraciones activas características al espectro con  $\nu$   $\equiv$  vibraciones de estiramiento;  $\delta$   $\equiv$  vibraciones de doblado; o.o.p. fuera de plano.

Estructura Asignada	Posición de la banda IR [cm <sup>-1</sup> ]	Posición de la banda Raman [cm <sup>-1</sup> ]
v N-H	3336	-
v =C-H	3176	3090
v C-H	2942	2990 – 2963
v NH <sup>+</sup>	2687 – 2474	-
v Amida I	1669	1664
v C=C, v C=N, δ N-H, Amida II	1618 – 1477	1619 – 1476
v C-O	1285	1291
δ =C-H o.o.p.	812	-

v ≡ vibraciones de estiramiento; δ ≡ vibraciones de doblado; o.o.p. ≡ fuera de plano

El espectro IR se da en la Figura 7.

El espectro Raman se da en la Figura 8.

### Espectroscopía UV/VIS

#### 5 Aparato y condiciones de medida

Espectrofotómetro UV/VIS	Varian Cary 4
Cuveta	Cuarzo, 1 cm
Intervalo de número de onda	200-800 nm.
Preparación de la muestra	4,67 mg / 500 ml de agua
Bandas	309 nm

El espectro UV/vis se da en la Figura 9.

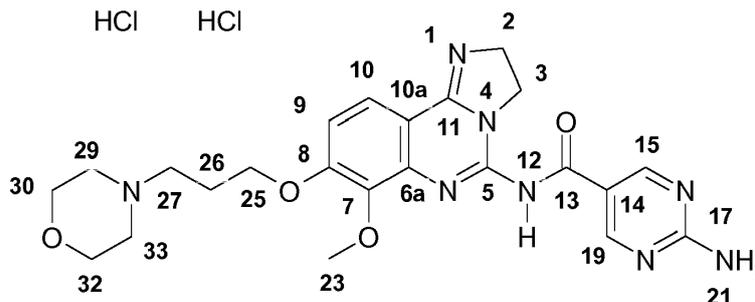
### Espectroscopía RMN

#### Espectroscopía RMN <sup>1</sup>H

#### 10 Equipamiento y parámetros experimentales:

Espectrómetro RMN	Bruker, modelo Avance
Frecuencia de trabajo	500,13 MHz
Disolvente	Dimetilsulfóxido (DMSO-d <sub>6</sub> )
Compuesto de referencia interno	Tetrametilsilano (TMS)
Concentración	solución 3,08 mg/ml
Diámetro del tubo de muestra	5 mm
Temperatura (°C)	aproximadamente 25°C
Técnica	Modo transformada de Fourier
Amplitud espectral	20,65ppm
Resolución digital	0,079 Hz/Pt
Longitud de pulso	4,5 μsegundos, 30° de ángulo de cambio de pulso
Tiempo de adquisición	6,34 segundos
Tiempo de relajación	0,5 segundos
n.º de decaídas de inducción libre	32

Fórmula estructural para la asignación de señales de RMN



Desplazamiento químico, multiplicidad de señal, número relativo de núcleos:

Átomos de H(a)	Desplazamiento químico $\delta$ (ppm)	Multiplicidad y constantes de acoplamiento (b)	número de núcleos H/molécula
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 <sub>3</sub>	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 <sub>2</sub>	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) La numeración se refiere a la fórmula estructural para la asignación de señales de RMN.  
b) s = singlete      sa = singlete ancho      d = doblete  
t = triplete      m = multiplete

El espectro RMN <sup>1</sup>H del compuesto A se da en la Figura 10.

### Espectrometría RMN <sup>13</sup>C

Equipamiento y parámetros experimentales

5

Espectrómetro RMN	Bruker, modelo Avance
Frecuencia de trabajo	125,76 MHz
Disolvente	Dimetilsulfóxido-d <sub>6</sub> (DMSO)
Compuesto de referencia interno	Tetrametilsilano (TMS)
Concentración	37,2 mg/ml solution
Diámetro del tubo de muestra	5 mm
Temperatura (°C)	aproximadamente 27 °C
Técnica	Modo transformada de Fourier
Amplitud espectral	240,95 ppm
Resolución digital	0,4624 Hz/Pt
Longitud de pulso	11,0 $\mu$ segundos, 90° de ángulo de cambio de pulso
Tiempo de adquisición	1,08 segundos
Tiempo de relajación	4 segundos
No. de decaídas de inducción libre	256

Desplazamiento químico, multiplicidad de señal, número relativo de núcleos:

Átomos de C(a)	Desplazamiento químico $\delta$ (ppm)	Multiplicidad y constantes de acoplamiento (b)	número de núcleos C/molécula
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 <sub>3</sub>	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

Átomos de C(a)	Desplazamiento químico $\delta$ (ppm)	Multiplicidad y constantes de acoplamiento (b)	número de núcleos C/molécula
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) La numeración se refiere a la fórmula estructural para la asignación de señales de RMN.  
b) S = Singlete (C) D = Doblete (CH) T = Trplete (CH<sub>2</sub>) Q = Cuadruplete (CH<sub>3</sub>)

Los espectros RMN <sup>13</sup>C del compuesto A se dan en las figuras 11 y 12.

### Spectrometría de masa

#### Parámetros instrumentales

Espectrómetro de masa: Waters ZQ  
Modo de ionización: ESI (Electroatomizado-ionización)  
Disolvente: CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O

5

#### Interpretación del espectro

Valor de masa (m/z)	Intensidad relativa (%)	Formación iónica
481,2	46	(M + H) <sup>+</sup>
354,1	5	(C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>
261,7	26	(M + 2H + CH <sub>3</sub> CN) <sup>+2</sup>
241,2	100	(M + 2H) <sup>+2</sup>

El espectro de masas del compuesto A se muestra en la Figura 13. Se refiere al espectro para las intensidades de pico relativas.

### 10 Análisis elemental

El análisis elemental se llevó a cabo en Bayer Industry Services, Leverkusen, Alemania.

#### Resultados

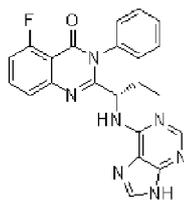
Elemento	Medido [%]	Calculado [%]	Calculado incluyendo agua al 7,0 % [%]	Diferencia
C	47,5	49,9	46,4	1,1
H	5,7	5,5	5,9	0,2
N	19,1	20,3	18,8	0,3
O	18,1	11,6	17,0	1,1
Cl	11,9	12,8	11,9	0,0
Suma	102,3	100,1	100,0	-

El análisis elemental es consistente con el compuesto A con agua al 7 %.

### 15 Procedimiento adicional de preparación del compuesto "A"

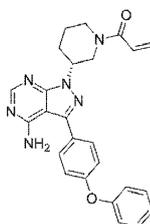
A una suspensión de 366 g de compuesto de fórmula (I) en 1015 g de agua, se le añadieron 183 g de una solución acuosa de ácido clorhídrico (32 %) manteniendo la temperatura a 20 °C (+-2°) hasta alcanzar un pH de entre 3 y 4. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante más de 10 minutos, se filtró y la torta de filtro se lavó con 82 g adicionales de agua. Se ajustó el filtrado a pH entre 1,8 y 2,0 usando una solución acuosa de ácido clorhídrico (32 %). Se agitó la mezcla durante 10 minutos a temperatura ambiente, se añadieron 146 g de etanol (100 %) y se agitó durante otros 10 minutos. Se añadieron 1 g de cristales de siembra, seguido por 1592 g de etanol en 5 horas. Se retiró la sustancia resultante mediante filtración, se lavó con una mezcla de agua-etanol y se secó al vacío para dar 410 g (97 %) del compuesto A de una pureza >99 % de acuerdo a HPLC.

25 2. "inhibidor selectivo de PI3K $\delta$ , GS-1101" se refiere al inhibidor selectivo de PI3K $\delta$ , CAL-101 (GS-1101), adquirido de ChemieTec y cuya estructura se muestra a continuación:

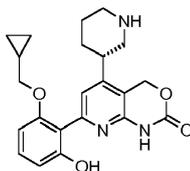


inhibidor selectivo de PI3Kδ  
CAL-101 (GS-1101)

3. "Inhibidor de BTK, ibrutinib" se refiere al inhibidor de BTK, Ibrutinib (PCI32765), que se adquirió de y cuya estructura se muestra a continuación:



5 4. "Inhibidor de IKK, Compuesto B BAY " es el enantiómero de base libre (-)-S en el Ejemplo 2 de la solicitud PCT publicado en WO 2003/076447 y cuya estructura es:



La invención se demuestra en los siguientes ejemplos:

**Análisis de mutación y expresión de proteínas de líneas celulares de DLBCL**

10 **Tabla 1.** Características genéticas de las líneas celulares de DLBCL

Subtipo	ABC-DLBCL			GCB-DLBCL				
	HBL-1	TMD-8	OCI-Ly3	OCI-Ly19	SU-DHL-4	SU-DHL-5	SU-DHL-8	SU-DHL-10
CD79	mut	mut	WT	WT	WT	WT	WT	WT
MyD88	mut	WT	mut	WT	WT	WT	WT	WT
CARD11	WT	WT	mut	WT	WT	WT	WT	WT
EZH2	WT	WT	WT	WT	mut	WT	WT	mut
Bcl2	mut	WT	mut	Mut	mut	WT	WT	mut
c-Myc	WT	WT	WT	WT	WT	WT	mut	Mut

ABC, similar a las células B activadas; GCB, similar a las células B germinales; mut, mutante

**Ejemplo 1: La Figura 1 muestra las vías de señalización aguas abajo de los receptores en las células B. (véase la referencia 5A)**

- El COMPUESTO A demostró 6/6 RP en el LNH folicular con respuesta parcial observada al final del ciclo 2 a dosis de 0,8 mg / kg, excepto en un caso en el que la RP se alcanzó al final del ciclo 4 a 0,6 mg / kg.
- A diferencia del inhibidor selectivo de PI3Kdelta GS-1101 (9/9 DP en pacientes con DLBCL), se observó 1/3 de

EE con una reducción del tumor del 39 % en pacientes con DLBCL.

**Ejemplo 2 (para referencia): La Figura 2 muestra la actividad del COMPUESTO A en pacientes con LNH.**

Eficacia clínica inicial del inhibidor de pan-PI3K COMPUESTO A en LNH (véase la referencia 6A) PE, progresión de la enfermedad; RP, respuesta parcial; EE, enfermedad estable; WT, tipo salvaje para PIK3CA.

- 5
- El COMPUESTO A demostró 6/6 RP en el LNH folicular con respuesta parcial observada al final del ciclo 2 a dosis de 0,8 mg / kg, excepto en un caso en el que la RP se alcanzó al final del ciclo 4 a 0,6 mg / kg.
  - A diferencia del inhibidor selectivo de PI3Kdelta GS-1101 (9/9 DP en pacientes con DLBCL), se observó 1/3 de EE con una reducción del tumor del 39 % en pacientes con DLBCL.

10 **Ejemplo 3: La Figura 3 muestra la expresión diferencial de las isoformas PI3K, BTK e IKK en líneas celulares de DLBCL**

**Métodos:** El estado de mutación se obtuvo de la base de datos pública. La expresión proteica se analizó mediante transferencia de tipo Western con anticuerpos contra PI3K p110 $\alpha$  (#4249, Cell Signaling); PI3K p110 $\beta$  (# 3011, Cell Signaling) PI3K p110 $\gamma$  (#5405, Cell Signaling), PI3K p110 $\delta$  (#ab1678, Abcam), BTK (#3533, Cell Signaling), IKK $\beta$  (#2370, Cell Signaling).

15 **Conclusiones**

- La expresión de las isoformas PI3K $\alpha$ , PI3K $\beta$  y PI3K $\gamma$  fue similar en las 8 líneas celulares de DLBCL analizadas, mientras que la expresión de PI3K $\delta$  varió
- IKK $\beta$  se expresó en todas las líneas celulares de DLBCL, mientras que BTK se expresó selectivamente

20 **Ejemplo 4 (como referencia) Actividad antiproliferativa de los inhibidores de PI3K, BTK e IKK en líneas celulares de DLBCL**

La Figura 4 muestra el perfil antiproliferativo diferencial del inhibidor de pan-PI3K COMPUESTO A, inhibidor selectivo de PI3K $\delta$  GS-1101, inhibidor de BTK ibrutinib e inhibidor de IKK BAY compuesto B en líneas celulares de DLBCL  $\ast > 1,0E-05$  (M)

25 **Método:** Los efectos antiproliferativos se evaluaron mediante un ensayo CellTiter-Glo® de 72 horas (Promega, n.º cat. G7573). En resumen, se sembraron células a 250-2000 células / pocillo de placas de 384 pocillos (basadas en líneas celulares) en 20  $\mu$ l de medio de crecimiento. Para cada línea celular analizada, las células se sembraron en placas en una placa separada para la determinación de la luminiscencia a los puntos temporales t = 0 horas y a t = 72 horas. Después de incubación durante la noche a 37 °C, los valores de luminiscencia para las muestras t = 0 se determinaron mediante la adición de 20  $\mu$ l de solución Cell Titer-Glo por pocillo, transfiriendo las placas a un agitador orbital durante 10 minutos a temperatura ambiente, y, a continuación, leyendo las placas en un contador Wallac Victor2 1420 Multilabel HTS que utiliza la ventana de luminometría (la detección de luz máxima se mide a 428 nm). Las placas de dosis para t = 72 horas se trataron con compuestos diluidos en medio de crecimiento en un volumen final de 30  $\mu$ l. Las células se incubaron luego durante 72 horas a 37 °C. Los valores de luminiscencia para las muestras a t = 72 horas se determinaron agregando 30  $\mu$ l de solución Promega CellTiter-Glo, colocando las células en un agitador durante 10 minutos a temperatura ambiente y luego leyendo la luminiscencia con un luminómetro Victor. Para el procesamiento de datos, los valores t = 0 se restan de los determinados para los puntos de tiempo t = 72 horas, tanto para las muestras tratadas como para las no tratadas. Las diferencias porcentuales en la luminiscencia entre las tratadas con fármaco y los controles se utilizan para determinar el porcentaje de inhibición del crecimiento.

40 **Conclusiones:**

En general, la potente actividad de los inhibidores de PI3K, BTK e IKK en un subconjunto de líneas celulares se correlacionó con la alta expresión de los objetivos

- 45
- El inhibidor de Pan-PI3K COMPUESTO A fue particularmente activo en las células con señalización BCR activada (TMD-8 y HBL-1). También fue eficaz en células DLBCL con activación de la vía NF $\kappa$ B (HBL-1 y OCI-Ly3), pero requirió concentraciones más altas para alcanzar la inhibición completa del crecimiento tumoral (evaluada mediante CI<sub>90</sub>), lo que indica que podría ser necesario un tratamiento combinado para inducir estasis tumoral y regresión tumoral
  - El inhibidor selectivo de PI3K $\delta$  GS-1101 fue activo solo en líneas celulares mutantes BCR sin mutaciones aguas abajo. Cualquier mutación aguas abajo de BCR condujo a una actividad disminuida en más de 100 veces con respecto a los valores de CI<sub>50</sub>
  - El inhibidor de BTK ibrutinib fue activo en líneas celulares mutantes BCR incluso en presencia de la ruta de NF $\kappa$ B
- 50

activadora ( $CI_{50} < 30$  nM). Las líneas celulares sin mutaciones activadoras de BCR mostraron un valor de  $CI_{50}$  espectacularmente aumentado ( $> 1$   $\mu$ M) o inactividad completa

- El compuesto BAY inhibidor de IKK $\beta$  fue más activo en ABC-DLBCL en comparación con las líneas celulares GCB-DLBCL

#### 5 **Ejemplo 5 (para referencia): Eficacia *in vivo* del COMPUESTO A e ibrutinib en el modelo de xenoinjerto TMD-8 en ratones CB17 scid**

**Métodos:** Se inoculó a ratones CB17 hembras no tratadas de 5 a 6 semanas de edad  $10 \times 10^6$  células tumorales TMD-8 (suspendidas en 50 % de Matrigel y 50 % de medio) por vía subcutánea en el flanco. Los animales se asignan al azar a grupos de tratamiento cuando los tumores alcanzan un área tumoral de 30-35 mm<sup>2</sup>. El tratamiento se lleva a cabo como se describe en la leyenda de la figura 5. El área del tumor y el cuerpo del animal se registran tres veces por semana.

**Conclusiones:** El compuesto A inhibidor de PI3K A logró una buena inhibición del crecimiento tumoral en el modelo TMD-8 tras el tratamiento con 14 mg / kg cada 2 días, alcanzando una TGI (inhibición del crecimiento tumoral) en función del área relativa del tumor ( $rel_{TA}$ ) al final del estudio del 75 %. El inhibidor de BTK ibrutinib también mostró una buena inhibición del crecimiento tumoral en tumores TMD-8 tras el tratamiento con 20 mg / kg una vez al día, alcanzando una TGI ( $rel_{TA}$ ) del 70 %. Todos los tratamientos fueron bien tolerados.

En general, el inhibidor de PI3K COMPUESTO A muestra una potente actividad antitumoral en el modelo TMD-8 de ABC-DLBCL humano, comparable al inhibidor de BTK ibrutinib.

Véase Figura 5. Efecto del COMPUESTO A y el ibrutinib sobre el crecimiento del tumor *in vivo*. El COMPUESTO A se administró por vía intravenosa una vez cada 2 días (Q2D) a 10 y 14 mg / kg y se administró ibrutinib po a 12 y 20 mg / kg. El crecimiento del tumor se monitorizó mediante la determinación del área del tumor utilizando una medición con calibre 3 veces a la semana. QD, una vez al día; SD, desviación estándar de la media; TGI, inhibición relativa del crecimiento tumoral frente al control (%), área del tumor al final del estudio el día 29)

#### 25 **Ejemplo 6: Efectos combinados del inhibidor de PI3K con los inhibidores de BTK, IKK y MEK en células de DLBCL**

##### **Métodos:**

**Estudio de combinación:** Los efectos de combinación se evaluaron mediante el análisis de isoblograma del índice de combinación. Los parámetros de eficacia fueron el efecto mediano en un ensayo de proliferación celular de 72 horas. En resumen, las células se sembraron en placas de 384 pocillos con 25  $\mu$ l de medio. Después de 24 horas, 5  $\mu$ l de medio experimental que contiene el compuesto A (D1) o la combinación D2 (Ibrutinib, BAY Compuesto B o REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119))), o la combinación del Compuesto A más D2 en diferentes proporciones (0,8xD1 + 0,2xD2, 0,6xD1 + 0,4xD2, 0,4xD1 + 0,6xD2, 0,2xD1 + 0,8xD2, 0,1xD1 + 0,9xD2) se utilizaron para hacer diluciones en serie de tres para generar 7 curvas de dosis. Los experimentos se realizaron por triplicado. Se calcularon las  $CE_{50}/CI_{50}$  y la  $CE_{90}/CI_{90}$  usando el programa informático Analyze5. Las dosis de los componentes correspondientes de D1 y D2 en la  $E(I)C_{50}/E(I)C_{90}$  se calcularon y utilizaron para trazar isobogramas. Se analizó el efecto de múltiples fármacos según lo descrito por Chou (véase la referencia 7A) y el índice de combinación se calculó utilizando la fórmula:

$$\text{Índice de combinación} = [D1x]/D1' + [D2x]/D2'$$

[D1x] y [D2x] hacen referencia a la concentración del fármaco 1 y el fármaco 2 a  $CE_{50}/CI_{50}$  o  $CE_{90}/CI_{90}$ , respectivamente, en combinación. D1' y D2' hacen referencia a los valores de  $CE_{50}/CI_{50}$  o  $CE_{90}/CI_{90}$ , D1 y D2, respectivamente, como agente individual. En este análisis, los valores menores que 1,0 indican interacciones sinérgicas, los valores mayores que 1,0 indican interacciones antagónicas, y los valores de aproximadamente 1,0 indican interacciones aditivas.

**Transferencia de tipo Western:** La modulación de las vías intracelulares se evaluó mediante transferencias de tipo Western a las 24 h posteriores al tratamiento con los compuestos indicados como agente único o en combinación. Los anticuerpos utilizados en este estudio son AKT (# 4685, Señalización celular), p-AKT (# 4060, (#4685, Cell Signaling), p-AKT (#4060, Cell Signaling), ERK (#4695, Cell Signaling), p-ERK (#4376, Cell Signaling), BTK (#3533, Cell Signaling), p-BTK (#5082, Cell Signaling), I $\kappa$ B $\alpha$  (#4812, Cell Signaling), p-I $\kappa$ B $\alpha$  (#AF4809, R&D), p-IKK $\alpha/\beta$  (#2078, Cell Signaling), IKK $\beta$  (#2370, Cell Signaling).

##### **Conclusiones:**

Combinación del compuesto a inhibidor de pan-PI3K A con ibrutinib inhibidor de BTK:

- Se observó un efecto antitumoral sinérgico en las líneas de células tumorales que responden a la inhibición de BTK
- Se observó efecto antagonista en las líneas de células tumorales resistentes a inhibidores de BTK
- No hay efectos sinérgicos en la inhibición completa del crecimiento tumoral en las líneas celulares con la ruta NFκB activada (mutación MyD88 o CARD11), incluso en presencia de activación de BCR
- Combinación de inhibidor de pan-PI3K COMPUESTO A con inhibidor de IKK Compuesto BAY BAY:
- Efecto antitumoral sinérgico observado en células ABC-DLBCL
- En las células GCB-DLBCL, la combinación tuvo efectos sinérgicos y antagonísticos moderados
  - Activaciones de retroalimentación por inhibición de PI3Kδ, BTK e IKK:
- Activación de p-ERK por el inhibidor de BTK ibrutinib en células tanto HBL-1 como OCI-Ly3
- Activación de p-IKKα / β por el compuesto BAY inhibidor de IKK B en ambas células HBL-1 y OCI-Ly3
- Activación de p-ERK por el inhibidor de PI3Kδ GS-1101 en células HBL-1
  - Se demostró una combinación sinérgica muy fuerte con el inhibidor de MEK REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119)) en las líneas celulares de DLBCL OCI-Ly3 mutantes MyD88 y CARD11

15 La **Figura 6 muestra el** efecto de combinación del compuesto A inhibidor de PI3K con ibrutinib inhibidor de BTK o IKK inhibidor de IKK Compuesto B en líneas celulares DLBCL

La Figura 6A muestra que el efecto antiproliferativo se investigó utilizando un ensayo CellTiter-Glo® de 72 h. Los resultados se analizaron como se ha descrito anteriormente (véase la referencia 7A). Cada estudio de combinación se realizó con 5 relaciones de concentración diferentes de 2 compuestos y los valores de CI<sub>50</sub> se determinaron utilizando una serie de diluciones de 7 dosis. Los efectos diferenciales de la combinación del inhibidor de IKK frente a BTK se investigaron adicionalmente mediante el análisis de la modulación de las vías de señalización utilizando transferencias de tipo Western con las proteínas diana anti-fosfo y anti-total indicadas en células OCI-Ly3 (Figura 6B) y HBL-1 (Figura 6C). La Figura 6D muestra la fuerte combinación sinérgica con el inhibidor de MEK REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119)) en células DLBCL OCI-Ly3 mutantes MyD88 y CARD11, índice de combinación IC; NA, no alcanzable a una concentración de 10 μM de los 2 compuestos.

**Ejemplo 7 (para referencia): Estudio de fase II de un solo agente COMPUESTO DE FÓRMULA I en pacientes con linfoma de primera línea, segunda línea, recidivante, refractario, indolente o agresivo**

Un estudio de fase I de escalada de dosis (Patnaik y col., ASH 2012) establecieron la dosis máxima tolerada del COMPUESTO DE FÓRMULA I (0,8 mg / kg) e indicaron una actividad prometedora (6/6 PR) en el linfoma folicular. En el presente estudio, los presentes inventores investigaron adicionalmente la actividad y la seguridad del COMPUESTO DE FÓRMULA I en pacientes con subtipos de linfoma indolentes o agresivos que han progresado después de la terapia estándar.

En este estudio de Fase II, los pacientes con linfoma indolente o agresivo histológicamente confirmado en recaída o refractarios a ≥2 líneas de tratamiento anteriores fueron elegibles. Los pacientes recibieron COMPUESTO DE FÓRMULA I a una dosis de 0,8 mg / kg en una infusión de 1 hora los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días. Los pacientes continuaron la terapia hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Las respuestas se evaluaron cada dos ciclos según los criterios de respuesta para el linfoma (Cheson y col., JCO 17:1244,1999) o las pautas para el diagnóstico y tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC; Hallek y col., Blood 111:5446-56, 2008).

**Resultados:** A fecha de 31 de mayo de 2013, un total de 61 pacientes con linfoma (27 indolentes y 34 agresivos) se inscribieron y 56 comenzaron el tratamiento del estudio. Los pacientes se distribuyeron de forma similar entre cohortes indolentes y agresivos con respecto al sexo (52 % mujeres), edad media (68 años, intervalo 22-90) y etnia (76 % de raza caucásica) y recibieron un fuerte pretratamiento (número medio de terapias anteriores: 3; Rituximab anterior: 84 %; ASCT anterior: 20 %). Otras características incluyeron estadio avanzado III-IV en el 85 % y síntomas B en el 17 %. Se representaron las siguientes entidades: folicular (LF; n = 13); LLC (n = 11); zona marginal (LZM; n = 3; ausencia de reestadificación); células B grandes difusas (DLBCL; n = 17); células del manto (LCM; n = 7); transformado (n = 5); y células T periféricas (PTCL; n = 4). En el momento del análisis, los pacientes habían recibido entre 1 y 5 ciclos de tratamiento. Las respuestas objetivas se observaron en los subtipos histológicos (Tabla 1). En el momento de este análisis intermedio, la tasa de respuesta global (RR) y la RR completo eran 4 4% y 22 % en el LF, 83 % y 17% en el LCM, y 5 % y 0 % en el LCTP, respectivamente.

Tabla 1. Mejor respuesta por subtipo de linfoma en pacientes estadificados

	LF (n = 9)	LLC (n = 9)	DLBCL (n = 17)	LCM (n = 6)	Transformado (n = 5)	LCTP (n = 4)
RC / RCnc	2	0	0	1	0	0
RP	2	4	2	4	1	2
EE	5	4	7	0	2	0
PE	0	1	8	1	2	2

RC - respuesta completa; RCnc - RC sin confirmar; RP - respuesta parcial; EE - enfermedad estable; PE- progresión de la enfermedad

Se notificaron acontecimientos adversos de grado 3 (AA) en el 49 % de los pacientes y en el 15 % de los pacientes se produjeron AA de grado 4 (todos neutropenia). Los AA de grado 3/4 que se presentaron en  $\geq 5$  % de los pacientes incluyeron hipertensión (31 %), neutropenia (16 %), hiperglucemia (13 %), diarrea (5 %) y fatiga (5 %). Se produjo hiperglucemia de cualquier grado en el 47 %. Cuatro pacientes requirieron tratamiento con insulina, pero no se observó hiperglucemia de grado 4. Se produjo hipertensión de cualquier grado en el 46 % de los pacientes. Ocho pacientes requirieron tratamiento antihipertensor, pero no se informó hipertensión de grado 4. Se produjo diarrea de cualquier grado en el 25 % de los pacientes. No se notificó ningún caso de colitis. Hubo dos casos de neumonitis intersticial, y ambos casos se resolvieron después de la administración de corticosteroides. La retirada del fármaco del estudio debido a AA se produjo en 10 pacientes (16 %), y 4 pacientes requirieron una reducción de la dosis. Se produjeron cuatro muertes; 1 por progresión de la enfermedad, 1 por insuficiencia respiratoria aguda, 1 por meningitis criptocócica y 1 por sepsis tras el inicio de un régimen de quimioterapia de rescate.

**Conclusiones:** El nuevo inhibidor de PI3K COMPUESTO DE FÓRMULA I es clínicamente activo como un agente único y parece tener un perfil de toxicidad aceptable en linfomas refractarios de primera línea, segunda línea, recidivantes. Los resultados preliminares de eficacia son alentadores, ya que se ha observado una actividad prometedora en el LD, el LCM y el LCTP. El perfil de seguridad fue consistente con estudios previos.

### Sumario

- Las 4 isoformas PI3K se expresan en un panel de 8 líneas celulares DE DLBCL
- El inhibidor de pan-PI3K COMPUESTO A, el inhibidor selectivo de PI3K $\delta$  GS-1101, el inhibidor de BTK Ibrutinib y el inhibidor de IKK BAY compuestos B muestran perfiles diferenciales de actividad antiproliferativa
  - Se observa una actividad antitumoral más amplia y mayor con el inhibidor de pan-PI3K COMPUESTO A en comparación con el inhibidor selectivo de PI3K $\delta$  GS-1101, el inhibidor de BTK ibrutinib y el inhibidor de IKK BAY compuesto B
- El COMPUESTO A administrado iv Q2D ( $T_{1/2} \sim 1$  h en ratones) a 14 mg / kg demostró una actividad antitumoral marcada comparable a ibrutinib en el modelo de xenoinjerto de DLBCL TMD-8 DLB mutante CD79
- Se observó un efecto sinérgico específico de la célula para el COMPUESTO A en combinación con un inhibidor de IKK, un inhibidor de BTK y un inhibidor de MEK BAY 86-9766
- Los biomarcadores potenciales deben considerarse tanto para la monoterapia como para la terapia de combinación:
  - Expresión objetivo
  - Activación de BCR
  - Activación aguas abajo de BCR de la ruta NF $\kappa$ B
  - c-Myc, EZH2
- Otros estudios pueden revelar parejas de combinación más efectivas para el COMPUESTO A

Estos hallazgos brindan una justificación para desarrollar terapias personalizadas para el tratamiento del linfoma no Hodgkin (LNH), en particular de 1ª línea, 2ª línea, recidivante, refractario, indolente o agresivo, en particular linfoma folicular (LF), leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma de zona marginal (LZM), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto (LCM), linfoma transformado (LT) o linfoma de células T periféricas (LCTP).

**Bibliografia:**

1. Abbosh, P. H.; Nephew, K. P. Multiple signaling pathways converge on b-catenin in thyroid cancer. *Thyroid* 2005, 15, 551-561.
- 5 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.
- 10 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.
- 15 6. Bénistant, C.; Chapuis, H.; Roche, S. A specific function for phosphatidylinositol 3-kinase a (p85a-p110a) in cell survival and for phosphatidylinositol 3-kinase b (p85a-p110b) in de novo DNA synthesis of human colon carcinoma cells. *Oncogene* 2000, 19, 5083-5090.
7. Broderick, D. K.; Di, C.; Parrett, T. J.; Samuels, Y. R.; Cummins, J. M.; McLendon, R. E.; Fults, D. W.; Velculescu, V. E.; Bigner, D. D.; Yan, H. Mutations of PIK3CA in anaplastic oligodendrogliomas, high-grade astrocytomas, and medulloblastomas. *Cancer Res.* 2004, 64, 5048-5050.
- 20 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.
- 25 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.
- 30 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.
- 35 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.
- 40 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.
- 45 18. del Peso, L.; Gonzalez-Garcia, 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.
- 50 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.
- 5 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.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 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.
- 30 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 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.
- 40 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.
- 45 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.
- 5 42. Jimenez, C.; Jones, D. R.; Rodriguez-Viciana, P.; Gonzalez-Garcia, A.; Leonardo, E.; Wennstrom, S.; Von Kobbe, C.; Toran, J. L.; R.-Borlado, L.; Calvo, V.; Copin, S. G.; Albar, J. P.; Gaspar, M. L.; Diez, E.; Marcos, M. A. R.; Downward, J.; Martinez-A, C.; Merida, I.; Carrera, A. C. Identification and characterization of a new oncogene derived from the regulatory subunit of phosphoinositide 3-kinase. *EMBO J.* 1998, 17, 743-753.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 50. Kodaki, T.; Woscholski, R.; Hallberg, B.; Rodriguez-Viciana, P.; Downward, J.; Parker, P. J. The activation of phosphatidylinositol 3-kinase by Ras. *Curr. Biol.* 1994, 4, 798-806.
51. Kops, G. J. P. L.; De Ruyter, 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.
- 30 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.
- 35 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.
- 40 56. Li, J.; Yen, C.; Liaw, D.; Podsypanina, K.; Bose, S.; Wang, S. I.; Puc, J.; Miliaresis, C.; Rodgers, L.; McCombie, R.; Bigner, S. H.; Giovanella, B. C.; Ittmann, M.; Tycko, B.; Hibshoosh, H.; Wigler, M. H.; Parsons, R. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science* 1997, 275, 1943-1947.
57. Li, V. S. W.; Wong, C. W.; Chan, T. L.; Chan, A. S. W.; Zhao, W.; Chu, K.-M.; So, S.; Chen, X.; Yuen, S. T.; Leung, S. Y. *BMC Cancer* 2005, 5, 29.
- 45 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.
- 50 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.
- 5 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.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 69. Olson, J. M.; Hallahan, A. R. p38 MAP kinase: a convergence point in cancer therapy. *Trends Mol. Med.* 2004, 10, 125-129.
70. Osaki, M.; Oshimura, M.; Ito, H. PI3K-Akt pathway: Its functions and alterations in human cancer. *Apoptosis* 2004, 9, 667-676.
71. Pastorino, J. G.; Tafani, M.; Farber, J. L. Tumor necrosis factor induces phosphorylation and translocation of BAD through a phosphatidylinositide-3-OH kinase-dependent pathway. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 19411-19416.
- 25 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.
- 30 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.
- 35 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.
- 40 78. Roche, S.; Downward, J.; Raynal, P.; Courtneidge, S. A. A function for phosphatidylinositol 3-kinase b (p85a-p110b) in fibroblasts during mitogenesis: requirement for insulin- and lysophosphatidic acid-mediated signal transduction. *Mol. Cell. Biol.* 1998, 18, 7119-7129.
79. Roche, S.; Koegl, M.; Courtneidge, S. A. The phosphatidylinositol 3-kinase a is required for DNA synthesis induced by some, but not all, growth factors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1994, 91, 9185-9.
- 45 80. Romashkova, J. A.; Makarov, S. S. Nf-kB is a target of Akt in anti-apoptotic PDGF signaling. *Nature* 1999, 401, 86-90.
81. Saal, L. H.; Holm, K.; Maurer, M.; Memeo, L.; Su, T.; Wang, X.; Yu, J. S.; Malmstroem, P.-O.; Mansukhani, M.; Enoksson, J.; Hibshoosh, H.; Borg, A.; Parsons, R. PIK3CA mutations correlate with hormone receptors, node metastasis, and ERBB2, and are mutually exclusive with PTEN loss in human breast carcinoma. *Cancer Res.* 2005, 65, 2554-2559.
- 50

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.
- 5 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.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 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.
- 30 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.
- 35 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.
- 40 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.
- 45 100. 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
- 50

- 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.
- 5 104. 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.
- 10 106. 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.
- 15 108. 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.
- 20 111. 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.
- 25 113. 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.
- 30 115. 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.
- 35 117. 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.
- 40 118. 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.

## REFERENCIAS

- 1A Kenkre VP, Kahl BS. *Curr Hematol Malig Rep* 2012; 7: 216 -220
- 2A Iyengar S y col., *Blood* 2013; [Epub ahead of print]
- 3A Liu N y col., Poster 4476 presented at the 101st Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Washington DC, USA, April 17-21, 2010
- 45 4A Ziegelbauer K y col., *Br J Pharmacol* 2005; 145: 178 -192
- 5A Puri KD, Gold MR. *Front Immunol* 2012; 3: 256

## ES 2 708 350 T3

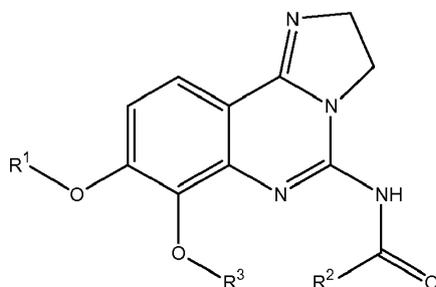
6A Patnaik A y col., Poster 3704 presented at the 54th ASH Annual meeting and exposition, Atlanta, Georgia, USA, December 8-11, 2012

7A Chou TC. Pharmacol Rev 2006; 58: 621 -681

## REIVINDICACIONES

1. Una combinación de:

a) un compuesto de 2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolina de fórmula general:



(I)

o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero del mismo fisiológicamente aceptable, en la que:

R<sup>1</sup> representa  $-(CH_2)_n-(CHR^4)-(CH_2)_m-N(R^5)(R^5)$ ;

R<sup>2</sup> representa un heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6</sup>;

R<sup>3</sup> representa alquilo o cicloalquilo;

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, hidroxilo o alcoxi;

R<sup>5</sup> y R<sup>5</sup> pueden ser iguales o diferentes y son independientemente, hidrógeno, alquilo, cicloalquilalquilo, o alcoxialquilo o R<sup>5</sup> y R<sup>5</sup> se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de a 3-7 miembros que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre y que puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más grupos R<sup>6</sup>, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se pueden tomar junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, de 5-6 miembros que contiene opcionalmente 1 o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre y que puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más grupos R<sup>6</sup>;

en cada aparición de R<sup>6</sup> pueden ser iguales o diferentes y es independientemente halógeno, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, anillo heterocíclico, heterocicilalquilo, alquil-OR<sup>7</sup>, alquil-SR<sup>7</sup>, alquil-N(R<sup>7</sup>)(R<sup>7</sup>), alquil-COR<sup>7</sup>, -CN, -COOR<sup>7</sup>, -CON(R<sup>7</sup>)(R<sup>7</sup>), -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)(R<sup>7</sup>), o -NR<sup>7</sup>COR<sup>7</sup> cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más grupos R<sup>8</sup>;

en cada aparición de R<sup>6</sup> pueden ser iguales o diferentes y es independientemente alquilo, cicloalquilalquilo, o alquil-OR<sup>7</sup>;

en cada aparición de R<sup>7</sup> y R<sup>7</sup> pueden ser iguales o diferentes y es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenoilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, anillo heterocíclico, heterocicilalquilo, o heteroarilalquilo;

en cada aparición de R<sup>8</sup> es independientemente nitro, hidroxilo, ciano, formilo, acetilo, halógeno, amino, alquilo, alcoxi, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenoilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, anillo heterocíclico, heterocicilalquilo, o heteroarilalquilo;

n es un número entero de 1-4 y m es un número entero de 0-4 con la condición de que cuando cuando R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo que contiene nitrógeno de 3-7 miembros,  $n + m \leq 4$ ;

o de una composición farmacéutica que contiene tal compuesto o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero del mismo fisiológicamente aceptable,

y

b) uno o más agentes activos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en: inhibidor selectivo de PI3Kδ, GS-1101, inhibidor de BTK, ibrutinib, inhibidor de IKK, Compuesto B BAY y REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119));

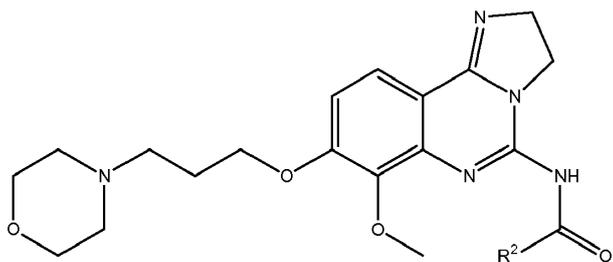
o una composición farmacéutica que contenga dicha combinación, para uso en el tratamiento o profilaxis del linfoma no Hodgkin (LNH), en particular de 1ª línea, 2ª línea, recidivante, refractaria, indolente o agresiva del linfoma no Hodgkin (LNH), en particular linfoma folicular (FL), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma de zona marginal (MZL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma transformado (TL) o linfoma periférico de células T (PTCL).

2. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho compuesto de fórmula (I), R<sup>4</sup> es hidroxilo.

3. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho compuesto de fórmula (I), R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se toman junto con los átomos a los que están unido para formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5-6 miembros que contiene opcionalmente 1 o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre y que puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más grupos R<sup>6</sup>.

5 4. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho compuesto de fórmula (I), R<sup>2</sup> es piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirrol, oxazol, tiazol, furano o tiofeno, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6</sup>.

5. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho compuesto de fórmula (I) tiene la fórmula:



10 6. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que dicho compuesto de fórmula (I), R<sup>2</sup> es piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirrol, oxazol, tiazol, furano o tiofeno, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>6</sup>.

15 7. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho compuesto de fórmula (I) es, concretamente:

- 18 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;  
 N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;  
 N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida;  
 20 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida;  
 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]isonicotinamida;  
 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida;  
 25 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-4-propilpirimidina-5-carboxamida;  
 N-[8-[2-(4-etilmorfolin-2-il)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;  
 N-(8-[3-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;  
 N-(8-[3-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;  
 30 1-óxido de N-[8-[3-(dimetilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-(2-pirrolidin-1-iletil)nicotinamida;  
 6-(ciclopentilamino)-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[8-(2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropoxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 35 N-[7-metoxi-8-[3-(3-metilmorfolin-4-il)propoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-(8-[3-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;  
 N-(8-[2-[4-(ciclobutilmetil)morfolin-2-il]etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;  
 N-(7-metoxi-8-[2-[4-(2-metoxietil)morfolin-2-il]etoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;  
 N-(8-[(4-etilmorfolin-2-il)metoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;  
 40 N-(7-metoxi-8-[[4-(2-metoxietil)morfolin-2-il]metoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;  
 N-(7-metoxi-8-[[4-metilmorfolin-2-il]metoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-4-carboxamida;  
 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-4-carboxamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;  
 45 rel-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 rel-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-6-metilnicotinamida;  
 rel-6-acetamido-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida;  
 50 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;  
 6-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-metilnicotinamida;  
 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-4-metilpirimidina-5-

- carboxamida;
- 6-amino-5-bromo-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1,3-oxazol-5-carboxamida;
- 5 N-[7-metoxi-8-(morfolin-2-ilmetoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- 2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-N-[8-[3-(dimetilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;
- 2-amino-N-[8-[3-(dimetilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida;
- 10 rel-2-amino-N-(8-[3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;
- rel-6-amino-N-(8-[3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- 2-[(2-hidroxi)etil]amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;
- 15 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-[(3-metoxipropil)amino]pirimidina-5-carboxamida;
- 2-amino-N-[8-[3-(dimetilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;
- 20 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]pirimidina-5-carboxamida;
- 2-[(2-metoxi)etil]amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;
- 2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;
- 25 6-amino-N-[8-[3-(dimetilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-pirrolidin-1-ilpirimidina-5-carboxamida;
- N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina-5-carboxamida;
- 30 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-morfolin-4-ilpirimidina-5-carboxamida;
- clorhidrato de N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-piperazin-1-ilnicotinamida;
- 35 hidrato de clorhidrato de 6-[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- clorhidrato de 6-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- 6-[(4-fluorobencil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- 40 6-[(2-furilmetil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- 6-[(2-metoxi)etil]amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-(1H-pirrol-1-il)nicotinamida;
- N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-morfolin-4-ilnicotinamida;
- 45 N-[7-metoxi-8-[3-(metilamino)propoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- 6-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- 6-[[ciclopropilcarbonil]amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida
- 50 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
- N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-(trifluorometil)nicotinamida;
- 6-(isobutilamino)-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- N-[7-metoxi-8-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- 55 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-[[{(metilamino)carbonil]amino}nicotinamida];
- N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-(metilamino)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- N-[7-metoxi-8-(2-morfolin-4-iletoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- 60 N-[8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida;
- N-[8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-metilnicotinamida;
- 6-[[{(isopropilamino)carbonil]amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;
- 65 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-pirrolidin-1-ilnicotinamida;
- 6-(dimetilamino)-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;

- N-[7-metoxi-8-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-(2-pirrolidin-1-iletexi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-(2-piperidin-1-iletexi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 5 6-[[etilamino)carbonil]amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 6-fluoro-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1,3-oxazol-4-carboxamida;  
 2-(etilamino)-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;  
 10 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirazina-2-carboxamida;  
 N-[8-(2-aminoetoxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 6-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]isonicotinamida;  
 N-[8-[3-(dietilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 15 N-[8-[2-(diisopropilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[8-[2-(dietilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[8-[3-(dimetilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-(metilamino)pirimidina-5-carboxamida;  
 20 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida;  
 trifluoroacetato de N-[8-(3-aminopropoxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]tiofeno-2-carboxamida;  
 25 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida;  
 2-metoxi-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-3-furamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]tiofeno-3-carboxamida;  
 30 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;  
 6-metoxi-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 5-metoxi-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-metilnicotinamida;  
 35 6-(acetilamino)-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 preferentemente,  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-6-metilnicotinamida;  
 40 5-metoxi-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida;  
 N-[8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[8-[3-(dimetilamino)propoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 45 6-[[isopropilamino)carbonil]amino]-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 N-[8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida;  
 N-[7-metoxi-8-(2-morfolin-4-iletexi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 50 rel-6-amino-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]nicotinamida;  
 rel-2-amino-N-(8-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]propoxi}-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;  
 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;  
 N-[8-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;  
 55 N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida;

o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero de los mismos fisiológicamente aceptables.

8. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho compuesto de fórmula (I) es 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida.

9. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho compuesto de fórmula (I) es diclorhidrato de is 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidina-5-carboxamida.

10. La combinación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que dicho agente activo adicional es el inhibidor selectivo de PI3Kδ GS-1101.

11. La combinación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que dicho agente activo adicional es el inhibidor de BTK ibrutinib.
12. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que dicho compuesto de fórmula (I) es 2-amino-N- [7-metoxi-8- (3-morfolin-4-ilpropoxi) -2,3-dihidroimidazo [1,2 -c] quinazolin-5-il] pirimidina-5-carboxamida y dicho agente activo adicional es el inhibidor de BTK ibrutinib.
13. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que dicho compuesto de fórmula (I) es 2-amino-N- [7-metoxi-8- (3-morfolin-4-ilpropoxi) -2,3-dihidroimidazo [1,2 -c] dihidrocloruro de quinazolin-5-il] pirimidina-5-carboxamida y dicho agente activo adicional es el inhibidor de BTK ibrutinib.
14. La combinación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que dicho agente activo adicional es el inhibidor de IKK BAY Compuesto B.
15. La combinación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que dicho agente activo adicional es REFAMETINIB (BAY 86-9766 (RDEA-119)).

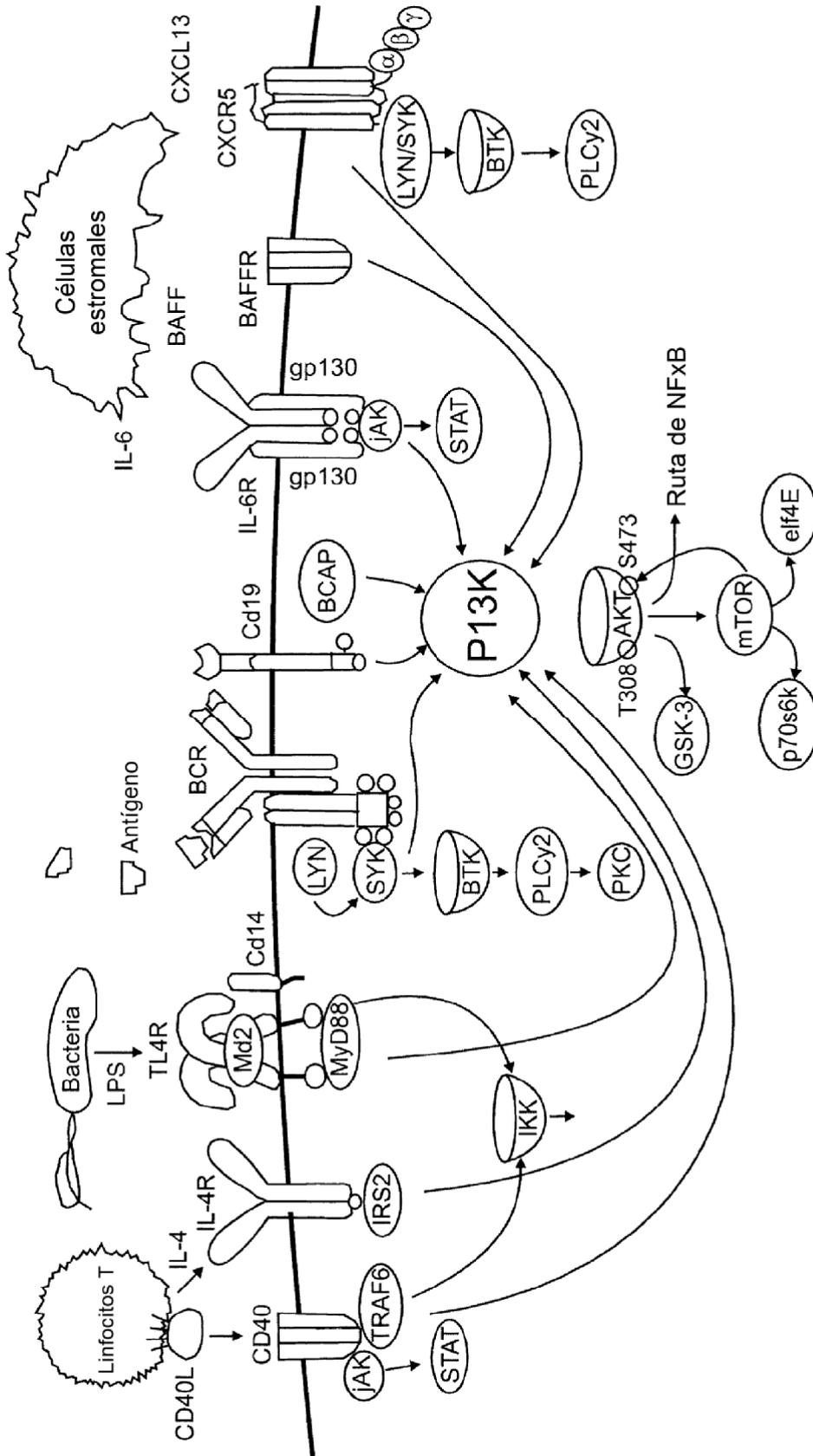


Fig. 1

Actividad del COMPUESTO A en pacientes de LNH.

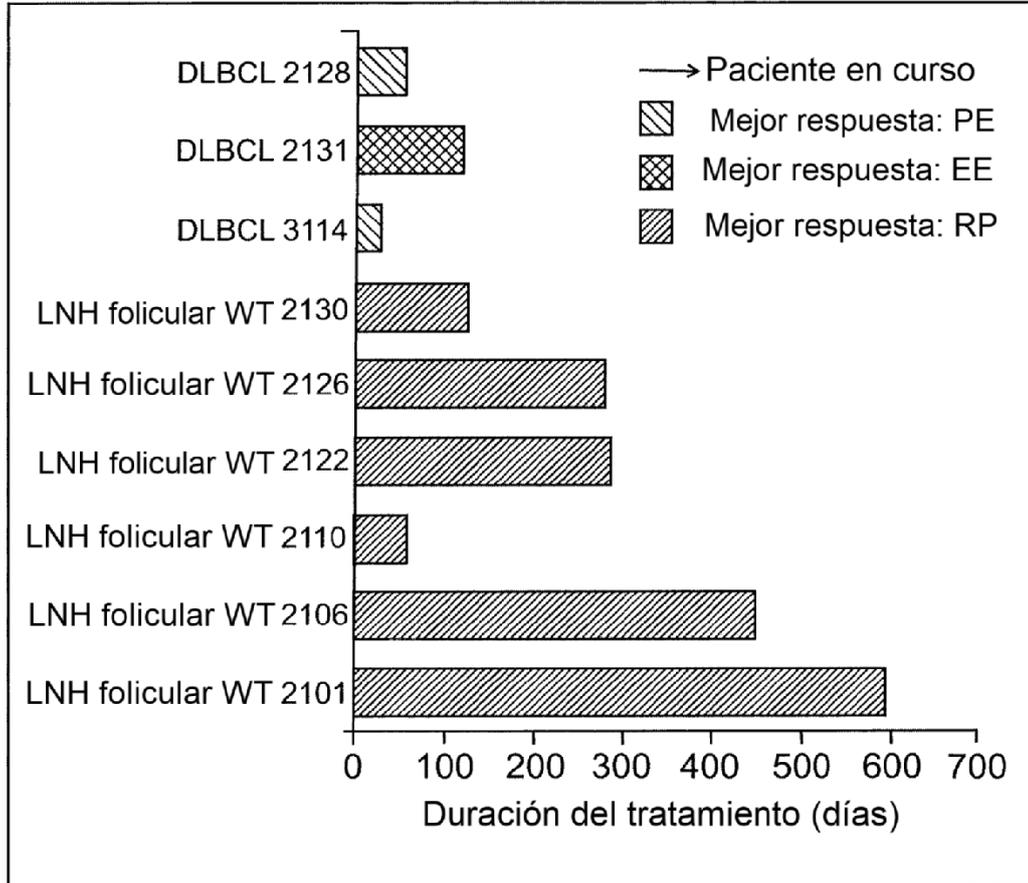


Fig. 2

Expresión diferencial de las isoformas PI3K, BTK e IKK en las líneas celulares del DLBCL

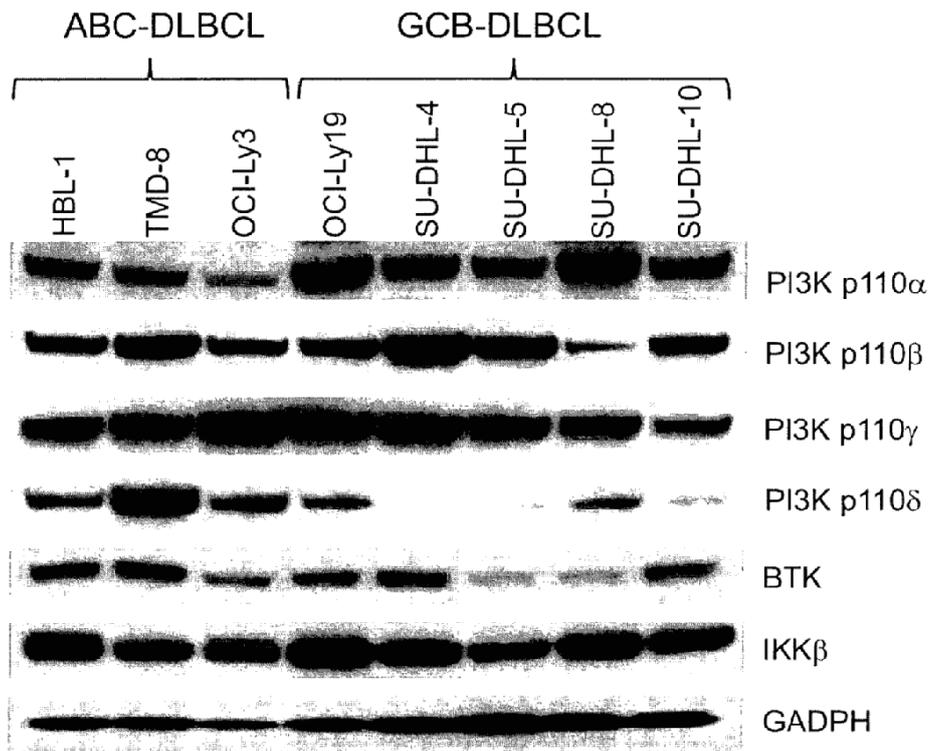


Fig. 3

Perfil antiproliferativo diferencial del inhibidor de pan-PI3K COMPUERSO A, inhibidor selectivo de PI3K- $\delta$  GS-1101, inhibidor de BTK ibrutinib e inhibidor de IKK compuesto B BAY en líneas celulares de DLBCL

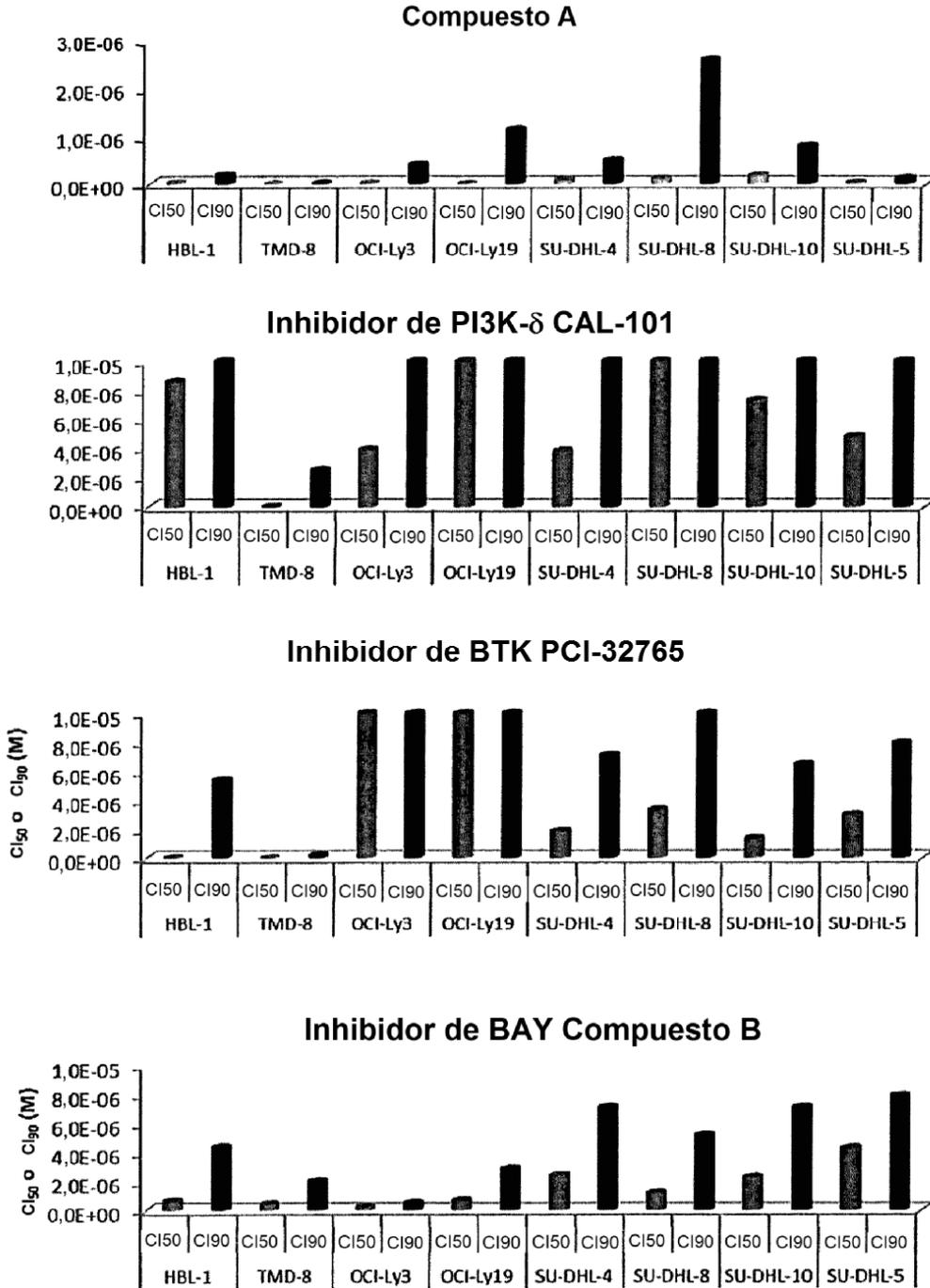


Fig. 4

Eficacia *in vivo* del Compuesto A e ibrutinib en modelo de xenoinjerto TMD-8 en ratones CD17 Scid

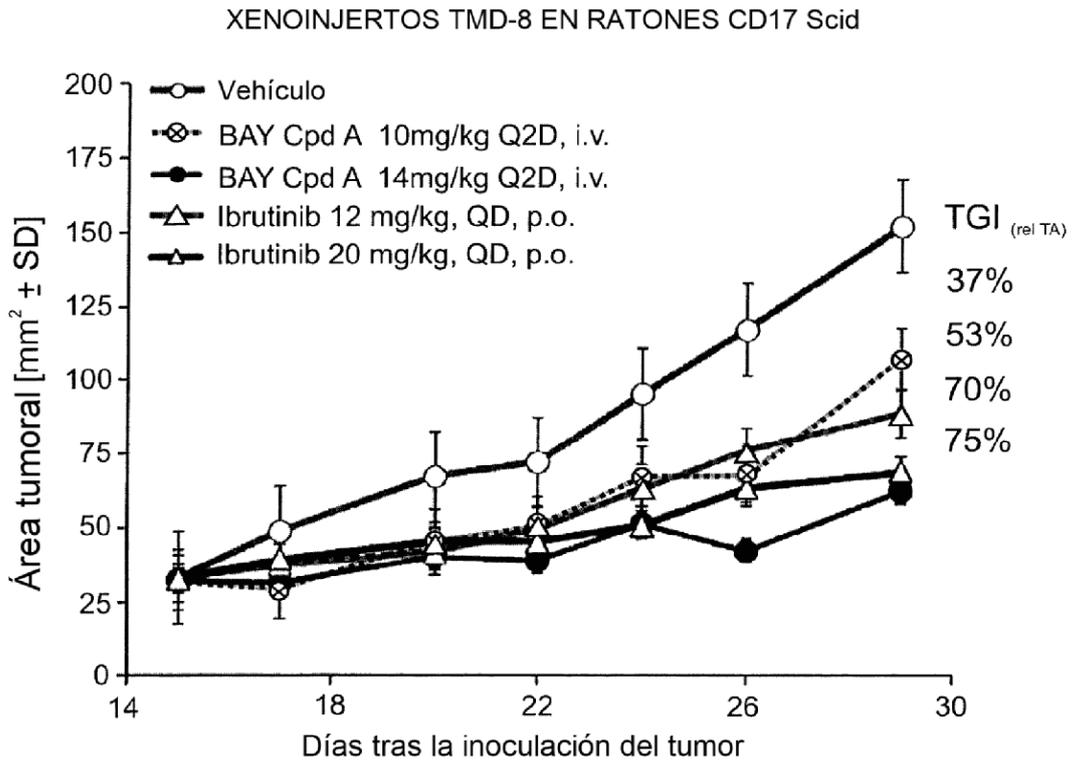


Fig. 5

Efecto de combinación del inhibidor de PI3K COMPUESTO A con el inhibidor de BTK ibrutinib o inhibidor de IKK BAY compuesto B en líneas celulares de DLBCL

Combinación	IC	HBL-1		TMD-8	OCI-Ly3	OCI-Ly19	SU-DHL-4	SU-DHL-5	SU-DHL-8	SU-DHL-10
		CD79, MyD88	CD79	GARD11, MyD88, Bcl2	Bcl2	Bcl2, EZH2	c-Myc	Bcl2, EZH2, c-Myc		
PI3Ki BAY Cpd A+ BTKi PCI32765	IC <sub>50</sub>	■	□	□	□	□	□	□	□	□
	IC <sub>90</sub>	■	□	□	□	□	□	□	□	□
PI3Ki BAY Cpd A IKKi BAY Cpd B	IC <sub>50</sub>	■	□	□	□	□	□	□	□	□
	IC <sub>90</sub>	■	□	□	□	□	□	□	□	□

Sinergia muy fuerte, IC: 0-0,3    
 Sinergia fuerte, IC: 0,3-0,5    
 Sinergia, IC: 0,5-0,9    
 Efecto aditivo: IC: 0,9-1,2    
 Efecto antagonista: IC: >1,2

IC: índice de combinación; NA: no alcanzable a una concentración de 10 µM de los dos compuestos

Fig. 6A

PI3Ki: BAY Compuesto A, BTKi: Ibrutinib, IKK $\beta$ i: BAY Compuesto B, CAL-101: GS-1101

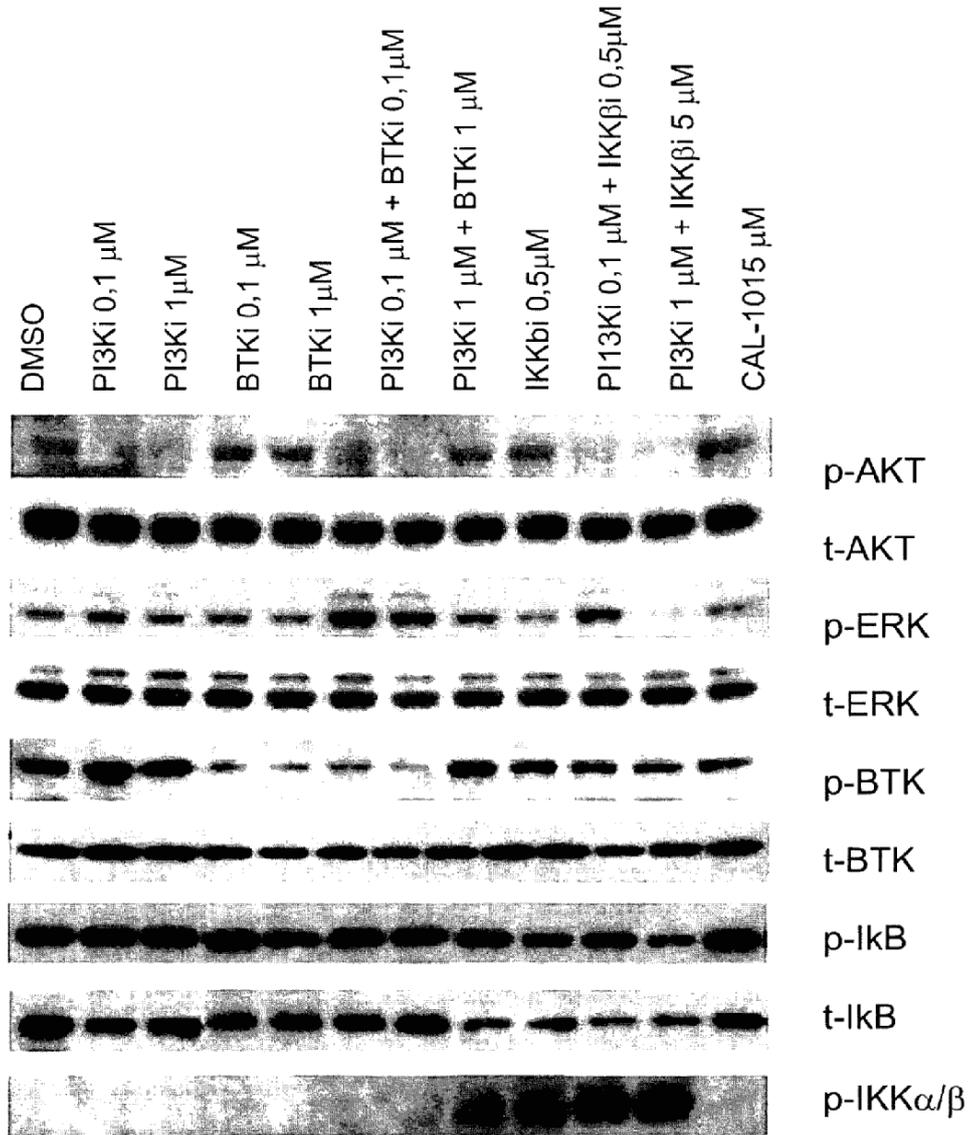
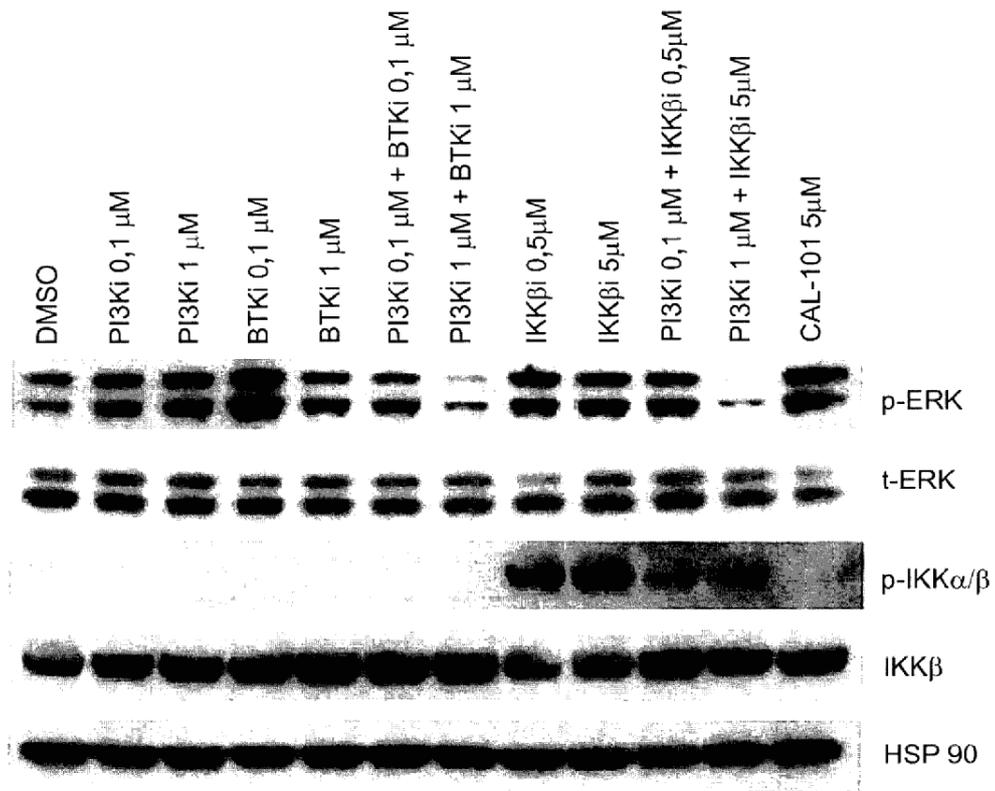


Fig. 6B



PI3Ki: BAY Compuesto A, BTKi: ibrutinib, IKK $\beta$ : BAY Compuesto B, CAL-101: GS-101

Fig. 6C

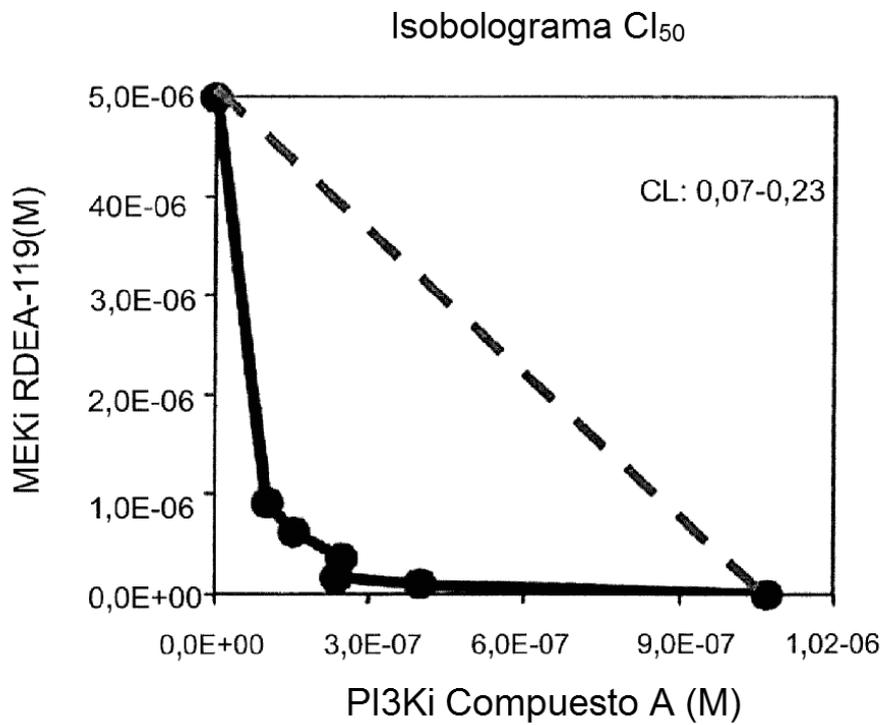
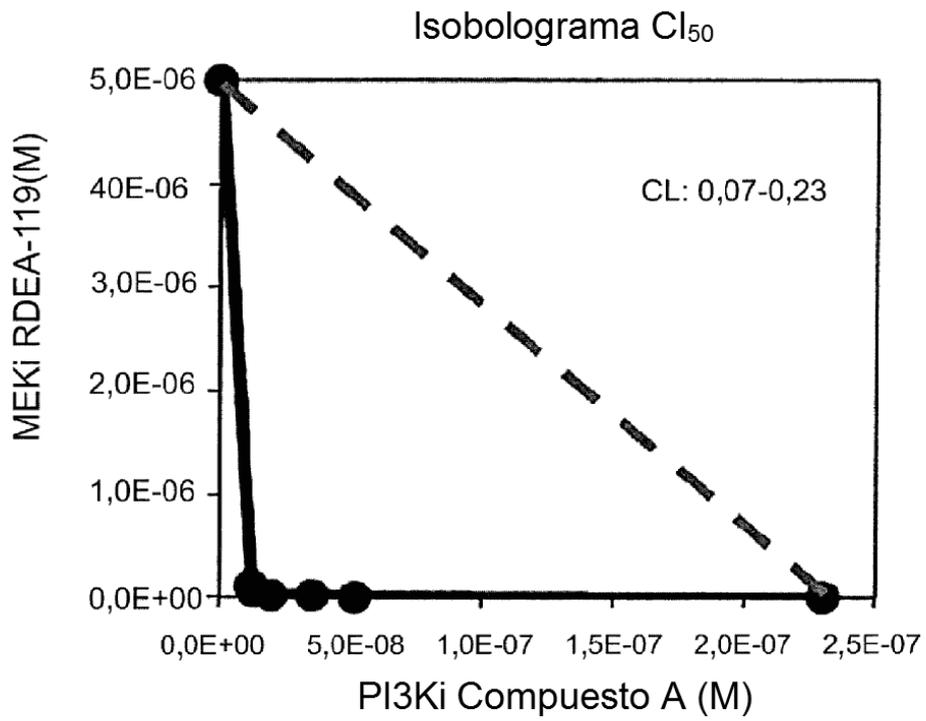


Fig. 6D

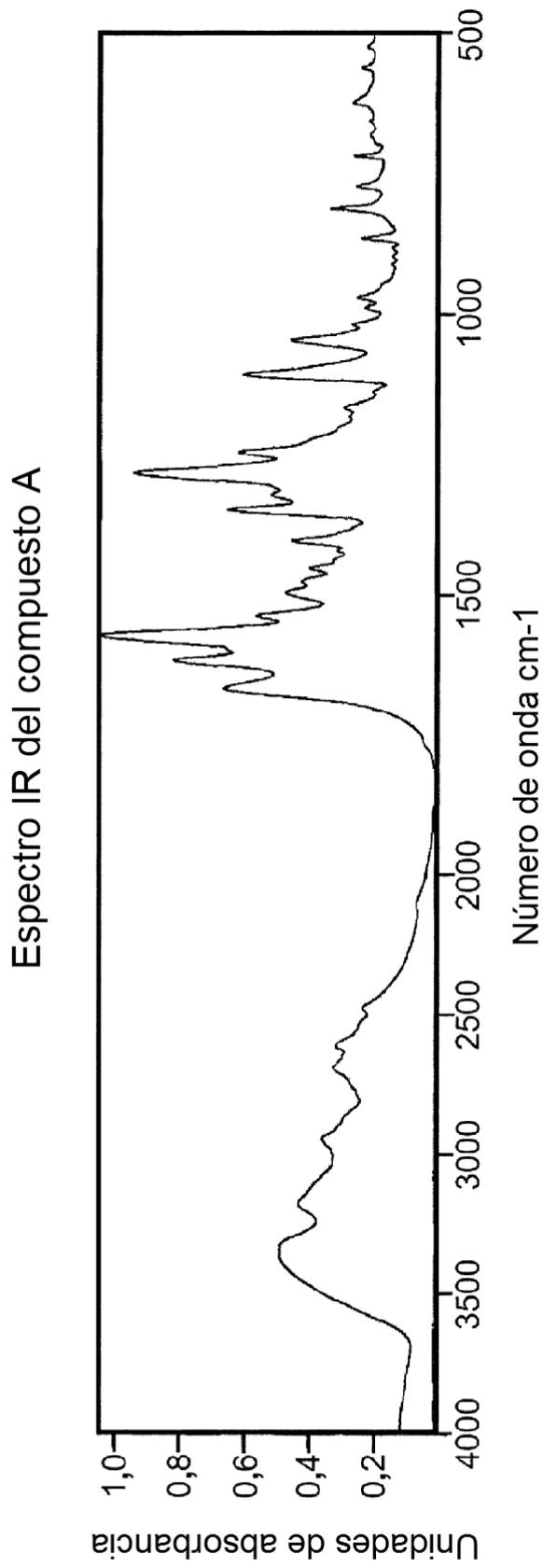


Fig. 7

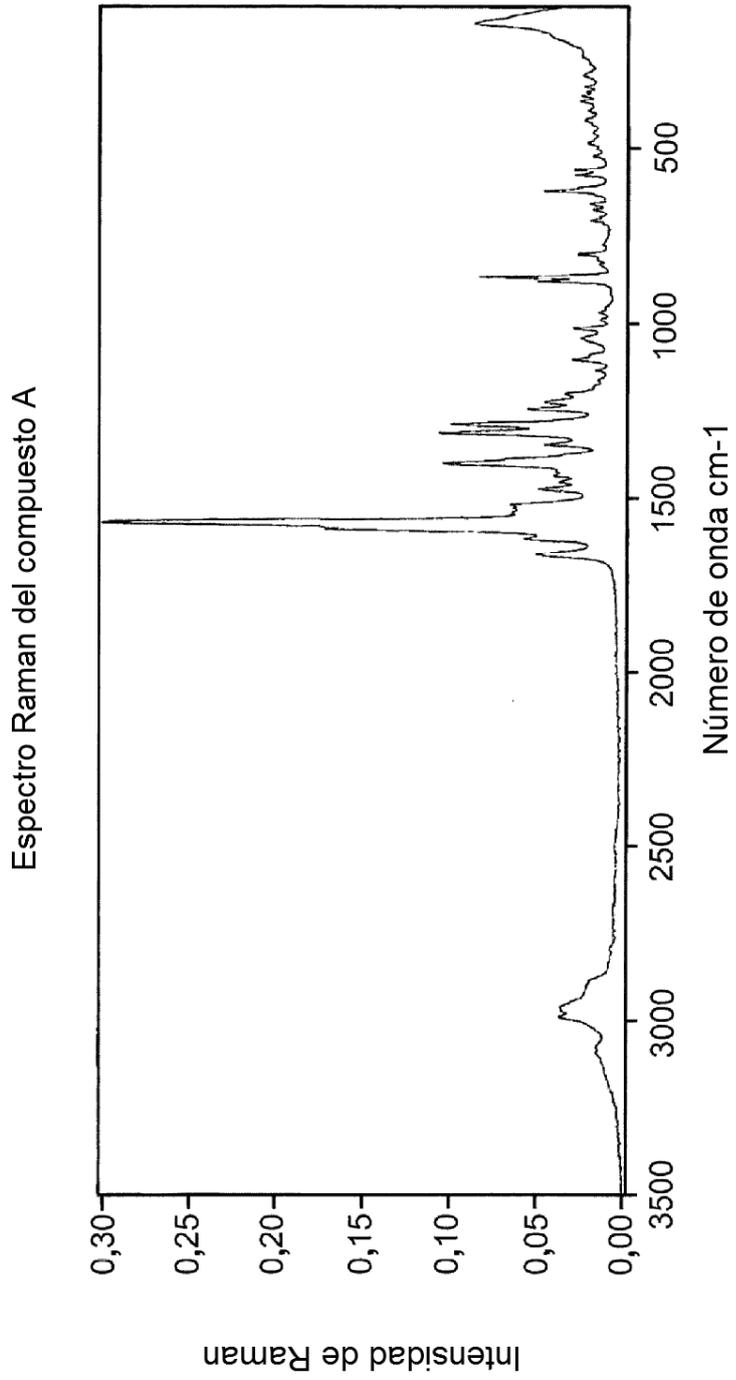


Fig. 8

Espectro UV/VIS del compuesto A

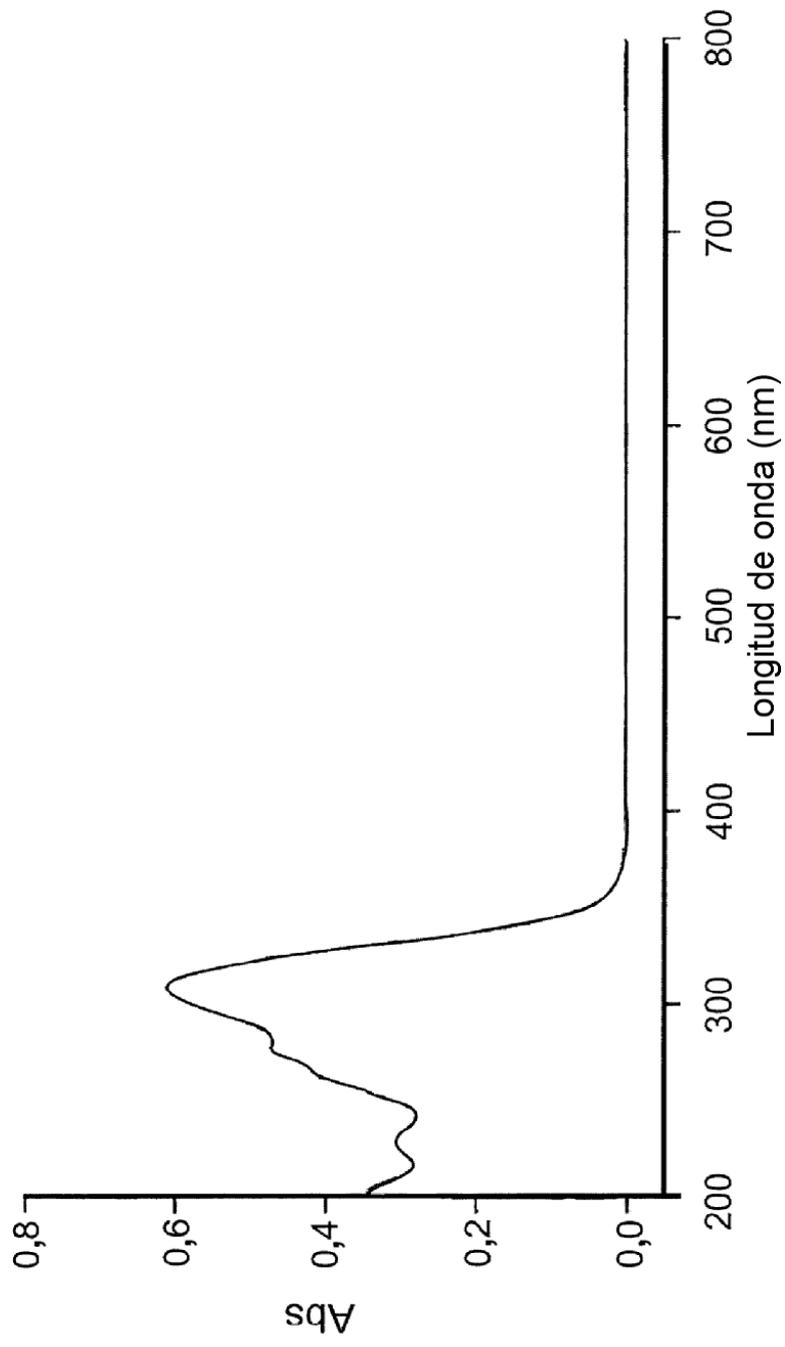


Fig. 9

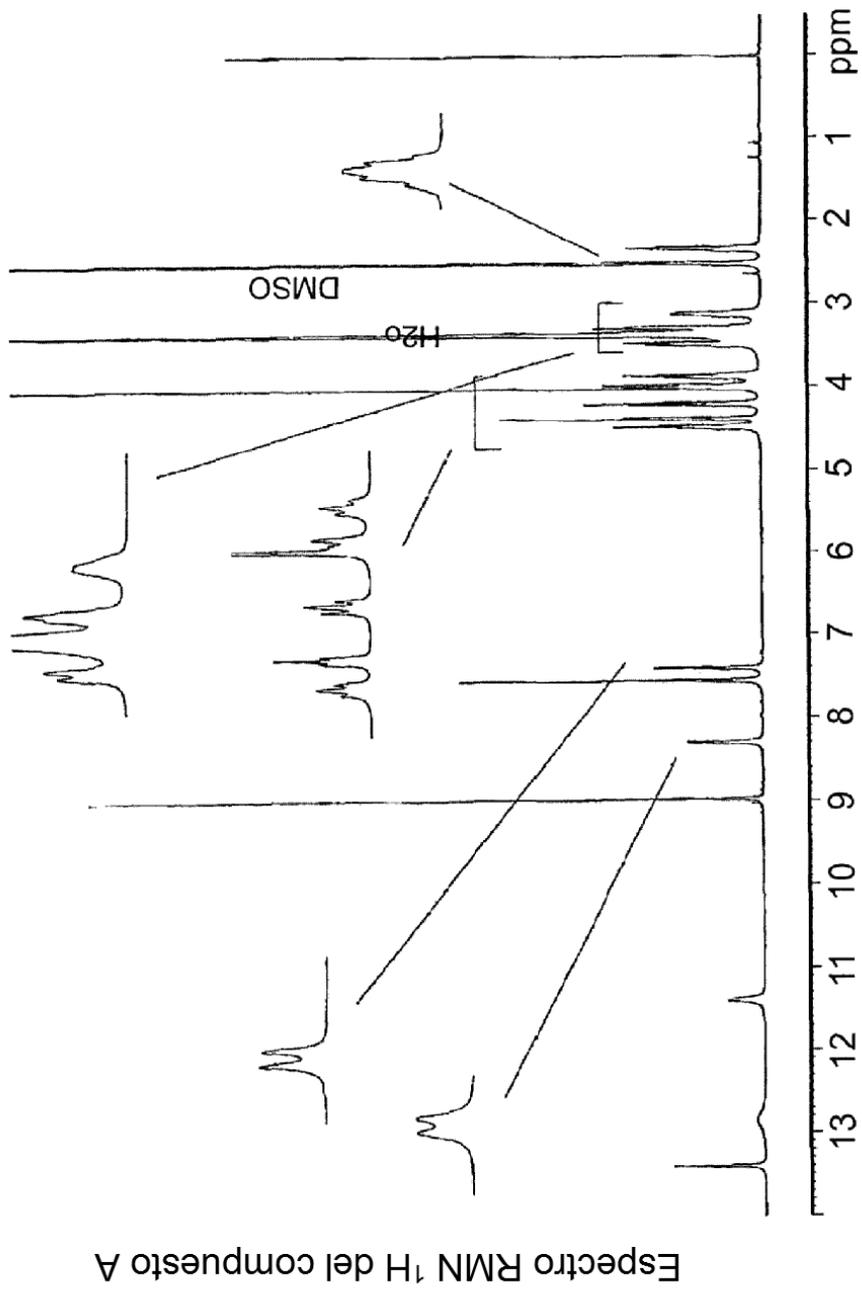


Fig. 10

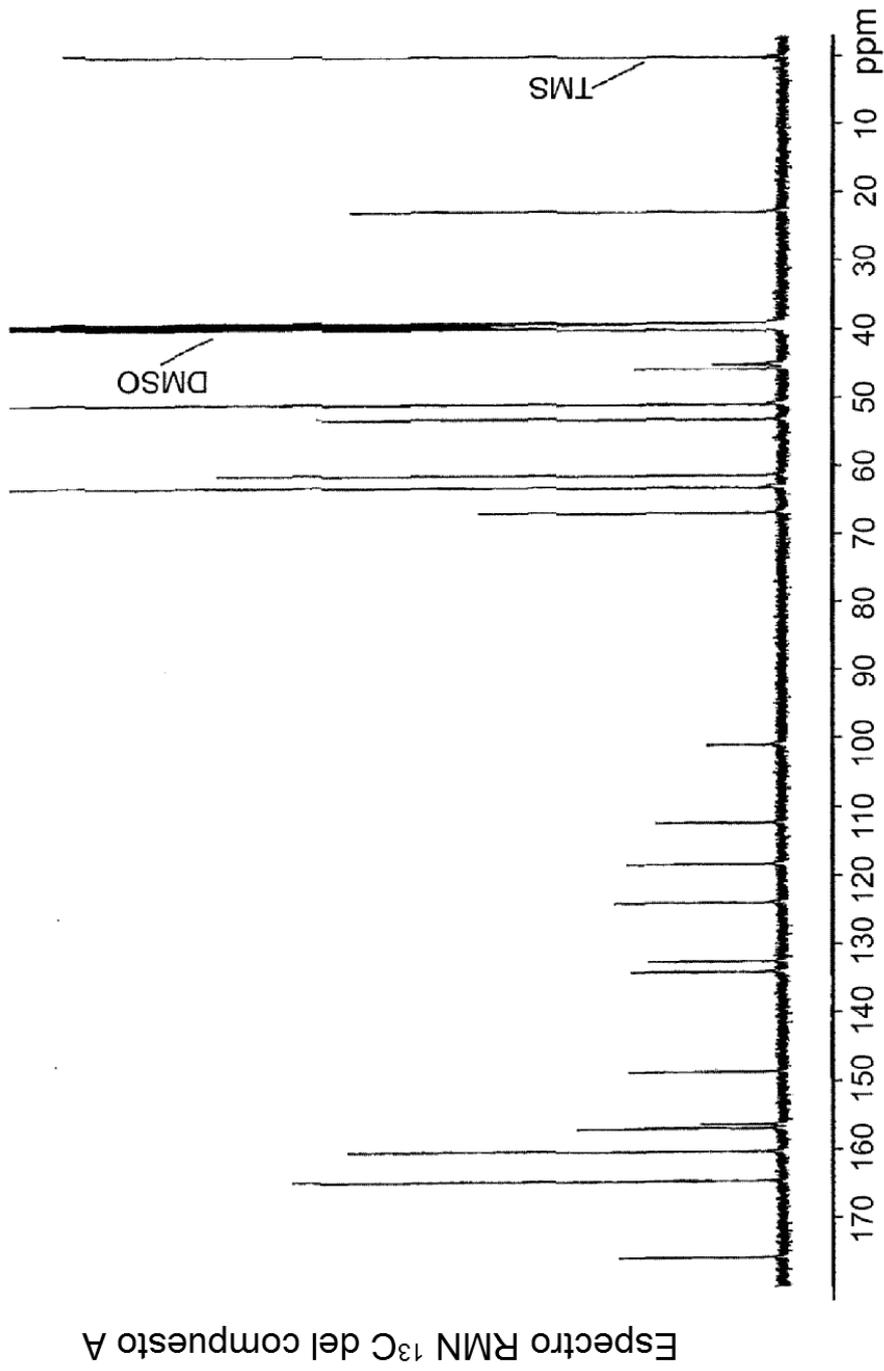


Fig. 11

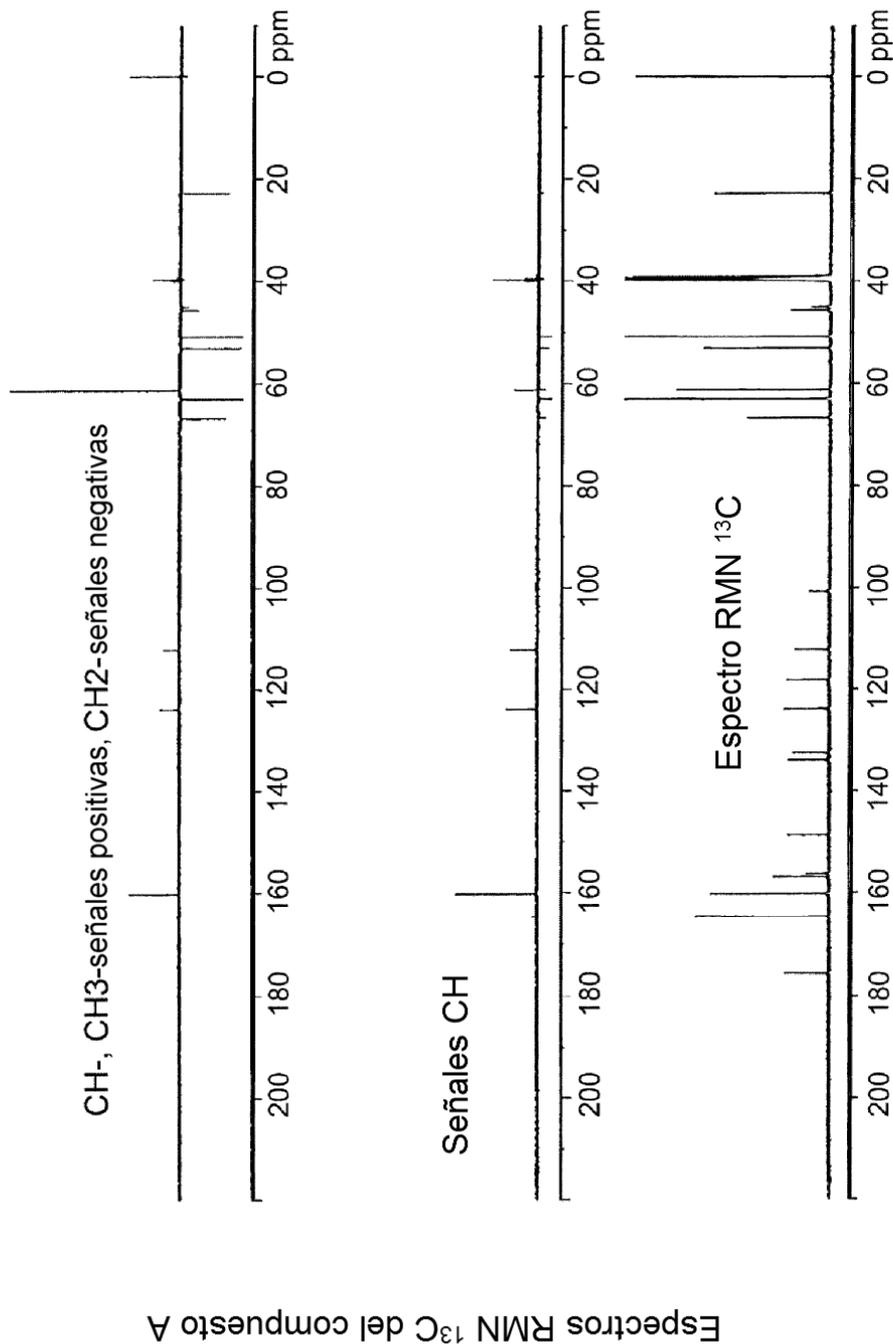


Fig. 12

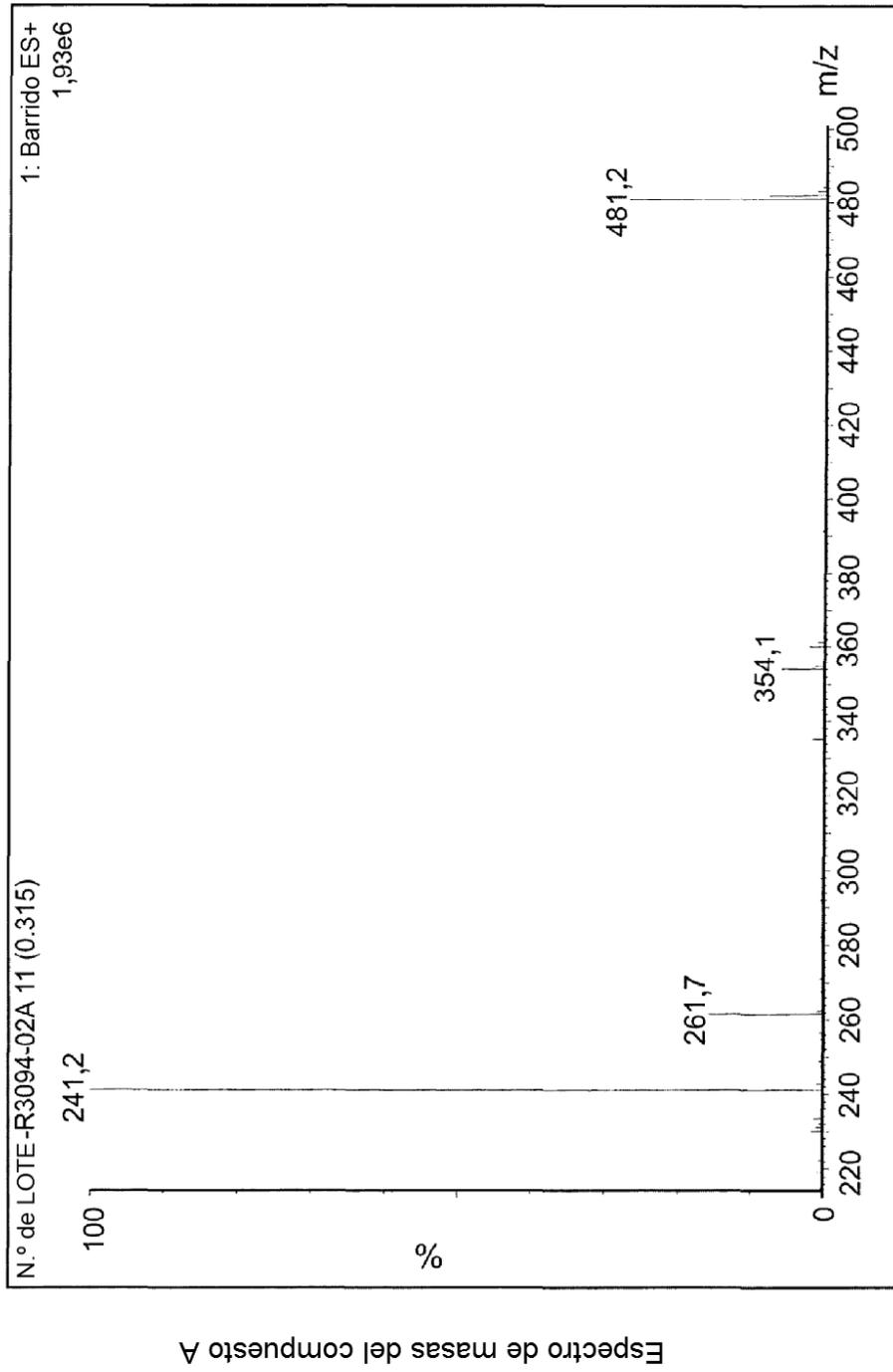


Fig. 13