



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2010118452/15, 13.10.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
15.10.2007 US 60/979,898

(43) Дата публикации заявки: 27.11.2011 Бюл. № 33

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 17.05.2010(86) Заявка РСТ:
GB 2008/050936 (13.10.2008)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/050506 (23.04.2009)

Адрес для переписки:

101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ"

(71) Заявитель(и):

АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(72) Автор(ы):

СМИТ Пол Дейвид (GB)**(54) КОМБИНАЦИЯ 059****(57) Формула изобретения**

1. Комбинированный продукт, который содержит МЕК ингибитор или его фармацевтически приемлемую соль, и mTOR-селективный ингибитор или его фармацевтически приемлемую соль, в сочетании с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем.

2. Комбинированный продукт, который содержит комплект, содержащий следующие компоненты:

МЕК ингибитор или его фармацевтически приемлемую соль, в сочетании с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем; и mTOR-селективный ингибитор или его фармацевтически приемлемую соль, в сочетании с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем, где компоненты обеспечены в форме, которая является подходящей для последовательного, раздельного и/или одновременного введения, и дополнительно содержит инструкции для введения компонентов последовательно, раздельно и/или одновременно.

3. Комбинированный продукт, как заявлено в п.1 или 2, где МЕК ингибитор представляет собой AZD6244, или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Комбинированный продукт, как заявлено в п.1 или 2, где МЕК ингибитор

представляет собой гидросульфатную соль AZD6244.

5. Комбинированный продукт, как заявлено в п.1 или 2, где МЕК ингибитор представляет собой 2-(2-фтор-4-йодфениламино)-N-(2-гидроксиэтокси)-1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид, или его фармацевтически приемлемую соль.

6. Комбинированный продукт, как заявлено в п.1 или 2, где МЕК ингибитор представляет собой 4-(4-Бром-2-фторфениламино)-N-(2-гидроксиэтокси)-1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамид, или его фармацевтически приемлемую соль.

7. Комбинированный продукт как заявлено в п.1 или 2, где mTOR-селективный ингибитор ингибирует TORC2.

8. Комбинированный продукт как заявлено в п.1 или 2, где mTOR-селективный ингибитор ингибирует TORC1 и TORC2.

9. Комбинированный продукт как заявлено в п.1 или 2, где mTOR-селективный ингибитор выбирают из любого из следующих соединений:

5-[2,4-бис[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]пиридо[5,6-е]пиримидин-7-ил]-2-метокси-N-метилбензамид;

4-[2,4-бис[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]пиридо[5,6-е]пиримидин-7-ил]анилин;

6-[2,4-бис[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]пиридо[5,6-е]пиримидин-7-ил]-1H-индазол-3-амин;

8-[2,4-бис[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]пиридо[5,6-е]пиримидин-7-ил]-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-бензодиазепин-5-он;

5-[2,4-бис[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]пиридо[5,6-е]пиримидин-7-ил]-2-метокси-N-метилбензамид;

5-[2,4-бис[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]пиридо[5,6-е]пиримидин-7-ил]пиридин-2-амин;

N-[3-[2,4-бис[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]пиридо[5,6-е]пиримидин-7-ил]фенил]метансульфонамид;

3-[2,4-бис[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]пиридо[5,6-е]пиримидин-7-ил]анилин;

5-[2,4-бис[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]пиридо[6,5-d]пиримидин-7-ил]-2-этоксибензамид;

5-[2,4-бис[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]пиридо[5,6-е]пиримидин-7-ил]-2-(дифторметокси)-N-метилбензамид;

5-[2,4-бис[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]пиридо[5,6-е]пиримидин-7-ил]-1H-индазол-3-амин;

[5-[2,4-бис[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]пиридо[5,6-е]пиримидин-7-ил]-2-метоксифенил]метанол;

N-[[4-[2,4-бис[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]пиридо[5,6-е]пиримидин-7-ил]фенил]метил]метансульфонамид;

5-[2,4-бис[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]пиридо[5,6-е]пиримидин-7-ил]-1,3-дигидроиндол-2-он;

6-[2,4-бис[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]пиридо[5,6-е]пиримидин-7-ил]-1,3-дигидроиндол-2-он;

3-[2,4-бис[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]пиридо[5,6-е]пиримидин-7-ил]-N-метилбензамид;

5-[2,4-бис[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]пиридо[5,6-е]пиримидин-7-ил]-2-(дифторметокси)бензамид;

6-[2,4-бис[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]пиридо[5,6-е]пиримидин-7-ил]-2,3-дигидроизоиндол-1-он;

[5-[2-(2,6-диметилморфолин-4-ил)-4-морфолин-4-илпиридо[6,5-d]пиримидин-7-ил]-2-метоксифенил]метанол; и

[2-метокси-5-[2-(3-метилморфолин-4-ил)-4-морфолин-4-илпиридо[6,5-е]пиримидин-7-ил]фенил]метанол.

10. Применение комбинированного продукта в соответствии с любым из предыдущих пунктов для приготовления лекарственного средства для применения для лечения злокачественного новообразования.

11. Применение, как заявлено в п.10, где злокачественное новообразование выбирают из рака легких, меланомы, рака прямой кишки, печеночно-клеточного рака, рака желудка, рака молочной железы, рака яичников, рака щитовидной железы, рака поджелудочной железы, рака печени, острого миелолейкоза или множественной миеломы.

12. Способ лечения злокачественного новообразования, который включает введение комбинированного продукта в соответствии с любым из пп.1-3 пациенту, у которого обнаружено или подозревается злокачественное новообразование.

13. Способ лечения злокачественного новообразования, как заявлено в п.12, где злокачественное новообразование выбирают из рака легких, меланомы, рака прямой кишки, печеночно-клеточного рака, рака желудка, рака молочной железы, рака яичников, рака щитовидной железы, рака поджелудочной железы, рака печени, острого миелолейкоза или множественной миеломы.

14. Комбинированный продукт по п.1 для применения для лечения злокачественного новообразования.

15. Комбинированный продукт, как заявлено в п.14, для применения для лечения злокачественного новообразования, где злокачественное новообразование выбирают из рака легких, меланомы, рака прямой кишки, печеночно-клеточного рака, рака желудка, рака молочной железы, рака яичников, рака щитовидной железы, рака поджелудочной железы, рака печени, острого миелолейкоза или множественной миеломы.

16. Комбинированный продукт, который содержит фармацевтическую композицию, которая содержит МЕК ингибитор или его фармацевтически приемлемую соль, и mTOR-селективный ингибитор или его фармацевтически приемлемую соль.

RU 2 0 1 0 1 1 8 4 5 2 A

RU 2 0 1 0 1 1 8 4 5 2 A