



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2010138647/15, 20.02.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
21.02.2008 US 61/030,299
29.04.2008 US 61/048,605

(43) Дата публикации заявки: 27.03.2012 Бюл. № 9

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 21.09.2010

(86) Заявка РСТ:
GB 2009/050167 (20.02.2009)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/104019 (27.08.2009)

Адрес для переписки:

101000, Москва, М. Златоустинский пер., 10,
кв. 15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов. И.А.
Веселицкой, рег. № 0011

(71) Заявитель(и):

АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(72) Автор(ы):

**ЮРГЕНСМАЙЕР Юлиане (GB),
СПИК Джорджина (GB)**

(54) **КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ 238**

(57) Формула изобретения

1. Комбинированный продукт, который содержит ингибитор VEGFR тирозинкиназы или его фармацевтически приемлемую соль, и ингибитор mTOR-селективной киназы или его фармацевтически приемлемую соль, в сочетании с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем.

2. Комбинированный продукт по п.1, содержащий 4-(4-фтор-2-метил-1H-индол-5-илокси)-6-метокси-7-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)хиназолин или его фармацевтически приемлемую соль, и ингибитор mTOR-селективной киназы или его фармацевтически приемлемую соль, в сочетании с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем,

где ингибитор mTOR-селективной киназы выбирают из любого из соединений
5-[2,4-бис[3-метилморфолин-4-ил]пиридо[5,6-е]пиримидин-7-ил]-2-метокси-N-метилбензамид;

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

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

8-[2,4-бис[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[3-метилморфолин-4-ил]пиридо[5,6-е]пиримидин-7-ил]-2-метокси-N-

метилбензамид;

5-[2,4-бис[3-метилморфолин-4-ил]пиридо[5,6-е]пиримидин-7-ил]пиридин-2-амин;
N-[3-[2,4-бис[3-метилморфолин-4-ил]пиридо[5,6-е]пиримидин-7-ил]фенил]

метансульфонамид;

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

N-метилбензамид;

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

метанол;

N-[[4-[2,4-бис[3-метилморфолин-4-ил]пиридо[5,6-е]пиримидин-7-ил]фенил]метил]

метансульфонамид;

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

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

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

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

6-[2,4-бис[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-d]пиримидин-7-ил]фенил]метанол.

3. Комбинированный продукт по п.1, содержащий 4-(4-бром-2-фторанилин)-6-метокси-7-(1-метилпиперидин-4-илметокси)хиназолин или его фармацевтически приемлемую соль, и ингибитор mTOR-селективной киназы или его фармацевтически приемлемую соль, в сочетании с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем,

где ингибитор mTOR-селективной киназы выбирают из любого из соединений

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

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

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

8-[2,4-бис[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[3-метилморфолин-4-ил]пиридо[5,6-е]пиримидин-7-ил]-2-метокси-N-метилбензамид;

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

N-[3-[2,4-бис[3-метилморфолин-4-ил]пиридо[5,6-е]пиримидин-7-ил]фенил]

метансульфонамид;

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

5-[2,4-бис[3-метилморфолин-4-ил]пиридо[6,5-d]пиримидин-7-ил]-2-этоксibenзамид;

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

N-метилбензамид;

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

[5-[2,4-бис[3-метилморфолин-4-ил]пиридо[5,6-е]пиримидин-7-ил]-2-метоксифенил]

метанол;

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

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

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

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

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

6-[2,4-бис[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-d]пиримидин-7-ил]фенил]метанол,

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

4-(4-фтор-2-метил-1H-индол-5-илокси)-6-метокси-7-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)хиназолин или его фармацевтически приемлемую соль, в сочетании с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем; и

ингибитор mTOR-селективной киназы 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,

и где ингибитор mTOR-селективной киназы выбирают из любого из соединений

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

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

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

8-[2,4-бис[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[3-метилморфолин-4-ил]пиридо[5,6-е]пиримидин-7-ил]-2-метокси-N-метилбензамид;

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

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

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

5-[2,4-бис[3-метилморфолин-4-ил]пиридо[6,5-d]пиримидин-7-ил]-2-этоксibenзамид;

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

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

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

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

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

6-[2,4-бис[3-метилморфолин-4-ил]пиридо[5,6-е]пиримидин-7-ил]-1,3-дигидроиндол-2-

он;

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

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

6-[2,4-бис[3-метилморфолин-4-ил]пиридо[5,6-е]пиримидин-7-ил]-2,3-дигидроиндол-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-d]пиримидин-7-ил]фенил]метанол.

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

4-(4-бром-2-фторанилин)-6-метокси-7-(1-метилпиперидин-4-илметокси)хиназолин или его фармацевтически приемлемую соль, в сочетании с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем; и

ингибитор mTOR-селективной киназы, или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем,

где компоненты обеспечены в форме, которая является подходящей для последовательного, отдельного и/или одновременного введения, и дополнительно содержит инструкции для введения компонентов последовательно, отдельно и/или одновременно,

и где ингибитор mTOR-селективной киназы выбирают из любого из соединений

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

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

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

8-[2,4-бис[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[3-метилморфолин-4-ил]пиридо[5,6-е]пиримидин-7-ил]-2-метокси-N-метилбензамид;

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

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

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

5-[2,4-бис[3-метилморфолин-4-ил]пиридо[6,5-d]пиримидин-7-ил]-2-этоксibenзамид;

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

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

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

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

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

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

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

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

6-[2,4-бис[3-метилморфолин-4-ил]пиридо[5,6-е]пиримидин-7-ил]-2,3-

дигидроиндол-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-d]пиримидин-7-ил]фенил]метанол.

6. Комбинированный продукт по п.1, где ингибитор mTOR-селективной киназы выбирают из любого из 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-дигидроиндол-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-d]пиримидин-7-ил]фенил]метанол.

7. Комбинированный продукт по любому из предшествующих пунктов, где ингибитор mTOR-селективной киназы представляет собой [5-[2,4-бис[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]пиридо[5,6-е]пиримидин-7-ил]-2-метоксифенил]метанол.

8. Применение 4-(4-фтор-2-метил-1H-индол-5-илокси)-6-метокси-7-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)хиназолина или его фармацевтически приемлемой соли, и

ингибитора mTOR-селективной киназы или его фармацевтически приемлемой соли, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения злокачественного новообразования.

9. Применение 4-(4-бром-2-фторанилин)-6-метокси-7-(1-метилпиперидин-4-илметокси)хиназолина или его фармацевтически приемлемой соли, и ингибитора mTOR-селективной киназы или его фармацевтически приемлемой соли, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения злокачественного новообразования.

10. Применение по п.8 или п.9, где злокачественное новообразование выбирают из рака легких, рака предстательной железы, меланомы, рака яичников, рака молочной железы, рака эндометрия, рака почек, сарком и рака головы и шеи, рака желудка, опухолей центральной нервной системы и острого миелолейкоза.

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

12. Комбинированный продукт по п.11 для применения для лечения злокачественного новообразования, где злокачественное новообразование выбирают из рака легких, рака предстательной железы, меланомы, рака яичников, рака молочной железы, рака эндометрия, рака почек, сарком и рака головы и шеи, рака желудка, опухолей центральной нервной системы.

13. Комбинированный продукт, содержащий фармацевтическую композицию, которая содержит 4-(4-фтор-2-метил-1H-индол-5-илокси)-6-метокси-7-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)хиназолин или его фармацевтически приемлемую соль, и ингибитор mTOR-селективной киназы или его фармацевтически приемлемую соль,

где ингибитор mTOR-селективной киназы выбирают из любого из соединений

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

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

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

8-[2,4-бис[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[3-метилморфолин-4-ил]пиридо[5,6-е]пиримидин-7-ил]-2-метокси-N-метилбензамид;

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

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

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

5-[2,4-бис[3-метилморфолин-4-ил]пиридо[6,5-d]пиримидин-7-ил]-2-этоксibenзамид;

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

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

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

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

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

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

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

5-[2,4-бис[3-метилморфолин-4-ил]пиридо[5,6-е]пиримидин-7-ил]-2-

(дифторметокси)бензамид;

6-[2,4-бис[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-d]пиримидин-7-ил]фенил]метанол.

14. Комбинированный продукт, содержащий фармацевтическую композицию, которая содержит 4-(4-бром-2-фторанилин)-6-метокси-7-(1-метилпиперидин-4-илметокси)хиназолин или его фармацевтически приемлемую соль, и ингибитор mTOR-селективной киназы или его фармацевтически приемлемую соль,

где ингибитор mTOR-селективной киназы выбирают из любого из соединений 5-[2,4-бис[3-метилморфолин-4-ил]пиридо[5,6-е]пиримидин-7-ил]-2-метокси-N-метилбензамид;

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

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

8-[2,4-бис[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[3-метилморфолин-4-ил]пиридо[5,6-е]пиримидин-7-ил]-2-метокси-N-метилбензамид;

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

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

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

5-[2,4-бис[3-метилморфолин-4-ил]пиридо[6,5-d]пиримидин-7-ил]-2-этоксibenзамид;

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

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

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

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

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

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

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

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

6-[2,4-бис[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-d]пиримидин-7-ил]фенил]метанол.