РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) RU (11) 2012 148 706 (13) A

(51) МПК
A61K 31/00 (2006.01)

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: **2012148706/15, 14.04.2011**

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
16.04.2010 US 61/325,018

(43) Дата публикации заявки: **27.05.2014** Бюл. № **15**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **16.11.2012**

(86) Заявка PCT:
EP 2011/055908 (14.04.2011)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2011/128405 (20.10.2011)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Автор(ы):
ГРАУС-ПОРТА Диана (CH),
ШИ Майкл (US),
ЭВАНС Дин Брент (CH)

(54) КОМБИНАЦИЯ ОРГАНИЧЕМКИХ СОЕДИНЕНИЙ

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая комбинация, включающая

a) 4-амино-5-фтор-3-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]-1H-хинолин-2-он или его таутомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемую соль,

b) по меньшей мере, один ингибитор mTOR.

2. Фармацевтическая комбинация по п.1, в которой ингибитор mTOR выбран из RAD рапамицина (сиролимус) и его производных/аналогов, таких как эверолимус или RAD001; CCI-779, ABT578, SAR543, аскомицина (этиловый аналог FK506), AP23573, AP23841, AZD08055 и OSI027.

3. Фармацевтическая комбинация по п.2, в которой ингибитор mTOR представляет собой эверолимус.

4. Фармацевтическая комбинация по пп.1, 2 или 3 для применения в лечении или профилактике пролиферативного заболевания или mTOR-киназа-зависимого заболевания.

5. Фармацевтическая комбинация по любому из пп.1, 2 или 3 для применения в лечении или профилактике прогрессирования заболевания, выбранного из группы: рак молочной железы, нейроэндокринных опухолей, лимфом, гепатоцеллюлярной карциномы, почечно-клеточной карциномы, множественной миеломы, уротелиальной карциномы, рака мочевого пузыря, эндометриального рака, карциномы мозга и карциномы эндометрия.

RU 2012148706 A

RU 2012148706 A

6. Комбинация по пп.1, 2 или 3, в которой 4-амино-5-фтор-3-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]-1Н-хинолин-2-он и, по меньшей мере, один ингибитор mTOR вводят раздельно, одновременно или последовательно.

7. Комбинация по п.4, в которой 4-амино-5-фтор-3-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]-1Н-хинолин-2-он и, по меньшей мере, один ингибитор mTOR вводят раздельно, одновременно или последовательно.

8. Комбинация по п.5, в которой 4-амино-5-фтор-3-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]-1Н-хинолин-2-он и, по меньшей мере, один ингибитор mTOR вводят раздельно, одновременно или последовательно.

9. Комбинация по любому из пп.1, 2 или 3, в которой 4-амино-5-фтор-3-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]-1Н-хинолин-2-он или его таутомер, или их смесь, или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе 500 мг в день, 5 дней с/2 дня без приема.

10. Комбинация по п.4, в которой 4-амино-5-фтор-3-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]-1Н-хинолин-2-он или его таутомер, или их смесь, или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе 500 мг в день, 5 дней с/2 дня без приема.

11. Комбинация по п.5, в которой 4-амино-5-фтор-3-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]-1Н-хинолин-2-он или его таутомер, или их смесь, или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе 500 мг в день, 5 дней с/2 дня без приема.

12. Комбинация по п.6, в которой 4-амино-5-фтор-3-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]-1Н-хинолин-2-он или его таутомер, или их смесь, или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе 500 мг в день, 5 дней с/2 дня без приема.

13. Фармацевтическая комбинация по п.2 или 3, в которой эверолимус вводят в дозе, по меньшей мере, 2,5 мг/день.

14. Фармацевтическая комбинация по п.4, в которой эверолимус вводят в дозе, по меньшей мере, 2,5 мг/день.

15. Фармацевтическая комбинация по п.5, в которой эверолимус вводят в дозе, по меньшей мере, 2,5 мг/день.

16. Фармацевтическая комбинация по п.6, в которой эверолимус вводят в дозе, по меньшей мере, 2,5 мг/день.

17. Фармацевтическая комбинация по п.9, в которой эверолимус вводят в дозе, по меньшей мере, 2,5 мг/день.

18. Фармацевтическая комбинация по п.12, в которой эверолимус вводят в дозе, по меньшей мере, 2,5 мг/день.

19. Фармацевтическая комбинация по п.13, в которой эверолимус вводят в дозе от 5 до 10 мг/день.

20. Фармацевтическая комбинация по п.16 или 17, в которой эверолимус вводят в дозе от 5 до 10 мг/день.

21. Фармацевтическая комбинация по любому из пп.1, 2 или 3, в которой 4-амино-5-фтор-3-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]-1Н-хинолин-2-он или его таутомер, или их смесь представлены в форме лактатной соли.

22. Фармацевтическая комбинация по п.4, в которой 4-амино-5-фтор-3-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]-1Н-хинолин-2-он или его таутомер, или их смесь представлены в форме лактатной соли.

23. Фармацевтическая комбинация по п.5, в которой 4-амино-5-фтор-3-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]-1Н-хинолин-2-он или его таутомер, или их смесь представлены в форме лактатной соли.

RU 2012148706 A

24. Фармацевтическая комбинация по п.6, в которой 4-амино-5-фтор-3-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]-1Н-хинолин-2-он или его таутомер, или их смесь представлены в форме лактатной соли.

25. Фармацевтическая комбинация по п.9, в которой 4-амино-5-фтор-3-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]-1Н-хинолин-2-он или его таутомер, или их смесь представлены в форме лактатной соли.

26. Фармацевтическая комбинация по п.13, в которой 4-амино-5-фтор-3-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]-1Н-хинолин-2-он или его таутомер, или их смесь представлены в форме лактатной соли.

27. Фармацевтическая комбинация по любому из пп.12, 16, 17 или 19, в которой 4-амино-5-фтор-3-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]-1Н-хинолин-2-он или его таутомер, или их смесь представлены в форме лактатной соли.

28. Применение 4-амино-5-фтор-3-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]-1Н-хинолин-2-она и, по меньший мере, одного ингибитора mTOR для получения лекарственного средства для лечения и профилактики пролиферативного заболевания или mTOR-зависимого заболевания.

29. Применение по п.28, в котором ингибитор mTOR выбран из RAD рапамицина (сиролимус) и его производных/аналогов, таких как эверолимус или RAD001; CCI-779, ABT578, SAR543, аскомицина (этиловый аналог FK506), AP23573, AP23841, AZD08055 и OSI027.

30. Применение по п.29, в котором ингибитор mTOR представляет собой эверолимус.

31. Применение по пп.28, 29 или 30, в котором 4-амино-5-фтор-3-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]-1Н-хинолин-2-он и, по меньшей мере, один ингибитор mTOR вводят раздельно, одновременно или последовательно.

32. Способ лечения или профилактики пролиферативного заболевания или mTOR-киназа-зависимого заболевания путем введения комбинации по пп.1, 2 или 3.

33. Способ по п.32, в котором 4-амино-5-фтор-3-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]-1Н-хинолин-2-он и, по меньшей мере, один ингибитор mTOR вводят раздельно, одновременно или последовательно.

RU 2012148706 A