



(19) **UA** (11) **83 484** (13) **C2**
(51)iiĖ

ĪĖĪĖŃŌĀĎŃŌĀĪ ĪĀĎĀĈĪĀĀĪĒĒ Ė ĪĀŌĖĖ
ŌĖĎĀĖĪŮ

ĀĪŃŌĀĀĎŃŌĀĀĪĪŮĖ ĀĪĪĀĎŌĀĪĀĪŌ
ĖĪŌĀĖĖĀĖŌŌĀĖŮĪĖ ŃĪĀŃŌĀĀĪĪŃŃŌĖ

(12) **ĪĪĖŃĀĪĖĀ ĖĈĪĀĎĀŌĀĪĒĒ Ė ĪĀŌĀĪŌŌ ŌĖĎĀĖĪŮ**

(21), (22) Ĉā āēā: **a200509283, 01.03.2004**

(24) Āāŋā Īā+āēā āāēŋŋŋāē ĪāŋāĪŋā: **25.07.2008**

(30) ĪŋēĪŋēŋāŋ: **05.03.2003 US 60/452,289**

(46) Āāŋā Īŋāēēēāŋŋēē: **25.07.2008** A61K 31/436

20060101AFI20070115BHUA A61K 31/4196

20070101CLI20070115BHUA A61P 35/00

20070101CLI20070115BHUA

(86) Ĉā āēā ĎŃŌ:

PCT/US2004/006354, 20040301

(72) ĖĈĪĀĎĀŋŋāēŮ:

ŌāŋŋāĪ ĪāŋŋŋĒ Ė., US,
ĀēāĪĪŋ ĀāēĪŋ Āā., Īē., US,
Āāŋāāŋ Īāŋē, US,
Īāāāēŋŋ ĎĪāāŋŋ Ō., US,
ŌŋēāĪĪ ĎĪāāŋŋ, US

(73) ĪāŋāĪŋŋēāāāēāŋŋ:

ŌĀĖŌ, US

(54) **ŃĪŃĪĀ ĖĀ×ĀĪĒĒ ĎĀĖĀ ĪĪĖĪ×ĪĪĖ ĄĖĖĀĈŮ ĖĪĪĖĪĀŌĖĀĖ ĪĎĪĖĈĀĪĪĪĪ ĎĀĪĪĪĖŌĖĪĀ Ė ĖĪĀĖĀĖŌĪĎĀ
ĀĎĪĪĀŌĀĈŮ - ĖĀŌĎĪĈĪĖĀ, ŌĀĎĪĀŌĀŌĖ×ĀŃĖĀĒ ĖĪĪĪĈĖŌĖĒ**

(57) Ďāŋāŋāŋ:

ĀāĪĪĀ ĖĈĪĀĎĀŋŋāēā ĪŋĪŋēŋŋ ē ĪŋēĪĪĪĪĖ
ēĪĪĖĪĀŋŋēē ŃŃĖ-779 ēēē 42-Ī-(2-āēāŋĖŋē)
ŷŋēēŋāĪĪĖŋŋēĪ ē ĖĪĖĖĖŋŋŋā āŋĪĪāŋāĈŮ - ēāŋŋĪĈĪĖĀ
āē ēā+āĪē ŋāēā ĪĪĖĪ+ĪĪē āēāēāĈŮ.

ĪŋēŋēāēŮĪŮē āĖēāŋāĪŮ "ĪŋĪŮŋēāĪĪā
ŋĪāŋŋāĪĪĪŋŋŋŋŋ". ĖĪēāā 1 "ĖĈĪĀĎĀŋŋāēē , ĪĪēāĈĪŮĀ
ĪĪāāēē, ŋĪĪāŋŋŋēē ēĪŋāāŋŋēŮĪŮŋŋ ĪēēŋŋŋāĪ", 2008, N
14, 25.07.2008. ĀĪŋŋāāŋŋŋāĪĪŮē āāĪāŋŋāĪĪŋŋ
ēĪŋāēēāēŋŋŋēŮĪĖ ŋĪāŋŋāĪĪŋŋŋē ĪēĪēŋŋāŋŋŋāā
ĪāŋāĈĪĪĪē ē Īāŋēē ŌēŋāēĪŮ.



(19) **UA** (11) **83 484** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: **a200509283, 01.03.2004**

(24) Effective date for property rights: **25.07.2008**

(30) Priority: **05.03.2003 US 60/452,289**

(46) Publication date: **25.07.2008** A61K 31/436

20060101AFI20070115BHUA A61K 31/4196

20070101CLI20070115BHUA A61P 35/00

20070101CLI20070115BHUA

(86) PCT application:

PCT/US2004/006354, 20040301

(72) Inventor:

Sherman Matthew L., US,

Gibbons James J., US,

Jr. Berger Mark, US,

Maguire Robert T., US,

Friedman Robert, US

(73) Proprietor:

WYETH, US

(54) **METHOD FOR TREATING BREAST CANCER USING COMBINATION OF RAPAMYCIN DERIVATIVE AND AROMATASE INHIBITOR, PHARMACEUTICAL COMPOSITION**

(57) Abstract:

This invention provides the use of a combination of CCI-779 or 42-O-(2-hydroxy) ethylrapamycin and an aromatase inhibitor and the use thereof for the manufacture of a medicament for the treatment of neoplasms.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2008, N 14, 25.07.2008. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **83 484** (13) **C2**
(51)iiĖ

İİ²ÑÒÀÐÑÒÁİ İÑÁ²ÒÈ ² İÀÓÈÈ ÓÈÐÀ¬İÈ

ÄÄÐÆÄÄİĖÄ ÄÄİÄÐÒÄİÄİÒ
²İÒÄÈÄÈÒÓÄÈÜİİ¬ ÄÈÄÑİİÑÒ²

(12) İİÈÑ ÄÈİÄÖİÄÓ Äİ İÀÒÄİÓÒ ÓÈÐÀ¬İÈ

(21), (22) Ääİ² Ñòİİİİİİ çà äêê:

a200509283, 01.03.2004

(24) Äàòà İàáòòò +èİİİİİİ²: **25.07.2008**

(30) Ääİ² Ñòİİİİİİ İð³İðèòáòò ä³äİİ²äİİ äİ İàðèçüèİç
èİİäİäİ²ç : **05.03.2003 US 60/452,289**

(46) İóäè³èàò³ ä³äİİİİİİäè İðİ äèäà+ó İàòäİòò

(ääèèèàòò³èİİİİ İàòäİòò): **25.07.2008** Ä61K 31/436

20060101AFI20070115BHUA Ä61K 31/4196

20070101CLI20070115BHUA Ä61P 35/00

20070101CLI20070115BHUA

(86) İİİäð òà äàòà İİääİİ İ³æİäðİäİİç çà äèè ä³äİİ²äİİ
äİ äİİäİäİòò ÐÑÒ:

PCT/US2004/006354, 20040301

(72) Äèİäð³äİèè(è):

Øäòİäİ İàòòüþ Ė., US,
Ä³ääİİİÄ ÄæäèİİÄ Äæ., İİè., US,
Ääðääð İàðè, US,
İàäääèð Ðİääðò Ò., US,
Òð³äİäİ Ðİääðò, US

(73) Äèäİİİèè(è):

ÓÄÈÒ, US

(54) ÑİİİÑ²Ä Ė²ÈÓÄÄİİİß ÐÄÈÓ ÄÐÓÄÄÈ ÈİİÄ²İÄÖ²ß İİÓ²ÄİİÄİ ÐÄİÄİ²ÖÈİÓ ² ²İÄ²Ä²ÒİÐÄ ÄÐİİÄÒÄÇÈ - ĖÄÒÐİÇİÈÓ,
ÒÄİÄİÄÖÄÄÒÈ×İÄ ÈİİİÇÈÖ²ß

(57) Ðàòàðàò:

Ääİèè äèİäð³ä İàèäæèòü äİ çàñòİİİòääİİ èİİä³İäò³ç
ÑÑ²-779 ääİ 42-İ-(2-ä³äðİèĖ³)àòèèðäİäİ²òèİó ³

²İä³ä³òİðò äðİİäòäçè - èäòðİçİèò äè è³èóääİİ ðäèò
äðòääè.

Iṛēñ àèiàōiāō

Ààirēē àèiàō³à à³aīñēōūñ àī ē³ēōāaīī īāīōōāīōāīū.

Ðàīàī³ōēī àē ° ñīāīṗ īàēōīōēēē³-īēē òðē³īīāēē àīōēā³īōēē, ūī īōīāōēō°ōūñ *Streptomyces hygroscopicus*, à ēīāī àōēā àē àēāīā īōīōēāðēāēīāā à³, çīēðāīā, ó à³aīñēāī³ *Candida albicans*, ē in vitro, òàē ° in vivo [Ñ. Vezina et al., J. Antibiot. 28, 721 (1975); S.N. Sehgal et al., J. Antibiot. 28, 727 (1975); H.A. Baker et al., J. Antibiot. 31, 539 (1978); īàōāīō ÑØÅ 3929992; ° īàōāīō ÑØÅ 3993749]. Èð³ ōīāī, áōēī īīēāçāīī, ūī ðàīàī³ōēī ñāī īī ñīā³ īāōāīō ÑØÅ 4885171] àaī à ēīā³īāō³ ç ī³ōēāāī³ēīī [īàōāīō ÑØÅ 4401653] àīēīā³ ōīōēīōðēēīīṗ àēōēāī³ñòṗ.

³īōīñōīðāñòṗ³ àðāēōē ðàīàī³ōēīō áōēē īñēñāī³ à FASEB 3, 3411 (1989). Òàēīāē áōēī īīēāçāīī, ūī òēēēīñīðēī À ° FK-506, ³īð³ īàēōīōēēē³+ī³ īīēāēōēē, ° àðāēōēāīēē ē ³īōīñōīðāñòṗ³ çāñīāē, īōāā, àīīē īīāēōōū àēēīðēñōīāōāōēñ àē çāñīā³āaīī à³àōīðāāīṗ ðāñīñīēāīōāòò [FASEB 3, 3411 (1989); FASEB 3, 5256 (1989); R. Y. Calne et al. Lancet 1183 (1978); ° īàōāīō ÑØÅ 5100899]. R. Martel et al. [Can. J. Physiol. Pharmacol. 55,48 (1977)] īīēāçāēē, ūī ðàīàī³ōēī àðāēōēāīēē īā àēñīāðēīāīōāēūī³ē īīāāē³ àēāðā³+īāīā àīōāðāēīī³ē³òò, īā īīāāē³ ðīçñ³ īīāī ñēēāðīçò, īā īīāāē³ àāṗāāīōīīāī àððòēōò, īā īīāāē³ ðāāīāōīçāīīāī àððòēōò; ° àðāēōēāīī ³īā³áo° òāāīðāāī IgE-īīā³āīēð àīōēò³ē.

Ðàīàī³ōēī òàēīāē àðāēōēāīēē àē īðīð³ēāēōēēē àaī ē³ēōāaīī ñēñòāīīāī +àðāīīāī āīā+àēā [īàōāīō ÑØÅ 5078999], çāīāēāīī ēāāāī³à [īàōāīō ÑØÅ 5080899], ³īñōē³īīçāēāēāīīāī òōēðīāīāī à³āāāòò [īàōāīō ÑØÅ 5321009], çāðāīðṗāāīū ðē³ðē, òāēēð ē īñīð³aç [īàōāīō ÑØÅ 5286730], çāðāīðṗāāīū ēēṗ+īēēð [īàōāīō ÑØÅ 5286731], īðīē³ðāðò³ ç àēāāēīī' çīāēð ēē³ðēī ° īðīāūāīī àīōðð³ēūīç īāīēīīēē ³īñē īṗēīāēāīī ñòāēīē [īàōāīōē ÑØÅ 528871] ° 5516781], Ò-ēē³ðēīīāī ēāēēīçò/ē³īðīēē āīðīñēēð [³āðīīāēñūēā īàōāīōīā çā àēā 525960 Å1], īòāēūīēīā³+īāīā çāīāēāīī [īàōāīō ÑØÅ 5387589], çēī ē³ñīēð ēāðòēīīī [īàōāīō ÑØÅ 5206018], ēāðā³ēīā³+īēð çāīāēūīēð çāðāīðṗāāīū [īàōāīō ÑØÅ 5496832] ° āīāī³ ç [īàōāīō ÑØÅ 5561138].

42-Àð³ð ðàīàī³ōēīō ç 3-à³āðīēñē-2-(à³āðīēñēīāōēē)-2-īāōēēīðñ³īīāīṗ ēēñēīðīṗ (ÑÑ²-779) àē ° ñīāīṗ ñēēāāīēē àð³ð ðàīàī³ōēīō, ēēē, ē áōēī īīēāçāīī, àīēīā³° çīā+īēīē ³īā³áoṗ+ēīē àðāēōāīē īā īòðēēīīēē ð³ñò ē īā īīāāē ð in vitro, òàē ° in vivo. īāāðāēāīī ° çāññōīñòāāīī à³āðīēñ³àð³ð³à ðàīàī³ōēīō, à òīīò +ēñē³ ÑÑ²-779, īñēñāī³ à [īàōāīōāð ÑØÅ 5362718 ° 6277983].

ÑÑ²-779 àē àē ° òēōīñòāòē+ī³, īā à³āī³īō à³à òēōīðīēñē+īēð àēāñòēāīñòāē, ° īīāē īðēīēīēðē īòðēēīīēē ðīçāēōīē àaī à³āñòðī+ēòē ðāðēāēā īòðēēīē. Àāāēāṗòū, ūī īāðāī³çī à³ç ÑÑ²-779 àīāēīā³+īēē īāðāī³çīō à³ç ñēðīē³īòñò. ÑÑ²-779 çā¹ çó°òūñ ° òāāīð³° ēīīīēāēñ ç òēōīīēāçāòē+īēī à³ēēīī FKBP, ēēē ³īā³áo° ðāðāīō mTOR (ī³ṗāīū ðàīàī³ōēīō ó ññāāò³à, òàēīāē à³āñīēē ē FKBP 12-ðàīàī³ōēī-āññ³ēīāāīēē à³ēīē [FRAP]). ³īā³áoāāīī ē³īāçīçç àēòēāīīñò³ mTOR ³īā³áo° ò³ēēē ð à ṗē ð³ā īāðāāā+³ ñēāīāēò, à òīīò +ēñē³ òēōīē³-ñòēīōēūīāīīçç īðīē³ðāðò³ ç ēē³ðēī, ððāīñē ò³ç, īðÉÉ àā ēēð ēēṗ+īāēð à³ēē³à, ē³ ðāāðēṗṗòū ðāçò G1 ēē³ðēīīāī òēēēð, ° IL-2-³īāōēīāāīō ððāīñēðēīð³ṗ, ūī īðēāīāēòū àī ³īā³áoāāīī ðīçāēōēð ēē³ðēīīāī òēēēð à³à G1 àī S. īāðāī³çī à³ç ÑÑ²-779, ēēē à ðāçóēūòāð³ īðēāīāēòū àī àēīēòāāīī ðāçē G1-S, ° īīāēī àē īðīðēðāēīāēð ē³ēāðñūēēð çāñīā³à.

Áóēī īīēāçāīī, ūī in vitro ÑÑ²-779 ³īā³áo° çðīñòāīī àāēēēīāī +ēñēā à³ñòīēīā³+īī ð³çīñð³āīēð īòðēēīīēð ēē³ðēī. Ñāðāā īāēā³ēūð +òēēāēð àī ÑÑ²-779 áóēē çēī ē³ñī³ īòðēēīē òāīðāēūīīçç īāðāīāīçç ñēñòāīē (ÓÍÑ), ēāēēīç (Ò-ēē³ðēīīēē), ðāē ððòāāē, ðāē īāðāāī³ðòðīāīçç çāēīçē ° īāēāīīī³ ē³īçç. Àāīā ñīēóēā àēīēðāāēā ēē³ðēīō īā ðāç³ G1 ēē³ðēīīāī òēēēð.

In vivo àīñē³āēāīī īā "nude"-īēṗàð īðīāāīññòðòāāēē, ūī ÑÑ²-779 àīēīā³° àēòēāī³ñòṗ à³āīññīī ēñāīñðāīñīēāīōāò³à īòðēēī ēṗāēīē ð³çīēð à³ñòīēīā³+īēð òē³à. Çīēðāīā, àē³īē áóēē +òēēēā³ àī ÑÑ²-779 ° àāīā ñīēóēā áóēā àēòēāīṗ à īīāāē³ īðòīðñ³+īīçç àē³īē ó "nude"-īēṗāē. Ñòēīōē ð³ ēē³ðēīīçç ē³īçç àē³īāēāññīē ēṗāēīē, ³īāōēīāāīā ðāēòðīī ðīñòò (ððīāīðēòāðīēī), in vitro áóēā . īīīòīī ññòīðāñīāāīā ī³à à³ṗ ÑÑ²-779. ð³ñò ð³çīēð īòðēēī ³īāṗēðēīāīçç çāēīçē ēṗāēīē ò "nude"-īēṗāē òàēīāē ē ° īāī³° ç àāīð ē³īē ðāēð ððòāāē, in vivo, ūī àēā+āṗòūñ, òàēīāē áóā ³īā³āīāāīēē ī³à à³ṗ ÑÑ²-779.

Ààirēē àèiàō³à à³aīñēōūñ àī çāññōīñòāāīī ēīā³īāō³ē ÑÑ²-779 ° ³īā³áoðīðò àðīāòāçē ē ēīā³īīāāīā ð³ī³òāðāīāāòē+īā ē³ēòāāīī īòðēēī. Çīēðāīā, ð³ ēīā³īāō³ç àðāēòēāī³ àē ē³ēòāāīī ðāēð īēðīē, çēī ē³ñīēð īòðēēī ī' ēēð òēāīēī, ðāēð ððòāāē, īāēðīāīāīēðēīīçç īòðēēīē ēāāāī³à, ðāēð ṗēēēē īàòēē, ðāēð īàòēē, çēī ē³ñīēð īòðēēī òēāīēī àīēīāē ° ṗēç, àē³īē, īāāð³āīēē³ðēīīāī ðāēð ēāāāī³à, ðāēð īāðāāī³ðòðīāīçç çāēīçē, ðāēð ³īāṗēðēīāīçç çāēīçē, ē³īðīē, īāēāīīē, àð³āīēē³ðēīīāī ðāēð ēāāāī³à, ðāēð °+īēē³à, ðāēð òīāññòç ēēṗēē, ðāēð ñòðāāīðīāó, ðāēð ṗēðīēā, ēāēēīçò, ðāēð īāīāīāīçç ° īð īīçç ēēṗēē ° ðāēð īāā³āīīçç īāðāēīīçç ēīēāē³çāò³ç. Ààirēē àèiàō³à òàēīāē à³aīñēōūñ àī ēīā³īāō³ç ÑÑ²-779 ° ³īā³áoðīðò àðīāòāçē àē çāññōīñòāāīī ē ēīā³īīāāīçç ð³ī³òāðāī³çç àē ē³ēòāāīī īòðēēī, à ēēð àīçā àaī ÑÑ²-779, àaī ³īā³áoðīðò àðīāòāçē, àaī ōīāī ° ³īṗāī, àēēīðēññōīāóṗòūñ à ñóáóðāīāāòē+āñēēð àðāēòēāīēð àīçāð. īāðāāāēīēī ³īā³áoðīðīī àðīāòāçē ° ēāððīçīē.

Ààirēē àèiàō³à òàēīāē à³aīñēōūñ àī çāññōīñòāāīī ēīā³īāō³ē 42-Ì-(2-à³āðīēñē)àðēēðàīàī³ōēīō ° ³īā³áoðīðò àðīāòāçē ē ēīā³īīāāīçç ð³ī³òāðāī³çç īòðēēīē. īāāðāēāīī 42-Ì-(2-à³āðīēñē)àðēēðàīàī³ōēīō īñēñāī³ à [īàōāī³ ÑØÅ 5665772], ēēē īðēāāāāīēē òòò ē īīñēēāīī .

ī³à òāðī³īīī "ē³ēòāāīī ", ūī àēēīðēññōīāó°òūñ à³āīā³āīī àī àāīāī àèiàðīāó, ðīçòī³ṗòū ē³ēòāāīī ññāāð ç īòðēēīēīē çāðāīðṗāāīī ī, ṗē ðīī àāāāāīī àēāçāīīñò ññāāðā³ àðāēòēāīçç ē³ēūēññò³ ēīā³īāō³ç ÑÑ²-779 ° ³īā³áoðīðò àðīāòāçē àē īðēāðṗāīī ðīñòò īòðēēīē ó àāīāī ññāāð, īðēāðṗāīī ð³çç īòðēēīē àaī òēī+āñīāīāī īīēāāṗāīī ñòāīò ññāāð .

Òāðī³ "āāāāāīī ", ūī àēēīðēññōīāó°òūñ à³āīā³āīī àī àāīāī àèiàðīāó, à³āīññīī āāāāāīī àāīçç ēīā³īāō³ç (à òīīò +ēñē³ īāīñ+āñīāī, ðīççāēūīāī àaī īñē³āīāīāī āāāāāīī ēīīīīāīō³à àāīçç ēīā³īāō³ç), īçīā+à° àaī àāçñīñāðāāī° āāāāāīī ð³çç ēīā³īāō³ç, àaī āāāāāīī īðīē³ēā, īð³āīīāī àaī àīāēīāā īāīāī àaī īāīð ēīīīīāīō³à àāīçç ēīā³īāō³ç, ñòāīðṗṗ+īçç àðāēòēāīō ē³ēūē³ñòū àāīçç ēīā³īāō³ç à īðāāī³çī³.

Àðīāòāçā àē ° ñīāīṗ ðāðīāīò, ēēē īāðāāīð³ṗ àīāðīāāīē à āñòðīī. Åñòðīī īīāēā īāāāē³ īāðāāīðṗāāòēñ āñòðāā³ē, ç ēēī īīā¹ çāīā ī³āāēūāīā çðīñòāīī àaī īðīē³ðāðà³ āñòðīāāī-īīçēòēāīīçç ēāðòēīīē. Òāðī³ "³īā³áoðīðò àðīāòāçē",

C 2
 4
 8
 3
 U A

U A
 8
 3
 4
 8
 4
 C 2

5

10

15

30

35

45

