РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2006 112 548** (13) **A**

(51) МПК
A61K 31/4745 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: **2006112548/15, 17.09.2004**

(30) Конвенционный приоритет:
17.09.2003 US 60/503,925

(43) Дата публикации заявки: **27.10.2007 Бюл. № 30**

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу:
17.04.2006

(86) Заявка PCT:
US 2004/030806 (17.09.2004)

(87) Публикация PCT:
WO 2005/027907 (31.03.2005)

Адрес для переписки:
**129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Г.Б. Егоровой, рег.№ 513**

(71) Заявитель(и):
АЙКОС КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Автор(ы):
**КЛАРК Дарси (US),
КИГАН Кэтлин С. (US),
ПИТЕРСОН Скотт (US),
УАЙДНЕР Маргарет (US)**

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ CHK1 ДЛЯ РЕГУЛЯЦИИ ПРОЛИФЕРАЦИИ КЛЕТОК

(57) Формула изобретения

1. Способ регуляции нарушенной клеточной пролиферации, включающий в себя

a) контактирование клеточной популяции, содержащей аномально пролиферирующие клетки, по крайней мере, с одним активатором Chk1 в количестве достаточном, чтобы по существу синхронизировать остановку клеточного цикла среди указанных аномально пролиферирующих клеток в целевой фазе, и

b) при достижении указанной существенной синхронизации остановки клеточного цикла среди указанных аномально пролиферирующих клеток, контактирование указанной клеточной популяции с избирательным ингибитором Chk1 в количестве достаточном, чтобы значительно нейтрализовать упомянутую остановку клеточного цикла.

2. Способ по п.1, в котором указанный ингибитор Chk1 является спцифическим ингибитором Chk1.

3. Способ по п.1, в котором указанная клеточная популяция контактирует с активатором Chk1 в течение от приблизительно 30 мин до приблизительно 96 ч, а впоследствии контактирует с избирательным ингибитором Chk1 в течение от приблизительно 1 ч вплоть до 72 ч.

4. Способ по п.3, в котором указанная клеточная популяция контактирует с активатором Chk1 в течение от приблизительно 30 мин до приблизительно 48 ч.

5. Способ по п.1, в котором указанный активатор Chk1 индуцирует существенную синхронизацию остановки клеточного цикла в целевой фазе G1.

6. Способ по п.1, в котором указанный активатор Chk1 индуцирует существенную синхронизацию остановки клеточного цикла в целевой фазе S.

RU 2006112548 A

RU 2006112548 A

7. Способ по п.1, в котором указанный активатор Chk1 индуцирует существенную синхронизацию остановки клеточного цикла в целевой фазе G2.

8. Способ по п.1, в котором указанная клеточная популяция является ex vivo.

9. Способ по п.1, в котором указанная клеточная популяция является in vivo.

10. Способ по п.9, в котором указанная клеточная популяция представляет собой популяцию клеток человека.

11. Способ по п.1, в котором указанный активатор Chk1 представляет собой химиотерапевтическое средство.

12. Способ по п.1, в котором указанный активатор Chk1 является алкилирующим агентом.

13. Способ по п.12, в котором указанный алкилирующий агент представляет собой азотистый иприт.

14. Способ по п.13, в котором указанный азотистый иприт представляет собой мехлорэтамин, циклофосфамид, ифосфамид, мельфалан или хлорамбуцил.

15. Способ по п.1, в котором указанный активатор Chk1 является нитрозомочевиной.

16. Способ по п.15, в котором указанная нитрозомочевина представляет собой кармустин (BCNU), ломустин (CCNU) или семустин (метил-CCNU).

17. Способ по п.1, в котором указанный активатор Chk1 представляет собой этиленимин или метил-меламин.

18. Способ по п.17, в котором указанный этиленимин или указанный метил-меланин представляет собой триэтиленмеламин (TEM), триэтилен тиофосфорамид (тиотера) или гексаметилмеламин (HMM, альтретамин).

19. Способ по п.1, в котором указанный активатор Chk1 представляет собой алкилсульфонат.

20. Способ по п.19, в котором указанный алкилсульфонат представляет собой бусульфан.

21. Способ по п.1, в котором указанный активатор Chk1 представляет собой триазин.

22. Способ по п.21, в котором указанный триазин представляет собой дакарбазин (DTIC).

23. Способ по п.1, в котором указанный активатор Chk1 представляет собой антиметаболит.

24. Способ по п.23, в котором указанный антиметаболит представляет собой аналог фолиевой кислоты.

25. Способ по п.24, в котором указанный аналог фолиевой кислоты представляет собой метотрексат, триметрексат или пеметрексат (мульти-таргетированный антифолат).

26. Способ по п.23, в котором указанный антиметаболит представляет собой аналог пиримидина.

27. Способ по п.26, в котором указанный аналог пиримидина представляет собой 5-фторурацил (5-FU), фтордезоксиуридин, гемцитабин, арабинозид цитозина(AraC, цитарабин), 5-азацитидин или 2, 2'-дифтордезоксицитидин.

28. Способ по п.23, в котором указанный антиметаболит представляет собой аналог пурина.

29. Способ по п.28, в котором указанный аналог пурина представляет собой 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, азатиопурин, 2'-дезоксикоформицин (пентостатин), эритрогидроксиниладенин (EHNA), соль флударабина или 2-хлордезоксиаденозин (кладрибин, 2-CdA).

30. Способ по п.23, в котором указанный антиметаболит представляет собой ингибитор топоизомеразы I типа.

31. Способ по п.30, в котором указанный ингибитор топоизомеразы I типа представляет собой камптотецин (CPT), топотекан или иринотекан.

32. Способ по п.1, в котором указанный активатор Chk1 получают из природного продукта.

33. Способ по п.32, в котором указанный природный продукт представляет собой эпиподофилотоксин.

34. Способ по п.33, в котором указанный эпиподофилотоксин представляет собой этопозид или тенипозид.

RU 2006112548 A

RU 2006112548 A

35. Способ по п.32, в котором указанный природный продукт представляет собой алкалоид барвинка.

36. Способ по п.35, в котором указанный алкалоид барвинка представляет собой винбластин, винкристин или винорельбин.

37. Способ по п.1, в котором указанный активатор Chk1 является антибиотиком.

38. Способ по п.37, в котором указанный антибиотик представляет собой актиномицин D, доксорубицин или блеомицин.

39. Способ по п.1, в котором указанный активатор Chk1 является радиосенсибилизатором.

40. Способ по п.39, в котором указанный радиосенсибилизатор представляет собой 5-бромдезоксиуридин, 5-иоддезоксиуридин или бромдезоксицитидин.

41. Способ по п.1, в котором указанный активатор Chk1 представляет собой координационный комплекс платины.

42. Способ по п.41, в котором указанный координационный комплекс платины представляет собой цисплатин, карбоплатин или оксалиплатин.

43. Способ по п.1, в котором указанный активатор Chk1 представляет собой гидроксимочевину.

44. Способ по п.1, в котором указанный активатор Chk1 представляет собой производное метилгидразина.

45. Способ по п.44, в котором указанное производное метилгидразина представляет собой N-метилгидразин (MIH) или прокарбазин.

46. Способ по п.1, в котором указанный активатор Chk1 включает излучение.

47. Способ по п.46, в котором указанное излучение представляет собой рентгеновское излучение или ультрафиолетовое излучение.

48. Способ по п.47, в котором указанное излучение применяют вместе с радиосенсибилизатором и/или фотосенсибилизатором.

49. Способ по п.1, который дополнительно включает введение, по крайней мере, одного химиотерапевтического средства или, по крайней мере, одного радиотерапевтического средства, которое не активирует Chk1.

50. Способ по п.1, который дополнительно включает введение, по крайней мере, одного средства, снижающего побочное действие.

51. Способ по п.1, в котором указанная популяция клеток контактирует с ингибитором Chk1 после периода времени, достаточного, чтобы позволить активатору Chk1 индуцировать максимальную степень синхронизации остановки клеточного цикла в указанной популяции клеток и переход минимального количества клеток в митоз.

52. Способ по п.51, в котором синхронизированная по существу остановка клеточного цикла, достигнутая при контактировании популяции клеток с указанным активатором Chk1, включает, по крайней мере, приблизительно 50% увеличение количества аномально пролиферирующих клеток в целевой фазе для указанного активатора Chk1 по сравнению с количеством аномально пролиферирующих клеток в целевой фазе до контакта с указанным активатором Chk1.

53. Способ по п.52, в котором указанное увеличение составляет, по крайней мере, приблизительно 100%.

54. Способ по п.53, в котором указанное увеличение составляет, по крайней мере, приблизительно 200%.

55. Способ по п.54, в котором указанное увеличение составляет, по крайней мере, приблизительно 300%.

56. Способ по п.55, в котором указанное увеличение составляет, по крайней мере, приблизительно 400%.

57. Способ по п.1, в котором указанная популяция клеток контактирует с указанным активатором Chk1, по крайней мере, один обычный период дупликации аномально пролиферирующих клеток в указанной клеточной популяции.

58. Способ по п.1, в котором указанная популяция клеток контактирует с указанным активатором Chk1, по крайней мере, два обычных периода дупликации аномально пролиферирующих клеток в указанной клеточной популяции.

RU 2006112548 A

RU 2006112548 A

59. Способ по п.1, который дополнительно включает определение наличия или отсутствия существенной синхронизации остановки клеточного цикла в биологическом образце.

60. Способ по п.59, в котором биологический образец представляет собой образец жидкости или образец ткани.

61. Способ по п.1, в котором указанный ингибитор Chk1 вводят в виде множества доз.

62. Способ по п.25, в котором указанные дозировки включают введение с частотой (q4d x 4), (q3d x 4), (qd x 5), (qwk3) или (5/2/5).

63. Способ по п.1, в котором указанные аномально пролиферирующие клетки являются злокачественными.

64. Способ по п.63, в котором указанные раковые клетки включают в себя клетки из слизеподобной и круглоклеточной карциномы, локально прогрессирующих опухолей, метастатического рака, саркомы Юинга, раковых метастазов, лимфатических метастазов, плоскоклеточного рака, плоскоклеточного рака пищевода, карциномы полости рта, множественных миелом, клетки, взятые при острых лимфолейкозах, острых нелимфотических лейкозах, хронических лимфолейкозах, хронических миелолейкозах, злокачественных ретикулоэндотелиозах, из экссудативных лимфом (лимфом полостей организма), лимфом тимуса, злокачественных опухолей легкого, мелкоклеточного рака легких, кожных Т-клеточных лимфом, ходжкинской лимфомы, неходжкинской лимфомы, злокачественных опухолей коркового вещества надпочечников, АКТГ-продуцирующих опухолей, немелкоклеточного рака легких, злокачественных опухолей молочной железы, мелкоклеточных карцином, карцином протоков, злокачественных опухолей желудка, рака толстой кишки, колоректального рака, полипов, ассоциированных с колоректальными новообразованиями, рака поджелудочной железы, рака печени, злокачественных опухолей мочевого пузыря, первичных поверхностных опухолей мочевого пузыря, инвазивного переходно-клеточного рака мочевого пузыря, мышечно-инвазивных злокачественных опухолей мочевого пузыря, рака простаты, карцином яичников, первичных перитонеальных эпителиальных новообразований, карцином шейки матки, раков эндометрия матки, рака влагалища, рака вульвы, злокачественных опухолей матки и солидных опухолей в фолликуле яичника, тестикулярного рака, рака полового члена, почечно-клеточных карцином, внутренних опухолей мозга, нейробластом, астроцитом мозга, глиом, инвазиий метастатических опухолевых клеток в центральную нервную систему, остеом и остеосарком, злокачественных меланом, клеток, взятых при опухолевой прогрессии кератиноцитов кожи человека, плоскоклеточного рака, рака щитовидной железы, ретинобластом, выпотов в брюшную полость, злокачественного плеврального выпота, мезотелиом, опухолей Вильмса, злокачественных опухолей желчного пузыря, трофобластных новообразований, гемангиоперицитом, сарком Капоши или других злокачественных опухолей, которые лечат химиотерапевтическими средствами или ингибиторами белков регуляторных точек клеточного цикла.

65. Способ по п.1, в котором аномально пролиферирующие клетки являются нераковыми.

66. Способ по п.63, в котором нераковые клетки включают в себя клетки, появляющиеся при атеросклерозе, рестенозе, васкулите, нефрите, ретинопатии, заболевании почек, пролиферативных кожных нарушениях, псориазе, келоидном рубцевании, старческом кератозе, синдроме Стивенса-Джонсона, ревматоидном артрите, системной хронической болезни Стилла, остеопорозе, системной красной волчанке, гиперпролиферативных заболеваниях глаз, включая сниженный рост эпителия, пролиферативную витреоретинопатию (PVR), гемангио-пролиферативных заболеваниях, ихтиозе или папилломах.

67. Применение композиции, содержащей, по крайней мере, один ингибитор Chk1, в производстве лекарственного средства для ингибирования нарушенной пролиферации клеток.

68. Промышленное изделие, содержащее ингибитор Chk1 и этикетку, описывающую способ согласно п.1.

RU 2006112548 A

RU 2006112548 A