



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: 2005121672/15, 09.12.2003

(30) Приоритет: 09.12.2002 US 60/431,851

(43) Дата публикации заявки: 20.11.2005 Бюл. № 32

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 11.07.2005

(86) Заявка РСТ:
US 03/38993 (09.12.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/052359 (24.06.2004)Адрес для переписки:
127055, Москва, а/я 11, пат.пов.
Н.К.Попеленскому

(71) Заявитель(и):

Зе Бод оф Риджентс оф зи Юнивесити оф
Тексэс Систим (US)

(72) Автор(ы):

КАХАН Барри Д. (US),
КИРКЕН Роберт Э. (US),
КОСИНСКИЙ Шимон (US),
ПРИБ Вальдемар (US),
СТЕПКОВСКИЙ Станислав М. (US),
ФОКТ Изабела (US)

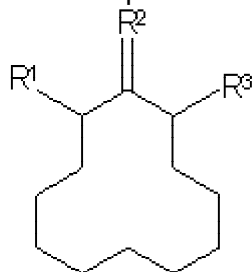
(74) Патентный поверенный:

Попеленский Николай Константинович

(54) СПОСОБ ИНГИБИРОВАНИЯ В УСЛОВИЯХ IN VITRO ФУНКЦИИ И/ИЛИ ПРОЛИФЕРАЦИИ КЛЕТКИ, ЭКСПРЕССИРУЮЩЕЙ ТИРОЗИНКИНАЗУ JANUS 3 (JAK3) (ВАРИАНТЫ), СПОСОБ ТЕСТИРОВАНИЯ СОЕДИНЕНИЙ IN VITRO В КАЧЕСТВЕ ПЕРСПЕКТИВНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ИММУНОДЕПРЕССАНТОВ И ИДЕНТИФИКАЦИИ IN VITRO НОВОГО ИММУНОДЕПРЕССИВНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА (ВАРИАНТЫ), СТЕРИОЗОМЕР И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ЕГО ОСНОВЕ, ПРИМЕНЕНИЕ ВЫШЕУКАЗАННЫХ ОБЪЕКТОВ В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВА ПОДАВЛЕНИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ КЛЕТКИ У МЛЕКОПИТАЮЩЕГО

Формула изобретения

1. Способ ингибирования в условиях in vitro функции и/или пролиферации клетки, экспрессирующей тирозинкиназу Janus 3 (Jak3), отличающийся тем, что осуществляют контактирование клетки с по меньшей мере одним соединением формулы (I),



в которой R₁ представляет собой H, =CH₂, CH₂N(CH₃)₂, CH₂SC(O)CH₃, CH₂SC₆H₅, CH₂SCH₂-(4-C₆H₄OCH₃), CH₂SC(O)C₆H₅ или CH₂N(CH₂CH₃)₂;

R₂ означает O

R₃ представляет собой CH₂N(CH₃)₂, CH₂N(CH₂CH₃)₂ или CH₂-(N-морфил), или его соль в концентрации, эффективной для селективного ингибирования активности тирозинкиназы

Janus 3.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что в указанном соединении R_1 и R_3 представляет собой $CH_2N(CH_3)_2$.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой мезостереоизомер.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что клетка имеет лимфоидную или миелоидную природу.

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанное соединение нарушает путь сигнала 3 в указанной клетке, так что происходит блокирование клеточного деления.

6. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанное по меньшей мере одно соединение при концентрации, эффективной для селективного ингибирования тирозинкиназы Janus 3, практически не ингибирует активность протеин тирозинкиназ, отличную от активности тирозинкиназы Janus 3.

7. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанная клетка является Т-клеткой, и указанное соединение ингибирует активность Jak3 по меньшей мере в 3 раза больше, чем активность киназы Jak2 в указанных Т-клетках.

8. Способ по п.1, отличающийся тем, что используют по меньшей мере одно указанное соединение, которое менее способно к ингибированию активации Jak2 и Stat5a/b пролактином (PRL) при концентрации, достаточной для ингибирования Jak3 и Stat5a/b, активированных ИЛ-2.

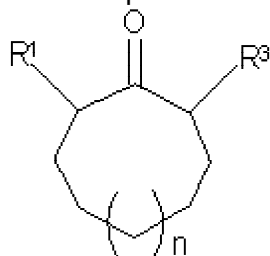
9. Способ тестирования соединений *in vitro* в качестве перспективных терапевтических иммунодепрессантов, отличающийся тем, что в культуральной среде получают популяцию покоящихся Jak3-зависимых Т-лимфоцитов, и необязательно добавляют цитокин для стимуляции их пролиферации, обрабатывают покоящиеся или стимулированные лимфоциты тестируемым соединением или его солью по п.1, культивируют лимфоциты в условиях, способствующих росту клеток, затем измеряют степень пролиферации клеток, а также, необязательно, ингибирующий эффект указанного соединения на Jak2-зависимую пролиферацию Т-лимфоцитов и его цитотоксичность, и на основании полученных значений определяют, что соединение является потенциальным иммунодепрессантом, опосредованным Т-клетками, и/или ингибитором пролиферации Т-клеток для терапевтического использования в условиях *in vivo*, если существенное ингибирование пролиферации лимфоцитов не обуславливается цитотоксичностью соединения, и не обязательно определяют, что указанное соединение является селективным ингибитором активности Jak3 по отношению Jak2, если сравнение степени ингибирования пролиферации указанных клеток и ингибирующего эффекта на Jak2-зависимую их пролиферацию показывает значительное относительное превышение первой измеряемой величины относительно второй.

10. Способ идентификации *in vitro* нового иммунодепрессивного лекарственного средства, отличающийся тем, что осуществляют тестирование исследуемого соединения на активность нарушения функции Т-клеток посредством контактирования Т-клетки, содержащей Jak3, с указанным соединением, в исследуемом интервале концентраций и определяют ингибирует ли указанное соединение активность Jak3 в одной или более концентраций в указанном интервале, сравнивают ингибирующую Jak3 активность указанного соединения с таковой у соединения по п.2, обладающего известной активностью ингибирования Jak3, и используют результаты указанного тестирования и сравнения для определения, является ли указанное исследуемое соединение кандидатным лекарственным препаратом для применения *in vivo* в качестве терапевтического иммунодепрессанта.

11. Способ по п.10, отличающийся тем, что дополнительно тестируют указанное соединение на активность ингибирования Jak2, сравнивают активности ингибирования Jak3 с активностью ингибирования Jak2, если она имеется, и используют это сравнение для идентификации тестируемого соединения как селективного ингибитора Jak3.

12. Способ ингибирования в условиях *in vitro* функции и/или пролиферации клетки, экспрессирующей тирозинкиназу Janus 3 (Jak3), отличающийся тем, что осуществляют

контактирование клетки с по меньшей мере одним соединением формулы (II),



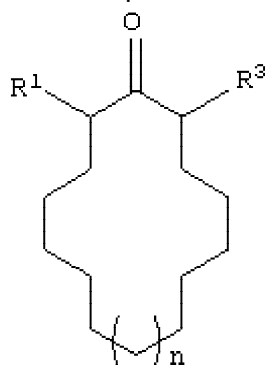
в которой n составляет 1, 2, 3, 4 или 6;

R₁ представляет собой H, CH₂ или CH₂N(CH₃)₂;

R₃ представляет собой CH₂N(CH₃)₂,

или его соль в концентрации, эффективной для селективного ингибирования активности указанной тирозинкиназы Janus 3.

13. Способ ингибирования в условиях *in vitro* функции и/или пролиферации клетки, экспрессирующей тирозинкиназу Janus 3 (Jak3), отличающийся тем, что осуществляют контактирование клетки с по меньшей мере одним соединением формулы (III),



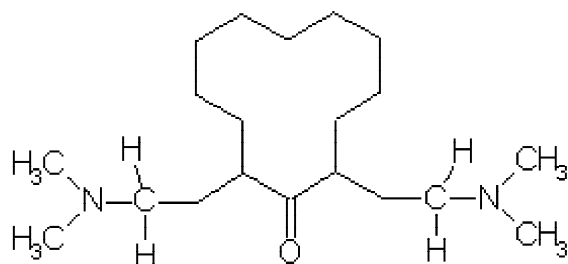
в которой n составляет 1 или 2;

R₁ представляет собой H или CH₂N(CH₃)₂;

R₃ представляет собой CH₂N(CH₃)₂,

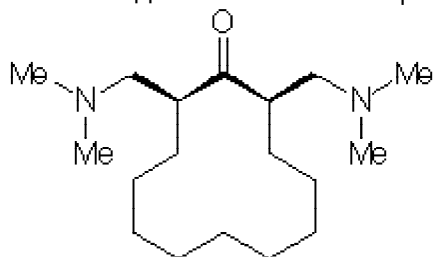
или его соль в концентрации, эффективной для селективного ингибирования активности указанной тирозинкиназы Janus 3.

14. Способ ингибирования в условиях *in vitro* функции и/или пролиферации клетки, экспрессирующей тирозинкиназу Janus 3 (Jak3), отличающийся тем, что осуществляют контактирование клетки с по меньшей мере одним соединением формулы



или его соль в концентрации, эффективной для селективного ингибирования активности указанной тирозинкиназы Janus 3.

15. Выделенное или очищенное химическое соединение, имеющее формулу



или его соль.

16. Фармацевтическая композиция, отличающаяся тем, что содержит соединение по п.15 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

17. Применение по меньшей мере одного соединения, охарактеризованного по пп.1-3 или по пп.12-15, которое нарушает сигнал 3 пути в клетке, экспрессирующей тирозинкиназу Janus 3, для получения медикамента, подавляющего нежелательную функцию клетки у млекопитающего.

18. Применение по п.17 соединения для получения медикамента, эффективного для подавления деления Т-клеток.

19. Применение по п.17 соединения для получения медикамента, предназначенного для длительного или периодического использования.

20. Применение по п.17 соединения для получения медикамента, предназначенного для подавления нежелательного иммунного ответа у млекопитающего.

21. Применение по п.20 соединения совместно с терапевтически эффективным количеством иммунодепрессанта, отличного от ингибитора Jak3.

22. Применение по п.21 соединения, в котором указанный дополнительный иммунодепрессант представляет собой циклоспорин А или FK506.

23. Применение по пп.17-20 соединения для получения медикамента, предназначенного для подавления опосредованного Т-клетками иммунного ответа на трансплантированный орган с тем, чтобы ослабить или остановить отторжения органа.

24. Применение по пп.17-20 соединения для получения медикамента, предназначенного для подавления опосредованного Т-клетками иммунного ответа на аллотрансплантат у млекопитающего-реципиента с тем, чтобы ослабить или предупредить острое отторжение аллотрансплантата.

25. Применение по пп.17-20 соединения для получения медикамента, предназначенного для подавления опосредованной Т-клетками реакции отторжения трансплантата у млекопитающего-реципиента с тем, чтобы индуцировать толерантность к трансплантации.

26. Применение по пп.17-20 соединения для получения медикамента, предназначенного для подавления опосредованного Т-клетками аутоиммунного ответа у млекопитающего, страдающего от аутоиммунного заболевания с тем, чтобы снизить или остановить аутоиммунную атаку на его нативные ткани, опосредованной зависимыми от эндогенной Jak3 Т-клетками.

27. Применение по пп.17-20 соединения для получения медикамента, предназначенного для подавления опосредованной Т-клетками реакции гиперчувствительности с тем, чтобы снизить или остановить гиперчувствительность ткани дыхательных путей у млекопитающего.

28. Применение по пп.17-20 соединения для получения медикамента, предназначенного для подавления опосредованной Т-клетками аллергической реакции с тем, чтобы снизить или остановить аллергическую реакцию у млекопитающего.

29. Применение по пп.17-20 соединения для получения медикамента, предназначенного для селективного ингибирования активности Jak3 по сравнению с активностью других киназ с тем, чтобы подавлять или блокировать пролиферацию лейкозных или лимфоидных клеток.

30. Применение по п.17 соединения, у которого нефротоксичность меньше, чем у циклоспорина А.