

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091639** (13) **A2**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2021.02.26

(22) Дата подачи заявки
2016.02.26

(51) Int. Cl. *A61K 31/44* (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
C07D 401/02 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)

(54) **ЛЕЧЕНИЕ ПАНКРЕАТИТА**

(31) **62/126,386**

(32) **2015.02.27**

(33) **US**

(62) **201791811; 2016.02.26**

(71) Заявитель:
КАЛЬЦИМЕДИКА, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Велиселеби Гонул, Стаудерманн
Кеннет, Данн Майкл, Роос Джэк (US)**

(74) Представитель:
**Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Лебедев В.В.,
Парамонова К.В., Джермакян Р.В.,
Христофоров А.А., Угрюмов В.М.,
Глухарёва А.О., Костюшенкова М.Ю.,
Лыу Т.Н. (RU)**

(57) Раскрыты композиции и способы, относящиеся к облегчению панкреатита посредством фармацевтической манипуляции с передачей сигналов с участием кальция. Такие композиции и способы можно применять для облегчения симптомов острого или хронического панкреатита или для снижения вероятности или тяжести панкреатита у человека с риском данного состояния. В соответствии с другими вариантами осуществления в данном документе раскрыты композиции и способы, относящиеся к облегчению вирусных заболеваний посредством фармацевтической манипуляции с передачей сигналов с участием кальция. В соответствии с другими вариантами осуществления в данном документе раскрыты композиции и способы, относящиеся к облегчению индуцированных Th17 заболеваний посредством фармацевтической манипуляции с передачей сигналов с участием кальция.

A2

202091639

202091639

A2

ЛЕЧЕНИЕ ПАНКРЕАТИТА

Описание

Ссылка

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/126386, поданной 27 февраля 2015 года, которая тем самым включена в данный документ во всей своей полноте посредством отсылки.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Острый панкреатит является главной причиной госпитализации больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и основным бременем расходов в Соединенных Штатах Америки. Острый панкреатит демонстрирует уровень смертности, составляющий 10-25% у тяжелых пациентов, и общий уровень смертности 3-5%. Пока еще не существует терапии, изменяющей течение заболевания, для пациентов, которые страдают от данного состояния.

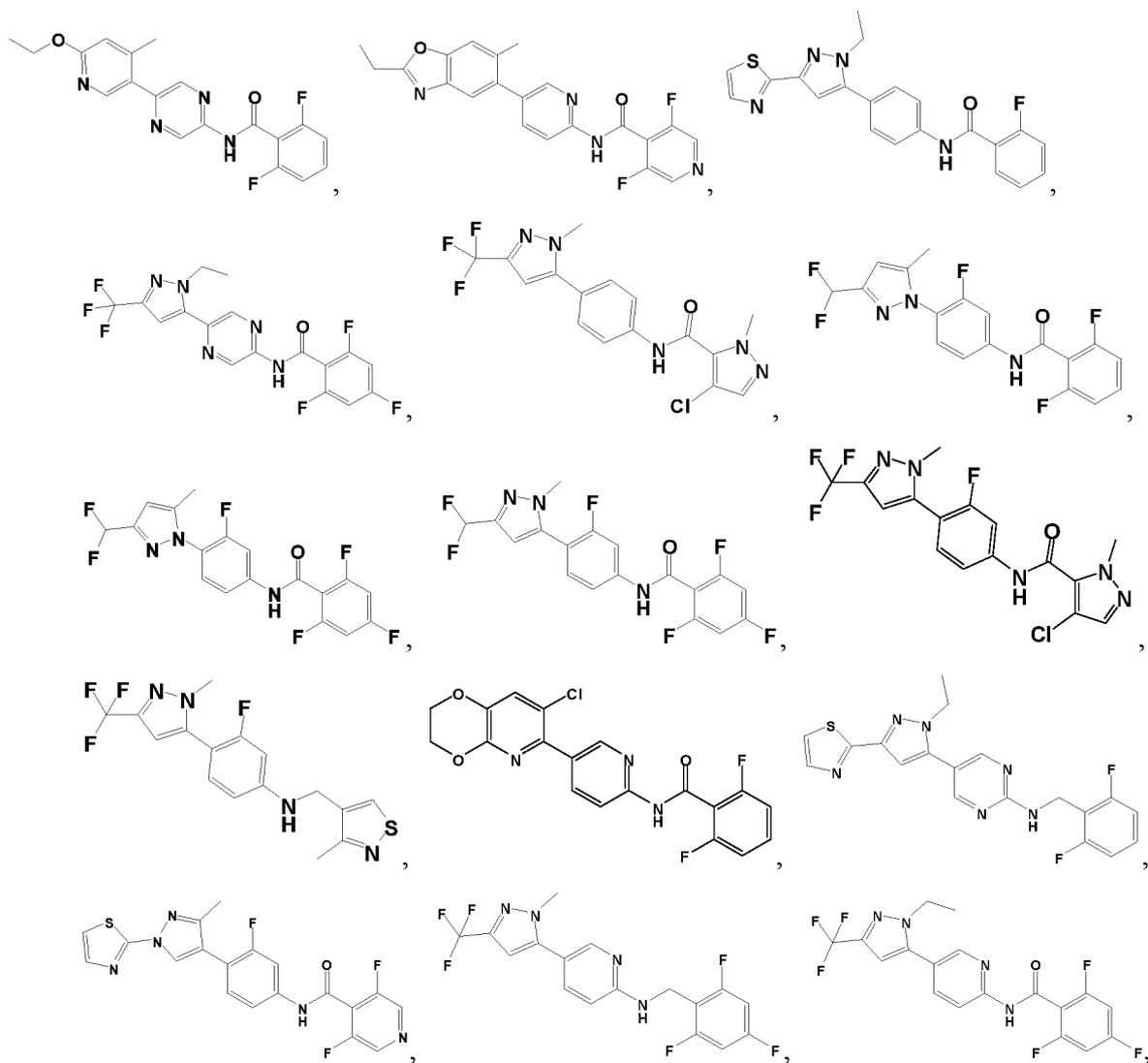
Сущность настоящего изобретения

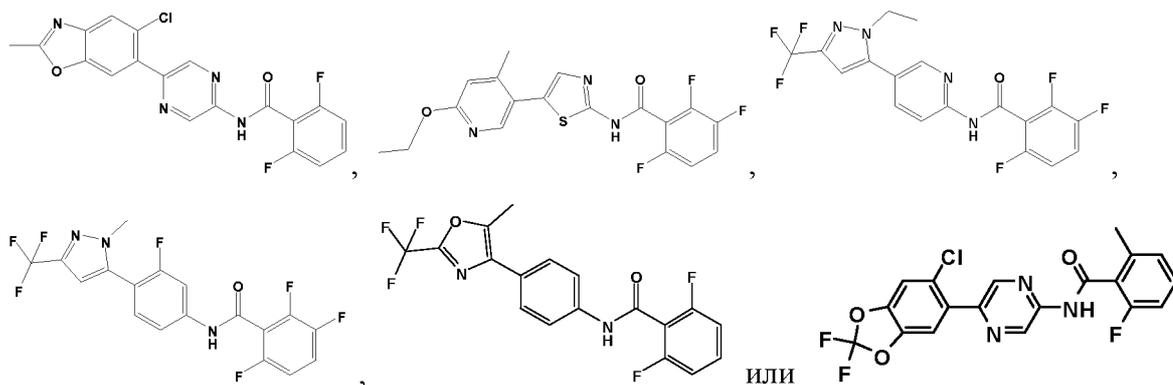
В данном документе представлены варианты осуществления, относящиеся к способам облегчения симптомов панкреатита у млекопитающего, такого как человек. В соответствии с другими вариантами осуществления в данном документе описаны способы облегчения симптомов вирусной инфекции у млекопитающего, такого как человек. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления в данном документе описаны способы облегчения симптомов индуцированного клетками Т-хелперов 17 (Th17) воспаления и аутоиммунных заболеваний.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы включают стадии идентификации человека, нуждающегося в облегчении симптомов панкреатита, и введения указанному человеку ингибитора внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция в дозе, достаточной для облегчения указанных симптомов. В соответствии с другими вариантами осуществления способы включают стадии идентификации человека, нуждающегося в облегчении симптомов вирусного заболевания, и введения указанному человеку ингибитора внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция в дозе, достаточной для облегчения указанных симптомов. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления способы включают стадии идентификации человека, нуждающегося в облегчении симптомов индуцированных Th17 заболеваний, и введения

указанному человеку ингибитора внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция в дозе, достаточной для облегчения указанных симптомов. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой ингибитор SOC канала. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой ингибитор CRAC канала. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция ингибирует канал, содержащий белок STIM1. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция ингибирует канал, содержащий белок Orai1. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция ингибирует канал, содержащий белок Orai2.

В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой соединение, имеющее структуру:





(собираательно, «соединение А»), или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват или фармацевтически приемлемое пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой соединение, имеющее структуру из группы соединения А, или состав с его наночастицами, в том числе суспензию или эмульсию наночастиц.

В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой соединение N-(5-(6-хлор-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пиразин-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамида. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой соединение N-(5-(6-хлор-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пиразин-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамида или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват или фармацевтически приемлемое пролекарство. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция выбран из числа соединений N-(5-(6-этокси-4-метилпиридин-3-ил)пиразин-2-ил)-2,6-дифторбензамида, N-(5-(2-этил-6-метилбензо[d]оксазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3,5-дифторизоникотинамида, N-(4-(1-этил-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-2-фторбензамида, N-(5-(1-этил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)пиразин-2-ил)-2,4,6-трифторбензамида, 4-хлор-1-метил-N-(4-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамид, N-(4-(3-(дифторметил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-3-фторфенил)-2,6-дифторбензамида, N-(4-(3-(дифторметил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-3-фторфенил)-2,4,6-трифторбензамида, N-(4-(3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-фторфенил)-2,4,6-трифторбензамида, 4-хлор-N-(3-фтор-4-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид, 3-фтор-4-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)-N-((3-метилизотиазол-4-ил)метил)анилина, N-(5-(7-хлор-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-6-ил)пиридин-2-ил)-2,6-дифторбензамида, N-(2,6-дифторбензил)-5-(1-этил-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин, 3,5-дифтор-N-(3-фтор-4-(3-метил-1-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-

ил)фенил)изоникотинамида, 5-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)-N-(2,4,6-трифторбензил)пиридин-2-амин, N-(5-(1-этил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)-2,4,6-трифторбензамида, N-(5-(5-хлор-2-метилбензо[d]оксазол-6-ил)пиразин-2-ил)-2,6-дифторбензамида, N-(5-(6-этокси-4-метилпиридин-3-ил)тиазол-2-ил)-2,3,6-трифторбензамида, N-(5-(1-этил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)-2,3,6-трифторбензамида, 2,3,6-трифтор-N-(3-фтор-4-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)бензамида, 2,6-дифтор-N-(4-(5-метил-2-(трифторметил)оксазол-4-ил)фенил)бензамида или N-(5-(6-хлор-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пиразин-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамида (собираетельно, «соединение А») или их фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемого сольвата или фармацевтически приемлемого пролекарства. В соответствии с некоторыми аспектами симптомы представляют собой симптомы острого панкреатита. В соответствии с некоторыми аспектами симптомы включают по меньшей мере одно из воспаления и отека поджелудочной железы, боли в верхней части живота, иррадиирующей в спину, боли в левом верхнем квадранте, иррадиирующей в спину, тошноты, рвоты, рвоты, которая усугубляется при приеме пищи, повышенной частоты сердечных сокращений, тахикардии, повышенной частоты дыхания, повышенного кровяного давления, пониженного кровяного давления, обезвоживания, болезненной чувствительности живота, лихорадки, озноба, перитонита, гемодинамической нестабильности и рефлекторного паралича кишечника. В соответствии с некоторыми аспектами симптомы представляют собой симптомы тяжелого острого панкреатита. В соответствии с некоторыми аспектами симптомы включают по меньшей мере одно из некроза поджелудочной железы и повреждения органов за пределами поджелудочной железы. В соответствии с некоторыми аспектами симптомы представляют собой симптомы хронического панкреатита. В соответствии с некоторыми аспектами симптомы включают по меньшей мере одно из стойкой боли в животе, нарушений пищеварения, нарушения всасывания жиров, боли во время приема пищи, потери массы, повышения активности амилазы в сыворотке крови, повышения активности липазы в сыворотке крови, повышения уровня воспалительного маркера CRP, нарушения продукции бикарбоната, повышенных уровней фекальной эластазы, повышенных уровней трипсиногена в сыворотке крови, кальцификации поджелудочной железы, повышенных уровней билирубина в сыворотке крови и повышенных уровней щелочной фосфатазы. В соответствии с некоторыми аспектами симптомы включают по меньшей мере одно из повышенных уровней ESR (скорость оседания эритроцитов), повышенных уровней IgG4, повышенного уровня ревматоидного фактора, присутствия антитела ANA, присутствия антитела к гладким мышцам, причем анализ любого из этих параметров может указывать

на хронический панкреатит у человека. В соответствии с некоторыми аспектами симптомы включают по меньшей мере одно из стеатореи, химического окрашивания кала Суданом или фекальной экскреции жира в количестве, составляющем 7 граммов или более, в течение 24 часового периода на рационе, содержащем 100 г жира, и присутствия фекальной эластазы в образце кала в количестве, составляющем менее 200 мкг/г. В соответствии с некоторыми аспектами симптомы включают по меньшей мере одно из боли в животе, повышенных уровней амилазы в крови, повышенных уровней липазы в крови, увеличенной поджелудочной железы, тошноты, рвоты, внутреннего кровотечения, паралича кишечника, лихорадки, желтухи, потери массы и повышенной частоты сердечных сокращений. В соответствии с некоторыми аспектами симптомы включают повышенные уровни амилазы в сыворотке крови. В соответствии с некоторыми аспектами симптомы включают повышенные уровни липазы в сыворотке крови. В соответствии с некоторыми аспектами симптомы включают результаты сканирования с помощью компьютерной томографии (СТ), свидетельствующие о некрозе. В соответствии с некоторыми аспектами симптомы включают преждевременную активацию пищеварительных ферментов. В соответствии с некоторыми аспектами преждевременная активация пищеварительных ферментов происходит в поджелудочной железе указанного человека. В соответствии с некоторыми аспектами фермент содержит трипсин.

Некоторые варианты осуществления относятся к способам предупреждения или облегчения симптома, ассоциированного с нарушением поджелудочной железы, у человека с риском нарушения поджелудочной железы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ включает стадии идентификации человека с фактором риска, ассоциированным с нарушением поджелудочной железы; и введения ингибитора внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция в дозе, достаточной для предупреждения или облегчения указанного побочного эффекта. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточного кальция представляет собой ингибитор SOC канала. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточного кальция представляет собой ингибитор CRAC канала. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой соединение, имеющее структуру из группы соединения А, или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват или фармацевтически приемлемое пролекарство. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой соединение N-(5-(6-хлор-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пиразин-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамида. В соответствии с некоторыми аспектами нарушение поджелудочной

железы включает симптом острого панкреатита. В соответствии с некоторыми аспектами нарушение поджелудочной железы включает симптом хронического панкреатита. В соответствии с некоторыми аспектами человек имеет панкреатит в результате воздействия схемы приема лекарственного средства, включающей введение по меньшей мере одного из стероида, такого как кортикостероид, преднизолон, лекарственного средства против ВИЧ (ВИЧ), диданозина, пентамидина, диуретического средства, вальпроевой кислоты, L-аспарагиназы, азатиоприна, эстрогена, статины, такого как статин, снижающий уровень холестерина, антигипергликемического средства, метформина, глиптина, такого как вилдаглиптин и ситаглиптин, атипичного антипсихотического средства, клозапина, рисперидона и оланзапина. В соответствии с некоторыми аспектами человека идентифицируют как носителя наследственной формы панкреатита. В соответствии с некоторыми аспектами человек несет мутантный аллель по меньшей мере одного из гена трипсина 1, кодирующего трипсиноген, гена SPINK1, кодирующего ингибитор трипсина, и гена регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе. В соответствии с некоторыми аспектами человек имеет панкреатит в результате того, что страдает по меньшей мере от одного из высокого уровня кальция в крови, гипотермии, воздействия эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ERCP), разделенной поджелудочной железы, врожденного порока развития поджелудочной железы, сахарного диабета 2 типа, злокачественной опухоли поджелудочной железы, камней в протоке поджелудочной железы, васкулита, воспаления малых кровеносных сосудов в поджелудочной железе, инфекции вирусом Коксаки и порфирии, такой как острая интермиттирующая порфирия и эритропоэтическая протопорфирия. В соответствии с некоторыми аспектами на состояние здоровья указанного человека оказало воздействие по меньшей мере одно из желчного камня, отравления этанолом, алкоголизма, травмы, эпидемического паротита, аутоиммунного нарушения, воздействия жала скорпиона, гиперлипидемии, гипотермии, гиперпаратиреоза и эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, азатиоприна и вальпроевой кислоты. В соответствии с некоторыми аспектами на состояние здоровья указанного человека оказало воздействие по меньшей мере одно из вируса Коксаки, цитомегаловируса, вируса гепатита В, вируса простого герпеса, эпидемического паротита, вируса ветряной оспы, бактерии из рода *Legionella*, бактерии из рода *Leptospira*, бактерии из рода *Mycoplasma*, бактерии из рода *Salmonella*, грибка из рода *Aspergillus*, паразита из рода *Ascaris*, клетки криптоспоридии и клетки токсоплазмы.

Некоторые варианты осуществления относятся к способам предупреждения или облегчения симптома, ассоциированного с вирусным заболеванием, у человека с риском

вирусного заболевания. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ включает стадии идентификации человека с фактором риска, ассоциированным с вирусным заболеванием; и введения ингибитора внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция в дозе, достаточной для предупреждения или облегчения указанного побочного эффекта. Некоторые варианты осуществления относятся к композиции для применения в облегчении симптомов вирусного заболевания у человека, включающего стадии идентификации человека, нуждающегося в облегчении симптомов вирусного заболевания, и введения указанному человеку ингибитора внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция в дозе, достаточной для облегчения указанных симптомов. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой ингибитор CRAC канала. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция ингибирует канал, содержащий белок STIM1. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция ингибирует канал, содержащий белок Orai1. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция ингибирует канал, содержащий белок Orai2. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой соединение, имеющее структуру из группы соединения А, или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват или фармацевтически приемлемое пролекарство. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой соединение N-(5-(6-хлор-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пирозин-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамида. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой соединение N-(5-(6-хлор-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пирозин-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамида или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват или фармацевтически приемлемое пролекарство. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция блокирует развитие вирусного заболевания. В соответствии с некоторыми аспектами вирусное заболевание представляет собой вирус геморрагической лихорадки. В соответствии с дополнительными аспектами вирус геморрагической лихорадки представляет собой аренавирус, филовирус, буньявирус, флавивирус, рабдовирус или их комбинацию. В соответствии с другими дополнительными аспектами вирус геморрагической лихорадки представляет собой вирус Эбола, вирус Марбург, вирус Ласса, вирус Хунин, ротавирус, вирус Западного Нила, вирус Зика, вирус Коксаки, вирус гепатита В, вирус Эпштейна-Барр, вирус денге или вирус Рифт-

Валли. В соответствии с некоторыми аспектами симптомы представляют собой лихорадку или геморрагический диатез. В соответствии с дополнительными аспектами симптомы вирусного заболевания представляют собой по меньшей мере одно из прилива крови к лицу, прилива крови к груди, петехий, капиллярной утечки, кровотечения, опухания, отека, пониженного кровяного давления, шока, дискомфорта, мышечной боли, головной боли, рвоты, диареи или их комбинаций.

Некоторые варианты осуществления относятся к способам предупреждения или облегчения симптома, ассоциированного с индуцированным Th17 заболеванием у человека с риском индуцированного Th17 заболевания. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ включает стадии идентификации человека с фактором риска, ассоциированным с индуцированным Th17 заболеванием; и введения ингибитора внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция в дозе, достаточной для предупреждения или облегчения указанного побочного эффекта. Некоторые варианты осуществления относятся к композиции для применения в облегчении симптомов индуцированного Th17 заболевания у человека, включающего стадии идентификации человека, нуждающегося в облегчении симптомов панкреатита, и введения указанному человеку ингибитора внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция в дозе, достаточной для облегчения указанных симптомов. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой ингибитор CRAC канала. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция ингибирует канал, содержащий белок STIM1. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция ингибирует канал, содержащий белок Orai1. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция ингибирует канал, содержащий белок Orai2. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой соединение, имеющее структуру из группы соединения А, или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват или фармацевтически приемлемое пролекарство. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой соединение N-(5-(6-хлор-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пиразин-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамида. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой соединение N-(5-(6-хлор-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пиразин-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамида или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват или

фармацевтически приемлемое пролекарство. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция блокирует дифференцировку Th17 клеток. В соответствии с некоторыми аспектами индуцированное Th17 заболевание представляет собой хроническое воспалительное заболевание. В соответствии с дополнительными аспектами хроническое воспалительное заболевание представляет собой аллергический ринит, периодонтит, атеросклероз, ревматоидный артрит или злокачественную опухоль. В соответствии с другими аспектами индуцированное Th17 заболевание представляет собой аутоиммунное заболевание. В соответствии с дополнительными аспектами аутоиммунное заболевание представляет собой ревматоидный артрит, волчанку, целиакию, псориаз, синдром Шегрена, ревматическую полимиалгию, рассеянный склероз, анкилозирующий спондилит, диабет 1 типа, очаговую алопецию, васкулит или височный артериит. В соответствии с некоторыми аспектами симптомы индуцированных Th17 заболеваний представляют собой по меньшей мере одно из локального покраснения, опухания, жара, боли, скованности, лихорадки, озноба, усталости, головной боли или потери аппетита. В соответствии с некоторыми аспектами симптомы возникают в организме человека, содержащем торс, руки, кисти рук, пальцы, ноги, стопы, пальцы ног, голову, шею, кости, суставы, горло, пазухи, глаза или их комбинации.

Некоторые варианты осуществления относятся к композиции, содержащей ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция и по меньшей мере одно лекарственное средство, ассоциированное с отрицательным воздействием на активность поджелудочной железы. В соответствии с некоторыми аспектами лекарственное средство выбрано из перечня, состоящего из: стероида, такого как кортикостероид, преднизолон, лекарственного средства против HIV (ВИЧ), диданозина, пентамидина, диуретического средства, вальпроевой кислоты, L-аспарагиназы, азатиоприна, эстрогена, статина, такого как статины, снижающий уровень холестерина, антигипергликемического средства, метформина, глиптина, такого как вилдаглиптин и ситаглиптин, атипичного антипсихотического средства, клозапина, рисперидона, и оланзапина, азатиоприна, и вальпроевой кислоты. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой ингибитор SOC. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой ингибитор CRAC. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой соединение, имеющее структуру из группы соединения А, или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват или фармацевтически

приемлемое пролекарство. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой соединение N-(5-(6-хлор-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пиразин-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамида.

В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой соединение N-(5-(6-хлор-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пиразин-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамида или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват или фармацевтически приемлемое пролекарство.

Некоторые аспекты относятся к схеме дозирования, включающей введение человеку лекарственного средства, ассоциированного с отрицательным воздействием на активность поджелудочной железы, и введение ингибитора внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция. В соответствии с некоторыми аспектами лекарственное средство выбрано из перечня, состоящего из стероида, такого как кортикостероид, преднизолон, лекарственного средства против HIV (ВИЧ), диданозина, пентамидина, диуретического средства, вальпроевой кислоты, L-аспарагиназы, азатиоприна, эстрогена, статина, такого как статин, снижающий уровень холестерина, антигипергликемического средства, метформина, глиптина, такого как вилдаглиптин и ситаглиптин, атипичного антипсихотического средства, клозапина, рисперидона, и оланзапина, азатиоприна, и вальпроевой кислоты. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой ингибитор SOC. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой ингибитор CRAC. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой соединение, имеющее структуру из группы соединения А, или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват или фармацевтически приемлемое пролекарство. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой соединение N-(5-(6-хлор-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пиразин-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамида. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой соединение N-(5-(6-хлор-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пиразин-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамида или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват или фармацевтически приемлемое пролекарство.

Некоторые варианты осуществления относятся к композиции для применения в облегчении симптомов панкреатита у человека, включающему стадии идентификации

человека, нуждающегося в облегчении симптомов панкреатита, и введения указанному человеку ингибитора внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция в дозе, достаточной для облегчения указанных симптомов. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой ингибитор SOC канала. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой ингибитор CRAC канала. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция ингибирует канал, содержащий белок STIM1. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция ингибирует канал, содержащий белок Orai1. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция ингибирует канал, содержащий белок Orai2. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой соединение, имеющее структуру из группы соединения А, или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват или фармацевтически приемлемое пролекарство. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой соединение N-(5-(6-хлор-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пиразин-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамида. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой соединение N-(5-(6-хлор-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пиразин-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамида или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват или фармацевтически приемлемое пролекарство. В соответствии с некоторыми аспектами композиция дополнительно содержит болеутоляющий лекарственный препарат. В соответствии с некоторыми аспектами болеутоляющий лекарственный препарат содержит опиат. В соответствии с некоторыми аспектами болеутоляющий лекарственный препарат содержит морфин. В соответствии с некоторыми аспектами симптомы представляют собой симптомы острого панкреатита. В соответствии с некоторыми аспектами симптомы включают по меньшей мере одно из воспаления и отека поджелудочной железы, боли в верхней части живота, иррадиирующей в спину, боли в левом верхнем квадранте, иррадиирующей в спину, тошноты, рвоты, рвоты, которая усугубляется при приеме пищи, повышенной частоты сердечных сокращений, тахикардии, повышенной частоты дыхания, повышенного кровяного давления, пониженного кровяного давления, обезвоживания, болезненной чувствительности живота, лихорадки, озноба, перитонита, гемодинамической нестабильности и рефлекторного паралича кишечника. В соответствии с некоторыми

аспектами симптомы представляют собой симптомы тяжелого панкреатита. В соответствии с некоторыми аспектами симптомы включают по меньшей мере одно из некроза поджелудочной железы и повреждения органов за пределами поджелудочной железы. В соответствии с некоторыми аспектами симптомы представляют собой симптомы хронического панкреатита. В соответствии с некоторыми аспектами симптомы включают по меньшей мере одно из стойкой боли в животе, нарушений пищеварения, нарушения всасывания жиров, боли во время приема пищи, потери массы, повышения активности амилазы в сыворотке крови, повышения активности липазы в сыворотке крови, повышения уровня воспалительного маркера CRP, нарушения продукции бикарбоната, повышенных уровней фекальной эластазы, повышенных уровней трипсиногена в сыворотке крови, кальцификации поджелудочной железы, повышенных уровней билирубина в сыворотке крови и повышенных уровней щелочной фосфатазы. В соответствии с некоторыми аспектами симптомы включают по меньшей мере одно из повышенных уровней ESR, повышенных уровней IgG4, повышенного уровня ревматоидного фактора, присутствия антитела ANA, присутствия антитела к гладким мышцам, причем анализ любого из этих параметров может указывать на хронический панкреатит у человека. В соответствии с некоторыми аспектами симптомы включают по меньшей мере одно из стеатореи, химического окрашивания кала Суданом или фекальной экскреции жира в количестве, составляющем 7 граммов или более, в течение 24 часового периода на рационе, содержащем 100 г жира, и присутствия фекальной эластазы в образце кала в количестве, составляющем менее 200 мкг/г. В соответствии с некоторыми аспектами симптомы включают по меньшей мере одно из боли в животе, повышенных уровней амилазы в крови, повышенных уровней липазы в крови, увеличенной поджелудочной железы, тошноты, рвоты, внутреннего кровотечения, паралича кишечника, лихорадки, желтухи, потери массы и повышенной частоты сердечных сокращений. В соответствии с некоторыми аспектами симптомы включают преждевременную активацию пищеварительных ферментов. В соответствии с некоторыми аспектами преждевременная активация пищеварительных ферментов происходит в поджелудочной железе указанного человека. В соответствии с некоторыми аспектами фермент содержит трипсин.

Некоторые аспекты относятся к композиции для применения в предупреждении или облегчении симптома, ассоциированного с нарушением поджелудочной железы, у человека с риском нарушения поджелудочной железы, включающего стадии идентификации человека с фактором риска, ассоциированным с нарушением поджелудочной железы; и введения ингибитора внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция в дозе, достаточной для предупреждения или облегчения указанного побочного эффекта. В

соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточного кальция представляет собой ингибитор SOC канала. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточного кальция представляет собой ингибитор CRAC канала. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой соединение, имеющее структуру из группы соединения А, или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват или фармацевтически приемлемое пролекарство. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой соединение *N*-(5-(6-хлор-2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)пиразин-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамида. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой соединение *N*-(5-(6-хлор-2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)пиразин-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамида или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват или фармацевтически приемлемое пролекарство. В соответствии с некоторыми аспектами нарушение поджелудочной железы включает симптом острого панкреатита. В соответствии с некоторыми аспектами нарушение поджелудочной железы включает симптом хронического панкреатита. В соответствии с некоторыми аспектами человек подвергается воздействию схемы приема лекарственного средства, включающей введение по меньшей мере одного из стероида, такого как кортикостероид, преднизолон, лекарственного средства против HIV (ВИЧ), диданозина, пентамидина, диуретического средства, вальпроевой кислоты, L-аспарагиназы, азатиоприна, эстрогена, статина, такого как статин, снижающий уровень холестерина, антигипергликемического средства, метформина, глиптина, такого как вилдаглиптин и ситаглиптин, атипичного антипсихотического средства, клозапина, рисперидона и оланзапина. В соответствии с некоторыми аспектами человека идентифицируют как носителя наследственной формы панкреатита. В соответствии с некоторыми аспектами человек несет мутантный аллель по меньшей мере одного из гена трипсина 1, кодирующего трипсиноген, гена SPINK1, кодирующего ингибитор трипсина, и гена регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе. В соответствии с некоторыми аспектами человек страдал по меньшей мере от одного из высокого уровня кальция в крови, гипотермии, воздействия эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ERCP), разделенной поджелудочной железы, врожденного порока развития поджелудочной железы, сахарного диабета 2 типа, злокачественной опухоли поджелудочной железы, камней в протоке поджелудочной железы, васкулита, воспаления малых кровеносных сосудов в поджелудочной железе, инфекции вирусом Коксаки и порфирии, такой как острая интермиттирующая порфирия и

эритропоэтическая протопорфирия. В соответствии с некоторыми аспектами на состояние здоровья указанного человека оказало воздействие по меньшей мере одно из желчного камня, отравления этанолом, алкоголизма, травмы, эпидемического паротита, аутоиммунного нарушения, воздействия жала скорпиона, гиперлипидемии, гипотермии, гиперпаратиреоза и эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, азатиоприна и вальпроевой кислоты. В соответствии с некоторыми аспектами на состояние здоровья указанного человека оказало воздействие по меньшей мере одно из цитомегаловируса, вируса гепатита В, вируса простого герпеса, эпидемического паротита, вируса ветряной оспы, бактерии из рода *Legionella*, бактерии из рода *Leptospira*, бактерии из рода *Mycoplasma*, бактерии из рода *Salmonella*, грибка из рода *Aspergillus*, паразита из рода *Ascaris*, клетку криптоспоридии и клетку токсоплазмы.

Включение посредством ссылки

Все публикации патенты и патентные заявки, упоминаемые в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки в той же мере, как если бы было указано, что каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка была специально и отдельно включена посредством ссылки.

В частности, РСТ публикация международной заявки № WO 2011/139489 A2, опубликованная 10 ноября 2011 года, тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте; РСТ публикация международной заявки № WO 2009/035818, опубликованная 19 марта 2009 года, тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте; РСТ публикация международной заявки № WO 2010/025295, опубликованная 17 июня 2010 года, тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте; РСТ публикация международной заявки № WO 2010/027875, опубликованная 10 июня 2010 года, тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте; РСТ публикация международной заявки № WO 2011/034962, опубликованная 28 июля 2011 года, тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте; РСТ публикация международной заявки № WO 2011/139489, опубликованная 26 января 2012 года, тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте; РСТ публикация международной заявки № WO 2011/139765 опубликованная 8 марта 2012 года, тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте; РСТ публикация международной заявки № WO 2012/027710, опубликованная 18 мая 2012 года, тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте; РСТ публикация международной заявки № WO 2012/170931, опубликованная 21 февраля 2013 года, тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте; РСТ публикация международной заявки № WO 2012/170951,

опубликованная 25 апреля 2013 года, тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте; РСТ публикация международной заявки № WO 2013/059666, опубликованная 25 апреля 2013 года, тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте; РСТ публикация международной заявки № WO 2013/059677, опубликованная 25 апреля 2013 года, тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте; РСТ публикация международной заявки № WO 2014/043715, опубликованная 20 марта 2014 года, тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте; и РСТ публикация международной заявки № WO 2014/059333, опубликованная 17 апреля 2014 года, тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте.

Краткое описание чертежей

Новые признаки настоящего изобретения изложены с характерными деталями в пунктах прилагаемой формулы изобретения. Лучшее понимание признаков и преимуществ настоящего изобретения будет достигаться с учетом следующего подробного описания, в котором изложены иллюстративные варианты осуществления, в которых используются принципы настоящего изобретения, и прилагаемых чертежей, в которых:

на фиг. 1А показан некроз мышечных ацинарных клеток после обработки TLCS;

на фиг. 1В показан некроз человеческих ацинарных клеток после обработки TLCS;

на фиг. 2А показаны результаты гистопатологической оценки индуцированного церулеином острого панкреатита;

на фиг. 2В показаны результаты гистопатологической оценки индуцированного TLCS острого панкреатита;

на фиг. 2С результаты гистопатологической оценки индуцированного FAEE острого панкреатита;

на фиг. 3А показано определение IC_{50} для *N*-(5-(6-хлор-2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)пиразин-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамида («соединения I»);

на фиг. 3В показано определение IC_{50} для 2,6-дифтор-*N*-(1-(4-гидрокси-2-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-3-ил)бензамида («GSK-7975A»);

на фиг. 4А показано поглощение кальция в отсутствие ингибитора CRAC;

на фиг. 4В показано поглощение кальция в присутствии ингибитора CRAC;

на фиг. 5А показан вход кальция в присутствии ингибитора CRAC, соединения I;

на фиг. 5В показан вход кальция в присутствии ингибитора CRAC, GSK-7975A;

на фиг. 6А показан вход кальция в отсутствие ингибитора CRAC;

на фиг. 6B показаны относительные величины входа кальция в присутствии ингибиторов CRAC, соединения I и GSK-7975A, по сравнению с контролем;

на фиг. 7 показаны значения IC_{50} для соединения I в отношении ряда цитокинов;

на фиг. 8A показаны результаты гистопатологической оценки с рядом концентраций соединения I;

на фиг. 8B показаны концентрации соединения I в поджелудочной железе в зависимости от дозы;

на фиг. 9A показаны уровни амилазы в сыворотке крови у мышей без индукции (нормальных) и у мышей, у которых индуцировали острый панкреатит, в присутствии и в отсутствие ингибитора CRAC;

на фиг. 9B показаны уровни липазы в сыворотке крови у мышей без индукции (нормальных) и у мышей, у которых индуцировали острый панкреатит, в присутствии и в отсутствие ингибитора CRAC;

на фиг. 10 показаны результаты гистопатологической оценки мышей, получивших терапевтическую и профилактическую обработку после индукции острого панкреатита;

на фиг. 11 показаны уровни индуцированного TLCs кальция;

на фиг. 12 показаны уровни высвобождения амилазы ацинарными клетками.

Подробное описание настоящего изобретения

Способы и композиции, раскрытые в данном документе, применяют для модуляции уровня внутриклеточного кальция с целью облегчения или предупреждения симптомов панкреатита. В соответствии с некоторыми аспектами панкреатит представляет собой острый панкреатит. В соответствии с некоторыми аспектами панкреатит представляет собой хронический панкреатит. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы и композиции, раскрытые в данном документе, применяют для модуляции уровня внутриклеточного кальция с целью облегчения или предупреждения симптомов вирусного заболевания. В соответствии с некоторыми аспектами вирусное заболевание представляет собой вирус геморрагической лихорадки. В соответствии с некоторыми аспектами вирус геморрагической лихорадки представляет собой аренавирус, филовирус, буньявирус, флавивирус, рабдовирус или их комбинацию. В качестве неограничивающих примеров, вирусы геморрагической лихорадки включают в себя вирус Эбола, вирус Марбург, вирус Ласса, вирус Хунин, ротавирус, вирус Западного Нила, вирус Зика, вирус Коксаки, вирус гепатита В, вирус Эпштейна-Барр и т.д. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления способы и композиции, раскрытые в данном документе, применяют для модуляции уровня внутриклеточного кальция с целью облегчения или предупреждения

симптомов индуцированных Th17 заболеваний. В соответствии с некоторыми аспектами индуцированное Th17 заболевание представляет собой воспалительное заболевание. В соответствии с дополнительными аспектами индуцированное Th17 заболевание представляет собой аутоиммунное нарушение. В соответствии с некоторыми аспектами соединения, представленные в данном документе, модулируют активность SOC канала. В соответствии с некоторыми аспектами способы и соединения, представленные в данном документе, модулируют активность CRAC канала. В соответствии с еще одним аспектом соединения, представленные в данном документе, модулируют активность белка STIM. В соответствии с еще одним аспектом способы и соединения, представленные в данном документе, модулируют активность белка Orai. В соответствии с еще одним аспектом способы и соединения, представленные в данном документе, модулируют функциональные взаимодействия белков STIM с белками Orai. В соответствии с еще одним аспектом способы и соединения, представленные в данном документе, снижают число функциональных SOC каналов. В соответствии с еще одним аспектом способы и соединения, представленные в данном документе, снижают число функциональных CRAC каналов. В соответствии с некоторыми аспектами способы и соединения, описанные в данном документе, представляют собой блокаторы SOC каналов. В соответствии с некоторыми аспектами способы и соединения, описанные в данном документе, представляют собой блокаторы CRAC каналов или модуляторы CRAC каналов.

Кальций играет жизненно важную роль в функционировании и выживании клетки. Например, кальций является ключевым элементом в передаче сигналов в клетки и внутри них. Клеточные реакции на факторы роста, нейромедиаторы, гормоны и ряд других сигнальных молекул инициируются посредством кальций-зависимых процессов.

Практически все типы клеток так или иначе зависят от генерирования сигналов с участием цитоплазматического Ca^{2+} для регуляции функционирования клетки или для запуска специфических реакций. Сигналы с участием цитозольного Ca^{2+} контролируют широкий спектр клеточных функций, варьирующих от кратковременных реакций, таких как сокращение и секреция, до более длительной регуляции клеточного роста и пролиферации. Обычно эти сигналы включают некую комбинацию высвобождения Ca^{2+} из внутриклеточных депо, таких как эндоплазматический ретикулум (ER), и притока Ca^{2+} через плазматическую мембрану. В одном примере активация клетки начинается со связывания агониста с рецептором на поверхности мембраны, который связан с фосфолипазой C (PLC) посредством механизма с участием G-белка. Активация PLC приводит к продуцированию инозитол-1,4,5-трифосфата (IP_3), который, в свою очередь,

активирует IP_3 рецептор, вызывая высвобождение Ca^{2+} из ER. Уменьшение количества Ca^{2+} в ER затем сигнализирует для активации депо-управляемых кальциевых каналов (SOC).

Депо-управляемый (SOC) приток кальция представляет собой процесс в клеточной физиологии, которым контролируются такие разнообразные функции, как, без ограничения, пополнение внутриклеточных депо Ca^{2+} (Putney et al. Cell, 75, 199-201, 1993), активация ферментативной активности (Fagan et al., J. Biol. Chem. 275:26530-26537, 2000), транскрипция гена (Lewis, Annu. Rev. Immunol. 19:497-521, 2001), клеточная пролиферация (Nunez et al., J. Physiol. 571.1, 57-73, 2006) и высвобождение цитокинов (Winslow et al., Curr. Opin. Immunol. 15:299-307, 2003). В некоторых клетках, не чувствительных к возбуждению, например, клетках крови, иммунных клетках, гемопоэтических клетках, Т-лимфоцитах и тучных клетках, ацинарных клетках поджелудочной железы (ПАС), клетках эпителия и протоков других желез (например, слюнных желез), эндотелиальных клетках и эндотелиальных клетках-предшественниках, SOC приток происходит с помощью активируемых высвобождением кальция кальциевых каналов (CRAC), типа SOC канала.

Механизм притока кальция назвали депо-управляемым входом кальция (SOCE). Белки стромальных взаимодействующих молекул (STIM) являются необходимым компонентом для функционирования SOC канала, причем они служат в качестве сенсоров для выявления истощения кальция во внутриклеточных депо и для активации SOC каналов.

Гомеостаз кальция

Клеточный гомеостаз кальция является результатом суммирования воздействий регуляторных систем, вовлеченных в контроль уровней внутриклеточного кальция и его передвижений. Клеточный гомеостаз кальция достигается, по меньшей мере отчасти, посредством связывания кальция и посредством перемещения кальция в клетку и из клетки через плазматическую мембрану и внутри клетки посредством передвижения кальция через мембраны внутриклеточных органелл, в том числе, например, эндоплазматического ретикулума, саркоплазматического ретикулума, митохондрий и органелл, участвующих в эндоцитозе, в том числе эндосом и лизосом.

Перемещение кальция через клеточные мембраны осуществляется с помощью специализированных белков. Например, кальций из внеклеточного пространства может входить в клетку через различные кальциевые каналы и натрий/кальциевый обменник, и он активно вытесняется из клетки с помощью кальциевых насосов и натрий/кальциевых обменников. Кальций также может высвобождаться из внутренних депо посредством рецепторов инозитолтрифосфата или рианодиновых рецепторов, и он может поглощаться этими органеллами с помощью кальциевых насосов.

Кальций может входить в клетки с помощью любого из нескольких общих классов каналов, в том числе, без ограничения, потенциал-управляемых кальциевых каналов (VOC), депо-управляемых кальциевых каналов (SOC) и натрий/кальциевых обменников, работающих в обратную сторону. VOC каналы активируются деполяризацией мембраны и обнаруживаются в восприимчивых к возбуждению клетках, подобных нервным и мышечным, и они в большинстве своем не обнаруживаются в клетках, невосприимчивых к возбуждению. В некоторых условиях Ca^{2+} может входить в клетки через Na^+-Ca^{2+} обменники, работающие в обратную сторону.

Эндоцитоз представляет другой процесс, с помощью которого клетки могут поглощать кальций из внеклеточной среды посредством эндосом. Кроме того, некоторые клетки, например, экзокринные клетки, могут высвобождать кальций посредством экзоцитоза.

Концентрация кальция в цитозоле четко регулируется, причем уровни в состоянии покоя обычно оцениваются как составляющие примерно 0,1 мкМ в клетках млекопитающих, в то время как концентрация внеклеточного кальция, как правило, составляет приблизительно 2 мМ. Эта четкая регуляция способствует передаче сигналов в клетки и внутри клеток посредством временного потока кальция через плазматическую мембрану и мембраны внутриклеточных органелл. В клетках существует множество систем для внутриклеточного транспорта кальция и буферных систем, которые служат для формирования сигналов с участием внутриклеточного кальция и поддержания низкой концентрации цитоплазматического кальция в состоянии покоя. В клетках в состоянии покоя главными компонентами, вовлеченными в поддержание базальных уровней кальция, являются кальциевые насосы и пути утечки как в эндоплазматическом ретикулуме, так и в плазматической мембране. Нарушение уровней кальция в цитозоле в состоянии покоя будет воздействовать на передачу кальций-зависимых сигналов и будет являться источником дефектов в ряде клеточных процессов. Например, в клеточной пролиферации задействована длительная последовательность передачи сигнала с участием кальция. Другие клеточные процессы, в которых задействована передача сигнала с участием кальция, включают в себя, без ограничения, секрецию, передачу сигнала с участием транскрипционных факторов и оплодотворение.

Рецепторы на поверхности клетки, которые активируют фосфолипазу C (PLC), создают цитозольные сигналы с участием Ca^{2+} из внутри- и внеклеточных источников. Первоначальное временное повышение $[Ca^{2+}]_i$ (концентрация внутриклеточного кальция) является результатом высвобождения Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума (ER), которое запускается продуктом PLC, инозитол-1,4,5-трифосфатом (IP_3), открывающим IP_3

рецепторы в ER (Streb et al. *Nature*, 306, 67-69, 1983). Затем следуют дальнейшая фаза длительного входа Ca^{2+} через плазматическую мембрану посредством специализированных депо-управляемых кальциевых каналов (SOC) (в случае клеток, не восприимчивых к возбуждению, подобных иммунным PAC клеткам, SOC каналы представляют собой активируемые высвобождением кальция кальциевые каналы (CRAC)) в плазматической мембране. Депо-управляемый вход Ca^{2+} (SOCE) представляет собой процесс, при котором само опустошение депо Ca^{2+} активирует Ca^{2+} каналы в плазматической мембране, чтобы помочь пополнению депо (Putney, *Cell Calcium*, 7, 1-12, 1986; Parekh et al., *Physiol. Rev.* 757-810; 2005). SOCE не только просто обеспечивает Ca^{2+} для пополнения депо, но и сам может генерировать длительные сигналы с участием Ca^{2+} , которые контролируют такие необходимые функции, как экспрессия генов, клеточный метаболизм и экзоцитоз (Parekh and Putney, *Physiol. Rev.* 85, 757-810 (2005)).

В лимфоцитах и тучных клетках активация антигеном или Fc-рецепторами, соответственно, вызывает высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных депо, что, в свою очередь, приводит к притоку Ca^{2+} через CRAC каналы в плазматической мембране. Последующее повышение количества внутриклеточного Ca^{2+} активирует кальциневрин, фосфатазу, которая регулирует транскрипционный фактор NFAT. В клетках в состоянии покоя NFAT является фосфорилированным и находится в цитоплазме, но когда он дефосфорилируется кальциневром, NFAT перемещается в ядро и активирует различные генетические программы в зависимости от условий стимуляции и типа клетки. В ответ на инфекции и в ходе реакции отторжения трансплантата NFAT работает вместе с транскрипционным фактором AP-1 (Fos-Jun) в ядре «эффektorных» Т-клеток, тем самым транс-активируя гены цитокинов, гены, которые регулируют пролиферацию Т-клеток, и другие гены, которые управляют активной иммунной реакцией (Rao et al., *Annu Rev Immunol.*, 1997;15:707-47). В отличие от этого, в Т-клетках, распознающих аутоантигены, NFAT активируется в отсутствие AP-1 и активирует транскрипционную программу, известную как «иммунологическая толерантность», которая подавляет аутоиммунные реакции (Macian et al., *Transcriptional mechanisms underlying lymphocyte tolerance. Cell.* 2002 Jun 14;109(6):719-31). В подклассе Т-клеток, известном как регуляторные Т-клетки, которые подавляют аутоиммунные реакции, опосредованные аутореагирующими эффektorными Т-клетками, NFAT работает вместе с транскрипционным фактором FOXP3, активируя гены, ответственные за супрессорную функцию (Wu et al., *Cell*, 2006 Jul 28;126(2):375-87; Rudensky AY, Gavin M, Zheng Y. *Cell.* 2006 Jul 28;126(2):253-256).

Эндоплазматический ретикулум (ER) осуществляет ряд процессов. ER играет роль как потребителя Ca^{2+} , так и чувствительного к агонистам депо Ca^{2+} , кроме того, внутри его

полости происходит фолдинг/процессинг белков. В последнем случае многочисленные Ca^{2+} -зависимые белки-шапероны обеспечивают, чтобы вновь синтезированные белки сворачивались правильно, и направляют их к соответствующему месту назначения. ER также задействован в транспорте пузырьков, высвобождении стрессовых сигналов, регуляции метаболизма холестерина и апоптозе. Для многих из этих процессов требуется Ca^{2+} внутри полости, и все из неправильного фолдинга белка, реакций на ER-стресс и апоптоза могут индуцироваться при сокращении количества Ca^{2+} в ER в течение длительных периодов времени. Поскольку он содержит ограниченное количество Ca^{2+} , понятно, что содержание Ca^{2+} в ER должно падать после высвобождения этого Ca^{2+} в ходе стимуляции. Тем не менее, для сохранения функциональной целостности ER является жизненно важным, чтобы содержание Ca^{2+} не падало слишком низко или поддерживалось по меньшей мере на низком уровне. Таким образом, пополнение запасов Ca^{2+} в ER является основным процессом для всех эукариотических клеток. Поскольку падение содержания Ca^{2+} в ER активирует депо-управляемые Ca^{2+} каналы в плазматической мембране, основная функция этого пути входа Ca^{2+} , как полагают, заключается в поддержании уровней Ca^{2+} в ER, которые являются необходимыми для надлежащего синтеза и фолдинга белка. Тем не менее, депо-управляемые Ca^{2+} каналы играют другие важные роли.

Понимание депо-управляемого входа кальция обеспечивалось электрофизиологическими исследованиями, в которых было установлено, что процесс опустошения депо активировал ток Ca^{2+} в тучных клетках, называемый активируемым высвобождением Ca^{2+} током Ca^{2+} или ICRAC. ICRAC не активируется потенциалом, является входящим выпрямляющим и необычайно избирательным в отношении Ca^{2+} . Он был обнаружен в нескольких типах клеток преимущественно гемопоезического происхождения. ICRAC не является единственным депо-управляемым током, и в настоящее время очевидно, что депо-управляемый приток охватывает семейство Ca^{2+} -проницаемых каналов с разными свойствами в разных типах клеток. ICRAC являлся первым депо-управляемым током Ca^{2+} , который был описан, и он остается популярной моделью для изучения депо-управляемого притока.

Депо-управляемые кальциевые каналы могут активироваться любой процедурой, которая опустошает депо Ca^{2+} в ER; по-видимому, не важно, как опустошаются депо, конечным результатом является активация депо-управляемого входа Ca^{2+} . В физиологических условиях опустошение депо вызывается повышением уровней IP_3 или других сигналов к высвобождению Ca^{2+} с последующим высвобождением Ca^{2+} из депо. Тем не менее, существуют несколько других способов опустошения депо. Эти способы включают в себя следующее:

1) повышение концентрации IP_3 в цитозоле (после стимуляции рецептора или диализа цитозоля с использованием самого IP_3 или родственных соединений, подобных неметаболизируемому аналогу $Ins(2,4,5)P_3$);

2) применение Ca^{2+} ионофора (например, иономицина) для пермеабиллизации мембраны ER;

3) диализ цитоплазмы с использованием высоких концентраций хелаторов Ca^{2+} (например, EGTA или BAPTA), образующих хелатный комплекс с Ca^{2+} , который вытекает из депо, и, следовательно, предотвращающих пополнение депо;

4) воздействие на саркоплазматический/эндоплазматический ретикулум ингибиторов Ca^{2+} -АТФазы (SERCA), подобных тапсигаргину, циклопиазоновой кислоте и ди-трет-бутилгидрохинону;

5) сенсбилизация рецепторов IP_3 к уровням $InsP_3$ в состоянии покоя с использованием средств, подобных тимеросалу; и

6) загрузка проникающих через мембрану хелаторов металлического Ca^{2+} , подобных N,N,N',N'-тетраakis(2-пиридилметил)этилендиамину (TPEN), непосредственно в депо.

Вследствие действия масс TPEN снижает концентрацию несвязанного Ca^{2+} внутри полости, не изменяя общего количества Ca^{2+} в депо, в результате чего генерируется зависимый от истощения депо сигнал.

Эти способы опустошения депо не лишены потенциальных проблем. Главной особенностью депо-управляемого входа Ca^{2+} является то, что присутствует падение содержания Ca^{2+} в депо, и нет последующего повышения концентрации цитоплазматического Ca^{2+} , которое активирует каналы. Тем не менее, иономицин и блокаторы насоса SERCA обычно вызывают повышение концентрации цитоплазматического Ca^{2+} вследствие истощения депо, и такое повышение уровня Ca^{2+} может открыть Ca^{2+} -активируемые катионные каналы, проницаемые для Ca^{2+} . Одним способом для избежания таких проблем является применение средств в условиях, при которых цитоплазматический Ca^{2+} был сильно буферизован высокими концентрациями хелатора Ca^{2+} , такого как EGTA или BAPTA.

Депо-управляемый вход кальция

Пониженная концентрация кальция во внутриклеточных депо кальция, таких как эндоплазматический ретикулум, являющаяся результатом высвобождения кальция из них, обеспечивает сигнал для притока кальция из внеклеточной среды в клетку. Этот приток кальция, который дает длительное повышение концентрации цитозольного кальция до достижения «плато», обычно не основывается на потенциал-зависимых каналах

плазматической мембраны и не включает активацию кальциевых каналов кальцием. Этот механизм притока кальция называют емкостным входом кальция (CCE), активируемым высвобождением кальция, депо-управляемым или управляемым истощением входом кальция. Депо-управляемый вход кальция может быть записан в виде ионного тока с характерными свойствами. Этот ток называется I_{SOC} (депо-управляемый ток) или I_{CRAC} (активируемый высвобождением кальция ток).

Электрофизиологический анализ депо-управляемых или активируемых высвобождением кальция токов выявил характерные биофизические свойства (см., например, Parekh and Penner (1997) *Physiol. Rev.* 77:901-930) этих токов. Например, ток может активироваться при истощении внутриклеточных депо кальция (например, под действием нефизиологических активаторов, таких как тапсигаргин, CPA, иономицин и ВАРТА, а также физиологических активаторов, таких как IP_3), и он может быть избирательным в отношении двухвалентных катионов, таких как кальций, в сравнении с одновалентными ионами в физиологических растворах или условиях, на него могут оказывать влияние изменения уровней цитозольного кальция, и он может показывать измененную селективность и проводимость в присутствии низких концентраций внеклеточных двухвалентных катионов. Ток также может блокироваться или усиливаться 2-APB (в зависимости от концентрации), и он блокируется SKF96365 и Gd^{3+} и обычно может быть описан как ток кальция, который не является строго потенциал-зависимым.

В исследованиях методом фиксации потенциала на тучных клетках и Т-клетках лейкоза линии Jurkat установили механизм CRAC входа как ионный канал с отличительными биофизическими характеристиками, включающими в себя высокую селективность в отношении Ca^{2+} совместно с чрезвычайно низкой проводимостью. Более того, было показано, что CRAC канал удовлетворяет строгим критериям для депо-управляемых каналов, которые заключаются в активации исключительно под действием снижения концентрации Ca^{2+} в ER, а не под действием цитозольного кальция Ca^{2+} или других мессенджеров, образуемых PLC (Prakriya et al., в *Molecular and Cellular Insights into Ion Channel Biology* (ed. Robert Maue) 121-140 (Elsevier Science, Amsterdam, 2004)).

Регуляция депо-управляемого входа кальция внутриклеточными депо кальция

Депо-управляемый вход кальция регулируется уровнем кальция во внутриклеточном депо кальция. Внутриклеточные депо кальция могут быть охарактеризованы по чувствительности к средствам, которые могут быть физиологическими или фармакологическими, активирующим высвобождение кальция из депо или ингибирующим поглощение кальция в депо. Различные клетки подверглись исследованию с целью

характеристики внутриклеточных депо кальция, и депо были охарактеризованы как чувствительные к различным средствам, в том числе, без ограничения, к IP_3 и соединениям, которые оказывают воздействие на IP_3 рецептор, тапсигаргину, иономицину и/или циклической АДФ-рибозе (cADPR) (см., например, Berridge (1993) *Nature* 361:315-325; Churchill and Louis (1999) *Am. J. Physiol.* 276 :C426-C434; Dargie *et al.* (1990) *Cell Regul.* 1 :279-290; Gerasimenko *et al.* (1996) *Cell* 84 :473-480; Gromoda *et al.* (1995) *FEBS Lett.* 360 :303-306; Guse *et al.* (1999) *Nature* 398 :70-73).

Накопление кальция в депо-органеллах эндоплазматического ретикулума и саркоплазматического ретикулума (SR; специализированный вариант эндоплазматического ретикулума в поперечно-полосатой мышце) достигается с помощью кальциевых АТФаз саркоплазматического-эндоплазматического ретикулума (SERCA), обычно называемых кальциевыми насосами. В ходе передачи сигнала (т.е. когда каналы эндоплазматического ретикулума активируются для обеспечения высвобождения кальция из эндоплазматического ретикулума в цитоплазму) кальций в эндоплазматическом ретикулуме пополняется с помощью насоса SERCA цитоплазматическим кальцием, который вошел в клетку из внеклеточной среды (Yu and Hinkle (2000) *J. Biol. Chem.* 275:23648-23653; Hofer *et al.* (1998) *EMBO J.* 17:1986-1995).

Высвобождающие кальций каналы, ассоциированные с IP_3 и рианодиновыми рецепторами, обеспечивают контролируемое высвобождение кальция из эндоплазматического и саркоплазматического ретикулума в цитоплазму, приводящее в результате к временным повышениям концентрации кальция в цитоплазме. IP_3 рецептор-опосредованное высвобождение кальция запускается IP_3 , образующимся при разрушении фосфоинозитидов плазматической мембраны под действием фосфолипазы C, которая активируется при связывании агониста со связанным с G-белком рецептором на плазматической мембране или тирозинкиназой. Опосредованное рианодиновым рецептором высвобождение кальция запускается повышением концентрации кальция в цитоплазме и называется кальций-индуцируемым высвобождением кальция (CICR). Активность рианодиновых рецепторов (которые характеризуются аффинностью в отношении рианодина и кофеина) также может регулироваться циклической АДФ-рибозой.

Таким образом, уровни кальция в депо и в цитоплазме колеблются. Например, концентрация несвязанного кальция в ER может снижаться с диапазона приблизительно 60-400 мкМ до приблизительно 1-50 мкМ, когда HeLa клетки обрабатывают гистамином, агонистом связанных с PLC гистаминовых рецепторов (Miyawaki *et al.* (1997) *Nature* 388:882-887). Депо-управляемый вход кальция активируется по мере того, как снижается концентрация несвязанного кальция во внутриклеточных депо. Таким образом, исчерпание

кальция в депо, а также одновременное повышение концентрации кальция в цитозоле могут регулировать депо-управляемый вход кальция в клетки.

Буферизация цитоплазматического кальция

Активация агонистами процессов передачи сигнала в клетках может включать резкие повышения проницаемости для кальция эндоплазматического ретикулума, например, посредством открытия каналов, связанных с IP_3 рецептором, и плазматической мембраны посредством депо-управляемого входа кальция. Эти повышения проницаемости для кальция ассоциированы с повышением концентрации кальция в цитозоле, которое можно разделить на два компонента: «пик» высвобождения кальция из эндоплазматического ретикулума во время активации IP_3 рецептора и фаза «плато», которая представляет собой длительное повышение уровней кальция, являющееся результатом входа кальция в цитоплазму из внеклеточной среды. После стимуляции концентрация несвязанного кальция внутри клетки в состоянии покоя, составляющая приблизительно 100 нМ, может возрасти, в целом, до более чем 1 мкМ и выше в микродоменах клетки. Клетка модулирует эти кальциевые сигналы с использованием эндогенных буферов для кальция, включающих в себя физиологическую буферизацию органеллами, такими как митохондрии, эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи. Митохондриальное поглощение кальция посредством унипорта во внутренней мембране происходит под действием большого отрицательного мембранного потенциала митохондриальной мембраны, и накопленный кальций медленно высвобождается с помощью натрий-зависимых и натрий-независимых обменников и, в некоторых условиях, поры, вызывающей переход митохондриальной мембраны в состояние высокой проницаемости (РТР). Таким образом, митохондрии могут действовать в качестве буферов для кальция, поглощая кальций во время периодов клеточной активации, и они могут медленно высвобождать его позже. Поглощение кальция в эндоплазматический ретикулум регулируется кальциевой АТФазой саркоплазматического и эндоплазматического ретикулума (SERCA). Поглощение кальция в аппарат Гольджи опосредуется кальций-транспортирующей АТФазой Р-типа ($PMR_1/ATP2C_1$). Кроме того, существует свидетельство, что значительное количество кальция, высвобождаемого после активации IP_3 рецептором, вытесняется из клетки под действием кальциевой АТФазы плазматической мембраны. Например, кальциевые АТФазы плазматической мембраны представляют преобладающий механизм выведения кальция из человеческих Т-клеток и клеток Jurkat, хотя натрий/кальциевый обмен также участвует в выведении кальция из человеческих Т-клеток. В запасующих кальций органеллах ионы кальция могут быть связаны со

специализированными буферизующими кальций белками, такими как, например, кальсеквестрины, кальретикулины и кальнексины. Кроме того, в цитозоле присутствуют буферизующие кальций белки, которые модулируют пиковые уровни кальция и помогают в перераспределении ионов кальция. Таким образом, белки и другие молекулы, принимающие участие в любом из этих и других механизмов, посредством которых могут снижаться уровни цитозольного кальция, представляют собой белки, задействованные в буферизации цитоплазматического кальция, участвующие в ней и/или обеспечивающие ее. Таким образом, буферизация цитоплазматического кальция помогает регулировать уровни Ca^{2+} в цитоплазме во время периодов длительного входа кальция через SOC каналы или импульсов высвобождения Ca^{2+} . Большие повышения уровней Ca^{2+} в цитоплазме или пополнение депо деактивируют SOCE.

Последующие события, опосредуемые входом кальция

В дополнение к изменениям во внутриклеточных депо кальция депо-управляемый вход кальция воздействует на множество событий, которые следуют за депо-управляемыми изменениями или дополняют их. Например, приток Ca^{2+} приводит в результате к активации большого числа кальмодулин-зависимых ферментов, в том числе сериновой фосфатазы - кальциневрина. Активация кальциневрина под действием повышения уровня внутриклеточного кальция приводит в результате к резким секреторным процессам, таким как дегрануляция тучных клеток. Активированные тучные клетки высвобождают предварительно образованные гранулы, содержащие гистамин, гепарин, $TNF\alpha$ и ферменты, такие как β -гексозаминидаза. Некоторые клеточные события, такие как пролиферация В- и Т-клеток, требуют длительной передачи сигнала с участием кальциневрина, для которой требуется длительное повышение уровня внутриклеточного кальция. Ряд транскрипционных факторов регулируются кальциневрином, в том числе NFAT (ядерный фактор активированных Т-клеток), MEF_2 и NF κ B. Транскрипционные факторы NFAT играют важные роли в многих типах клеток, в том числе в иммунных клетках. В иммунных клетках NFAT опосредует транскрипцию большого числа молекул, в том числе цитокинов, хемокинов и рецепторов клеточной поверхности. Транскрипционные элементы для NFAT были обнаружены в промоторах цитокинов, таких как IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-8, IL-13, а также фактора некроза опухолей альфа ($TNF\alpha$), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) и гамма-интерферона (γ -IFN).

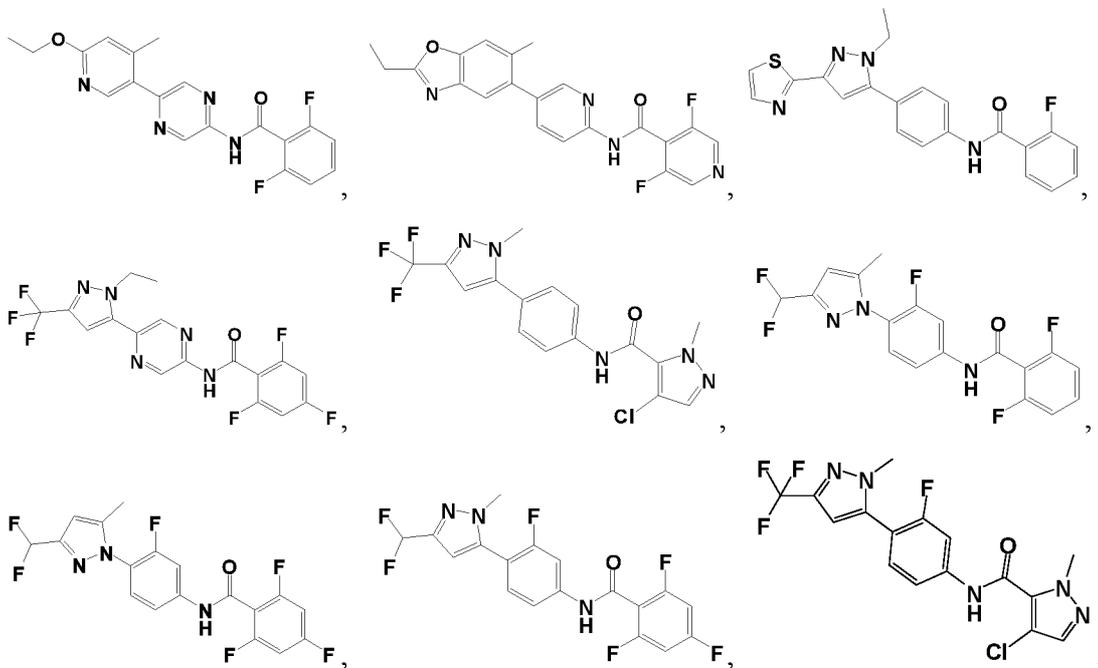
Активность белков NFAT регулируется уровнем их фосфорилирования, который, в свою очередь, регулируется как кальциневрином, так и NFAT киназами. Активация кальциневрина при повышении уровней внутриклеточного кальция приводит в результате

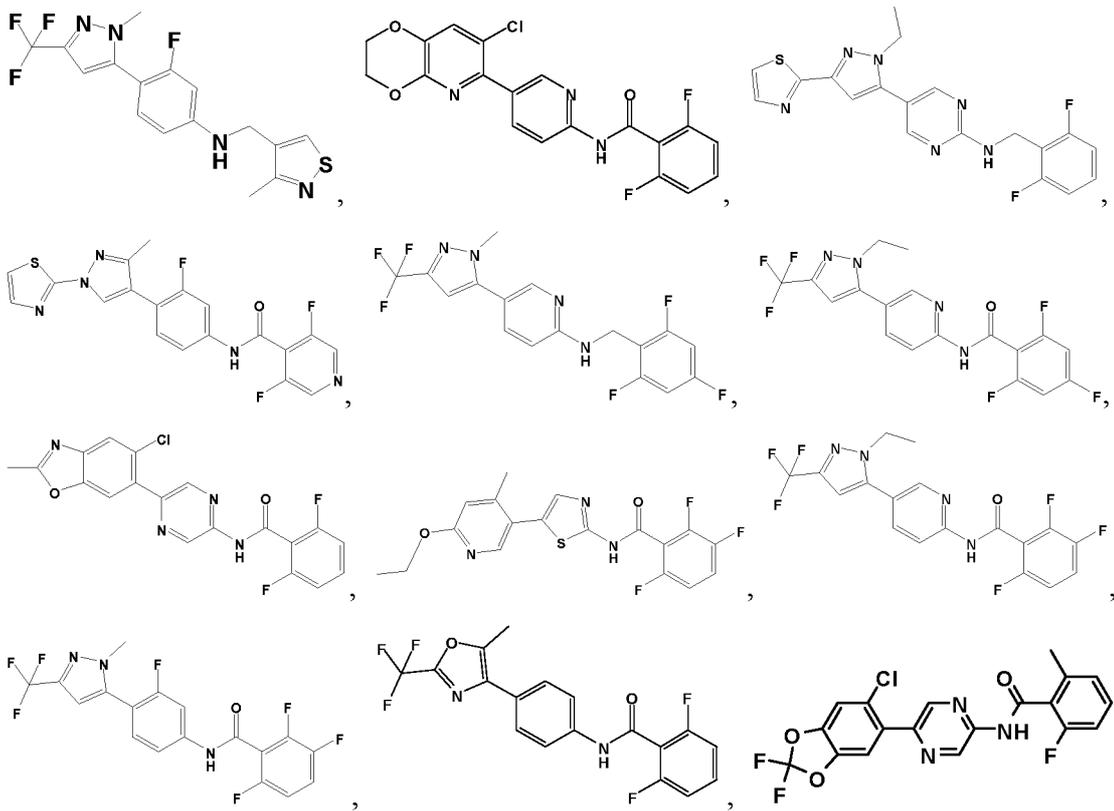
к дефосфорилированию NFAT и его проникновению в ядро. Повторное фосфорилирование NFAT маскирует последовательность ядерной локализации в NFAT и предотвращает его попадание в ядро. Поскольку существует сильная зависимость от опосредованного кальциевым дефосфорилированием для локализации и активности, NFAT является чувствительным индикатором уровней несвязанного кальция внутри клетки.

Ингибиторы кальциевых каналов

В данном документе раскрыт ряд ингибиторов кальциевых каналов, соответствующих способам, композициям, схемам введения и композициям для применения, раскрытым в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор кальциевых каналов представляет собой ингибитор SOC. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор кальциевых каналов представляет собой ингибитор CRAC. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор кальциевых каналов ингибирует канал, содержащий белок STIM1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор кальциевых каналов ингибирует канал, содержащий белок Orai1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор кальциевых каналов ингибирует канал, содержащий белок Orai2.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение представляет собой соединение, имеющее структуру:





или

его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват или фармацевтически приемлемое пролекарство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение выбрано из перечня соединений, содержащего: *N*-(5-(6-хлор-2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)пирозин-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамид. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой соединение *N*-(5-(6-хлор-2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)пирозин-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамида или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват или фармацевтически приемлемое пролекарство. В соответствии с некоторыми аспектами ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция выбран из числа соединений *N*-(5-(6-этокси-4-метилпиридин-3-ил)пирозин-2-ил)-2,6-дифторбензамида, *N*-(5-(2-этил-6-метилбензо[*d*]оксазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3,5-дифторизоникотинамида, *N*-(4-(1-этил-3-(тиазол-2-ил)-1*H*-пирозол-5-ил)фенил)-2-фторбензамида, *N*-(5-(1-этил-3-(трифторметил)-1*H*-пирозол-5-ил)пирозин-2-ил)-2,4,6-трифторбензамида, 4-хлор-1-метил-*N*-(4-(1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пирозол-5-ил)фенил)-1*H*-пирозол-5-карбоксамид, *N*-(4-(3-(дифторметил)-5-метил-1*H*-пирозол-1-ил)-3-фторфенил)-2,6-дифторбензамида, *N*-(4-(3-(дифторметил)-5-метил-1*H*-пирозол-1-ил)-3-фторфенил)-2,4,6-трифторбензамида, *N*-(4-(3-(дифторметил)-1-метил-1*H*-пирозол-5-ил)-3-фторфенил)-2,4,6-трифторбензамида, 4-хлор-*N*-(3-фтор-4-(1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пирозол-5-ил)фенил)-1-метил-1*H*-пирозол-5-карбоксамид, 3-фтор-4-(1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пирозол-5-ил)-*N*-((3-

метилизотиазол-4-ил)метил)анилина, *N*-(5-(7-хлор-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-6-ил)пиридин-2-ил)-2,6-дифторбензамида, *N*-(2,6-дифторбензил)-5-(1-этил-3-(тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин, 3,5-дифтор-*N*-(3-фтор-4-(3-метил-1-(тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)изоникотинамида, 5-(1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-5-ил)-*N*-(2,4,6-трифторбензил)пиридин-2-амин, *N*-(5-(1-этил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)-2,4,6-трифторбензамида, *N*-(5-(5-хлор-2-метилбензо[*d*]оксазол-6-ил)пиразин-2-ил)-2,6-дифторбензамида, *N*-(5-(6-этокси-4-метилпиридин-3-ил)тиазол-2-ил)-2,3,6-трифторбензамида, *N*-(5-(1-этил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)-2,3,6-трифторбензамида, 2,3,6-трифтор-*N*-(3-фтор-4-(1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-5-ил)фенил)бензамида, 2,6-дифтор-*N*-(4-(5-метил-2-(трифторметил)оксазол-4-ил)фенил)бензамида или *N*-(5-(6-хлор-2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)пиразин-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамида или их фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемого сольвата или фармацевтически приемлемого пролекарства.

Передача сигнала с участием кальция и здоровье поджелудочной железы

Передача сигнала с участием кальция является основной для активности здоровой поджелудочной железы. Пища стимулирует высвобождение ацетилхолина (ACh) и холецистокинина (ССК), которые взаимодействуют со связанными с фосфолипазой С (PLC) рецепторами на ацинарных клетках поджелудочной железы (РАС). В здоровых РАС АСh или ССК рецепторы запускают образование IP₃, 1,4,5-инозитолтрифосфата, который диффундирует в апикальную область и стимулирует IP₃ рецепторы на эндоплазматическом ретикулуме (ER) к высвобождению Ca²⁺ контролируемым импульсным способом. Колебания уровня Ca²⁺ стимулируют высвобождение зимогенов (проферментов) в проток поджелудочной железы. Со временем необходимо пополнение Ca²⁺ в ER, которое осуществляется посредством слабой активации CRAC каналов в базолатеральной области клетки.

В определенных ситуациях (например, при алкоголизме или неумеренном употреблении алкоголя, желчных камнях и т.д.) этиловые сложные эфиры жирных кислот (FAEE), образующиеся из алкоголя или желчные кислоты, которые накапливаются вследствие образования желчных камней, диффундируют в РАС. Внутри РАС FAEE и желчные кислоты вызывают массивное высвобождение Ca²⁺ из ER посредством активации IP₃ рецепторов. Гиперстимуляция ССК рецепторов также может вызвать сильное высвобождение Ca²⁺ из депо в ER. Опустошение депо Ca²⁺ приводит к гиперактивации CRAC каналов, вызывающей избыточный приток Ca²⁺. Большой приток Ca²⁺ вызывает

высвобождение ферментов из зимогенных гранул и неуместную активацию внутриклеточного трипсина, который сам затем активирует другие пищеварительные ферменты поджелудочной железы и инициирует автолиз и некроз поджелудочной железы, которые могут блокироваться ингибитором CRAC канала, таким как соединение I, GSK-7975A, N-(5-(2,5-диметилбензо[d]оксазол-6-ил)тиазол-2-ил)-2,3,6-трифторбензамид («соединение II»), или 2,3,6-трифтор-N-(3-фтор-4-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)бензамид («соединение III»).

При отсутствии решения проблемы неуместное высвобождение и активация пищеварительных ферментов, таких как трипсин из зимогенных гранул, может приводить к автолизу клеток поджелудочной железы, приводящему к панкреатиту. Как упоминалось выше, острый или хронический панкреатит может оказывать значительное отрицательное воздействие на здоровье человека.

Симптомы и причины панкреатита

Панкреатит, острый или хронический, ассоциирован с сильной жгучей болью в верхней части живота или левом верхнем квадранте, иррадиирующей в спину, тошнотой и рвотой, которая усугубляется при приеме пищи. В зависимости от тяжести состояния может иметь место внутреннее кровотечение. Кровяное давление, частота сердечных сокращений и частота дыхания часто являются повышенными, хотя обезвоживание может приводить к снижению, а не к повышению кровяного давления. Часто проявляется болезненная чувствительность живота, но болезненность меньше, чем боль в самой поджелудочной железе. Рефлекторный паралич кишечника часто наблюдается в случаях панкреатита, и лихорадка или желтуха не являются редкими. Общие симптомы и признаки панкреатита включают в себя: острую эпигастральную боль (боль в верхней части живота), иррадиирующую в спину, тошноту, рвоту, потерю аппетита, лихорадку, озноб (дрожь), гемодинамическую нестабильность (которая включает в себя шок), тахикардию (учащенное сердцебиение), нарушение дыхания и перитонит.

Менее часто наблюдаемые симптомы, указывающие на тяжелое заболевание, включают в себя ряд медицинских 'симптомов', указывающих на тяжелое нарушение в области живота: симптом Грея-Тернера (геморрагическое изменение цвета боков), симптом Каллена (геморрагическое изменение цвета области пупка), плевральный выпот (жидкость в основании плевральной полости), симптом Грюнвальда (возникновение экхимоза, крупной гематомы, вокруг области пупка вследствие локального токсического повреждения сосудов), симптом Керте (боль или резистентность в зоне, где располагается головка поджелудочной железы (в эпигастрии, в 6–7 см выше области пупка)), симптом

Каменчика (боль при надавливании под мечевидным отростком), симптом Мейо-Робсона (боль при надавливании на верхнюю часть угла сбоку от мышц-разгибателей позвоночника и ниже левого 12-го ребра (левый ребро-позвоночный угол (CVA)), как например, в точке Мейо-Робсона (точка на границе внутренних 2/3 с наружной 1/3 линии, которая делит пополам левый верхний квадрант живота, где присутствует болезненная чувствительность при надавливании в случае заболевания поджелудочной железы. В этой точке хвост поджелудочной железы проецируется на стенку брюшной полости).

Человек, страдающий от панкреатита, может демонстрировать некоторые, все или немногие вышеупомянутые симптомы или не демонстрировать ни один из них. В некоторых случаях боль в животе может быть единственным симптомом состояния.

Хронический панкреатит может привести к диабету или злокачественной опухоли поджелудочной железы. Дефекты в доставке пищеварительных ферментов, таких как трипсин, могут приводить к нарушенному пищеварению, ведущему к потере массы.

Вплоть до восьмидесяти процентов случаев панкреатита вызваны алкоголем и желчными камнями. Желчные камни являются единственной наиболее распространенной этиологией острого панкреатита. Алкоголь является единственной наиболее распространенной этиологией хронического панкреатита.

Тем не менее, помимо алкоголя и желчных камней, существует ряд дополнительных причин панкреатита. Лечение некоторыми лекарственными препаратами может быть ассоциировано с панкреатитом. Примеры лекарственных препаратов, ассоциированных с панкреатитом, включают в себя кортикостероиды, такие как преднизолон, лекарственные средства против HIV (ВИЧ), такие как диданозин и пентамидин, диуретики, противосудорожные средства, такие как вальпроевая кислота, химиотерапевтические средства, такие как L-аспарагиназа и азатиоприн, эстроген, лекарственные препараты, которые повышают уровень триглицеридов в крови, статины, такие как статины, снижающие уровень холестерина, антигипергликемические средства, подобные метформину, и глиптины, такие как вилдаглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин и линаглиптин, терациклин, сульфонамиды, азатиоприн, меркаптопурин, пентамидин, гриметоприм-сульфаметоксазол и салицилаты. В некоторых случаях лекарственные средства, которые применяют для лечения состояний, ассоциированных с повышенной вероятностью панкреатита, также могут быть случайно связаны с панкреатитом. Примеры включают в себя статины при дислипидемии и глиптины при диабете. Кроме того, некоторые атипичные антипсихотические средства, такие как клозапин, рисперидон и оланзапин, также могут быть ответственными за появление панкреатита. Этот перечень не является исчерпывающим.

Также известны причины панкреатита, не связанные с фармацевтическими средствами. Например, известны наследственные формы панкреатита, результатом которых является активация трипсиногена в поджелудочной железе, приводящая к автолизу. Гены, вовлеченные в наследственном панкреатите, включают в себя ген трипсина 1, который кодирует трипсиноген, ген SPINK1, который кодирует ингибитор трипсина, и ген регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе.

Другие распространенные причины панкреатита, не связанные с фармацевтическими средствами, включают в себя травму, эпидемический паротит, аутоиммунное заболевание, высокий уровень кальция в крови, гипотермию и воздействие эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ERCP). Разделенная поджелудочная железа представляет собой распространенный врожденный порок развития поджелудочной железы, который может лежать в основе некоторых повторяющихся случаев. Пенетрирующие язвы также ассоциированы с панкреатитом. Сахарный диабет 2 типа ассоциирован с 2,8-кратно повышенным риском развития симптомов панкреатита. Дополнительные состояния, ассоциированные с панкреатитом, включают в себя злокачественную опухоль поджелудочной железы, камни в протоке поджелудочной железы, васкулит (воспаление небольших кровеносных сосудов в поджелудочной железе), инфицирование вирусом Коксаки и порфирию, в особенности, острую интермиттирующую порфирию и эритропоэтическую протопорфирию. В некоторых случаях беременность является ассоциированной с панкреатитом. Многократный бег на марафонскую дистанцию, анорексия и булимия, а также жировой некроз, муковисцидоз и воздействие яда скорпиона вовлечены в некоторые случаи панкреатита.

Ряд инфекционных агентов вовлечены в панкреатит. Примеры включают в себя вирусную инфекцию такими вирусами, как цитомегаловирус, вирус гепатита В, вирус простого герпеса, вирус эпидемического паротита из рода Rubulavirus, вирус ветряной оспы; бактериальную инфекцию, как например, бактериями из рода *Legionella*, *Leptospira*, *Mycoplasma* или *Salmonella*; грибковую инфекцию, как например, грибами из рода *Aspergillus*; или паразитарную инфекцию нематодами из рода *Ascaris* или апикомплексами из группы альвеолят из рода *Cryptosporidium* и *Toxoplasma*; среди прочих.

Мнемонический код 'GETSMASHED' часто используется студентами-медиками для запоминания некоторых распространенных причин панкреатита: G - желчные камни; E - этанол, T - травма; S - стероиды; M - эпидемический паротит; A - аутоиммунный панкреатит; S - воздействие жала скорпиона; H - гиперлипидемия, гипотермия, гиперпаратиреоз; E - эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография; D - лекарственные средства, обычно азатиоприн, вальпроевая кислота.

Панкреатит также может быть идиопатическим, в этом случае причина не идентифицируется.

Классификация панкреатита

Панкреатит, в особенности, острый панкреатит, часто классифицируют как 'легкий', 'умеренный' или 'тяжелый' в зависимости от преимущественной реакции на повреждение клеток. Все эти категории характеризуются неправильной активацией зимогенов поджелудочной железы, таких как трипсиноген, внутри поджелудочной железы, часто обусловленной совместной локализацией с «матуразой» трипсиногена катепсином, который активирует трипсиноген в трипсин. Все три категории характеризуются воспалением и отеком поджелудочной железы. Умеренный и тяжелый панкреатит также характеризуется некрозом поджелудочной железы и вторичным повреждением органов за пределами поджелудочной железы, причем пациенты с умеренным острым панкреатитом страдают временной (<48 часов) функциональной недостаточностью органа, в то время как у пациентов с тяжелым острым панкреатитом присутствует стойкая (>48 часов) функциональная недостаточность органа.

В ответ на вышеупомянутые проблемы поджелудочная железа может непосредственно синтезировать воспалительные медиаторы, такие как TNF- α и IL-1, ассоциированные с воспалительной реакцией и привлечением нейтрофилов в поджелудочную железу, или вследствие некроза и утечки клеточных компонентов иным образом активирует иммунную систему. Воспалительная реакция может приводить к вторичным проявлениям панкреатита, таким как гиповолемия в результате проницаемости капилляров, острый респираторный дистресс-синдром, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, почечная недостаточность, сердечно-сосудистая недостаточность и желудочно-кишечное кровотечение.

Острый панкреатит (острый геморрагический некроз поджелудочной железы) может дополнительно характеризоваться острым воспалением и некрозом паренхимы поджелудочной железы, фокальный некроз жировой ткани поджелудочной железы под действием ферментов и некроз сосудов (кровоизлияние), являющееся результатом активации ферментов поджелудочной железы внутри самой поджелудочной железы. Активация липазы может приводить к некрозу жировой ткани в интерстициальной ткани поджелудочной железы и перипанкреатическом пространстве, а также к повреждению сосудов. Расщепление стенок сосудов приводит в результате к тромбозу и кровоизлиянию. Воспалительный инфильтрат является богатым нейтрофилами. Вследствие того, что

поджелудочная железа лишена капсулы, воспаление и некроз могут распространяться, включая фасциальные слои в непосредственной близости от поджелудочной железы.

Хронический панкреатит представляет собой длительное воспаление поджелудочной железы, которое изменяет нормальную структуру и функционирование органа. Он может быть ассоциированным с эпизодами острого панкреатита или с непроходящей болью в животе или нарушениями пищеварения. Люди, страдающие хроническим панкреатитом, обычно демонстрируют непроходящую боль в животе или нарушение всасывания жиров в пище. Также распространенной является боль при приеме пищи, в особенности, при приеме жирной или богатой белком пищи. Потеря массы вследствие нарушения всасывания поглощаемой пищи или вследствие уменьшения количества принимаемой пищи, обусловленного дискомфортом, также является распространенной.

Распространенным осложнением хронического панкреатита является диабет.

Алкоголизм, употребление табака, неправильное питание, травма, гиперкальцемиа, кальцифицированные камни, муковисцидоз и наследственные дефекты процессинга и стабильности трипсиногена обычно являются ассоциированными с хроническим панкреатитом.

Хронический панкреатит, как правило, диагностируют на основании исследований структуры и функции поджелудочной железы. В случаях хронического панкреатита уровни амилазы и липазы в сыворотке крови могут не быть повышенными, или они могут быть умеренно повышенными вследствие неопределенных уровней повреждения продуцирующих клеток. Из этих двух ферментов более вероятно обнаружить повышенный уровень липазы. Повышенный уровень амилазы и липазы почти всегда обнаруживается при остром состоянии вместе с повышенным уровнем воспалительного маркера CRP, который приблизительно соответствует тяжести состояния.

Тест со стимуляцией секретинном, предположительно, является наиболее точным функциональным тестом для диагностики хронического панкреатита. Нарушение продукции бикарбоната на ранних стадиях хронического панкреатита используется для идентификации человек на ранних стадиях заболевания (чувствительность 95%). Дополнительными исследованиями, используемыми для определения хронического панкреатита, являются измерения уровня фекальной эластазы в кале, трипсиногена в сыворотке крови, компьютерная томография (СТ), ультразвуковое исследование, EUS (эндоскопическое ультразвуковое исследование), MRI (магнитно-резонансная томография), ERCP (эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография) и MRCP (магнитно-резонансная холангиопанкреатография). Кальцификацию поджелудочной железы можно увидеть на рентгенограмме органов брюшной полости, а также

сканограммах, полученных с помощью СТ. Тем не менее, примечательно, ERCP и рентгенография могут запускать острый панкреатит.

Для анализа на хронический панкреатит доступен ряд дополнительных исследований. Повышенные уровни билирубина и щелочной фосфатазы в сыворотке крови могут указывать на хронический панкреатит, в некоторых случаях указывая на образование стриктур в общем желчевыносящем протоке вследствие отека, фиброза или злокачественной опухоли. Хронический панкреатит, связанный с аутоиммунными реакциями, может сопровождаться повышениями уровней ESR, IgG4, ревматоидного фактора, ANA и антитела к гладким мышцам, причем анализ любого из этих параметров может указывать на хронический панкреатит у человека. Классический симптом хронического панкреатита, стеаторея или нарушение всасывания пищи, может быть диагностирован с помощью двух различных исследований: химического окрашивания кала Суданом или фекальной экскреции жира в количестве, составляющем 7 граммов или более в течение 24 часового периода на рационе, содержащем 100 г жира. Для проверки в отношении экзокринной дисфункции поджелудочной железы иллюстративный чувствительный и специфический тест представляет собой измерение уровня фекальной эластазы, которое может выполняться с одним образцом кала, и значение, составляющее менее 200 мкг/г, указывает на недостаточность поджелудочной железы.

Известен ряд способов оценки тяжести панкреатита у человека. Распространенные тесты включают в себя BISAP, Ranson, APACHE-II и CTSI. Например, тест BISAP основывается на следующих критериях, оцениваемых в первые 24 часа после госпитализации: азот мочевины крови > 25 мг/дл (8,92 ммоль/л); нарушение психического состояния, определяемое как: дезориентация, заторможенность, сонливость, кома или ступор; ≥ 2 критериев синдрома системной воспалительной реакции; возраст > 60 ; и присутствие плеврального выпота. Положительная оценка по любому из этих критериев дает в результате 'значение' в виде итоговой суммы баллов в диапазоне от 0 до 5. В некоторых применениях теста показатели смертности находились в диапазоне от менее чем 1% в группе с самым низким риском до более чем 20% в группе с самым высоким риском.

В ряде источников обсуждаются тесты в отношении тяжести панкреатита, причем каждый из источников включен в данный документ посредством ссылки: Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*. 2008 Dec;57(12):1698-703. doi: 10.1136/gut.2008.152702. Epub 2008 Jun 2. PubMed PMID: 18519429; Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders MK, Slivka A, Whitcomb DC. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and

mortality in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2010 Feb;105(2):435-41; quiz 442. doi: 10.1038/ajg.2009.622. Epub 2009 Oct 27. PubMed PMID: 19861954; и

Gompertz M, Fernández L, Lara I, Miranda JP, Mancilla C, Berger Z. [Bedside index for severity in acute pancreatitis (BISAP) score as predictor of clinical outcome in acute pancreatitis: retrospective review of 128 patients]. Rev Med Chil. 2012 Aug;140(8):977-83. doi: 10.1590/S0034-98872012000800002. Spanish. PubMed PMID: 23282769.

Терапевтическое облегчение панкреатита

В данном документе раскрыты композиции и способы для терапевтического облегчения панкреатита и его симптомов, как например, посредством введения ингибитора кальциевых каналов, такого как ингибитор CRAC. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления панкреатит представляет собой острый панкреатит. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления панкреатит представляет собой хронический панкреатит. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления раскрыт способ облегчения симптомов панкреатита у человека. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления раскрыт способ облегчения симптомов панкреатита у человека, включающий стадии идентификации человека, нуждающегося в облегчении симптомов панкреатита, и введения указанному человеку ингибитора внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция в дозе, достаточной для облегчения указанных симптомов.

Человек может быть идентифицирован с применением, например, общепринятого теста для симптомов панкреатита, такого как BISAP, Ranson, APACHE-II и CTSI. Тест может представлять собой BISAP. Тест может представлять собой Ranson. Тест может представлять собой APACHE II. Тест может представлять собой CTSI. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления человека идентифицируют как человека, нуждающегося в облегчении симптомов панкреатита, если он имеет оценку по BISAP, составляющую 5, 4, 3, 2 или 1 балл. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления человека идентифицируют как имеющего оценку по BISAP, составляющую 2 балла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления человека идентифицируют как имеющего оценку по BISAP, составляющую 3 балла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления человека идентифицируют как имеющего оценку по BISAP, составляющую 4 балла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления человека идентифицируют как имеющего оценку по BISAP, составляющую 5 баллов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления человека идентифицируют как имеющего по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или более чем 9

симптомов панкреатита, таких как симптомы панкреатита, раскрытые в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект представляет собой отличное от человека млекопитающее, а не человека.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления симптомы представляют собой симптомы острого панкреатита. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления симптомы представляют собой симптомы хронического панкреатита.

Симптомы могут включать по меньшей мере одно из боли в животе, повышенных уровней амилазы в крови, повышенных уровней липазы в крови, увеличенной поджелудочной железы, тошноты, рвоты, внутреннего кровотечения, паралича кишечника, лихорадки, желтухи, потери массы и повышенной частоты сердечных сокращений. Симптомы могут включать преждевременную активацию пищеварительных ферментов. Преждевременная активация пищеварительных ферментов может происходить, например, в поджелудочной железе указанного человека. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фермент содержит трипсин.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой ингибитор SOC канала. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой ингибитор CRAC канала. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор CRAC канала содержит соединение I. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор CRAC канала содержит GSK-7975A. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор CRAC канала содержит соединение II. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор CRAC канала содержит соединение III. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления облегчение симптомов панкреатита дополнительно включает введение болеутоляющего лекарственного препарата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления облегчение симптомов панкреатита дополнительно включает введение болеутоляющего лекарственного препарата, причем болеутоляющий лекарственный препарат содержит опиат. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления облегчение симптомов панкреатита дополнительно включает введение болеутоляющего лекарственного препарата, причем болеутоляющий лекарственный препарат содержит морфин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления облегчение симптомов панкреатита дополнительно включает введение болеутоляющего лекарственного препарата, причем болеутоляющий лекарственный препарат содержит фентанил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления облегчение симптомов панкреатита

дополнительно включает введение болеутоляющего лекарственного препарата, причем болеутоляющий лекарственный препарат содержит трамадол. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления облегчение симптомов панкреатита дополнительно включает введение болеутоляющего лекарственного препарата, причем болеутоляющий лекарственный препарат содержит меперидин.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция доставляют до достижения уровня концентрации в ткани, который является равным, приблизительно равным или большим, чем значение IC_{50} , определенное *in vitro* для соединения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор передачи сигнала с участием кальция доставляют до достижения уровня концентрации в ткани, который 1,5-кратно, 2-кратно, 3-кратно, 4-кратно, 5-кратно, 6-кратно, 7-кратно, 8-кратно, 9-кратно, 10-кратно, 11-кратно, 12-кратно, 13-кратно, 14-кратно, 15-кратно, 16-кратно, 17-кратно, 18-кратно, 19-кратно, 20-кратно, 21-кратно, 22-кратно, 23-кратно, 24-кратно, 25-кратно, 26-кратно, 27-кратно, 28-кратно, 29-кратно, 30-кратно, 31-кратно, 32-кратно, 33-кратно, 34-кратно, 35-кратно, 36-кратно, 37-кратно, 38-кратно, 39-кратно, 40-кратно, 41-кратно, 42-кратно, 43-кратно, 44-кратно, 45-кратно, 46-кратно, 47-кратно, 48-кратно, 49-кратно, 50-кратно, 51-кратно, 52-кратно, 53-кратно, 54-кратно, 55-кратно, 56-кратно, 57-кратно, 58-кратно, 59-кратно, 60-кратно, 61-кратно, 62-кратно, 63-кратно, 64-кратно, 65-кратно, 66-кратно, 67-кратно, 68-кратно, 69-кратно, 70-кратно, 71-кратно, 72-кратно, 73-кратно, 74-кратно, 75-кратно, 76-кратно, 77-кратно, 78-кратно, 79-кратно, 80-кратно, 81-кратно, 82-кратно, 83-кратно, 84-кратно, 85-кратно, 86-кратно, 87-кратно, 88-кратно, 89-кратно, 90-кратно, 91-кратно, 92-кратно, 93-кратно, 94-кратно, 95-кратно, 96-кратно, 97-кратно, 98-кратно, 99-кратно, 100-кратно превышает значение IC_{50} , определенное *in vitro* для соединения, или больше этого значения в любое отличное от целого кратное число раз, находящееся в диапазоне от 1-кратного до 100-кратного превышения.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор передачи сигнала с участием кальция доставляют до достижения уровня концентрации в ткани, который находится в диапазоне от 1-кратного до 100-кратного, 2-кратного до 80-кратного, от 3-кратного до 60-кратного, от 4-кратного до 50-кратного, от 5-кратного до 45-кратного, от 6-кратного до 44-кратного, от 7-кратного до 43-кратного, от 8-кратного до 43-кратного, от 9-кратного до 41-кратного или от 10-кратного до 40-кратного превышения значения IC_{50} , определенного *in vitro* для соединения, или больше этого значения в любое отличное от целого число раз, находящееся в указанном диапазоне.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор передачи сигнала с участием кальция доставляют до достижения уровня концентрации в ткани, который составляет 1 мкМ, 2 мкМ, 3 мкМ, 4 мкМ, 5 мкМ, 6 мкМ, 7 мкМ, 8 мкМ, 9 мкМ, 10 мкМ, 11 мкМ, 12 мкМ, 13 мкМ, 14 мкМ, 15 мкМ, 16 мкМ, 17 мкМ, 18 мкМ, 19 мкМ, 20 мкМ, 21 мкМ, 22 мкМ, 23 мкМ, 24 мкМ, 25 мкМ, 26 мкМ, 27 мкМ, 28 мкМ, 29 мкМ, 30 мкМ, 31 мкМ, 32 мкМ, 33 мкМ, 34 мкМ, 35 мкМ, 36 мкМ, 37 мкМ, 38 мкМ, 39 мкМ, 40 мкМ, 41 мкМ, 42 мкМ, 43 мкМ, 44 мкМ, 45 мкМ, 46 мкМ, 47 мкМ, 48 мкМ, 49 мкМ, 50 мкМ, 51 мкМ, 52 мкМ, 53 мкМ, 54 мкМ, 55 мкМ, 56 мкМ, 57 мкМ, 58 мкМ, 59 мкМ, 60 мкМ, 61 мкМ, 62 мкМ, 63 мкМ, 64 мкМ, 65 мкМ, 66 мкМ, 67 мкМ, 68 мкМ, 69 мкМ, 70 мкМ, 71 мкМ, 72 мкМ, 73 мкМ, 74 мкМ, 75 мкМ, 76 мкМ, 77 мкМ, 78 мкМ, 79 мкМ, 80 мкМ, 81 мкМ, 82 мкМ, 83 мкМ, 84 мкМ, 85 мкМ, 86 мкМ, 87 мкМ, 88 мкМ, 89 мкМ, 90 мкМ, 91 мкМ, 92 мкМ, 93 мкМ, 94 мкМ, 95 мкМ, 96 мкМ, 97 мкМ, 98 мкМ, 99 мкМ, 100 мкМ или любое кратное число, отличное от целого, находящееся в диапазоне от приблизительно 1 мкМ до приблизительно 100 мкМ.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор передачи сигнала с участием кальция доставляют до достижения уровня концентрации в ткани, который находится в диапазоне от 1 мкМ до 100 мкМ, от 2 мкМ до 90 мкМ, от 3 мкМ до 80 мкМ, от 4 мкМ до 70 мкМ, от 5 мкМ до 60 мкМ, от 6 мкМ до 50 мкМ, от 7 мкМ до 40 мкМ, от 8 мкМ до 30 мкМ, от 9 мкМ до 20 мкМ или от 10 мкМ до 40 мкМ, или составляет любое целое число или число, отличное от целых, в пределах указанного диапазона.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор передачи сигнала с участием кальция доставляют до достижения уровня концентрации в ткани, который находится в диапазоне от 9,5 мкМ до 10,5 мкМ, от 9 мкМ до 11 мкМ, от 8 мкМ до 12 мкМ, от 7 мкМ до 13 мкМ, от 5 мкМ до 15 мкМ, от 2 мкМ до 20 мкМ или от 1 мкМ до 50 мкМ, или составляет любое целое число или число, отличное от целых, в пределах указанного диапазона.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления облегчение панкреатита включает снижение тяжести по меньшей мере одного симптома панкреатита. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления облегчение панкреатита включает снижение тяжести по меньшей мере одного симптома панкреатита, в результате чего указанный симптом больше не оказывает воздействие на пораженного им ранее человека. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления облегчение включает сокращение по меньшей мере одного симптома для того, чтобы он не оказывал влияние на человека. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ослабление включает 10%, 20%, 30%, 40%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или 100% снижение указанного симптома.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ослабление включает снижение тяжести нескольких из симптомов, как например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или более чем 9 симптомов, включая все симптомы, причем указанное снижение включает 10%, 20%, 30%, 40%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или 100% снижение указанных симптомов.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления облегчение включает остановку прогрессирования панкреатита, такого как острый панкреатит или хронический панкреатит. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления облегчение включает остановку прогрессирования панкреатита, такого как острый панкреатит или хронический панкреатит, таким образом, чтобы более тяжелые симптомы, такие как функциональная недостаточность органа, некроз поджелудочной железы или смерть, не возникали.

Профилактическое облегчение острого и хронического панкреатита

В данном документе раскрыты композиции и способы для профилактического облегчения острого панкреатита и его симптомов, как например, посредством введения ингибитора кальциевых каналов, такого как ингибитор CRAC. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления раскрыт способ облегчения симптомов панкреатита у человека. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления раскрыт способ облегчения симптомов панкреатита у человека, включающий стадии идентификации человека, нуждающегося в профилактическом облегчении симптомов панкреатита, и введения указанному человеку ингибитора внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция в дозе, достаточной для профилактического облегчения указанных симптомов.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой ингибитор SOC канала. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой ингибитор CRAC канала. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор CRAC канала содержит соединение I. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор CRAC канала содержит GSK-7975A. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор CRAC канала содержит соединение II. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор CRAC канала содержит соединение III. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления облегчение симптомов панкреатита дополнительно включает введение болеутоляющего лекарственного препарата, такого как опиат. Морфин является иллюстративным болеутоляющим средством в соответствии с некоторыми вариантами осуществления.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция доставляют до достижения уровня концентрации в ткани, который является равным, приблизительно равным или большим, чем значение IC_{50} , определенное *in vitro* для соединения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор передачи сигнала с участием кальция доставляют до достижения уровня концентрации в ткани, который 1,5-кратно, 2-кратно, 3-кратно, 4-кратно, 5-кратно, 6-кратно, 7-кратно, 8-кратно, 9-кратно, 10-кратно, 11-кратно, 12-кратно, 13-кратно, 14-кратно, 15-кратно, 16-кратно, 17-кратно, 18-кратно, 19-кратно, 20-кратно, 21-кратно, 22-кратно, 23-кратно, 24-кратно, 25-кратно, 26-кратно, 27-кратно, 28-кратно, 29-кратно, 30-кратно, 31-кратно, 32-кратно, 33-кратно, 34-кратно, 35-кратно, 36-кратно, 37-кратно, 38-кратно, 39-кратно, 40-кратно, 41-кратно, 42-кратно, 43-кратно, 44-кратно, 45-кратно, 46-кратно, 47-кратно, 48-кратно, 49-кратно, 50-кратно, 51-кратно, 52-кратно, 53-кратно, 54-кратно, 55-кратно, 56-кратно, 57-кратно, 58-кратно, 59-кратно, 60-кратно, 61-кратно, 62-кратно, 63-кратно, 64-кратно, 65-кратно, 66-кратно, 67-кратно, 68-кратно, 69-кратно, 70-кратно, 71-кратно, 72-кратно, 73-кратно, 74-кратно, 75-кратно, 76-кратно, 77-кратно, 78-кратно, 79-кратно, 80-кратно, 81-кратно, 82-кратно, 83-кратно, 84-кратно, 85-кратно, 86-кратно, 87-кратно, 88-кратно, 89-кратно, 90-кратно, 91-кратно, 92-кратно, 93-кратно, 94-кратно, 95-кратно, 96-кратно, 97-кратно, 98-кратно, 99-кратно, 100-кратно превышает значение IC_{50} , определенное *in vitro* для соединения, или больше этого значения в любое отличное от целого кратное число раз, находящееся в диапазоне от 1-кратного до 100-кратного превышения.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор передачи сигнала с участием кальция доставляют до достижения уровня концентрации в ткани, который находится в диапазоне от 1-кратного до 100-кратного, 2-кратного до 80-кратного, от 3-кратного до 60-кратного, от 4-кратного до 50-кратного, от 5-кратного до 45-кратного, от 6-кратного до 44-кратного, от 7-кратного до 43-кратного, от 8-кратного до 43-кратного, от 9-кратного до 41-кратного или от 10-кратного до 40-кратного превышения значения IC_{50} , определенного *in vitro* для соединения, или больше этого значения в любое отличное от целого число раз, находящееся в указанном диапазоне.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор передачи сигнала с участием кальция доставляют до достижения уровня концентрации в ткани, который составляет 1 мкМ, 2 мкМ, 3 мкМ, 4 мкМ, 5 мкМ, 6 мкМ, 7 мкМ, 8 мкМ, 9 мкМ, 10 мкМ, 11 мкМ, 12 мкМ, 13 мкМ, 14 мкМ, 15 мкМ, 16 мкМ, 17 мкМ, 18 мкМ, 19 мкМ, 20 мкМ, 21 мкМ, 22 мкМ, 23 мкМ, 24 мкМ, 25 мкМ, 26 мкМ, 27 мкМ, 28 мкМ, 29 мкМ, 30 мкМ, 31 мкМ, 32 мкМ, 33 мкМ, 34 мкМ, 35 мкМ, 36 мкМ, 37 мкМ, 38 мкМ, 39 мкМ,

40 мкМ, 41 мкМ, 42 мкМ, 43 мкМ, 44 мкМ, 45 мкМ, 46 мкМ, 47 мкМ, 48 мкМ, 49 мкМ, 50 мкМ, 51 мкМ, 52 мкМ, 53 мкМ, 54 мкМ, 55 мкМ, 56 мкМ, 57 мкМ, 58 мкМ, 59 мкМ, 60 мкМ, 61 мкМ, 62 мкМ, 63 мкМ, 64 мкМ, 65 мкМ, 66 мкМ, 67 мкМ, 68 мкМ, 69 мкМ, 70 мкМ, 71 мкМ, 72 мкМ, 73 мкМ, 74 мкМ, 75 мкМ, 76 мкМ, 77 мкМ, 78 мкМ, 79 мкМ, 80 мкМ, 81 мкМ, 82 мкМ, 83 мкМ, 84 мкМ, 85 мкМ, 86 мкМ, 87 мкМ, 88 мкМ, 89 мкМ, 90 мкМ, 91 мкМ, 92 мкМ, 93 мкМ, 94 мкМ, 95 мкМ, 96 мкМ, 97 мкМ, 98 мкМ, 99 мкМ, 100 мкМ или любое кратное число, отличное от целого, находящееся в диапазоне от приблизительно 1 мкМ до приблизительно 100 мкМ.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор передачи сигнала с участием кальция доставляют до достижения уровня концентрации в ткани, который находится в диапазоне от 1 мкМ до 100 мкМ, от 2 мкМ до 90 мкМ, от 3 мкМ до 80 мкМ, от 4 мкМ до 70 мкМ, от 5 мкМ до 60 мкМ, от 6 мкМ до 50 мкМ, от 7 мкМ до 40 мкМ, от 8 мкМ до 30 мкМ, от 9 мкМ до 20 мкМ или от 10 мкМ до 40 мкМ или составляет любое целое число или число, отличное от целых, в пределах указанного диапазона.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор передачи сигнала с участием кальция доставляют до достижения уровня концентрации в ткани, который находится в диапазоне от 9,5 мкМ до 10,5 мкМ, от 9 мкМ до 11 мкМ, от 8 мкМ до 12 мкМ, от 7 мкМ до 13 мкМ, от 5 мкМ до 15 мкМ, от 2 мкМ до 20 мкМ или от 1 мкМ до 50 мкМ, или составляет любое целое число или число, отличное от целых, в пределах указанного диапазона.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ включает профилактическое облегчение симптома острого панкреатита. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ включает профилактическое облегчение симптома хронического панкреатита.

Профилактическое облегчение симптома панкреатита может включать снижение тяжести, вероятности возникновения или длительности по меньшей мере одного симптома панкреатита. Профилактическое облегчение симптома панкреатита может включать снижение тяжести, вероятности возникновения или длительности по меньшей мере одного симптома панкреатита до момента, когда этот указанный по меньшей мере один симптом не возникает у человека. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профилактическое облегчение симптома панкреатита может включать снижение тяжести, вероятности возникновения или длительности 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или более чем 9 симптомов панкреатита, включая снижение тяжести, вероятности возникновения или длительности всех симптомов панкреатита у человека, таких как симптомы панкреатита, раскрытые в

данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект представляет собой отличное от человека млекопитающее, а не человека.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления у человека диагностировано присутствие желчного камня. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления у человека проявляются симптомы наличия желчного камня, такие как боль, например, сильная боль в верхней правой стороне живота, и/или тошнота и рвота, которая может постепенно усиливаться, продолжаясь от примерно 30 минут до нескольких часов. Пациент также может испытывать реперкуссионную боль между лопатками или ниже правого плеча.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления человек страдает от алкоголизма. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления человек страдает от хронического употребления алкоголя. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления человек страдал по меньшей мере от одного случая острого алкогольного отравления.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления человек подвергается воздействию схемы приема лекарственного средства, включающей введение по меньшей мере одного из стероида, такого как кортикостероид, преднизолон, лекарственного средства против HIV (ВИЧ), диданозина, пентамидина, диуретического средства, вальпроевой кислоты, L-аспарагиназы, азатиоприна, эстрогена, статина, такого как статин, снижающий уровень холестерина, антигипергликемического средства, метформина, глиптина, такого как вилдаглиптин и ситаглиптин, атипичного антипсихотического средства, клозапина, рисперидона и оланзапина.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления человека идентифицируют как носителя наследственной формы панкреатита. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления человек несет мутантный аллель гена трипсина 1, ассоциированный с наследственным панкреатитом. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления человек несет вариант фермента трипсиногена, ассоциированный с панкреатитом. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления человек несет мутантный аллель гена SPINK1, ассоциированный с наследственным панкреатитом. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления человек несет мутантный аллель гена регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе, ассоциированный с наследственным панкреатитом.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления человек страдал по меньшей мере от одного из высокого уровня кальция в крови, гипотермии, воздействия эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ERCP), разделенной поджелудочной железы, врожденного порока развития поджелудочной железы, сахарного

диабета 2 типа, злокачественной опухоли поджелудочной железы, камней в протоке поджелудочной железы, васкулита, воспаления малых кровеносных сосудов в поджелудочной железе, инфекции вирусом Коксаки и порфирии, такой как острая интермиттирующая порфирия и эритропоэтическая протопорфирия.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления на состояние здоровья указанного человека оказало воздействие по меньшей мере одно из желчного камня, отравления этанолом, алкоголизма, травмы, эпидемического паротита, аутоиммунного нарушения, воздействия жала скорпиона, гиперлипидемии, гипотермии, гиперпаратиреоза и эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, азатиоприна и вальпроевой кислоты.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления на состояние здоровья указанного человека оказало воздействие по меньшей мере одно из вируса Коксаки, цитомегаловируса, вируса гепатита В, вируса простого герпеса, эпидемического паротита, вируса ветряной оспы, бактерии из рода *Legionella*, бактерии из рода *Leptospira*, бактерии из рода *Mycoplasma*, бактерии из рода *Salmonella*, грибка из рода *Aspergillus*, паразита из рода *Ascaris*, клетки криптоспоридий и клетки токсоплазмы.

Комбинированное введение с лекарственным средством или лекарственными средствами, ассоциированными с панкреатитом

В данном документе раскрыты композиции и схемы введения для комбинированного введения ингибитора кальциевых каналов и лекарственного средства, ассоциированного с панкреатитом. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления схема введения включает введение человеку лекарственного средства, ассоциированного с отрицательным воздействием на активность поджелудочной железы, и введение ингибитора внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лекарственное средство, ассоциированное с отрицательным воздействием на активность поджелудочной железы, представляет собой лекарственное средство, выбранное из перечня, состоящего из: стероида, такого как кортикостероид, преднизолон, лекарственного средства против HIV (ВИЧ), диданозина, пентамидина, диуретического средства, вальпроевой кислоты, L-аспарагиназы, азатиоприна, эстрогена, статины, такого как статин, снижающий уровень холестерина, антигипергликемического средства, метформина, глиптина, такого как вилдаглиптин и ситаглиптин, атипичного антипсихотического средства, клозапина, рисперидона, и оланзапина, азатиоприна, и вальпроевой кислоты.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой ингибитор SOC. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой ингибитор CRAC. Иллюстративный ингибитор CRAC содержит соединение I. Иллюстративный ингибитор CRAC содержит GSK-7975A. Иллюстративный ингибитор CRAC содержит соединение II. Иллюстративный ингибитор CRAC содержит соединение III.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления схема введения включает введение ингибитора кальциевых каналов, такого как ингибитор CRAC, как например, по меньшей мере одного из соединения I, GSK 7975A, соединения II и соединения III, совместно с лекарственным средством, ассоциированным с отрицательным воздействием на активность поджелудочной железы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор кальциевых каналов, такой как ингибитор CRAC, как например, по меньшей мере одно из соединения I, GSK 7975A, соединения II и соединения III, вводят в тот же день, что и лекарственное средство, ассоциированное с отрицательным воздействием на активность поджелудочной железы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор кальциевых каналов, такой как ингибитор CRAC, как например, по меньшей мере одно из соединения I, GSK 7975A, соединения II и соединения III, вводят в ту же неделю, что и лекарственное средство, ассоциированное с отрицательным воздействием на активность поджелудочной железы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор кальциевых каналов, такой как ингибитор CRAC, как например, по меньшей мере одно из соединения I, GSK 7975A, соединения II и соединения III, вводят одновременно с каждым введением лекарственного средства, ассоциированного с отрицательным воздействием на активность поджелудочной железы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор кальциевых каналов, такой как ингибитор CRAC, как например, по меньшей мере одно из соединения I, GSK 7975A, соединения II и соединения III, вводят по схеме введения в режиме, который является независимым от режима введения для лекарственного средства, ассоциированного с отрицательным воздействием на активность поджелудочной железы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор кальциевых каналов, такой как ингибитор CRAC, как например, по меньшей мере одно из соединения I, GSK 7975A, соединения II и соединения III, вводят посредством того же пути доставки, как например, перорально или внутривенно, что и лекарственное средство, ассоциированное с отрицательным воздействием на активность поджелудочной железы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор кальциевых каналов, такой как

ингибитор CRAC, как например, по меньшей мере одно из соединения I, GSK 7975A, соединения II и соединения III, вводят посредством отдельного пути доставки по сравнению с лекарственным средством, ассоциированным с отрицательным воздействием на активность поджелудочной железы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор кальциевых каналов, такой как ингибитор CRAC, как например, по меньшей мере одно из соединения I, GSK 7975A, соединения II и соединения III, вводят человеку, получающему лекарственное средство, ассоциированное с отрицательным воздействием на активность поджелудочной железы, только после того, как у указанного человека проявляется по меньшей мере один признак воздействия указанного лекарственного средства на активность поджелудочной железы, например, в результате повышения активности амилазы в крови или активности липазы в крови или в результате проявления по меньшей мере одного симптома панкреатита, которые раскрыты в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор кальциевых каналов, такой как ингибитор CRAC, как например, по меньшей мере одно из соединения I, GSK 7975A, соединения II и соединения III, вводят человеку, получающему лекарственное средство, ассоциированное с отрицательным воздействием на активность поджелудочной железы, в отсутствие какого-либо доказательства у указанного человека или свидетельства от него, которое связано с любым признаком воздействия указанного лекарственного средства на активность поджелудочной железы, например, в результате повышения активности амилазы в крови или активности липазы в крови или в результате проявления по меньшей мере одного симптома панкреатита, которые раскрыты в данном документе.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор кальциевых каналов, такой как ингибитор CRAC, как например, по меньшей мере одно из соединения I, GSK 7975A, соединения II и соединения III, вводят в одной композиции с лекарственным средством, ассоциированным с отрицательным воздействием на активность поджелудочной железы. Соответственно, некоторые варианты осуществления, раскрытые в данном документе, относятся к композиции, содержащей ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция и по меньшей мере одно лекарственное средство, ассоциированное с отрицательным воздействием на активность поджелудочной железы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере одно лекарственное средство выбрано из перечня, состоящего из: стероида, такого как кортикостероид, преднизолон, лекарственного средства против HIV (ВИЧ), диданозина, пентамидина, диуретического средства, вальпроевой кислоты, L-аспарагиназы, азатиоприна, эстрогена, статина, такого как статин, снижающий уровень холестерина,

антигипергликемического средства, метформина, глиптина, такого как вилдаглиптин и ситаглиптин, атипичного антипсихотического средства, клозапина, рисперидона, и оланзапина, азатиоприна, и вальпроевой кислоты.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция в указанной композиции представляет собой ингибитор SOC. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой ингибитор CRAC. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления указанный ингибитор CRAC содержит соединение I. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления указанный ингибитор CRAC содержит GSK-7975A. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления указанный ингибитор CRAC содержит соединение II. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления указанный ингибитор CRAC содержит соединение III.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция доставляют до достижения уровня концентрации в ткани, который является равным, приблизительно равным или большим, чем значение IC_{50} , определенное *in vitro* для соединения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор передачи сигнала с участием кальция доставляют до достижения уровня концентрации в ткани, который 1,5-кратно, 2-кратно, 3-кратно, 4-кратно, 5-кратно, 6-кратно, 7-кратно, 8-кратно, 9-кратно, 10-кратно, 11-кратно, 12-кратно, 13-кратно, 14-кратно, 15-кратно, 16-кратно, 17-кратно, 18-кратно, 19-кратно, 20-кратно, 21-кратно, 22-кратно, 23-кратно, 24-кратно, 25-кратно, 26-кратно, 27-кратно, 28-кратно, 29-кратно, 30-кратно, 31-кратно, 32-кратно, 33-кратно, 34-кратно, 35-кратно, 36-кратно, 37-кратно, 38-кратно, 39-кратно, 40-кратно, 41-кратно, 42-кратно, 43-кратно, 44-кратно, 45-кратно, 46-кратно, 47-кратно, 48-кратно, 49-кратно, 50-кратно, 51-кратно, 52-кратно, 53-кратно, 54-кратно, 55-кратно, 56-кратно, 57-кратно, 58-кратно, 59-кратно, 60-кратно, 61-кратно, 62-кратно, 63-кратно, 64-кратно, 65-кратно, 66-кратно, 67-кратно, 68-кратно, 69-кратно, 70-кратно, 71-кратно, 72-кратно, 73-кратно, 74-кратно, 75-кратно, 76-кратно, 77-кратно, 78-кратно, 79-кратно, 80-кратно, 81-кратно, 82-кратно, 83-кратно, 84-кратно, 85-кратно, 86-кратно, 87-кратно, 88-кратно, 89-кратно, 90-кратно, 91-кратно, 92-кратно, 93-кратно, 94-кратно, 95-кратно, 96-кратно, 97-кратно, 98-кратно, 99-кратно, 100-кратно превышает значение IC_{50} , определенное *in vitro* для соединения, или больше этого значения в любое отличное от целого кратное число раз, находящееся в диапазоне от 1-кратного до 100-кратного превышения.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор передачи сигнала с участием кальция доставляют до достижения уровня концентрации в ткани, который находится в диапазоне от 1-кратного до 100-кратного, 2-кратного до 80-кратного, от 3-кратного до 60-кратного, от 4-кратного до 50-кратного, от 5-кратного до 45-кратного, от 6-кратного до 44-кратного, от 7-кратного до 43-кратного, от 8-кратного до 43-кратного, от 9-кратного до 41-кратного или от 10-кратного до 40-кратного превышения значения IC_{50} , определенного *in vitro* для соединения, или больше этого значения в любое отличное от целого число раз, находящееся в указанном диапазоне.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор передачи сигнала с участием кальция доставляют до достижения уровня концентрации в ткани, который составляет 1 мкМ, 2 мкМ, 3 мкМ, 4 мкМ, 5 мкМ, 6 мкМ, 7 мкМ, 8 мкМ, 9 мкМ, 10 мкМ, 11 мкМ, 12 мкМ, 13 мкМ, 14 мкМ, 15 мкМ, 16 мкМ, 17 мкМ, 18 мкМ, 19 мкМ, 20 мкМ, 21 мкМ, 22 мкМ, 23 мкМ, 24 мкМ, 25 мкМ, 26 мкМ, 27 мкМ, 28 мкМ, 29 мкМ, 30 мкМ, 31 мкМ, 32 мкМ, 33 мкМ, 34 мкМ, 35 мкМ, 36 мкМ, 37 мкМ, 38 мкМ, 39 мкМ, 40 мкМ, 41 мкМ, 42 мкМ, 43 мкМ, 44 мкМ, 45 мкМ, 46 мкМ, 47 мкМ, 48 мкМ, 49 мкМ, 50 мкМ, 51 мкМ, 52 мкМ, 53 мкМ, 54 мкМ, 55 мкМ, 56 мкМ, 57 мкМ, 58 мкМ, 59 мкМ, 60 мкМ, 61 мкМ, 62 мкМ, 63 мкМ, 64 мкМ, 65 мкМ, 66 мкМ, 67 мкМ, 68 мкМ, 69 мкМ, 70 мкМ, 71 мкМ, 72 мкМ, 73 мкМ, 74 мкМ, 75 мкМ, 76 мкМ, 77 мкМ, 78 мкМ, 79 мкМ, 80 мкМ, 81 мкМ, 82 мкМ, 83 мкМ, 84 мкМ, 85 мкМ, 86 мкМ, 87 мкМ, 88 мкМ, 89 мкМ, 90 мкМ, 91 мкМ, 92 мкМ, 93 мкМ, 94 мкМ, 95 мкМ, 96 мкМ, 97 мкМ, 98 мкМ, 99 мкМ, 100 мкМ или любое кратное число, отличное от целого, находящееся в диапазоне от приблизительно 1 мкМ до приблизительно 100 мкМ.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор передачи сигнала с участием кальция доставляют до достижения уровня концентрации в ткани, который находится в диапазоне от 1 мкМ до 100 мкМ, от 2 мкМ до 90 мкМ, от 3 мкМ до 80 мкМ, от 4 мкМ до 70 мкМ, от 5 мкМ до 60 мкМ, от 6 мкМ до 50 мкМ, от 7 мкМ до 40 мкМ, от 8 мкМ до 30 мкМ, от 9 мкМ до 20 мкМ или от 10 мкМ до 40 мкМ или составляет любое целое число или число, отличное от целых, в пределах указанного диапазона.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор передачи сигнала с участием кальция доставляют до достижения уровня концентрации в ткани, который находится в диапазоне от 9,5 мкМ до 10,5 мкМ, от 9 мкМ до 11 мкМ, от 8 мкМ до 12 мкМ, от 7 мкМ до 13 мкМ, от 5 мкМ до 15 мкМ, от 2 мкМ до 20 мкМ или от 1 мкМ до 50 мкМ, или составляет любое целое число или число, отличное от целых, в пределах указанного диапазона.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция дополнительно содержит по меньшей мере одно из вспомогательного вещества, солюбилизатора, поверхностно-активного вещества, разрыхлителя и буфера. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция представляет собой жидкость или эмульсию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция представляет собой жидкость, наночастицу, суспензию наночастиц или эмульсию наночастиц. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция представляет собой таблетку.

Передача сигнала с участием кальция и вирусные заболевания

Вирусное заболевание возникает, когда в организм (хозяин) проникают патогенные вирусы. Инфекционные вирусные частицы, называемые вирионами, прикрепляются к чувствительным клеткам хозяина и проникают в них. Передача сигнала с участием кальция модулирует проникновение, продукцию и передачу вируса в клетке-хозяине, тем самым распространяя вирусное заболевание. Например, в клетке-хозяине передача сигнала с участием кальция запускается вирусным заболеванием посредством активации опосредуемого STIM1 и Orai притока кальция, что также позволяет вирусу развиваться и размножаться в клетке-хозяине.

Вирусные заболевания являются разнообразными и классифицируются на основании структурных характеристик, таких как тип генома, форма вириона, сайт репликации и т.д. В качестве конкретного неограничивающего примера вирусное заболевание включает вирус геморрагической лихорадки. В соответствии с некоторыми аспектами вирус геморрагической лихорадки представляет собой аренавирус, филовирус, буньявирус, флавивирус, рабдовирус или их комбинацию. Вирусы геморрагической лихорадки включают в себя, в качестве неограничивающих примеров, вирус Эбола, вирус Марбург, вирус Ласса, вирус Хунин, ротавирус, вирус Западного Нила, вирус Зика, вирус Коксаки, вирус гепатита В, вирус Эпштейна-Барр, вирус денге, вирус Рифт-Валли и т.д.

В данном документе раскрыты композиции и способы для профилактического облегчения вирусного заболевания и его симптомов, как например, посредством введения ингибитора кальциевых каналов, такого как ингибитор CRAC. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления раскрыт способ облегчения симптомов вирусного заболевания у человека. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления раскрыт способ облегчения симптомов вирусного заболевания у человека, включающий стадии идентификации человека, нуждающегося в профилактическом облегчении симптомов вирусного заболевания, и введения указанному человеку ингибитора внутриклеточной

передачи сигнала с участием кальция в дозе, достаточной для профилактического облегчения указанных симптомов.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления общие симптомы вирусного заболевания включают лихорадку или геморрагический диатез. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления симптомы вирусного заболевания включают прилив крови к лицу, прилив крови к груди, петехии, капиллярную утечку, кровотечение, опухание, отек, пониженное кровяное давление, шок или их комбинации. В соответствии с другими дополнительными вариантами осуществления симптомы вирусного заболевания включают дискомфорт, мышечную боль, головную боль, рвоту, диарею или их комбинации.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой ингибитор SOC канала. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой ингибитор CRAC канала. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор CRAC канала содержит соединение I. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор CRAC канала содержит GSK-7975A. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор CRAC канала содержит соединение II. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор CRAC канала содержит соединение III. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления облегчение симптомов вирусного заболевания дополнительно включает введение противовирусного лекарственного препарата или вакцины.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция доставляют до достижения уровня концентрации в ткани, который является равным, приблизительно равным или большим, чем значение IC_{50} , определенное *in vitro* для соединения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор передачи сигнала с участием кальция доставляют до достижения уровня концентрации в ткани, который 1,5-кратно, 2-кратно, 3-кратно, 4-кратно, 5-кратно, 6-кратно, 7-кратно, 8-кратно, 9-кратно, 10-кратно, 11-кратно, 12-кратно, 13-кратно, 14-кратно, 15-кратно, 16-кратно, 17-кратно, 18-кратно, 19-кратно, 20-кратно, 21-кратно, 22-кратно, 23-кратно, 24-кратно, 25-кратно, 26-кратно, 27-кратно, 28-кратно, 29-кратно, 30-кратно, 31-кратно, 32-кратно, 33-кратно, 34-кратно, 35-кратно, 36-кратно, 37-кратно, 38-кратно, 39-кратно, 40-кратно, 41-кратно, 42-кратно, 43-кратно, 44-кратно, 45-кратно, 46-кратно, 47-кратно, 48-кратно, 49-кратно, 50-кратно, 51-кратно, 52-кратно, 53-кратно, 54-кратно, 55-кратно, 56-кратно, 57-кратно, 58-кратно, 59-кратно, 60-кратно, 61-

кратно, 62-кратно, 63-кратно, 64-кратно, 65-кратно, 66-кратно, 67-кратно, 68-кратно, 69-кратно, 70-кратно, 71-кратно, 72-кратно, 73-кратно, 74-кратно, 75-кратно, 76-кратно, 77-кратно, 78-кратно, 79-кратно, 80-кратно, 81-кратно, 82-кратно, 83-кратно, 84-кратно, 85-кратно, 86-кратно, 87-кратно, 88-кратно, 89-кратно, 90-кратно, 91-кратно, 92-кратно, 93-кратно, 94-кратно, 95-кратно, 96-кратно, 97-кратно, 98-кратно, 99-кратно, 100-кратно превышает значение IC_{50} , определенное *in vitro* для соединения, или больше этого значения в любое отличное от целого кратное число раз, находящееся в диапазоне от 1-кратного до 100-кратного превышения.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор передачи сигнала с участием кальция доставляют до достижения уровня концентрации в ткани, который находится в диапазоне от 1-кратного до 100-кратного, 2-кратного до 80-кратного, от 3-кратного до 60-кратного, от 4-кратного до 50-кратного, от 5-кратного до 45-кратного, от 6-кратного до 44-кратного, от 7-кратного до 43-кратного, от 8-кратного до 43-кратного, от 9-кратного до 41-кратного или от 10-кратного до 40-кратного превышения значения IC_{50} , определенного *in vitro* для соединения, или больше этого значения в любое отличное от целого число раз, находящееся в указанном диапазоне.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор передачи сигнала с участием кальция доставляют до достижения уровня концентрации в ткани, который составляет 1 мкМ, 2 мкМ, 3 мкМ, 4 мкМ, 5 мкМ, 6 мкМ, 7 мкМ, 8 мкМ, 9 мкМ, 10 мкМ, 11 мкМ, 12 мкМ, 13 мкМ, 14 мкМ, 15 мкМ, 16 мкМ, 17 мкМ, 18 мкМ, 19 мкМ, 20 мкМ, 21 мкМ, 22 мкМ, 23 мкМ, 24 мкМ, 25 мкМ, 26 мкМ, 27 мкМ, 28 мкМ, 29 мкМ, 30 мкМ, 31 мкМ, 32 мкМ, 33 мкМ, 34 мкМ, 35 мкМ, 36 мкМ, 37 мкМ, 38 мкМ, 39 мкМ, 40 мкМ, 41 мкМ, 42 мкМ, 43 мкМ, 44 мкМ, 45 мкМ, 46 мкМ, 47 мкМ, 48 мкМ, 49 мкМ, 50 мкМ, 51 мкМ, 52 мкМ, 53 мкМ, 54 мкМ, 55 мкМ, 56 мкМ, 57 мкМ, 58 мкМ, 59 мкМ, 60 мкМ, 61 мкМ, 62 мкМ, 63 мкМ, 64 мкМ, 65 мкМ, 66 мкМ, 67 мкМ, 68 мкМ, 69 мкМ, 70 мкМ, 71 мкМ, 72 мкМ, 73 мкМ, 74 мкМ, 75 мкМ, 76 мкМ, 77 мкМ, 78 мкМ, 79 мкМ, 80 мкМ, 81 мкМ, 82 мкМ, 83 мкМ, 84 мкМ, 85 мкМ, 86 мкМ, 87 мкМ, 88 мкМ, 89 мкМ, 90 мкМ, 91 мкМ, 92 мкМ, 93 мкМ, 94 мкМ, 95 мкМ, 96 мкМ, 97 мкМ, 98 мкМ, 99 мкМ, 100 мкМ или любое кратное число, отличное от целого, находящееся в диапазоне от приблизительно 1 мкМ до приблизительно 100 мкМ.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор передачи сигнала с участием кальция доставляют до достижения уровня концентрации в ткани, который находится в диапазоне от 1 мкМ до 100 мкМ, от 2 мкМ до 90 мкМ, от 3 мкМ до 80 мкМ, от 4 мкМ до 70 мкМ, от 5 мкМ до 60 мкМ, от 6 мкМ до 50 мкМ, от 7 мкМ до

40 мкМ, от 8 мкМ до 30 мкМ, от 9 мкМ до 20 мкМ или от 10 мкМ до 40 мкМ или составляет любое целое число или число, отличное от целых, в пределах указанного диапазона.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор передачи сигнала с участием кальция доставляют до достижения уровня концентрации в ткани, который находится в диапазоне от 9,5 мкМ до 10,5 мкМ, от 9 мкМ до 11 мкМ, от 8 мкМ до 12 мкМ, от 7 мкМ до 13 мкМ, от 5 мкМ до 15 мкМ, от 2 мкМ до 20 мкМ или от 1 мкМ до 50 мкМ, или составляет любое целое число или число, отличное от целых, в пределах указанного диапазона.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ включает профилактическое облегчение симптома острого вирусного заболевания. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ включает профилактическое облегчение симптома хронического вирусного заболевания.

Профилактическое облегчение симптома вирусного заболевания включает снижение тяжести, вероятности возникновения или длительности по меньшей мере одного симптома вирусного заболевания. Профилактическое облегчение симптома вирусного заболевания включает снижение тяжести, вероятности возникновения или длительности по меньшей мере одного симптома вирусного заболевания до момента, когда этот указанный по меньшей мере один симптом не возникает у человека. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профилактическое облегчение симптома вирусного заболевания включает снижение тяжести, вероятности возникновения или длительности 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или более чем 9 симптомов вирусного заболевания, включая снижение тяжести, вероятности возникновения или длительности всех симптомов вирусного заболевания у человека, таких как симптомы вирусного заболевания, раскрытые в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект представляет собой отличное от человека млекопитающее, а не человека.

Передача сигнала с участием кальция и индуцированные Th17 заболевания

Т-хелперные клетки (Th-клетки) являются критически важными для функционирования иммунной системы. Th-клетки регулируют иммунную систему посредством высвобождения Т-клетками цитокинов, содержащих хемокины, интерфероны, интерлейкины, лимфокины, фактор некроза опухолей или их комбинации. Клетки Т-хелперов 17 (Th17) представляют собой субпопуляцию провоспалительных Th-клеток, и они определяются продукцией ими интерлейкина 17 (IL-17). Дисрегуляция Th17 ассоциирована с воспалительными и аутоиммунными нарушениями. Передача сигнала с участием кальция имеет критическое значение для модуляции дифференцировки Th17.

В данном документе раскрыты композиции и способы для профилактического облегчения индуцированного Th17 заболевания и его симптомов, как например, посредством введения ингибитора кальциевых каналов, такого как ингибитор CRAC. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления раскрыт способ облегчения симптомов индуцированных Th17 заболеваний у человека. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления раскрыт способ облегчения симптомов индуцированного Th17 заболевания у человека, включающий стадии идентификации человека, нуждающегося в профилактическом облегчении симптомов индуцированного Th17 заболевания, и введения указанному человеку ингибитора внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция в дозе, достаточной для профилактического облегчения указанных симптомов.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления симптомы индуцированного Th17 заболевания включают острое воспаление. Симптомы воспаления у человека включают локальное покраснение, опухание, жар, боль, скованность, лихорадку, озноб, усталость, головную боль, потерю аппетита или их комбинации. В соответствии с некоторыми аспектами симптомы возникают в организме человека, включающем в себя торс, руки, кисти рук, пальцы, ноги, стопы, пальцы ног, голову, шею, кости, суставы, горло, пазухи, глаза или их комбинации.

В соответствии с другими вариантами осуществления индуцированное Th17 заболевание включает хроническое воспаление или хроническое воспалительное заболевание. Хронические воспалительные заболевания, в качестве неограничивающих примеров, включают в себя аллергический ринит, периодонтит, атеросклероз, ревматоидный артрит или злокачественную опухоль.

В соответствии с другими дополнительными вариантами осуществления индуцированные Th17 заболевания включают аутоиммунное заболевание. Аутоиммунные заболевания представляют собой заболевания, при которых иммунная система организма атакует здоровые клетки. Аутоиммунные заболевания возникают в сердце, почке, печени, легком, коже, эндокринных железах, экзокринных железах, пищеварительной системе, ткани, крови, нервной системе или сосудистой системе. В качестве неограничивающих примеров аутоиммунные заболевания включают в себя ревматоидный артрит, волчанку, целиакию, псориаз, синдром Шегрена, ревматическую полимиалгию, рассеянный склероз, анкилозирующий спондилит, диабет 1 типа, очаговую алопецию, васкулит, височный артериит и т.д.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой ингибитор SOC канала. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор

внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция представляет собой ингибитор CRAC канала. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор CRAC канала содержит соединение I. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор CRAC канала содержит GSK-7975A. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор CRAC канала содержит соединение II. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор CRAC канала содержит соединение III. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления облегчение симптомов индуцированных Th17 заболеваний дополнительно включает введение противовоспалительного лекарственного препарата.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор внутриклеточной передачи сигнала с участием кальция доставляют до достижения уровня концентрации в ткани, который является равным, приблизительно равным или большим, чем значение IC_{50} , определенное *in vitro* для соединения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор передачи сигнала с участием кальция доставляют до достижения уровня концентрации в ткани, который 1,5-кратно, 2-кратно, 3-кратно, 4-кратно, 5-кратно, 6-кратно, 7-кратно, 8-кратно, 9-кратно, 10-кратно, 11-кратно, 12-кратно, 13-кратно, 14-кратно, 15-кратно, 16-кратно, 17-кратно, 18-кратно, 19-кратно, 20-кратно, 21-кратно, 22-кратно, 23-кратно, 24-кратно, 25-кратно, 26-кратно, 27-кратно, 28-кратно, 29-кратно, 30-кратно, 31-кратно, 32-кратно, 33-кратно, 34-кратно, 35-кратно, 36-кратно, 37-кратно, 38-кратно, 39-кратно, 40-кратно, 41-кратно, 42-кратно, 43-кратно, 44-кратно, 45-кратно, 46-кратно, 47-кратно, 48-кратно, 49-кратно, 50-кратно, 51-кратно, 52-кратно, 53-кратно, 54-кратно, 55-кратно, 56-кратно, 57-кратно, 58-кратно, 59-кратно, 60-кратно, 61-кратно, 62-кратно, 63-кратно, 64-кратно, 65-кратно, 66-кратно, 67-кратно, 68-кратно, 69-кратно, 70-кратно, 71-кратно, 72-кратно, 73-кратно, 74-кратно, 75-кратно, 76-кратно, 77-кратно, 78-кратно, 79-кратно, 80-кратно, 81-кратно, 82-кратно, 83-кратно, 84-кратно, 85-кратно, 86-кратно, 87-кратно, 88-кратно, 89-кратно, 90-кратно, 91-кратно, 92-кратно, 93-кратно, 94-кратно, 95-кратно, 96-кратно, 97-кратно, 98-кратно, 99-кратно, 100-кратно превышает значение IC_{50} , определенное *in vitro* для соединения, или больше этого значения в любое отличное от целого кратное число раз, находящееся в диапазоне от 1-кратного до 100-кратного превышения.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор передачи сигнала с участием кальция доставляют до достижения уровня концентрации в ткани, который находится в диапазоне от 1-кратного до 100-кратного, 2-кратного до 80-кратного, от 3-кратного до 60-кратного, от 4-кратного до 50-кратного, от 5-кратного до 45-кратного, от 6-кратного до 44-кратного, от 7-кратного до 43-кратного, от 8-кратного до 43-кратного,

от 9-кратного до 41-кратного или от 10-кратного до 40-кратного превышения значения IC_{50} , определенного *in vitro* для соединения, или больше этого значения в любое отличное от целого число раз, находящееся в указанном диапазоне.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор передачи сигнала с участием кальция доставляют до достижения уровня концентрации в ткани, который составляет 1 мкМ, 2 мкМ, 3 мкМ, 4 мкМ, 5 мкМ, 6 мкМ, 7 мкМ, 8 мкМ, 9 мкМ, 10 мкМ, 11 мкМ, 12 мкМ, 13 мкМ, 14 мкМ, 15 мкМ, 16 мкМ, 17 мкМ, 18 мкМ, 19 мкМ, 20 мкМ, 21 мкМ, 22 мкМ, 23 мкМ, 24 мкМ, 25 мкМ, 26 мкМ, 27 мкМ, 28 мкМ, 29 мкМ, 30 мкМ, 31 мкМ, 32 мкМ, 33 мкМ, 34 мкМ, 35 мкМ, 36 мкМ, 37 мкМ, 38 мкМ, 39 мкМ, 40 мкМ, 41 мкМ, 42 мкМ, 43 мкМ, 44 мкМ, 45 мкМ, 46 мкМ, 47 мкМ, 48 мкМ, 49 мкМ, 50 мкМ, 51 мкМ, 52 мкМ, 53 мкМ, 54 мкМ, 55 мкМ, 56 мкМ, 57 мкМ, 58 мкМ, 59 мкМ, 60 мкМ, 61 мкМ, 62 мкМ, 63 мкМ, 64 мкМ, 65 мкМ, 66 мкМ, 67 мкМ, 68 мкМ, 69 мкМ, 70 мкМ, 71 мкМ, 72 мкМ, 73 мкМ, 74 мкМ, 75 мкМ, 76 мкМ, 77 мкМ, 78 мкМ, 79 мкМ, 80 мкМ, 81 мкМ, 82 мкМ, 83 мкМ, 84 мкМ, 85 мкМ, 86 мкМ, 87 мкМ, 88 мкМ, 89 мкМ, 90 мкМ, 91 мкМ, 92 мкМ, 93 мкМ, 94 мкМ, 95 мкМ, 96 мкМ, 97 мкМ, 98 мкМ, 99 мкМ, 100 мкМ или любое кратное число, отличное от целого, находящееся в диапазоне от приблизительно 1 мкМ до приблизительно 100 мкМ.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор передачи сигнала с участием кальция доставляют до достижения уровня концентрации в ткани, который находится в диапазоне от 1 мкМ до 100 мкМ, от 2 мкМ до 90 мкМ, от 3 мкМ до 80 мкМ, от 4 мкМ до 70 мкМ, от 5 мкМ до 60 мкМ, от 6 мкМ до 50 мкМ, от 7 мкМ до 40 мкМ, от 8 мкМ до 30 мкМ, от 9 мкМ до 20 мкМ или от 10 мкМ до 40 мкМ или составляет любое целое число или число, отличное от целых, в пределах указанного диапазона.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ингибитор передачи сигнала с участием кальция доставляют до достижения уровня концентрации в ткани, который находится в диапазоне от 9,5 мкМ до 10,5 мкМ, от 9 мкМ до 11 мкМ, от 8 мкМ до 12 мкМ, от 7 мкМ до 13 мкМ, от 5 мкМ до 15 мкМ, от 2 мкМ до 20 мкМ или от 1 мкМ до 50 мкМ, или составляет любое целое число или число, отличное от целых, в пределах указанного диапазона.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ включает профилактическое облегчение симптома острого индуцированного Th17 заболевания. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ включает профилактическое облегчение симптома хронического индуцированного Th17 заболевания.

Профилактическое облегчение симптома индуцированных Th17 заболеваний включает снижение тяжести, вероятности возникновения или длительности по меньшей мере одного симптома индуцированного Th17 заболевания. Профилактическое облегчение симптома индуцированных Th17 заболеваний включает снижение тяжести, вероятности возникновения или длительности по меньшей мере одного симптома индуцированного Th17 заболевания до момента, когда этот указанный по меньшей мере один симптом не возникает у человека. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профилактическое облегчение симптома индуцированных Th17 заболеваний включает снижение тяжести, вероятности возникновения или длительности 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или более чем 9 симптомов индуцированного Th17 заболевания, включая снижение тяжести, вероятности возникновения или длительности всех симптомов индуцированного Th17 заболевания у человека, таких как симптомы индуцированных Th17 заболеваний, раскрытые в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект представляет собой отличное от человека млекопитающее, а не человека.

Определенные термины

Если не указано иное, все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют то же значение, что обычно понятно в области техники, к которой относится заявленный объект изобретения. В случае, когда существует несколько определений для терминов в данном документе, термины, описанные в данном разделе, будут иметь преимущество. Все патенты, патентные заявки, публикации и опубликованные нуклеотидные и аминокислотные последовательности (например, последовательности, доступные в GenBank или других базах данных), упоминаемые в данном документе, включены посредством ссылки. В случае, когда упоминается URL-адрес или другой такой идентификатор или адрес, будет понятно, что такие идентификаторы могут меняться, и конкретная информация в сети Интернет может появляться и исчезать, но эквивалентную информацию можно найти с помощью поиска в сети Интернет. Ссылка на такие источники свидетельствует о доступности и широком распространении такой информации.

Следует понимать, что вышеизложенное общее описание и следующее за ним подробное описание являются исключительно иллюстративными и пояснительными, и они не ограничивают любой заявленный объект изобретения. В настоящей заявке применение единственного числа включает в себя множественное число, если специально не указано иное. Следует отметить, что при применении в описании и прилагаемой формуле изобретения, формы в единственном числе включают в себя соответствующие формы во множественном числе, если контекст явно не предписывает иное. В настоящей заявке

применение слова «или» означает «и/или», если не указано иное. Более того, применение термина «включающий в себя», а также других форм, таких как «включают в себя», «включает в себя» и «включенный» не является ограничивающим.

Используемые в данном документе названия разделов предназначены только для организационных целей, и их не следует толковать как ограничивающие описываемый объект изобретения.

Определения стандартных химических терминов можно найти в справочных изданиях, в том числе, без ограничения, Carey and Sundberg "Advanced Organic Chemistry 4th Ed." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York. Если не указано иное, общепринятые методы включают масс-спектроскопию, NMR (ядерно-магнитный резонанс), HPLC (высокоэффективную жидкостную хроматографию), методы химии белков, биохимические методы, методы с использованием рекомбинантной ДНК и фармакологические методы.

Если конкретные определения не представлены, номенклатура, используемая применительно к аналитической химии, синтетической органической химии, а также медицинской и фармацевтической химии, и лабораторные процедуры и методики, описанные в данном документе, представляют собой номенклатуру и методики, известные в данной области техники. Стандартные методики можно применять для процедур химического синтеза, химического анализа, получения фармацевтического препарата, получения составов, а также для доставки пациентам и их лечения. Стандартные методики можно применять для процедур с использованием рекомбинантной ДНК, синтеза олигонуклеотидов, а также для культивирования тканей и трансформации (например, электропорация, липофекция). Реакции и методики очистки можно осуществлять, например, с применением наборов с инструкциями от производителя, или так, как обычно осуществляют в данной области техники, или так, как описывается в данном документе. Вышеизложенные методики и процедуры обычно можно проводить с помощью традиционных способов, а также как описано в различных общих и более конкретных источниках, которые цитируются и обсуждаются в данном описании.

Следует понимать, что способы и композиции, описанные в данном документе, не ограничиваются конкретной методологией, протоколами, клеточными линиями, конструкциями и реактивами, описанными в данном документе, и сами по себе могут варьировать. Также следует понимать, что терминология, используемая в данном документе, предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления, и не предполагается, что она ограничивает объем способов, соединений, композиций, описанных в данном документе.

Термины «набор» и «изделие» используются как синонимы.

Термин «субъект» или «пациент» охватывает млекопитающих и организмов, не относящихся к млекопитающим. Примеры млекопитающих включают в себя, без ограничения, любого члена класса млекопитающих: людей, приматов, отличных от людей, таких как шимпанзе, а также другие виды высших и низших обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, в том числе грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки, и т.п. Примеры организмов, не относящихся к млекопитающим, включают в себя, без ограничения, птиц, рыб и т.п. В соответствии с одним вариантом осуществления способов и композиций, представленных в данном документе, млекопитающее представляет собой человека.

Термины «лечить», «осуществление лечения» или «лечение», которые используются в данном документе, включают в себя ослабление, смягчение или облегчение симптомов заболевания или состояния, предупреждение возникновения дополнительных симптомов, облегчение или предупреждение причин, лежащих в основе симптомов, подавление заболевания или состояния, например, задержку развития заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, вызывающее регресс заболевания или состояния, облегчение состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или прекращение симптомов заболевания или состояния или с профилактической, и/или с терапевтической целью.

Используемый в данном документе термин «белок-мишень» относится к белку или части белка, способной к связыванию или взаимодействию с соединением, описанным в данном документе, таким как соединение со структурой из группы соединения А. В соответствии с определенными вариантами осуществления белок-мишень представляет собой белок STIM. В соответствии с определенными вариантами осуществления белок-мишень представляет собой белок Orai.

В контексте данного документа «белок STIM» включает в себя, без ограничения, STIM-1 млекопитающего, такой как STIM-1 человека и грызуна (например, мыши), D-STIM *Drosophila melanogaster*, C-STIM *C. Elegans*, STIM *Anopheles gambiae* и STIM-2 млекопитающего, такой как STIM-2 человека и грызуна (например, мыши). (см. абзацы с [0211] по [0270] в заявке на патент США № US 2007/0031814, а также таблицу 3 в заявке на патент США № US 2007/0031814, включенной в данный документ посредством ссылки). Как описано в данном документе, было выявлено, что такие белки вовлечены, принимают участие и/или обеспечивают депо-управляемый вход кальция или его модуляцию, буферизацию цитоплазматического кальция и/или модуляцию уровней кальция во

внутриклеточных депо кальция или перемещение кальция в, в пределах или из внутриклеточных депо кальция (например, эндоплазматического ретикулума).

В контексте данного документа «белок Orai» включает в себя Orai1 (SEQ ID NO: 1, которая описана в международной заявке WO 07/081804), Orai2 (SEQ ID NO: 2, которая описана в международной заявке WO 07/081804) или Orai3 (SEQ ID NO: 3, которая описана в международной заявке WO 07/081804). Последовательность нуклеиновой кислоты Orai1 соответствует номеру доступа в базе GenBank NM_032790, последовательность нуклеиновой кислоты Orai2 соответствует номеру доступа в базе GenBank BC069270, и последовательность нуклеиновой кислоты Orai3 соответствует номеру доступа в базе GenBank NM_152288. В контексте данного документа Orai относится к любому из генов Orai, например, Orai1, Orai2, Orai3 (см. таблицу I в международной заявке № WO 07/081804). Как описано в данном документе, было выявлено, что такие белки вовлечены, принимают участие и/или обеспечивают депо-управляемый вход кальция или его модуляцию, буферизацию цитоплазматического кальция и/или модуляцию уровней кальция во внутриклеточных депо кальция или перемещение кальция в, в пределах или из внутриклеточных депо кальция (например, эндоплазматического ретикулума).

Термин «фрагмент» или «производное» применительно к белку (например, STIM, Orai) означает белки или полипептиды, которые сохраняют, по сути, такую же биологическую функцию или активность по меньшей мере в одном анализе, что и нативный белок(белки). Например, фрагменты или производные упоминаемого белка сохраняют по меньшей мере приблизительно 50% активности нативных белков, по меньшей мере 75%, по меньшей мере приблизительно 95% активности нативных белков, которую определяют, например, с помощью анализа притока кальция.

В контексте данного документа облегчение симптомов конкретного заболевания, нарушения или состояния посредством введения конкретного соединения или фармацевтической композиции относится к любому постоянному или временному, продолжительному или непродолжительному снижению тяжести, задержке проявления, замедлению прогрессирования или сокращению длительности, которое можно отнести на счет введения соединения или композиции или которое может быть ассоциировано с таким введением.

В контексте данного документа термин «модулировать» означает взаимодействовать с белком-мишенью либо напрямую, либо опосредовано с тем, чтобы изменить активность белка-мишени, в том числе, исключительно в качестве примера, для подавления активности мишени или для ограничения или снижения активности мишени.

В контексте данного документа термин «модулятор» относится к соединению, которое изменяет активность мишени. Например, модулятор может вызывать повышение или снижение величины определенной активности мишени по сравнению с величиной активности в отсутствие модулятора. В соответствии с определенными вариантами осуществления модулятор представляет собой ингибитор, который снижает величину одной или нескольких активностей мишени. В соответствии с определенными вариантами осуществления ингибитор полностью препятствует одной или нескольким активностям мишени.

В контексте данного документа «модуляция» применительно к внутриклеточному кальцию относится к любому изменению или корректированию уровня внутриклеточного кальция, в том числе, без ограничения, к изменению концентрации кальция в цитоплазме и/или в органеллах-внутриклеточных депо кальция, например, эндоплазматическом ретикулуме, и изменению кинетических характеристик потоков кальция в, из и в пределах клеток. В одном аспекте модуляция относится к снижению.

В контексте данного документа термин «активность мишени» относится к биологической активности, которую способен модулировать модулятор. Определенные иллюстративные активности мишени включают в себя, без ограничения, аффинность связывания, передачу сигнала, ферментативную активность, опухолевый рост, воспаление или процессы, связанные с воспалением, и облегчение одного или нескольких симптомов, ассоциированных с заболеванием или состоянием.

Термины «ингибирует», «ингибирование» или «ингибитор» активности SOC канала или активности CRAC канала в контексте данного документа относятся к ингибированию активности депо-управляемых кальциевых каналов или активности активируемых высвобождением кальция кальциевых каналов.

Термин «приемлемый» применительно к составу, композиции или ингредиенту в контексте данного документа означает отсутствие их устойчивого вредного воздействия на общее состояние здоровья субъекта, получающего лечение.

В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемый» относится к материалу, такому как носитель, разбавитель, или к составу, который не нарушает биологическую активность или свойства соединения и является относительно нетоксичным, т.е. материал можно вводить человеку, не вызывая нежелательных биологических эффектов или вредного взаимодействия с любым из компонентов композиции, в которой он содержится.

В контексте данного документа термин «фармацевтическая комбинация» означает продукт, который получен в результате смешивания или объединения более чем одного

активного ингредиента, и включает в себя как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин «фиксированная комбинация» означает, что один активный ингредиент, например, соединение со структурой из группы соединения А, и другое средство в комбинации вводят пациенту в виде отдельных единиц одновременно, параллельно или последовательно при отсутствии конкретных временных сроков перерыва, причем такое введение обеспечивает эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последний вариант также применим для терапии «коктейлем» лекарственных средств, например, введение трех или более активных ингредиентов.

Термин «фармацевтическая композиция» относится к смеси соединения со структурой из группы соединения А, описанного в данном документе, с другими химическими компонентами, такими как носители, стабилизаторы, разбавители, поверхностно-активные вещества, диспергирующие средства, суспендирующие средства, загустители и/или вспомогательные средства. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм. В уровне техники существует несколько методик введения соединения, в том числе, без ограничения, внутривенное, пероральное, аэрозольное, парентеральное, глазное, подкожное, внутримышечное, легочное и местное введение.

В контексте данного документа термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относятся к достаточному количеству вводимого средства или соединения, которое будет облегчать в некоторой степени один или несколько из симптомов заболевания или состояния, подвергающегося лечению. Результатом может быть уменьшение и/или ослабление признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Например, «эффективное количество» для терапевтических применений представляет собой количество композиции, которая включает в себя соединение со структурой из группы соединения А, требующееся для обеспечения клинически значимого снижения симптомов заболевания. Соответствующее «эффективное» количество в любом отдельном случае можно определить с использованием таких методик, как исследование с увеличением дозы.

В контексте данного документа термины «усиливает» или «усиление» означают либо повышение силы, либо увеличение длительности желательного эффекта. Таким образом, применительно к усилению эффекта терапевтических средств термин «усиление» относится к способности либо повышать силу, либо увеличивать длительность эффекта других терапевтических средств в системе. В контексте данного документа «эффективное количество для усиления» относится к количеству, достаточному для усиления эффекта другого терапевтического средства в желательной системе.

Предполагается, что терминами «совместное введение» или подобными, которые используются в данном документе, охватывается введение выбранных терапевтических средств одному пациенту, и, как предполагается, они включают в себя схемы лечения, при которых средства вводят посредством одного и того же пути введения или разных путей введения или в одно и тот же момент времени или в разные моменты времени.

В контексте данного документа термин «носитель» относится к относительно нетоксичным химическим соединениям или средствам, которые облегчают включение соединения в клетки или ткани.

Термин «разбавитель» относится к химическим соединениям, которые используют для разбавления представляющего интерес соединения перед доставкой. Разбавители также применяются для стабилизации соединений, поскольку они могут обеспечивать более стабильную среду. В качестве разбавителей в уровне техники используются соли, растворенные в буферных растворах (которые также могут обеспечивать контроль или поддержание pH), в том числе фосфатно-солевой буферный раствор, но не ограничиваясь им.

«Метаболит» соединения, раскрытого в данном документе, представляет собой производное такого соединения, которое образуется, когда соединение метаболизируется. Термин «активный метаболит» относится к биологически активному производному соединения, которое образуется, когда соединение метаболизируется. В контексте данного документа термин «метаболизируется» относится к сумме процессов (в том числе, без ограничения, реакций гидролиза и реакций, катализируемых ферментами), посредством которых конкретное вещество изменяется организмом. Таким образом, ферменты могут придавать соединению специфические структурные изменения. Например, цитохром P450 катализирует ряд окислительных и восстановительных реакций, в то время как уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы катализируют перенос активированной молекулы глюкуроновой кислоты на ароматические спирты, алифатические спирты, карбоновые кислоты, амины и свободные сульфгидрильные группы. Дополнительную информацию о метаболизме можно получить из *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th Edition, McGraw-Hill (1996). Метаболиты соединений, раскрытых в данном документе, можно идентифицировать либо посредством введения соединений хозяину и анализа образцов ткани от хозяина, либо посредством инкубирования соединений с клетками печени *in vitro* и анализа образовавшихся в результате соединений.

«Биодоступность» относится к процентной доли от массы соединения, раскрытого в данном документе (например, соединения из группы соединения A), которая доставляется в общий кровоток животного или человека, участвующего в исследовании. Суммарное

воздействие ($AUC(0-\infty)$) лекарственного средства, вводимого внутривенно, введении обычно определяют как 100% биодоступность ($F\%$). «Пероральная биодоступность» относится к степени, с которой соединение, раскрытое в данном документе, абсорбируется в общий кровоток, когда фармацевтическую композицию принимают перорально, по сравнению с внутривенной инъекцией.

«Концентрация в плазме крови» относится к концентрации соединения со структурой из группы соединения А в компоненте крови субъекта, представляющем собой плазму крови. Следует понимать, что концентрация соединений, описанных в данном документе, в плазме крови может значительно варьировать между субъектами вследствие изменчивости в отношении метаболизма и/или возможных взаимодействий с другими терапевтическими средствами. В соответствии с одним вариантом осуществления, раскрытым в данном документе, концентрация соединений, раскрытых в данном документе, в плазме крови может варьировать от субъекта к субъекту. Аналогично, значения, такие как максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}), или время до достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}), или общая площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени ($AUC(0-\infty)$), могут варьировать от субъекта к субъекту. Вследствие этой изменчивости количество, которое должно составлять «терапевтически эффективное количество» соединения, может варьировать от субъекта к субъекту.

В контексте данного документа «гомеостаз кальция» относится к поддержанию общего баланса уровней внутриклеточного кальция и его перемещений, в том числе передачи сигнала с участием кальция, внутри клетки.

В контексте данного документа «внутриклеточный кальций» относится к кальцию, располагающемуся в клетке, без указания конкретного места расположения в клетке. В отличие от этого, «цитозольный» или «цитоплазматический» применительно к кальцию относится к кальцию, располагающемуся в цитоплазме клетки.

В контексте настоящего документа эффект в отношении внутриклеточного кальция представляет собой любое изменение любого аспекта внутриклеточного кальция, в том числе, без ограничения, изменение уровней внутриклеточного кальция и расположения и перемещения кальция в, из или в пределах клетки или внутриклеточного депо кальция или органеллы. Например, эффект в отношении внутриклеточного кальция может представлять собой изменение свойств, таких как, например, кинетические характеристики, значения чувствительности, скорость, амплитуда и электрофизиологические характеристики потока или перемещения кальция, которое происходит в клетке или ее части. Эффект в отношении внутриклеточного кальция может представлять собой изменение любого процесса,

модулирующего уровни внутриклеточного кальция, в том числе депо-управляемого входа кальция, буферизации кальция в цитозоле и уровней кальция во внутриклеточном депо кальция или перемещения кальция в, из или в пределах внутриклеточного депо кальция. Любой из этих аспектов можно оценить с помощью ряда способов, в том числе, без ограничения, оценки уровней кальция или другого иона (в особенности, катиона), перемещений кальция или другого иона (в особенности, катиона), колебаний уровней кальция или другого иона (в особенности, катиона), кинетических характеристик токов кальция или другого иона (в особенности, катиона) и/или транспорта кальция или другого иона (в особенности, катиона) через мембрану. Изменение может представлять собой любое такое изменение, которое является статистически значимым. Таким образом, например, если указано, что уровни внутриклеточного кальция в исследуемой клетке и контрольной клетке отличаются, такое отличие может быть статистически значимым отличием.

В контексте данного документа «вовлечен в» применительно к взаимоотношениям между белком и аспектом внутриклеточного кальция или регуляцией внутриклеточного кальция означает, что в случае, когда экспрессия или активность белка в клетке является пониженной, измененной или исключенной, существует одновременное или связанное снижение, изменение или исключение одного или нескольких аспектов внутриклеточного кальция или регуляции внутриклеточного кальция. Такое изменение или снижение экспрессии или активности может происходить по причине изменения экспрессии гена, кодирующего белок, или вследствие изменения уровней белка. Белок, вовлеченный в аспект внутриклеточного кальция, такой как, например, депо-управляемый вход кальция, следовательно, может представлять собой белок, который обеспечивает аспект внутриклеточного кальция или регуляцию внутриклеточного кальция или участвует в них. Например, белок, который обеспечивает депо-управляемый вход кальция, может представлять собой белок STIM и/или белок Orai.

В контексте данного документа белок, который является компонентом кальциевого канала, представляет собой белок, который участвует в комплексе из нескольких белков, который образует канал.

В контексте данного документа выражения «базальный» или «в состоянии покоя» применительно к уровням цитозольного кальция относятся к концентрации кальция в цитоплазме клетки, такой как, например, клетка без стимуляции, которая не подверглась действию условий, результатом которых является перемещение кальция в или из клетки или в пределах клетки. Базальный уровень цитозольного кальция или уровень цитозольного кальция в состоянии покоя может представлять собой концентрацию несвязанного кальция

(т.е. кальция, который не является связанным с веществом, связывающим клеточный кальций) в цитоплазме клетки, такой как, например, клетка без стимуляции, которая не подверглась действию условий, результатом которых является перемещение кальция в клетку или из клетки.

В контексте данного документа «перемещение» применительно к ионам, в том числе катионам, например, к кальцию, относится к перемещению или смене места расположения, таким как, например, ток ионов в клетку, из нее или в пределах клетки. Таким образом, перемещение ионов может представлять собой, например, перемещение ионов из внеклеточной среды в клетку, изнутри клетки во внеклеточную среду, изнутри внутриклеточной органеллы или сайта-депо в цитозоль, из цитозоля во внутриклеточную органеллу или сайт-депо, из одной внутриклеточной органеллы или сайта-депо в другую внутриклеточную органеллу или сайт-депо, из внеклеточной среды во внутриклеточную органеллу или сайт-депо, из внутриклеточной органеллы или сайта-депо во внеклеточную среду и из одного местоположения в пределах цитоплазмы клетки в другое.

В контексте данного документа «вход катиона» или «вход кальция» в клетку относится ко входу катионов, таких как кальций, в местоположение внутри клетки, такое как цитоплазма клетки, или в полость внутриклеточной органеллы или сайта-депо. Таким образом, вход катиона может представлять собой, например, перемещение катионов в цитоплазму клетки из внеклеточной среды или из внутриклеточной органеллы или сайта-депо или перемещение катионов во внутриклеточную органеллу или сайт-депо из цитоплазмы или внеклеточной среды. Перемещение кальция в цитоплазму из внутриклеточной органеллы или сайта-депо также называется «высвобождением кальция» из органеллы или сайта-депо.

В контексте данного документа «белок, который модулирует внутриклеточный кальций», относится к любому клеточному белку, который вовлечен в регуляцию, контроль и/или изменение уровня внутриклеточного кальция. Например, такой белок может быть вовлечен в изменение или коррекцию уровня внутриклеточного кальция различными способами, в том числе, без ограничения, посредством поддержания уровней цитоплазматического кальция в состоянии покоя или базальных уровней цитоплазматического кальция или посредством вовлечения в клеточный ответ на сигнал, который передается в клетку с помощью механизма, который включает в себя отклонение уровня внутриклеточного кальция от состояния покоя или базального состояния. В контексте фразы «белок, который модулирует внутриклеточный кальций,» «клеточный» белок представляет собой белок, ассоциирован с клеткой, такой как, например, цитоплазматический белок, белок, ассоциированный с плазматической мембраной, или

внутриклеточный мембранный белок. Белки, которые модулируют внутриклеточный кальций, включают в себя, без ограничения, белки, транспортирующие ионы, кальций-связывающие белки и регуляторные белки, которые регулируют белки, транспортирующие ионы.

В контексте данного документа термин «облегчать» означает снижать, предупреждать, ослаблять и/или уменьшать воздействие заболевания, симптома или состояния, что приводит к улучшению при заболевании или состоянии или по меньшей мере частично облегчает симптомы, ассоциированные с заболеванием или состоянием, вплоть до полного снижения так, чтобы указанное воздействие было нулевым или, по сути, нулевым.

В контексте данного документа «клеточный ответ» относится к любому клеточному ответу, который является результатом перемещения ионов в клетку или из нее или в пределах клетки. Клеточный ответ может быть ассоциирован с любой клеточной активностью, которая является зависимой, по меньшей мере отчасти, от ионов, таких как, например, кальций. Такие активности могут включать в себя, например, активацию клетки, экспрессию генов, эндоцитоз, экзоцитоз, миграцию клеток и гибель клетки вследствие апоптоза.

В контексте данного документа «иммунные клетки» включают в себя клетки иммунной системы и клетки, которые выполняют функцию или обладают активностью в рамках иммунного ответа, такие как, без ограничения, Т-клетки, В-клетки, лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, тучные клетки, плазматические клетки, лейкоциты, антиген-презентирующие клетки и клетки-натуральные киллеры.

В контексте данного документа «цитокин» относится к небольшим растворимым белкам, секретиремым клетками, которые могут изменять поведение или свойства секретирующей клетки или другой клетки. Цитокины связываются с цитокиновыми рецепторами и запускают поведение или свойство клетки, например, пролиферацию, гибель или дифференцировку клетки. Иллюстративные цитокины включают в себя, без ограничения, интерлейкины (например, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-1 α , IL-1 β и IL-1 RA), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), онкостатин М, эритропоэтин, фактор, ингибирующий лейкоз (LIF), интерфероны, В7.1 (также известный как CD80), В7.2 (также известный как В70, CD86), члены семейства TNF (TNF- α , TNF- β , LT- β , лиганд CD40, Fas лиганд, лиганд CD27, лиганд CD30, 4-1BBL, Trail) и MIF.

«Депо-управляемый вход кальция» или «SOCE» относится к механизму, посредством которого высвобождение ионов кальция из внутриклеточных депо координируется с притоком ионов через плазматическую мембрану.

«Селективный ингибитор активности SOC канала» означает, что ингибитор является селективным в отношении SOC каналов и практически не оказывает воздействия на активность других типов ионных каналов.

«Селективный ингибитор активности CRAC канала» означает, что ингибитор является селективным в отношении CRAC каналов и практически не оказывает воздействия на активность других типов ионных каналов и/или других SOC каналов.

В контексте данного документа термин «кальций» может использоваться в отношении элемента или двухвалентного катиона Ca^{2+} .

Несмотря на то, что предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения были показаны и описаны в данном документе, специалисту в данной области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления представлены только в качестве примера. Специалистам в данной области техники встретятся многочисленные варианты, изменения и замены, не отступающие от настоящего изобретения. Следует понимать, что различные альтернативы вариантам осуществления настоящего изобретения, описанным в данном документе, могут быть использованы при практическом осуществлении настоящего изобретения. Предполагается, что следующими пунктами формулы изобретения определяется объем настоящего изобретения, и что ими охватываются способы и структуры в пределах объема этих пунктов формулы, а также их эквиваленты.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Ингибирование CRAC канала GSK-7975A блокирует некроз у мышечных и человеческих ацинарных клеток поджелудочной железы

Мышечные ацинарные клетки поджелудочной железы (PAC) экстрагировали и инкубировали либо с носителем (контроль), либо с натуральной желчной кислотой TLCS (3-сульфат тауролитохолевой кислоты) в отсутствие GSK-7975A или в его присутствии. Клетки приводили в контакт с пропидиум иодидом для анализа в отношении некроза клеток. Обработка отдельных клеток TLCS *in vitro* имитирует эффект желчного камня или другой блокады секреции поджелудочной железы *in vivo*.

Как указано на фиг. 1A, TLCS индуцировал некроз приблизительно у 45% клеток в течение периода времени эксперимента. Добавление GSK-7975A в концентрации 10 мкМ

снижало этот процент некроза наполовину, до приблизительно 23%. Звездочкой указано статистически значимое изменение. Клетки, не обработанные TLCS, демонстрировали некроз, составляющий приблизительно 10%. Этот результат демонстрирует, что GSK-7975A снижает индуцирующий некроз эффект TLCS в мышинных PAC.

Человеческие PAC экстрагировали и инкубировали либо с носителем (контроль), либо с натуральной желчной кислотой TLCS в отсутствие GSK-7975A или в его присутствии. Клетки приводили в контакт с пропидиум йодидом для анализа в отношении некроза клеток. Обработка отдельных клеток TLCS *in vitro* имитирует эффект желчного камня или другой блокады секреции поджелудочной железы *in vivo*.

Как указано на фиг. 1B, TLCS индуцировал некроз приблизительно у 45% клеток в течение периода времени эксперимента. Добавление GSK-7975A в концентрации 10 мкМ снижало этот процент некроза приблизительно до 30%. Звездочкой указано статистически значимое изменение. Клетки, не обработанные TLCS, демонстрировали некроз, составляющий приблизительно 23%. Этот результат демонстрирует, что GSK-7975A снижает индуцирующий некроз эффект TLCS в человеческих PAC.

Пример 2. Ингибитор CRAC канала (GSK-7975A) блокирует гистопатологические изменения в мышинных моделях AP

Мышинные модели острого панкреатита использовали для оценки эффекта ингибитора CRAC в отношении развития гистопатологических процессов в поджелудочной железе. Церулеин используют для гиперстимуляции рецепторов ССК в нормальном пути передачи сигнала с участием кальция в поджелудочной железе мыши. TLCS используют для индукции острого панкреатита посредством симуляции избытка желчной кислоты, который будет наблюдаться при индуцированном желчным камнем острым панкреатите. Этиловые сложные эфиры жирных кислот (FAEE) используют для симуляции индуцированного алкоголем острого панкреатита. Мышей обрабатывали средством, индуцирующим острый панкреатит (церулеин, фиг. 2A, TLCS, фиг. 2B, или FAEE, фиг. 2C), самим по себе или с ингибитором CRAC GSK-7975A в концентрации, которая либо 10-кратно, либо 40-кратно превышает IC_{50} для ингибитора CRAC.

Наблюдается, что GSK-7975A значительно снижает общую гистопатологическую оценку обработанных мышей в сравнении с мышами, обработанными средством в отсутствие ингибитора CRAC. Этот эффект был статистически значимым и значительно более выраженным при концентрации, 40-кратно превышающей IC_{50} , чем при концентрации, 10-кратно превышающей IC_{50} , но он также наблюдался при более низкой концентрации. Звездочкой указано статистически значимое изменение. GSK-7975A в дозах,

которые достигают уровней в тканях, 10-кратно или 40-кратно превышающих определенное *in vitro* значение IC_{50} для него, приводят к значительным уменьшениям гистопатологии поджелудочной железы.

Результаты, представленные на на фиг. 2A, 2B и 2C, указывают на то, что ингибитор CRAC может облегчать гистопатологические симптомы острого панкреатита. Этот эффект наблюдают вне зависимости от индуцирующего средства или типа моделируемого острого панкреатита.

Пример 3. Соединение I и GSK-7975A ингибируют CRAC каналы

Соединение I и GSK-7975A анализировали в отношении их ингибирующего эффекта по отношению к CRAC каналам. Анализировали каналы, содержащие Orai1/STIM1 и Orai2/STIM1. Как представлено на фиг. 3A, было определено, что соединение I ингибировало каналы с Orai1/STIM1 со средней IC_{50} , составляющей 119 нМ, и каналы с Orai2/STIM1 со средней IC_{50} , составляющей 895 нМ. Как представлено на фиг. 3B, было определено, что GSK-7975A ингибировал каналы с Orai1/STIM1 со средней IC_{50} , составляющей 398 нМ, и каналы со Orai2/STIM1 со средней IC_{50} , составляющей 1453 нМ. Соединение I является приблизительно в 4 раза более сильнодействующим в отношении CRAC каналов типа Orai1 по сравнению с GSK-7975A. Оба соединения являются более сильнодействующими в отношении CRAC каналов типа Orai1, чем в отношении типа Orai2.

Эти результаты указывают на то, что эффект, наблюдаемый для GSK-7975A в отношении передачи сигнала с участием кальция, может распространяться на ингибиторы CRAC, и что ингибиторы CRAC, отличные от GSK-7975A, могут превосходить GSK-7975A по некоторым параметрам.

Пример 4. Соединение I блокирует депо-управляемый вход Ca^{2+} (SOCE) в мышечных ацинарных клетках поджелудочной железы

Мышечные PAC выделяли и анализировали в отношении эффекта ингибиторов CRAC относительно повторного поглощения кальция в ER. Клетки обрабатывали циклопиазоновой кислотой (CPA) отдельно (фиг. 4A) или в комбинации с ингибитором CRAC соединением I (фиг. 4B) для активации CRAC каналов с высвобождением Ca^{2+} . Через 15 минут после высвобождения кальция клетки обеспечивали избытком кальция и подвергали мониторингу в отношении поглощения кальция в ER. Наблюдали, что обработанные ингибитором CRAC клетки не демонстрируют повторного поглощения кальция.

Этот результат указывает на то, что ингибиторы CRAC могут блокировать способность клетки к перезагрузке ее ER кальцием для последующих этапов передачи сигнала.

Пример 5. Соединение I и GSK-7975A блокируют SOCE в мышинных ацинарных клетках поджелудочной железы дозозависимым образом

Мышечные PAC обрабатывали ингибиторами CRAC соединением I (фиг. 5A) или GSK-7975A (фиг. 5B) и подвергали мониторингу в отношении скорости поглощения ими кальция. Оба ингибитора CRAC снижали скорость депо-управляемого входа кальция в ER до 50% от контрольных уровней после обработки 700 нМ ингибитора. Соединение I на 100% блокирует повторное поглощение в концентрации 10 мМ.

Этот пример демонстрирует, что каждый из нескольких ингибиторов CRAC действует, ингибируя SOCE в PAC млекопитающего.

Пример 6. Соединение I блокирует индуцированный ССК вход Ca^{2+} в мышинных ацинарных клетках поджелудочной железы

Мышечные PAC подвергали мониторингу в отношении поглощения ими кальция после обработки ССК в концентрации 10 нМ. Клетки обрабатывали ССК, а затем обеспечивали 1,8 мМ кальция и отслеживали повторное поглощение кальция. Наблюдали, что клетки, подвергнутые предварительной обработке ингибиторами CRAC (фиг. 6B), демонстрировали значительно пониженное повторное поглощение кальция по сравнению с необработанными клетками (фиг. 6A). Предварительная обработка соединением I снижала повторное поглощение кальция почти до 0% от контроля. GSK-7975A снижал повторное поглощение кальция приблизительно до 30% от контроля.

Эти результаты указывают на то, что ингибиторы CRAC могут быть эффективными в снижении чрезмерно активной передачи сигнала с участием кальция в PAC.

Пример 7. Соединение I ингибирует несколько цитокинов

Соединение I исследовали в отношении его ингибирующего эффекта относительно ряда цитокина. Цитокины INF-гамма, IL-4 и рецепторы IL-4, которые экспрессируются на ацинарных клетках, цитокины IL-1 бета, IL-6, IL-10 и TNF-альфа, экспрессируемые в ацинарных клетках, и IL-2 и IL-7, цитокины, важные для функционирования Т-клеток, исследовали в отношении ингибирующего эффекта ингибитора CRAC соединения I. Т-клетки в объеме человеческих PBMC стимулировали связанным с планшетом антителом к CD3/антителом к CD28 в буфере +10% сыворотки в течение 48 часов. Количество

высвобождаемых цитокинов измеряли с помощью анализа Luminex от Millipore. Результаты представлены на фиг. 7. В человеческих РВМС соединение I сильно ингибирует высвобождение нескольких цитокинов, которые играют важные роли в Т-клетках.

Эти данные относительно цитокинов вместе с данными от РАС поддерживают вывод о том, что соединение I обладает двойным эффектом при остром панкреатите, ингибируя пути передачи сигнала и гибель как в иммунных клетках, так и в ацинарных клетках поджелудочной железы.

Пример 8. Соединение I показывает сильную эффективность в мышинной модели острого панкреатита с использованием церулеина

Мышей профилактически обрабатывали ингибитором CRAC или средой, а затем на них воздействовали ССК, запуская острый панкреатит. Соединение I, вводимое профилактически i.p. (внутрибрюшинно), давало значительные и дозозависимые снижения индуцируемой церулеином патологии в поджелудочной железе мышей (C₅₇B6 мыши). Этот эффект был значительно ниже положительного контроля CsA в дозе 5 мг/кг и повышался дозозависимо. См. фиг. 8A. Обработка демонстрировала пропорциональное дозе повышение уровней соединения I в поджелудочной железе после i.p. инъекции (см. фиг. 8B), которое соответствовало положительным результатам на фиг. 8A, выше.

Эти результаты указывают на то, что введение ингибитора CRAC перед вторым лекарственным средством или одновременно со вторым лекарственным средством, которое, как предполагается, запускает острый панкреатит или повышает риск острого панкреатита, может обеспечивать профилактическую защиту от острого панкреатита или снижать риск острого панкреатита.

Пример 9. Соединение I снижает уровни сывороточной амилазы и сывороточной липазы в мышинной модели острого панкреатита с использованием церулеина

Мышей или не обрабатывали (нормальные), или обрабатывали только ССК (среда), или обрабатывали ССК в комбинации с CsA или ингибитором CRAC в указанной дозе. Измеряли активность амилазы сыворотки крови (фиг. 9A) и активность липазы сыворотки крови (фиг. 9B) (МЕ(международные единицы)/л).

Ингибитор CRAC соединение I проявляло себя так же или лучше, чем положительный контроль CsA в максимальных концентрациях, составляющих 20 мг/кг. Соединение I давало значительные и дозозависимые снижения индуцированных церулеином активностей сывороточной амилазы и сывороточной липазы.

Пример 10. Соединение I снижает патологию поджелудочной железы в терапевтической модели на мышах с использованием церулеина

Семь ежечасных i.p. инъекций церулеина давали для индукции панкреатита, причем животных умерщвляли спустя 8 часов после 1-ой инъекции. Соединение I вводили i.p. либо за 30 минут до 1-ой инъекции церулеина (профилактическая схема), либо после 3-ей инъекции (терапевтическая схема). CsA вводили p.o. (перорально) по той же схеме, что и соединение I. Результаты представлены на фиг. 10.

Гистопатологические оценки получали с учетом наблюдения дегенерации ацинарных клеток, измерения коагуляционного некроза, воспаления и отека. Соединение I давало значительное 35% снижение индуцированной церулеином патологии в поджелудочной железе при введении после 3-ей инъекции церулеина, соответствующее эффективности в терапевтическом режиме. Профилактическая обработка соединением I также снижала патологию на 26%.

Результаты указывают на то, что ингибиторы CRAC, такие как соединение I, обладают значительным эффектом в отношении гистопатологических оценок поджелудочной железы при профилактическом или терапевтическом введении.

Пример 11. Соединение I блокирует индуцированный TLCS вход Ca^{2+} в мышинных ацинарных клетках поджелудочной железы

Мышинные PAC обрабатывали 500 мкМ TLCS и 0, 1 мкМ или 3 мкМ ингибитора CRAC соединения I. Уровни кальция в цитозоле (измеряемые в виде соотношений F_{345}/F_{380}) измеряли для каждой обработки. TLCS высвобождает Ca^{2+} из внутриклеточных депо (не показано), инициируя SOCE. В этом эксперименте соединение I в концентрации 1 или 3 мкМ полностью блокировало индуцированный TLCS вход Ca^{2+} . Результаты представлены на фиг. 11.

Этот результат указывает на то, что ингибиторы CRAC могут быть эффективными при положительном влиянии на передачу сигнала с участием кальция при остром панкреатите, связанном с желчным камнем, у млекопитающих.

Пример 12. Соединение I и другие CCI ингибируют индуцированное TLCS высвобождение амилазы в мышинных ацинарных клетках поджелудочной железы

Высвобождение амилазы из PAC имеет составляющую, зависящую от кальция в ER, и составляющую, зависящую от CRAC/цитозольного кальция. Зависимая от кальция составляющая блокируется посредством введения хелатирующего средства для двухвалентных катионов EGTA. Мышинные ацинарные клетки обрабатывали TLCS и

любым из среды, EGTA или ингибитора CRAC, такого как соединение I, GSK-7975A или соединение II, и подвергали мониторингу в отношении высвобождения амилазы. Наблюдали, что ингибиторы CRAC имитировали EGTA своим эффектом в отношении высвобождения амилазы. См. фиг. 12.

Этот результат указывает на то, что ингибиторы CRAC блокируют повторное поглощение кальция в ER после индуцированного TLCS высвобождения кальция, таким образом имитируя эффект EGTA в отношении ингибирования высвобождения амилазы.

Пример 13. Соединение I ингибирует индуцированный TLCS некроз в мышинных ацинарных клетках поджелудочной железы

Мышечные PAC обрабатывали либо DMSO, либо DMSO плюс 500 мкМ TLCS, либо DMSO плюс 500 мкМ TLCS плюс 1 мкМ ингибитора CRAC соединения I. Некроз клеток измеряли в виде % поглощения PI. Ингибитор CRAC соединения I ингибирует индуцированный TLCS некроз в мышечных PAC.

Эти данные вместе с данными в отношении Ca^{2+} и амилазы указывают на то, что соединение I является эффективным в модели AP с использованием TLCS.

Пример 14. Клиническое испытание фазы II безопасности и эффективности соединений соединения I, GSK-7975A и соединения II у пациентов с острым панкреатитом

Цель данного испытания фазы II заключалась в изучении безопасности, переносимости, PK, PD и эффективности одной внутривенной инфузии и повторных внутривенных инфузий ингибитора передачи сигнала с участием кальция, такого как соединение I, GSK-7975A и соединение II или соединения, выбранные из группы соединения A, у пациентов с острым панкреатитом и сопутствующим SIRS.

Пациенты: В исследование будут включены 30 пациентов с высоким риском развития умеренного или тяжелого панкреатита, который оценивается баллом SIRS, составляющим 2 или более при включении в исследование.

Критерии:

Критерии включения:

- все субъекты должны применять надлежащую контрацепцию, чтобы гарантировать, что беременность не возникнет в ходе исследования и в течение по меньшей мере 12 недель после введения доз для мужчин и в течение 32 недель после введения доз для женщин;

- индекс массы тела в пределах диапазона 18,5-35 кг/м² включительно, дополнительно к диапазону массы тела 55-95 кг;
- субъект должен быть способен дать информированное согласие и может соблюдать требования и график исследования;
- критериям выбора соответствуют субъекты-мужчины и женщины возрастом 18 лет или выше;
- субъекты должны испытывать первый эпизод острого панкреатита в жизни;
- диагноз «острый панкреатит» должен основываться на 2 из следующих 3 критериев: (1) типичная боль в верхней части живота; (2) повышение уровня амилазы и/или липазы в сыворотке крови по меньшей мере в 3 раза относительно верхнего предела нормы; (3) результаты усиленного контрастным веществом КТ-сканирования или эхограмму брюшной полости, демонстрирующие изменения острого панкреатита;
- субъекты должны демонстрировать историю болезни, подтверждающую этиологию данного эпизода панкреатита, связанную с алкоголем, гипертриглицеридемией или желчными камнями (в случае панкреатита, связанного с желчными камнями, эхограмма должна исключать обструкцию камнем во время скрининга для исследования);
- субъекты должны демонстрировать балл по BISAP, составляющий 3 или выше;
- начало обработки в ходе исследования возможно в течение 48 часов от появления симптома.

Критерии исключения:

- высокая вероятность инвазивного вмешательства внутрь желчных протоков (например, ERCP) в наступающую неделю;
- повторный эпизод панкреатита;
- результаты СТ, свидетельствующие о некрозе поджелудочной железы при вступлении в исследование;
- тяжелая хроническая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации в соответствии с формулой расчета скорости почечной фильтрации при заболеваниях почек (Modification of Diet in Renal Disease) 30 мл/мин. или зависимость от гемодиализа);
- сердечная недостаточность класса II или выше согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации;
- хроническое обструктивное заболевание легких (COPD) с зависимостью от кислорода;
- цирроз печени;

- тяжелая анемия (уровень гемоглобина составляет менее 8 г/дл);
- гематокрит ниже 35% или выше 45% при вступлении в исследование (жидкости можно вводить для коррекции гематокрита перед рандомизацией при условии, что обработка в ходе исследования начинается в течение 48 часов от появления симптомов);
- активность аланинаминотрансферазы в сыворотке крови выше 250 МЕ/л при вступлении в исследование;
- клиническая настороженность в связи с развивающимся холангитом при вступлении в исследование;
- активное желудочно-кишечное кровотечение;
- существующее в период исследования злокачественное новообразование, не находящееся в состоянии ремиссии (отличное от базально-клеточной карциномы кожи);
- измененное психическое состояние;
- кормление грудью или беременность в период исследования;
- женщина с репродуктивным потенциалом (менее 2 лет после менопаузы или без хирургической стерилизации), которая не готова использовать адекватные и эффективные меры по регулированию рождаемости;
- известная гиперчувствительность к любому компоненту исследуемого продукта;
- зависимое положение от исследователя или спонсора;
- участие в исследовании другого лекарственного препарата, проходящего клиническое испытание, во время этого клинического испытания или в течение 30 суток до начала этого клинического испытания.

План исследования: исследование представляет собой рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое, многонациональное сравнительное исследование, в котором сравнивают группу плацебо с группой ингибитора CRAC, получающей внутривенную обработку ингибитором CRAC дважды в сутки в течение периода до 7 последовательных суток.

В исследование будут включены 45 пациентов с высоким риском развития умеренного или тяжелого панкреатита, который оценивается баллом SIRS, составляющим 2 или более при включении в исследование.

Основным ожидаемым результатом является эффект ингибитора CRAC в отношении системного воспаления при остром панкреатите, который отражен изменением оценки SIRS или уровней С-реактивного белка (CRP) в плазме крови.

Введение материала для клинического испытания будет начинаться в пределах 24 часов от появления симптомов острого панкреатита или 18 часов от поступления в больницу. Субъектов будут рандомизировать в соотношении 1:1 с получением либо ингибитора CRAC в одной из двух доз, либо плацебо. Также будут отслеживаться уровни ингибитора CRAC в сыворотке крови в конце каждой 2-часовой инфузии.

Длительность исследования для отдельного субъекта будет составлять 14 суток, состоящих из скрининговой оценки, за которой будет следовать период двойной слепой обработки длительностью до 7 суток, который будет являться частью периода наблюдения в больнице, составляющего по меньшей мере 7 суток, и окончательное посещение для подведения итогов в День 14.

Основные критерии эффективности:

- концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови;
- изменение SIRS через 48 часов;
- уровень амилазы и липазы в крови.

Вторичные критерии эффективности, ингибитор CRAC в сравнении с плацебо:

- безопасность ингибитора CRAC в этой популяции пациентов (посредством стандартных лабораторных исследований безопасности);
- медицинский осмотр и мониторинг основных показателей жизнедеятельности, ECG и сообщений о неблагоприятном явлении;
- эффекты ингибитора CRAC в отношении других маркеров воспаления в плазме крови (интерлейкин-6, матриксная металлопротеиназа 9, фактор некроза опухолей альфа и т.д.);
- эффекты ингибитора CRAC в отношении клинического течения панкреатита (исходя из изменений оценок по клиническим шкалам оценки, таким как индекс оценки тяжести острого панкреатита «у постели больного» (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) (BISAP), оценка синдрома системной воспалительной реакции (SIRS) и оценка по шкале оценки острых и хронических функциональных изменений II (APACHE II), и результатов усиленной контрастным материалом компьютерной томографии (СТ) брюшной полости;
- прогресс по шкале динамической оценки органной недостаточности (Sequential Organ Failure Assessment) (SOFA);
- прогресс по шкале оценки полиорганной дисфункции (Multiple Organ Dysfunction Score) (MODS);
- прогресс синдрома системной воспалительной реакции;

- прогресс в выработке воспалительных и противовоспалительных медиаторов (IL-1RA, IL-10, IL-6, IL-18, TNF-а, ICAM-1, IL-10 и т.д.);
- усиление ухода до сильной зависимости или помещение в реанимационное отделение и длительность пребывания в больнице.

Пример 15. Соединение I ингибирует развитие вируса Хунин в инфицированных клетках VeroE6

Клетки VeroE6, инфицированные живым ослабленным Candid-1 JUNV, обрабатывают либо DMSO, либо DMSO плюс 500 мкМ TLCS, либо DMSO плюс 500 мкМ TLCS плюс 1 мкМ ингибитора CRAC соединения I, либо DMSO плюс 500 мкМ TLCS плюс 10 мкМ соединения I, либо DMSO плюс 500 мкМ TLCS плюс 25 мкМ соединения I, либо DMSO плюс 500 мкМ TLCS плюс 50 мкМ соединения I. Инфекционные вирионы, полученные из этих клеток, количественно определяют в анализе образования фокусов. Подсчет фокусов JUNV выявляет статистически значимое дозозависимое снижение продукции JUNV вируса после обработки соединением I.

Эти данные вместе с данными в отношении Ca^{2+} указывают на то, что соединение I является эффективным в ингибировании развития вируса JUNV.

Пример 16. Соединение I дифференциально ингибирует дифференцировку Th1, Th2 и Th17, зависимость от депо-управляемого входа Ca^{2+}

Наивные и стимулированные мышинные Т-клетки, культивируемые в условиях, обеспечивающих поляризацию дифференцировки в Th1, Th2, и Th17, обрабатывают либо DMSO, либо DMSO плюс 500 мкМ TLCS, либо DMSO плюс 500 мкМ TLCS плюс 1 мкМ ингибитора CRAC соединения I. Депо-управляемый вход Ca^{2+} (SOCE) количественно определяют в случае каждой обработки. Соединение I блокирует SOCE сильнее в дифференцированных Th17 клетках, чем в наивных Т-клетках, Th1 или Th2 клетках. Кроме того, присутствие соединения I оказывает более сильное воздействие на продукцию IL-17A Th17 клетками по сравнению с продукцией IFN- γ и IL-4 Th1 и Th2 клетками, соответственно.

Эти данные вместе с данными относительно Ca^{2+} и экспрессии дополнительного транскрипционного фактора (т.е. IL-17A, ROR α и ROR γ t) указывают на то, что соединение I является эффективным в ингибировании дифференцировки Th17.

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

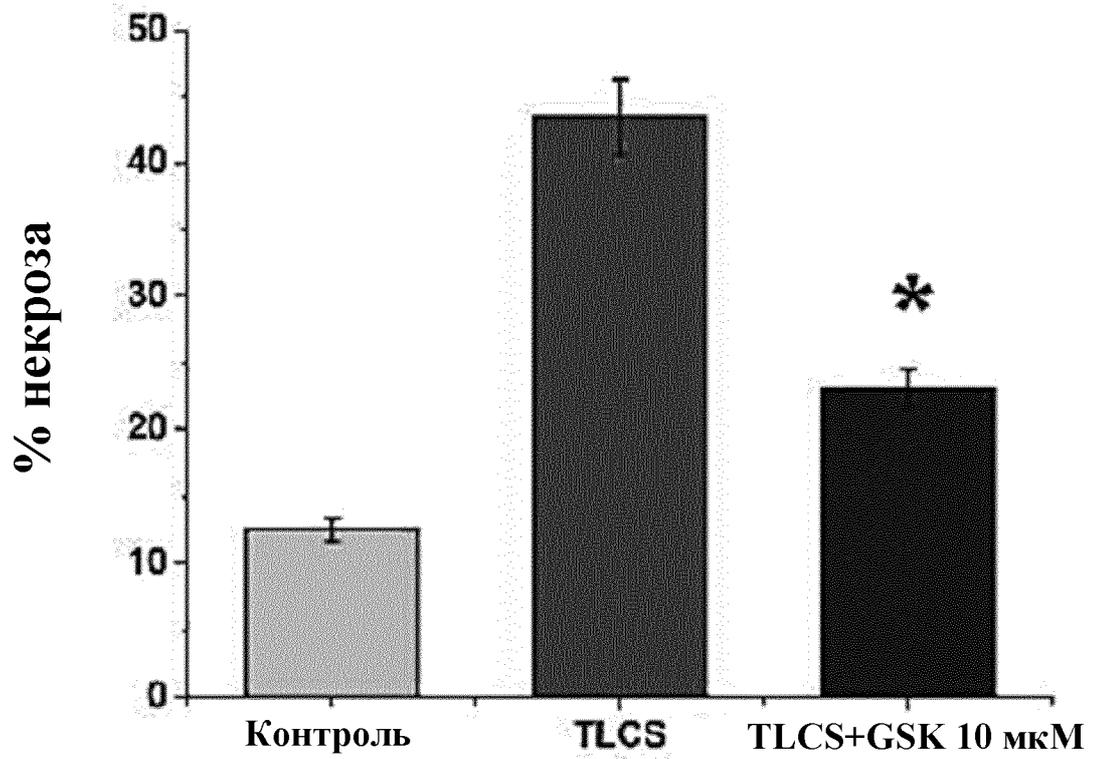
1. Соединение с химическим названием N-(5-(6-хлор-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пиразин-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамид, или его фармацевтически приемлемая соль.

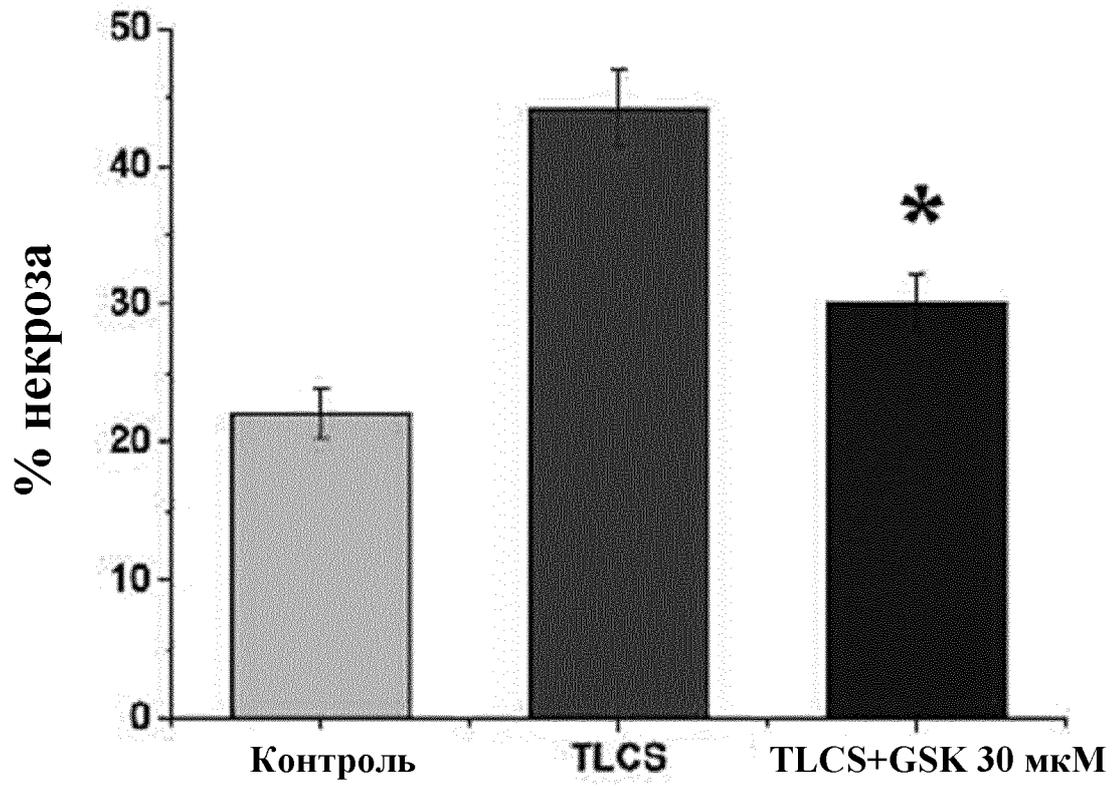
2. Соединение с химическим названием N-(5-(2,5-диметилбензо[d]оксазол-6-ил)тиазол-2-ил)-2,3,6-трифторбензамид, или его фармацевтически приемлемая соль.

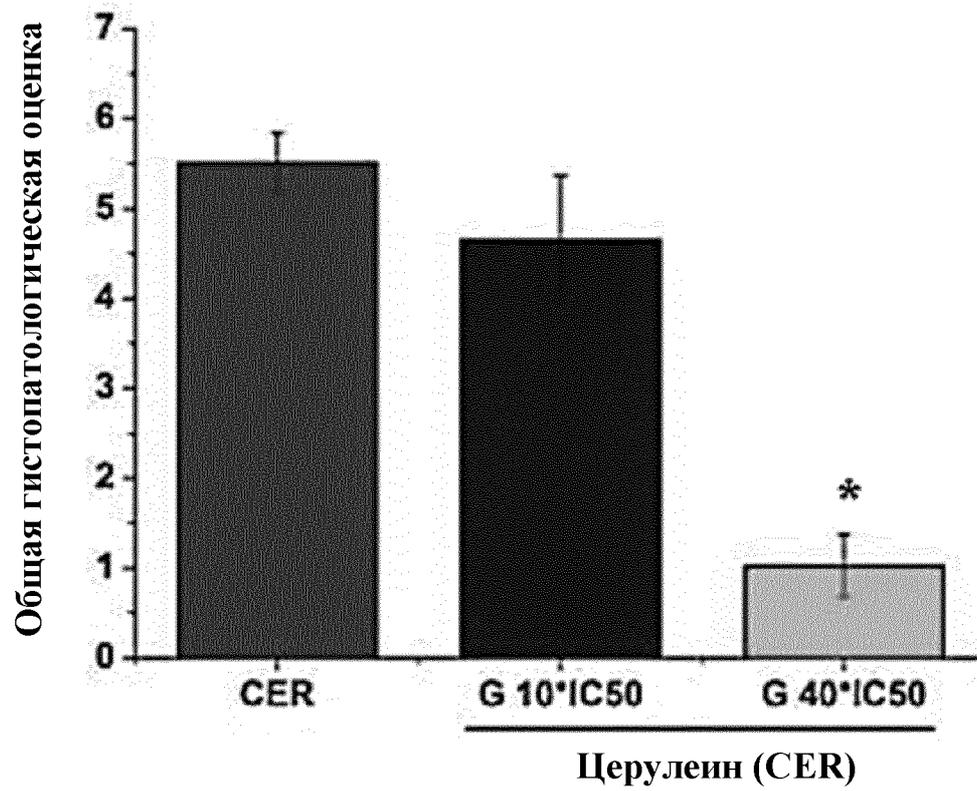
3. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 1 или 2 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

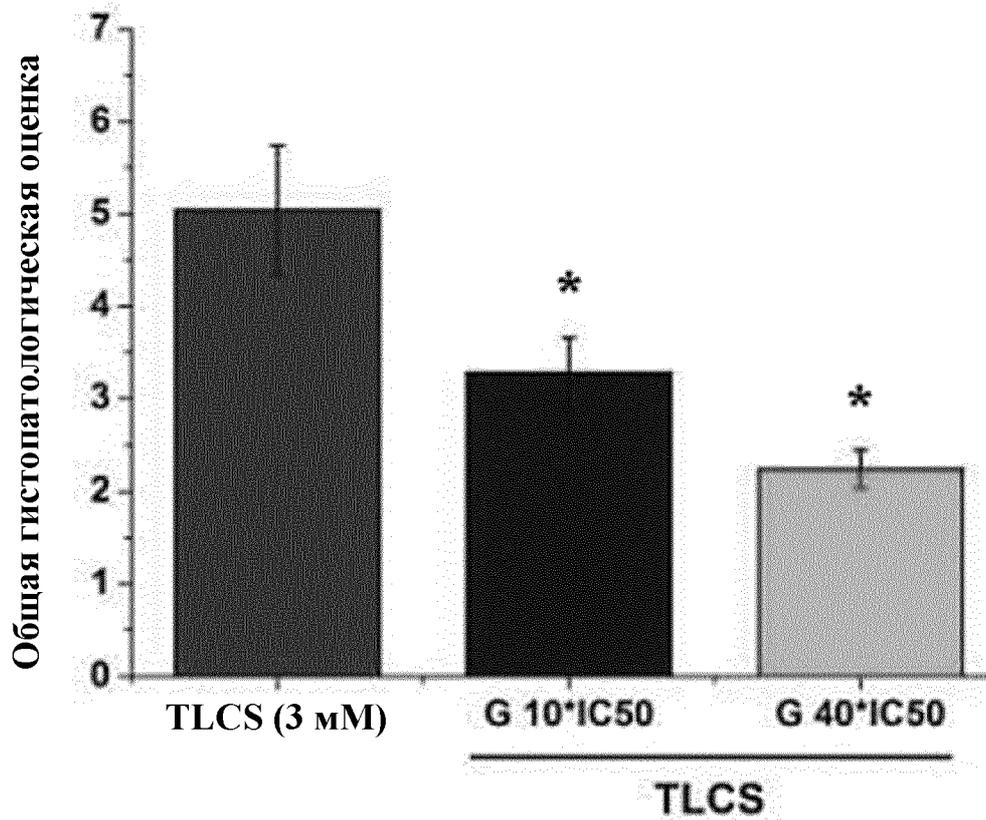
ФИГ. 1А

МЫШЬ



ФИГ. 1В**Человек**

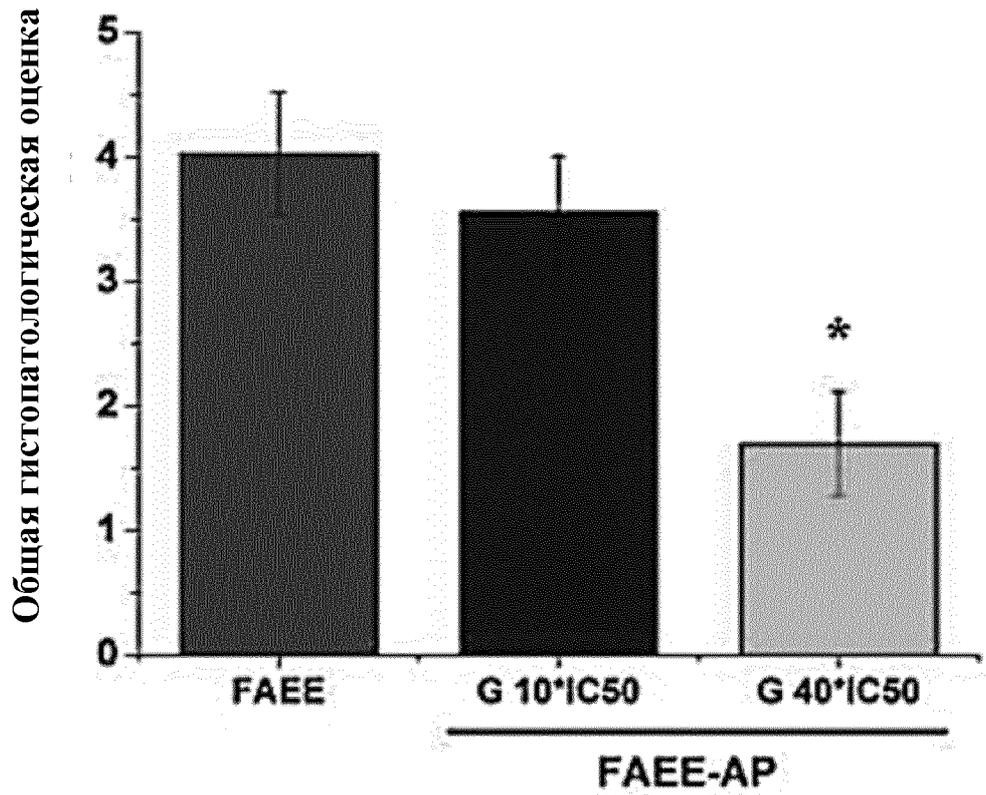
ФИГ. 2А**Индукцированный церулеином АР**
(гиперстимуляция рецепторов ССК)

ФИГ. 2В**Индукцированный TLCS AP****(модель с использованием желчной кислоты)**

ФИГ. 2С

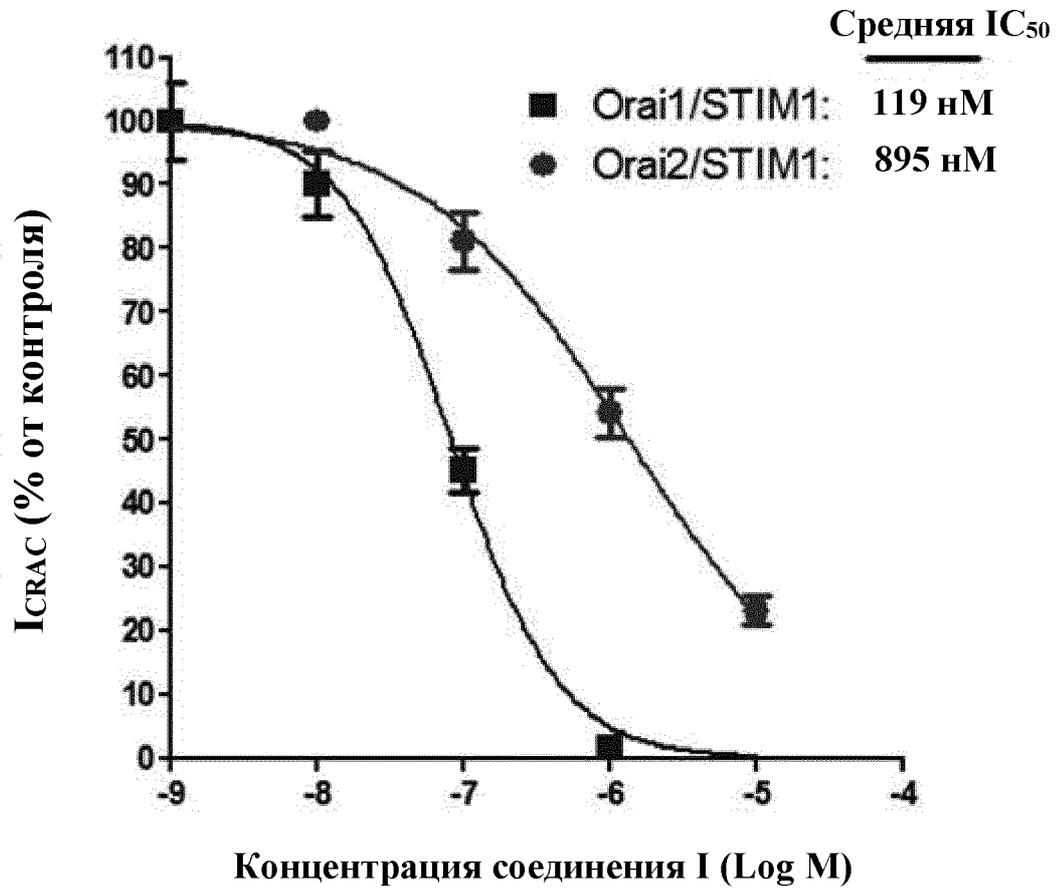
Индукцированный FАЕЕ АР

(модель с использованием метаболита алкоголя)



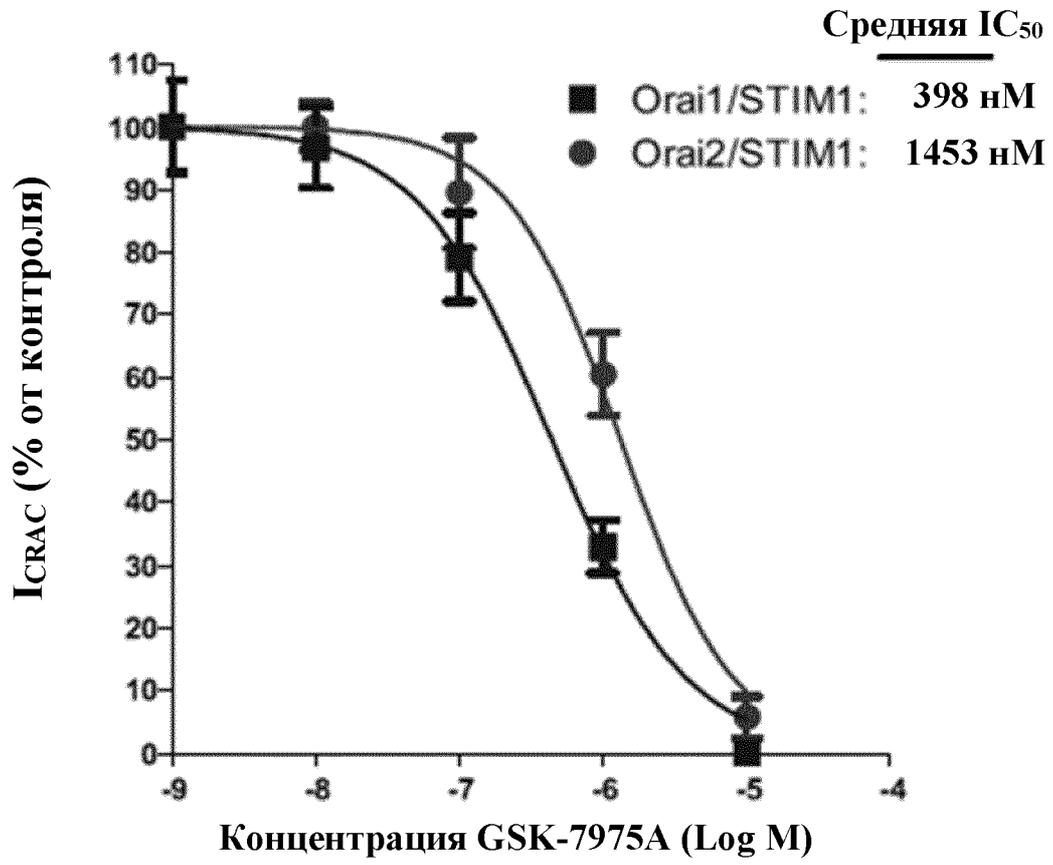
ФИГ. 3А

Соединение 1

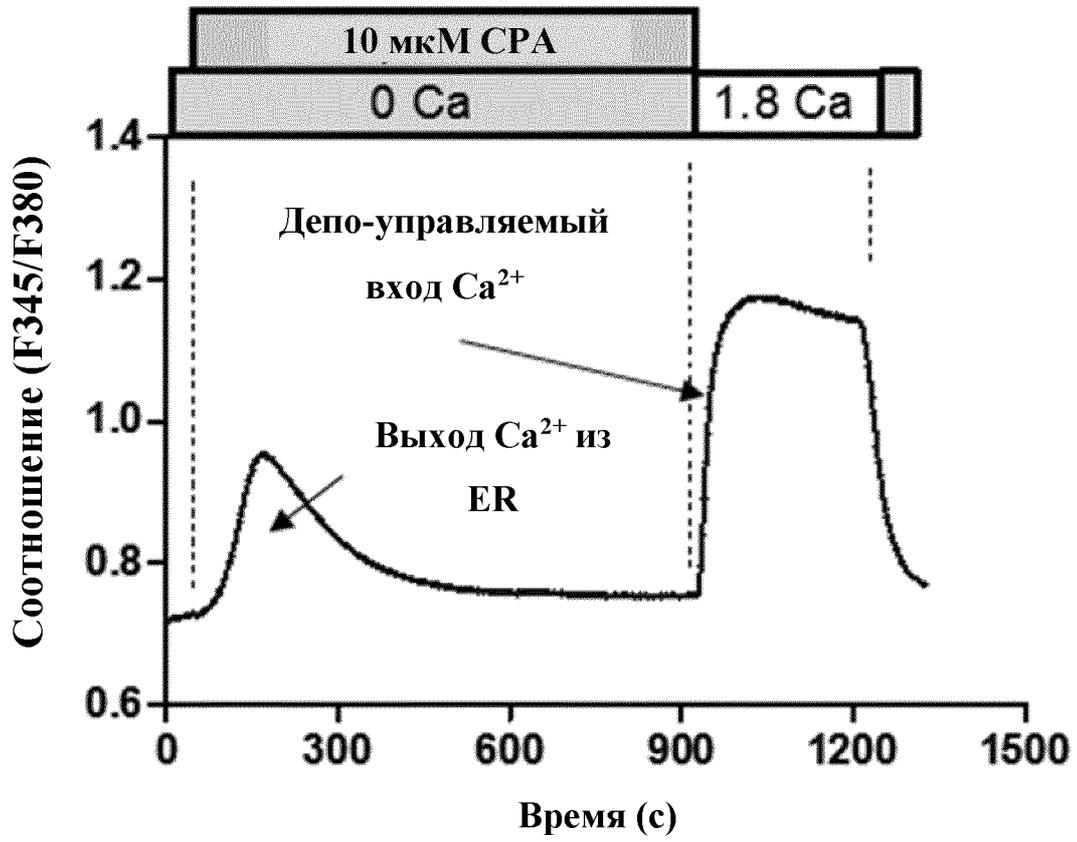


ФИГ. 3В

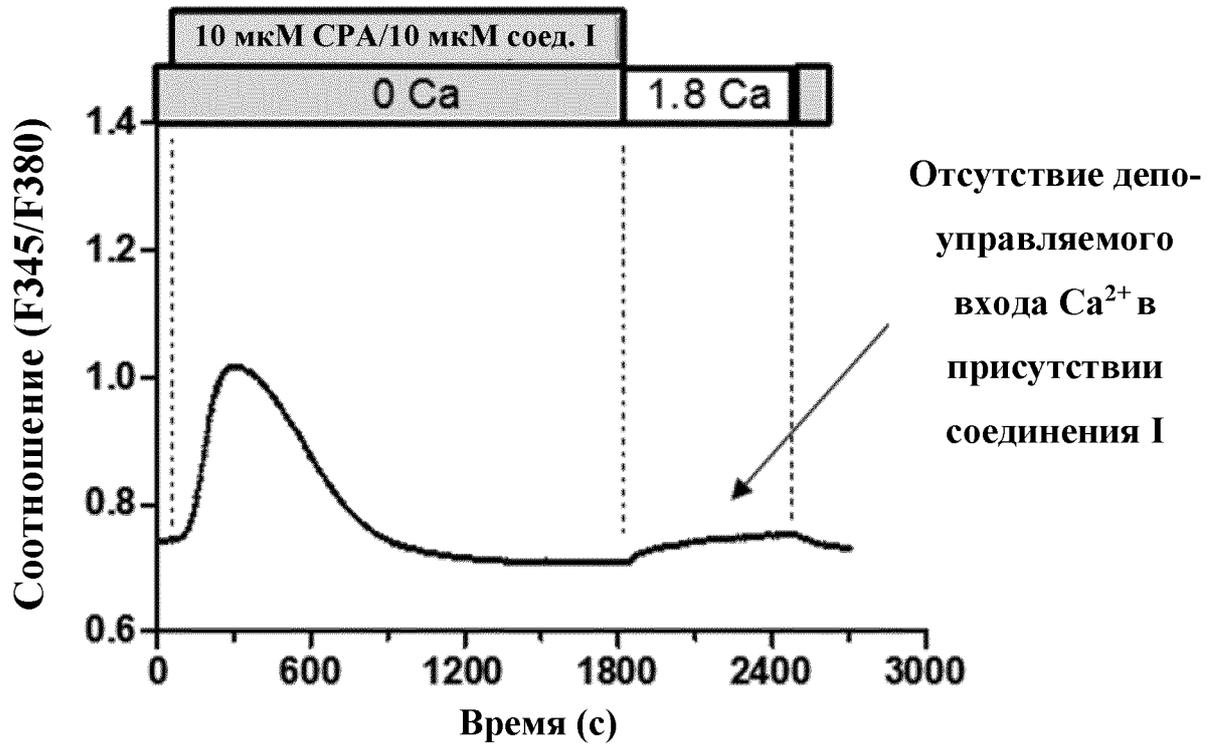
GSK-7975A



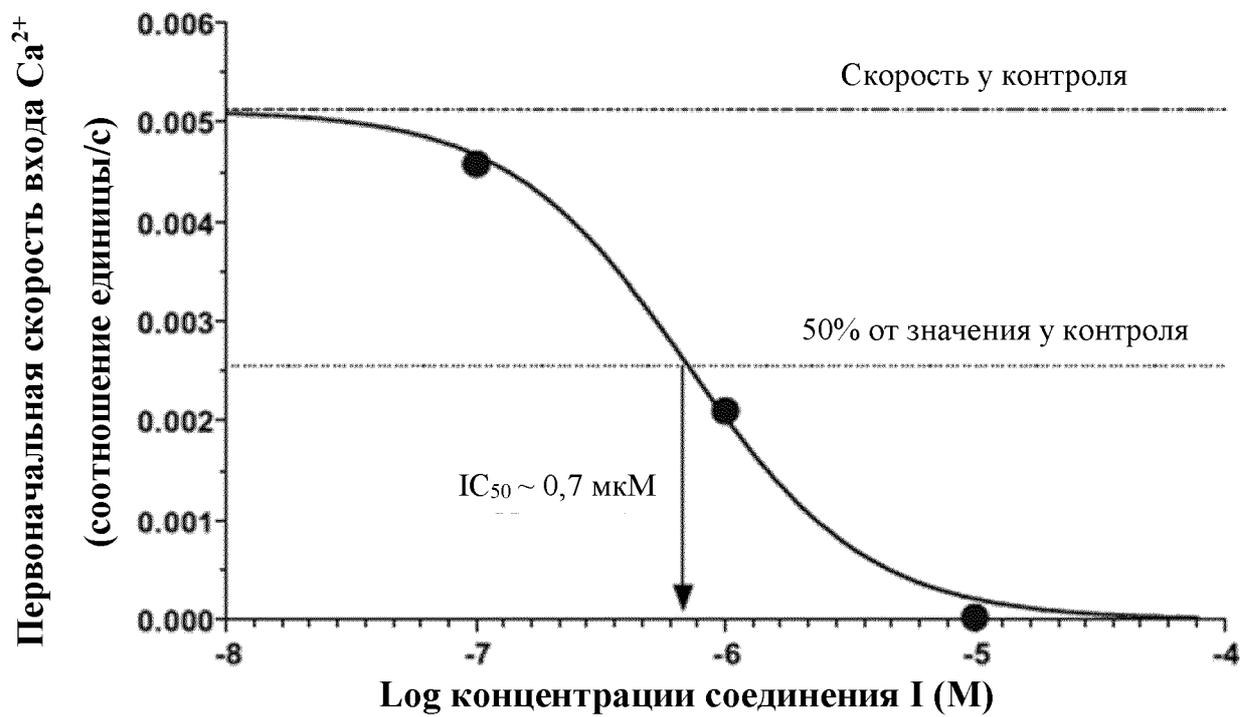
ФИГ. 4А



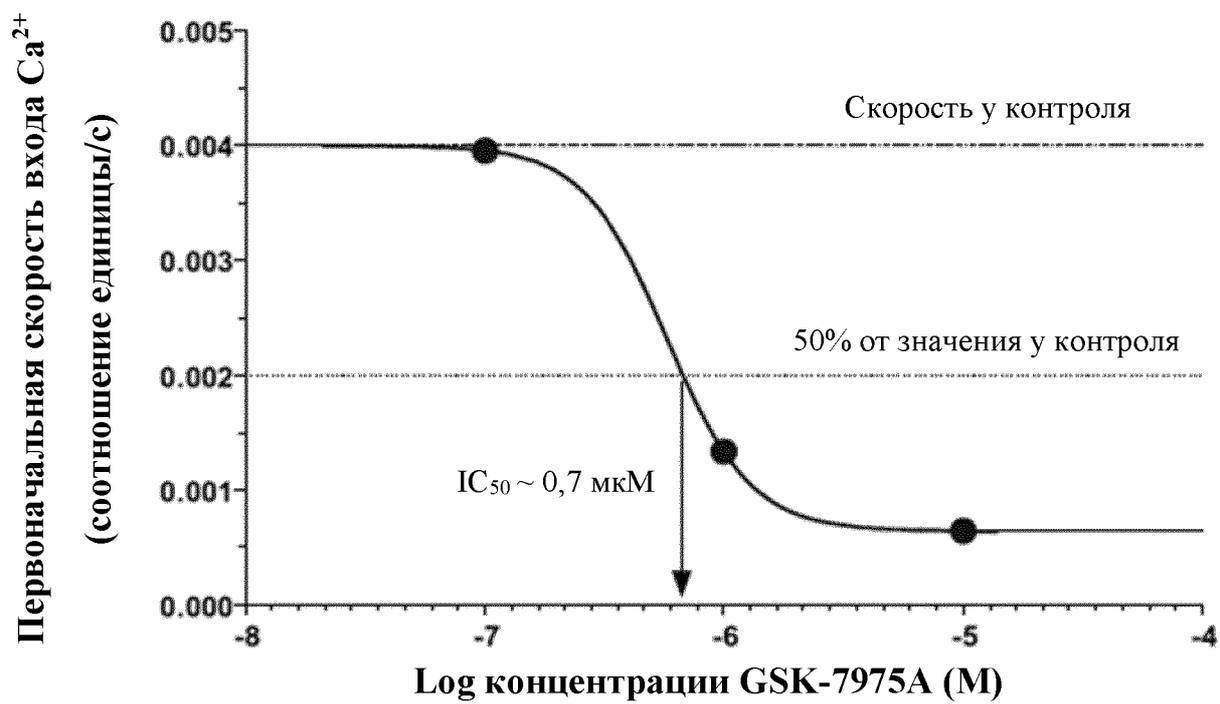
ФИГ. 4В



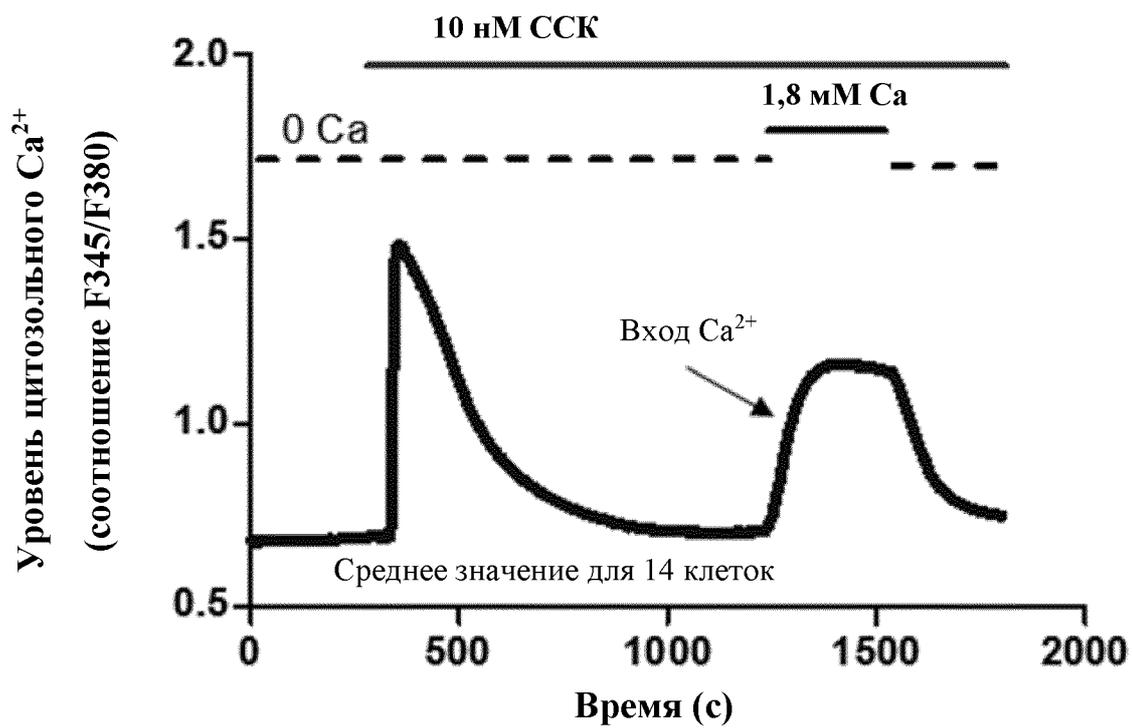
ФИГ. 5А



ФИГ. 5В



ФИГ. 6А



ФИГ. 6В



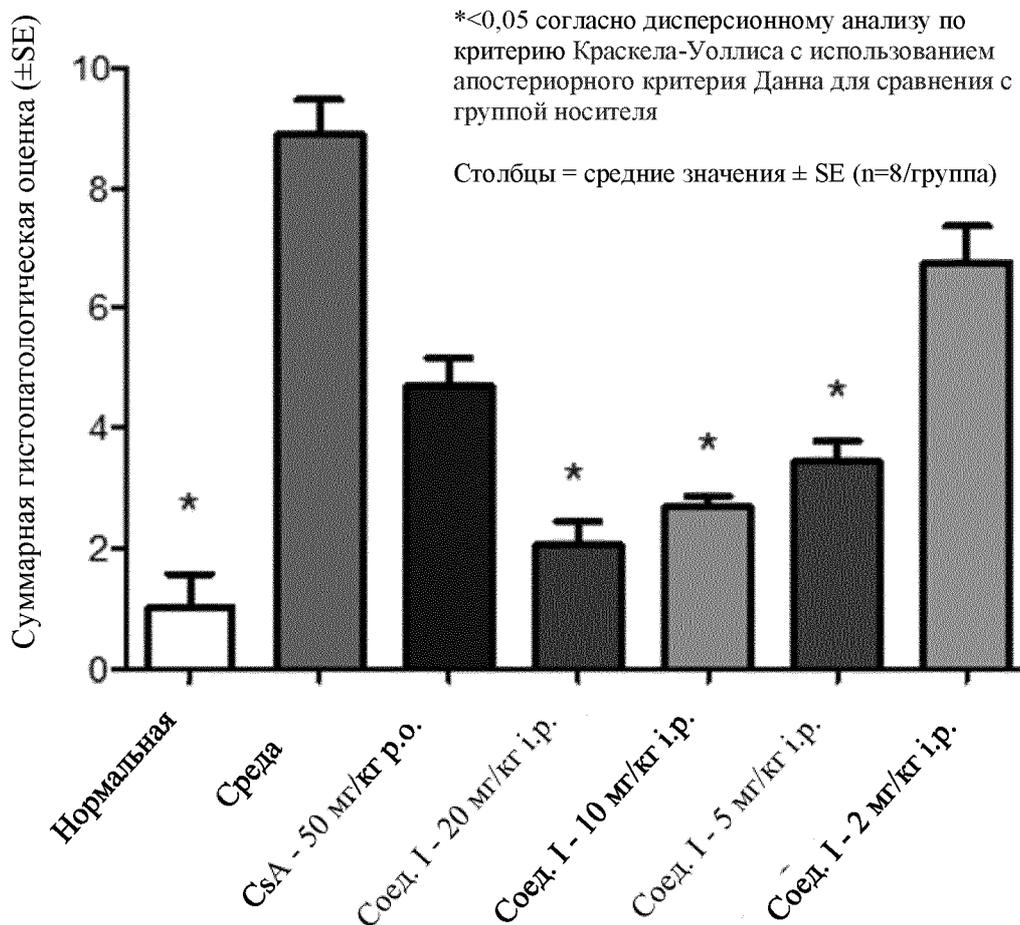
ФИГ. 7

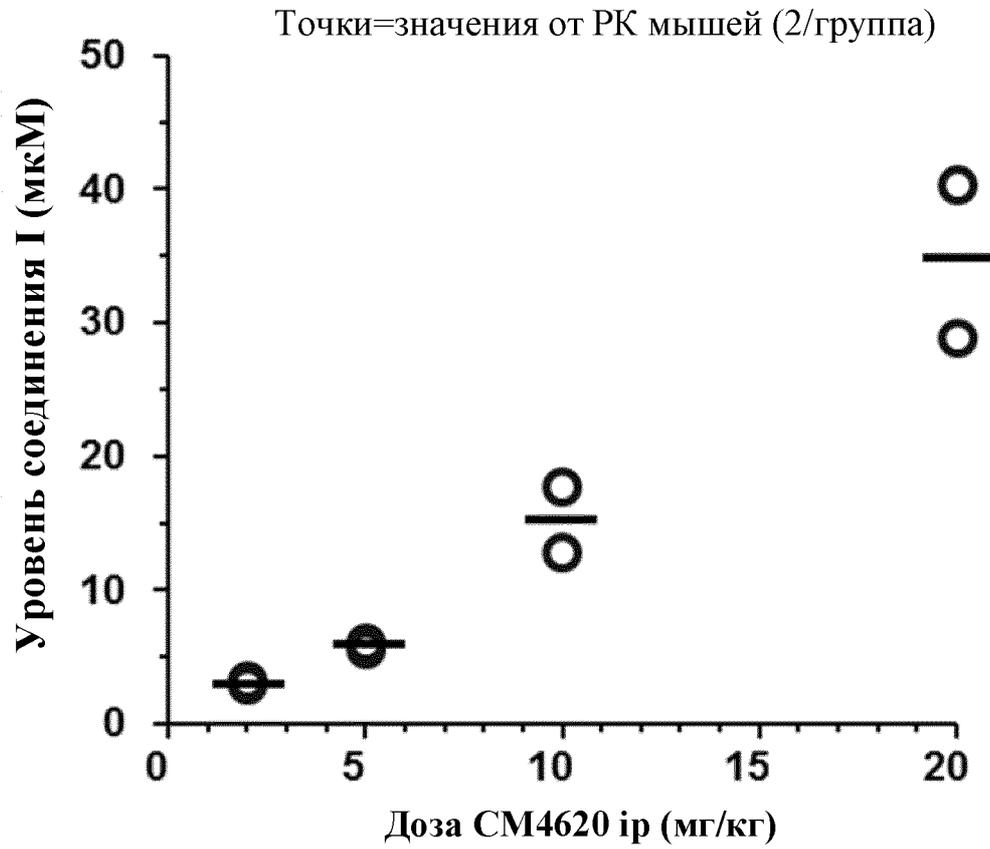
Группа	Цитокин	Средняя IC ₅₀ (нМ)
		Соед. I (n=2)
<i>Цитокины с рецепторами, экспрессируемыми в ацинарных клетках</i>	IFN γ	138
	IL-4	879
	IL-6	135
<i>Цитокины, экспрессируемые в ацинарных клетках</i>	IL-1 β	240
	IL-6	135
	IL-10	303
	TNF α	225
<i>Цитокины, важные в функционировании T-клеток</i>	IL-2	59
	IL-17	120

ФИГ. 8А**Сумма гистопатологических оценок поджелудочной железы**

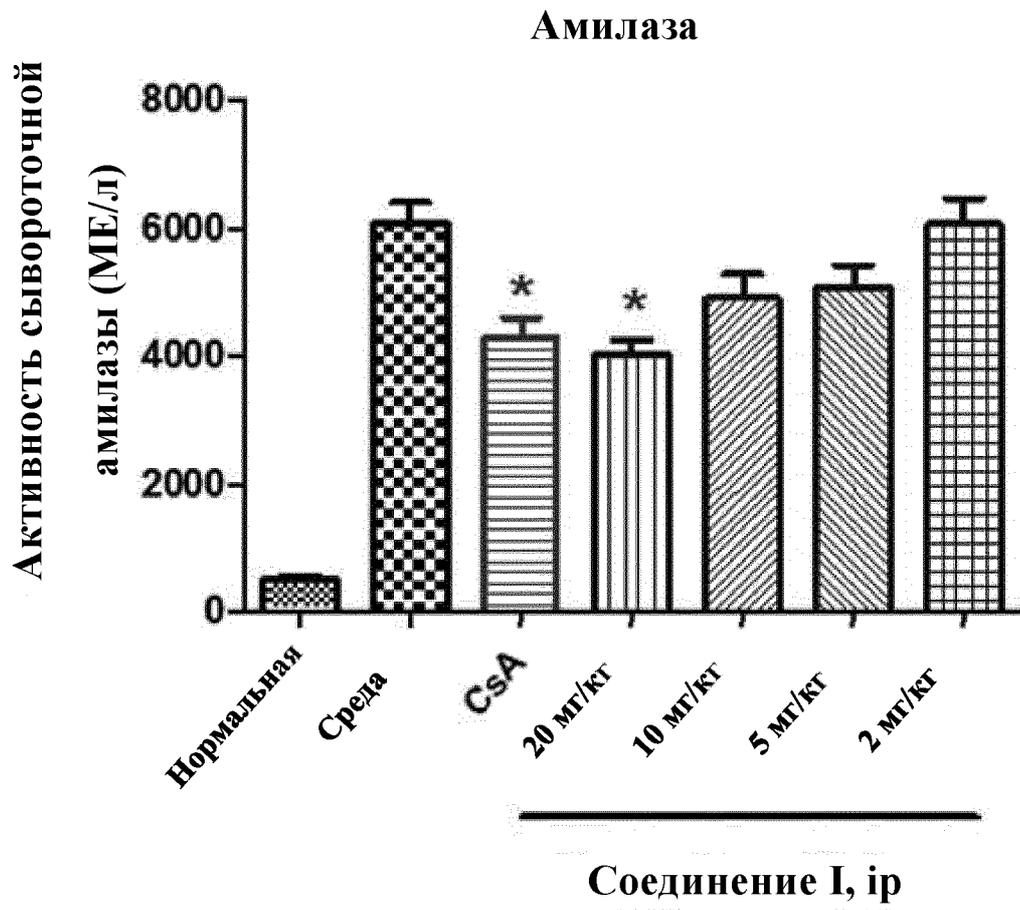
Оценки включали следующие:

1. Дегенерация ацинарных клеток (морфологические изменения)
2. Коагуляционный некроз («тени» клеток в очагах некроза)
3. Воспаление/отек (опухание интерстициальной ткани)

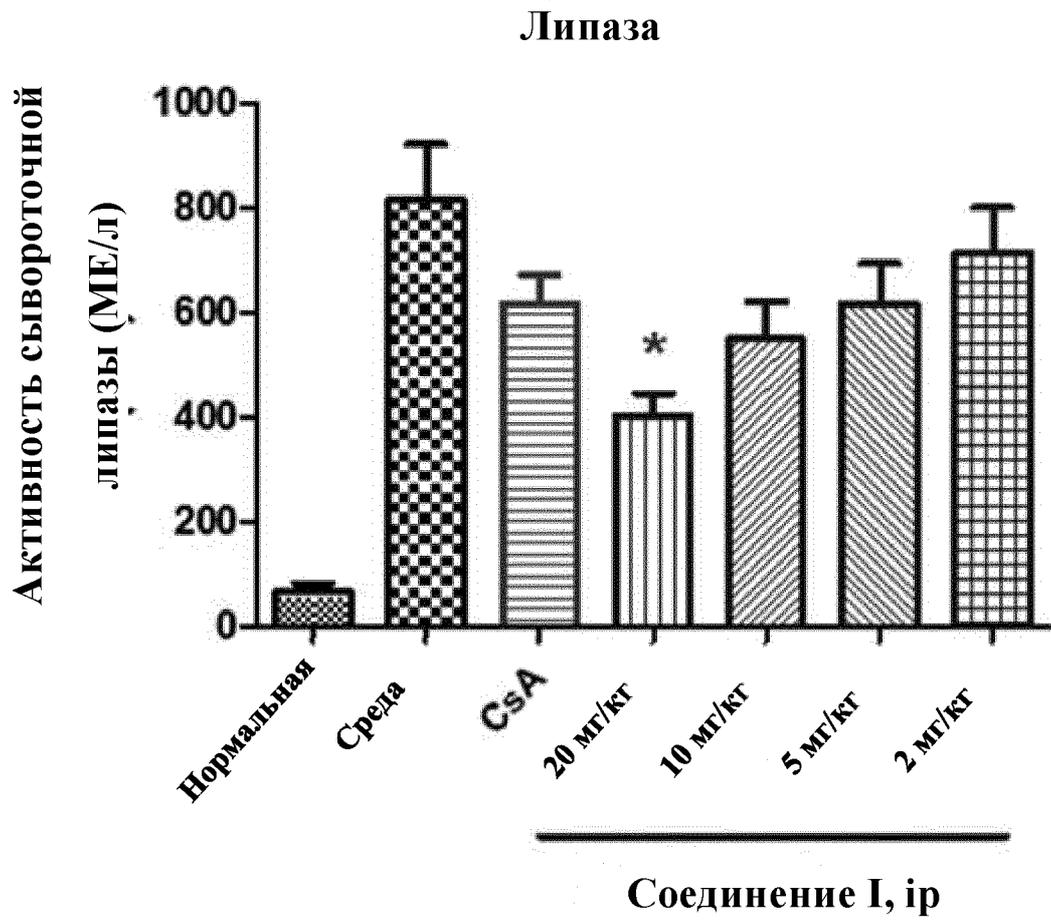


ФИГ. 8В**Уровни соединения I в поджелудочной железе**

ФИГ. 9А



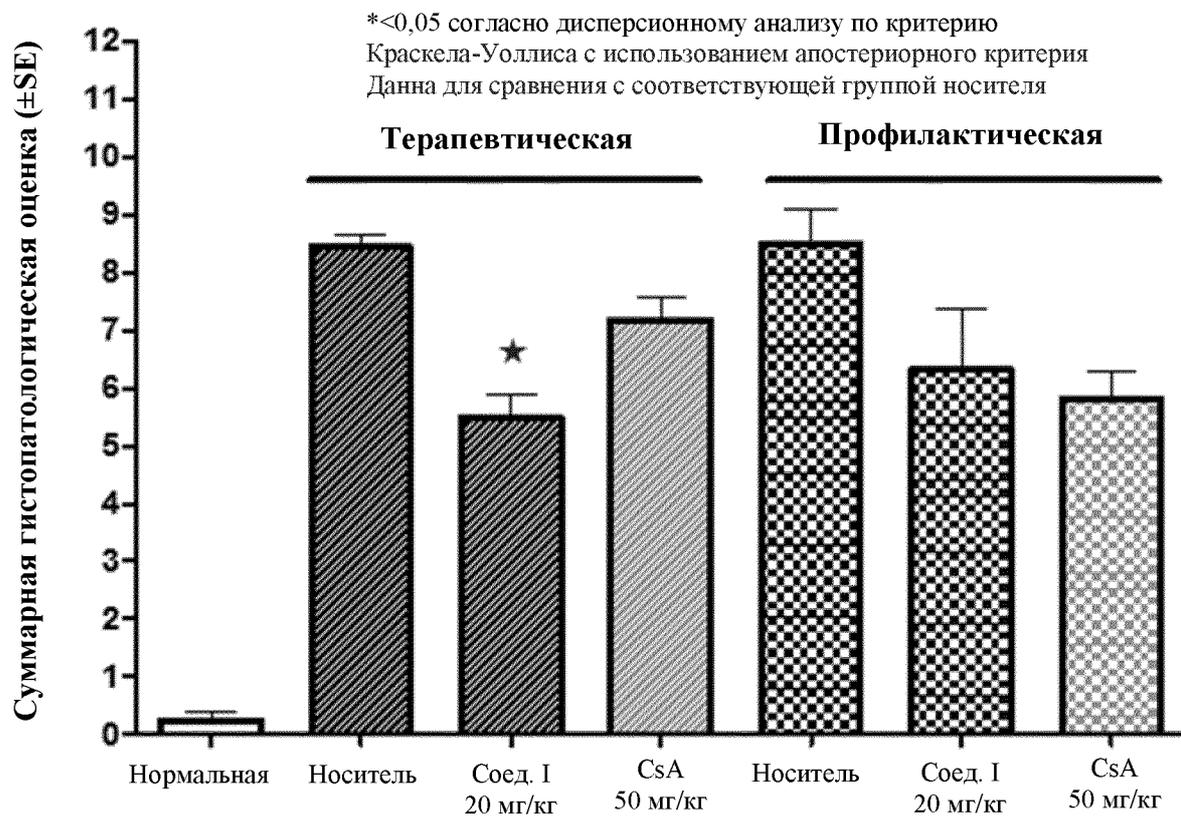
ФИГ. 9В



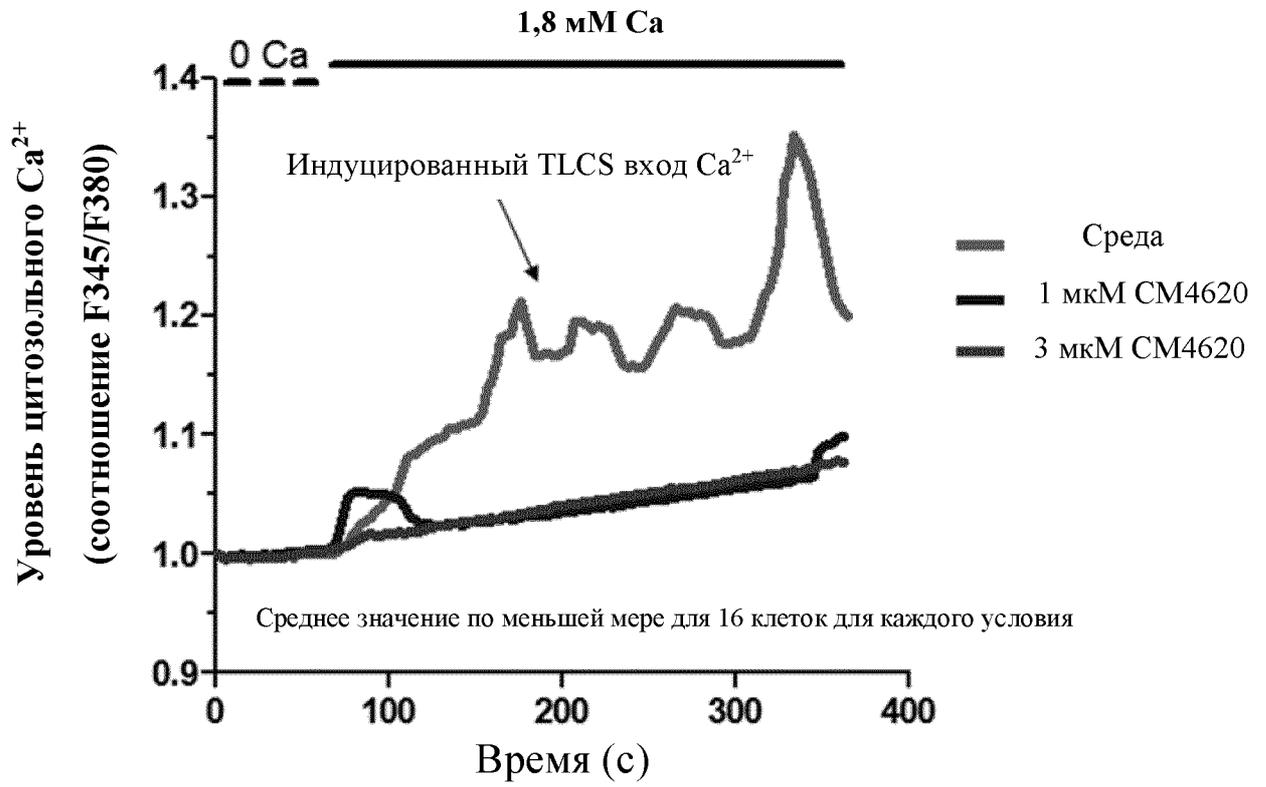
ФИГ. 10

Сумма гистопатологических оценок поджелудочной железы:

- Дегенерация ацинарных клеток
- Коагуляционный некроз
- Воспаление и отек



ФИГ. 11



ФИГ. 12

Мышечные ацинарные клетки

