

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090682** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.10.15

(22) Дата подачи заявки
2018.10.29

(51) Int. Cl. *A61K 31/4709* (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(54) МОДУЛЯТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ, АКТИВИРУЕМЫХ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ КАЛЬЦИЯ, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ И СОЛИДНЫХ РАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 201741038447

(32) 2017.10.30

(33) IN

(86) PCT/IB2018/058461

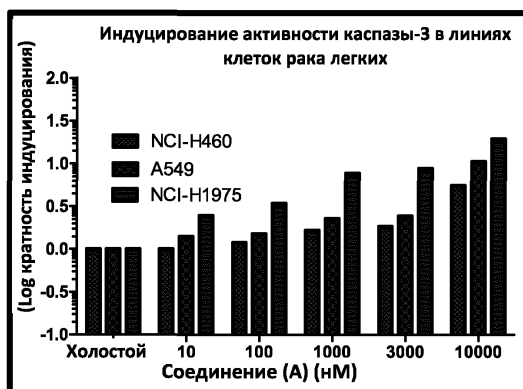
(87) WO 2019/087047 2019.05.09

(71) Заявитель:
РИЗЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ СА
(CH)

(72) Изобретатель:
Висванадха Срикант (IN), Ваккаланка
Сваруп Кумар Венката Сатъя (CH)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к применению модулятора кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция (CRAC), такого как N-[4-(3,5-дициклопропил-1H-пиразол-1-ил)фенил]-2-(хинолин-6-ил)ацетамид (соединение (A)), или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, или фармацевтической композиции, содержащей указанный модулятор каналов CRAC, для лечения гематологических и солидных раковых заболеваний.



A1

202090682

202090682

A1

МОДУЛЯТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ, АКТИВИРУЕМЫХ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ КАЛЬЦИЯ, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ И СОЛИДНЫХ РАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

[01] Настоящее изобретение испрашивает приоритет согласно предварительной
5 заявке на патент Индии № 201741038447, поданной 30 октября 2017 г., содержание которой
полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[02] Настоящее изобретение относится к применению модулятора кальциевых
каналов, активируемых высвобождением кальция (CRAC), такого как *N*-(4-(3,5-
10 дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-фенил)-2-(хинолин-6-ил)-ацетамид (Соединение (A)),
или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, или фармацевтической
композиции, содержащей указанный модулятор каналов CRAC, для лечения
гематологических и солидных раковых заболеваний.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[03] Солидная опухоль представляет собой аномальную массу ткани, обычно не
15 содержащую кист или жидких участков. Солидные опухоли могут быть
доброкачественными (нераковыми) или злокачественными (раковыми). Различные типы
солидных опухолей называют по типам образующих их клеток. Примеры солидных
опухолей включают саркомы, карциномы и лимфомы. Лейкозы (рак крови) обычно не
20 образуют солидных опухолей.

[04] Двумя основными типами солидных опухолей являются саркомы и
карциномы. Саркомы представляют собой опухоли в кровеносных сосудах, костях,
жировой ткани, связках, лимфатических сосудах, мышцах или сухожилиях. Существует
много типов сарком. Они включают саркому Юинга и остеосаркому, которые представляют
25 собой виды костных сарком. Рабдомиосаркома представляет собой саркому мягких тканей,
поражающую мышцы.

[05] Карциномы представляют собой опухоли, образованные эпителиальными
клетками. Эпителиальные клетки расположены в коже, железах и выстилке таких органов,
как мочевого пузыря, мочеточник и часть почек. Одной из распространенных карцином
30 является адренокортикальная карцинома. Она представляет собой опухоль, поражающую

один или оба надпочечника, расположенных над каждой почкой. См.
<https://www.stjude.org/treatment/disease/solid-tumors/what-is-solid-tumor.html>.

[06] Гематологические злокачественные заболевания представляют собой формы
рака, начинающиеся в кроветворной ткани, такой как костный мозг, или в клетках
5 иммунной системы. Примерами гематологического рака являются острые и хронические
лейкозы, лимфомы, множественная миелома и миелодиспластические синдромы. Общей
причиной указанных заболеваний являются хромосомные транслокации, в то время как в
солидных опухолях они встречаются редко. Это, в свою очередь, приводит к другому
подходу к диагностике и лечению гематологических злокачественных заболеваний. См.
10 <https://www.omicsonline.org/scholarly/hematologic-malignancies-journals-articles-ppts-list.php>.

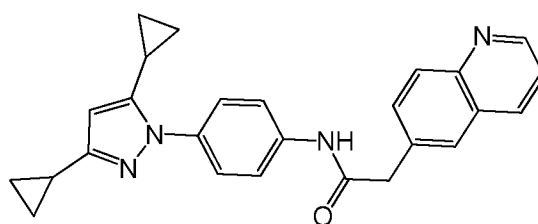
[07] В течение нескольких последних десятилетий был достигнут значительный
прогресс в лечении гематологических злокачественных заболеваний, особенно у некоторых
подгрупп пациентов. В настоящее время излечение достижимо для пациентов с болезнью
Ходжкина и для значительной части пациентов с высокодифференцированной
15 неходжкинской лимфомой. Улучшается прогноз для пациентов с острым
промиелоцитарным лейкозом и, до некоторой степени, для пациентов с острым
лимфобластным и миелоидным лейкозами. Однако большая часть пациентов, страдающих
гематологическими злокачественными заболеваниями, живут с неизлечимым
заболеванием. При хроническом лимфоцитарном лейкозе (ХЛЛ), вне рамок клинического
20 испытания, рекомендуется откладывать лечение до появления клинических симптомов.
Еще не определено, смогут ли стратегии лечения, основанные на новых прогностических
параметрах, таких как цитогенетика, изменить течение заболевания. При вялотекущих
лейкозах излечение недостижимо для подавляющего большинства пациентов, и среднее
время выживания, составляющее от 9 до 10 лет, остается неизменным уже несколько
25 десятилетий. Наконец, независимо от лежащего в основе злокачественного заболевания и
прогноза, сохранение качества жизни является главным соображением при ряде of
гематологических злокачественных заболеваний. См. Voliotis *et.al.*, *Semin. Oncol.*, 2002
Jun;29(3 Suppl. 8):30-9.

[08] Несмотря на некоторый прогресс, достигнутый в лечении гематологических
30 и солидных раковых заболеваний, остаются затруднения с точки зрения лечения, побочных
действий и желаемой клинической пользы от низкомолекулярных ингибиторов.
Следовательно, сохраняется неудовлетворенная необходимость в лекарственных средствах
для лечения и/или облегчения гематологических и солидных раковых заболеваний.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[09] В одном из аспектов настоящее изобретение относится к применению модулятора кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция (CRAC), такого как ингибитор каналов CRAC, для лечения гематологических и солидных раковых заболеваний.

[10] Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что ингибитор каналов CRAC *N*-(4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-фенил)-2-(хинолин-6-ил)-ацетамид (Соединение (A), показано ниже), демонстрирует превосходную активность в отношении гематологических и солидных раковых заболеваний.



(A)

[11] Согласно одному из вариантов реализации предложено применение модулятора каналов CRAC, такого как ингибитор каналов CRAC, для лечения гематологического или солидного рака. Предпочтительный вариант реализации представляет собой применение ингибитора каналов CRAC Соединения (A) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения для лечения гематологического или солидного рака.

[12] Модулятор каналов CRAC можно вводить в качестве терапии первой линии или в качестве рецидивно-рефрактерной терапии для лечения гематологического рака.

[13] Модулятор каналов CRAC можно вводить в качестве терапии первой линии, терапии второй линии или последующего лечения для лечения солидного рака.

[14] Согласно другому варианту реализации предложен способ лечения гематологического или солидного рака у субъекта (предпочтительно, человека), включающий введение указанному субъекту эффективного количества модулятора каналов CRAC. Согласно одному из вариантов реализации, указанный модулятор каналов CRAC представляет собой ингибитор каналов CRAC.

[15] Предпочтительный вариант реализации представляет собой способ лечения гематологического или солидного рака у субъекта (предпочтительно, человека), включающий введение указанному субъекту (предпочтительно, человеку) эффективного количества Соединения (А) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

[16] Другой вариант реализации представляет собой способ модулирования каналов CRAC у субъекта (предпочтительно, человека), страдающего гематологическим или солидным раком, путем введения субъекту эффективного количества модулятора каналов CRAC. В предпочтительном варианте реализации модулятор каналов CRAC представляет собой Соединение (А) или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения.

[17] Предмет настоящего изобретения относится к описанным применениям для лечения субъекта, предпочтительно, человека.

[18] Предметом настоящего изобретения является применение Соединения (А) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения гематологического или солидного рака.

[19] Одним из предметов настоящего изобретения является применение Соединения (А) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения гематологического или солидного рака, причем указанное лекарственное средство предназначено для введения пероральным путем.

[20] В предпочтительном варианте реализации гематологический рак представляет собой лейкоз, лимфому или множественную миелому.

[21] В другом варианте реализации солидный рак представляет собой саркому, карциному или лимфому.

[22] В предпочтительном варианте реализации Соединение (А) вводят в виде солянокислой соли Соединения (А). Например, Соединение (А) можно вводить в виде гидрохлорида *N*-(4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-фенил)-2-(хинолин-6-ил)-ацетамида.

[23] Модулятор каналов CRAC, такой как Соединение (А) или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, можно вводить субъекту пероральным путем, внутривенным путем, внутримышечным путем или внутривнутрибрюшинным путем. В одном предпочтительном варианте реализации модулятор каналов CRAC вводят перорально.

5 [24] Согласно одному из вариантов реализации, модулятор каналов CRAC, такой как Соединение (А) или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, вводят в качестве терапии первой линии для лечения гематологического рака.

[25] В другом варианте реализации модулятор каналов CRAC, такой как Соединение (А) или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, вводят в
10 качестве рецидивно-рефрактерной терапии для лечения гематологического рака.

[26] Согласно одному из вариантов реализации, модулятор каналов CRAC, такой как Соединение (А) или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, вводят в качестве терапии первой линии для лечения солидного рака.

[27] В другом варианте реализации модулятор каналов CRAC, такой как
15 Соединение (А) или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, вводят в качестве терапии для лечения неоперабельного солидного рака.

[28] В другом варианте реализации в любых применениях модулятора каналов CRAC и способах согласно настоящему описанию, модулятор каналов CRAC применяют в комбинации (с одновременным или последовательным введением) с противораковым
20 лечением, одним или более цитостатическими, цитотоксическими или противораковыми агентами, направленной терапией или любой комбинацией любых из перечисленных вариантов.

[29] Подходящее противораковое лечение включает, например, радиотерапию. Подходящие цитостатические, цитотоксические и противораковые агенты включают, без
25 ограничения, взаимодействующие с ДНК агенты, такие как цисплатин или доксорубицин; ингибиторы топоизомеразы II, такие как этопозид; ингибиторы топоизомеразы I, такие как СРТ-11 или топотекан; взаимодействующие с тубулином агенты, такие как паклитаксел, доцетаксел или эпотилоны (например, иксабепилон), как природные, так и синтетические; гормональные агенты, такие как тамоксифен; ингибиторы тимидилатсинтазы, такие как 5-
30 фторурацил; и антиметаболиты, такие как метотрексат; другие ингибиторы тирозинкиназы, такие как гефитиниб (торговое название Iressa®) и эрлотиниб (также известный как OSI-774); ингибиторы ангиогенеза; ингибиторы ЭФР; ингибиторы ФРЭС; ингибиторы ЦЗК;

ингибиторы SRC; ингибиторы c-Kit; ингибиторы Her1/2 и моноклональные антитела к рецепторам фактора роста, такие как эрбитукс (ЭФР) и герцептин (Her2), и другие модуляторы протеинкиназ.

5 [30] Другой вариант реализации представляет собой Соединение (A) или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, подходящие для применения в терапии первой линии для лечения гематологического рака.

[31] Другой вариант реализации представляет собой Соединение (A) или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, подходящие для применения в качества рецидивно-рефрактерной терапии для лечения гематологического рака.

10 [32] Другой вариант реализации представляет собой Соединение (A) или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, подходящие для применения в терапии первой линии для лечения солидного рака

[33] Другой вариант реализации представляет собой Соединение (A) или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, подходящие для применения в 15 терапии неоперабельного солидного рака (например, для лечения неоперабельного солидного рака).

[34] Другой вариант реализации представляет собой фармацевтическую композицию для лечения гематологического или солидного рака, содержащую модулятор каналов CRAC, такой как ингибитор каналов CRAC (предпочтительно, Соединение (A) или 20 фармацевтически приемлемую соль указанного соединения), и, факультативно, один или более фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ.

[35] В предпочтительном варианте реализации модулятор каналов CRAC представляет собой гидрохлоридную (HCl) соль Соединения (A).

25 [36] Согласно одному из вариантов реализации, фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или более цитостатических, цитотоксических или противораковых агентов.

[37] Согласно одному из вариантов реализации, фармацевтическая композиция подходит для применения в комбинации с одним или более видами противоракового лечения, одним или более из цитостатических, цитотоксических или противораковых 30 агентов, направленной терапией или любой комбинацией любых из перечисленных

вариантов. Модулятор каналов CRAC можно применять одновременно или последовательно с одним или более видами противоракового лечения, одним или более из цитостатических, цитотоксических или противораковых агентов, направленной терапией или любой комбинацией любых из перечисленных вариантов.

5 [38] В одном из предпочтительных вариантов реализации фармацевтическая композиция подходит для перорального введения. В более предпочтительном варианте реализации, модулятор каналов CRAC в фармацевтической композиции для перорального введения представляет собой гидрохлоридную соль Соединения (А).

10 [39] В другом варианте реализации Соединение (А) или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения вводят в дозе от 25 до 1000 мг, предпочтительно, в дозе от 25 до 800 мг, от 25 до 600 мг, от 25 до 400 мг или от 25 до 200 мг.

[40] В другом варианте реализации Соединение (А) или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения вводят в дозе от 50 до 1000 мг, предпочтительно, в дозе от 50 до 800 мг, от 50 до 600 мг, от 50 до 400 мг или от 50 до 200 мг.

15 [41] В другом варианте реализации Соединение (А) или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения вводят в дозе от 100 до 1000 мг, предпочтительно, в дозе от 100 до 800 мг, от 100 до 600 мг, от 100 до 400 мг или от 100 до 200 мг.

[42] В другом варианте реализации Соединение (А) или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения вводят в дозе от 25 до 100 мг в сутки, предпочтительно, в дозе от 50 до 500 мг в сутки, более предпочтительно, в дозе от 100 до 400 мг в сутки.

[43] Соединение (А) или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения можно вводить в виде единственной дозы или в виде разделенных доз.

25 [44] В другом варианте реализации Соединение (А) или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения вводят один раз в сутки. В другом варианте реализации Соединение (А) или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения вводят дважды в сутки.

[45] В применениях и способах согласно настоящему описанию субъект может представлять собой человека, страдающего рецидивирующим гематологическим раком,

рефрактерным гематологическим раком или рецидивирующе-рефрактерным гематологическим раком.

[46] В применениях и способах согласно настоящему описанию субъект может представлять собой человека, страдающего рецидивирующим солидным раком, рефрактерным солидным раком или рецидивирующе-рефрактерным солидным раком.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[47] Фигура 1 представляет собой столбчатую диаграмму, показывающую действие Соединения (A) в концентрации 10, 100, 1 000, 3 000 и 10 000 нМ и холостого опыта на индуцирование активности Каспазы 3 в клетках рака легких.

[48] Фигура 2 представляет собой столбчатую диаграмму, показывающую действие Соединения (A) в концентрации 10, 100, 300, 1 000 и 10 000 нМ на миграцию клеток A549, измеренное в тесте на ингибирование зарастания царапины в Примере 2.

[49] Фигура 3 представляет собой столбчатую диаграмму, показывающую антипролиферативное действие (значения GI_{50} указаны в нМ) Соединения (A) на различные линии раковых клеток.

[50] Фигура 4 показывает ингибирующее действие Соединения (A) на NF κ B, Фосфо-mTOR и фосфор-S6 в клетках Юркат.

[51] Фигура 5 представляет собой график, показывающий противоопухолевые действия Соединения (A) и таксола на ксенотрансплантат клеток немелкоклеточного рака легкого человека NCI-H460 у мышей.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[52] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют значения, которые они обычно имеют в той области техники, к которой относится предмет обсуждения. В случае если для указанных терминов существует множество значений, преимущество имеет указанное в настоящем разделе. Если приведены ссылки на URL или другой подобный идентификатор или адрес, понятно, что подобные идентификаторы могут изменяться, и конкретная информация в Интернете добавляется и удаляется, но можно найти эквивалентную информацию путем поиска в

Интернете. Ссылки показывают очевидную доступность и широкое распространение такой информации.

[53] Понятно, что приведенное выше общее описание и следующее подробное описание являются только примерами и пояснениями, и никоим образом не ограничивают предмет настоящего изобретения.

[54] В настоящем описании использование терминов в единственном числе включает множественное число, если отдельно не указано иное. Следует отметить, что в настоящем описании формы единственного числа включают указание на множественное число, если контекст явно не предписывает обратное. В настоящем описании использованием союза «или» обозначает «и/или», если не указано обратное. Кроме того, термин «включающий», как и другие его формы, такие как «включать», «включает» и «включал», не являются ограничительными.

[55] Определения стандартных терминов в области химии и молекулярной биологии можно найти в справочной литературе, включая, без ограничения, Carey and Sundberg «ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY («Современная органическая химия») 4-е издание», Тома А (2000) и В (2001), Plenum Press, Нью-Йорк, и «MOLECULAR BIOLOGY OF THE CELL («Молекулярная биология клетки») 5-е издание» (2007), Garland Science, Нью-Йорк. Если не указано иное, традиционные методы масс-спектропии, ЯМР, ВЭЖХ, химии белков, биохимии, методик с участием рекомбинантной ДНК и фармакологии входят в объем вариантов реализации настоящего изобретения.

[56] Если не приведены конкретные определения, применяемая номенклатура, лабораторные техники и методики аналитической химии и медицинской и фармацевтической химии, описанные в настоящем документе, являются общеупотребительными. В некоторых вариантах реализации применяют стандартные методики химического анализа, приготовления фармацевтических препаратов, составов, доставки лекарственных средств, и лечения пациентов. В других вариантах реализации применяют стандартные методики для рекомбинантной ДНК, синтеза олигонуклеотидов, культуры тканей и трансформации (например, электропорация, липофекция). В некоторых вариантах реализации реакции и методики очистки осуществляют, например, с использованием комплектов, согласно инструкциям производителя, или согласно настоящему описанию. Вышеуказанные методики и процедуры в целом осуществляют традиционными способами и согласно описаниям в различных общих и конкретных работах, на которые ссылаются и которые обсуждают в настоящем описании.

[57] Кроме того, модуляторы каналов CRAC согласно настоящему описанию, включая Соединение (A) и фармацевтически приемлемые соли указанного соединения, включают соединения, отличающиеся только присутствием одного или более обогащенных изотопами атомов, например, замещение водорода дейтерием.

5 [58] Термины «субъект» или «пациент» включают млекопитающих и других животных. Примеры млекопитающих включают, без ограничения, любого представителя класса Млекопитающие: людей, других приматов, таких как шимпанзе, и других обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы и свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; и лабораторных
10 животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки. Примеры немлекопитающих животных включают, без ограничения, птиц, рыб и подобных животных. В одном из предпочтительных вариантов реализации способов, применений и композиций согласно настоящему описанию млекопитающее представляет собой человека.

[59] Термины «лечить», «лечащий» или «лечение» в настоящем описании
15 включают ослабление, смягчение или облегчение симптомов заболевания, нарушения или состояния, предотвращение возникновения дополнительных симптомов, облегчение или предотвращение исходных причин симптомов, замедление развития заболевания, нарушения или состояния, например, остановка развития заболевания, нарушения или состояния, задержка заболевания, нарушения или состояния, обратное развитие
20 заболевания, нарушения или состояния, устранение состояния, вызванного заболеванием, нарушением или состоянием, или прекращение симптомов заболевания, нарушения или состояния, профилактическое и/или терапевтическое.

[60] Термин «терапия первой линии» относится к первому лечению, назначаемому при указанном заболевании. Часто она является частью стандартного
25 комплекса лечения, такого как хирургическое вмешательство с последующими химиотерапией и радиотерапией. При использовании в отдельности, терапией первой линии является терапия, принятая в качестве наилучшего варианта лечения. Если указанная терапия не излечивает заболевание или вызывает тяжелые побочные действия, к ней могут быть добавлены или использованы взамен другие варианты лечения. Также ее называют
30 индукционной терапией, первичной терапией или первичным лечением.

[61] Термин «рецидивирующий» относится к заболеванию, возвращающемуся или вырастающему снова после периода ремиссии.

[62] Термин «рефрактерный» используют для описания рака, нечувствительного к лечению (это означает, что раковые клетки продолжают расти), или если чувствительность к лечению не сохраняется в течение длительного времени.

[63] Термин «терапия первой линии» относится к первому лечению, назначаемому при указанном заболевании. Часто она является частью стандартного комплекса лечения, такого как хирургическое вмешательство с последующими химиотерапией и радиотерапией. При использовании в отдельности, терапией первой линии является терапия, принятая в качестве наилучшего варианта лечения. Если указанная терапия не излечивает заболевание или вызывает тяжелые побочные действия, к ней могут быть добавлены или использованы взамен другие варианты лечения. Также ее называют индукционной терапией, первичной терапией или первичным лечением.

[64] Термин «терапия второй линии» относится к лечению, назначаемому, когда первичная терапия (терапия первой линии) недостаточно эффективна или перестала быть эффективной.

[65] Термин «гематологический рак» относится к раку, начинающемуся в кроветворной ткани, такой как костный мозг, или в клетках иммунной системы. Примеры гематологического рака включают лейкоз, лимфому и множественную миелому. Гематологический рак также называют раком крови.

[66] Термин «солидный рак» относится к аномальному росту клеток в сплошных органах и образованию злокачественных солидных опухолей. Различные типы солидных опухолей называют по типам образующих их клеток. Примеры солидных опухолей включают саркомы, карциномы и лимфомы.

[67] В настоящем описании термин «белок-мишень» относится к белку или части белка, способному связываться или взаимодействовать с соединением согласно настоящему описанию, таким как соединение, способное модулировать белок STIM и/или белок Orai. В некоторых вариантах реализации белок-мишень представляет собой белок STIM. В других вариантах реализации белок-мишень представляет собой белок Orai, и в других вариантах реализации мишенями соединения являются одновременно белки STIM и Orai.

[68] Термин «белок STIM» относится к любому белку, расположенному в мембране эндоплазматической сети или в плазматической мембране, который активирует увеличение потока поступления кальция в клетку при помощи канала CRAC. (STIM

относится к молекуле стромальных взаимодействий.) В настоящем описании «белок STIM» включает, без ограничения, STIM-1 млекопитающих, такой как STIM-1 человека или грызуна (например, мыши), D-STIM *Drosophila melanogaster*, C-STIM *C. elegans*, STIM *Anopheles gambiae* и STIM-2 млекопитающих, такой как STIM-2 человека или грызуна (например, мыши). Согласно настоящему изобретению, такие белки были идентифицированы как вовлеченные, принимающие участие и/или обеспечивающие следующие процессы: депо-активируемое поступление кальция или его модулирование, буферное накопление цитоплазматического кальция и/или модулирование уровней кальция, или движение кальция во внутриклеточные депо кальция (например, эндоплазматическая сеть), внутри них или из них.

[69] Следует учесть, что под терминами «активирует» или «активация» подразумевают способность белка STIM повышающе регулировать, стимулировать, усиливать или иным образом способствовать потоку кальция в клетку посредством канала CRAC. Предполагают, что взаимное влияние между белком STIM и каналом CRAC может осуществляться посредством прямого или непрямого молекулярного взаимодействия. Соответственно, белок STIM представляет собой трансмембранный белок, ассоциированный или расположенный в непосредственной близости с каналом CRAC.

[70] В данной области техники известно, что STIM1 представляет собой существенно важный компонент активации каналов CRAC. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что STIM1 и STIM2 экспрессированы в некоторых линиях клеток ПККП. Кроме того, CRACM1/Orai1 и CRACM3/Orai3 избыточно экспрессированы в некоторых линиях клеток ПККП. Не желая ограничиваться никакой конкретной теорией, полагают, что белки CRAC и STIM потенциально вносят вклад в активацию пролиферативных путей в клетках ПККП следующим образом: (i) избыточное разрегулирование STIM в клетках ПККП приводит к неправильному накоплению STIM в плазматической мембране, и (ii) в плазматической мембране STIM активирует CRAC (посредством прямого или непрямого взаимодействия), что приводит к избыточному притоку кальция в клетку и стимуляции транскрипции, пролиферации и инвазивности в клетках ПККП. Следовательно, ингибирование канала CRAC или пути STIM является эффективным лечением ПККП.

[71] В настоящем описании «белок Orai» включает Orai1 (SEQ ID NO: 1, описанный в WO 07/081 804), Orai2 (SEQ ID NO: 2, описанный в WO 07/081 804) или Orai3 (SEQ ID NO: 3, описанный в WO 07/081,804). Последовательность нуклеиновых кислот

Orai1 соответствует учетному номеру GenBank NM-032790, последовательность нуклеиновых кислот Orai2 соответствует учетному номеру GenBank BC069270 и последовательность нуклеиновых кислот Orai3 соответствует учетному номеру GenBank NM-152288. В настоящем описании, Orai относится к любому из генов Orai, например, Orai1, Orai2 и Orai3 (см. Таблицу I в WO 07/081 804). Согласно настоящему изобретению, такие белки были идентифицированы как вовлеченные, принимающие участие и/или обеспечивающие следующие процессы: депо-активируемое поступление кальция или его модулирование, буферное накопление цитоплазматического кальция и/или модулирование уровней кальция, или движение кальция во внутриклеточные депо кальция (например, эндоплазматическая сеть), внутри них или из них. В альтернативных вариантах реализации белок Orai может быть снабжен молекулярной меткой, например, фрагментом фермента, белком (например, с-тус или другой белковой меткой или фрагментом белковой метки), ферментной меткой, флуоресцентной меткой, флуорофорной меткой, хромофорной меткой, меткой для спектроскопии комбинационного рассеяния, хемилюминесцентной меткой, меткой с квантовой точкой, антителом, радиоактивной меткой или комбинацией указанных вариантов.

[72] Термин «фрагмент» или «производное», по отношению к белку (например, STIM, Orai) обозначает белки или полипептиды, сохраняющие по существу такую же биологическую функцию или активность в по меньшей мере одном тесте, что и исходный белок (белки). Например, фрагмент или производное указанного белка предпочтительно сохраняет по меньшей мере примерно 50 % активности исходного белка, по меньшей мере примерно 75 % или по меньшей мере примерно 95 % активности исходного белка, как определено, например, в тесте на приток кальция.

[73] В настоящем описании «облегчение» относится к улучшению заболевания или состояния, или по меньшей мере частичному исчезновению симптомов, связанных с заболеванием или состоянием. В настоящем описании облегчение симптомов конкретного заболевания, нарушения или состояния путем введения определенного соединения или фармацевтической композиции относится к любому уменьшению тяжести, задержке наступления, замедлению развития или сокращению продолжительности, постоянным или временным, длительным или преходящим, приписываемым или ассоциированным с введением указанного соединения или композиции.

[74] Термин «модулировать» в настоящем описании означает взаимодействовать с белком-мишенью, непосредственно или опосредованно, при этом изменяя активность

белка-мишени, включая, например, ингибирование активности мишени, или ограничение или уменьшение активности мишени.

[75] В настоящем описании термин «модулятор» относится к соединению, изменяющему активность мишени (например, белка-мишени). Например, в некоторых вариантах реализации, модулятор вызывает увеличение или уменьшение величины определенной активности соединения-мишени по сравнению с величиной активности в отсутствии модулятора. В некоторых вариантах реализации модулятор представляет собой ингибитор, который уменьшает величину одной или более активностей мишени. В некоторых вариантах реализации ингибитор полностью препятствует одной или более активностям мишени.

[76] В настоящем описании термин «модулирование», по отношению к внутриклеточному кальцию, относится к любому изменению или регулированию внутриклеточного кальция, включая, без ограничения, изменение концентрации кальция в цитоплазме и/или органеллах внутриклеточных депо кальция, например, эндоплазматической сети, или к изменению кинетики потоков кальция внутрь, наружу или внутри клетки. В одном из аспектов модулирование относится к уменьшению.

[77] Термины «ингибирует», «ингибирование» или «ингибитор» активности канала SOC или активности канала CRAC, в настоящем описании относятся к ингибированию активности депо-активируемых кальциевых каналов, или активности кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция.

[78] Термин «приемлемый» применительно к составу, композиции или ингредиенту в настоящем описании означает не имеющий постоянного отрицательного воздействия на общее состояние здоровья получающего лечение субъекта.

[79] Под «фармацевтически приемлемым» в настоящем описании понимают материал, такой как носитель или разбавитель, который не нарушает биологическую активность или свойства соединения, и является относительно нетоксичным, т.е. материал, введенный индивидууму, не вызывает нежелательных биологических действий или нежелательного взаимодействия с любым из компонентов композиции, которая его содержит.

[80] Фармацевтически приемлемые соли, составляющие часть настоящего изобретения, представляют собой соли, образованные неорганическими основаниями, такими как Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn и Mn; соли органических оснований, таких как

N,N'-диацетилендиамин, глюкамин, триэтиламин, холин, гидроксид, дициклогексиламин, метформин, бензиламин, триалкиламин, тиамин и подобные соединения; хиральными основаниями, такими как алкилфениламин, глицинол и фенилглицинол, соли природных аминокислот, таких как глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин, норлейцин, тирозин, цистин, цистеин, метионин, пролин, гистидин, орнитин, лизин, аргинин и серин; четвертичные аммониевые соли, образованные из соединений согласно настоящему изобретению и алкилгалогенидов или алкилсульфатов, таких как MeI и (Me)₂SO₄, соли неприродных аминокислот, таких как D-изомеры или замещенные аминокислоты; соли гуанидина, замещенного гуанидина, где заместители выбраны из групп нитро, amino, алкил, алкенил, алкинил, солей аммония или замещенного аммония, и солей алюминия. Соли могут включать соли, образованные присоединением кислоты, такие как сульфаты, нитраты, фосфаты, перхлораты, бораты, гидрогалогениды, ацетаты, тартраты, малеаты, цитраты, фумараты, сукцинаты, пальмитаты, метансульфонаты, бензоаты, салицилаты, бензолсульфонаты, аскорбаты, глицерофосфаты и кетоглутараты. Фармацевтически приемлемые сольваты могут представлять собой гидраты или содержать другие кристаллизационные растворители, такие как спирты.

[81] Термин «фармацевтическая композиция» относится к композиции, содержащей модулятор каналов CRAC и один или более других химических компонентов, таких как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие агенты, суспендирующие агенты, загущающие агенты и/или вспомогательные вещества.

[82] Соединение и фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить различными путями, включая, без ограничения, внутривенное, пероральное, аэрозольное, парентеральное, офтальмическое, легочное введение и местное нанесение.

[83] Термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» в настоящем описании относятся к достаточному количеству вводимого агента или соединения, которое будет до некоторой степени облегчать один или более симптомов заболевания или состояния, лечение которого проводят. Результатом является уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания, или другое желаемое изменение биологической системы. Например, «эффективное количество» для терапевтических применений представляет собой количество соединения согласно настоящему изобретению, необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания. В некоторых вариантах реализации подходящее

«эффективное» количество в каждом отдельном случае определяют с использованием таких методик, как исследование с повышением дозы.

[84] Термины «усиливает» или «усиление» в настоящем описании обозначают увеличение или продление мощности или длительности желаемого действия. Так, в отношении усиления действия терапевтических агентов, термин «усиление» относится к способности увеличивать или продлевать, по мощности или длительности, действие других терапевтических агентов на систему. «Эффективно усиливающее количество» в настоящем описании относится к количеству, адекватному для усиления действия другого терапевтического агента на выбранную систему.

[85] Термин «носитель» в настоящем описании относится к относительно нетоксичным химическим соединениям или агентам, способствующим включению соединения в клетки или ткани.

[86] Термин «разбавитель» относится к химическим соединениям, применяемым для разбавления рассматриваемого соединения перед доставкой. В некоторых вариантах реализации разбавители применяют для стабилизации соединений, поскольку они обеспечивают более стабильную среду. Соли, растворенные в буферных растворах (которые также обеспечивают контроль или поддержание pH), применяемых в качестве разбавителей, включают, без ограничения, фосфатный буферный раствор.

[87] В настоящем описании «внутриклеточный кальций» относится к кальцию, находящемуся в клетке, без уточнения конкретного местонахождения в клетке. Напротив, «цитозольный» или «цитоплазматический» по отношению к кальцию относится к кальцию, находящемуся в цитоплазме клетки.

[88] В настоящем описании действие на внутриклеточный кальций представляет собой любое изменение любого аспекта, относящегося к внутриклеточному кальцию, включая, без ограничения, изменение концентраций и местонахождения внутриклеточного кальция, и движение кальция внутрь, наружу или внутри клетки или внутриклеточного депо кальция или органеллы. Например, в некоторых вариантах реализации, действие на внутриклеточный кальций представляет собой изменение таких свойств, как, например, кинетика, восприимчивость, скорость, амплитуда и электрофизиологические характеристики, потока или движения кальция, наблюдающегося в клетке или части клетки. В некоторых вариантах реализации действие на внутриклеточный кальций представляет собой изменение любого внутриклеточного модулирующего кальций процесса, включая

депо-активируемое поступление кальция, буферное накопление цитозольного кальция, и концентрации кальция, или движения кальция внутрь, наружу или внутри внутриклеточных депо кальция. Любой из указанных аспектов оценивают множеством путей, включая, без ограничения, оценку концентраций кальция или другого иона (в частности, катиона), движения кальция или другого иона (в частности, катиона), колебаний концентрации кальция или другого иона (в частности, катиона), кинетики потоков кальция или другого иона (в частности, катиона) и/или транспорта кальция или другого иона (в частности, катиона) через мембрану. Изменение представляет собой любое статистически значимое изменение. Так, например, в некоторых вариантах реализации, если утверждают, что концентрации внутриклеточного кальция в испытываемой клетке и в контрольной клетке различаются, указанное различие представляет собой статистически значимое различие.

[89] Модулирование внутриклеточного кальция представляет собой любое изменение или регулирование внутриклеточного кальция, включая, без ограничения, изменение концентрации кальция в цитоплазме и/или внутриклеточных органеллах-депо кальция, например, эндоплазматической сети, изменение движения кальция внутрь, наружу или внутри клетки или внутриклеточного депо или органеллы, изменение местоположения кальция внутри клетки, изменение кинетических или других свойств потоков кальция внутрь, наружу или внутри клетки. В некоторых вариантах реализации модулирование внутриклеточного кальция включает изменение или регулирование, например, уменьшение или ингибирование, депо-активируемого поступления кальция, буферного накопления цитозольного кальция, уровней кальция в клетке или движения кальция внутрь, наружу или внутри внутриклеточного кальциевого депо или органеллы, и/или базовых уровней или уровней покоя цитозольного кальция. Модулирование внутриклеточного кальция включает изменение или регулирование опосредуемого рецептором движения иона (например, кальция), активируемого вторичным мессенджером движения иона (например, кальция), потоком кальция внутрь или выходом кальция наружу клетки и/или всасыванием или высвобождением иона (например, кальция) из внутриклеточных пространств, включая, например, эндосомы и лизосомы.

[90] В настоящем описании «вовлеченный в», по отношению к взаимодействиям между белком и аспектом регулирования внутриклеточного кальция или межклеточного кальция, означает, что экспрессия или активность белка в клетке уменьшается, изменяется или устраняется и это сопутствует или ассоциировано с уменьшением, изменением или устранением одного или более аспектов регулирования внутриклеточного кальция или межклеточного кальция. Такое изменение или уменьшение экспрессии или активности

наблюдается посредством изменения экспрессии гена, кодирующего указанный белок, или посредством изменения концентраций белка. Белок, вовлеченный в аспект внутриклеточного кальция, такой как, например, депо-активируемое поступление кальция, представляет собой один из белков, обеспечивающих или участвующих в указанном аспекте регулирования внутриклеточного кальция или межклеточного кальция. Например, белок, обеспечивающий депо-активируемое поступление кальция, представляет собой белок STIM и/или белок Orai.

[91] В настоящем описании белок, представляющий собой компонент кальциевого канала, представляет собой белок, принимающий участие в многобелковом комплексе, образующем канал.

[92] В настоящем описании «поступление катиона» или «поступление кальция» в клетку относится к проникновению катионов, таких как кальций, во внутриклеточное местоположение, такое как цитоплазма клетки, или в просвет внутриклеточной органеллы или депо. Так, в некоторых вариантах реализации, поступление катионов представляет собой, например, движение катионов в цитоплазму клетки из внеклеточной среды, или из внутриклеточной органеллы или депо, или движение катионов во внутриклеточную органеллу или депо из цитоплазмы или из внеклеточной среды. Движение кальция в цитоплазму из внутриклеточной органеллы или депо также называется «высвобождением кальция» из органеллы или депо.

[93] В настоящем описании «иммунные клетки» включают клетки иммунной системы и клетки, осуществляющие функцию или активность при иммунном ответе, как например, без ограничения, Т-клетки, В-клетки, лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, тучные клетки, плазматические клетки, лейкоциты, антиген-презентирующие клетки и клетки-естественные киллеры.

[94] «Депо-активируемое поступление кальция» или «SOCE» относится к механизму, согласно которому ионы кальция из внутриклеточных депо координируются с поступлением ионов через плазматическую мембрану.

[95] Гомеостаз кальция в клетке является результатом суммарного действия регуляторных систем, участвующих в контроле концентраций и движений внутриклеточного кальция. Гомеостаз кальция в клетке достигается, по меньшей мере отчасти, путем связывания кальция и путем движения кальция внутрь и наружу клетки через плазматическую мембрану, и внутри клетки путем движения кальция через мембраны

внутриклеточных органелл, включая, например, эндоплазматическую сеть, саркоплазматическую сеть, митохондрии и эндоцитозные органеллы, включая эндосомы и лизосомы.

5 [96] Движение через клеточные мембраны осуществляется при помощи специальных белков. Например, кальций из внеклеточного пространства проникает в клетку через различные кальциевые каналы и натриево/кальциевых обменников, и активно выделяется из клетки при помощи кальциевых насосов и натриево/кальциевых обменников. Также кальций высвобождается из внутренних депо посредством рецепторов инозитолтрифосфата или рианодина и, вероятно, поступает в указанные органеллы при 10 помощи кальциевых насосов.

[97] Кальций поступает в клетки при помощи нескольких общих классов каналов, включая, без ограничения, потенциал-активируемые кальциевые каналы (VOC), депо-активируемые кальциевые каналы (SOC) и натриево/кальциевых обменники, действующие в режиме реверса. Каналы VOC активируются деполяризацией мембраны и обнаружены в 15 возбудимых клетках, таких как нервы и мышцы, и по большей части не обнаружены в невозбудимых клетках. В определенных условиях Ca^{2+} также поступает в клетки посредством $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ обменников, действующих в режиме реверса.

[98] Эндоцитоз обеспечивает другой способ поступления кальция из внеклеточной среды посредством эндосом. Кроме того, некоторые клетки, например 20 экзокринные клетки, выделяют кальций посредством экзоцитоза.

[99] Концентрации цитозольного кальция строго регулируются, уровни покоя обычно составляют в клетках млекопитающих 0,1 мкМ, тогда как концентрация внеклеточного кальция обычно составляет примерно 2 мкМ. Это строгое регулирование способствует передаче сигналов внутрь и внутри клеток при помощи кратковременных 25 потоков кальция через плазматическую мембрану и мембраны внутриклеточных органелл. Существует множество систем транспорта и буферного накопления внутриклеточного кальция в клетках, которые служат для формирования внутриклеточных кальциевых сигналов и для поддержания низкого уровня покоя концентрации цитоплазматического кальция. В клетках в состоянии покоя основными компонентами, вовлеченными в 30 поддержание базовых уровней кальция, являются кальциевые насосы и утечки в эндоплазматической сети и плазматической мембране. Колебание уровней покоя цитозольного кальция обеспечивает передачу таких сигналов и приводит к дефектам в ряде клеточных процессов. Например, в пролиферацию клеток вовлечена долговременная

последовательность кальциевых сигналов. Кальциевые сигналы вовлечены и в другие клеточные процессы, включая, без ограничения, секрецию, передачу сигналов и фертилизацию.

[100] Рецепторы на поверхности клеток, активирующие фосфолипазу C (PLC), создают сигналы цитозольного кальция Ca^{2+} из внутри- и внеклеточных источников. Первоначальное кратковременное повышение $[\text{Ca}^{2+}]_i$ (внутриклеточной концентрации кальция) возникает в результате высвобождения Ca^{2+} из эндоплазматической сети (ЭС), запускаемого продуктом PLC, инозит-1,4,5-трифосфатом (IP3), открывающим рецепторы IP3 в ЭС (Streb et al. *Nature*, 306, 67-69, 1983). Затем следует фаза длительного поступления Ca^{2+} через плазматическую мембрану через специализированные депо-активируемые кальциевые каналы (SOC) (в случае иммунных клеток каналы SOC представляют собой кальциевые каналы, активируемые высвобождением кальция (CRAC)) в плазматической мембране. Депо-активируемое поступление кальция Ca^{2+} (SOCE) представляет собой процесс, в котором сами опустошающиеся депо Ca^{2+} активируют каналы Ca^{2+} в плазматической мембране, способствуя заполнению депо заново (Putney, *Cell Calcium*, 7, 1-12, 1986; Parekh et al, *Physiol. Rev.* 757-810; 2005). SOCE не просто обеспечивает Ca^{2+} для нового заполнения депо, но само создает длительные сигналы Ca^{2+} , управляющие такими важными функциями, как экспрессия генов, метаболизм клетки и экзоцитоз (Parekh and Putney, *Physiol. Rev.* 85, 757-810 (2005).

[101] В лимфоцитах и тучных клетках активация рецепторов антигена или Fc приводит к высвобождению Ca^{2+} из внутриклеточных депо, что в свою очередь приводит к поступлению Ca^{2+} через каналы CRAC в плазматической мембране. Последующее повышение внутриклеточного Ca^{2+} активирует кальциневрин, фосфатазу, регулирующую транскрипционный фактор NFAT. В клетках в состоянии покоя NFAT фосфорилирован и находится в цитоплазме, но будучи дефосфорилирован кальциневрином, NFAT перемещается в ядро и активирует различные генетические программы, в зависимости от условий стимуляции и типа клетки. В ответ на инфекции и при отторжении трансплантата NFAT действует совместно с транскрипционным фактором AP-1 (Fos-Jun) в ядре «эффекторных» Т-клеток, благодаря чему происходит трансаktivация генов цитокинов, которые регулируют пролиферацию Т-клеток, и других генов, которые организуют активный иммунный ответ (Rao et al., *Annu Rev Immunol*, 1997; 15:707-47). Напротив, в Т-клетках, распознающих собственные антигены, NFAT активируется в отсутствие AP-1, и активирует транскрипционную программу, также известную как «толерантность», подавляющую аутоиммунные ответы (Macian et al., *Transcriptional mechanisms underlying*

lymphocyte tolerance. (Транскрипционные механизмы, лежащие в основе толерантности лимфоцитов.) Cell. 2002 июнь 14; 109(6):719-31). В подклассе Т-клеток, известном как регуляторные Т-клетки, которые подавляют аутоиммунность, опосредуемую аутореактивными Т-клетками-эффекторами, NFAT действует совместно с транскрипционным фактором FOXP3 для активации генов, отвечающих за функцию подавления (Wu et al., Cell, 2006 Jul. 28; 126(2):375-87; Rudensky A Y, Gavin M, Zheng Y. Cell. 2006 Jul. 28; 126(2):253-256).

[102] Эндоплазматическая сеть (ЭС) обеспечивает различные процессы. ЭС играет роль восприимчивого к агонисту депо и поглотителя Ca^{2+} , в ее просвете протекает сворачивание/переработка белка. Многочисленные Ca^{2+} -зависимые белки-шапероны обеспечивают корректное сворачивание синтезированных белков и отправку их в соответствующий пункт назначения. ЭС также вовлечена в везикулярную миграцию, высвобождение сигналов стресса, регулирование метаболизма холестерина и апоптоз. Многие из указанных процессов требуют участия внутрипросветного Ca^{2+} , и неправильное сворачивание белков, реакции ЭС на стресс и апоптоз, вероятно, индуцируются обеднением ЭС Ca^{2+} в течение длительного времени. Из-за роли ЭС как источника Ca^{2+} , очевидно, что содержание Ca^{2+} в ЭС должно падать после стимуляции. Однако для сохранения функциональной целостности ЭС жизненно важно, чтобы содержание Ca^{2+} не падало слишком низко или не поддерживалось на низком уровне. Следовательно, пополнение ЭС Ca^{2+} представляет собой центральный процесс во всех эукариотических клетках. Поскольку падение содержания Ca^{2+} в ЭС активирует депо-активируемые каналы Ca^{2+} в плазматической мембране, полагают, что основной функцией пути поступления Ca^{2+} является поддержание уровней Ca^{2+} в ЭС, необходимых для синтеза и сворачивания белка. Однако депо-активируемые каналы Ca^{2+} играют и другие важные роли.

[103] Понимание депо-активируемого поступления кальция обеспечили электрофизиологические исследования, которые установили, что процесс опустошения депо активирует ток Ca^{2+} в тучных клетках, называемый ток Ca^{2+} , активируемый высвобождением Ca^{2+} или ICRAC. ICRAC является не потенциал-активируемым каналом внутреннего выпрямления, обладающим заметной селективностью к Ca^{2+} . Он был обнаружен в нескольких типах клеток, в основном гемopoэтического происхождения. ICRAC представляет собой не только депо-активируемый ток, в настоящее время известно, что депо-активируемый приток включает группу Ca^{2+} -проницаемых каналов, с различными свойствами в различных типах клеток. ICRAC был первым описанным депо-активируемым током Ca^{2+} и остается популярной моделью изучения депо-активируемого притока.

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

[104] В способах лечения и применениях согласно настоящему описанию можно вводить один или более дополнительных агентов совместно с Соединением (А) или фармацевтически приемлемой солью указанного соединения. Например, Соединение (А) или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения применяют в комбинации (с одновременным или последовательным введением) с одним или более видами противоракового лечения, такими как химиотерапия, радиационная терапия, биологическая терапия, трансплантация костного мозга, трансплантация стволовых клеток или любая другая противораковая терапия, или с одним или более цитостатическими, цитотоксическими или противораковыми агентами, или с направленной терапией, отдельно или в комбинации, такими как, без ограничения, взаимодействующие с ДНК агенты, такие как флударабин, цисплатин, хлорамбуцил, бендамустин или доксорубицин; алкилирующие агенты, такие как циклофосфамид; ингибиторы топоизомеразы II, такие как этопозид; ингибиторы топоизомеразы I, такие как СРТ-11 или топотекан; взаимодействующие с тубулином агенты, такие как паклитаксел, доцетаксел или эпотилоны (например, иксабепилон), как природные, так и синтетические; гормональные агенты, такие как тамоксифен; ингибиторы тимидилатсинтазы, такие как 5-фторурацил; и антиметаболиты, такие как метотрексат; другие ингибиторы тирозинкиназы, такие как гефитиниб (торговое название Iressa[®]) и эрлотиниб (также известный как OSI-774); ингибиторы ангиогенеза; ингибиторы ЭФР; ингибиторы ФРЭС; ингибиторы ЦЗК; ингибиторы SRC; ингибиторы c-Kit; ингибиторы Her1/2, ингибиторы киназы контрольной точки и моноклональные антитела к рецепторам фактора роста, такие как эрбитукс (ЭФР) и герцептин (Her2); моноклональные антитела к CD20, такие как ритуксимаб, убликстумаб (TGR-1101), офатумумаб (HuMax; Intracel), окрелизумаб, велтузумаб, GA101 (обинутузумаб), окаратузумаб (AME-133v, LY2469298, Applied Molecular Evolution, Mentrik Biotech), PRO131921, тозитумаб, велтузумаб (hA20, Immunomedics, Inc.), ибритумаб-тиуксетан, BLX-301 (Biolex Therapeutics), редитукс (Dr. Reddy's Laboratories) и PRO70769 (описанный в WO2004/056312); другие моноклональные антитела, нацеленные на В-клетки, такие как белимумаб, атацицепт, или слитые белки, такие как блисибимод и BR3-Fc, другие моноклональные антитела, такие как алемтузумаб, и другие модуляторы протеинкиназ.

[105] Способы лечения и применения согласно настоящему описанию также включают применение одного или более дополнительных активных агентов, вводимых с Соединением (А) или фармацевтически приемлемой солью указанного соединения. Например, CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон); R-CHOP

(ритуксимаб-CHOP); hyperCV AD (гиперфракционированный циклофосфамид, винкристин, доксорубин, дексаметазон, метотрексат, цитарабин); R-hyperCV AD (ритуксимаб-hyperCV AD); FCM (флударабин, циклофосфамид, митоксантрон); R-FCM (ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид, митоксантрон); бортезомиб и ритуксимаб; темсиролимус и ритуксимаб; темсиролимус и бортезомиб (Velcade[®]); иод-131 тозитумомаб (Bexxar[®]) и CHOP; CVP (циклофосфамид, винкристин, преднизон); R-CVP (ритуксимаб-CVP); ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид); R-ICE (ритуксимаб-ICE); FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб); FR (флударабин, ритуксимаб); и D.T. PACE (дексаметазон, талидомид, цисплатин, адриамицин, циклофосфамид и этопозид).

[106] Модуляторы CRAC, включая Соединение (A) и фармацевтически приемлемые соли указанного соединения, часто применяют в комбинации (с одновременным или последовательным введением) с одним или более стероидными противовоспалительными лекарственными средствами, нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами (NSAIDs) или иммуноселективными противовоспалительными производными (ImSAIDs).

[107] Согласно настоящему изобретению, модулятор каналов CRAC, такой как Соединение (A) или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, можно также вводить в комбинации с одним или более другими активными веществами (началами), применяемыми при одной из указанных выше патологий, например, противорвотными, анальгетиками, противовоспалительными или антикахекическими агентами.

[108] Также можно комбинировать модулятор каналов CRAC, такой как Соединение (A) или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, с радиационным лечением.

[109] Также можно комбинировать модулятор каналов CRAC, такой как Соединение (A) или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, с хирургическим вмешательством, включая предоперационный период, послеоперационный период или во время хирургического вмешательства.

[110] Разные виды лечения можно вводить совместно, отдельно, последовательно и/или через определенный промежуток времени.

МОДУЛЯТОРЫ CRAC

[111] Модуляторы CRAC могут представлять собой любые известные в данной области техники, включая описанные в международной опубликованной заявке № WO 2011/042798, содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством
5 ссылки. Модуляторы CRAC (такие как Соединение (A) или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения), могут ингибировать депо-активируемое поступление кальция, прерывать сборку единиц SOCE, изменять функциональные взаимодействия белков, образующих комплексы депо-активируемых кальциевых каналов и изменять функциональные взаимодействия STIM1 с Orai1. Модуляторами каналов CRAC являются
10 блокаторы пор каналов SOC и блокаторы пор каналов CRAC.

[112] Соединение согласно настоящему описанию модулирует внутриклеточный кальций и применяется для лечения заболеваний, нарушений или состояний, при которых модулирование внутриклеточного кальция оказывает полезное действие. В одном из вариантов реализации соединение согласно настоящему описанию ингибирует депо-активируемое поступление кальция. В одном из вариантов реализации соединение согласно
15 настоящему описанию способно модулировать внутриклеточные концентрации кальция путем прерывания сборки элементов SOCE. В другом варианте реализации соединение согласно настоящему описанию способно модулировать внутриклеточные концентрации кальция путем изменения функциональных взаимодействий белков, образующих
20 комплексы депо-активируемых кальциевых каналов. В одном из вариантов реализации соединение согласно настоящему описанию способно модулировать внутриклеточные концентрации кальция путем изменения функциональных взаимодействий STIM1 с Orai1. В других вариантах реализации соединение согласно настоящему описанию, способное модулировать внутриклеточные концентрации кальция, представляет собой блокатор пор
25 каналов SOC. В других вариантах реализации соединение согласно настоящему описанию, способное модулировать внутриклеточные концентрации кальция, представляет собой блокатор пор каналов CRAC.

[113] В одном из аспектов, соединения согласно настоящему описанию (такие как Соединение (A) или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения),
30 способные модулировать внутриклеточные концентрации кальция, ингибируют электрофизиологический ток (ISOC), прямо ассоциированный с активированными каналами SOC. В одном из аспектов, соединения согласно настоящему описанию, способные модулировать внутриклеточные концентрации кальция, ингибируют

электрофизиологический ток (ICRAC), прямо ассоциированный с активированными каналами CRAC.

[114] Соединение (A) (*N*-(4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-фенил)-2-(хинолин-6-ил)-ацетамид) и его соли могут быть получены, как описано в международной
5 опубликованной заявке № WO 11/042798.

[115] Соединение (A) и его соли модулируют активность, модулируют взаимодействие, связываются или взаимодействуют по меньшей мере с частью белка в комплексе депо-активируемого кальциевого канала. В одном из вариантов реализации соединение согласно настоящему описанию модулирует активность, модулирует
10 взаимодействие, связывается или взаимодействует по меньшей мере с частью белка в комплексе кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция. В одном из вариантов реализации соединения согласно настоящему описанию уменьшают уровень функционирующих комплексов кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция. В другом варианте реализации соединения согласно настоящему описанию
15 уменьшают уровень активированных комплексов кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция. В другом варианте реализации комплексы депо-активируемых кальциевых каналов представляют собой комплексы кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[116] Фармацевтические композиции согласно настоящему описанию могут
20 содержать модулятор каналов CRAC (предпочтительно, ингибитор каналов CRAC, такой как Соединение (A) или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения) и, факультативно, один или более фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ.

[117] В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция содержит
25 терапевтически эффективное количество модулятора каналов CRAC, такого как Соединение (A) или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения. Фармацевтическая композиция может содержать один или более дополнительных активных ингредиентов согласно настоящему описанию.

[118] Подходящие фармацевтические носители и/или вспомогательные вещества
30 могут быть выбраны из разбавителей, наполнителей, солей, дезинтегрирующих агентов, связующих агентов, смазывающих агентов (лубрикантов), способствующих скольжению

агентов, смачивающих агентов, матриц с контролируемым высвобождением, красителей, ароматизаторов, буферных агентов, стабилизаторов, солюбилизаторов и любой комбинации любых из вышеуказанных добавок.

5 [119] Фармацевтические композиции согласно настоящему описанию можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более другими активными агентами. При желании, модулятор(ы) каналов CRAC и другой(ие) агент(ы) можно смешивать в одном препарате, или оба компонента можно вводить в состав отдельных препаратов для применения их в комбинации, отдельно или одновременно.

10 [120] Фармацевтические композиции согласно настоящему описанию можно вводить одновременно или последовательно с одним или более другими активными агентами. При желании, модулятор каналов CRAC и другой(ие) агент(ы) для использования в комбинации можно вводить совместно, или можно вводить последовательно.

15 [121] Модулятор каналов CRAC и фармацевтические композиции согласно настоящему описанию можно вводить любым путем, обеспечивающим доставку модулятора каналов CRAC в место действия, таким как пероральный, интраназальный, местный (например, трансдермальный), интрадуоденальный, парентеральный (включая внутривенный, внутриартериальный, внутримышечный, внутрисосудистый, внутрибрюшинный, или при помощи инъекции или инфузии), внутрикожный, интрамаммарный, интратекальный, внутриглазной, ретробульбарный, внутрилегочный
20 (например, аэрозольные лекарственные средства), подкожный (включая введение в виде депо для длительного высвобождения, например, в подселезеночную капсулу, головной мозг или в роговицу), сублингвальный, анальный, ректальный, вагинальный, или при помощи хирургической имплантации (например, в подселезеночную капсулу, головной мозг или в роговицу).

25 [122] Фармацевтические композиции согласно настоящему описанию можно вводить в твердой, полутвердой, жидкой или газообразной форме, или в виде сухого порошка, такого как лиофилизированная форма. Фармацевтическую композицию можно для удобства доставки изготавливать в виде дозированных форм, включая, например, твердые дозированные формы, такие как капсулы, саше, желатиновые капсулы, бумажные
30 пакеты, таблетки, суппозитории, гранулы, пилюли, пастилки и леденцы. Тип упаковки в общем случае будет зависеть от желаемого пути введения. Также включены составы с длительным высвобождением для имплантации, а также трансдермальные составы.

[123] Фармацевтическая композиция может, например, находиться в форме, подходящей для перорального введения, такой как таблетка, капсула, пилюля, порошок, составы с длительным высвобождением, растворы, суспензии, для парентерального введения в виде стерильного раствора, суспензии или эмульсии, для местного нанесения в виде мази или крема, или для ректального введения в виде суппозитория. Фармацевтическая композиция может находиться в виде единичных дозированных форм, подходящих для однократного введения точной дозировки.

[124] Пероральные твердые дозированные формы в целом описаны в Remingtons Pharmaceutical Sciences, 20-е изд., Lippincott Williams & Wilkins., 2000, Глава 89, «Solid dosage forms include tablets, capsules, pills, troches or lozenges, and cachets or pellets» («Твердые дозированные формы, включая таблетки, капсулы, пилюли, пастилки или леденцы, а также облатки или гранулы.»). Также можно применять для получения составов композиции липосомное или белковоподобное капсулирование (как, например, белковоподобные микросферы, описанные в патенте США № 4 925 673). Липосомное капсулирование может включать липосомы, полученные из различных полимеров (например, патент США № 5 013 556). Фармацевтическая композиция может содержать модулятор каналов CRAC и инертные ингредиенты, защищающие его от разрушения в желудке и обеспечивающие высвобождение биологически активного материала в кишечнике.

[125] Вводимое количество модулятора каналов CRAC, такого как Соединение (A) или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, зависит от того, лечение какого млекопитающего проводят, тяжести заболевания или состояния, скорости введения, расположения соединения и усмотрения лечащего врача. Однако эффективная дозировка находится в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 100 мг на кг массы тела в сутки, предпочтительно от примерно 1 до примерно 35 мг/кг/сутки, в виде однократной дозы или разделенных доз. Для человека массой 70 кг это количество составило бы от примерно 0,05 до 7 г/сутки, предпочтительно, от примерно 0,05 до примерно 2,5 г/сутки. Эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению можно вводить однократно или в виде нескольких доз (например, два или три раза в сутки).

[126] Термин «совместное введение», «введение в комбинации с» и их грамматические эквиваленты в настоящем описании включают введение субъекту двух или более агентов так, чтобы оба указанных агента и/или их метаболиты присутствовали в организме животного одновременно. Совместное введение включает одновременное

введение в составе отдельных композиций, введение отдельных композиций в различное время, или введение одной композиции, содержащей оба агента.

[127] Предпочтительнее, модулятор каналов CRAC представляет собой Соединение (A) или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения. В одном из предпочтительных вариантов реализации Соединение (A) находится в форме гидрохлоридной соли (например, гидрохлорид *N*-(4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-фенил)-2-(хинолин-6-ил)-ацетамида). Например, в одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция содержит гидрохлорид *N*-(4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-фенил)-2-(хинолин-6-ил)-ацетамида.

[128] Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к способу лечению гематологических и солидных раковых заболеваний, включающему введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции согласно настоящему описанию субъекту (предпочтительно, человеку), нуждающемуся в указанном лечении.

[129] Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к способу применения фармацевтической композиции согласно настоящему описанию для получения лекарственного средства для лечения гематологических и солидных раковых заболеваний.

[130] В следующей общей методологии в целом описаны образ и способ применения модулятора каналов CRAC, являющиеся иллюстративными, а не ограничительными. Также можно осуществить дальнейшие модификации предложенной методологии и дополнительные новые способы, разработанные для достижения целей настоящего изобретения. Следовательно, понятно, что возможные другие варианты реализации, попадающие в объем и сущность настоящего изобретения, определенные в настоящем документе.

ПУТИ ВВЕДЕНИЯ

[131] В любых способах и применениях согласно настоящему изобретению модулятор каналов CRAC и фармацевтическую композицию можно вводить различными путями. Например, модулятор каналов CRAC и фармацевтическую композицию можно приготовить для инъекции или для перорального, назального, трансдермального или других путей введения, включая, например, внутривенное, внутрикожное, внутримышечное, интрамаммарное, внутрибрюшинное, интратекальное, внутриглазное, ретробульбарное, внутрилегочное (например, аэрозольные лекарственные средства),

подкожную инъекцию (включая введение в виде депо для длительного высвобождения, например, в подселезеночную капсулу, головной мозг или в роговицу), сублингвальное, анальное, ректальное, вагинальное введение, или при помощи хирургической имплантации, например, в подселезеночную капсулу, головной мозг или в роговицу. Лечение может состоять из единственной дозы или из многих доз в течение некоторого промежутка времени. В целом, способы согласно настоящему изобретению включают введение эффективных количеств модулятора каналов CRAC совместно с одним или более фармацевтически приемлемыми разбавителями, консервантами, солубилизаторами, эмульгаторами, вспомогательными добавками и/или носителями, как описано выше.

[132] Ниже настоящее изобретение будет проиллюстрировано биологическими примерами. В примерах ниже Соединение (A) вводили в виде его гидрохлоридной соли.

ПРИМЕРЫ

Биологическая оценка, иллюстрирующая действие Соединения (A) на гематологические и солидные раковые заболевания

Пример 1

Индукцирование Каспазы 3 под действием Соединения (A)

[133] Клетки NCH-H460, A549 и NCI-H1975 инкубировали с желаемой концентрацией исследуемого соединения в течение 48 ч. использовали равное число клеток на ячейку ($0,3 \times 10^6$ клеток). Увеличение апоптоза, проявляющееся в повышении уровней каспазы-3, определяли с использованием комплекта для определения каспазы-3 от Millipore. Индуцирование каспазы-3 Соединением (A) измеряли флуорометрическим путем.

[134] Как можно видеть на Фигуре 1, наблюдалось дозозависимое увеличение каспазы-3 под действием Соединения (A) в испытанных линиях клеток (NCH-H460, A549 и NCI-H1975).

Пример 2

Действие Соединения (A) на миграцию клеток A549

[135] На выдержанном в голодном режиме без сыворотки монослое клеток A549 делали царапину, после чего промывали и инкубировали с желаемой концентрацией

Соединения (А) в среде, содержащей 10 % фетальной бычьей сыворотки (ФБС) в течение 72 ч. Измеряли расстояние между двумя краями повреждения и рассчитывали процент ингибирования по отношению к контролю.

5 [136] Как можно видеть на Фигуре 2, Соединение (А) вызывало дозозависимое уменьшение индуцированной ФБС миграции клеток А549, что подразумевает, что указанное соединение играет роль в уменьшении метастазирования.

Пример 3

Антипролиферативное действие Соединения (А) на различные линии клеток (тест МТТ)

10 [137] Панель линий раковых клеток, представляющих различные типы рака, высевали на 96-луночные планшеты и инкубировали с желаемыми концентрациями Соединения (А) в течение 48 – 72 часов. В конце инкубации добавляли МТТ (бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия). Планшеты помещали в шейкер на 5 мин для перемешивания формазана и измеряли оптическую плотность на длине волны 560 нм при
15 помощи спектрофотометра. Данные наносили на график с использованием программы Graphpad Prism для расчета концентраций GI₅₀.

[138] Как можно видеть на Фигуре 3, большинство испытанных линий клеток показали чувствительность к Соединению (А), со значениями GI₅₀ в диапазоне от 0,3 до 3 мкМ. Соединение (А) не влияло на рост линии нормальных легочных клеток WI-38,
20 показывая высокую селективность в отношении раковых клеток.

Пример 4

Действие Соединения (А) на апоптоз на панели линий клеток

[139] Антитело к активированной каспазе-3 использовали для мечения клеток от ранних до поздних стадий апоптоза. Определяли концентрацию Соединения (А),
25 вызывающую 2-кратное индуцирование сигнала каспазы-3, указывающее на значительное индуцирование апоптоза. Результаты приведены в Таблице 1 ниже.

Таблица 1

Апоптоз в линиях клеток под действием Соединения (А)

Линия клеток	2-кратное индуцирование апоптоза (мкМ)	Апоптоз E _{max}	G1/S блокирование клеточного цикла (мкМ)
PC-3	2,05	12,31	8,13
A7	2,22	55,74	2,78
A427	2,77	16,1	3,52
HCT-116	2,97	20,36	1,89
MDA MB 468	3,02	8,86	7,81
DOHH-2	3,03	6,13	3,23
G-402	3,11	5,14	3,74
RKO-AS45-1	3,15	40,99	3,94
Calu6	3,73	3,34	10,5
DB	4,08	16,8	7,03
RKOE6	4,64	14,43	4,85
AGS	5,04	26,62	3,16
SKO-007	6,42	15,45	5,2
PANC-1	8,83	11,49	7,32
786-O	10,31	4,67	4,4
U266B1	11,11	4,88	3,56
ACHN	11,23	2,86	10,3
RD	11,45	3,03	7,08
SK-BR-3	11,6	8,32	6,11
SH-4	15,59	72,67	16,6
NCI-H661	17,64	13,23	2,8
MDA MB 231	18,4	4,35	H/O
769-P	24,71	10,3	4,82
ARH-77	30,74	5,36	7,02
T98G	53,96	21,74	41,3
SW1088	75,51	8,54	33
C32	80,52	4,7	10,7
Hs 578T	H/O	1,19	4,56
AsPC-1	H/O	2,07	3,64
Wi38	H/O	0,49	8,82

Пример 5

Ингибирующее действие Соединения (А) на NFκB, фосфо-mTOR и фосфо-S6 в клетках Юркат

5 [140] Линии клеток высевали в среду RPMI с заранее заданной плотностью в 6-луночный планшет. После инкубации в течение ночи клетки обрабатывали Соединением

(А) в течение 24 часов. Лизаты клеток анализировали на экспрессию маркеров методом вестерн-блоттинга. Для контроля нагрузки NFkB, фосфо-mTOR и фосфо-S6 использовали ГАФДГ, mTOR и S6, соответственно. Полосы: А: Холостой; В: 10 нМ; С: 100 нМ; D: 1000 нМ.

- 5 [141] Как можно видеть на Фигуре 4, воздействие Соединения (А) вызывало дозозависимое уменьшение NFkB, фосфо-mTOR, фосфо- S6 в клетках Юркат.

Пример 6

Противоопухолевое действие Соединения (А) на ксенотрансплантат клеток немелкоклеточного рака легкого человека NCI-H460 в модели на мышах

- 10 [142] Противоопухолевое действие Соединения (А) определяли при использовании его в качестве единственного агента в модели ксенотрансплантата клеток немелкоклеточного рака легкого человека NCI-H460 с использованием самок голых мышей Balb/c. 10⁶ клеток инъецировали в области бока. Через неделю после инъекции опухолевых клеток мыши получали носитель, пероральное введение Соединения (А) в дозе 30 мг/кг BID
15 (дважды в сутки) или внутривенное введение таксола в дозе 10 мг/кг Q3D (каждые три дня) в течение 15 суток. По окончании периода исследования животных умерщвляли и извлекали опухоли. Результаты показаны на Фигуре 5.

- [143] Как можно видеть на Фигуре 5 Соединение (А) не влияет на массу тела мышей. Воздействие Соединения (А) привело к значительному ингибированию роста
20 опухолей у животных, которым были введены ксенотрансплантаты немелкоклеточной опухоли легких человека NCI-H460. Значение ингибирования роста опухоли (TGI) в день 15 составило 36,7 % для таксола и 38,3 % для Соединения (А).

- [144] Хотя настоящее изобретение было описано со ссылками на конкретные варианты реализации, понятно, что указанные варианты реализации являются только
25 иллюстрациями идей и применений настоящего изобретения. Следовательно, понятно, что могут быть сделаны в указанных иллюстративных вариантах реализации, и могут быть разработаны другие варианты, не выходя за рамки объема и сущности настоящего изобретения, описанного выше. Понятно, что объем изобретения определяется прилагаемым описанием и что способы и структуры, входящие в объем настоящего
30 описания, и их эквиваленты входят в объем настоящего изобретения.

[145] Все публикации, патенты и заявки на патенты, на которые ссылаются в настоящем описании, включены в настоящую заявку посредством ссылок в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент были специально и отдельно указаны как включенные в настоящее описание посредством ссылки.

Формула изобретения

1. Способ лечения гематологического рака, включающий введение субъекту модулятора кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция.

2. Способ лечения солидного рака, включающий введение субъекту модулятора кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция.

3. Способ по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, представляет собой ингибитор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция.

4. Способ по любому из пп. 1 – 3, отличающийся тем, что модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, представляет собой *N*-(4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-фенил)-2-(хинолин-6-ил)-ацетамид или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения.

5. Способ по любому из пп. 1 – 4, отличающийся тем, что модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, представляет собой гидрохлоридную (HCl) соль *N*-(4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-фенил)-2-(хинолин-6-ил)-ацетамида.

6. Способ по любому из п. 1 и пп. 3 – 5, отличающийся тем, что гематологический рак представляет собой лейкоз, лимфому или множественную миелому.

7. Способ по любому из пп. 2 – 5, отличающийся тем, что солидный рак представляет собой саркому, карциному или лимфому.

8. Способ по любому из п. 1 и пп. 3 – 6, отличающийся тем, что модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, вводят в качестве терапии первой линии для лечения гематологического рака.

9. Способ по любому из п. 1 и пп. 3 – 6, отличающийся тем, что указанный субъект страдает рецидивирующе-рефрактерным гематологическим раком.

10. Способ по любому из пп. 2 – 5 и п. 7, отличающийся тем, что модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, вводят в качестве терапии первой линии для лечения солидного рака.

11. Способ по любому из пп. 2 – 5 и п. 7, отличающийся тем, что указанный субъект страдает неоперабельным солидным раком.

12. Способ по любому из пп. 1 – 11, отличающийся тем, что указанный субъект представляет собой человека.

5 13. Способ по любому из пп. 1 – 12, отличающийся тем, что модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, вводят субъекту пероральным, внутривенным, внутримышечным или внутривнутрибрюшинным путем.

14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, вводят пероральным путем.

10 15. Способ по любому из пп. 1 – 14, отличающийся тем, что модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция вводят в дозе

i) от примерно 25 до примерно 1000 мг,

ii) от примерно 25 до примерно 800 мг,

iii) от примерно 25 до примерно 600 мг,

15 iv) от примерно 25 до примерно 400 мг, или

v) от примерно 25 до примерно 200 мг.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что доза составляет

i) от примерно 50 до примерно 1000 мг,

ii) от примерно 50 до примерно 800 мг,

20 iii) от примерно 50 до примерно 600 мг,

iv) от примерно 50 до примерно 400 мг, или

v) от примерно 50 до примерно 200 мг.

17. Способ по п. 15 или п. 16, отличающийся тем, что доза составляет

i) от примерно 100 до примерно 1000 мг,

- ii) от примерно 100 до примерно 800 мг,
- iii) от примерно 100 до примерно 600 мг,
- iv) от примерно 100 до примерно 400 мг, или
- v) от примерно 100 до примерно 200 мг.

5 18. Способ по любому из пп. 1 – 17, отличающийся тем, что модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, вводят в виде единственной дозы или разделенных доз.

10 19. Способ по любому из пп. 1 – 18, отличающийся тем, что модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, ингибирует депо-активируемое поступление кальция, прерывает сборку единиц SOCE, изменяет функциональные взаимодействия белков, образующих комплексы депо-активируемых кальциевых каналов, изменяет функциональные взаимодействия STIM1 с Orai1, или оказывает любую комбинацию из вышеуказанных вариантов действия.

15 20. Способ по любому из пп. 1 – 19, отличающийся тем, что модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, представляет собой блокатор пор каналов SOC или блокатор пор каналов CRAC.

 21. Способ по любому из пп. 1 – 20, отличающийся тем, что модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, модулирует внутриклеточный кальций.

20 22. Способ по любому из пп. 1 – 21, дополнительно включающий введение одного или более видов противоракового лечения, одного или более цитостатического, цитотоксического или противоракового агентов, направленной терапии или любой комбинации любых из перечисленных вариантов.

25 23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, вводят одновременно или последовательно с одним или более видами противоракового лечения, одним или более цитостатическими, цитотоксическими или противораковыми агентами, или направленной терапией.

 24. Способ по п. 22 или п. 23, отличающийся тем, что противораковые агенты выбраны из взаимодействующих с ДНК агентов, алкилирующих агентов, ингибиторов

топоизомеразы II, ингибиторов топоизомеразы I, взаимодействующих с тубулином агентов, гормональных агентов, ингибиторов тимидилатсинтазы, антиметаболитов, ингибиторов тирозинкиназы, ингибиторов ангиогенеза; ингибиторов ЭФР; ингибиторов ФРЭС; ингибиторов ЦЗК; ингибиторов SRC; ингибиторов c-Kit; ингибиторов Her1/2, ингибиторов киназы контрольной точки и моноклональных антител к рецепторам фактора роста, выбранных из ЭФР и Her2, моноклональных антител к CD20, моноклональных антител, нацеленных на В-клетки, слитых белков, модуляторов протеинкиназы, CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон), R-CHOP (ритуксимаб-CHOP), hyperCV AD (гиперфракционированный циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, дексаметазон, метотрексат, цитарабин), R-hyperCV AD (ритуксимаб-hyperCV AD), FCM (флударабин, циклофосфамид, митоксантрон), R-FCM (ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид, митоксантрон), бортезомиб и ритуксимаб; темсиролимус и ритуксимаб; темсиролимус и бортезомиб, иод-131 тозитумомаб и CHOP, CVP (циклофосфамид, винкристин, преднизон), R-CVP (ритуксимаб-CVP), ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид), R-ICE (ритуксимаб-ICE), FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб), FR (флударабин, ритуксимаб), и D.T. PACE (дексаметазон, талидомид, цисплатин, адриамицин, циклофосфамид и этопозид), стероидных противовоспалительных лекарственных средств, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (NSAIDs), иммуноселективных противовоспалительных производных (ImSAIDs), противорвотных, анальгетиков, противовоспалительных или антикахеических агентов, или любых комбинаций любых из вышеуказанных агентов.

25. Способ по п. 22 или п. 23, отличающийся тем, что противораковое лечение выбрано из химиотерапии, радиационной терапии, биологической терапии, трансплантации костного мозга, трансплантации стволовых клеток или любой комбинации любых из вышеуказанных вариантов.

26. Способ подавления метастатической пролиферации клеток солидного рака у субъекта, нуждающегося в указанном подавлении, включающий введение субъекту модулятора кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция.

27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, представляет собой ингибитор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция.

28. Способ по п. 26 или п. 27, отличающийся тем, что модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, представляет собой *N*-(4-(3,5-

дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-фенил)-2-(хинолин-6-ил)-ацетамид или
фармацевтически приемлемую соль указанного соединения.

29. Модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, для применения для лечения гематологических раковых заболеваний.

5 30. Модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, для применения для лечения солидных раковых заболеваний.

31. Модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, по п. 29 или п. 30, отличающийся тем, что указанный модулятор представляет собой ингибитор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция.

10 32. Модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, по любому из пп. 29 – 31, отличающийся тем, что указанный модулятор представляет собой *N*-(4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-фенил)-2-(хинолин-6-ил)-ацетамид или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения.

15 33. Модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, по любому из пп. 29 – 32, отличающийся тем, что указанный модулятор представляет собой гидрохлоридную (HCl) соль *N*-(4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-фенил)-2-(хинолин-6-ил)-ацетамида.

20 34. Модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, по любому из п. 29 и пп. 31 – 33, отличающийся тем, что гематологический рак представляет собой лейкоз, лимфому или множественную миелому.

35. Модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, по любому из пп. 30 – 33, отличающийся тем, что солидный рак представляет собой саркому, карциному или лимфому.

25 36. Модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, по любому из п. 29 и пп. 31 – 34, отличающийся тем, что указанный модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, вводят в качестве терапии первой линии для лечения гематологического рака.

30 37. Модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, по любому из п. 29 и пп. 31 – 34, отличающийся тем, что гематологический рак представляет собой рецидивирующее-рефрактерный гематологический рак.

38. Модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, по любому из пп. 30 – 33 и п. 35, отличающийся тем, что указанный модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, вводят в качестве терапии первой линии для лечения солидного рака.

5 39. Модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, по любому из пп. 30 – 33 и п. 35, отличающийся тем, что солидный рак представляет собой неоперабельный солидный рак.

10 40. Модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, по любому из пп. 29 – 39, отличающийся тем, что указанный субъект представляет собой человека.

41. Модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, по любому из пп. 29 – 40, отличающийся тем, что модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, вводят субъекту пероральным, внутривенным, внутримышечным или внутривентральным путем.

15 42. Модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, по п. 41, отличающийся тем, что модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, вводят пероральным путем.

20 43. Модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, по любому из пп. 29 – 42, отличающийся тем, что модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, вводят в дозе

i) от примерно 25 до примерно 1000 мг,

ii) от примерно 25 до примерно 800 мг,

iii) от примерно 25 до примерно 600 мг,

iv) от примерно 25 до примерно 400 мг, или

25 v) от примерно 25 до примерно 200 мг.

44. Модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, по п. 43, отличающийся тем, что доза составляет

- i) от примерно 50 до примерно 1000 мг,
- ii) от примерно 50 до примерно 800 мг,
- iii) от примерно 50 до примерно 600 мг,
- iv) от примерно 50 до примерно 400 мг, или
- 5 v) от примерно 50 до примерно 200 мг.

45. Модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, по п. 43 или п. 44, отличающийся тем, что доза составляет

- i) от примерно 100 до примерно 1000 мг,
- ii) от примерно 100 до примерно 800 мг,
- 10 iii) от примерно 100 до примерно 600 мг,
- iv) от примерно 100 до примерно 400 мг, или
- v) от примерно 100 до примерно 200 мг.

46. Модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, по любому из пп. 29 – 45, отличающийся тем, что модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, вводят в виде единственной дозы или разделенных доз.

47. Модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, по любому из пп. 29 – 46, отличающийся тем, что модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, ингибирует депо-активируемое поступление кальция, прерывает сборку единиц SOCE, изменяет функциональные взаимодействия белков, образующих комплексы депо-активируемых кальциевых каналов, изменяет функциональные взаимодействия STIM1 с Orai1, или оказывает любую комбинацию из вышеуказанных вариантов действия.

48. Модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, по любому из пп. 29 – 47, отличающийся тем, что модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, представляет собой блокатор пор каналов SOC или блокатор пор каналов CRAC.

49. Модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, по любому из пп. 29 – 48, отличающийся тем, что модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, модулирует внутриклеточный кальций.

50. Модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, по любому из пп. 29 – 49, отличающийся тем, что указанный модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, применяют в комбинации с одним или более видами противоракового лечения, одним или более цитостатическим, цитотоксическим или противораковым агентом, направленной терапией или любой комбинацией любых из перечисленных вариантов.

51. Модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, по п. 50, отличающийся тем, что модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, вводят одновременно или последовательно с одним или более видами противоракового лечения, одним или более цитостатическими, цитотоксическими или противораковыми агентами, или направленной терапией.

52. Модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, по любому из п. 50 или п. 51, отличающийся тем, что противораковые агенты выбраны из взаимодействующих с ДНК агентов, алкилирующих агентов, ингибиторов топоизомеразы II, ингибиторов топоизомеразы I, взаимодействующих с тубулином агентов, гормональных агентов, ингибиторов тимидилатсинтазы, антиметаболитов, ингибиторов тирозинкиназы, ингибиторов ангиогенеза; ингибиторов ЭФР; ингибиторов ФРЭС; ингибиторов ЦЗК; ингибиторов SRC; ингибиторов c-Kit; ингибиторов Her1/2, ингибиторов киназы контрольной точки и моноклональных антител к рецепторам фактора роста, выбранных из ЭФР и Her2, моноклональных антител к CD20, моноклональных антител, нацеленных на В-клетки, слитых белков, модуляторов протеинкиназы, CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон), R-CHOP (ритуксимаб-CHOP), hyperCV AD (гиперфракционированный циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, дексаметазон, метотрексат, цитарабин), R-hyperCV AD (ритуксимаб-hyperCV AD), FCM (флударабин, циклофосфамид, митоксантрон), R-FCM (ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид, митоксантрон), бортезомиб и ритуксимаб; темсиролимус и ритуксимаб; темсиролимус и бортезомиб, иод-131 тозитумомаб и CHOP, CVP (циклофосфамид, винкристин, преднизон), R-CVP (ритуксимаб-CVP), ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид), R-ICE (ритуксимаб-ICE), FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб), FR (флударабин, ритуксимаб), и D.T. PACE (дексаметазон, талидомид, цисплатин,

адриамицин, циклофосфамид и этопозид), стероидных противовоспалительных лекарственных средств, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (NSAIDs), иммуноселективных противовоспалительных производных (ImSAIDs), противорвотных, анальгетиков, противовоспалительных или антикахеических агентов, или любых комбинаций любых из вышеуказанных агентов.

53. Модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, по любому из п. 50 или п. 51, отличающийся тем, что противораковое лечение выбрано из химиотерапии, радиационной терапии, биологической терапии, трансплантации костного мозга, трансплантации стволовых клеток или любой комбинации любых из вышеуказанных вариантов.

54. Модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, для применения для подавления метастатической пролиферации клеток солидного рака у субъекта.

55. Модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, по п. 54, отличающийся тем, что модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, представляет собой ингибитор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция.

56. Модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, по п. 54 или п. 55, отличающийся тем, что модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, представляет собой *N*-(4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-фенил)-2-(хинолин-6-ил)-ацетамид или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения.

57. Фармацевтическая композиция для применения для лечения гематологического рака, содержащая модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, и фармацевтически приемлемый носитель.

58. Фармацевтическая композиция для применения для лечения солидного рака, содержащая модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, и фармацевтически приемлемый носитель.

59. Фармацевтическая композиция по п. 57 или п. 58, отличающаяся тем, что указанный модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция,

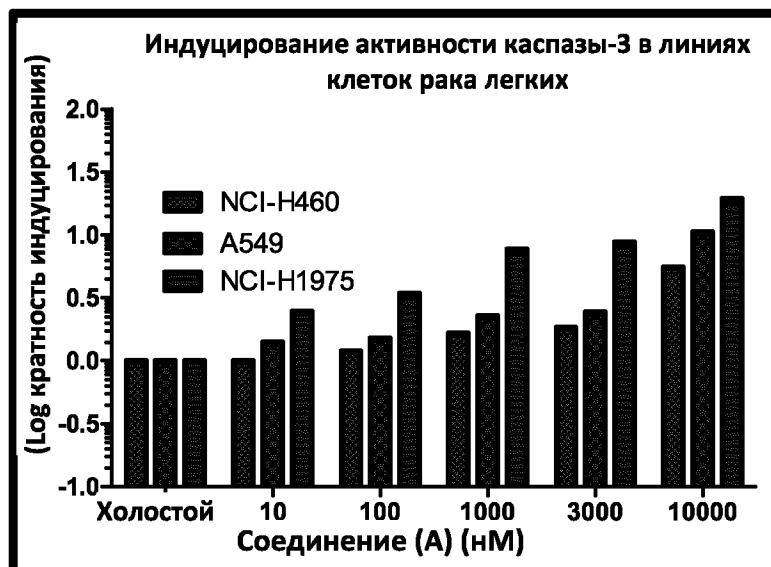
представляет собой ингибитор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция.

60. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 57 – 59, отличающаяся тем, что указанный модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, представляет собой *N*-(4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-фенил)-2-(хинолин-6-ил)-ацетамид или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения.

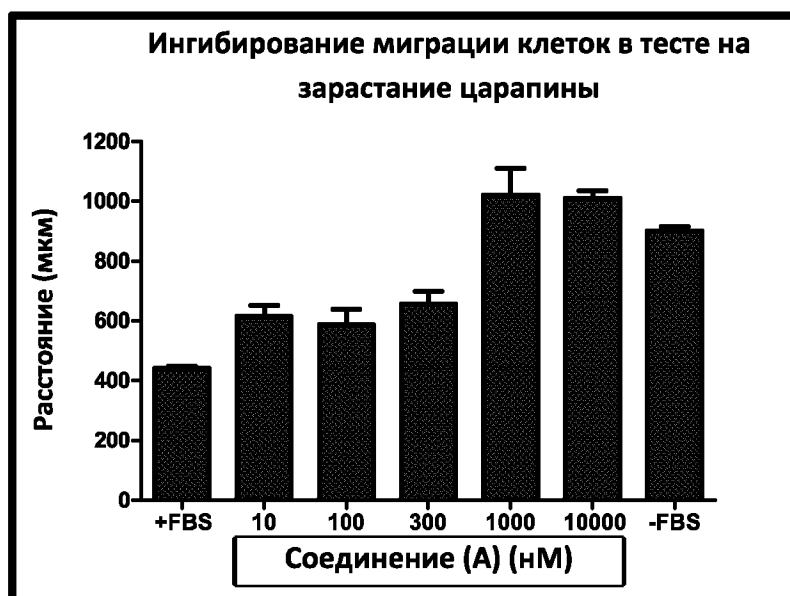
61. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 57 – 59, отличающаяся тем, что указанный модулятор кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция, представляет собой гидрохлоридную (HCl) соль *N*-(4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-фенил)-2-(хинолин-6-ил)-ацетамида.

62. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 57 – 61, дополнительно содержащая один или более цитостатических, цитотоксических или противораковых агентов.

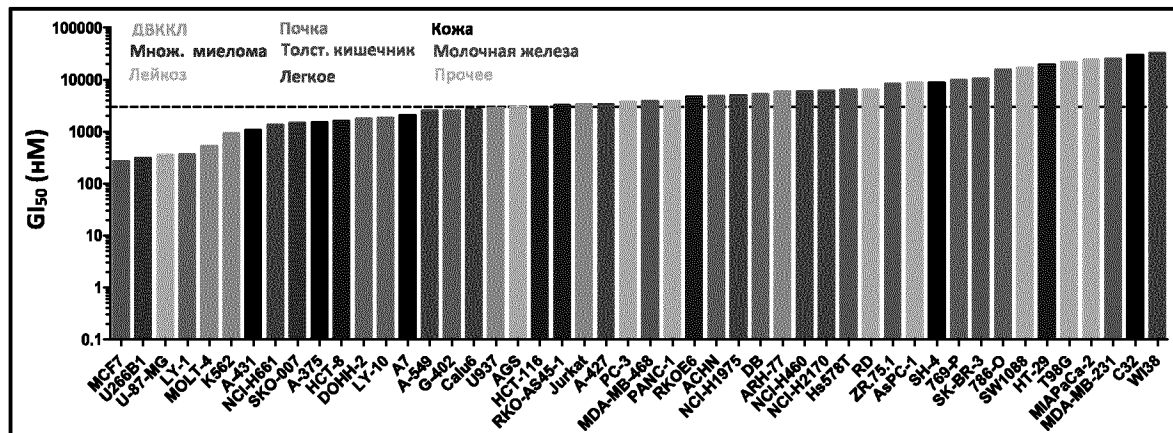
ФИГУРА 1



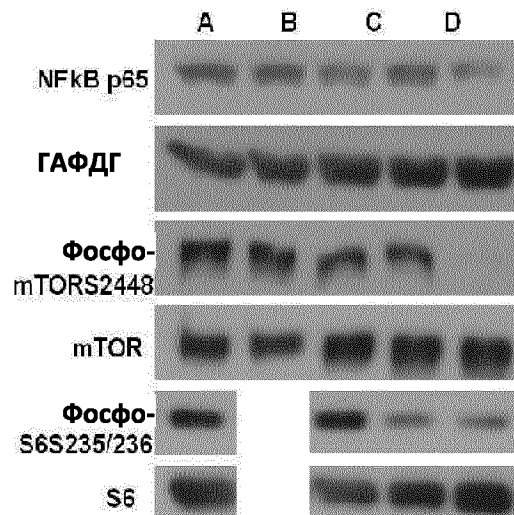
ФИГУРА 2



ФИГУРА 3



ФИГУРА 4



ФИГУРА 5

