

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21)

202190556

(13)

A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.08.24

(51) Int. Cl. *A61K 31/4439* (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.09.13

(54) КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ИНГИБИТОР CRAC И КОРТИКОСТЕРОИД, И
СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 201841034710

(72) Изобретатель:

(32) 2018.09.14

Висванадха Срикант (IN), Ваккаланка
Сваруп Кумар Венката Сатья (CH)

(33) IN

(86) PCT/IB2019/057746

(74) Представитель:

(87) WO 2020/053834 2020.03.19

Нилова М.И. (RU)

(71) Заявитель:

РИЗЕН ФАРМАСЮТИКАЛС А Г
(CH)

(57) Настоящее изобретение относится к способу лечения аутоиммунного, респираторного и/или воспалительного заболевания или состояния (такого как псориаз, ревматоидный артрит, астма или ХОБЛ) путем введения по меньшей мере одного активируемого высвобождением кальция кальциевого (CRAC) модулятора (такого как ингибитор CRAC) и по меньшей мере одного кортикоステроида.

202190556

A1

A1

202190556

КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ИНГИБИТОР CRAC И КОРТИКОСТЕРОИД, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

5 [01] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании заявки на патент
Индии № 201841034710, поданной 14 сентября 2018 г.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

10 [02] Настоящее описание относится к способу лечения аутоиммунного, респираторного и/или воспалительного заболевания или состояния (такого как псориаз, ревматоидный артрит, астма или ХОБЛ) путем введения по меньшей мере одного активируемого высвобождением кальция кальциевого (CRAC) модулятора (такого как ингибитор CRAC), и по меньшей мере одного кортикоステроида.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

15 [03] Аутоиммунные, респираторные и воспалительные заболевания, такие как ревматоидный артрит (РА), псориаз, системная красная волчанка (СКВ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и астма, являются хроническими и часто прогрессирующими заболеваниями, связанными с нарушенной регуляцией или повышенной активностью иммунной системы, соответственно. Причины и факторы, 20 способствующие развитию этих болезней, остаются неясными. Они характеризуются сложными клеточными взаимодействиями между множеством воспалительных клеток врожденной и адаптивной иммунной системы. Соответственно, неоднородность и сложность этиологии этих состояний затрудняет поиск новых клеточных мишней, поскольку непонятно, что в клеточном инфильтрате является основным действующим лицом в патологии, а не «невиновным» свидетелем. Следовательно, нацеливание на сигнальные молекулы, которые необходимы для активации множества иммунных клеток, 25 может быть более вероятным путем к успеху в борьбе с этими хроническими заболеваниями, опосредованными иммунными клетками.

30 [04] Ревматоидный артрит (РА) представляет собой прогрессирующее системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением нескольких суставов с соответствующими системными симптомами, такими как усталость. Это воспаление вызывает боль в суставах, скованность и припухлость, что приводит к потере функции суставов вследствие разрушения костей и хрящей, что часто приводит к прогрессирующей инвалидности. Пациенты с РА также имеют повышенную вероятность

развития других системных осложнений, таких как остеопороз, анемия и другие осложнения, поражающие легкие и кожу.

[05] РА представляет собой одну из наиболее распространенных форм аутоиммунного заболевания, которым страдает более 21 миллиона человек во всем мире.

5 Ревматоидный артрит распространен во всем мире с примерной частотой встречаемости от 1 до 2%. Частота встречаемости увеличивается с возрастом, приближаясь к 5% у женщин старше 55 лет. Среднегодовая заболеваемость в Соединенных Штатах составляет примерно 70 случаев на 100 000 ежегодно. Заболеваемость и частота встречаемости ревматоидного артрита у женщин в два-три раза выше, чем у мужчин. Хотя ревматоидный артрит может появиться в любом возрасте, пациенты чаще всего впервые заболевают в возрасте тридцати-шестидесяти лет. Известно, что РА влияет на качество жизни, вызывая не только физические проблемы, но также оказывая огромный отрицательный эффект на качество жизни; болезнь также влияет на среднюю продолжительность жизни, сокращая ее на три-семь лет. Через 10 лет менее 50% пациентов с РА могут работать или вести 10 нормальную жизнь изо дня в день. Сообщалось также, что РА приводит к экономическому бремени для национальной экономики вследствие госпитализаций, затрат на здравоохранение и снижения производительности. РА является причиной более девятыми миллионов посещений врачей первичной помощи в Великобритании ежегодно, что составляет 833 миллиона фунтов стерлингов экономических потерь. По оценкам, в 2000 15 году затраты экономики Великобритании на это составили 5,5 миллиардов фунтов стерлингов. В США эксперты подсчитали, что РА обходится бизнесу и промышленности дороже, чем любая другая болезнь: 500 000 госпитализаций в год, и экономическое бремя заболевания для артрита (в целом) оценивают в 128 миллиардов долларов.

20 [06] Существует ряд способов лечения для контроля РА. Некоторые направлены на устранение признаков и симптомов РА, другие нацелены на изменение течения болезни и положительно влияют на системные эффекты РА, такие как утомляемость и анемия.

[07] Современные способы лечения включают применение:

25 [08] Биологических лекарственных средств: они представляют собой лекарственные средства, созданные с помощью генной инженерии, которые нацелены на специфические маркеры клеточной поверхности или вещества-мессенджеры в иммунной системе, называемые цитокинами, которые вырабатываются клетками для регулирования других клеток во время воспалительной реакции. Примером конкретного цитокина, на который нацелены биологические лекарственные средства, является фактор некроза опухоли альфа (TNF α).

5 [09] Традиционные противоревматические лекарственные средства, модифицирующие течение болезни (DMARD): они представляют собой неспецифические иммунодепрессанты, которые предназначены для борьбы с признаками и симптомами РА, а также для замедления прогрессирующего разрушения суставов. Эти способы лечения часто применяют в комбинации друг с другом или в комбинации с биологическим агентом для улучшения реакции пациента.

10 [10] Глюкокортикоиды (кортикостероиды): они представляют собой противовоспалительные лекарственные средства, близкие к кортизолу, стероиду, естественным образом вырабатываемому в организме, которые действуют путем 15 противодействия воспалению. Однако побочные эффекты глюкокортикоидов, которые включают гипергликемию, остеопороз, гипертонию, увеличение массы тела, катаракту, проблемы со сном, потерю мышечной массы и восприимчивость к инфекциям, ограничивают их применение.

15 [11] Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): они контролируют признаки и симптомы РА, такие как уменьшение боли, отека и воспаления, но не изменяют течение заболевания и не замедляют прогрессирование разрушения суставов.

20 [12] Существует также ряд способов лечения РА, нацеленных на другие компоненты иммунной системы. Они включают биологические способы лечения, нацеленные на альтернативные цитокины, такие как интерлейкин-6 (IL-6), которые помогают уменьшить воспаление и прогрессирование РА в суставах и по всему телу.

25 [13] Астма является наиболее распространенным хроническим заболеванием среди детей, а также поражает миллионы взрослых. Во всем мире данным заболеванием страдают около 235 миллионов человек. Причины астмы до конца не изучены, но существуют эффективные лекарственные средства, которые могут лечить ее, что в значительной степени позволяет избежать снижения продолжительности жизни, инвалидности и смерти, причиной которых она может являться. К сожалению, для многих людей, страдающих астмой, особенно для малоимущих, эффективное лечение является слишком дорогим или совсем недоступно.

30 [14] Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является широко распространенным заболеванием и основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире. По мере прогрессирования заболевания пациенты с ХОБЛ могут становиться склонными к частым обострениям, что приводит к беспокойству пациента, ухудшению состояния здоровья, снижению функции легких и увеличению смертности. Данные 35 эпизоды ухудшения респираторной функции приводят к увеличению потребления

ресурсов здравоохранения, госпитализаций и затрат. Хуже того, частые обострения связаны с более быстрым ухудшением функции легких, что сокращает продолжительность жизни.

[15] Согласно рекомендациям Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD), терапией первой линии при ХОБЛ являются β-агонисты длительного действия, антагонисты мускариновой кислоты длительного действия и ингаляционные кортикоステроиды. Однако эти препараты снижают симптомы и обострения, связанные с заболеванием, а не нацелены на его молекулярную и клеточную основу. Соответственно, все еще существует потребность в дальнейшем улучшении терапии ХОБЛ.

[16] Регулирование внутриклеточного кальция является ключевым элементом в передаче сигналов внутрь и внутри клеток. Клеточные ответы на факторы роста, нейротрансмиттеры, гормоны и множество других сигнальных молекул инициируются посредством кальций-зависимых процессов. Важность иона кальция как второго посредника подчеркивается множеством различных механизмов, которые работают совместно для поддержания гомеостаза кальция. Изменение внутриклеточной концентрации свободных ионов кальция представляет собой наиболее распространенное и важное сигнальное событие для регулирования множества клеточных ответов. Широко распространенный путь поступления ионов кальция в клетку представляет собой путь через каналы, управляемые запасами (SOC), т. е. многие типы клеток используют поступление ионов кальция через каналы, управляемые запасами, в качестве основного пути притока ионов кальция. Данный механизм действует после высвобождения иона кальция из запасов, когда истощение запасов приводит к активации кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция (CRAC).

[17] Каналы CRAC - подсемейство каналов, управляемых запасами, - активируются высвобождением кальция из внутриклеточных запасов, особенно из эндоплазматического ретикулума (ER). Данные каналы являются ключевыми факторами в регуляции широкого спектра клеточных функций, включая сокращение мышц, секрецию белка и жидкости и контроль роста и пролиферации клеток, и, следовательно, играют важную роль в различных заболеваниях, таких как иммунные расстройства и аллергические реакции. Среди нескольких биофизически различных токов, управляемых запасами, наиболее охарактеризованным и наиболее селективным в отношении ионов кальция является ток CRAC. Таким образом, каналы CRAC опосредуют важные функции от секреции до экспрессии генов и роста клеток и образуют сеть, необходимую для активации иммунных клеток, которые устанавливают адаптивный иммунный ответ.

Недавно два белка, стромальная молекула взаимодействия (STIM1) и модулятор 1 CRAC (CRACM1 или Orai1), были идентифицированы как важные компоненты, которые полностью воссоздают и усиливают токи CRAC в гетерологичных системах экспрессии, имеющих схожий биофизический фингерпринт. У млекопитающих существует несколько 5 гомологов этих белков: STIM1 и STIM2 в эндоплазматическом ретикулуме и CRACM1, CRACM2 и CRACM3 в плазматической мембране.

[18] Токи CRAC были первоначально обнаружены в лимфоцитах и тучных клетках, и в то же время были охарактеризованы в различных клеточных линиях, таких как 10 S2 дрозофилы, DT40 В-клетки, гепатоциты, дендритные, мегакариотические и собачьи почечные клетки Мадина-Дарби. В лимфоцитах и тучных клетках активация через антиген или рецепторы Fc инициирует высвобождение иона кальция из внутриклеточных запасов, вызванное вторым мессенджером инозитол(1,4,5)-трифосфатом (Ins(1,4,5)P3), который, в свою очередь, приводит к притоку ионов кальция через каналы CRAC в плазматической мембране. Токи Ca^{2+} , управляемые запасами, характерные для гладких мышц, 15 эпидермальных клеток A431, эндотелиальных клеток из различных тканей и клеточных линий рака простаты, демонстрируют измененные биофизические характеристики, предполагающие различное молекулярное происхождение.

[19] Например, приток ионов кальция через клеточную мембрану важен для 20 активации лимфоцитов и адаптивных иммунных ответов. Было продемонстрировано, что [Ca²⁺]-колебания, вызванные стимуляцией TCR (рецептора Т-клеточного антигена), являются значительными и, по-видимому, включают только один путь притока ионов кальция, такой как канал CRAC, управляемый запасами. См., например, Lewis, "Calcium signalling mechanisms in T lymphocytes," *Ann. Rev. Immunol.*, 19, (2001), 497-521; Feske *et al.*, "Ca++ calcineurin signalling in cells of the immune system," *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 25 311, (2003), 1117-1132; Hogan *et al.*, "Transcriptional regulation by calcium, calcineurin, and NFAT," *Genes Dev.*, 17, (2003) 2205-2232.

[20] В настоящее время хорошо известно, что внутриклеточный кальций играет 30 важную роль в различных клеточных функциях, и что его концентрация регулируется притоком ионов кальция через кальциевые каналы на клеточной мембране.

[21] Далее приведены ссылки на следующие патенты США, публикации США и международные публикации: WO 2005/009954, WO 2005/009539, WO 2005/009954, WO 2006/034402, WO 2006/081389, WO 2006/081391, WO 2007/087429, WO 2007/087427, WO 2007/087441, WO 2007/087442, WO 2007/087443, WO 2007/089904, WO 2007/109362, WO 2007/112093, WO 2008/039520, WO 2008/063504, WO 2008/103310, WO 2009/017818, WO 35 2009/017819, WO 2009/017831, WO 2010/039238, WO 2010/039237, WO 2010/039236, WO

2009/089305, WO 2009/038775, US 2006/0173006, US 2007/0249051, WO 2007/121186, WO
2006/050214, WO 2007/139926, WO 2008/148108, US 7452675, US 2009/023177; WO
2007/139926, US 6696267, US 6348480, WO 2008/106731, US 2008/0293092, WO
2010/048559, WO 2010/027875, WO 2010/025295, WO 2010/034011, WO 2010/034003, WO
5 2009/076454, WO 2009/035818, US 2010/0152241, US 2010/0087415, US 2009/0311720, WO
2004/078995, WO 2010/122088, WO 2010/122089, WO 2011/034962, WO 2011/036130, WO
2011/139765, WO 2011/139489, WO 2011/109551, WO 2012/170931, WO 2012/027710, WO
2012/040511, WO 2012/170951, WO 2012/079020, WO 2012/056478, WO 2013/059666, WO
2013/059677, WO 2013/092463, WO 2013/092467, WO 2013/050270, WO 2013/050341, WO
10 2013/164773, WO 2013/164769, WO 2013/092444, WO 2013/064468, WO 2014/043715, WO
2014/059333, WO 2014/207648, WO 2014/203217, WO 2014/108336, WO 2014/108337, WO
2015/022073, WO 2015/090580, WO 2015/054283, WO 2015/197188, WO 2016/115054, WO
2017/212414 и WO 2018/140796, все из которых полностью включены в настоящую заявку
для всех целей.

15 [22] Другие известные молекулы, которые относятся к модуляторам каналов
CRAC, включают, например, CM2489, CM4620, N-(5-(6-хлор-2,2-
дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пиразин-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамид, N-[4-[3,5-
Бис(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил]-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамид
(YM-58483), 2,6-дифтор-N-{5-[4-метил-1-(5-метил-тиазол-2-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-
20 пиридин-3-ил]пиразин-2-ил}бензамид (RO2959), 2,6-дифтор-N-(1-(4-гидрокси-2-
(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-3-ил)бензамид (GSK-7975A), 2,6-дифтор-N-(1-(2-
феноксибензил)-1H-пиразол-3-ил)бензамид (GSK5503A) и N-(2',5'-диметокси[1,1'-
бифенил]-4-ил)-3-фтор-4-пиридинкарбоксамид (Synta 66), и прошли или в настоящее
время проходят клинические исследования по различным показаниям.

25 [23] В настоящем документе приведена дополнительная ссылка на WO
2011/042797, WO 2011/042798, US 2011/0105447 и US 2011/0112058, каждый из которых
полностью включен в настоящую заявку посредством ссылки.

[24] Кортикостероиды являются мощными противовоспалительными средствами,
способными уменьшать количество, активность и движение воспалительных клеток.
30 Кортикостероиды обычно применяют для лечения широкого спектра хронических и
острых воспалительных состояний, включая астму, хроническую обструктивную болезнь
легких (ХОБЛ), аллергический ринит, ревматоидный артрит, воспалительное заболевание
кишечника и аутоиммунные заболевания. Кортикостероиды опосредуют свое действие
через receptor глюкокортикоидов (GR). Связывание кортикостероидов с GR вызывает его
35 ядерную транслокацию, которая, в свою очередь, влияет на ряд нижестоящих путей

посредством зависимых (например, трансактивация) и независимых (например, трансрепрессия) от связывания ДНК механизмов.

[25] Кортикостероиды для лечения хронических воспалительных состояний легких, таких как астма и ХОБЛ, в настоящее время вводят путем ингаляции. Одним из 5 преимуществ применения ингаляционных кортикостероидов (ICS) является возможность доставки лекарственного средства непосредственно в место действия, тем самым ограничивая системные побочные эффекты, что приводит к более быстрому клиническому ответу и более высокому терапевтическому соотношению. Хотя лечение с помощью ICS может обеспечить важные преимущества, особенно при астме, важно минимизировать 10 системное действие ICS, которое приводит к возникновению и серьезности нежелательных побочных эффектов, которые могут быть связаны с постоянным введением.

[26] Несмотря на доступные в настоящее время интервенционные методы 15 лечения, аутоиммунные расстройства, такие как РА, псориаз и респираторные расстройства, такие как астма и ХОБЛ, остаются классом болезней со значительной неудовлетворенной медицинской потребностью.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[27] Задача настоящего изобретения заключается в том, чтобы предложить 20 способы и фармацевтические композиции, обладающие повышенной активностью для лечения респираторных и/или воспалительных заболеваний и состояний. Такие фармацевтические композиции позволяют лечить аутоиммунные, респираторные и воспалительные заболевания и состояния с применением меньшего количества активных соединений и/или позволяют лечить аутоиммунные, респираторные и воспалительные 25 заболевания и состояния более эффективным способом, тем самым сводя к минимуму или устраняя возможные существующие побочные эффекты, в целом связанные с любым видом лечения активным соединением в высоких дозах и/или в течение более длительного периода времени.

[28] В одном аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения 30 аутоиммунных, респираторных и воспалительных заболеваний и состояний, включающий введение комбинации модулятора CRAC (например, ингибитора CRAC) по меньшей мере с одним кортикостероидом.

[29] В одном варианте реализации в настоящем изобретении предложен способ 35 лечения аутоиммунного, респираторного и/или воспалительного заболевания или

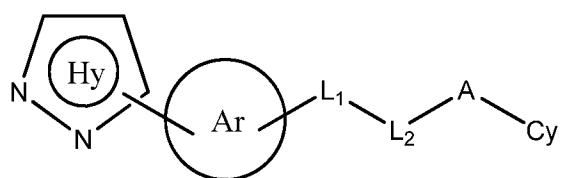
состояния, включающий введение комбинации ингибитора CRAC по меньшей мере с одним кортикостероидом.

[30] Настоящее изобретение также относится к комбинации лекарственных средств, содержащей ингибитор CRAC и по меньшей мере один кортикостероид, и к ее применению для лечения аутоиммунного, респираторного и/или воспалительного заболевания или состояния, в частности для лечения астмы, ревматоидного артрита (РА), псориаза и/или ХОБЛ.

[31] Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей модулятор CRAC (например, ингибитор CRAC) и по меньшей мере один кортикостероид, и к применению такой фармацевтической композиции для лечения аутоиммунного, респираторного или воспалительного заболевания или состояния, такого как астма, ревматоидный артрит (РА), псориаз и ХОБЛ.

[32] В одном варианте реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения аутоиммунного, респираторного и/или воспалительного заболевания или состояния, включающий введение ингибитора CRAC или его фармацевтически приемлемой соли и кортикостероида или его фармацевтически приемлемой соли, и его применению для лечения аутоиммунного, респираторного и/или воспалительного заболевания или состояния, в частности для лечения астмы.

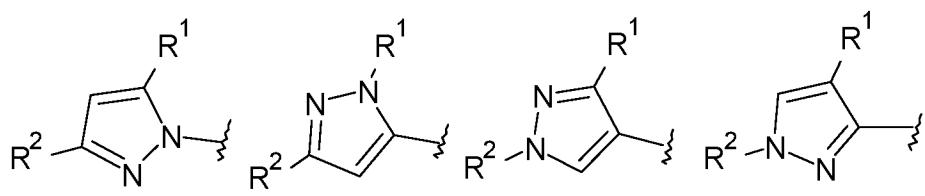
[33] В другом варианте реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения аутоиммунного, респираторного и/или воспалительного заболевания или состояния, включающий введение (i) модулятора CRAC, где модулятор CRAC представляет собой соединение формулы (I)



(I)

или его таутомер, N-оксид, фармацевтически приемлемый сложный эфир или фармацевтически приемлемую соль, где

Кольцо Ну представляет собой



Кольцо Ну необязательно замещено посредством R'';

R¹ и R² являются одинаковыми или разными, и выбраны из CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, замещенного или незамещенного C₍₃₋₅₎циклоалкила, CH₂-OR^a, CH₂-NR^aR^b и COOH;

5 Кольцо Ar представляет собой:



T, U, V и W являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из CR^a и N;

Z¹, Z² и Z³ являются одинаковыми или разными и выбраны из CR^a, CR^aR^b, O, S и -NR^a, при условии, что по меньшей мере один из Z¹, Z² и Z³ представляет собой O, S или -NR^a;

10 L₁ и L₂ вместе представляют собой -NH-C(=X)-, -NH-S(=O)_q-, -C(=X)NH-, -NH-CR'R''- или -S(=O)_qNH-;

A отсутствует или выбран из -(CR'R''), O, S(=O)_q, C(=X) и -NR^a,

15 R' и R'' в каждом случае являются одинаковыми или разными и выбраны из водорода, гидрокси, циано, галогена, -OR^a, -COOR^a, -S(=O)_q-R^a, -NR^aR^b, -C(=X)-R^a, замещенной или незамещенной C₍₁₋₆₎алкильной группы, замещенного или незамещенного C₍₁₋₆₎алкенила, замещенного или незамещенного C₍₁₋₆₎алкинила и замещенного или незамещенного C₍₃₋₅₎циклоалкила, или R' и R'' совместно с общим атомом, к которому они присоединены, могут быть соединены с образованием насыщенного 3-6-членного карбоциклического кольца; которое может необязательно включать один или более гетероатомов, которые 20 могут быть одинаковыми или разными и выбраны из O, NR^a и S;

R''' выбран из водорода, гидрокси, циано, галогена, -OR^a, -COOR^a, -S(=O)_q-R^a, -NR^aR^b, -C(=X)-R^a, замещенной или незамещенной C₍₁₋₆₎алкильной группы, замещенного или

незамещенного $C_{(1-6)}$ алкенила, замещенного или незамещенного $C_{(1-6)}$ алкинила и замещенного или незамещенного $C_{(3-5)}$ циклоалкила,

в каждом случае X независимо выбран из O, S и -NR^a;

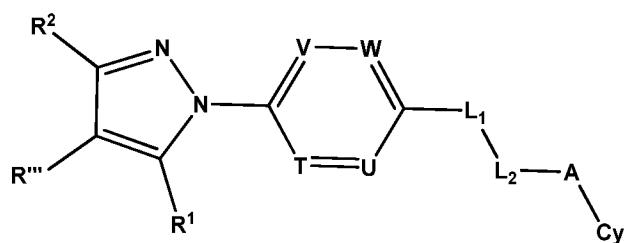
Су выбран из замещенной или незамещенной циклоалкильной группы, замещенного 5 или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

R^a и R^b в каждом случае являются одинаковыми или разными и выбраны из водорода, нитро, гидрокси, циано, галогена, -OR^c, -S(=O)_q-R^c, -C(=Y)-R^c, -CR^cR^d-C(=Y)-R^c, -CR^cR^d-Y-CR^cR^d-, -C(=Y)-NR^cR^d-, -NRR^d-C(=Y)-NR^cR^d-, -S(=O)_q-NRR^cR^d-, -NRR^d-S(=O)_q-NRR^cR^d-, -10 NR^cR^d-NRR^cR^d-, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, необязательно замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилакила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или 15 незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного гетероарилалкила, или когда R^a и R^b непосредственно связаны с одним и тем же атомом, они могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может необязательно включать один или 20 более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или разными и выбраны из O, NR^c и S;

R^c и R^d в каждом случае могут быть одинаковыми или разными и выбраны из водорода, нитро, гидрокси, циано, галогена, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного 25 или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенной или незамещенной гетероциклической группы, замещенного или незамещенного гетероциклилалкила, или когда два заместителя R^c и/или R^d непосредственно связаны с одним и тем же атомом, они могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или 30 ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может необязательно включать один или более гетероатомов, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из O, NH и S;

в каждом случае Y независимо выбран из O, S и -NR^a; и
 q в каждом случае независимо составляет 0, 1 или 2;
 и (ii) кортико стероида или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте реализации заболевание или состояние представляет собой астму, ревматоидный артрит,
 5 псoriasis или хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ).

В одном предпочтительном варианте реализации любого из способов и/или композиций, описанных в настоящем документе, модулятор CRAC представляет собой соединение формулы (IA)



10 (IA)

или его таутомер, N-оксид, фармацевтически приемлемый сложный эфир или фармацевтически приемлемую соль, где

как R¹, так и R² представляют собой циклопропил или один из R¹ и R² представляет собой CF₃, а другой представляет собой циклопропил;

15 Т представляет собой CF или N, и U, V, W независимо представляют собой CH, CF или N;

L₁ и L₂ совместно представляют собой -NH-C(=X)-, -NH-S(=O)_q-, -C(=X)NH- или -S(=O)_qNH- или -NH-CR'R''-;

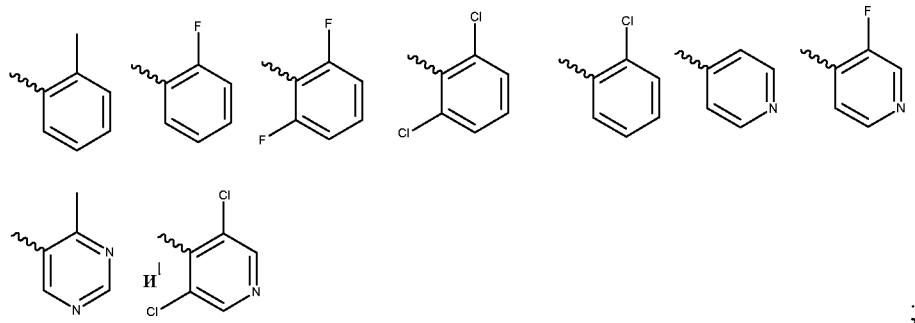
А отсутствует или выбран из -(CR'R'')- и -NR^a,

20 R' и R'' в каждом случае являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из водорода или замещенной или незамещенной C₍₁₋₆₎ алкильной группы, или R' и R'' могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-6-членного кольца, которое может необязательно включать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или разными и выбраны из O, NR^a
 25 и S;

R''' выбран из водорода или галогена;

в каждом случае X независимо выбран из O, S и -NR^a;

Су выбран из



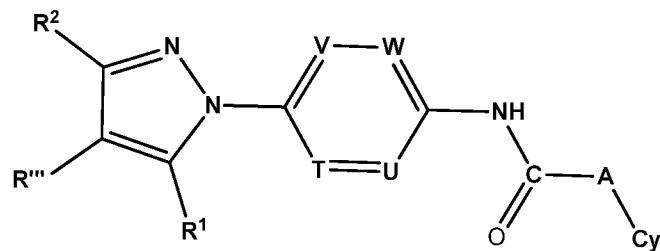
R^a в каждом случае выбран из водорода, нитро, гидрокси, циано, галогена, -OR^c, -S(=O)_q-R^c, -NR^cR^d, -C(=Y)-R^c, -CR^cR^d-C(=Y)-R^c, -CR^cR^d-Y-CR^cR^d-, -C(=Y)-NR^cR^d-, -NRR^d-C(=Y)-NR^cR^d-, -S(=O)_q-NR^cR^d-, -NR^cR^d-S(=O)_q-NR^cR^d-, -NR^cR^d-NR^cR^d-, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилакрила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного гетероциклического алкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного гетероарилалкила;

R^c и R^d в каждом случае могут быть одинаковыми или разными и независимо выбраны из водорода, нитро, гидрокси, циано, галогена, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенной или незамещенной гетероциклической группы, замещенного или незамещенного гетероциклического алкила, или когда два заместителя R^c и/или R^d непосредственно связаны с одним и тем же атомом, они могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может необязательно включать один или более гетероатомов, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из O, NH и S;

в каждом случае Y независимо выбран из O, S и -NR^a; и

q в каждом случае независимо составляет 0, 1 или 2.

[34] В другом предпочтительном варианте реализации любого из способов и/или композиций, описанных в настоящем документе, модулятор CRAC представляет собой соединение формулы (IB)



5

(IB)

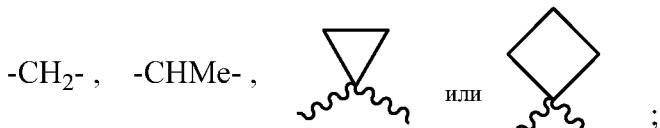
или его таутомер, N-оксид, фармацевтически приемлемый сложный эфир или фармацевтически приемлемую соль, где

как R^1 , так и R^2 представляют собой циклопропил или один из R^1 и R^2 представляет

10 собой CF_3 , а другой представляет собой циклопропил;

R''' выбран из водорода, гидрокси, циано, галогена, $-OR^a$, $-COOR^a$, $-S(=O)_qR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(=X)R^a$, замещенной или незамещенной $C_{(1-6)}$ алкильной группы, замещенного или незамещенного $C_{(1-6)}$ алкенила, замещенного или незамещенного $C_{(1-6)}$ алкинила и замещенного или незамещенного $C_{(3-5)}$ циклоалкила;

15 T , U , V и W являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из CR^a и N ;

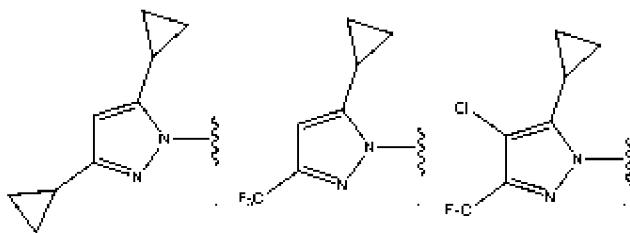


А отсутствует или выбран из

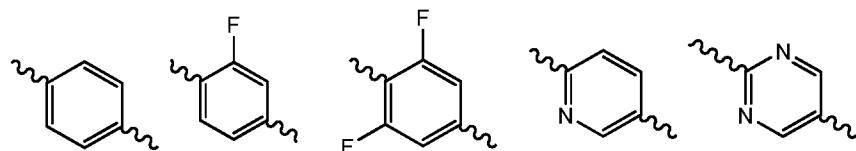
Су представляет собой бициклическое кольцо, выбранное из замещенной или незамещенной циклоалкильной группы, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

20 R^a и R^b в каждом случае являются одинаковыми или разными и выбраны из водорода, нитро, гидрокси, циано, галогена, $-OR^c$, $-S(=O)_qR^c$, $-NR^cR^d$, $-C(=Y)R^c$, $-CR^cR^d-C(=Y)R^c$, $-CR^cR^d-Y-CR^cR^d$, $-C(=Y)NR^cR^d$, $-NRR^d-C(=Y)NR^cR^d$, $-S(=O)_qNR^cR^d$, $-NR^cR^d-S(=O)_qNR^cR^d$, $-NR^cR^d-NRR^d$, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилакила,

- замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного гетероцикликлалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного гетероарилалкила, или
- 5 когда R^a и R^b непосредственно связаны с одним и тем же атомом, они могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может необязательно включать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или разными и выбраны из O, NR^c и S;
- 10 R^c и R^d в каждом случае могут быть одинаковыми или разными и независимо выбраны из водорода, нитро, гидрокси, циано, галогена, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкана, замещенного или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенной или
- 15 незамещенной гетероциклической группы, замещенного или незамещенного гетероцикликлалкила, или когда два заместителя R^c и/или R^d непосредственно связаны с одним и тем же атомом, они могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может необязательно включать один или более гетероатомов, которые являются одинаковыми
- 20 или разными и выбраны из O, NH и S;
- в каждом случае X независимо выбран из O, S и -NR^a;
- в каждом случае Y независимо выбран из O, S и -NR^a; и
- q в каждом случае независимо составляет 0, 1 или 2.
- [35] В другом предпочтительном варианте реализации любого из способов и/или
- 25 композиций, описанных в настоящем документе, модулятор CRAC представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где R¹ и R² оба представляют собой циклопропил или один из R¹ и R² представляет собой CF₃, а другой представляет собой циклопропил.
- [36] В другом предпочтительном варианте реализации любого из способов и/или
- 30 композиций, описанных в настоящем документе, модулятор CRAC представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где Ну представляет собой



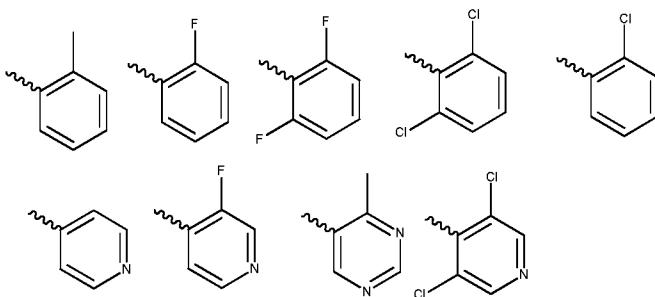
[37] В другом предпочтительном варианте реализации любого из способов и/или композиций, описанных в настоящем документе, модулятор CRAC представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где кольцо Ar выбрано из



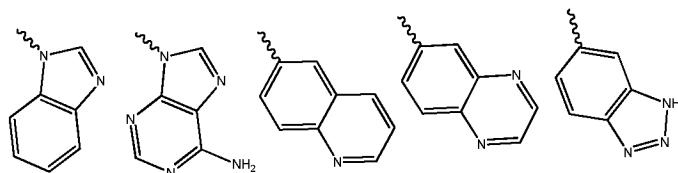
5

[38] В другом предпочтительном варианте реализации любого из способов и/или композиций, описанных в настоящем документе, модулятор CRAC представляет собой соединение формулы (I) и (IA), где L₁ и L₂ совместно представляют собой –NH-C(=X)- или -C(=X)NH;

10 [39] В другом предпочтительном варианте реализации любого из способов и/или композиций, описанных в настоящем документе, модулятор CRAC представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где Су выбран из



15 [40] В другом предпочтительном варианте реализации любого из способов и/или композиций, описанных в настоящем документе, модулятор CRAC представляет собой соединение формулы (I), (IA) или (IB), где Су выбран из



[41] Модуляторы CRAC формул (I), (IA) и (IB) могут представлять собой ингибиторы CRAC.

- [42] В другом предпочтительном варианте реализации любого из способов и/или композиций, описанных в настоящем документе, модулятор CRAC (например, ингибитор CRAC) выбран из следующих:
- 5 *N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамид
N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-4-метилтиазол-5-карбоксамид
N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-5-метилизоксазол-4-карбоксамид
10 *N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-3,5-диметилизоксазол-4-карбоксамид
N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]бензамид
N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-метилбензамид
N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2,6-дифторбензамид
15 *N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2,3-дифторбензамид
N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-3-(метилсульфонил)бензамид
N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-4-(метилсульфонил)бензамид
20 2-хлор-*N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-5-(метилтио)бензамид
2-хлор-*N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)бензамид
25 *N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]никотинамида гидрохлорид
N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]изоникотинамида гидрохлорид
N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-3-фторизоникотинамид
3,5-дихлор-*N*-(4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил)изоникотинамид
30 *N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-4-метилпиримидин-5-карбоксамид
N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-фенилацетамид
N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-(4-фторфенил)ацетамид
N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-1-фенилциклогексанкарбоксамид
N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамид
N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-(пиридин-3-ил)ацетамид
30 *N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-(пиридин-4-ил)ацетамид

- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-(пиперазин-1-ил)ацетамид
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-морфолиноацетамид
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]бензолсульфонамид
- 5 *N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамид
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]-4-метилтиазол-5-карбоксамид
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]-3,5-диметилизоксазол-4-карбоксамид
- 10 *N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]-2-метил бензамид
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]-2,3-дифторбензамид
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]-2,6-дифторбензамид
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]никотинамид
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]изоникотинамид
- 15 *N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]-4-метилпиримидин-5-карбоксамид
- N*-[4-(4-хлор-3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамид
- 20 *N*-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамид
- N*-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-4-метилтиазол-5-карбоксамид
- N*-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-2,4-диметилтиазол-5-карбоксамид
- 25 *N*-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-3,5-диметилизоксазол-4-карбоксамид
- 6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-*N*-*o*-толилникотинамид
- N*-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-2-фторбензамид
- N*-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-2,3-дифторбензамид
- 30 *N*-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-2,6-дифторбензамид
- N*-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]никотинамида
дигидрохлорид

- N-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]изоникотинамид
- N*-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-3-фторизоникотинамид
- 3,5-дихлор-*N*-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}изоникотинамид
- 5 3,5-дихлор-*N*-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]изоникотинамид
- N*-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-4-метилпиримидин-5-карбоксамид
- N*-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамид
- 10 *N*-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-4-метилтиазол-5-карбоксамид
- N*-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-*N*,4-диметилтиазол-5-карбоксамид
- 15 *N*-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-2,4-диметилтиазол-5-карбоксамид
- N*-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-5-метилизоксазол-4-карбоксамид
- N*-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-3,5-диметилизоксазол-4-карбоксамид
- 20 *N*-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-1-метил-1*H*-имидаэол-2-карбоксамид
- N*-{4-[3-цикlopропил-5-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-4-метил-1*H*-имидаэол-5-карбоксамид
- N*-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-2-метилбензамид
- 25 *N*-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-2,3-дифторбензамид
- N*-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-2,6-дифторбензамид
- N*-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-3-(метилсульфонил)бензамид
- 30 2-хлор-*N*-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-5-(метилтио)бензамид
- 2-хлор-*N*-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-5-(метилсульфонил)бензамид
- N*-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}пиридин-4-карбоксамида гидрохлорид

- N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-3-фторизоникотинамид
- N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-4-метилпиримидин-5-карбоксамид
- 5 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-2,4-диметилпиримидин-5-карбоксамид
- N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-2-(4-фторфенил)ацетамид
- 10 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-2-(пиридин-2-ил)ацетамид
- N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-2-(пиридин-3-ил)ацетамид
- 15 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-2-(пиридин-4-ил)ацетамид
- 4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-*N*[(4-метилтиазол-5-ил)метил]анилин
- 1-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-3-(4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-ил)мочевина
- 20 1-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-3-(4-метилтиазол-5-ил)мочевина
- 4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-*N*(4-метилтиазол-5-ил)бензамид
- 25 4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-*N*-(2,6-дифторфенил) бензамид
- N*-{4-[4-хлор-5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-4-метилтиазол-5-карбоксамид
- N*-{4-[4-хлор-5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-2-(пиридин-2-ил)ацетамид
- 30 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамид
- N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-4-метилтиазол-5-карбоксамид
- 35 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-5-метилизоксазол-4-карбоксамид

- N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-3,5-диметилизоксазол-4-карбоксамид
- N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-2-метилбензамид
- 5 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-2,3-дифторбензамид
- N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-2,6-дифторбензамид
- 10 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил} никотинамид
- 10 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил} изоникотинамид
- 10 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-3-фторизоникотинамид
- 15 3,5-дихлор-*N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил} изоникотинамид
- 15 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-4-метилпиrimидин-5-карбоксамид
- 15 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-*N*,4-диметилпиrimидин-5-карбоксамид
- 20 *N*-{4-[4-хлор-5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамид
- 20 *N*-{4-[4-хлор-5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-2-(пиридин-2-ил)ацетамид
- 25 1-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-3-(4-метилпиrimидин-5-ил)мочевина
- 25 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-2,6-дихлорбензамид
- 25 4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-*N*-(2,3-дифторфенил)-3-фторбензамид
- 30 4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-*N*-(2,6-дифторфенил)-3-фторбензамид
- 30 *N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамид
- 35 *N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-4-метилтиазол-5-карбоксамид

- N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-3,5-диметилизоксазол-4-карбоксамид
- N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-метилбензамид
- 5 2-хлор-*N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}бензамид
- N*-(6-(5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-2-фторбензамид
- 10 *N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2,3-дифторбензамид
- N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2,6-дифторбензамид
- N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}пикolinамид
- 15 *N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-3-метилпикolinамид
- N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}никотинамид
- N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-метилникотинамид
- 20 *N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}изоникотинамид
- N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-3-фторизоникотинамид
- 3,5-дихлор-*N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}изоникотинамид
- 25 *N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-4-метилпиrimидин-5-карбоксамид
- N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-(пиридин-2-ил)ацетамид
- 30 *N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-(пиридин-4-ил)ацетамид
- N*-{4-[4-хлор-5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-4-метилпиrimидин-5-карбоксамид
- 1-{6-[3-циклогексил-5-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-3-(4-метилтиазол-5-ил)мочевина

- 6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-*N*-(2,3-дифторфенил) никотинамид
- 6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-*N*-(2,6-дифторфенил) никотинамид
- 5 *N*-{6-[4-хлор-5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-4-метилтиазол-5-карбоксамид
- 10 *N*-{2-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиrimидин-5-ил}-2,6-дифторбензамид
- 10 *N*-{4-[5-(фторметил)-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-4-метилтиазол-5-карбоксамид
- 15 3,5-дихлор-*N*-[4-(3,5-дициклогексил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]изоникотинамид
- 15 *N*-(2-хлор-6-фторфенил)-4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторбензамид
- 20 *N*-{2-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиrimидин-5-ил}-4-метилтиазол-5-карбоксамид
- 20 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3,5-дифторфенил}-4-метилпиrimидин-5-карбоксамид
- 25 {4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-1-фенилцикlobutanкарбоксамид
- 25 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-4-метилоксазол-5-карбоксамид
- 25 *N*-{2-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиrimидин-5-ил}-4-метилпиrimидин-5-карбоксамид
- 30 4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фтор-*N*-(4-метилпиrimидин-5-ил) бензамид и
- 30 *N*-{4-[3-циклогексил-5-(дифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-2,6-дифторбензамид;
- 30 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(дифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-2,6-дифторбензамид
- 35 *N*-[4-(3,5-дициклогексил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид
- 35 *N*-[4-(3,5-дициклогексил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-1*H*-бензо[d][1,2,3]триазол-6-карбоксамид

- N-[4-(3,5-дициклопропил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]хинолин-6-карбоксамида гидрохлорид
- N-[4-(3,5-дициклопропил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]хиноксалин-6-карбоксамид 2-(1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-N-[4-(3,5-дициклопропил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]ацетамид
- 5 2-(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-N-[4-(3,5-дициклопропил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]ацетамид
- N-[4-(3,5-дициклопропил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-2-(1Н-индол-3-ил)ацетамид
- N-[4-(3,5-дициклопропил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-2-(имидаzo[1,2-а]пиридин-2-ил)ацетамида гидрохлорид
- 10 N-[4-(3,5-дициклопропил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-2-(хинолин-6-ил)ацетамид:
- N-[4-(3,5-дициклопропил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-2-(хинолин-6-ил)ацетамида гидрохлорид
- 15 2-(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-N-(4-(3,5-дициклопропил-1Н-пиразол-1-ил)-3-фторфенил)ацетамид
- N-[4-(3,5-дициклопропил-1Н-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]-2-(хинолин-6-ил)ацетамида гидрохлорид
- N-[6-(3,5-дициклопропил-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]хинолин-6-карбоксамида дигидрохлорид
- 20 N-[6-(3,5-дициклопропил-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]хиноксалин-6-карбоксамид 2-(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-N-[6-(3,5-дициклопропил-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]ацетамид
- N-[6-(3,5-дициклопропил-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-2-(хинолин-6-ил)ацетамида дигидрохлорид
- 25 N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}хинолин-6-карбоксамида гидрохлорид
- N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}хиноксалин-6-карбоксамид
- 2-(1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид
- 30 2-(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид
- 2-(2Н-бензо[d][1,2,3]триазол-2-ил)-N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид

- 2-(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид
(S)-2-(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}пропанамид
- 5 2-(6-амино-9Н-пуурин-9-ил)-N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}ацетамид
N-(4-(5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)фенил)-2-(1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3-дигидро-1Н-пуурин-7(6Н)-ил)ацетамид
10 N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}-2-(имидаzo[1,2-*a*]пиридин-2-ил)ацетамида гидрохлорид
N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}-2-(хинолин-6-ил)ацетамида гидрохлорид
N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}-2-(хинолин-6-ил)пропанамида гидрохлорид
- 15 N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-6-карбоксамид
2-(1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}ацетамид
N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-5-карбоксамид
20 2-(1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}ацетамид
2-(2Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-2-ил)-N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}ацетамид
- 25 N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-(хинолин-6-ил)ацетамида гидрохлорид
2-(1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-N-{6-[4-хлор-5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}ацетамид
4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-фтор-N-(хинолин-6-илметил)
- 30 30 бензамида гидрохлорид,
1-[4-(3,5-дициклогексил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-3-(хинолин-6-ил)мочевина
и их фармацевтически приемлемые соли.

[43] В другом предпочтительном варианте реализации любого из способов и/или композиций, описанных в настоящем документе, ингибитор CRAC выбран из

35 CM2489;

СМ4620;

N-(5-(6-хлор-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пиразин-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамида;

5 N-[4-[3,5-Бис(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил]-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамида (YM-58483);

2,6-дифтор-N-{5-[4-метил-1-(5-метил-тиазол-2-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-пиридин-3-ил]-пиразин-2-ил}-бензамида (RO2959);

2,6-дифтор-N-(1-(4-гидрокси-2-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-3-ил)бензамида (GSK-7975A);

10 2,6-дифтор-N-(1-(2-феноксибензил)-1H-пиразол-3-ил)бензамида (GSK5503A);

N-(2',5'-диметокси[1,1'-бифенил]-4-ил)-3-фтор-4-пиридинкарбоксамида (Synta 66);

N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-метилбензамида;

15 N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-3-фторизоникотинамида;

и их фармацевтически приемлемых солей.

[44] В другом предпочтительном варианте реализации любого из способов и/или композиций, описанных в настоящем документе, ингибитор CRAC выбран из

20 N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-метилбензамида (Соединение А);

N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-3-фторизоникотинамида;

и их фармацевтически приемлемых солей.

[45] В другом предпочтительном варианте реализации любого из способов и/или композиций, описанных в настоящем документе, кортикоистероид выбран из дексаметазона, бетаметазона, преднизолона, метилпреднизолона, преднизона, гидрокортизона, флутиказона, триамцинолона, будесонида или кортизона, преднизолона, метилпреднизолона, нафлокорта, дефлазакорта, галопредона ацетата, будесонида, беклометазона дипропионата, гидрокортизона, триамцинолона ацетонида, флюоцинолона ацетонида, флюоцинонида, клокортолона пивалата, метилпреднизолона ацепоната, дексаметазона пальмитата, типредана, гидрокортизона ацепоната, предникарбата, алклометазона дипропионата, галометазона, метилпреднизолона сульфатаната, мометазона, мометазона фуроата, мометазона фуроата моногидрата, римексолона, преднизолона фарнезилата, циклезонида, депродона пропионата, флутиказона пропионата, галобетазола пропионата, лотепреднола этабоната, бетаметазона бутират пропионата, флунизолида,

преднизона, дексаметазона фосфата натрия, триамцинолона, бетаметазона 17-валерата, бетаметазона, бетаметазона дипропионата, гидрокортизона ацетата, гидрокортизона натрия сукцинаты, преднизолона фосфата натрия, гидрокортизона пробутата и их фармацевтически приемлемых солей.

5 [46] В другом предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения аутоиммунных, респираторных и воспалительных заболеваний и состояний, включающий введение комбинации, содержащей (i) соединение формулы (I), (IA) или (IB) или их фармацевтически приемлемую соль и (ii) кортикостероид, выбранный из дексаметазона, бетаметазона, преднизолона, метилпреднизолона, преднизона, 10 мометазона фуроата, мометазона фуроата моногидрата, гидрокортизона, флутиказона, триамцинолона, будесонида или кортизона или их фармацевтически приемлемой соли.

15 [47] Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), (IA) и (IB), ингибитор CRAC и по меньшей мере один кортикостероид, и к применению указанных фармацевтических композиций для лечения аутоиммунных, респираторных и воспалительных заболеваний и состояний.

15 [48] Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей ингибитор CRAC, выбранный из

CM2489;

CM4620;

20 N-(5-(6-хлор-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пиразин-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамида;

N-[4-[3,5-Бис(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил]-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамида (YM-58483);

25 2,6-дифтор-N-{5-[4-метил-1-(5-метил-тиазол-2-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-пиридин-3-ил]-пиразин-2-ил}-бензамида (RO2959);

2,6-дифтор-N-(1-(4-гидрокси-2-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-3-ил)бензамида (GSK-7975A);

2,6-дифтор-N-(1-(2-феноксибензил)-1H-пиразол-3-ил)бензамида (GSK5503A);

N-(2',5'-диметокси[1,1'-бифенил]-4-ил)-3-фтор-4-пиридинкарбоксамида (Synta 66);

30 N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-метилбензамида;

N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-3-фторизоникотинамида;

и их фармацевтически приемлемых солей; и

35 по меньшей мере один кортикостероид,

и к применению указанных фармацевтических композиций для лечения аутоиммунных, респираторных и воспалительных заболеваний и состояний.

[49] В другом предпочтительном варианте реализации любого из способов и/или композиций, описанных в настоящем документе, соединение формулы (I) представляет собой ингибитор CRAC, выбранный из

N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-метилбензамида (Соединение A);

N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-3-фторизоникотинамида;

и их фармацевтически приемлемых солей;

и кортикостероид выбран из дексаметазона, бетаметазона, преднизолона, метилпреднизолона, преднизона, мометазона, мометазона фуроата, мометазона фуроата моногидрата, гидрокортизона, флутиказона, триамцинолона, будесонида, кортизона или их фармацевтически приемлемой соли.

[50] В другом предпочтительном варианте реализации любого из способов и/или композиций, описанных в настоящем документе, модулятор CRAC представляет собой N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-метилбензамид, и кортикостероид представляет собой дексаметазон.

[51] В другом предпочтительном варианте реализации любого из способов и/или композиций, описанных в настоящем документе, модулятор CRAC представляет собой N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-метилбензамид, и кортикостероид представляет собой мометазон, мометазона фуроат или мометазона фуроата моногидрат.

[52] В другом предпочтительном варианте реализации любого из способов и/или композиций, описанных в настоящем документе, модулятор CRAC представляет собой N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-метилбензамид, и кортикостероид представляет собой флутиказон.

[53] В другом аспекте настоящее изобретение относится к набору для лечения аутоиммунного, респираторного или воспалительного заболевания или состояния, при этом набор содержит:

(i) модулятор CRAC или его фармацевтически приемлемую соль, и (ii) кортикостероид или его фармацевтически приемлемую соль, либо в одной фармацевтической композиции, либо в отдельных фармацевтических композициях согласно любому из вариантов реализации, описанных в настоящем документе,

- (ii) необязательно инструкции по лечению аутоиммунного, респираторного или воспалительного заболевания или состояния с помощью модулятора CRAC и кортикостероида; и
- 5 (iii) необязательно емкость для размещения фармацевтической композиции или фармацевтических композиций.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[54] Фигура 1А представляет собой график разбросанных данных, изображающий влияние соединения А на IC₅₀ дексаметазона (Dex) на концентрации IL-8 в клетках U937, обработанных H₂O₂.

[55] Фигура 1В представляет собой гистограмму, изображающую влияние соединения А на IC₅₀ дексаметазона (Dex) на концентрации IL-8 в клетках U937, обработанных H₂O₂.

[56] На фигуре 2 показано влияние Соединения А на высвобождение IL-1β, IL-6 и GM-CSF в клетках, выделенных у пациентов с астмой и здоровых субъектов.

[57] На фигуре 3 показано влияние Соединения А в комбинации с флутиказоном (F) на высвобождение IL-1β, IL-6 и GM-CSF в клетках, выделенных у пациентов с астмой и здоровых субъектов.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[58] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается в области, к которой относится предмет. В случае если в настоящем документе существует множество определений терминов, они приведены в данном разделе.

[59] Используемые в настоящем документе сокращения имеют общепринятые значения в области химии и биологии, если не указано иное.

[60] Следует понимать, что предшествующее общее описание и последующее подробное описание являются только примерными и пояснительными и не ограничивают какой-либо предмет. В настоящей заявке применение единственного числа включает множественное число, если специально не указано иное. Следует отметить, что в настоящем описании формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если контекст четко не указывает иное. В настоящей заявке применение "или" означает "и/или", если не указано иное. Более того, применение термина «включающий»,

а также других форм, таких как «включают», «включает» и «включенный», не является ограничивающим.

[61] Определение терминов стандартной химии и молекулярной биологии можно найти в справочниках, в том числе, но не ограничиваясь ими, Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th edition" Vols. A (2000) и B (2001), Plenum Press, New York и "MOLECULAR BIOLOGY OF THE CELL 5th edition" (2007), Garland Science, New York. Если не указано иное, обычные методы масс-спектроскопии, ЯМР, ВЭЖХ, белковой химии, биохимии, методов рекомбинантных ДНК и фармакологии рассматриваются в объеме раскрытых в настоящем документе вариантов реализации.

[62] Если не приведено конкретных определений, обычно применяют номенклатуру, используемую в связи с лабораторными методами и методиками аналитической химии и медицинской и фармацевтической химии, описанными в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации для химических анализов, получения фармацевтических препаратов, составов и доставки и лечения пациентов применяют стандартные методики. В других вариантах реализации стандартные методики применяют для работы с рекомбинантной ДНК, синтеза олигонуклеотидов и культуры тканей и трансформации (например, электропорация, липофекция). В конкретных вариантах реализации реакции и методы очистки осуществляют, например, с применением наборов согласно инструкциям производителя или как описано в настоящем документе.

Вышеуказанные методики и процедуры в целом осуществляют в соответствии с традиционными способами и как описано в различных общих и более специальных библиографических ссылках, которые процитированы и обсуждаются по всему настоящему описанию.

[63] Кроме того, настоящее изобретение также включает соединения, которые различаются только наличием одного или более изотопно обогащенных атомов, например, заменой водорода дейтерием и т. п.

[64] Термин «субъект» или «пациент» охватывает млекопитающих и субъектов, не представляющих собой млекопитающих. Примеры млекопитающих включают, но не ограничиваются ими, любого члена класса млекопитающих: людей, приматов, отличных от человека, таких как шимпанзе и другие виды человекообразных обезьян и обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы и свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; и лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки. Примеры субъектов, не представляющих собой млекопитающих, включают, но не ограничиваются

ими, птиц и рыб и т. п. В одном варианте реализации способов и композиций, предложенных в настоящем документе, млекопитающее представляет собой человека.

[65] Термины «лечат», «лечить» и «лечение» в контексте настоящего описания включают облегчение, ослабление или улучшение симптомов заболевания, расстройства или состояния, предотвращение дополнительных симптомов, улучшение или предотвращение основных причин симптомов, подавление заболевания, расстройства или состояния, например, остановка развития заболевания, расстройства или состояния, облегчение заболевания, расстройства или состояния, обеспечение регресса заболевания, расстройства или состояния, облегчение состояния, вызванного заболеванием, расстройством или состоянием, или прекращение симптомов заболевания, расстройства или состояния профилактически и/или терапевтически.

[66] В настоящем документе термин «целевой белок» относится к белку или части белка, способному связываться с описанным в настоящем документе соединением или взаимодействовать с ним, таким как соединение, способное модулировать белок STIM и/или белок Orai. В некоторых вариантах реализации целевой белок представляет собой белок STIM. В других вариантах реализации целевой белок представляет собой белок Orai. В других вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе, нацелено как на белки STIM, так и на белки Orai.

[67] Термин «белок STIM» относится к любому белку, расположенному в эндоплазматической ретикулярной или плазматической мемbrane, который активирует увеличение скорости потока кальция в клетку по каналу CRAC (STIM относится к молекуле, взаимодействующей со стромой). В настоящем документе термин «белок STIM» включает, но не ограничивается ими, STIM-1 млекопитающих, такой как STIM-1 человека и грызунов (например, мыши), D-STIM *Drosophila melanogaster*, C-STIM *C. elegans*, STIM *Anopheles gambiae* и STIM-2 млекопитающих, такой как STIM-2 человека и грызунов (например, мыши). Как описано в настоящем документе, такие белки были идентифицированы как вовлеченные, участвующие и/или обеспечивающие управляемое запасами поступление кальция или его модуляцию, цитоплазматическую буферизацию кальция и/или модуляцию уровней кальция в или перемещения кальция внутрь, в пределах или за пределы внутриклеточных запасов кальция (например, эндоплазматической сети).

[68] Под терминами «активировать» или «активация» следует понимать способность белка STIM активировать, стимулировать, увеличивать или иным образом облегчать приток кальция в клетку по каналу CRAC. Предполагается, что взаимные помехи между белком STIM и каналом CRAC могут происходить посредством прямого или косвенного молекулярного взаимодействия. Соответственно, белок STIM представляет

собой трансмембранный белок, который связан с каналом CRAC или находится в непосредственной близости от него.

[69] В данном контексте «белок Orai» включает Orai1 (SEQ ID NO: 1, как описано в WO 07/081804), Orai2 (SEQ ID NO: 2, как описано в WO 07/081804) или Orai3 (SEQ ID NO: 3 как описано в WO 07/081804). Последовательность нуклеиновой кислоты Orai1 соответствует учетному номеру GenBank NM-032790, последовательность нуклеиновой кислоты Orai2 соответствует учетному номеру GenBank BC069270, и последовательность нуклеиновой кислоты Orai3 соответствует учетному номеру GenBank NM-152288. В данном контексте Orai относится к любому из генов Orai, например, Orai1, Orai2 и Orai3 (см. таблицу I в WO 07/081804). Как описано в настоящем документе, такие белки были идентифицированы как вовлеченные, участвующие и/или обеспечивающие управляемое запасами поступление кальция или его модуляцию, цитоплазматическую буферизацию кальция и/или модуляцию уровней кальция в или перемещения кальция внутрь, в пределах или за пределы внутриклеточных запасов кальция (например, эндоплазматической сети).

15 В альтернативных вариантах реализации белок Orai может быть помечен молекулой-меткой, только в качестве примера, фрагментом фермента, белком (например, с-тус или другим белком-меткой или его фрагментом), ферментной меткой, флуоресцентной меткой, флуорофорной меткой, хромофорной меткой, рамановской меткой, хемилюминесцентной меткой, маркером квантовых точек, антителом, радиоактивной меткой или их комбинацией.

20

[70] Термин «фрагмент» или «производное», относящийся к белку (например, STIM, Orai), обозначает белки или полипептиды, которые сохраняют по существу ту же биологическую функцию или активность по меньшей мере в одном анализе, что и нативный белок (белки). Например, фрагмент или производное указанного белка предпочтительно поддерживает по меньшей мере примерно 50% активности нативного белка, по меньшей мере 75% активности нативного белка или по меньшей мере примерно 95% активности нативного белка, как определено, например, с помощью анализа притока кальция.

[71] В настоящем документе термин «улучшение» относится к улучшению заболевания или состояния или, по меньшей мере, частичному облегчению симптомов, связанных с заболеванием или состоянием. В настоящем документе термин «улучшение симптомов конкретного заболевания, расстройства или состояния путем введения определенного соединения или фармацевтической композиции» относится к любому уменьшению тяжести, задержке начала, замедлению прогрессирования или сокращению

продолжительности, будь то постоянное или временное, длительное или кратковременное, которые приписываются или связаны с введением соединения или композиции.

[72] Термин «модулировать» в контексте настоящего описания означает взаимодействие с целевым белком, непосредственно или косвенно, с целью изменения активности целевого белка, включая, только в качестве примера, ингибирование активности целевого белка или ограничение или уменьшение активности мишени.

[73] В настоящем документе термин «модулятор» относится к соединению, которое изменяет активность мишени (например, целевого белка). Например, в некоторых вариантах реализации модулятор вызывает увеличение или уменьшение величины определенной активности мишени по сравнению с величиной активности в отсутствие модулятора. В некоторых вариантах реализации модулятор представляет собой ингибитор, который снижает величину одной или более активностей мишени. В некоторых вариантах реализации ингибитор полностью предотвращает одну или более активностей мишени.

[74] В настоящем документе термин «модуляция» в отношении внутриклеточного кальция относится к любому изменению или корректировке внутриклеточного кальция, включая, но не ограничиваясь этим, изменение концентрации кальция в цитоплазме и/или внутриклеточных органеллах, накапливающих кальций, например, эндоплазматическом ретикулуме, или изменение кинетики потоков кальция в цитоплазме в клетки, из них и внутри них. В одном аспекте модуляция относится к уменьшению.

[75] Термины «ингибирует», «ингибирование» или «ингибитор» активности SOC-канала или активности CRAC-канала, используемые в настоящем документе, относятся к ингибированию активности кальциевых каналов, управляемых запасами, или активности кальциевых каналов, активируемых высвобождением кальция.

[76] Термин «приемлемый» в отношении состава, композиции или ингредиента в настоящем документе обозначает отсутствие постоянного неблагоприятного воздействия на общее состояние здоровья субъекта, получающего лечение.

[77] Под «фармацевтически приемлемым» в контексте настоящего описания подразумевается материал, такой как носитель или разбавитель, который не подавляет биологическую активность или свойства соединения и является относительно нетоксичным, то есть при введении индивидууму материал не вызывает нежелательных биологических эффектов или вредного взаимодействия с любым из компонентов композиции, в которой он содержится.

[78] Фармацевтически приемлемые соли, составляющие часть настоящего изобретения, включают соли, полученные из неорганических оснований, таких как Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn и Mn; соли органических оснований, таких как N,N'-

диацетилэтилендиамин, глюкамин, триэтиламин, холин, гидроксид, дициклогексиламин, метформин, бензиламин, триалкиламин, тиамин и тому подобных; хиральных оснований, таких как алкилфениламин, глицинол и фенилглицинол, соли природных аминокислот, таких как глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин, норлейцин, тирозин, цистин, цистеин, 5 метионин, пролин, гидроксипролин, гистидин, орнитин, лизин, аргинин и серин; четвертичные аммониевые соли соединений согласно настоящему изобретению с алкилгалогенидами, и алкилсульфаты, такие как MeI и $(\text{Me})_2\text{SO}_4$, соли неприродных аминокислот, таких как D-изомеры или замещенные аминокислоты; гуанидин, замещенный гуанидин, где заместители выбраны из солей нитро, амино, алкила, алкенила, 10 алкинила, аммония или замещенного аммония и солей алюминия. Соли могут включать кислотно-аддитивные соли, где это целесообразно, которые представляют собой сульфаты, нитраты, фосфаты, перхлораты, бораты, гидрогалогениды, ацетаты, тартраты, малеаты, цитраты, фумараты, сукцинаты, пальмоаты, метансульфонаты, бензоаты, салицилаты, бензолсульфонаты, аскорбаты, глицерофосфаты и кетоглутараты. Фармацевтически 15 приемлемые сольваты могут представлять собой гидраты или содержать другие растворители кристаллизации, такие как спирты.

20 [79] Термин «фармацевтическая композиция» относится к смеси соединения согласно настоящему изобретению с другими химическими компонентами, такими как, не ограничиваясь ими, носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие агенты, суспендирующие агенты, загущающие агенты и/или вспомогательные вещества.

25 [80] Соединения и фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить различными путями введения, включая, но не ограничиваясь ими, внутривенное, пероральное, аэрозольное, парентеральное, офтальмологическое, легочное и местное введение.

30 [81] Используемые в настоящем документе термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относятся к достаточному количеству вводимого агента или соединения, которое в некоторой степени ослабит один или более симптомов заболевания или состояния, которое лечат. Результатом является уменьшение и/или смягчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Например, «эффективное количество» для терапевтического применения представляет собой количество соединения согласно настоящему изобретению, необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания. В некоторых вариантах реализации подходящее «эффективное» количество в любом отдельном случае определяют с применением методик, таких как исследование с повышением дозы.

[82] Термины «усиливать» или «усиление» в контексте настоящего описания означают увеличение или продление либо активности, либо продолжительности желаемого эффекта. Таким образом, в отношении усиления действия терапевтических агентов, термин «усиление» относится к способности увеличивать или продлевать, либо по активности, либо по продолжительности, действие других терапевтических агентов на систему. «Усиливающее эффективное количество» в контексте настоящего описания относится к количеству, достаточному для усиления эффекта другого терапевтического агента в желаемой системе.

[83] Используемый в настоящем документе термин «носитель» относится к 10 относительно нетоксичным химическим соединениям или агентам, которые облегчают включение соединения в клетки или ткани.

[84] Термин «разбавитель» относится к химическим соединениям, которые применяют для разбавления представляющего интерес соединения перед доставкой. В некоторых вариантах реализации разбавители применяют для стабилизации соединений, 15 поскольку они обеспечивают более стабильную среду. Соли, растворенные в забуференных растворах (которые также обеспечивают контроль или поддержание pH), применяют в качестве разбавителей, включая, но не ограничиваясь, забуференный фосфатом физиологический раствор.

[85] В настоящем документе термин «внутриклеточный кальций» относится к 20 кальцию, находящемуся в клетке, без указания конкретного местоположения в клетке. Напротив, «цитозольный» или «цитоплазматический» в отношении кальция относится к кальцию, находящемуся в цитоплазме клетки.

[86] В контексте настоящего описания под воздействием на внутриклеточный 25 кальций понимается любое изменение любого аспекта внутриклеточного кальция, включая, помимо прочего, изменение уровней внутриклеточного кальция, а также локализацию и перемещение кальция внутрь, из или внутри клетки или внутриклеточных запасов кальция или органелл. Например, в некоторых вариантах реализации влияние на внутриклеточный кальций представляет собой изменение свойств, таких как, например, кинетика, чувствительность, скорость, амплитуда и электрофизиологические 30 характеристики потока или движения кальция, которое происходит в клетке или ее части. В некоторых вариантах реализации действие на внутриклеточный кальций представляет собой изменение любого внутриклеточного модулирующего кальций процесса, включая поступление кальция, управляемое запасами, цитозольную буферизацию кальция и уровни кальция в или перемещение кальция в, из или в пределах внутриклеточных запасов 35 кальция. Любой из данных аспектов оценивают различными способами, включая, помимо

прочего, оценку уровней кальция или других ионов (особенно катионов), перемещение кальция или других ионов (особенно катионов), колебания уровней кальция или других ионов (особенно катионов), кинетику потоков кальция или других ионов (особенно катионов) и/или транспорт кальция или других ионов (особенно катионов) через мембрану.

5 Изменение представляет собой любую такую перемену, которая является статистически значимой. Таким образом, например, в некоторых вариантах реализации, если указано, что внутриклеточный кальций в тестируемой клетке и контрольной клетке различается, такие различия являются статистически значимыми различиями.

[87] Модуляция внутриклеточного кальция представляет собой любое изменение 10 или регулировку внутриклеточного кальция, включая, но не ограничиваясь, изменение концентрации или уровня кальция в цитоплазме и/или внутриклеточных органеллах, накапливающих кальций, например, в эндоплазматическом ретикулуме, изменение движения кальция в, из и внутри клетки или внутриклеточных запасов кальция или органеллы, изменение положения кальция в клетке и изменение кинетики или других 15 свойств потоков кальция внутрь, из и внутри клеток. В некоторых вариантах реализации модуляция внутриклеточного кальция включает изменение или регулировку, например снижение или ингибирование поступления кальция в организм, управляемое запасами кальция, цитозольную буферизацию кальция, уровней кальция в или перемещение кальция внутрь, из или в пределах внутриклеточных запасов кальция или органелл и/или базовых 20 уровней или уровней цитозольного кальция в состоянии покоя. Модуляция внутриклеточного кальция включает изменение или регулировку опосредованного рецептором движения иона (например, кальция), движения иона, управляемого вторым мессенджером (например, кальция), притока кальция в клетку или оттока из нее и/или захват иона (например, кальция) или высвобождение из внутриклеточных вместилищ, 25 включая, например, эндосомы и лизосомы.

[88] В настоящем документе термин «вовлеченный» в отношении взаимосвязи между белком и аспектом внутриклеточного кальция или регуляции внутриклеточного кальция означает, что, когда экспрессия или активность белка в клетке снижается, изменяется или устраняется, возникает сопутствующий фактор или связанное снижение, 30 изменение или устранение одного или более аспектов внутриклеточного кальция или регуляции внутриклеточного кальция. Такое изменение или снижение экспрессии или активности происходит за счет изменения экспрессии гена, кодирующего белок, или за счет изменения уровней белка. Таким образом, белок, участвующий в аспекте внутриклеточного кальция, таким как, например, управляемое запасами поступление 35 кальция, представляет собой белок, который обеспечивает или участвует в аспекте

внутриклеточного или регуляции внутриклеточного кальция. Например, белок, который обеспечивает управляемое запасами поступление кальция, представляет собой белок STIM и/или белок Orai.

[89] В контексте настоящего описания «поступление катиона» или «поступление кальция» в клетку относится к поступлению катионов, таких как кальций, во внутриклеточное пространство, такое как цитоплазма клетки, или в просвет внутриклеточной органеллы или место хранения. Таким образом, в некоторых вариантах реализации поступление катионов представляет собой, например, перемещение катионов в цитоплазму клетки из внеклеточной среды или из внутриклеточной органеллы или места хранения, или перемещение катионов во внутриклеточную органеллу или место хранения из цитоплазмы или внеклеточной среды. Движение кальция в цитоплазму из внутриклеточной органеллы или места хранения также называется «высвобождением кальция» из органеллы или места хранения.

[90] В настоящем документе термин «иммунные клетки» включает клетки иммунной системы и клетки, которые выполняют функцию или активность в иммунном ответе, такие как, помимо прочего, Т-клетки, В-клетки, лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, тучные клетки, плазматические клетки, лейкоциты, антигенпредставляющие клетки и естественные клетки-киллеры.

[91] «Поступление кальция, управляемое запасами» или «SOCE» относится к механизму, с помощью которого высвобождение ионов кальция из внутриклеточных запасов координируется притоком ионов через плазматическую мембрану.

[92] «Терапевтический эффект» в том смысле, в котором этот термин используется в настоящем документе, охватывает терапевтическую пользу и/или профилактическую пользу, как описано выше. Профилактический эффект включает отсрочку или устранение появления заболевания или состояния, отсрочку или устранение появления симптомов заболевания или состояния, замедление, остановку или обратное течение прогрессирования заболевания или состояния или любую их комбинацию.

[93] «Передача сигнала» представляет собой процесс, во время которого стимулирующие или тормозящие сигналы передаются внутрь и внутри клетки, чтобы вызвать внутриклеточный ответ. Модулятор пути передачи сигнала относится к соединению, которое модулирует активность одного или более клеточных белков, задействованных в одном и том же специфическом пути передачи сигнала. Модулятор может усиливать (агонист) или подавлять (антагонист) активность сигнальной молекулы.

[94] «Воспалительная реакция» в контексте настоящего описания характеризуется покраснением, жаром, отеком и болью (т. е. воспалением) и обычно

включает повреждение или разрушение ткани. Воспалительная реакция обычно представляет собой локализованную защитную реакцию, вызванную повреждением или разрушением тканей, которая служит для разрушения, разбавления или разделения (изоляции) повреждающего агента и поврежденной ткани. Воспалительные реакции 5 особенно связаны с притоком лейкоцитов и/или хемотаксисом лейкоцитов (например, нейтрофилов). Воспалительные реакции могут быть результатом инфицирования патогенными организмами и вирусами, неинфекционных средств, таких как травма или реперфузия после инфаркта миокарда или инсульта, иммунных ответов на чужеродные антигены и аутоиммунных заболеваний. Воспалительные реакции, поддающиеся лечению 10 способами и соединениями согласно настоящему изобретению, включают состояния, связанные с реакциями специфической системы защиты, а также состояния, связанные с реакциями неспецифической системы защиты.

[95] Терапевтические способы согласно настоящему изобретению включают способы лечения состояний, связанных с активацией воспалительных клеток. «Активация 15 воспалительных клеток» относится к индукции стимулом (включая, помимо прочего, цитокины, антигены или аутоантитела) пролиферативного клеточного ответа, продукции растворимых медиаторов (включая, помимо прочего, цитокины, кислородные радикалы, ферменты, простаноиды или вазоактивные амины), или экспрессии на клеточной поверхности новых медиаторов или увеличенного количества медиаторов (включая, 20 помимо прочего, основные антигены гистосовместимости или молекулы клеточной адгезии) в воспалительных клетках (включая, но не ограничиваясь, моноциты, макрофаги, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, гранулоциты (полиморфноядерные лейкоциты, включая нейтрофилы, базофилы и эозинофилы) тучные клетки, дендритные клетки, клетки Лангерганса и эндотелиальные клетки). Специалистам в данной области будет понятно, 25 что активация одного или комбинации данных фенотипов в данных клетках может способствовать инициированию, сохранению или обострению воспалительного состояния.

[96] В настоящем документе термин «аутоиммунное заболевание» относится к любой группе нарушений, при которых повреждение ткани связано с гуморальными или клеточно-опосредованными ответами на собственные составляющие организма.

[97] В настоящем документе термин «отторжение трансплантата» относится к иммунному ответу, направленному против пересаженной ткани (включая органы или клетки (например, костный мозг), характеризующемуся потерей функции пересаженной и окружающих тканей, болью, отеком, лейкоцитозом и тромбоцитопенией).

- [98] Термин «аллергическое заболевание» в контексте настоящего описания относится к любым симптомам, повреждению ткани или потере функции ткани в результате аллергии.
- [99] В настоящем документе термин «артритное заболевание» относится к любому заболеванию, которое характеризуется воспалительными поражениями суставов, относящимися к различным этиологиям.
- [100] «Дерматит» в контексте настоящего описания относится к любому из большого семейства заболеваний кожи, которые характеризуются воспалением кожи, относящимся к разным этиологиям.
- [101] Соединения согласно настоящему изобретению также подходят для комбинации (совместного или последовательного введения) с одним или более стероидными противовоспалительными препаратами, нестериоидными противовоспалительными препаратами (НПВП), иммуноселективными противовоспалительными производными (ImSAID) или любой их комбинацией.
- [102] Термины «совместное введение», «вводимый в комбинации с» и их грамматические эквиваленты, используемые в настоящем документе, охватывают введение двух или более агентов животному, таким образом оба агента и/или их метаболиты присутствуют у животного в одно и то же время. Совместное введение включает одновременное введение в отдельных композициях, введение в разное время в отдельных композициях или введение в композиции, в которой присутствуют оба агента.
- [103] Согласно настоящему изобретению соединение формулы (I), (IA) и (IB) или его гидрат, фармацевтически приемлемая соль или сольват, также можно вводить в комбинации с одним или более другими активными веществами, подходящими при одной из патологий, упомянутых выше, например, с противорвотным, обезболивающим, противовоспалительным или противокахексическим агентом.
- [104] Так же композиции согласно настоящему изобретению можно комбинировать с лучевой терапией.
- [105] Так же композиции согласно настоящему изобретению можно комбинировать с хирургическим вмешательством, в том числе до, после или во время хирургического вмешательства.
- [106] Эти виды лечения можно вводить одновременно, раздельно, последовательно и/или с интервалом во времени.
- [107] Способ комбинирования ингибитора CRAC с кортикостероидом, как описано в любом из вариантов реализации в настоящем документе, демонстрирует активность, которая значительно выше, чем (синергическая активность) активность, которую можно

было бы ожидать, зная индивидуальные активности каждого из ингибиторов CRAC или только кортикостeroида.

[108] Способ комбинирования ингибитора CRAC с кортикостeroидом, как описано в любом из вариантов реализации в настоящем документе, показывает активность, даже 5 когда кортикостeroид сам по себе нечувствителен в качестве единственного агента.

[109] Таким образом, способ согласно настоящему изобретению должен позволять лечить аутоиммунные, респираторные и воспалительные заболевания и состояния с применением меньшего количества активных соединений и/или должен позволять лечить аутоиммунные, респираторные и воспалительные заболевания и состояния в течение более 10 длительного периода времени, а также более эффективным путем.

[110] Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению демонстрируют в значительной степени более высокую активность, чем активность, которую можно было бы ожидать при известных индивидуальных активностях каждого из компонентов. Таким образом, фармацевтические композиции должны позволять лечить 15 респираторные и воспалительные заболевания и состояния с применением меньшего количества активных соединений и/или должны позволять лечить респираторные и воспалительные заболевания и состояния более эффективным путем.

[111] Таким образом, настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для применения при лечении 20 аутоиммунных, респираторных и воспалительных заболеваний и состояний.

[112] Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к способу лечения аутоиммунных респираторных и воспалительных заболеваний и состояний, включающему введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению пациенту, нуждающемуся в этом.

25 [113] Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к применению фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения аутоиммунных, респираторных и воспалительных заболеваний и состояний.

30 [114] В фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению ингибитор CRAC может находиться в форме, выбранной из сольватов, гидратов или солей с фармакологически приемлемыми кислотами или основаниями.

[115] В фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению кортикостeroид может находиться в форме, выбранной из сольватов, гидратов или солей с фармакологически приемлемыми кислотами или основаниями.

[116] Другой вариант реализации настоящего изобретения представляет собой способ лечения заболевания, связанного с иммунной системой (например, аутоиммунного заболевания), заболевания или расстройства, включающего воспаление (например, астму, хроническую обструктивную болезнь легких, ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника, гломерулонефрит, нейровоспалительные заболевания, рассеянный склероз,uveит и нарушения иммунной системы), рака или другого пролиферативного заболевания, заболевания или нарушения печени или заболевания или нарушения почек. Способ включает введение эффективного количества одной или более композиций согласно любому из вариантов реализации, описанных в настоящем документе.

[117] Примеры иммунных расстройств, которые можно лечить с помощью композиций согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, псориаз, ревматоидный артрит, васкулит, воспалительное заболевание кишечника, дерматит, остеоартрит, астму, воспалительное заболевание мышц, аллергический ринит, вагинит, интерстициальный цистит, склеродермию, остеопороз, экзему, отторжение трансплантата после аллогенной или ксеногенной трансплантации (органа, костного мозга, стволовых клеток и других клеток и тканей), реакцию «трансплантат против хозяина», системную красную волчанку, воспалительное заболевание, диабет I типа, легочный фиброз, дерматомиозит, синдром Шегрена, тиреоидит (например, тиреоидит Хашимото и аутоиммунный тиреоидит), миастению гравис, аутоиммунную гемолитическую анемию, рассеянный склероз, кистозный фиброз, идиопатический фиброз легких (IPF), хронический рецидивирующий гепатит, первичный билиарный цирроз, аллергический конъюнктивит и атопический дерматит.

[118] Когда в настоящем документе используются диапазоны физических свойств, таких как молекулярная масса, или химических свойств, таких как химические формулы, предполагается, что в них включены все комбинации и субкомбинации диапазонов и конкретных вариантов реализации. Термин «примерно» при обращении к числу или числовому диапазону означает, что указанное число или числовой диапазон является приближением в пределах экспериментальной вариабельности (или в пределах статистической экспериментальной ошибки), и, таким образом, число или числовой диапазон могут варьироваться, например, от 1% до 15% от указанного числа или числового диапазона. Термин «содержащий» (и связанные с ним термины, такие как «содержать» или «содержит» или «имеющий» или «включающий») включает эти варианты реализации, например, вариант реализации любой композиции вещества, композиции, способа или

процесса, или и т. п., которые «состоят из» или «состоят по существу из» описанных признаков.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

5 [119] В настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор CRAC и по меньшей мере один кортикоид (согласно любому из вариантов реализации, описанных в настоящем документе) и, необязательно, один или более фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ.

10 [120] В одном варианте реализации фармацевтическая композиция включает терапевтически эффективное количество ингибитора CRAC и по меньшей мере один кортикоид (согласно любому из вариантов реализации, описанных в настоящем документе). Фармацевтическая композиция может включать один или более дополнительных активных ингредиентов, как описано в настоящем документе.

15 [121] Фармацевтические носители и/или вспомогательные вещества могут быть выбраны, например, из разбавителей, наполнителей, солей, разрыхлителей, связующих веществ, смазывающих веществ, скользящих веществ, смачивающих агентов, матриц с контролируемым высвобождением, красителей, ароматизаторов, буферов, стабилизаторов, солюбилизирующих веществ и любых их комбинаций.

20 [122] Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более другими активными агентами. При необходимости рассматриваемые соединения и другой агент(ы) могут быть смешаны в препарате, или оба компонента могут быть приготовлены в форме отдельных препаратов для применения их в комбинации по отдельности или одновременно.

25 [123] Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить совместно или последовательно с одним или более другими активными агентами. При необходимости рассматриваемые соединения и другой агент(ы) можно вводить совместно, или оба компонента можно вводить последовательно, чтобы применять их в качестве комбинации.

30 [124] Соединения и фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить любым путем, который обеспечивает доставку соединений к месту действия, например, перорально, интраназально, местно (например, трансдермально), интрадуоденально, парентерально (включая внутривенно, внутриартериально, внутримышечно, интраваскулярно, интраперитонеально или путем инъекции или инфузии), интадермально, интрамаммарно, интратекально, интраокулярно, 35 ретробульбарно, внутрилегочно (например, в виде аэрозольных препаратов) или подкожно

(включая депо-введение для длительного высвобождения, например, введение под капсулу селезенки, мозг или в роговицу), сублингвально, анально, ректально, вагинально или хирургическим путем (например, введение под капсулу селезенки, мозг или в роговицу).

[125] Композиции можно вводить в твердой, полутвердой, жидкой или газообразной форме или можно вводить в форме сухого порошка, такого как лиофилизированная форма. Фармацевтические композиции могут быть упакованы в удобные для доставки формы, включая, например, твердые лекарственные формы, такие как капсулы, саше, крахмальные капсулы, желатиновые капсулы, бумага, таблетки, суппозитории, пеллеты, пилюли, трофе и пастилки. Тип упаковки обычно зависит от необходимого пути введения. Также рассмотрены имплантируемые составы с замедленным высвобождением, как и трансдермальные составы.

[126] Количество вводимого соединения зависит от млекопитающего, подвергаемого лечению, тяжести расстройства или состояния, скорости введения, распределения соединения и мнения лечащего врача. Однако эффективная дозировка модулятора CRAC и/или кортикостероида находится в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 100 мг на кг массы тела в день, предпочтительно от примерно 1 до примерно 35 мг/кг/день, в разовых или разделенных дозах. Для человека массой 70 кг она составила бы от примерно 0,05 до примерно 7 г/день, предпочтительно от примерно 0,05 до примерно 2,5 г/день. В одном варианте реализации эффективная дозировка модулятора CRAC находится в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 100 мг на кг массы тела в день, предпочтительно от примерно 1 до примерно 35 мг/кг/день, в разовых или разделенных дозах. В другом варианте реализации эффективная дозировка кортикостероида находится в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 100 мг на кг массы тела в день, предпочтительно от примерно 1 до примерно 35 мг/кг/день, в разовых или разделенных дозах. Эффективное количество модулятора CRC и/или кортикостероида или композицию, содержащую и то, и другое, можно вводить либо в одной, либо в нескольких дозах (например, два или три раза в день).

[127] В одном варианте реализации фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, содержат модулятор CRAC и кортикостероид в соотношении от примерно 100:1 до примерно 1:100 по массе, например, от примерно 50:1 до примерно 1:50 по массе или от примерно 1:10 и примерно 10:1 по массе или от примерно 1:5 до примерно 5:1 по массе.

[128] В одном варианте реализации описанные в настоящем документе фармацевтические композиции содержат от примерно 0,01 мг до примерно 1000 мг, например, от примерно 0,01 мг до примерно 500 мг, от примерно 0,01 мг до примерно 250

мг или от примерно 0,01 мг до примерно 100 мг модулятора CRAC, и от примерно 0,01 мг до примерно 1000 мг, например, от примерно 0,01 мг до примерно 500 мг, от примерно 0,01 мг до примерно 250 мг или от примерно 0,01 мг до примерно 100 мг по меньшей мере одного кортикостeroида.

5 [129] В другом варианте реализации любая из описанных в настоящем документе фармацевтических композиций содержит от примерно 0,01 мг до примерно 1000 мг, например, от примерно 10 мг до примерно 500 мг, от примерно 50 мг до примерно 250 мг или от примерно 50 мг до примерно 100 мг модулятора CRAC.

10 [130] В другом варианте реализации любая из описанных в настоящем документе фармацевтических композиций содержит от примерно 10 мг до примерно 500 мг модулятора CRAC.

[131] В другом варианте реализации любая из описанных в настоящем документе фармацевтических композиций содержит от примерно 0,01 мг до примерно 100 мг кортикостeroида.

15 [132] В одном варианте реализации любой из фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, кортикостeroид выбран из дексаметазона, бетаметазона, преднизолона, метилпреднизолона, преднизона, гидрокортизона, флутиказона, триамцинолона, триамцинолона ацетонида, будесонида, кортизона, преднизолона, метилпреднизолона, нафлокорта, дефлазакорта, галопредона ацетата, 20 будесонида, беклометазона дипропионата, гидрокортизона, триамцинолона ацетонида, флюоцинолона ацетонида, флюоцинолона ацетонида, клокортолона пивалата, клокортолона ацетата, клокортолона капроата, метилпреднизолона ацепоната, дексаметазона пальмитоата, типредана, гидрокортизона, гидрокортизона бутират, гидрокортизона ацепоната, предникарбата, алклометазона дипропионата, галометазона, метилпреднизолона 25 сулептаната, метилпреднизолона сукцината натрия, метилпреднизолона ацетата, мометазона, мометазона фуроата, мометазона фуроата моногидрата, римексолона, преднизолона фарнезилата, циклесонида, депродона пропионата, флутиказона пропионата, галобетазола пропионата, лотепреднола этабоната, бетаметазона бутират пропионата, бетаметазона фосфата натрия, бетаметазона ацетата, флунизолида, флунизолида 30 полигидрата, преднизона, дексаметазона фосфата натрия, бетаметазона 17-валерата, бетаметазона, бетаметазона дипропионата, гидрокортизона ацетата, гидрокортизона сукцината натрия, преднизолона фосфата натрия, гидрокортизона пробутата и любой их комбинации.

[133] Более предпочтительно, кортикостeroид выбран из дексаметазона, 35 бетаметазона, преднизолона, метилпреднизолона, преднизона, гидрокортизона,

флутиказона, триамцинолона, будесонида, кортизона, мометазона, мометазона фуроата, мометазона фуроата моногидрата и любой их комбинации.

[134] Один конкретный вариант реализации настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции согласно любому варианту реализации настоящего изобретения, где кортикостероид представляет собой флутиказон.

[135] Другой конкретный вариант реализации настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, в которой кортикостероид представляет собой будесонид.

[136] Еще один конкретный вариант реализации настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции согласно любому варианту реализации настоящего изобретения, где кортикостероид представляет собой преднизолон.

[137] Еще один конкретный вариант реализации настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции согласно любому варианту реализации настоящего изобретения, где кортикостероид представляет собой мометазон, мометазона фуроат или мометазона фуроата моногидрат.

[138] Еще один конкретный вариант реализации настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции согласно любому варианту реализации настоящего изобретения, где кортикостероид представляет собой дексаметазон.

[139] Еще один вариант реализации настоящего изобретения относится к способу лечения показаний, выбранных из респираторных заболеваний и состояний, таких как заболевания дыхательных путей и легких, которые сопровождаются повышенным или измененным образованием слизи, и/или воспалительных и/или обструктивных заболеваний дыхательных путей, таких как острый бронхит, хронический бронхит, хронический обструктивный бронхит (ХОБЛ), кашель, эмфизема легких, аллергический или неаллергический ринит или синусит, хронический синусит или ринит, полипоз носа, хронический риносинусит, острый риносинусит, астма, аллергический бронхит, альвеолит, болезнь Фармера, гиперреактивные дыхательные пути, бронхит или пневмонит, вызванные инфекцией, например бактериями или вирусами или гельминтами или грибами или простейшими или другими патогенами, детская астма, бронхоэктаз, легочный фиброз, респираторный дистресс-синдром у взрослых, отек бронхов и легких, бронхит или пневмонит или интерстициальный пневмонит, вызванные различным происхождением, например аспирацией, вдыханием токсичных газов, паров, бронхит или пневмонит или интерстициальный пневмонит, вызванный сердечной недостаточностью, рентгеновскими лучами, радиацией, химиотерапией, бронхит или пневмонит или интерстициальный пневмонит, связанные с коллагенозом, например, системная красная волчанка, системная

склеродермия, фиброз легких, идиопатический фиброз легких (IPF), интерстициальные заболевания легких или интерстициальный пневмонит различного происхождения, включая асбестоз, силикоз, М. Воеck или саркоидоз, гранулематоз, кистозный фиброз или муковисцидоз, или дефицит α -1-антитрипсина; или выбранных из воспалительных заболеваний и состояний, таких как воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта различного происхождения, такие как воспалительные псевдополипы, болезнь Крона, язвенный колит, воспалительные заболевания суставов, такие как ревматоидный артрит, или аллергические воспалительные заболевания ротовоглотки, кожи или глаз, такие как атопический дерматит, сезонный и постоянный, хроническая уртикария, крапивница неизвестной причины и аллергический конъюнктивит; и, в частности, выбранных из астмы, аллергического и неаллергического ринита, ХОБЛ и атопического дерматита; при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции согласно любому из вариантов реализации настоящего изобретения пациенту, нуждающемуся в этом.

[140] Еще один вариант реализации настоящего изобретения относится к применению фармацевтической композиции согласно любому из вариантов реализации настоящего изобретения для получения лекарственного средства для лечения респираторных и/или воспалительных заболеваний и состояний, в частности, когда респираторные и/или воспалительные заболевания или состояния выбраны из астмы, аллергического и неаллергического ринита, ХОБЛ и атопического дерматита.

[141] Дополнительный вариант реализации настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции согласно любому из вариантов реализации настоящего изобретения для применения при лечении респираторных и воспалительных заболеваний и состояний, в частности, когда респираторные и воспалительные заболевания или состояния выбраны из астмы, аллергического и неаллергического ринита, ХОБЛ и атопического дерматита.

[142] Настоящее изобретение теперь дополнительно проиллюстрировано с помощью биологических примеров.

30 БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

[143] Как описано в следующих примерах, Соединение А представляет собой Пример 104 международной публикации № WO 2011/042797, который включен в настоящую заявку посредством ссылки.

Пример 1: Индуцированная посредством H₂O₂ невосприимчивость клеток U937 к кортикоэстериолам

Методика тестирования

- 5 [144] Клетки U937 поддерживали в RPMI-1640 с 15 мМ глутамином. 6×10^6 клеток отбирали в колбу T-25 с 12 мл свежей среды, обрабатывали 1 мкМ соединения А и инкубировали при 37 °C и 5% CO₂ в течение 30 минут.
- [145] К указанным выше клеткам добавляли H₂O₂ до конечной концентрации 200 мкМ и инкубировали в течение 2 часов.
- 10 [146] Клетки осаждали и ресуспенсировали в бессывороточной среде и высевали на 96-луночный планшет из расчета $0,15 \times 10^6$ клеток на лунку в 100 мкл.
- [147] Добавляли 50 мкл 3Х дексаметазона в желаемых концентрациях и инкубировали в течение 45 мин.
- 15 [148] Добавляли 50 мкл TNF-α с 4-кратной концентрацией таким образом, чтобы конечная концентрация составляла 10 нг/мл, для индукции IL-8, и инкубировали в течение 18 часов.
- [149] Собирали супернатант и определяли IL-8 с помощью ELISA.

Анализ цитокинов

- 20 [150] Стрипы IL-8 высевали со свежими или размороженными супернатантами и инкубировали при комнатной температуре в течение 2 часов или в течение ночи при 4 °C.
- [151] Содержимое отбрасывали, и полоски промывали 200 мкл промывочного буфера на лунку в течение 15 секунд, всего 5 раз.
- 25 [152] Стрипы промокали насухо, добавляли 100 мкл на лунку 1Х антитела для обнаружения и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа.
- [153] Содержимое отбрасывали, и полоски промывали 200 мкл промывочного буфера на лунку в течение 15 секунд, всего 5 раз.
- 30 [154] Полоски промокали насухо, добавляли 100 мкл на лунку 1Х Avidin-HRP антитела и инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут.
- [155] Содержимое отбрасывали, и полоски промывали 200 мкл промывочного буфера на лунку в течение 15 с, всего 5 раз.
- [156] Добавляли 100 мкл на лунку субстрата ТМВ и инкубировали при комнатной температуре в течение 5-15 минут.
- [157] Реакцию останавливали добавлением 50 мкл на лунку 2 н. H₂SO₄.
- 35 [158] Поглощение считывали на планшет-ридере при A₄₅₀ нм и A₅₇₀ нм.

РЕЗУЛЬТАТЫ

[159] Как показано на фиг. 1А, соединение А (Соед А) снижает IC₅₀ дексаметазона (Dex) при концентрациях IL-8 в клетках U937, обработанных посредством H₂O₂, что указывает на значительное усиление активности дексаметазона.

[160] Добавление 1 мкМ соединения А вызывало устраниние H₂O₂-индуцированной невосприимчивости в макрофагах U937 к дексаметазону, проявляющейся в 3-кратном снижении IC₅₀ для высвобождения IL-8 (фигура 1В).

10 **Пример 2: Общее описание, относящееся к идентификации пациента, выделению
мононуклеарных клеток от здоровых пациентов и пациентов с астмой для
тестирования *in vitro* соединения А в качестве единственного агента или в
комбинации с кортикоステроидом**

15 [161] Пациенты были разделены на две группы: А) здоровые - пациенты с нормальной функцией легких, которые не курили; и В) астматики - пациенты, проходящие курс лечения iCS/LABA, диагностированные в соответствии с рекомендациями GINA (Глобальная инициатива по астме (GINA) 2014).

20 **Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с астмой (исследование одного агента).**

Возраст	Пол	Курильщик	Пачка/год	ОФВ1% (до)	ОФВ1% (после)
56	Ж	Бывший	40	23	33
48	Ж	Нет	-	38	48
63	М	Нет	-	70	88
62	Ж	Да	30	85	96
62	М	Бывший	50	51	70

Бывший: бросил курить

25 **Таблица 2. Клинические характеристики пациентов с астмой (соединение А в
комбинации с кортикостероидом).**

Возраст	Пол	Курильщик	Пачка/год	ОФВ1% (до)	ОФВ1% (после)

49	М	Бывший	20	36	43
60	М	Нет	-	30	39
67	Ж	Нет	-	34	44
54	Ж	Нет	-	57	69
59	Ж	Бывший	35	70	79

Бывший: бросил курить

[162] Мононуклеарные клетки выделяли из периферической крови здоровых добровольцев и пациентов с астмой. Вкратце, PBMC выделяли из периферической венозной крови стандартными лабораторными методами. Периферическую венозную кровь смешивали с 3% декстраном 500 (в 0,9% физиологическом растворе) в соотношении 2:1. Эту смесь инкубировали при комнатной температуре 30 мин до оседания эритроцитов. Верхнюю фазу осторожно собирали и насыщали на градиент плотности Ficoll-Paque Histopaque 1077 в соотношении 3:1. (PBMC) слой изолировали и количественно определяли.

[163] Для исследования одного агента изолированные мононуклеарные клетки инкубировали с соединением А или носителем в течение 30 минут перед инкубацией с или без LPS в течение 6 часов в стандартных условиях культивирования клеток (37 °C и 5% CO₂). Для экспериментов с комбинациями применяли ту же методику, за исключением того, что клетки инкубировали с соединением А (1 мкM) в комбинации с флутиказоном (0,1 нM). Супернатанты собирали для измерения IL-1β, IL-6 и GM-CSF. Данные анализировали с помощью Graphpad Prism.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

[164] У пациентов с астмой соединение А ингибирировало высвобождение GM-CSF, IL6 и IL1β, вызванное стимулом LPS (фигура 2), достигая максимального эффекта (% Emax) 80 ± 16,4%, 52,5 ± 30,3% и 68,9 ± 23,7% соответственно. У здоровых доноров соединение А показало более высокий % Emax для IL1β, подтверждая результаты, наблюдаемые в мононуклеарных клетках при астме.

[165] Соединение А в комбинации с флутиказоном ингибирировало LPS-индуцированное высвобождение GM-CSF, IL-1β и IL-6 в клетках, выделенных от пациентов с астмой и здоровых субъектов (фигура 3).

ВЫВОД

[166] Ингибирующий эффект комбинации соединения А с флутиказоном был значительно лучше по сравнению с одним соединением А.

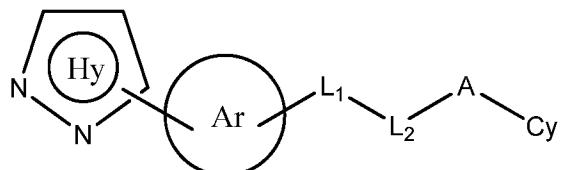
- [167] Хотя изобретение в настоящем документе было описано со ссылкой на конкретные варианты реализации, следует понимать, что эти варианты реализации являются просто иллюстрацией принципов и применений настоящего изобретения. Следовательно, следует понимать, что в иллюстративные варианты реализации могут быть внесены многочисленные модификации и могут быть разработаны другие варианты, не выходя за пределы сущности и объема настоящего изобретения, как описано выше. Предполагается, что вышеприведенное описание определяет объем настоящего изобретения, и что таким образом охватываются способы и структуры в пределах объема настоящего описания и их эквивалентов.
- 5 [168] Все публикации, патенты и патентные заявки, процитированные в настоящей заявке, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка были конкретно и индивидуально указаны для включения в настоящий документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения аутоиммунного, респираторного и/или воспалительного заболевания или состояния, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества (i) модулятора CRAC и (ii) кортикоステроида.

5 2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что модулятор CRAC представляет собой ингибитор CRAC.

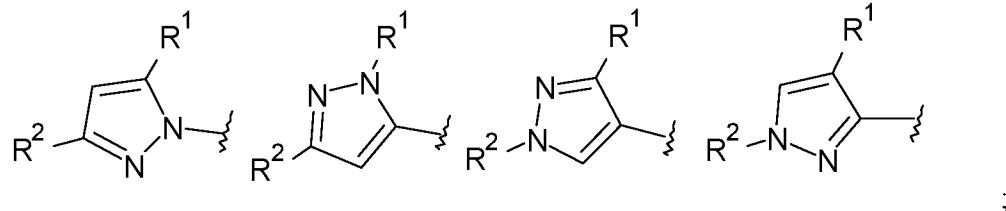
3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что модулятор CRAC представляет собой
 (i) соединение формулы (I)



10 (I)

или его таутомер, N-оксид, фармацевтически приемлемый сложный эфир или фармацевтически приемлемую соль, где

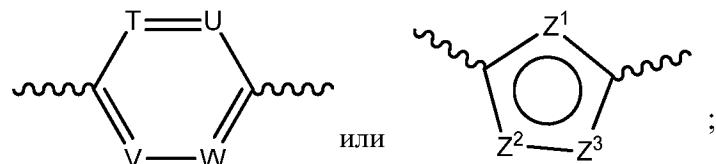
кольцо Ну представляет собой



15 кольцо Ну необязательно замещено посредством R¹¹;

R¹ и R² являются одинаковыми или разными, и выбраны из CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, замещенного или незамещенного C_{(3-5)циклоалкила}, CH₂-OR^a, CH₂-NR^aR^b и COOH;

кольцо Ar представляет собой:



20 Т, U, V и W являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из CR^a и N;

Z^1 , Z^2 и Z^3 являются одинаковыми или разными и выбраны из CR^a , CR^aR^b , O , S и - NR^a , при условии, что по меньшей мере один из Z^1 , Z^2 и Z^3 представляет собой O , S или - NR^a ;

5 L_1 и L_2 вместе представляют собой $-NH-C(=X)-$, $-NH-S(=O)_q-$, $-C(=X)NH-$, $-NH-$
 $CR'R''-$ или $-S(=O)_qNH-$;

А отсутствует или выбран из $-(CR'R'')$, O , $S(=O)_q$, $C(=X)$ и $-NR^a$;

10 R' и R'' в каждом случае являются одинаковыми или разными и выбраны из водорода, гидрокси, циано, галогена, $-OR^a$, $-COOR^a$, $-S(=O)_q-R^a$, $-NR^aR^b$, $-C(=X)-R^a$, замещенной или незамещенной $C_{(1-6)}$ алкильной группы, замещенного или незамещенного $C_{(1-6)}$ алкенила, замещенного или незамещенного $C_{(1-6)}$ алкинила и замещенного или незамещенного $C_{(3-5)}$ циклоалкила, или R' и R'' совместно с общим атомом, к которому они присоединены, могут быть соединены с образованием насыщенного 3-6-членного карбоциклического кольца; которое может необязательно включать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или разными и выбраны из O , NR^a и S ;

15 R''' выбран из водорода, гидрокси, циано, галогена, $-OR^a$, $-COOR^a$, $-S(=O)_q-R^a$, $-NR^aR^b$, $-C(=X)-R^a$, замещенной или незамещенной $C_{(1-6)}$ алкильной группы, замещенного или незамещенного $C_{(1-6)}$ алкенила, замещенного или незамещенного $C_{(1-6)}$ алкинила и замещенного или незамещенного $C_{(3-5)}$ циклоалкила,

в каждом случае X независимо выбран из O , S и $-NR^a$;

20 Су выбран из замещенной или незамещенной циклоалкильной группы, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

25 R^a и R^b в каждом случае являются одинаковыми или разными и выбраны из водорода, нитро, гидрокси, циано, галогена, $-OR^c$, $-S(=O)_q-R^c$, $-C(=Y)-R^c$, $-CR^cR^d-C(=Y)-R^c$, $-CR^cR^d-Y-CR^cR^d-$, $-C(=Y)-NR^cR^d-$, $-NRR^d-C(=Y)-NR^cR^d-$, $-S(=O)_q-NR^cR^d-$, $-NR^cR^d-S(=O)_q-NR^cR^d-$, $-NR^cR^d-NR^cR^d-$, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, необязательно замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилакиля, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкилакиля, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного гетероциклилалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила,

замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного гетероарилалкила, или когда R^a и R^b непосредственно связаны с одним и тем же атомом, они могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может необязательно включать один 5 или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или разными и выбраны из O, NR^c и S;

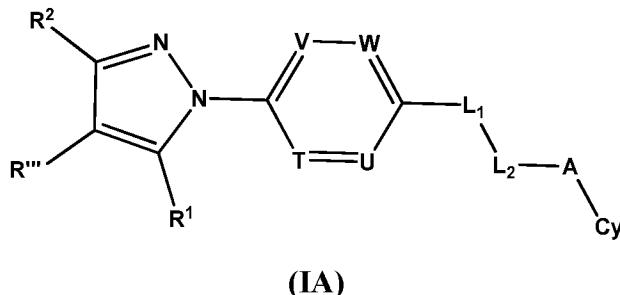
R^c и R^d в каждом случае могут быть одинаковыми или разными и выбраны из водорода, нитро, гидрокси, циано, галогена, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, 10 замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенной или незамещенной гетероциклической группы, замещенного или незамещенного гетероцикликлалкила, или когда два заместителя R^c и/или R^d непосредственно связаны с одним и тем же атомом, они могут быть соединены с образованием замещенного или 15 незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может необязательно включать один или более гетероатомов, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из O, NH и S;

в каждом случае Y независимо выбран из O, S и -NR^a; и

q в каждом случае независимо составляет 0, 1 или 2; или

- 20 (ii)
CM2489;
CM4620;
N-(5-(6-хлор-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пиразин-2-ил)-2-фтор-6-
метилбензамид;
25 N-[4-[3,5-Бис(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил]-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-
карбоксамид (YM-58483);
2,6-дифтор-N-{5-[4-метил-1-(5-метил-тиазол-2-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-пиридин-3-
ил]-пиразин-2-ил}-бензамид (RO2959);
30 2,6-дифтор-N-(1-(4-гидрокси-2-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-3-ил)бензамид
(GSK-7975A);
2,6-дифтор-N-(1-(2-феноксибензил)-1H-пиразол-3-ил)бензамид (GSK5503A);
N-(2',5'-диметокси[1,1'-бифенил]-4-ил)-3-фтор-4-пиридинкарбоксамид (Synta 66),
или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что модулятор CRAC представляет собой соединение формулы (IA)



5 или его таутомер, N-оксид, фармацевтически приемлемый сложный эфир или фармацевтически приемлемую соль, где

как R^1 , так и R^2 представляют собой циклопропил, или один из R^1 и R^2 представляет собой CF_3 , а другой представляет собой циклопропил;

10 Т представляет собой CF или N, и U, V, W независимо представляют собой CH, CF или N;

L₁ и L₂ совместно представляют собой -NH-C(=X)-, -NH-S(=O)_q-, -C(=X)NH-, или -S(=O)_qNH- или -NH-CR'R''-;

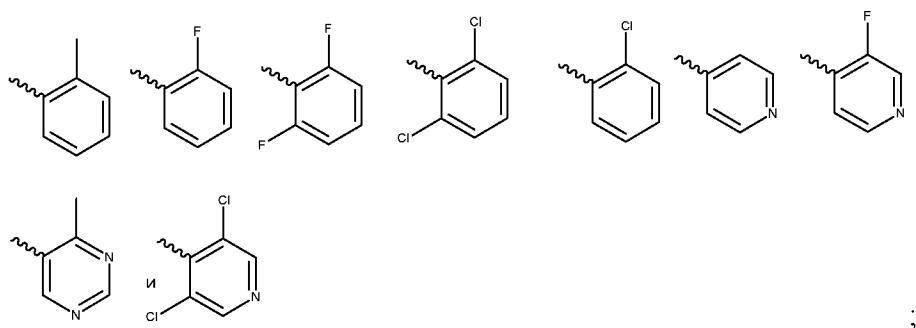
А отсутствует или выбран из -(CR'R'')- и -NR^a;

15 R' и R'' в каждом случае являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из водорода или замещенной или незамещенной C₍₁₋₆₎ алкильной группы, или R' и R'' могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-б-членного кольца, которое может необязательно включать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или разными и выбраны из O, NR^a и S;

20 R''' выбран из водорода или галогена;

в каждом случае X независимо выбран из O, S и -NR^a;

Су выбран из

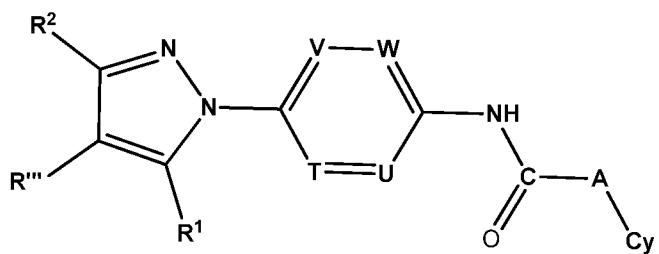


R^a в каждом случае выбран из водорода, нитро, гидрокси, циано, галогена, $-OR^c$, $-S(=O)_q-R^c$, $-NR^cR^d$, $-C(=Y)-R^c$, $-CR^cR^d-C(=Y)-R^c$, $-CR^cR^d-Y-CR^cR^d$, $-C(=Y)-NR^cR^d$, $-NRR^d-C(=Y)-NR^cR^d$, $-S(=O)_q-NR^cR^d$, $-NR^cR^d-S(=O)_q-NR^cR^d$, $-NR^cR^d-NR^cR^d$, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилактила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного гетероцикликилалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного гетероарилалкила;

R^c и R^d в каждом случае могут быть одинаковыми или разными и независимо выбраны из водорода, нитро, гидрокси, циано, галогена, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенной или незамещенной гетероциклической группы, замещенного или незамещенного гетероцикликилалкила, или когда два заместителя R^c и/или R^d непосредственно связаны с одним и тем же атомом, они могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может необязательно включать один или более гетероатомов, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из O, NH и S; в каждом случае Y независимо выбран из O, S и $-NR^a$; и

q в каждом случае независимо составляет 0, 1 или 2.

5. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что модулятор CRAC 25 представляет собой соединение формулы (IV)



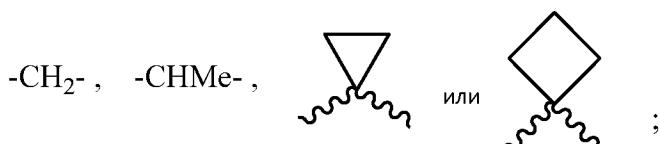
(IB)

или его таутомер, N-оксид, фармацевтически приемлемый сложный эфир или фармацевтически приемлемую соль, где

5 как R^1 , так и R^2 представляют собой циклопропил, или один из R^1 и R^2 представляет собой CF_3 , а другой представляет собой циклопропил;

10 R''' выбран из водорода, гидрокси, циано, галогена, $-OR^a$, $-COOR^a$, $-S(=O)_q-R^a$, $-NR^aR^b$, $-C(=X)-R^a$, замещенной или незамещенной $C_{(1-6)}$ алкильной группы, замещенного или незамещенного $C_{(1-6)}$ алкенила, замещенного или незамещенного $C_{(1-6)}$ алкинила и замещенного или незамещенного $C_{(3-5)}$ циклоалкила;

T , U , V и W являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из CR^a и N ;



А отсутствует или выбран из

15 Су представляет собой бициклическое кольцо, выбранное из замещенной или незамещенной циклоалкильной группы, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

20 R^a и R^b в каждом случае являются одинаковыми или разными и выбраны из водорода, нитро, гидрокси, циано, галогена, $-OR^c$, $-S(=O)_q-R^c$, $-NR^cR^d$, $-C(=Y)-R^c$, $-CR^cR^d$, $C(=Y)-R^c$, $-CR^cR^d-Y-CR^cR^d$, $-C(=Y)-NR^cR^d$, $-NRR^d-C(=Y)-NR^cR^d$, $-S(=O)_q-NR^cR^d$, $-NR^cR^d-S(=O)_q-NR^cR^d$, $-NRR^d-NR^cR^d$, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного гетероарилалкила, или

когда R^a и R^b непосредственно связаны с одним и тем же атомом, они могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может необязательно включать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или разными и выбраны из O, NR^c и S;

- 5 R^c и R^d в каждом случае могут быть одинаковыми или разными и независимо выбраны из водорода, нитро, гидрокси, циано, галогена, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенной или незамещенной гетероциклической группы, замещенного или незамещенного гетероцикликлалкила, или когда два заместителя R^c и/или R^d непосредственно связаны с одним и тем же атомом, они могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может необязательно включать один или более гетероатомов, которые являются одинаковыми или 10 разными и выбраны из O, NH и S;

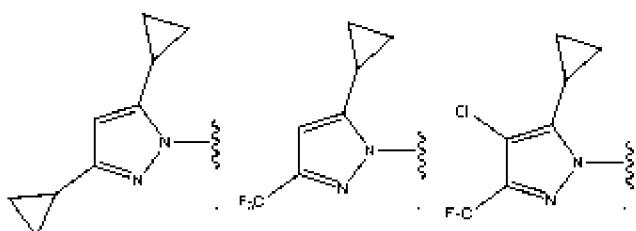
в каждом случае X независимо выбран из O, S и -NR^a;

в каждом случае Y независимо выбран из O, S и -NR^a; и

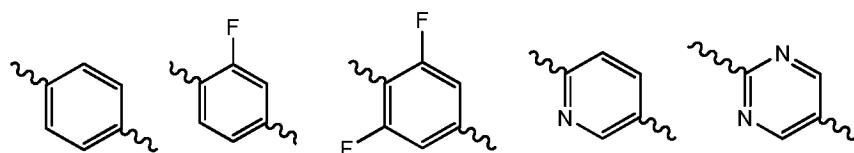
q в каждом случае независимо составляет 0, 1 или 2.

6. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что как R^1 , так и R^2 20 представляют собой циклопропил, или один из R^1 и R^2 представляет собой CF₃, а другой представляет собой циклопропил.

7. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что Ну представляет собой

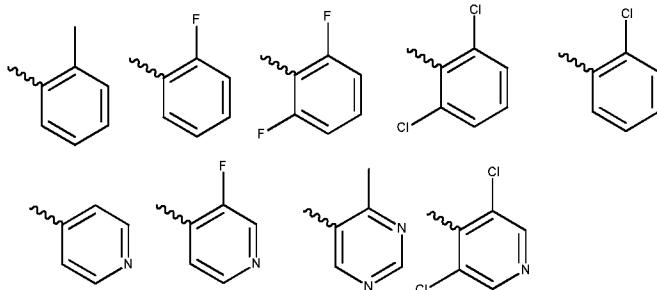


8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что кольцо Ar выбрано из

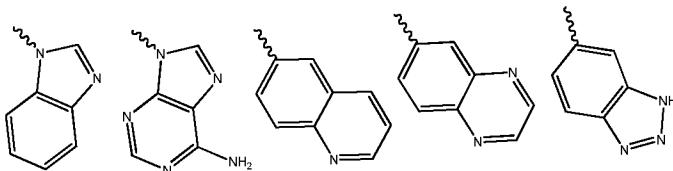


9. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что L₁ и L₂ совместно представляют собой -NH-C(=X)- или -C(=X)-NH-.

10. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что Су выбран из



5 11. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что Су выбран из



12. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что модулятор CRAC выбран из

10 N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамида

N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-4-метилтиазол-5-карбоксамида
N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2,4-диметилтиазол-5-карбоксамида

15 N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-5-метилизоксазол-4-карбоксамида

N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-3,5-диметилизоксазол-4-карбоксамида

N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]бензамида

N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-метилбензамида

20 N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2,6-дифторбензамида

N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2,3-дифторбензамида

N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-3-(метилсульфонил)бензамида

N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-4-(метилсульфонил)бензамида

- 2-хлор-*N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-5-(метилтио)бензамида
- 2-хлор-*N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)бензамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]никотинамида гидрохлорида
- 5 *N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]изоникотинамида гидрохлорида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-3-фторизоникотинамида
- 3,5-дихлор-*N*-(4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил)изоникотинамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-4-метилпиримидин-5-карбоксамида
- 10 *N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-фенилацетамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-(4-фторфенил)ацетамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-1-фенилциклогексанкарбоксамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамида
- 15 *N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-(пиридин-3-ил)ацетамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-(пиридин-4-ил)ацетамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-(пiperазин-1-ил)ацетамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-морфолиноацетамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]бензолсульфонамида
- 20 *N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]-4-метилтиазол-5-карбоксамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]-3,5-диметилизоксазол-4-карбоксамида
- 25 *N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]-2метил бензамида

- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]-2,3-дифторбензамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]-2,6-дифторбензамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]никотинамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]изоникотинамида
- 5 *N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]-4-метилпиримидин-5-карбоксамида
- N*-[4-(4-хлор-3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамида
- 10 *N*-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамида
- N*-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-2,4-диметилтиазол-5-карбоксамида
- 15 *N*-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-3,5-диметилизоксазол-4-карбоксамида
- 6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-*N*-*o*-толилникотинамида
- N*-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-2-фторбензамида
- N*-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-2,3-дифторбензамида
- 20 *N*-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-2,6-дифторбензамида
- N*-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]никотинамида
- дигидрохлорида
- N*-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]изоникотинамида
- N*-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-3-фторизоникотинамида
- 25 3,5-дихлор-*N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}изоникотинамида

3,5-дихлор-*N*-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]изоникотинамида

N-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-4-метилпиримидин-5-карбоксамида

5 *N*-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамида

N-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-4-метилтиазол-5-карбоксамида

10 *N*-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-*N*,4-диметилтиазол-5-карбоксамида

N-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-2,4-диметилтиазол-5-карбоксамида

N-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-5-метилизоксазол-4-карбоксамида

15 *N*-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-3,5-диметилизоксазол-4-карбоксамида

N-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-1-метил-1*H*-имиазол-2-карбоксамида

20 *N*-{4-[3-цикlopропил-5-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-4-метил-1*H*-имиазол-5-карбоксамида

N-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-2-метилбензамида

N-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-2,3-дифторбензамида

25 *N*-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-2,6-дифторбензамида

N-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-3-(метилсульфонил) бензамида

- 2-хлор-*N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-5-(метилтио) бензамида
- 2-хлор-*N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-5-(метилсульфонил)бензамида
- 5 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}пиридин-4-карбоксамида гидрохлорида
- 10 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-3-фторизоникотинамида
- 15 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-2,4-диметилпиrimидин-5-карбоксамида
- 20 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-2-(4-фторфенил)ацетамида
- 25 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-2-(пиридин-2-ил)ацетамида
- 30 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-2-(пиридин-4-ил)ацетамида
- 35 4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-*N*-[(4-метилтиазол-5-ил)метил]анилина
- 40 1-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-3-(4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-ил)мочевины
- 45 1-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-3-(4-метилпиrimидин-5-ил)мочевины

4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-*N*-(4-метилтиазол-5-ил)бензамида

4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-*N*-(2,6-дифторфенил)бензамида

5 *N*-{4-[4-хлор-5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-4-метилтиазол-5-карбоксамида

N-{4-[4-хлор-5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-2-(пиридин-2-ил)ацетамида

10 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамида

N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-4-метилтиазол-5-карбоксамида

N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-5-метилизоксазол-4-карбоксамида

15 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-3,5-диметилизоксазол-4-карбоксамида

N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-2-метилбензамида

20 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-2,3-дифторбензамида

N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-2,6-дифторбензамида

N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}никотинамида

25 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}изоникотинамида

N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-3-фторизоникотинамида

- 3,5-дихлор-*N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}изоникотинамида
- N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-4-метилпиrimидин-5-карбоксамида
- 5 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-*N*,4-диметилпиrimидин-5-карбоксамида
- N*-{4-[4-хлор-5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамида
- 10 *N*-{4-[4-хлор-5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-2-(пиридин-2-ил)ацетамида
- 1-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-3-(4-метилпиrimидин-5-ил)мочевины
- N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-2,6-дихлор бензамида
- 15 4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-*N*-(2,6-дифторфенил)-3-фторбензамида
- 4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-*N*-(2,6-дифторфенил)-3-фторбензамида
- 20 *N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамида
- N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-4-метилтиазол-5-карбоксамида
- N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-3,5-диметилизоксазол-4-карбоксамида
- 25 *N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-метилбензамида
- 2-хлор-*N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}бензамида

- N-(6-(5-циклогексил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-2-фторбензамида
- N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2,3-дифторбензамида
- 5 *N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2,6-дифторбензамида
- N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}пиколинамида
- 10 *N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}метилпиколинамида
- N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}никотинамида
- N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-метилникотинамида
- 15 *N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}изоникотинамида
- N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}фторизоникотинамида
- 20 3,5-дихлор-*N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}изоникотинамида
- N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-4-метилпиrimидин-5-карбоксамида
- N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-(пиридин-2-ил)ацетамида
- 25 *N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-(пиридин-4-ил)ацетамида
- N*-{4-[4-хлор-5-циклогексил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-4-метилпиrimидин-5-карбоксамида

- 1-{6-[3-циклогексил-5-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-3-(4-метилтиазол-5-ил)мочевины
- 6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-*N*-(2,3-дифторфенил)никотинамида
- 5 6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-*N*-(2,6-дифторфенил)никотинамида
- 10 *N*-{6-[4-хлор-5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-4-метилтиазол-5-карбоксамида
- 10 *N*-{2-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-5-ил}-2,6-дифторбензамида
- 10 *N*-{4-[5-(фторметил)-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-4-метилтиазол-5-карбоксамида
- 15 3,5-дихлор-*N*-[4-(3,5-дициклогексил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]изоникотинамида
- 15 *N*-(2-хлор-6-фторфенил)-4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторбензамида
- 20 *N*-{2-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-5-ил}-4-метилтиазол-5-карбоксамида
- 20 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3,5-дифторфенил}-4-метилпиридин-5-карбоксамида
- 25 {4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-1-фенилциклогексилкарбоксамида
- 25 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-4-метилоксазол-5-карбоксамида
- 25 *N*-{2-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-5-ил}-4-метилпиридин-5-карбоксамида

- 4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фтор-*N*-(4-метилпиrimидин-5-ил) бензамида и
- N*-{4-[3-циклогексил-5-(дифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-2,6-дифторбензамида;
- 5 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(дифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-2,6-дифторбензамида
- 10 *N*-[4-(3,5-дициклогексил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбоксамида
- 10 *N*-[4-(3,5-дициклогексил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-1*H*-бензо[d][1,2,3]триазол-6-карбоксамида
- 15 *N*-[4-(3,5-дициклогексил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]хинолин-6-карбоксамида
- 15 *N*-[4-(3,5-дициклогексил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]хиноксалин-6-карбоксамида
- 15 *N*-[4-(3,5-дициклогексил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]ацетамида
- 20 *N*-[4-(3,5-дициклогексил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-(1*H*-индол-3-ил)ацетамида
- 20 *N*-[4-(3,5-дициклогексил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-(имидаzo[1,2-а]пиридин-2-ил)ацетамида гидрохлорида
- 20 *N*-[4-(3,5-дициклогексил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-(хинолин-6-ил)ацетамида:
- 20 *N*-[4-(3,5-дициклогексил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-(хинолин-6-ил)ацетамида
- 20 гидрохлорида
- 25 *N*-[4-(3,5-дициклогексил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-(1*H*-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-*N*-(4-(3,5-дициклогексил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил)ацетамида
- 25 *N*-[4-(3,5-дициклогексил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]-2-(хинолин-6-ил)ацетамида гидрохлорида
- 30 *N*-[6-(3,5-дициклогексил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]хинолин-6-карбоксамида
- 30 дигидрохлорида
- 30 *N*-[6-(3,5-дициклогексил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]хиноксалин-6-карбоксамида
- 30 *N*-[6-(3,5-дициклогексил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]хиноксалин-6-карбоксамида

- N-[6-(3,5-дициклопропил-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-2-(хинолин-6-ил)ацетамида гидрохлорида
- N-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}хинолин-6-карбоксамида гидрохлорида
- 5 N-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}хиноксалин-6-карбоксамида
- 2-(1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-N-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}ацетамида
- 10 2-(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-N-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}ацетамида
- 2-(2Н-бензо[d][1,2,3]триазол-2-ил)-N-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}ацетамида
- 2-(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-N-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}ацетамида
- 15 (S)-2-(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-N-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}пропанамида
- 2-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-N-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}ацетамида
- 20 N-(4-(5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)фенил)-2-(1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3-дигидро-1Н-пурин-7(6Н)-ил)ацетамида
- N-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}-2-(имидаzo[1,2-a]пиридин-2-ил)ацетамида гидрохлорида
- N-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}-2-(хинолин-6-ил)ацетамида гидрохлорида
- 25 N-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}-2-(хинолин-6-ил)пропанамида гидрохлорида
- N-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-карбоксамида
- 2-(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-N-{4-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}ацетамида
- 30 N-{6-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоксамида
- 2-(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-N-{6-[5-цикlopропил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}ацетамида

- 2-(2Н-бензо[d][1,2,3]триазол-2-ил)-N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}ацетамида
- N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-(хинолин-6-ил)ацетамида гидрохлорида
- 5 2-(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-N-{6-[4-хлор-5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}ацетамида
- 4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-фтор-N-(хинолин-6-илметил) бензамида гидрохлорида и
- 10 1-[4-(3,5-дициклогексил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-3-(хинолин-6-ил)мочевины, и их фармацевтически приемлемых солей.
13. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что модулятор CRAC выбран из
- СМ2489;
- СМ4620;
- 15 N-(5-(6-хлор-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пиразин-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамида;
- N-[4-[3,5-Бис(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил]-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамида (YM-58483);
- 20 2,6-дифтор-N-{5-[4-метил-1-(5-метил-тиазол-2-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-пиридин-3-ил]-пиразин-2-ил}-бензамида (RO2959);
- 2,6-дифтор-N-(1-(4-гидрокси-2-(трифторметил)бензил)-1Н-пиразол-3-ил)бензамида (GSK-7975A);
- 2,6-дифтор-N-(1-(2-феноксибензил)-1Н-пиразол-3-ил)бензамида (GSK5503A);
- N-(2',5'-диметокси[1,1'-бифенил]-4-ил)-3-фтор-4-пиридинкарбоксамида (Synta 66);
- 25 N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-метилбензамида;
- N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-3-фторизоникотинамида;
- и их фармацевтически приемлемых солей.
- 30 14. Способ по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что модулятор CRAC выбран из
- N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-метилбензамида;
- N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-3-фторизоникотинамида;

и их фармацевтически приемлемых солей.

15. Способ по любому из пп. 1-14, отличающийся тем, что кортикостероид выбран из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, преднизолона, 5 метилпреднизолона, преднизона, гидрокортизона, флутиказона, триамцинолона, будесонида или кортизона, преднизолона, метилпреднизолона, нафлокорта, дефлазакорта, галопредона ацетата, будесонида, беклометазона дипропионата, гидрокортизона, триамцинолона ацетонида, флюоцинолона ацетонида, флюоцинонида, клокортолона пивалата, метилпреднизолона ацепоната, дексаметазона пальмитата, типредана, 10 гидрокортизона ацепоната, предникарбата, алклометазона дипропионата, галометазона, метилпреднизолона сулептаната, мометазона, мометазона фуроата, мометазона фуроата моногидрата, римексолона, преднизолона фарнезилата, циклезонида, депродона пропионата, флутиказона пропионата, галобетазола пропионата, лотепреднола этабоната, бетаметазона бутирате пропионата, флунизолида, преднизона, дексаметазона фосфата 15 натрия, триамцинолона, бетаметазона 17-валерата, бетаметазона, бетаметазона дипропионата, гидрокортизона ацетата, гидрокортизона натрия сукцинат, преднизолона фосфата натрия, гидрокортизона пробутата и их фармацевтически приемлемых солей.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что кортикостероид выбран из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, преднизолона, метилпреднизолона, 20 преднизона, гидрокортизона, флутиказона, мометазона, мометазона фуроата, мометазона фуроата моногидрата, триамцинолона, будесонида, кортизона и их фармацевтически приемлемых солей.

17. Способ по любому из пп. 15-16, отличающийся тем, что кортикостероид выбран из дексаметазона, флутиказона и их фармацевтически приемлемых солей.

25 18. Способ по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что модулятор CRAC представляет собой N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-метилбензамид, и кортикостероид представляет собой дексаметазон.

19. Способ по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что модулятор CRAC представляет собой N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-метилбензамид, и кортикостероид представляет собой флутиказон.

30 20. Способ по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что модулятор CRAC представляет собой N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-метилбензамид, и кортикостероид представляет собой мометазон, мометазона фуроат или мометазона фуроат моногидрат.

21. Способ по любому из пп. 1-20, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество (i) модулятора CRAC и терапевтически эффективное количество (ii) кортикостероида вводят одновременно в форме комбинированного состава.

22. Способ по любому из пп. 1-20, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество (i) модулятора CRAC и терапевтически эффективное количество (ii) кортикостероида вводят последовательно.

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество кортикостероида вводят перед терапевтически эффективным количеством модулятора CRAC.

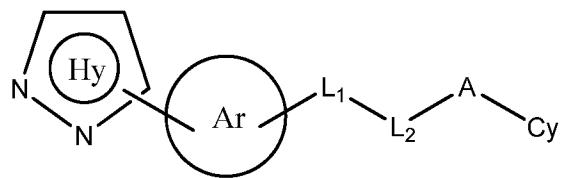
10 24. Способ по любому из пп. 1-23, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество модулятора CRAC вводят от двух раз в день до одного раза в три недели, и терапевтически эффективное количество кортикостероида вводят от двух раз в день до одного раза в три недели.

15 25. Способ по любому из пп. 1-24, отличающийся тем, что аутоиммунное, респираторное и/или воспалительное заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из астмы, хронической обструктивной болезни легких, ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника, гломерулонефрита, нейровоспалительных заболеваний, рассеянного склероза,uveита, psoriasis, arthritis, васкулита, дерматита, остеоартрита, воспалительного заболевания мышц, аллергического ринита, вагинита, 20 интерстициального цистита, склеродермии, остеопороза, экземы, отторжения трансплантата после аллогенной или ксеногенной трансплантации (органа, костного мозга, стволовых клеток и других клеток и тканей), реакции «трансплантат против хозяина», системной красной волчанки, воспалительного заболевания, диабета I типа, легочного фиброза, дерматомиозита, синдрома Шегрена, тиреоидита, миастении гравис, 25 аутоиммунной гемолитической анемии, кистозного фиброза, идиопатического фиброза легких (IPF), хронического рецидивирующего гепатита, первичного билиарного цирроза, аллергического конъюнктивита, атопического дерматита и их комбинации.

30 26. Способ по любому из пп. 1-25, отличающийся тем, что аутоиммунное, респираторное и/или воспалительное заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из астмы, ревматоидного артрита, psoriasis и хронической обструктивной болезни легких.

27. Способ по любому из пп. 1-26, отличающийся тем, что каждый из модулятора CRAC и кортикостериоида вводят в количестве от примерно
- (i) 0,01 мг до примерно 1000 мг;
 - (ii) 0,01 мг до примерно 500 мг;
 - 5 (iii) 0,01 мг до примерно 250 мг; или
 - (iv) 0,01 мг до примерно 100 мг.
28. Способ по любому из пп. 1-27, отличающийся тем, что
- (a) модулятор CRAC вводят в количестве от примерно
 - (i) 0,01 мг до примерно 1000 мг;
 - 10 (ii) 10 мг до примерно 500 мг;
 - (iii) 50 мг до примерно 250 мг; или
 - (ii) 50 мг до примерно 100 мг; и
 - (b) кортикостериоид вводят в количестве от примерно 0,01 мг до примерно 100 мг.
- 15 29. Способ по любому из пп. 1-28, отличающийся тем, что
- (a) модулятор CRAC вводят в количестве от примерно 10 мг до примерно 500 мг; и
 - (b) кортикостериоид вводят в количестве от примерно 0,01 мг до примерно 100 мг.
- 20 30. Способ по любому из пп. 1-29, отличающийся тем, что модулятор CRAC и кортикостериоид вводят в соотношении от примерно 1:100 до примерно 100:1 по массе.
31. Фармацевтическая композиция, содержащая (i) модулятор CRAC, (ii) кортикостериоид и (iii) необязательно, фармацевтически приемлемый носитель, скользящее вещество, разбавитель или вспомогательное вещество.
- 25 32. Фармацевтическая композиция по п. 31, отличающаяся тем, что модулятор CRAC представляет собой

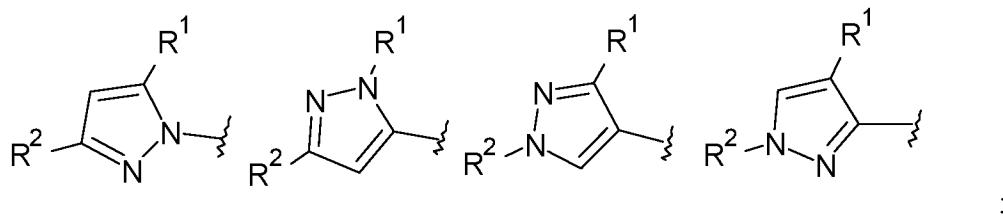
(i) соединение формулы (I)



(I)

или его таутомер, N-оксид, фармацевтически приемлемый сложный эфир или
5 фармацевтически приемлемую соль, где

кольцо Ну представляет собой



кольцо Ну необязательно замещено посредством R¹¹;

R¹ и R² являются одинаковыми или разными, и выбраны из CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃,
10 замещенного или незамещенного C₍₃₋₅₎циклоалкила, CH₂-OR^a, CH₂-NR^aR^b и COOH;

Кольцо Ar представляет собой:



T, U, V и W являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из CR^a и N;

Z¹, Z² и Z³ являются одинаковыми или разными и выбраны из CR^a, CR^aR^b, O, S и -
15 NR^a, при условии, что по меньшей мере один из Z¹, Z² и Z³ представляет собой O, S или -
NR^a;

L₁ и L₂ вместе представляют собой -NH-C(=X)-, -NH-S(=O)_q-, -C(=X)NH-, -NH-
CR'R''- или -S(=O)_qNH-;

A отсутствует или выбран из -(CR'R'')-, O, S(=O)_q, C(=X) и -NR^a;

R' и R'' в каждом случае являются одинаковыми или разными и выбраны из водорода, гидрокси, циано, галогена, -OR^a, -COOR^a, -S(=O)_q-R^a, -NR^aR^b, -C(=X)-R^a, замещенной или незамещенной C₍₁₋₆₎алкильной группы, замещенного или незамещенного C₍₁₋₆₎алкенила, замещенного или незамещенного C₍₁₋₆₎алкинила и замещенного или незамещенного C₍₃₋₅₎циклоалкила, или R' и R'' совместно с общим атомом, к которому они присоединены, могут быть соединены с образованием насыщенного 3-6-членного карбоциклического кольца; которое может необязательно включать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или разными и выбраны из O, NR^a и S;

R''' выбран из водорода, гидрокси, циано, галогена, -OR^a, -COOR^a, -S(=O)_q-R^a, -NR^aR^b, -C(=X)-R^a, замещенной или незамещенной C₍₁₋₆₎алкильной группы, замещенного или незамещенного C₍₁₋₆₎алкенила, замещенного или незамещенного C₍₁₋₆₎алкинила и замещенного или незамещенного C₍₃₋₅₎циклоалкила,

в каждом случае X независимо выбран из O, S и -NR^a

Су выбран из замещенной или незамещенной циклоалкильной группы, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

R^a и R^b в каждом случае являются одинаковыми или разными и выбраны из водорода, нитро, гидрокси, циано, галогена, -OR^c, -S(=O)_q-R^c, -C(=Y)-R^c, -CR^cR^d-C(=Y)-R^c, -CR^cR^d-Y-CR^cR^d-, -C(=Y)-NR^cR^d-, -NRR^d-C(=Y)-NR^cR^d-, -S(=O)_q-NR^cR^d-, -NR^cR^d-S(=O)_q-NR^cR^d-, -NR^cR^d-NR^cR^d-, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, необязательно замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилакила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного гетероцикликострукции, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного гетероарилалкила, или когда R^a и R^b непосредственно связаны с одним и тем же атомом, они могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может необязательно включать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или разными и выбраны из O, NR^c и S;

R^c и R^d в каждом случае могут быть одинаковыми или разными и выбраны из водорода, нитро, гидрокси, циано, галогена, замещенного или незамещенного алкила,

замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенной или незамещенной гетероциклической группы, замещенного или незамещенного гетероцикликалкила, или когда два заместителя R^c и/или R^d непосредственно связаны с одним и тем же атомом, они могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может необязательно включать один или более гетероатомов, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из O, NH и S;

10 в каждом случае Y независимо выбран из O, S и -NR^a; и

q в каждом случае независимо составляет 0, 1 или 2; или

(ii)

CM2489;

CM4620;

15 N-(5-(6-хлор-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пиразин-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамид;

N-[4-[3,5-Бис(трифторометил)-1H-пиразол-1-ил]фенил]-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамид (YM-58483);

20 2,6-дифтор-N-{5-[4-метил-1-(5-метил-тиазол-2-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-пиридин-3-ил]-пиразин-2-ил}-бензамид (RO2959);

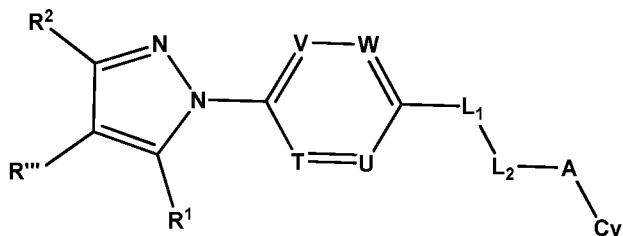
2,6-дифтор-N-(1-(4-гидрокси-2-(трифторометил)бензил)-1H-пиразол-3-ил)бензамид (GSK-7975A);

2,6-дифтор-N-(1-(2-феноксибензил)-1H-пиразол-3-ил)бензамид (GSK5503A);

N-(2',5'-диметокси[1,1'-бифенил]-4-ил)-3-фтор-4-пиридинкарбоксамид (Synta 66);

25 или его фармацевтически приемлемую соль.

33. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-32, отличающаяся тем, что модулятор CRAC представляет собой соединение формулы (IA)



или его таутомер, N-оксид, фармацевтически приемлемый сложный эфир или фармацевтически приемлемую соль, где

как R¹, так и R² представляют собой циклопропил, или один из R¹ и R² представляет собой CF₃, а другой представляет собой циклопропил;

5 T представляет собой CF или N, и U, V, W независимо представляют собой CH, CF или N;

L₁ и L₂ совместно представляют собой -NH-C(=X)-, -NH-S(=O)_q-, -C(=X)NH-, или -S(=O)_qNH- или -NH-CR'R''-;

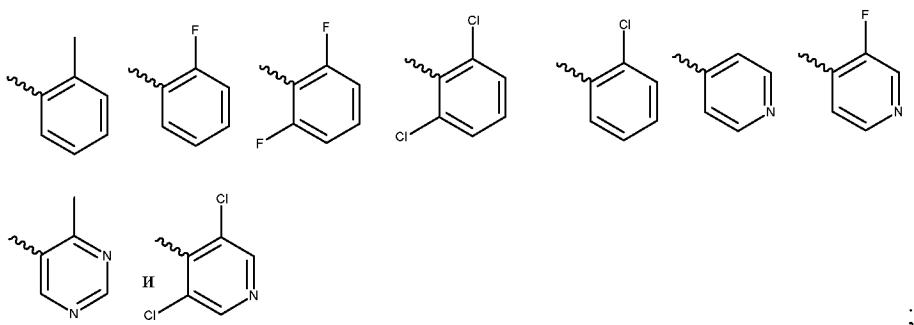
A отсутствует или выбран из -(CR'R'')- и -NR^a;

10 R' и R'' в каждом случае являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из водорода или замещенной или незамещенной C₍₁₋₆₎ алкильной группы, или R' и R'' могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-6-членного кольца, которое может необязательно включать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или разными и выбраны из O, NR^a
15 и S;

R''' выбран из водорода или галогена;

в каждом случае X независимо выбран из O, S и -NR^a;

Су выбран из



20 R^a в каждом случае выбран из водорода, нитро, гидрокси, циано, галогена, -OR^c, -S(=O)_q-R^c, -NR^cR^d, -C(=Y)-R^c, -CR^cR^d-C(=Y)-R^c, -CR^cR^d-Y-CR^cR^d-, -C(=Y)-NR^cR^d-, -NRR^d-C(=Y)-NR^cR^d-, -S(=O)_q-NR^cR^d-, -NR^cR^d-S(=O)_q-NR^cR^d-, -NR^cR^d-NR^cR^d-, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилакрила, замещенного или незамещенного циклоалкенила,

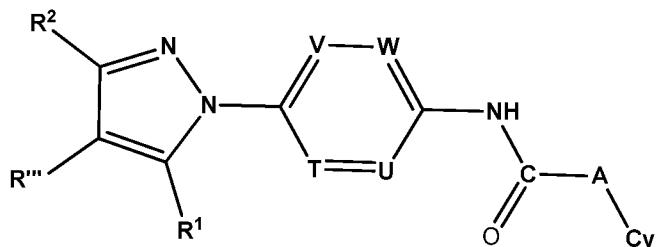
замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного гетероцикликалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного гетероарилалкила;

5 R^c и R^d в каждом случае могут быть одинаковыми или разными и независимо выбраны из водорода, нитро, гидрокси, циано, галогена, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенной или незамещенной гетероциклической группы, замещенного или незамещенного гетероцикликалкила, или когда два заместителя R^c и/или R^d непосредственно связаны с одним и тем же атомом, они могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может необязательно включать один или более гетероатомов, которые являются одинаковыми или 10 разными и выбраны из O, NH и S;

15 в каждом случае Y независимо выбран из O, S и -NR^a; и

q в каждом случае независимо составляет 0, 1 или 2.

34. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-33, отличающаяся тем, что модулятор CRAC представляет собой соединение формулы (IB)



20

(IB)

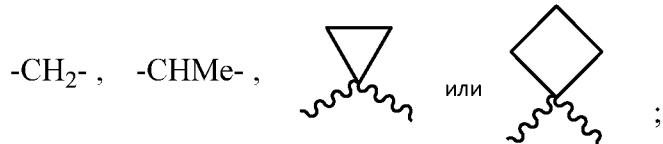
или его таутомер, N-оксид, фармацевтически приемлемый сложный эфир или фармацевтически приемлемую соль, где

25 как R^1 , так и R^2 представляют собой циклопропил, или один из R^1 и R^2 представляет собой CF₃, а другой представляет собой циклопропил;

R''' выбран из водорода, гидрокси, циано, галогена, -OR^a, -COOR^a, -S(=O)_q-R^a, -NR^aR^b, -C(=X)-R^a, замещенной или незамещенной C₍₁₋₆₎алкильной группы, замещенного

или незамещенного $C_{(1-6)}$ алкенила, замещенного или незамещенного $C_{(1-6)}$ алкинила и замещенного или незамещенного $C_{(3-5)}$ циклоалкила;

T, U, V и W являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из CR^a и N;



А отсутствует или выбран из

- 5 Су представляет собой бициклическое кольцо, выбранное из замещенной или незамещенной циклоалкильной группы, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

R^a и R^b в каждом случае являются одинаковыми или разными и выбраны из водорода, нитро, гидрокси, циано, галогена, $-OR^c$, $-S(=O)_q-R^c$, $-NR^cR^d$, $-C(=Y)-R^c$, $-CR^cR^d$, $C(=Y)-R^c$, $-CR^cR^d-Y-CR^cR^d$, $-C(=Y)-NR^cR^d$, $-NRR^d-C(=Y)-NR^cR^d$, $-S(=O)_q-NR^cR^d$, $-NR^cR^d-S(=O)_q-NR^cR^d$, $-NR^cR^d-NR^cR^d$, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилакила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного гетероарилалкила, или когда R^a и R^b непосредственно связаны с одним и тем же атомом, они могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может необязательно включать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или разными и выбраны из O, NR^c и S;

R^c и R^d в каждом случае могут быть одинаковыми или разными и независимо выбраны из водорода, нитро, гидрокси, циано, галогена, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенной или незамещенной гетероциклической группы, замещенного или незамещенного гетероциклилалкила, или когда два заместителя R^c и/или R^d непосредственно связаны с одним и тем же атомом, они могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может

необязательно включать один или более гетероатомов, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из O, NH и S;

в каждом случае X независимо выбран из O, S и -NR^a;

в каждом случае Y независимо выбран из O, S и -NR^a; и

5 q в каждом случае независимо составляет 0, 1 или 2.

35. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-34, отличающаяся тем, что модулятор CRAC выбран из

N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамида

10 *N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-4-метилтиазол-5-карбоксамида

N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2,4-диметилтиазол-5-карбоксамида

N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-5-метилизоксазол-4-карбоксамида

15 *N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-3,5-диметилизоксазол-4-карбоксамида

N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]бензамида

N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-метилбензамида

N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2,6-дифторбензамида

20 *N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2,3-дифторбензамида

N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-3-(метилсульфонил)бензамида

N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-4-(метилсульфонил)бензамида

2-хлор-*N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-5-(метилтио)бензамида

2-хлор-*N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-5-

25 (метилсульфонил)бензамида

N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]никотинамида гидрохлорида

- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]изоникотинамида гидрохлорида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-3-фторизоникотинамида
- 3,5-дихлор-*N*-(4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил)изоникотинамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-4-метилпиримидин-5-
- 5 карбоксамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-фенилацетамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-(4-фторфенил)ацетамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-1-
- фенилциклопропанкарбоксамида
- 10 *N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-(пиридин-3-ил)ацетамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-(пиридин-4-ил)ацетамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-(пiperазин-1-ил)ацетамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-морфолиноацетамида
- 15 *N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]бензолсульфонамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]-4-метилтиазол-5-карбоксамида
- 20 *N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]-3,5-диметилизоксазол-4-карбоксамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]-2метил бензамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]-2,3-дифторбензамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]-2,6-дифторбензамида
- 25 *N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]никотинамида

- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]изоникотинамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]-4-метилпиримидин-5-карбоксамида
- 5 *N*-[4-(4-хлор-3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамида
- 10 *N*-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамида
- 15 *N*-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-2,4-диметилтиазол-5-карбоксамида
- 20 *N*-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-2,4-диметилизоксазол-4-карбоксамида
- 25 6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-*N*-*o*-толилникотинамида
- N*-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-2-фторбензамида
- N*-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-2,3-дифторбензамида
- N*-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-2,6-дифторбензамида
- N*-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]никотинамида
- дигидрохлорида
- 20 *N*-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]изоникотинамида
- N*-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-3-фторизоникотинамида
- 3,5-дихлор-*N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}изоникотинамида
- 25 3,5-дихлор-*N*-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]изоникотинамида
- N*-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-4-метилпиримидин-5-карбоксамида

- N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамида
- N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-4-метилтиазол-5-карбоксамида
- 5 N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-N,4-диметилтиазол-5-карбоксамида
- N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-2,4-диметилтиазол-5-карбоксамида
- 10 N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-5-метилизоксазол-4-карбоксамида
- N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-3,5-диметилизоксазол-4-карбоксамида
- N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-1-метил-1H-имидацол-2-карбоксамида
- 15 N-{4-[3-циклогексил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-4-метил-1H-имидацол-5-карбоксамида
- N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-2-метилбензамиды
- 20 N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-2,3-дифторбензамиды
- N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-2,6-дифторбензамиды
- N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-3-(метилсульфонил) бензамиды
- 25 2-хлор-N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-5-(метилтио) бензамиды
- 2-хлор-N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}-5-(метилсульфонил)бензамиды

N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}пиридин-4-карбоксамида гидрохлорида

N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-3-фторизоникотинамида

5 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-4-метилпиrimидин-5-карбоксамида

N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-2,4-диметилпиrimидин-5-карбоксамида

10 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-2-(4-фторфенил)ацетамида

N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-2-(пиридин-2-ил)ацетамида

N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-2-(пиридин-3-ил)ацетамида

15 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-2-(пиридин-4-ил)ацетамида

4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-*N*-[(4-метилтиазол-5-ил)метил]анилина

20 1-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-3-(4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-ил)мочевины

1-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-3-(4-метилтиазол-5-ил)мочевины

1-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-3-(4-метилпиrimидин-5-ил)мочевины

25 4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-*N*-(4-метилтиазол-5-ил)бензамида

4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-*N*-(2,6-дифторфенил)бензамида

- N*-{4-[4-хлор-5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-4-метилтиазол-5-карбоксамида
- N*-{4-[4-хлор-5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-2-(пиридин-2-ил)ацетамида
- 5 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамида
- N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-4-метилтиазол-5-карбоксамида
- 10 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-5-метилизоксазол-4-карбоксамида
- N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-3,5-диметилизоксазол-4-карбоксамида
- N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-2-метилбензамида
- 15 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-2,3-дифторбензамида
- N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-2,6-дифторбензамида
- 20 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}никотинамида
- N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}изоникотинамида
- N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-3-фторизоникотинамида
- 25 3,5-дихлор-*N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}изоникотинамида
- N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-4-метилпиrimидин-5-карбоксамида

- N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-*N*,4-диметилпиримидин-5-карбоксамида
- N*-{4-[4-хлор-5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамида
- 5 *N*-{4-[4-хлор-5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-2-(пиридин-2-ил)ацетамида
- 10 1-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-3-(4-метилпиримидин-5-ил)мочевины
- 10 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]3-фторфенил}-2,6-дихлор бензамида
- 15 4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-*N*-(2,3-дифторфенил)-3-фторбензамида
- 15 4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-*N*-(2,6-дифторфенил)-3-фторбензамида
- 15 *N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамида
- 20 *N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-4-метилтиазол-5-карбоксамида
- 20 *N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-3,5-диметилизоксазол-4-карбоксамида
- 25 *N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-метилбензамида
- 25 2-хлор-*N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}бензамида
- 25 *N*-(6-(5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-2-фторбензамида
- 25 *N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2,3-дифторбензамида

- N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2,6-дифторбензамида
- N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}никотинамида
- 5 *N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-3-метилникотинамида
- N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}никотинамида
- 10 *N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}метилникотинамида
- N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}изоникотинамида
- N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-3-фторизоникотинамида
- 15 3,5-дихлор-*N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}изоникотинамида
- N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-4-метилпиримидин-5-карбоксамида
- 20 *N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-(пиридин-2-ил)ацетамида
- N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-(пиридин-4-ил)ацетамида
- N*-{4-[4-хлор-5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-4-метилпиримидин-5-карбоксамида
- 25 1-{6-[3-циклогексил-5-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-3-(4-метилтиазол-5-ил)мочевины
- 6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-*N*-(2,3-дифторфенил)никотинамида

- 6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-*N*-(2,6-дифторфенил)никотинамида
- N*-{6-[4-хлор-5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-4-метилтиазол-5-карбоксамида
- 5 *N*-{2-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиrimидин-5-ил}-2,6-дифторбензамида
- 10 *N*-{4-[5-(фторметил)-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-4-метилтиазол-5-карбоксамида
- 15 *N*-{4-[5-(дифторметил)-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-4-метилтиазол-3-карбоксамида
- 20 *N*-(2-хлор-6-фторфенил)-4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторбензамида
- 25 *N*-{2-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиrimидин-5-ил}-4-метилтиазол-5-карбоксамида
- 30 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3,5-дифторфенил}-4-метилпиrimидин-5-карбоксамида
- 35 {4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-1-фенилцикlobutanкарбоксамида
- 40 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-4-метилоксазол-5-карбоксамида
- 45 *N*-{2-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиrimидин-5-ил}-4-метилпиrimидин-5-карбоксамида
- 50 4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фтор-*N*-(4-метилпиrimидин-5-ил) бензамида и
- 55 *N*-{4-[3-циклогексил-5-(дифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-2,6-дифторбензамида;

- N-[4-{4-[5-циклогексил-3-(дифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-2,6-дифторбензамида
- 5 N-[4-(3,5-дициклогексил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксамида
- 10 N-[4-(3,5-дициклогексил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-карбоксамида
- 15 N-[4-(3,5-дициклогексил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]хинолин-6-карбоксамида
2-(1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-N-[4-(3,5-дициклогексил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]ацетамида
- 20 2-(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-N-[4-(3,5-дициклогексил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]ацетамида
- 25 N-[4-(3,5-дициклогексил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-2-(хинолин-6-ил)ацетамида:
N-[4-(3,5-дициклогексил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-2-(хинолин-6-ил)ацетамида
гидрохлорида
- 30 2-(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-N-(4-(3,5-дициклогексил-1Н-пиразол-1-ил)-3-фторфенил)ацетамида
- 35 N-[4-(3,5-дициклогексил-1Н-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]-2-(хинолин-6-ил)ацетамида гидрохлорида
- N-[6-(3,5-дициклогексил-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]хинолин-6-карбоксамида
- N-[6-(3,5-дициклогексил-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]хинолин-6-карбоксамида
- 2-(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-N-[6-(3,5-дициклогексил-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]ацетамида
- N-[6-(3,5-дициклогексил-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-2-(хинолин-6-ил)ацетамиддигидрохлорида
- N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}хинолин-6-карбоксамида гидрохлорида
- N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}хинолин-6-карбоксамида

- 2-(1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}ацетамида
- 2-(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}ацетамида
- 5 2-(2Н-бензо[d][1,2,3]триазол-2-ил)-N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}ацетамида
- 2-(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}ацетамида
- 10 (S)-2-(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}пропанамида
- 2-(6-амино-9Н-пуурин-9-ил)-N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}ацетамида
- 15 N-(4-(5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)фенил)-2-(1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3-дигидро-1Н-пуурин-7(6Н)-ил)ацетамида гидрохлорида
- N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}-2-(хинолин-6-ил)ацетамида гидрохлорида
- 20 N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}-2-(хинолин-6-ил)пропанамида гидрохлорида
- N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-карбоксамида
- 2-(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}ацетамида
- 25 N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоксамида
- 2-(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}ацетамида
- 30 2-(2Н-бензо[d][1,2,3]триазол-2-ил)-N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}ацетамида
- N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-(хинолин-6-ил)ацетамида гидрохлорида
- 2-(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-N-{6-[4-хлор-5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}ацетамида

4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-фтор-N-(хинолин-6-илметил) бензамида гидрохлорида и

1-[4-(3,5-дициклопропил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-3-(хинолин-6-ил)мочевины; и их фармацевтически приемлемых солей.

5 36. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-35, отличающаяся тем, что модулятор CRAC выбран из

CM2489;

CM4620;

N-(5-(6-хлор-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пиразин-2-ил)-2-фтор-6-

10 метилбензамида;

N-[4-[3,5-Бис(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил]-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамида (YM-58483);

2,6-дифтор-N-{5-[4-метил-1-(5-метил-тиазол-2-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-пиридин-3-ил]-пиразин-2-ил}-бензамида (RO2959);

15 2,6-дифтор-N-(1-(4-гидрокси-2-(трифторметил)бензил)-1Н-пиразол-3-ил)бензамида (GSK-7975A);

2,6-дифтор-N-(1-(2-феноксибензил)-1Н-пиразол-3-ил)бензамида (GSK5503A);

N-(2',5'-диметокси[1,1'-бифенил]-4-ил)-3-фтор-4-пиридинкарбоксамида (Synta 66);

N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-

20 метилбензамида;

N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-3-фторизоникотинамида;

и их фармацевтически приемлемых солей.

37. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-36, отличающаяся тем, что модулятор CRAC выбран из

N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-метилбензамида;

N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-3-фторизоникотинамида;

30 и их фармацевтически приемлемых солей.

38. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-37, отличающаяся тем, что кортикостероид выбран из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, преднизолона, метилпреднизолона, преднизона, гидрокортизона, флутиказона, триамцинолона, будесонида или кортизона, преднизолона, метилпреднизолона,

нафлокорта, дефлазакорта, галопредона ацетата, будесонида, беклометазона дипропионата, гидрокортизона, триамцинолона ацетонида, флуоцинолона ацетонида, флуоцинонида, клокортолона пивалата, метилпреднизолона ацепоната, дексаметазона пальмитата, типредана, гидрокортизона ацепоната, предникарбата, алклометазона дипропионата, 5 галометазона, метилпреднизолона сулептаната, мометазона, мометазона фуроата, мометазона фуроата моногидрата, римексолона, преднизолона фарнезилата, циклезонида, депродона пропионата, флутиказона пропионата, галобетазола пропионата, лотепреднола этабоната, бетаметазона бутират пропионата, флунизолида, преднизона, дексаметазона фосфата натрия, триамцинолона, бетаметазона 17-валерата, бетаметазона, бетаметазона 10 дипропионата, гидрокортизона ацетата, гидрокортизона натрия сукцинат, преднизолона фосфата натрия, гидрокортизона пробутата и их фармацевтически приемлемых солей.

39. Фармацевтическая композиция по п. 38, отличающаяся тем, что кортикостероид выбран из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, преднизолона, метилпреднизолона, преднизона, гидрокортизона, флутиказона, мометазона, 15 мометазона фуроата, мометазона фуроата моногидрата, триамцинолона, будесонида, кортизона и их фармацевтически приемлемых солей.

40. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 38-39, отличающаяся тем, что кортикостероид выбран из дексаметазона, флутиказона и их фармацевтически приемлемых солей.

20 41. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-40, отличающаяся тем, что модулятор CRAC представляет собой N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-метилбензамид, и кортикостероид представляет собой дексаметазон.

42. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-40, отличающаяся тем, 25 что модулятор CRAC представляет собой N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-метилбензамид, и кортикостероид представляет собой флутиказон.

43. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-40, отличающаяся тем, что модулятор CRAC представляет собой N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-метилбензамид, и кортикостероид представляет собой мометазон, мометазона фуроат или мометазона фуроат моногидрат.

44. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-42, отличающаяся тем, что композиция содержит примерно

- (i) от 0,01 мг до примерно 1000 мг;
- (ii) от 0,01 мг до примерно 500 мг;
- (iii) от 0,01 мг до примерно 250 мг; или
- (iv) от 0,01 мг до примерно 100 мг

5 каждого из модулятора CRAC и кортикоэстериоида.

45. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-44, отличающаяся тем, что композиция содержит примерно

- (a)
 - (i) от 0,01 мг до примерно 1000 мг;
 - (ii) от 10 мг до примерно 500 мг;
 - (iii) от 50 мг до примерно 250 мг; или
 - (iv) от 50 мг до примерно 100 мг;

модулятора CRAC; и

- (b) от примерно 0,01 мг до примерно 100 мг кортикоэстериоида.

15 46. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-45, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит от примерно 10 мг до примерно 500 мг модулятора CRAC; и от примерно 0,01 мг до примерно 100 мг кортикоэстериоида.

47. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-46 для применения в способе лечения аутоиммунного, респираторного и/или воспалительного заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из астмы, хронической обструктивной болезни легких, ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника, гломерулонефрита, нейровоспалительных заболеваний, рассеянного склероза,uveита, псориаза, артрита, васкулита, дерматита, остеоартрита, воспалительного заболевания мышц, аллергического ринита, вагинита, интерстициального цистита, склеродермии, остеопороза, экземы, отторжения трансплантата после аллогенной или ксеногенной трансплантации (органа, костного мозга, стволовых клеток и других клеток и тканей), реакции «трансплантат против хозяина», системной красной волчанки, воспалительного заболевания, диабета I типа, легочного фиброза, дерматомиозита, синдрома Шегрена,

тиреоидита (например, тиреоидита Хашимото и аутоиммунного тиреоидита), миастении гравис, аутоиммунной гемолитической анемии, кистозного фиброза, идиопатического фиброза легких (IPF), хронического рецидивирующего гепатита, первичного билиарного цирроза, аллергического конъюнктивита и атопического дерматита и их комбинаций.

5 48. Применение фармацевтической композиции по любому из пп. 31-46 для получения лекарственного средства для лечения аутоиммунного, респираторного или воспалительного заболевания или состояния, выбранного из астмы, хронической обструктивной болезни легких, ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника, гломерулонефрита, нейровоспалительных заболеваний, рассеянного склероза, 10 увеита, псориаза, артрита, васкулита, дерматита, остеоартрита, воспалительного заболевания мышц, аллергического ринита, вагинита, интерстициального цистита, склеродермии, остеопороза, экземы, отторжения трансплантата после аллогенной или ксеногенной трансплантации (органа, костного мозга, стволовых клеток и других клеток и тканей), реакции «трансплантат против хозяина», системной красной волчанки, 15 воспалительного заболевания, диабета I типа, легочного фиброза, дерматомиозита, синдрома Шегрена, тиреоидита (например, тиреоидита Хашимото и аутоиммунного тиреоидита), миастении гравис, аутоиммунной гемолитической анемии, кистозного фиброза, идиопатического фиброза легких (IPF), хронического рецидивирующего гепатита, первичного билиарного цирроза, аллергического конъюнктивита и атопического дерматита 20 и их комбинаций.

49. Набор для лечения аутоиммунного, респираторного или воспалительного заболевания или состояния, где указанный набор содержит:

(i) модулятор CRAC и (ii) кортикостероид в одной фармацевтической композиции или в отдельных фармацевтических композициях,

25 (ii) необязательно, инструкции по лечению аутоиммунного, респираторного или воспалительного заболевания или состояния с помощью модулятора CRAC и кортикостероида; и

 (iii) необязательно, емкость для размещения фармацевтической композиции или фармацевтических композиций.

30 50. Набор по п. 49, отличающийся тем, что модулятор и кортикостероид предназначены для применения для лечения аутоиммунного, респираторного или воспалительного заболевания или состояния, выбранного из астмы, хронической

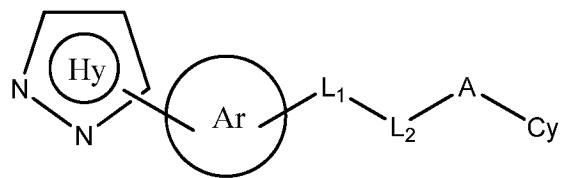
обструктивной болезни легких, ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника, гломерулонефрита, нейровоспалительных заболеваний, рассеянного склероза,uveита, псориаза, артрита, васкулита, дерматита, остеоартрита, воспалительного заболевания мышц, аллергического ринита, вагинита, интерстициального цистита,
5 склеродермии, остеопороза, экземы, отторжения трансплантата после аллогенной или ксеногенной трансплантации (органа, костного мозга, стволовых клеток и других клеток и тканей), реакции «трансплантат против хозяина», системной красной волчанки, воспалительного заболевания, диабета I типа, легочного фиброза, дерматомиозита,
10 синдрома Шегрена, тиреоидита (например, тиреоидита Хашимото и аутоиммунного тиреоидита), миастении гравис, аутоиммунной гемолитической анемии, кистозного фиброза, идиопатического фиброза легких (IPF), хронического рецидивирующего гепатита, первичного билиарного цирроза, аллергического конъюнктивита и атопического дерматита.

51. Набор по любому из пп. 49 или 50, отличающийся тем, что кортикостероид
15 выбран из группы, состоящей из дексаметазона, бетаметазона, преднизолона, метилпреднизолона, преднизона, гидрокортизона, флутиказона, триамцинолона, будесонида или кортизона, преднизолона, метилпреднизолона, нафлокорта, дефлазакорта, галопредона ацетата, будесонида, беклометазона дипропионата, гидрокортизона, 20 триамцинолона ацетонида, флюоцинолона ацетонида, флюоцинонида, клокортолона пивалата, метилпреднизолона ацепоната, дексаметазона пальмитата, типредана, гидрокортизона ацепоната, предникарбата, алклометазона дипропионата, галометазона, метилпреднизолона сулептаната, мометазона, мометазона фуроата, мометазона фуроата моногидрата, римексолона, преднизолона фарнезилата, циклезонида, депродона пропионата, флутиказона пропионата, галобетазола пропионата, лотепреднола этабоната, 25 бетаметазона бутирата пропионата, флунизолида, преднизона, дексаметазона фосфата натрия, триамцинолона, бетаметазона 17-валерата, бетаметазона, бетаметазона дипропионата, гидрокортизона ацетата, гидрокортизона натрия сукцинат, преднизолона фосфата натрия, гидрокортизона пробутата и их фармацевтически приемлемых солей.

52. Набор по п. 51, отличающийся тем, что кортикостероид выбран из группы, 30 состоящей из дексаметазона, бетаметазона, преднизолона, метилпреднизолона, преднизона, гидрокортизона, флутиказона, мометазона, мометазона фуроата, мометазона фуроата моногидрата, триамцинолона, будесонида, кортизона и их фармацевтически приемлемых солей.

53. Набор по любому из пп. 49-52, отличающийся тем, что модулятор CRAC
35 представляет собой

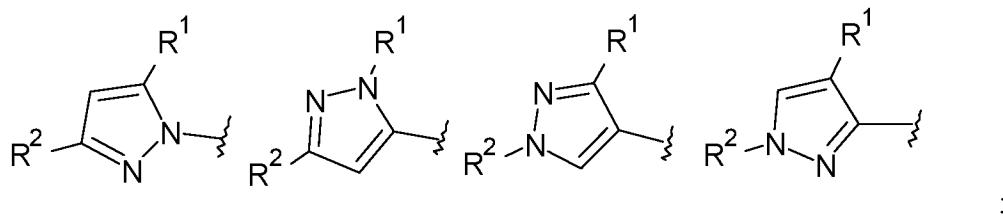
(i) соединение формулы (I)



(I)

или его таутомер, N-оксид, фармацевтически приемлемый сложный эфир или
5 фармацевтически приемлемую соль, где

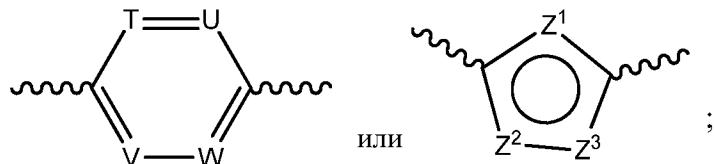
кольцо Ну представляет собой



кольцо Ну необязательно замещено посредством R¹¹;

R¹ и R² являются одинаковыми или разными, и выбраны из CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃,
10 замещенного или незамещенного C₍₃₋₅₎циклоалкила, CH₂-OR^a, CH₂-NR^aR^b и COOH;

кольцо Ar представляет собой:



T, U, V и W являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из CR^a и N;

Z¹, Z² и Z³ являются одинаковыми или разными и выбраны из CR^a, CR^aR^b, O, S и -
15 NR^a, при условии, что по меньшей мере один из Z¹, Z² и Z³ представляет собой O, S или -
NR^a;

L₁ и L₂ вместе представляют собой -NH-C(=X)-, -NH-S(=O)_q-, -C(=X)NH-, -NH-
CR'R''- или -S(=O)_qNH-;

A отсутствует или выбран из -(CR'R'')-, O, S(=O)_q, C(=X) и -NR^a;

R' и R'' в каждом случае являются одинаковыми или разными и выбраны из водорода, гидрокси, циано, галогена, -OR^a, -COOR^a, -S(=O)_q-R^a, -NR^aR^b, -C(=X)-R^a, замещенной или незамещенной C₍₁₋₆₎алкильной группы, замещенного или незамещенного C₍₁₋₆₎алкенила, замещенного или незамещенного C₍₁₋₆₎алкинила и замещенного или незамещенного C₍₃₋₅₎циклоалкила, или R' и R'' совместно с общим атомом, к которому они присоединены, могут быть соединены с образованием насыщенного 3-6-членного карбоциклического кольца; которое может необязательно включать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или разными и выбраны из O, NR^a и S;

R''' выбран из водорода, гидрокси, циано, галогена, $-OR^a$, $-COOR^a$, $-S(=O)_qR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(=X)R^a$, замещенной или незамещенной $C_{(1-6)}$ алкильной группы, замещенного или незамещенного $C_{(1-6)}$ алкенила, замещенного или незамещенного $C_{(1-6)}$ алкинила и замещенного или незамещенного $C_{(3-5)}$ циклоалкила,

в каждом случае X независимо выбран из O, S и -NR^a;

Су выбран из замещенной или незамещенной циклоалкильной группы, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

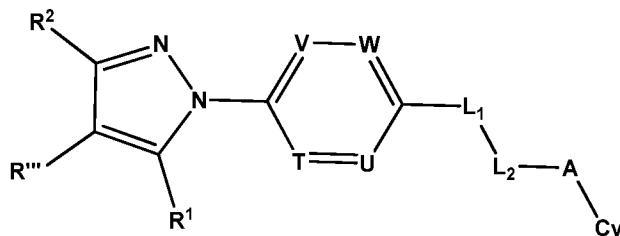
R^a и R^b в каждом случае являются одинаковыми или разными и выбраны из водорода, нитро, гидрокси, циано, галогена, $-OR^c$, $-S(=O)q-R^c$, $-C(=Y)-R^c$, $-CR^cR^d-C(=Y)-R^c$, $-CR^cR^d-Y-CR^cR^d$, $-C(=Y)-NR^cR^d$, $-NRR^d-C(=Y)-NR^cR^d$, $-S(=O)q-NR^cR^d$, $-NR^cR^d-S(=O)q-NR^cR^d$, $-NR^cR^d-NR^cR^d$, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, необязательно замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилакрила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного гетероциклика, замещенного или незамещенного гетероциклического алкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероарилалкила, или когда R^a и R^b непосредственно связаны с одним и тем же атомом, они могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может необязательно включать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или разными и выбраны из O , NR^c и S ;

R^c и R^d в каждом случае могут быть одинаковыми или разными и выбраны из водорода, нитро, гидрокси, циано, галогена, замещенного или незамещенного алкила,

замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенной или незамещенной гетероциклической группы, замещенного или незамещенного гетероцикликлалкила, или когда два заместителя R^c и/или R^d непосредственно связаны с одним и тем же атомом, они могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может необязательно включать один или более гетероатомов, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из O, NH и S;

10 в каждом случае Y независимо выбран из O, S и -NR^a; и
q в каждом случае независимо составляет 0, 1 или 2; или
(ii)
CM2489,
CM4620,
15 N-(5-(6-хлор-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пиразин-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамид;
N-[4-[3,5-Бис(трифторометил)-1H-пиразол-1-ил]фенил]-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамид (YM-58483),
2,6-дифтор-N-{5-[4-метил-1-(5-метил-тиазол-2-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-пиридин-3-ил]-пиразин-2-ил}-бензамид (RO2959),
20 2,6-дифтор-N-(1-(4-гидрокси-2-(трифторометил)бензил)-1H-пиразол-3-ил)бензамид (GSK-7975A),
2,6-дифтор-N-(1-(2-феноксибензил)-1H-пиразол-3-ил)бензамид (GSK5503A);
N-(2',5'-диметокси[1,1'-бифенил]-4-ил)-3-фтор-4-пиридинкарбоксамид (Synta 66),
25 или его фармацевтически приемлемую соль.

54. Набор по любому из пп. 49-53, отличающийся тем, что модулятор CRAC представляет собой соединение формулы (IA)



или его таутомер, N-оксид, фармацевтически приемлемый сложный эфир или фармацевтически приемлемую соль, где

как R¹, так и R² представляют собой циклопропил, или один из R¹ и R² представляет собой CF₃, а другой представляет собой циклопропил;

5 T представляет собой CF или N, и U, V, W независимо представляют собой CH, CF или N;

L₁ и L₂ совместно представляют собой -NH-C(=X)-, -NH-S(=O)_q-, -C(=X)NH-, или -S(=O)_qNH- или -NH-CR'R''-;

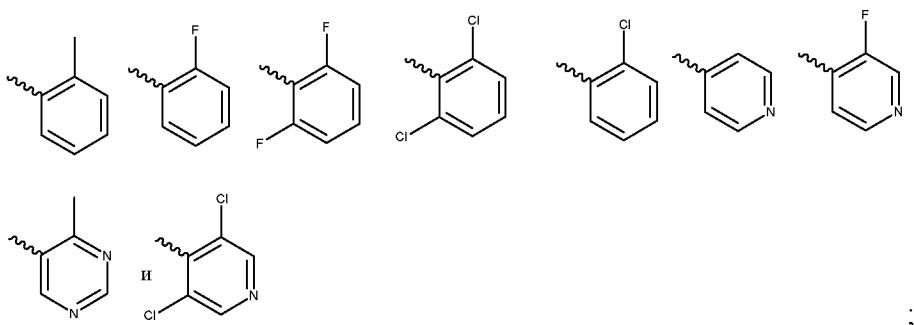
A отсутствует или выбран из -(CR'R'')- и -NR^a;

10 R' и R'' в каждом случае являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из водорода или замещенной или незамещенной C₍₁₋₆₎ алкильной группы, или R' и R'' могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-6-членного кольца, которое может необязательно включать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или разными и выбраны из O, NR^a
15 и S;

R''' выбран из водорода или галогена;

в каждом случае X независимо выбран из O, S и -NR^a;

Су выбран из



20 R^a в каждом случае выбран из водорода, нитро, гидрокси, циано, галогена, -OR^c, -S(=O)_q-R^c, -NR^cR^d, -C(=Y)-R^c, -CR^cR^d-C(=Y)-R^c, -CR^cR^d-Y-CR^cR^d-, -C(=Y)-NR^cR^d-, -NRR^d-C(=Y)-NR^cR^d-, -S(=O)_q-NR^cR^d-, -NR^cR^d-S(=O)_q-NR^cR^d-, -NR^cR^d-NR^cR^d-, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилакрила, замещенного или незамещенного циклоалкенила,

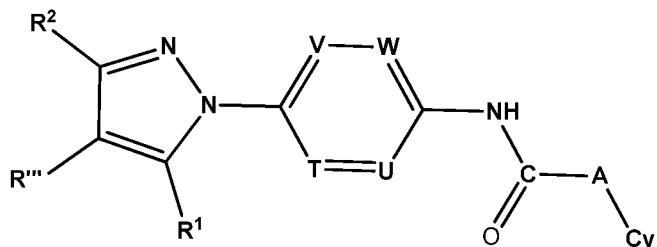
замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного гетероцикликалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного гетероарилалкила;

5 R^c и R^d в каждом случае могут быть одинаковыми или разными и независимо выбраны из водорода, нитро, гидрокси, циано, галогена, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенной или незамещенной гетероциклической группы, замещенного или незамещенного гетероцикликалкила, или когда два заместителя R^c и/или R^d непосредственно связаны с одним и тем же атомом, они могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может необязательно включать один или более гетероатомов, которые являются одинаковыми или 10 разными и выбраны из O, NH и S;

15 в каждом случае Y независимо выбран из O, S и -NR^a; и

q в каждом случае независимо составляет 0, 1 или 2.

55. Набор по любому из пп. 49-54, отличающийся тем, что модулятор CRAC представляет собой соединение формулы (IB)



20

(IB)

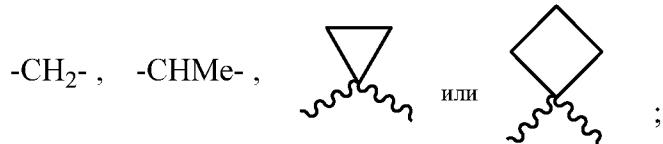
или его таутомер, N-оксид, фармацевтически приемлемый сложный эфир или фармацевтически приемлемую соль, где

25 как R^1 , так и R^2 представляют собой циклопропил, или один из R^1 и R^2 представляет собой CF_3 , а другой представляет собой циклопропил;

R''' выбран из водорода, гидрокси, циано, галогена, -OR^a, -COOR^a, -S(=O)_q-R^a, -NR^aR^b, -C(=X)-R^a, замещенной или незамещенной C₍₁₋₆₎алкильной группы, замещенного

или незамещенного $C_{(1-6)}$ алкенила, замещенного или незамещенного $C_{(1-6)}$ алкинила и замещенного или незамещенного $C_{(3-5)}$ циклоалкила;

T, U, V и W являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из CR^a и N;



А отсутствует или выбран из

- 5 Су представляет собой бициклическое кольцо, выбранное из замещенной или незамещенной циклоалкильной группы, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

- R^a и R^b в каждом случае являются одинаковыми или разными и выбраны из водорода, нитро, гидрокси, циано, галогена, -OR^c, -S(=O)_q-R^c, -NR^cR^d, -C(=Y)-R^c, -CR^cR^d-
10 C(=Y)-R^c, -CR^cR^d-Y-CR^cR^d- , -C(=Y)-NR^cR^d- , -NRR^d-C(=Y)-NR^cR^d- , -S(=O)_q-NR^cR^d- , -NR^cR^d-
S(=O)_q-NR^cR^d- , -NR^cR^d-NR^cR^d- , замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилакила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного гетероарилалкила, или
15 когда R^a и R^b непосредственно связаны с одним и тем же атомом, они могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-
20 членного кольца, которое может необязательно включать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или разными и выбраны из O, NR^c и S;

- R^c и R^d в каждом случае могут быть одинаковыми или разными и независимо выбраны из водорода, нитро, гидрокси, циано, галогена, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенной или незамещенной гетероциклической группы, замещенного или незамещенного гетероциклилалкила, или когда два заместителя R^c и/или R^d непосредственно связаны с одним и тем же атомом, они могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может
30

необязательно включать один или более гетероатомов, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из O, NH и S;

в каждом случае Y выбран из O, S и -NR^a; и

q в каждом случае независимо составляет 0, 1 или 2.

5 56. Набор по любому из пп. 49-55, в котором модулятор CRAC выбран из
N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-
карбоксамида

N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-4-метилтиазол-5-карбоксамида

10 *N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2,4-диметилтиазол-5-
карбоксамида

N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-5-метилизоксазол-4-
карбоксамида

N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-3,5-диметилизоксазол-4-
карбоксамида

15 *N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]бензамида

N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-метилбензамида

N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2,6-дифторбензамида

N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2,3-дифторбензамида

N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-3-(метилсульфонил)бензамида

20 *N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-4-(метилсульфонил)бензамида

2-хлор-*N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-5-(метилтио)бензамида

2-хлор-*N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-5-
(метилсульфонил)бензамида

N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]никотинамида гидрохлорида

25 *N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]изоникотинамида гидрохлорида

N-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-3-фторизоникотинамида

- 3,5-дихлор-*N*-(4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил)изоникотинамида
- 5 *N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-4-метилпиrimидин-5-карбоксамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-фенилацетамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-(4-фторфенил)ацетамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-1-фенилциклический карбоксамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-(пиридин-2-ил)ацетамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-(пиридин-3-ил)ацетамида
- 10 *N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-(пиридин-4-ил)ацетамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-(пиперазин-1-ил)ацетамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]-2-морфолиноацетамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил]бензольсульфонамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамида
- 15 *N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]-4-метилтиазол-5-карбоксамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]-3,5-диметилизоксазол-4-карбоксамида
- 20 *N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]-2-метил бензамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]-2,3-дифторбензамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]-2,6-дифторбензамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]никотинамида
- N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]изоникотинамида
- 25 *N*-[4-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]-4-метилпиrimидин-5-карбоксамида

N-[4-(4-хлор-3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамида

N-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамида

5 *N*-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-4-метилтиазол-5-карбоксамида

N-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-2,4-диметилтиазол-5-карбоксамида

10 *N*-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-3,5-диметилизоксазол-4-карбоксамида

6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)-*N*-*o*-толилникотинамида

N-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-2-фторбензамида

N-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-2,3-дифторбензамида

N-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-2,6-дифторбензамида

15 *N*-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]никотинамида
дигидрохлорида

N-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]изоникотинамида

N-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-3-фторизоникотинамида

20 3,5-дихлор-*N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}изоникотинамида

3,5-дихлор-*N*-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]изоникотинамида

N-[6-(3,5-дициклопропил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-4-метилпиримидин-5-карбоксамида

25 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамида

N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-4-метилтиазол-5-карбоксамида

N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-*N*,4-диметилтиазол-5-карбоксамида

5 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-2,4-диметилтиазол-5-карбоксамида

N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-5-метилизоксазол-4-карбоксамида

10 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-3,5-диметилизоксазол-4-карбоксамида

N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-1-метил-1*H*-имидацол-2-карбоксамида

N-{4-[3-циклогексил-5-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-4-метил-1*H*-имидацол-5-карбоксамида

15 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-2-метилбензамида

N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-2,3-дифторбензамида

20 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-2,6-дифторбензамида

N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-3-(метилсульфонил) бензамида

2-хлор-*N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-5-(метилтио) бензамида

25 2-хлор-*N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-5-(метилсульфонил)бензамида

N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил} пиридин-4-карбоксамида гидрохлорида

N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-3-фторизоникотинамида

N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-4-метилпиримидин-5-карбоксамида

5 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-2,4-диметилпиримидин-5-карбоксамида

N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-2-(4-фторфенил)ацетамида

10 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-2-(пиридин-2-ил)ацетамида

N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-2-(пиридин-3-ил)ацетамида

N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-2-(пиридин-4-ил)ацетамида

15 4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-*N*-[(4-метилтиазол-5-ил)метил]анилина

1-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-3-(4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-ил)мочевины

20 1-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-3-(4-метилтиазол-5-ил)мочевины

1-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразо-1-ил]фенил}-3-(4-метилпиримидин-5-ил)мочевины

4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-*N*-(4-метилтиазол-5-ил)бензамида

25 4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-*N*-(2,6-дифторфенил)бензамида

N-{4-[4-хлор-5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-4-метилтиазол-5-карбоксамида

- N*-{4-[4-хлор-5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-2-(пиридин-2-ил)ацетамида
- N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамида
- 5 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-4-метилтиазол-5-карбоксамида
- N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-5-метилизоксазол-4-карбоксамида
- 10 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-3,5-диметилизоксазол-4-карбоксамида
- N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-2-метилбензамида
- N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-2,3-дифторбензамида
- 15 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-2,6-дифторбензамида
- N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}никотинамида
- 20 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}изоникотинамида
- N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-3-фторизоникотинамида
- 25 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-4-метилпиrimидин-5-карбоксамида
- N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-*N*,4-диметилпиrimидин-5-карбоксамида

- N*-{4-[4-хлор-5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамида
- N*-{4-[4-хлор-5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-2-(пиридин-2-ил)ацетамида
- 5 1-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-3-(4-метилпиридин-5-ил)мочевины
- 10 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]3-фторфенил}-2,6-дихлор бензамида
- 15 4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-*N*-(2,6-дифторфенил)-3-фторбензамида
- 20 *N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамида
- 25 *N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-4-метилбензамида
- 30 2-хлор-*N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}бензамида
- 35 *N*-(6-(5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-2-фторбензамида
- 40 *N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2,3-дифторбензамида
- 45 *N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2,6-дифторбензамида

- N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}никотинамида
- N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-3-метилникотинамида
- 5 *N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}никотинамида
- N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-метилникотинамида
- 10 *N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}изоникотинамида
- N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-3-фторизоникотинамида
- 15 3,5-дихлор-*N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}изоникотинамида
- N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-4-метилпиримидин-5-карбоксамида
- 20 *N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-(пиридин-2-ил)ацетамида
- N*-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-(пиридин-4-ил)ацетамида
- 25 *N*-{4-[4-хлор-5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-4-метилпиримидин-5-карбоксамида
- 1-{6-[3-циклогексил-5-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-3-(4-метилтиазол-5-ил)мочевины
- 25 6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-*N*-(2,3-дифторфенил)никотинамида
- 6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-*N*-(2,6-дифторфенил)никотинамида

- N*-{6-[4-хлор-5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-4-метилтиазол-5-карбоксамида
- N*-{2-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиrimидин-5-ил}-2,6-дифторбензамида
- 5 *N*-{4-[5-(фторметил)-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-4-метилтиазол-5-карбоксамида
- 10 *N*-{4-[5-(дифторметил)-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил}-4-метилтиазол-5-карбоксамида
- 15 3,5-дихлор-*N*-[4-(3,5-дициклогексил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]изоникотинамида
- 20 *N*-(2-хлор-6-фторфенил)-4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-дифторбензамида
- 25 *N*-{2-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиrimидин-5-ил}-4-метилпиrimидин-5-карбоксамида
- 30 {4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-1-фенилцикlobutanкарбоксамида
- 35 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-4-метилоксазол-5-карбоксамида
- 40 *N*-{2-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиrimидин-5-ил}-4-метилпиrimидин-5-карбоксамида
- 45 4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фтор-*N*-(4-метилпиrimидин-5-ил) бензамида и
- 50 *N*-{4-[3-циклогексил-5-(дифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-2,6-дифторбензамида;
- 55 *N*-{4-[5-циклогексил-3-(дифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-2,6-дифторбензамида

- N-[4-(3,5-дициклопропил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксамида
- N-[4-(3,5-дициклопропил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-карбоксамида
- 5 N-[4-(3,5-дициклопропил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]хинолин-6-карбоксамида гидрохлорида
- N-[4-(3,5-дициклопропил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]хиноксалин-6-карбоксамида 2-(1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-N-[4-(3,5-дициклопропил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]ацетамида
- 10 2-(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-N-[4-(3,5-дициклопропил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]ацетамида
- N-[4-(3,5-дициклопропил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-2-(1Н-индол-3-ил)ацетамида
- N-[4-(3,5-дициклопропил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-2-(имиазо[1,2-а]пиридин-2-ил)ацетамида гидрохлорида
- 15 N-[4-(3,5-дициклопропил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-2-(хинолин-6-ил)ацетамида:
- N-[4-(3,5-дициклопропил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-2-(хинолин-6-ил)ацетамида гидрохлорида
- 2-(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-N-(4-(3,5-дициклопропил-1Н-пиразол-1-ил)-3-фторфенил)ацетамида
- 20 N-[4-(3,5-дициклопропил-1Н-пиразол-1-ил)-3-фторфенил]-2-(хинолин-6-ил)ацетамида гидрохлорида
- N-[6-(3,5-дициклопропил-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]хинолин-6-карбоксамида дигидрохлорида
- N-[6-(3,5-дициклопропил-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]хиноксалин-6-карбоксамида
- 25 2-(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-N-[6-(3,5-дициклопропил-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]ацетамида
- N-[6-(3,5-дициклопропил-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]-2-(хинолин-6-ил)ацетамиддигидрохлорида
- 30 N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}хинолин-6-карбоксамида гидрохлорида
- N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}хиноксалин-6-карбоксамида
- 2-(1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}ацетамида
- 35 109

- 2-(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}ацетамида
- 2-(2Н-бензо[d][1,2,3]триазол-2-ил)-N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}ацетамида
- 5 2-(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}ацетамида
- (S)-2-(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}пропанамида
- 10 2-(6-амино-9Н-пуурин-9-ил)-N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}ацетамида
- N-(4-(5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)фенил)-2-(1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3-дигидро-1Н-пуурин-7(6Н)-ил)ацетамида
- N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}-2-(имиазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)ацетамида гидрохлорида
- 15 N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}-2-(хинолин-6-ил)ацетамида гидрохлорида
- N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}-2-(хинолин-6-ил)пропанамида гидрохлорида
- N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-карбоксамида
- 20 2-(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-N-{4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-фторфенил}ацетамида
- N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоксамида
- 25 2-(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}ацетамида
- 2-(2Н-бензо[d][1,2,3]триазол-2-ил)-N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}ацетамида
- N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-(хинолин-6-ил)ацетамида гидрохлорида
- 30 2-(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-N-{6-[4-хлор-5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}ацетамида
- 4-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-фтор-N-(хинолин-6-илметил) бензамида гидрохлорида
- 35 1-[4-(3,5-дициклогексил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-3-(хинолин-6-ил)мочевины;

и их фармацевтически приемлемых солей.

57. Набор по любому из пп. 49-56, в котором модулятор CRAC выбран из

СМ2489;

СМ4620;

5 N-(5-(6-хлор-2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)пиразин-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамида;

N-[4-[3,5-Бис(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]фенил]-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамида (YM-58483);

10 2,6-дифтор-N-{5-[4-метил-1-(5-метил-тиазол-2-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-пиридин-3-ил]-пиразин-2-ил}-бензамида (RO2959);

2,6-дифтор-N-(1-(4-гидрокси-2-(трифторметил)бензил)-1*H*-пиразол-3-ил)бензамида (GSK-7975A);

2,6-дифтор-N-(1-(2-феноксибензил)-1*H*-пиразол-3-ил)бензамида (GSK5503A);

N-(2',5'-диметокси[1,1'-бифенил]-4-ил)-3-фтор-4-пиридинкарбоксамида (Synta 66);

15 N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-метилбензамида;

N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-3-фторизоникотинамида;

и их фармацевтически приемлемых солей.

20 58. Набор по любому из пп. 49-57, в котором модулятор CRAC выбран из

N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-метилбензамида и

N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-3-фторизоникотинамида и их фармацевтически приемлемых солей.

25 59. Набор по любому из пп. 49-58, отличающийся тем, что модулятор CRAC представляет собой N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-метилбензамид, и кортикостероид представляет собой дексаметазон.

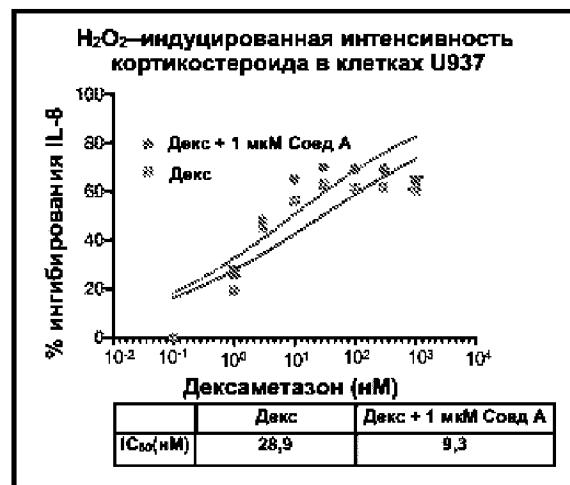
60. Набор по любому из пп. 49-58, отличающийся тем, что модулятор CRAC представляет собой

30 N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-метилбензамид, и кортикостероид представляет собой флутиказон.

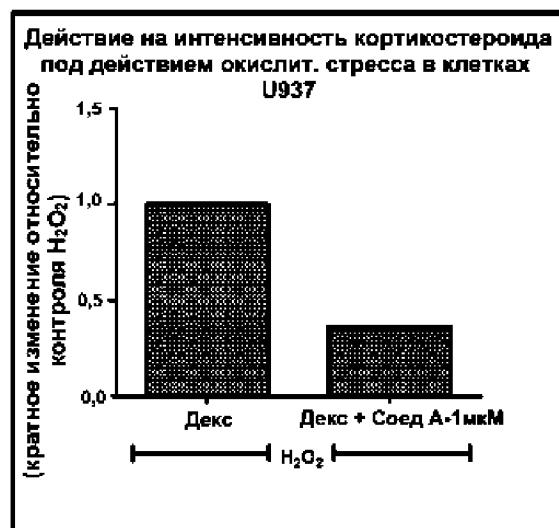
61. Набор по любому из пп. 49-58, отличающийся тем, что модулятор CRAC представляет собой

N-{6-[5-циклогексил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}-2-метилбензамид, и кортикостероид представляет собой мометазон, мометазона фуроат или мометазона фуроат моногидрат.

Фигура 1А и 1В: Ингибиравание концентраций IL-8 в клетках U937, обработанных посредством H₂O₂

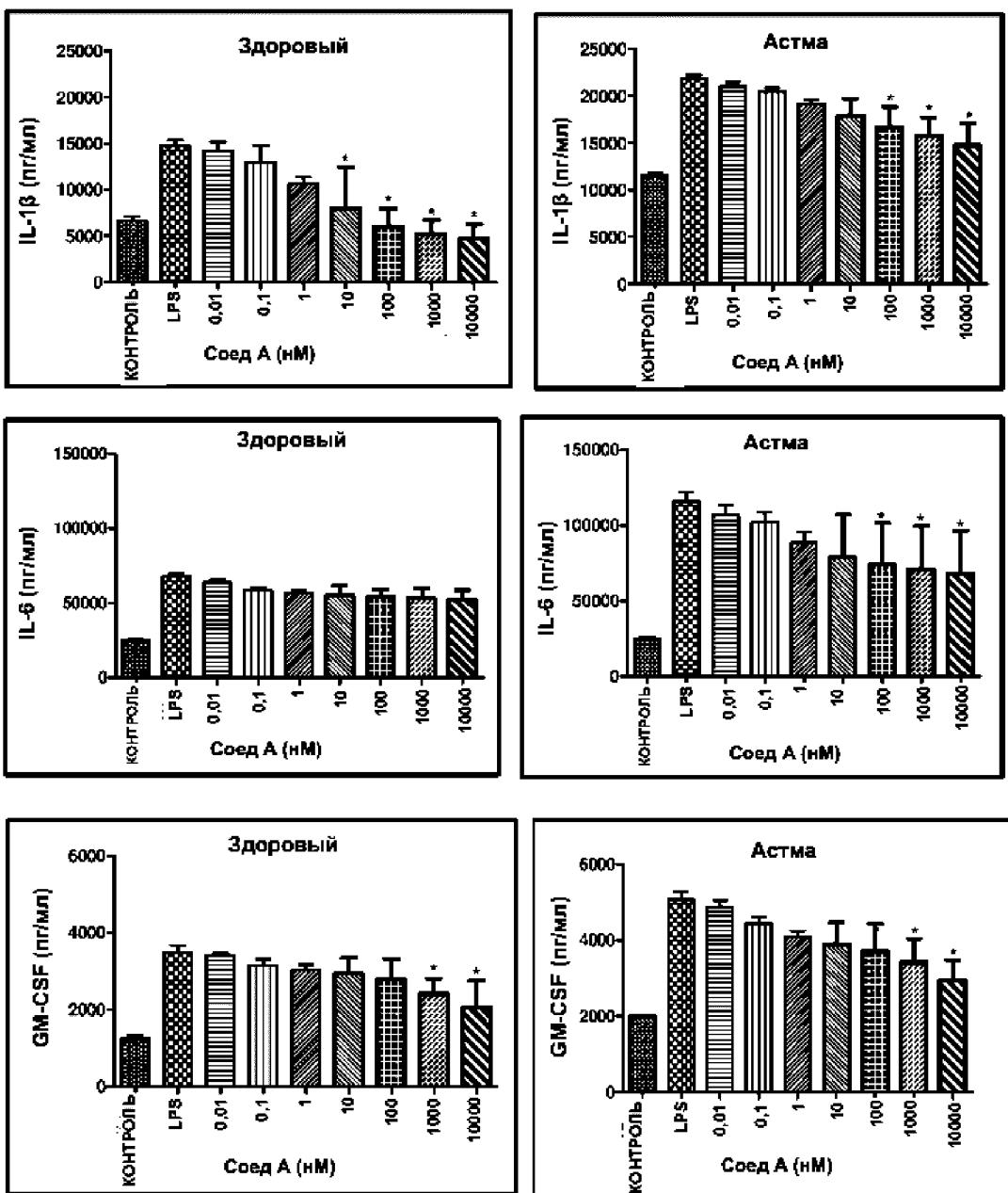


ФИГУРА 1А



ФИГУРА 1В

Фигура 2: Ингибирирование LPS-индуцированного высвобождения GM-CSF, IL-1 β и IL-6 в клетках, выделенных у пациентов с астмой и здоровых субъектов



Фигура 3: Ингибирование LPS-индуцированного высвобождения GM-CSF, IL-1 β и IL-6 в клетках, выделенных у пациентов с астмой и здоровых субъектов

