



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107530333 B

(45) 授权公告日 2022.03.15

(21) 申请号 201680024735.5

(22) 申请日 2016.02.26

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107530333 A

(43) 申请公布日 2018.01.02

(30) 优先权数据

62/126,386 2015.02.27 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2017.10.27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/019924 2016.02.26

(87) PCT国际申请的公布数据

W02016/138472 EN 2016.09.01

(73) 专利权人 钙医学公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 G·维利切勒比

肯尼思·斯陶德曼 迈克尔·杜恩
杰克·鲁斯(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理
有限公司 11262

代理人 郑霞

(51) Int.Cl.

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

C07D 401/02 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

(56) 对比文件

US 2014/0256771 A1, 2014.09.11

US 2014/0256771 A1, 2014.09.11

Julia V. Gerasimenko等. Ca²⁺ release-activated Ca²⁺ channel blockade as a potential tool in antipancreatitis therapy.《PNAS》.2013,第110卷(第32期),第13186-13191页.Julia V. Gerasimenko等. Ca²⁺ release-activated Ca²⁺ channel blockade as a potential tool in antipancreatitis therapy.《PNAS》.2013,第110卷(第32期),第13186-13191页.

审查员 辛铁钢

权利要求书2页 说明书38页 附图18页

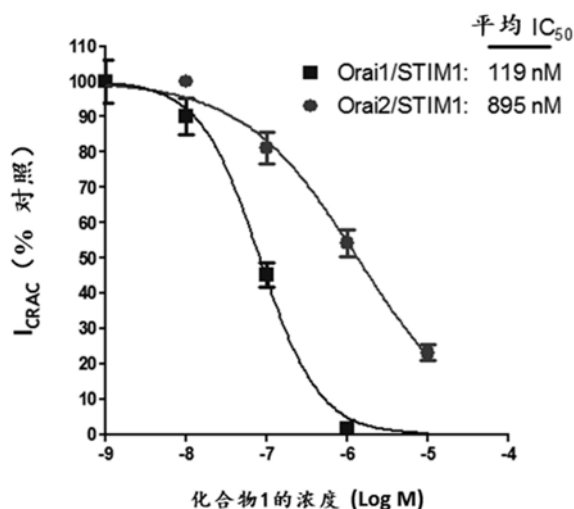
(54) 发明名称

胰腺炎治疗

(57) 摘要

本发明公开了关于通过钙信号传导的药物操作来改善胰腺炎的组合物和方法。这样的组合物和方法可用于改善急性或慢性胰腺炎的症状或降低存在该病状风险的个体的胰腺炎的几率或严重程度。在其他实施方案中,本文公开了关于通过钙信号传导的药物操作来改善病毒病的组合物和方法。在进一步的实施方案中,本文公开了关于通过钙信号传导的药物操作来改善Th17诱导的疾病的组合物和方法。

化合物1



1. N-(5-(6-氯-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)吡嗪-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺或其药学上可接受的盐在制备用于改善人的胰腺炎症状的药物中的应用。

2. 如权利要求1所述的应用,其中所述症状为急性胰腺炎症状。

3. 如权利要求1所述的应用,其中所述症状包括以下的至少一种:胰腺炎症和水肿、辐射至背部的上腹部疼痛、辐射至背部的左上象限疼痛、恶心、呕吐、进食时恶化的呕吐、心率升高、心动过速、呼吸频率升高、血压升高、血压降低、脱水、腹部压痛、发烧、发冷、腹膜炎、血流动力学不稳定和反射性肠麻痹。

4. 如权利要求1所述的应用,其中所述症状为严重的急性胰腺炎症状。

5. 如权利要求1所述的应用,其中所述症状包括胰腺坏死和胰腺外器官损伤中的至少一种。

6. 如权利要求1所述的应用,其中所述症状为慢性胰腺炎症状。

7. 如权利要求1所述的应用,其中所述症状包括以下的至少一种:持续性腹部疼痛、消化缺陷、脂肪吸收障碍、食物摄取期间疼痛、体重减轻、血清淀粉酶活性升高、血清脂肪酶活性升高、CRP炎症标志物升高、碳酸氢盐产生受损、粪弹性蛋白酶水平升高、血清胰蛋白酶原水平升高、胰腺钙化、血清胆红素水平升高和碱性磷酸酶水平升高。

8. 如权利要求1所述的应用,其中所述症状包括以下的至少一种:ESR水平升高、IgG4水平升高、类风湿因子升高、存在ANA抗体和存在抗平滑肌抗体。

9. 如权利要求1的应用,其中所述症状包括以下至少一种:脂肪痢、粪便的苏丹化学染色或100g脂肪饮食后24hr时间内7克或更多的粪便脂肪排泄物,以及粪便样品中粪弹性蛋白酶的值小于200μg/g。

10. 如权利要求1所述的应用,其中所述症状包括以下的至少一种:腹部疼痛、血液淀粉酶水平升高、血液脂肪酶水平升高、胰腺增大、恶心、呕吐、内出血、肠麻痹、发烧、黄疸、体重减轻和心率升高。

11. 如权利要求1所述的应用,其中所述症状包括血清淀粉酶水平升高。

12. 如权利要求1所述的应用,其中所述症状包括血清脂肪酶水平升高。

13. 如权利要求1所述的应用,其中所述症状包括计算机X射线断层(CT)扫描发现的坏死。

14. 如权利要求1-6中任一项的应用,其中所述症状包括消化酶过早激活。

15. 如权利要求14所述的应用,其中所述消化酶过早激活发生在所述人的胰腺中。

16. 如权利要求14所述的应用,其中所述酶包括胰蛋白酶。

17. N-(5-(6-氯-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)吡嗪-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺或其药学上可接受的盐在制备用于预防或改善与存在胰腺病症风险的人的胰腺病症相关症状的药物中的应用。

18. 如权利要求17所述的应用,其中所述胰腺病症包括急性胰腺炎症状。

19. 如权利要求17所述的应用,其中所述胰腺病症包括慢性胰腺炎症状。

20. 如权利要求17所述的应用,其中所述人因经受药物方案而患有胰腺炎,该药物方案包括施用以下的至少一种:类固醇、HIV药物、利尿剂、丙戊酸、L-天冬酰胺酶、硫唑嘌呤、他汀药物、抗高血糖药、非典型抗精神病药。

21. 如权利要求17所述的应用,其中所述人因经受药物方案而患有胰腺炎,该药物方案

包括施用以下的至少一种：皮质类固醇、去羟肌苷、喷他脒、雌激素、降胆固醇他汀药物、二甲双胍、维格列汀、西他列汀、氯氮平、利培酮和奥氮平。

22. 如权利要求17所述的应用，其中所述人被鉴别为携带遗传形式的胰腺炎。

23. 如权利要求22所述的应用，其中所述人携带以下至少一种的等位基因：编码胰蛋白酶原的胰蛋白酶1、编码胰蛋白酶抑制剂的SPINK1和囊性纤维化跨膜传导调节物。

24. 如权利要求17所述的应用，其中所述人因罹患以下的至少一种而患有胰腺炎：高血钙、体温过低、内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)、胰腺分裂、先天性胰腺畸形、2型糖尿病、胰腺癌、胰管结石、血管炎、柯萨奇病毒感染和卟啉症。

25. 如权利要求17所述的应用，其中所述人因罹患以下的至少一种而患有胰腺炎：胰腺小血管炎症、急性间歇性卟啉症和红细胞生成性原卟啉症。

26. 如权利要求17所述的应用，其中所述人的身体健康状况已受到以下至少一种的影响：胆结石、醇中毒、创伤、流行性腮腺炎、自身免疫疾病、高脂血症、体温过低、甲状旁腺功能亢进和内镜逆行胰胆管造影术、硫唑嘌呤和丙戊酸。

27. 如权利要求17所述的应用，其中所述人的身体健康状况已受到以下至少一种的影响：巨细胞病毒、乙型肝炎病毒、单纯疱疹病毒、流行性腮腺炎病毒、水痘-带状疱疹病毒、军团菌属细菌、钩端螺旋体属细菌、枝原体属细菌、沙门氏菌属细菌、曲霉属真菌、蛔虫属寄生虫、隐孢子虫细胞和弓形体细胞。

28. N-(5-(6-氯-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)吡嗪-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺或其药学上可接受的盐在制备用于一种给药方案的药物中的应用，其中所述给药方案包括向个体施用与对胰腺活性的负面影响相关的药物，以及施用所述N-(5-(6-氯-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)吡嗪-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺或其药学上可接受的盐。

29. 如权利要求28所述的应用，其中所述药物选自类固醇、HIV药物、利尿剂、L-天冬酰胺酶、硫唑嘌呤、他汀药物、抗高血糖药、非典型抗精神病药、硫唑嘌呤和丙戊酸。

30. 权利要求28所述的应用，其中所述药物选自皮质类固醇、去羟肌苷、喷他脒、雌激素、降胆固醇他汀药物、二甲双胍、维格列汀、西他列汀、氯氮平、利培酮和奥氮平。

31. N-(5-(6-氯-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)吡嗪-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺或其药学上可接受的盐。

32. 药物组合物，其包含N-(5-(6-氯-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)吡嗪-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

胰腺炎治疗

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求于2015年2月27日提交的美国临时专利申请号62/126,386的权益,所述申请通过引用整体并入本文。

背景技术

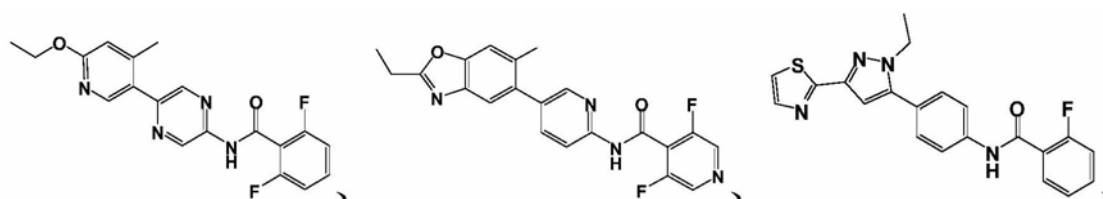
[0003] 急性胰腺炎在美国是胃肠道住院治疗的首要原因,并且是一个大的开销。在严重患者中,急性胰腺炎表现出10-25%的死亡率,而总体死亡率为3-5%。目前还没有可供罹患该病状的患者使用的疾病改善疗法。

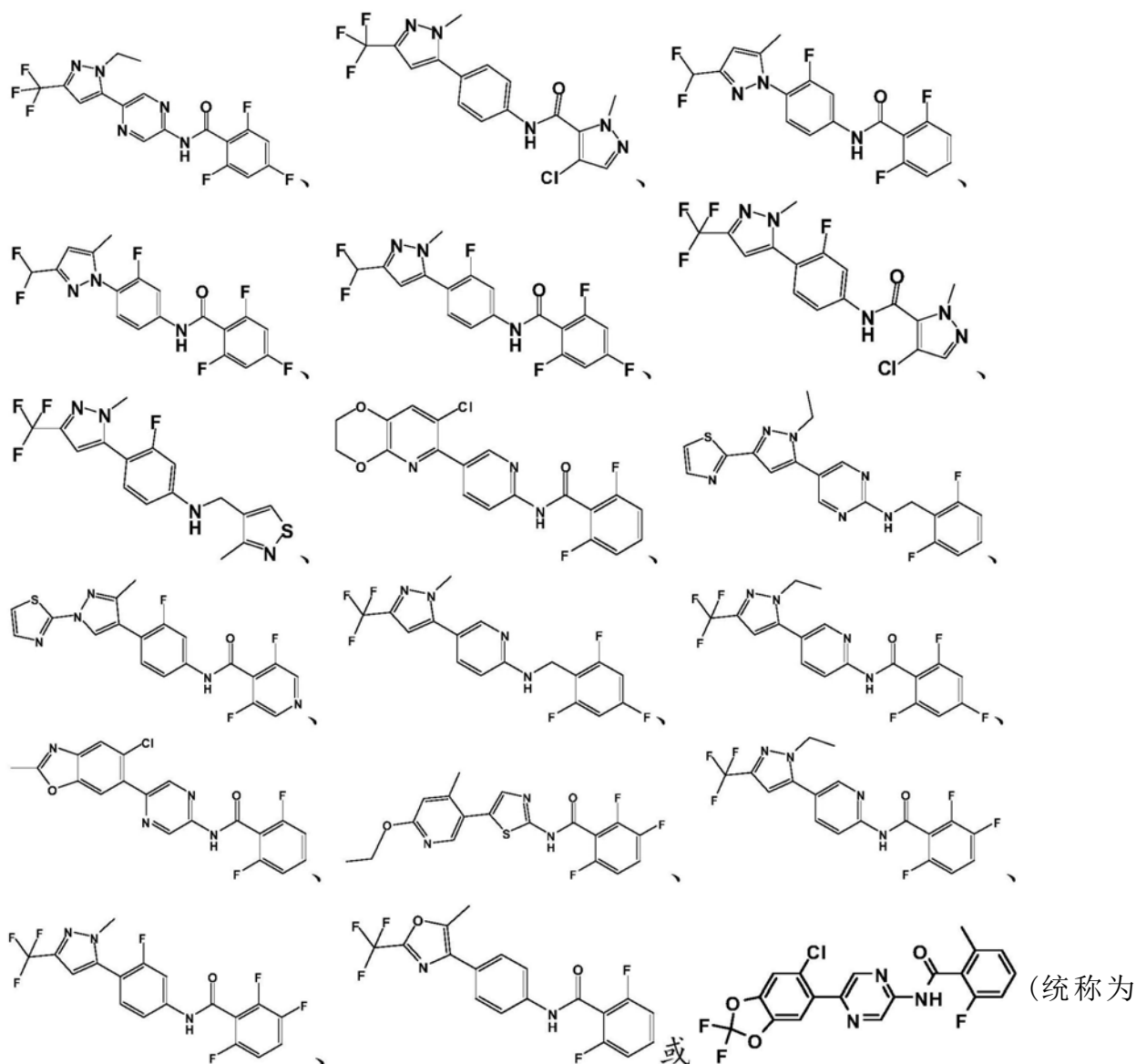
发明内容

[0004] 本文提供了涉及改善哺乳动物如人的胰腺炎症状的方法的实施方案。在其他实施方案中,本文描述了改善哺乳动物如人的病毒感染症状的方法。在进一步的实施方案中,本文描述了改善T辅助性17细胞(Th17)诱导的炎症和自身免疫疾病的症状的方法。

[0005] 在一些实施方案中,所述方法包括以下步骤:鉴别需要改善胰腺炎症状的人;以及以足以改善所述症状的剂量向所述人施用细胞内钙信号传导抑制剂。在其他实施方案中,所述方法包括以下步骤:鉴别需要改善病毒病症状的人;以及以足以改善所述症状的剂量向所述人施用细胞内钙信号传导抑制剂。在进一步的实施方案中,所述方法包括以下步骤:鉴别需要改善Th17诱导疾病的症状的人;以及以足以改善所述症状的剂量向所述人施用细胞内钙信号传导抑制剂。在一些方面,该细胞内钙信号传导抑制剂为SOC通道抑制剂。在一些方面,该细胞内钙信号传导抑制剂为CRAC通道抑制剂。在一些方面,该细胞内钙信号传导抑制剂抑制包含STIM1蛋白的通道。在一些方面,该细胞内钙信号传导抑制剂抑制包含Orai1蛋白的通道。在一些方面,该细胞内钙信号传导抑制剂抑制包含Orai2蛋白的通道。

[0006] 在一些方面,所述细胞内信号传导抑制剂为具有以下结构的化合物:





“化合物A”),或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物或药学上可接受的前药。在一些实施方案中,该细胞内钙信号传导抑制剂为具有来自该组化合物A的结构化合物或其纳米颗粒制剂,包括纳米颗粒悬浮液或乳液。

[0007] 在一些方面,所述细胞内钙信号传导抑制剂为化合物N-(5-(6-氯-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)吡嗪-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺。在一些方面,该细胞内钙信号传导抑制剂是化合物N-(5-(6-氯-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)吡嗪-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物或药学上可接受的前药。在一些方面,该细胞内钙信号传导抑制剂选自以下化合物:N-(5-(6-乙氧基-4-甲基吡啶-3-基)吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺、N-(5-(2-乙基-6-甲基苯并[d]噻唑-5-基)吡啶-2-基)-3,5-二氟异烟酰胺、N-(4-(1-乙基-3-(噻唑-2-基)-1H-吡唑-5-基)苯基)-2-氟苯甲酰胺、N-(5-(1-乙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)吡嗪-2-基)-2,4,6-三氟苯甲酰胺、4-氯-1-甲基-N-(4-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)苯基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、N-(4-(3-(二氟甲基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟苯基)-2,6-二氟苯甲酰胺、N-(4-(3-(二氟甲基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟苯基)-2,4,6-三氟苯甲酰胺、N-(4-(3-(二氟甲

基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-氟苯基)-2,4,6-三氟苯甲酰胺、4-氯-N-(3-氟-4-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺、3-氟-4-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)-N-((3-甲基异噻唑-4-基)甲基)苯胺、N-(5-(7-氯-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烷并[2,3-b]吡啶-6-基)吡啶-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺、N-(2,6-二氟苄基)-5-(1-乙基-3-(噻唑-2-基)-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺、3,5-二氟-N-(3-氟-4-(3-甲基-1-(噻唑-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)异烟酰胺、5-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)-N-(2,4,6-三氟苄基)吡啶-2-胺、N-(5-(1-乙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)-2,4,6-三氟苯甲酰胺、N-(5-(5-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺、N-(5-(6-乙氧基-4-甲基吡啶-3-基)噻唑-2-基)-2,3,6-三氟苯甲酰胺、N-(5-(1-乙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)-2,3,6-三氟苯甲酰胺、2,3,6-三氟-N-(3-氟-4-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)苯基)苯甲酰胺、2,6-二氟-N-(4-(5-甲基-2-(三氟甲基)噻唑-4-基)苯基)苯甲酰胺或N-(5-(6-氯-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)吡嗪-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(统称为“化合物A”),或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物或药学上可接受的前药。在一些方面,所述症状为急性胰腺炎症状。在一些方面,所述症状包括以下至少一个:胰腺炎症和水肿、辐射至背部的上腹部疼痛、辐射至背部的左上象限疼痛、恶心、呕吐、进食时恶化的呕吐、心率升高、心动过速、呼吸频率升高、血压升高、血压降低、脱水、腹部压痛、发烧、发冷、腹膜炎、血流动力学不稳定和反射性肠麻痹。在一些方面,所述症状为严重的急性胰腺炎症状。在一些方面,所述症状包括胰腺坏死和胰腺外器官损伤中的至少一种。在一些方面,所述症状为慢性胰腺炎症状。在一些方面,所述症状包括以下至少一种:持续性腹部疼痛、消化缺陷、脂肪吸收障碍、食物摄取期间疼痛、体重减轻、血清淀粉酶活性升高、血清脂肪酶活性升高、CRP炎症标志物升高、碳酸氢盐产生受损、粪弹性蛋白酶水平升高、血清胰蛋白酶原水平升高、胰腺钙化、血清胆红素水平升高和碱性磷酸酶水平升高。在一些方面,所述症状包括以下至少一种:ESR水平升高、IgG4水平升高、类风湿因子升高、存在ANA抗体、存在抗平滑肌抗体,其中任何一种的测定均可指示人的慢性胰腺炎。在一些方面,所述症状包括以下至少一种:脂肪痢、粪便的苏丹(Sudan)化学染色或100g脂肪饮食后24hr时间内7克或更多的粪便脂肪排泄物;以及粪便样品中粪弹性蛋白酶的值小于200 μ g/g。在一些方面,所述症状包括以下至少一种:腹部疼痛、血液淀粉酶水平升高、血液脂肪酶水平升高、胰腺增大、恶心、呕吐、内出血、肠麻痹、发烧、黄疸、体重减轻和心率升高。在一些方面,所述症状包括血清淀粉酶水平升高。在一些方面,所述症状包括血清脂肪酶水平升高。在一些方面,所述症状包括计算机X射线断层(CT)扫描发现的坏死。在一些方面,所述症状包括消化酶过早激活。在一些方面,该消化酶过早激活发生在所述人的胰腺中。在一些方面,该酶包括胰蛋白酶。

[0008] 一些实施方案涉及预防或改善存在胰腺病症风险的人的与胰腺病症相关的症状的方法。在一些实施方案中,该方法包括以下步骤:鉴别具有与胰腺病症相关的风险因素的人;以及以足以预防或改善所述副作用的剂量施用细胞内钙信号传导抑制剂。在一些方面,该细胞内钙抑制剂为SOC通道抑制剂。在一些方面,该细胞内钙抑制剂为CRAC通道抑制剂。在一些方面,该细胞内钙抑制剂为具有来自该组化合物A的结构化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物或药学上可接受的前药。在一些方面,该细胞内钙信号传导抑制剂为化合物N-(5-(6-氯-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)吡嗪-2-基)-2-氟-

6-甲基苯甲酰胺。在一些方面,所述胰腺病症包括急性胰腺炎症状。在一些方面,所述胰腺病症包括慢性胰腺炎症状。在一些方面,该人由于经受一种给药方案而患有胰腺炎,该给药方案包括施用以下至少一种:类固醇,如皮质类固醇,泼尼松龙(prednisolone)、HIV药物、去羟肌苷、喷他脒(pentamidine)、利尿剂、丙戊酸、L-天冬酰胺酶、硫唑嘌呤、雌激素、他汀药物(statin)如降胆固醇他汀药物、抗高血糖药、二甲双胍、列汀药物(glipin)如维格列汀(vildagliptin)和西他列汀(sitagliptin)、非典型抗精神病药、氯氮平(clozapine)、利培酮(risperidone)和奥氮平(olanzapine)。在一些方面,该人被鉴定为携带遗传形式的胰腺炎。在一些方面,该人具有以下至少一种的突变等位基因:编码胰蛋白酶原的胰蛋白酶1、编码胰蛋白酶抑制剂的SPINK1和囊性纤维化跨膜传导调节物。在一些方面,该人因罹患以下的至少一种而患有胰腺炎:高血钙、体温过低、内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)、胰腺分裂、先天性胰腺畸形、2型糖尿病、胰腺癌、胰管结石、血管炎、胰腺小血管炎症、柯萨奇病毒感染(coxsackievirus infection)和卟啉症,如急性间歇性卟啉症和红细胞生成性原卟啉症。在一些方面,所述人的身体健康状况已受到以下至少一种的影响:胆结石、酒精中毒、醇中毒、创伤、流行性腮腺炎、自身免疫疾病、蝎螫伤、高脂血症、体温过低、甲状旁腺功能亢进和内镜逆行胰胆管造影术、硫唑嘌呤和丙戊酸。在一些方面,所述人的身体健康状况已受到以下至少一种的影响:柯萨奇病毒、巨细胞病毒、乙型肝炎病毒、单纯疱疹病毒、流行性腮腺炎、水痘-带状疱疹病毒、军团菌属(*Legionella*)细菌、钩端螺旋体属(*Leptospira*)细菌、枝原体属(*Mycoplasma*)细菌、沙门氏菌属(*Salmonella*)细菌、曲霉属(*Aspergillus*)真菌、蛔虫属(*Ascaris*)寄生虫、隐孢子虫(*Cryptosporidium*)细胞和弓形体(*Toxoplasma*)细胞。

[0009] 一些实施方案涉及预防或改善存在病毒病风险的人的与病毒病相关的症状的方法。在一些实施方案中,该方法包括以下步骤:鉴别具有与病毒病相关的风险因素的人;以及以足以预防或改善所述副作用的剂量施用细胞内钙信号传导抑制剂。一些实施方案涉及用于改善人的病毒病症状的组合物,该改善包括以下步骤:鉴别需要改善病毒病症状的人;以及以足以改善所述症状的剂量向所述人施用细胞内钙信号传导抑制剂。在一些方面,该细胞内钙信号传导抑制剂为CRAC通道抑制剂。在一些方面,该细胞内钙信号传导抑制剂抑制包含STIM1蛋白的通道。在一些方面,该细胞内钙信号传导抑制剂抑制包含Orai1蛋白的通道。在一些方面,该细胞内钙信号传导抑制剂抑制包含Orai2蛋白的通道。在一些方面,该细胞内钙信号传导抑制剂为具有来自该组化合物A的结构的化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物或药学上可接受的前药。在一些方面,该细胞内钙信号传导抑制剂为化合物N-(5-(6-氯-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)吡嗪-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺。在一些方面,该细胞内钙信号传导抑制剂为化合物N-(5-(6-氯-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)吡嗪-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物或药学上可接受的前药。在一些方面,该细胞内钙信号传导抑制剂阻断病毒病的萌芽。在一些方面,该病毒病为出血热病毒。在进一步的方面,该出血热病毒为砂粒样病毒、纤丝病毒、本杨病毒(bunyavirus)、黄病毒、弹状病毒或它们的组合。在更进一步的方面,该出血热病毒为埃博拉病毒(Ebola virus)、马尔堡病毒(Marburg virus)、拉沙病毒(Lassa virus)、胡宁病毒(Junín virus)、轮状病毒、西尼罗河病毒(West Nile virus)、寨卡病毒(Zika virus)、柯萨奇病毒、乙型肝炎病毒、EB病毒(Epstein Barr virus)、登革热病毒(dengue virus)或裂谷病毒。在一些方面,所述症状为发烧或出血素

质。在进一步的方面，病毒病的症状为以下的至少一种：面部潮红、胸部潮红、瘀点、毛细血管渗漏、出血、肿胀、水肿、低血压、休克、不适、肌肉疼痛、头痛、呕吐、腹泻或它们的组合。

[0010] 一些实施方案涉及预防或改善存在Th17诱导疾病的风险的人的与Th17诱导疾病相关的症状的方法。在一些实施方案中，该方法包括以下步骤：鉴别具有与Th17诱导疾病相关的风险因素的人；以及以足以预防或改善所述副作用的剂量施用细胞内钙信号传导抑制剂。一些实施方案涉及用于改善人的Th17诱导疾病的症状的组合物，该改善包括以下步骤：鉴别需要改善胰腺炎症状的人；以及以足以改善所述症状的剂量向所述人施用细胞内钙信号传导抑制剂。在一些方面，该细胞内钙信号传导抑制剂为CRAC通道抑制剂。在一些方面，该细胞内钙信号传导抑制剂抑制包含STIM1蛋白的通道。在一些方面，该细胞内钙信号传导抑制剂抑制包含Orai1蛋白的通道。在一些方面，该细胞内钙信号传导抑制剂抑制包含Orai2蛋白的通道。在一些方面，该细胞内钙信号传导抑制剂为具有来自该组化合物A的结构化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物或药学上可接受的前药。在一些方面，该细胞内钙信号传导抑制剂为化合物N-(5-(6-氯-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)吡嗪-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺。在一些方面，该细胞内钙信号传导抑制剂为化合物N-(5-(6-氯-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)吡嗪-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物或药学上可接受的前药。在一些方面，该细胞内钙信号传导抑制剂阻断Th17细胞的分化。在一些方面，所述Th17诱导的疾病为慢性炎性疾病。在进一步的方面中，该慢性炎性疾病为枯草热、牙周炎、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎或癌症。在其他方面中，该Th17诱导的疾病为自身免疫疾病。在进一步的方面中，该自身免疫疾病为类风湿性关节炎、狼疮、乳糜泻、牛皮癣、舍格伦综合征(Sjorgen's syndrome)、风湿性多肌痛、多发性硬化、强直性脊柱炎、1型糖尿病、斑秃、血管炎或颞动脉炎。在一些方面，该Th17诱导疾病的症状为以下的至少一种：局部发红、肿胀、热、疼痛、僵硬、发烧、发冷、疲劳、头痛或食欲减退。在一些方面，所述症状发生在人的身体上，包括躯干、手臂、手、手指、腿、脚、脚趾、头部、颈部、骨骼、关节、咽喉、鼻窦、眼睛或它们的组合上。

[0011] 一些实施方案涉及一种组合物，其包含细胞内钙信号传导抑制剂和至少一种与对胰腺活性的负面影响相关的药物。在一些方面，该药物选自：类固醇如皮质类固醇、泼尼松龙、HIV药物、去羟肌苷、喷他脒、利尿剂、丙戊酸、L-天冬酰胺酶、硫唑嘌呤、雌激素、他汀类药物如降胆固醇他汀药物、抗高血糖药、二甲双胍、列汀药物如维格列汀和西他列汀、非典型抗精神病药、氯氮平、利培酮和奥氮平、硫唑嘌呤以及丙戊酸。在一些方面，该细胞内钙信号传导抑制剂为SOC抑制剂。在一些方面，该细胞内钙信号传导抑制剂为CRAC抑制剂。在一些方面，该细胞内钙信号传导抑制剂为具有来自该组化合物A的结构化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物或药学上可接受的前药。在一些方面，该细胞内钙信号传导抑制剂为化合物N-(5-(6-氯-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)吡嗪-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺。在一些方面，该细胞内钙信号传导抑制剂是化合物N-(5-(6-氯-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)吡嗪-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物或药学上可接受的前药。

[0012] 一些方面涉及一种给药方案，其包括向个体施用与对胰腺活性的负面影响相关的药物，以及施用细胞内钙信号传导抑制剂。在一些方面，该药物选自：类固醇如皮质类固醇、泼尼松龙、HIV药物、去羟肌苷、喷他脒、利尿剂、丙戊酸、L-天冬酰胺酶、硫唑嘌呤、雌激素、

他汀药物如降胆固醇他汀药物、抗高血糖药、二甲双胍、列汀药物如维格列汀和西他列汀、非典型抗精神病药、氯氮平、利培酮和奥氮平、硫唑嘌呤以及丙戊酸。在一些方面,该细胞内钙信号传导抑制剂为SOC抑制剂。在一些方面,该细胞内钙信号传导抑制剂为CRAC抑制剂。在一些方面,该细胞内钙信号传导抑制剂为具有来自该组化合物A的结构的化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物或药学上可接受的前药。在一些方面,该细胞内钙信号传导抑制剂为化合物N-(5-(6-氯-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)吡嗪-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺。在一些方面,该细胞内钙信号传导抑制剂为化合物N-(5-(6-氯-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)吡嗪-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物或药学上可接受的前药。

[0013] 一些实施方案涉及用于改善人的胰腺炎症状的组合物,该改善包括以下步骤:鉴别需要改善胰腺炎症状的人;以及以足以改善所述症状的剂量向所述人施用细胞内钙信号传导抑制剂。在一些方面,该细胞内钙信号传导抑制剂为SOC通道抑制剂。在一些方面,该细胞内钙信号传导抑制剂为CRAC通道抑制剂。在一些方面,该细胞内钙信号传导抑制剂抑制包含STIM1蛋白的通道。在一些方面,该细胞内钙信号传导抑制剂抑制包含Orai1蛋白的通道。在一些方面,该细胞内钙信号传导抑制剂抑制包含Orai2蛋白的通道。在一些方面,该细胞内钙信号传导抑制剂为具有来自该组化合物A的结构的化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物或药学上可接受的前药。在一些方面,该细胞内钙信号传导抑制剂为化合物N-(5-(6-氯-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)吡嗪-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺。在一些方面,该细胞内钙信号传导抑制剂为化合物N-(5-(6-氯-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)吡嗪-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物或药学上可接受的前药。在一些方面,所述组合物进一步包含止痛药。在一些方面,该止痛药包括阿片剂。在一些方面,该止痛药包括吗啡。在一些方面,所述症状为急性胰腺炎症状。在一些方面,所述症状包括以下的至少一种:胰腺炎症和水肿、辐射至背部的上腹部疼痛、辐射至背部的左上象限疼痛、恶心、呕吐、进食时恶化的呕吐、心率升高、心动过速、呼吸频率升高、血压升高、血压降低、脱水、腹部压痛、发烧、发冷、腹膜炎、血流动力学不稳定和反射性肠麻痹。在一些方面,所述症状为严重的胰腺炎症状。在一些方面,所述症状包括胰腺坏死和胰腺外器官损伤中的至少一种。在一些方面,所述症状为慢性胰腺炎症状。在一些方面,所述症状包括以下的至少一种:持续性腹部疼痛、消化缺陷、脂肪吸收障碍、食物摄取期间疼痛、体重减轻、血清淀粉酶活性升高、血清脂肪酶活性升高、CRP炎症标志物升高、碳酸氢盐产生受损、粪弹性蛋白酶水平升高、血清胰蛋白酶原水平升高、胰腺钙化、血清胆红素水平升高和碱性磷酸酶水平升高。在一些方面,所述症状包括以下的至少一种:ESR水平升高、IgG4水平升高、类风湿因子升高、存在ANA抗体、存在抗平滑肌抗体,其中任何一种的测定均可指示人的慢性胰腺炎。在一些方面,所述症状包括以下的至少一种:脂肪痢、粪便的苏丹化学染色或100g脂肪饮食后24hr时间内7克或更多的粪便脂肪排泄物,以及粪便样品中粪弹性蛋白酶的值小于200 μ g/g。在一些方面,所述症状包括以下的至少一种:腹部疼痛、血液淀粉酶水平升高、血液脂肪酶水平升高、胰腺增大、恶心、呕吐、内出血、肠麻痹、发烧、黄疸、体重减轻和心率升高。在一些方面,所述症状包括消化酶过早激活。在一些方面,该消化酶过早激活发生在所述人的胰腺中。在一些方面,该酶包括胰蛋白酶。

[0014] 一些方面涉及一种用于预防或改善存在胰腺病症风险的人的与胰腺病症相关的症状的组合物,该预防或改善包括以下步骤:鉴别具有与胰腺病症相关的风险因素的人;以及以足以预防或改善所述副作用的剂量施用细胞内钙信号传导抑制剂。在一些方面,该细胞内钙抑制剂为SOC通道抑制剂。在一些方面,该细胞内钙抑制剂为CRAC通道抑制剂。在一些方面,该细胞内抑制剂为具有来自该组的化合物A的结构的化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物或药学上可接受的前药。在一些方面,该细胞内钙信号传导抑制剂为化合物N-(5-(6-氯-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)吡嗪-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺。在一些方面,该细胞内钙信号传导抑制剂为化合物N-(5-(6-氯-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)吡嗪-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺或其药学上可接受的盐,药学上可接受的溶剂化物或药学上可接受的前药。在一些方面,所述胰腺病症包括急性胰腺炎症状。在一些方面,该胰腺病症包括慢性胰腺炎症状。在一些方面,该人经受一种给药方案,该给药方案包括施用以下的至少一种:类固醇如皮质类固醇、泼尼松龙、HIV药物、去羟肌苷、喷他脒、利尿剂、丙戊酸、L-天冬酰胺酶、硫唑嘌呤、雌激素、他汀类药物如降胆固醇他汀药物、抗高血糖药、二甲双胍、列汀类药物如维格列汀和西他列汀、非典型抗精神病药、氯氮平、利培酮和奥氮平。在一些方面,该人被鉴定为携带遗传形式的胰腺炎。在一些方面,该人携带以下至少一种的突变等位基因:编码胰蛋白酶原的胰蛋白酶1、编码胰蛋白酶抑制剂的SPINK1和囊性纤维化跨膜传导调节物。在一些方面,该人罹患以下的至少一种:高血钙、体温过低、内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)、胰腺分裂、先天性胰腺畸形、2型糖尿病、胰腺癌、胰管结石、血管炎、胰腺小血管炎症、柯萨奇病毒感染和卟啉症(prophyra),如急性间歇性卟啉症和红细胞生成性原卟啉症。在一些方面,所述人的身体健康状况已受到以下至少一种的影响:胆结石、酒精中毒、醇中毒、创伤、流行性腮腺炎、自身免疫疾病、蝎螫伤、高脂血症、体温过低、甲状旁腺功能亢进和内镜逆行胰胆管造影术、硫唑嘌呤和丙戊酸。在一些方面,所述人的身体健康状况已受到以下至少一种的影响:巨细胞病毒、乙型肝炎病毒、单纯疱疹病毒、流行性腮腺炎、水痘-带状疱疹病毒、军团菌属细菌、钩端螺旋体属细菌、枝原体属细菌、沙门氏菌属细菌、曲霉属真菌、蛔虫属寄生虫、隐孢子虫细胞和弓形体细胞。

[0015] 援引并入

[0016] 本说明书中提及的所有出版物、专利及专利申请均通过引用并入本文,其程度如同具体且单独地指出每个单独的出版物、专利或专利申请均通过引用而并入。

[0017] 特别地,于2011年11月10日公开的PCT公开号W0 2011/139489A2通过引用而整体并入本文;于2009年3月19日公开的PCT公开号W0 2009/035818通过引用而整体并入本文;于2010年6月17日公开的PCT公开号W0 2010/025295通过引用而整体并入本文;于2010年6月10日公开的PCT公开号W0 2010/027875通过引用而整体并入本文;于2011年7月28日公开的PCT公开号W0 2011/034962通过引用而整体并入本文;于2012年1月26日公开的PCT公开号W0 2011/139489通过引用而整体并入本文;于2012年3月8日公开的PCT公开号W0 2011/139765通过引用而整体并入本文;于2012年5月18日公开的PCT公开号W0 2012/027710通过引用而整体并入本文;于2013年2月21日公开的PCT公开号W0 2012/170931通过引用而整体并入本文;于2013年4月25日公开的PCT公开号W0 2012/170951通过引用而整体并入本文;于2013年4月25日公开的PCT公开号W0 2013/059666通过引用而整体并入本文;于2013年4月25日公开的PCT公开号W0 2013/059677通过引用将整体并入本文;于2014年3月20日公开

的PCT公开号W0 2014/043715通过引用而整体并入本文；并且于2014年4月17日公开的PCT公开号W0 2014/059333通过引用而整体并入本文。

附图说明

[0018] 本发明的新颖特征在所附权利要求中具体阐述。通过参考以下对利用本发明原理的说明性实施方案加以阐述的详细描述及其附图，将会获得对本发明的特征和优点的更好理解，附图中：

[0019] 图1A显示用TLCS处理后的小鼠腺泡细胞坏死。

[0020] 图1B显示用TLCS处理后的人腺泡细胞坏死。

[0021] 图2A显示蛙皮素 (Caelurin) 诱导的急性胰腺炎的组织病理学评分。

[0022] 图2B显示TLCS诱导的急性胰腺炎的组织病理学评分。

[0023] 图2C显示FAEE诱导的急性胰腺炎的组织病理学评分。

[0024] 图3A显示N-(5-(6-氯-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)吡嗪-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(“化合物I”)的 IC_{50} 测定。

[0025] 图3B显示2,6-二氟-N-(1-(4-羟基-2-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺(“GSK-7975A”)的 IC_{50} 测定。

[0026] 图4A显示在不存在CRAC抑制剂时的钙摄取。

[0027] 图4B显示在存在CRAC抑制剂时的钙摄取。

[0028] 图5A显示在存在CRAC抑制剂化合物I时的钙内流。

[0029] 图5B显示在存在CRAC抑制剂GSK-7975A时的钙内流。

[0030] 图6A显示在不存在CRAC抑制剂时的钙内流。

[0031] 图6B显示与对照相比，在存在CRAC抑制剂化合物I及GSK-7975A时的相对钙内流。

[0032] 图7显示化合物I相对于多种细胞因子的 IC_{50} 值。

[0033] 图8A显示一系列浓度的化合物I的组织病理学评分。

[0034] 图8B显示随剂量而变化的胰腺中的化合物I浓度。

[0035] 图9A显示在存在和不存在CRAC抑制剂的情况下，未诱导(正常)小鼠和诱导急性胰腺炎的小鼠中的血清淀粉酶水平。

[0036] 图9B显示在存在和不存在CRAC抑制剂的情况下，未诱导(正常)小鼠和诱导急性胰腺炎的小鼠中的血清脂肪酶水平。

[0037] 图10显示了在急性胰腺炎诱导之后经治疗性和预防性处理的小鼠的组织病理学评分。

[0038] 图11显示了TLCS诱导的钙水平。

[0039] 图12显示小鼠腺泡细胞淀粉酶释放水平。

具体实施方式

[0040] 本文公开的方法和组合物被用于调节细胞内钙以改善或预防胰腺炎的症状。在一些方面，该胰腺炎为急性胰腺炎。在一些方面，该胰腺炎为慢性胰腺炎。在一些实施方案中，本文公开的方法和组合物被用于调节细胞内钙以改善或预防病毒病的症状。在一些方面，该病毒病为出血热病毒。在一些方面，该出血热病毒为砂粒样病毒、纤丝病毒、本杨病毒、黄

病毒、弹状病毒或它们的组合。作为非限制性实例,出血热病毒包括埃博拉病毒、马尔堡病毒、拉沙病毒、胡宁病毒、轮状病毒、西尼罗河病毒、寨卡病毒、柯萨奇病毒、乙型肝炎病毒、EB病毒等。在进一步的实施方案中,本文公开的方法和组合物被用于调节细胞内钙以改善或预防Th17诱导疾病的症状。在一些方面,该Th17诱导疾病为炎症性疾病。在进一步的方面,该Th17诱导疾病为自身免疫性疾病。在一些方面,本文提供的化合物调节SOC通道活性。在一些方面,本文提供的方法和化合物调节CRAC通道活性。在另一方面,本文提供的化合物调节STIM蛋白活性。在另一方面,本文提供的方法和化合物调节Orai蛋白活性。在另一方面,本文提供的方法和化合物调节STIM蛋白与Orai蛋白的功能性相互作用。在另一方面,本文提供的方法和化合物减少功能性SOC通道的数目。在另一方面,本文提供的方法和化合物减少功能性CRAC通道的数目。在一些方面,本文所述的方法和化合物为SOC通道阻断剂。在一些方面,本文所述的方法和化合物为CRAC通道阻断剂或CRAC通道调节剂。

[0041] 钙在细胞功能和存活中起重要作用。例如,钙是信号向细胞中转导和信号在细胞内转导的关键要素。细胞对生长因子、神经递质、激素和多种其他信号分子的响应通过钙依赖的过程来启动。

[0042] 几乎所有的细胞类型都以某种方式依赖细胞质 Ca^{2+} 信号的产生来调节细胞功能或引发特定响应。细胞溶质 Ca^{2+} 信号控制一系列细胞功能,所述细胞功能涵盖从短期响应(例如收缩和分泌)到细胞生长和增殖的长期调节。这些信号通常参与从细胞内钙池例如内质网(ER)释放 Ca^{2+} 和 Ca^{2+} 穿过质膜流入的某些组合。在一个实例中,细胞激活始于激动剂与表面膜受体的结合,该表面膜受体通过G-蛋白机制与磷脂酶C(PLC)偶联。PLC激活导致肌醇1,4,5-三磷酸(IP_3)的产生, IP_3 进而激活 IP_3 受体,从而引起 Ca^{2+} 从ER释放。ER中 Ca^{2+} 的下降然后发出信号,以激活质膜的钙池操纵的钙(SOC)通道。

[0043] 钙池操纵的钙(SOC)流入是控制多种多样的功能的细胞生理学过程,所述功能例如但不限于:细胞内 Ca^{2+} 池的重填(Putney等人,Cell,75,199-201,1993);酶活性的激活(Fagan等人,J.Biol.Chem.275:26530-26537,2000);基因转录(Lewis,Annu.Rev.Immunol.19:497-521,2001);细胞增殖(Nunez等人,J.Physiol.571.1,57-73,2006);和细胞因子的释放(Winslow等人,Curr.Opin.Immunol.15:299-307,2003)。在一些不可兴奋细胞例如血液细胞、免疫细胞、造血细胞、T淋巴细胞和肥大细胞、胰腺腺泡细胞(PAC)、其他腺体(例如唾液腺)的上皮细胞和导管细胞、内皮细胞和内皮祖细胞中,通过钙释放激活的钙(CRAC)通道(一种类型的SOC通道)发生SOC流入。

[0044] 钙流入机制曾被称为钙池操纵的钙内流(SOCE)。间质相互作用分子(STIM)蛋白是SOC通道功能的基本组分,充当传感器,用于探测钙从细胞内钙池的消耗并用于激活SOC通道。

[0045] 钙稳态

[0046] 细胞钙稳态是涉及控制细胞内钙水平和钙移动的调控系统总和的结果。细胞钙稳态至少部分地通过以下方式实现:通过钙结合;通过钙穿过质膜进出细胞的移动;以及在细胞内通过钙穿过细胞内细胞器的膜移动,所述细胞器包括,例如内质网、肌浆网、线粒体和包括内体和溶酶体在内的胞吞细胞器。

[0047] 钙穿过细胞膜的移动通过特化的蛋白质进行。例如,来自细胞外隙的钙可通过各种钙通道和钠/钙交换体进入细胞,并通过钙泵和钠/钙交换体从细胞主动排出。钙还可通

过肌醇三磷酸或兰尼碱 (ryanodine) 受体从内部钙池释放,并可被这些细胞器借助钙泵吸收。

[0048] 钙可通过几种普通类型的通道中的任何一种进入细胞,所述通道包括但不限于电压操纵的钙 (VOC) 通道、钙池操纵的钙通道 (SOC) 和以反向模式运行的钠/钙交换体。VOC通道由膜去极化激活,并且在可兴奋细胞例如神经细胞和肌肉细胞中发现,而在大多数情况下在不可兴奋细胞中没有发现。在某些条件下, Ca^{2+} 可经由以反向模式运行的 Na^{+} - Ca^{2+} 交换体进入细胞。

[0049] 胞吞作用提供了另一过程,通过该过程细胞可经由内体从细胞外基质中吸收钙。另外,某些细胞例如外分泌细胞可经由胞吐作用释放钙。

[0050] 细胞溶质钙浓度被严格调节为静息水平,在哺乳动物细胞中通常估计为大约 $0.1\mu\text{M}$,而细胞外钙浓度通常为约 2mM 。这种严格调节便于信号借助于穿过质膜和胞内细胞器膜的瞬时钙流而转导到细胞内和在细胞内转导。在细胞中有多种细胞内钙转运和缓冲系统,它们起调整细胞内钙信号和维持低静息细胞质钙浓度的作用。在静息细胞内,参与维持基础钙水平的主要元件是在内质网和质膜两者中的钙泵和渗漏途径。静息的细胞溶质钙水平的扰动可影响钙依赖性信号的传送,并且在大量细胞过程中导致缺陷。例如,细胞增殖涉及长期的钙信号传导顺序。其他涉及钙信号传导的细胞过程包括但不限于分泌、转录因子信号传导和受精。

[0051] 激活磷脂酶C (PLC) 的细胞表面受体产生来自细胞内和细胞外来源的细胞溶质 Ca^{2+} 信号。由于从内质网 (ER) 释放 Ca^{2+} 而导致 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ (细胞内钙浓度) 的初始瞬时升高,这一过程由PLC产物肌醇-1,4,5-三磷酸 (IP_3) 引发, IP_3 打开ER中的 IP_3 受体 (Streb等人, *Nature*, 306, 67-69, 1983)。然后接着发生通过质膜中特化的钙池操纵的钙 (SOC) 通道 (在不可兴奋细胞如免疫PAC细胞的情况下,所述SOC通道为钙释放激活的钙 (CRAC) 通道) 穿过质膜的持续 Ca^{2+} 内流的后续阶段。钙池操纵的 Ca^{2+} 内流 (SOCE) 是其中 Ca^{2+} 池本身的排空激活质膜中的 Ca^{2+} 通道以帮助重填钙池的过程 (Putney, *Cell Calcium*, 7, 1-12, 1986; Parekh等人, *Physiol. Rev.* 757-810; 2005)。SOCE不只是简单地为了重填钙池而提供 Ca^{2+} ,而是其本身可产生持续的 Ca^{2+} 信号,所述信号控制诸如基因表达、细胞代谢和胞吐作用等基本功能 (Parekh和Putney, *Physiol. Rev.* 85, 757-810 (2005))。

[0052] 在淋巴细胞和肥大细胞中,抗原或Fc受体的激活分别引起 Ca^{2+} 从细胞内钙池释放,进而导致通过质膜中的CRAC通道的 Ca^{2+} 流入。随后细胞内 Ca^{2+} 的升高激活钙调磷酸酶,这是一种调节转录因子NFAT的磷酸酶。在静息细胞中,NFAT被磷酸化,并位于细胞质中,但当被钙调磷酸酶去磷酸化时,NFAT转移到细胞核,并根据刺激条件和细胞类型而激活不同的遗传程序。响应于感染及在移植排斥期间,NFAT与在“效应”T细胞的细胞核中的转录因子AP-1 (Fos-Jun) 合作,由此反式激活细胞因子基因、调节T细胞增殖的基因和其他协调主动免疫应答的基因 (Rao等人, *Annu Rev Immunol.*, 1997; 15: 707-47)。与此相反,在识别自身抗原的T细胞中,在没有AP-1的情况下NFAT被激活,并激活被称为“无反应性 (anergy)”的转录程序,该转录程序抑制自身免疫应答 (Macian等人, *Transcriptional mechanisms underlying lymphocyte tolerance. Cell*. 2002年6月14日; 109 (6): 719-31)。在被称为调节性T细胞的T细胞亚类 (其抑制由自身反应性效应T细胞介导的自身免疫) 中,NFAT与转录因子FOXP3合作以激活负责抑制功能的基因 (Wu等人, *Cell*, 2006年7月28日; 126 (2): 375-

87; Rudensky AY, Gavin M, Zheng Y. Cell. 2006年7月28日; 126 (2): 253-256)。

[0053] 内质网(ER)执行多种过程。ER具有作为 Ca^{2+} 槽和激动剂敏感性 Ca^{2+} 池的作用,并且蛋白质折叠/加工在其腔内发生。在后一种情况下,众多的 Ca^{2+} -依赖性伴侣蛋白质确保新合成的蛋白质正确折叠并被运送到合适的目的地。ER还参与囊泡运输、应激信号的释放、胆固醇代谢的调节和细胞凋亡。这些过程中的许多都需要腔内的 Ca^{2+} ,并且蛋白质错误折叠、ER应激反应和细胞凋亡都可由长时间消耗ER中的 Ca^{2+} 而诱导。因为它含有有限量的 Ca^{2+} ,显然在刺激期间释放 Ca^{2+} 后,ER Ca^{2+} 含量应该下降。然而,为了保持ER的功能完整性,至关重要是 Ca^{2+} 含量不能降得太低或至少维持在低水平上。因此给ER补充 Ca^{2+} 对于所有真核细胞而言都是重要的过程。因为ER Ca^{2+} 含量的降低激活质膜中的钙池操纵的 Ca^{2+} 通道,所以认为该 Ca^{2+} 内流途径的主要功能是维持对合适的蛋白质合成和折叠必不可少的ER Ca^{2+} 水平。然而,钙池操纵的 Ca^{2+} 通道具有其他重要作用。

[0054] 电生理学研究提供了对钙池操纵的钙内流的认识,所述电生理学研究确定了排空钙池的过程激活肥大细胞中的 Ca^{2+} 电流,其被称为 Ca^{2+} 释放激活的 Ca^{2+} 电流或 I_{CRAC} 。 I_{CRAC} 为非电压激活的、内向整流,并且明显对于 Ca^{2+} 是选择性的。在几种主要为造血来源的细胞类型中发现了 I_{CRAC} 。 I_{CRAC} 不是唯一的钙池操纵的电流,而且现在很明显,钙池操纵的流入包括在不同细胞类型中具有不同性质的 Ca^{2+} -通透性通道家族。 I_{CRAC} 是所阐述的第一种钙池操纵的 Ca^{2+} 电流,并且仍然是用于研究钙池操纵的流入的流行模型。

[0055] 可通过排空ER Ca^{2+} 池的任何程序来激活钙池操纵的钙通道;钙池是怎样排空的似乎无关紧要,净效应是钙池操纵的 Ca^{2+} 内流的激活。在生理学上,由 IP_3 水平的升高或其他 Ca^{2+} -释放信号诱导钙池排空,接着是从钙池释放 Ca^{2+} 。但还有若干其他用于排空钙池的方法。这些方法包括以下这些:

[0056] 1) 提高细胞溶质中的 IP_3 (在受体刺激后或用 IP_3 本身或相关同类物例如不可代谢的类似物 $\text{Ins}(2,4,5)\text{P}_3$ 透析细胞溶质);

[0057] 2) 应用 Ca^{2+} 离子载体(例如,离子霉素)来对ER膜进行通透化;

[0058] 3) 用高浓度的 Ca^{2+} 螯合剂(例如,EGTA或BAPTA)透析细胞质,所述螯合剂螯合从钙池渗漏的 Ca^{2+} 并因此防止钙池重填;

[0059] 4) 与例如毒胡萝卜素(thapsigargin)、环匹阿尼酸(cyclopiazonic acid)和二叔丁基对苯二酚等肌浆网/内质网 Ca^{2+} -ATP酶(SERCA)抑制剂接触;

[0060] 5) 用例如硫柳汞等药剂使 IP_3 受体对静息水平的 InsP_3 敏感;和

[0061] 6) 将可透过膜的金属 Ca^{2+} 螯合剂例如N,N,N',N'-四(2-吡啶基甲基)乙二胺(TPEN)直接填充到钙池中。

[0062] 通过质量作用,TPEN降低游离的腔内 Ca^{2+} 浓度而不改变总钙池 Ca^{2+} ,从而产生钙池耗竭依赖性信号。

[0063] 这些排空钙池的方法存在潜在的问题。钙池操纵的 Ca^{2+} 内流的关键特征是,激活通道的是钙池中 Ca^{2+} 含量的降低,而不是随后细胞质 Ca^{2+} 浓度的升高。然而,离子霉素和SERCA泵阻滞剂通常由于钙池耗竭而引起细胞质 Ca^{2+} 浓度升高,而这种 Ca^{2+} 升高能够打开可透过 Ca^{2+} 的、 Ca^{2+} 激活的阳离子通道。避免这类问题的一种方法是在用高浓度的 Ca^{2+} 螯合剂如EGTA或BAPTA强烈缓冲细胞质 Ca^{2+} 的条件下使用药剂。

[0064] 钙池操纵的钙内流

[0065] 由于从细胞内钙池(例如内质网)释放钙而引起的其中钙浓度的降低提供了钙从细胞外基质流入细胞内的信号。这种钙流入(其产生细胞溶质钙浓度的持续“平台期”升高)通常不依靠电压门控的质膜通道,并且不涉及钙对钙通道的激活。这种钙流入机制被称为容量性钙内流(CCE)、钙释放激活的、钙池操纵的或耗竭操纵的钙内流。可将钙池操纵的钙内流记录为具有独特性质的离子电流。该电流被称为 I_{SOC} (钙池操纵的电流)或 I_{CRAC} (钙释放激活的电流)。

[0066] 钙池操纵的或钙释放激活的电流的电生理学分析揭示了这些电流的独特的生物物理性质(参见,例如Parekh和Penner(1997) *Physiol. Rev.* 77:901-930)。例如,该电流可被细胞内钙池的耗竭(例如通过非生理激活剂,例如毒胡萝卜素、CPA、离子霉素和BAPTA,和生理激活剂,例如 IP_3)激活,并且可在生理溶液或条件下相对于单价离子对二价阳离子例如钙是选择性的,可受到细胞溶质钙水平的变化的影响,并且可在低细胞外浓度的二价阳离子的存在下显示出改变的选择性和传导性。该电流还可被2-APB阻断或增强(取决于浓度),被SKF96365和 Gd^{3+} 阻断,并且通常可被描述为非严格电压门控的。

[0067] 在肥大细胞和Jurkat白血病T细胞中进行的膜片钳研究已经确定了CRAC内流机制为具有独特生物物理特性的离子通道,该特性包括与极低传导性配对的对 Ca^{2+} 的高选择性。此外,显示CRAC通道满足钙池操纵的严格标准,其仅由ER中 Ca^{2+} 的降低激活,而不由细胞溶质 Ca^{2+} 或PLC产生的其他信息激活(Prakriya等人,在 *Molecular and Cellular Insights into Ion Channel Biology* (Robert Maue编) 121-140 (Elsevier Science, Amsterdam, 2004) 中)。

[0068] 细胞内钙池对钙池操纵的钙内流的调节

[0069] 钙池操纵的钙内流由细胞内钙池中的钙水平来调节。细胞内钙池的特征可以是对药剂的敏感性,所述药剂可以是生理学药剂或药理学药剂,它们激活钙从钙池的释放或抑制钙向钙池中的摄取。业已研究了不同细胞的细胞内钙池的特征,并且已将钙池表征为对多种药剂敏感,所述药剂包括但不限于 IP_3 和影响 IP_3 受体的化合物、毒胡萝卜素、离子霉素和/或环ADP-核糖(cADPR)(参见,例如Berridge(1993) *Nature* 361:315-325;Churchill和Louis(1999) *Am. J. Physiol.* 276:C426-C434;Dargie等人(1990) *Cell Regul.* 1:279-290;Gerasimenko等人(1996) *Cell* 84:473-480;Gromoda等人(1995) *FEBS Lett.* 360:303-306;Guse等人(1999) *Nature* 398:70-73)。

[0070] 通过通常被称为钙泵的肌浆网-内质网钙ATP酶(SERCA)来实现内质网和肌浆网(SR;横纹肌中的内质网的特化形式)贮存细胞器内的钙累积。在信号转导期间(即当内质网通道被激活以提供钙从内质网向细胞质内的释放时),通过SERCA泵用已从细胞外基质进入细胞的细胞质钙对内质网钙进行补充(Yu和Hinkle(2000) *J. Biol. Chem.* 275:23648-23653;Hofer等人(1998) *EMBO J.* 17:1986-1995)。

[0071] 与 IP_3 和兰尼碱受体有关的钙释放通道提供钙从内质网和肌浆网向细胞质内的控制释放,从而导致细胞质钙浓度瞬时提高。 IP_3 受体介导的钙释放由 IP_3 引发, IP_3 是通过经由磷脂酶C的作用裂解质膜磷酸肌醇而形成的,而磷脂酶C是通过激动剂与质膜G蛋白偶联受体或酪氨酸激酶的结合而激活的。兰尼碱受体介导的钙释放由细胞质钙的增加引发,被称为钙诱导的钙释放(CICR)。兰尼碱受体(对兰尼碱和咖啡因具有亲和力)的活性也可由环ADP-核糖调节。

[0072] 因此,钙池中和细胞质中的钙水平起伏不定。例如,当用组胺(PLC-连接的组胺受体的激动剂)处理HeLa细胞时,ER游离钙浓度可从约60-400 μ M的范围降低到约1-50 μ M(Miyawaki等人(1997) Nature 388:882-887)。随着细胞内钙池的游离钙浓度降低,钙池操纵的钙内流得到激活。因此,钙池钙的耗竭以及伴随的细胞溶质钙浓度的升高可调节向细胞内的钙池操纵的钙内流。

[0073] 细胞质钙缓冲作用

[0074] 激动剂对细胞中信号传导过程的激活可涉及例如通过打开IP₃受体通道大大增加内质网的钙通透性,以及通过钙池操纵的钙内流大大增加质膜的钙通透性。钙通透性的这些增加与细胞溶质钙浓度的增加有关,而细胞溶质钙浓度的增加可分为两个组分:在IP₃受体激活期间钙从内质网释放的“尖峰”期,和由于钙从细胞外基质进入细胞质中而引起的钙水平持续升高的平台期。一旦受到刺激,约100nM的静息细胞内游离钙浓度可整体上升到大于1 μ M,且在细胞微域内更高。细胞用内源钙缓冲器调节这些钙信号,包括诸如线粒体、内质网和高尔基体等细胞器的生理缓冲作用。线粒体通过内膜中的单向输送体摄取钙是由大的、负的线粒体膜电位驱动的,累积的钙通过钠依赖的和非钠依赖的交换体缓慢释放,在某些情况下,通过通透性转换孔(PTP)缓慢释放。因此,线粒体可通过在细胞激活期间吸收钙而起到钙缓冲器的作用,并且稍后可缓慢释放钙。钙向内质网内的摄取由肌浆网和内质网钙ATP酶(SERCA)调节。钙向高尔基体内的摄取由P-型钙转运ATP酶(PMR1/ATP2C1)介导。另外,有证据表明有显著量的在IP₃受体激活后释放的钙通过质膜钙ATP酶的作用而排出细胞。例如,质膜钙ATP酶在人T细胞和Jurkat细胞中提供占优势的钙清除机制,尽管在人T细胞中钠/钙交换也有助于钙清除。在贮钙细胞器内,钙离子可与诸如集钙蛋白、钙网蛋白和钙联蛋白等特化钙缓冲蛋白质结合。另外,在细胞溶质中存在调节钙尖峰并有助于钙离子再分配的钙缓冲蛋白质。因此,参与任何这些和其他机制(通过其可降低细胞溶质钙水平)的蛋白质和其他分子,是涉及、参与和/或提供细胞质钙缓冲作用的蛋白质。因此,细胞质钙缓冲作用在通过SOC通道持续钙流入或Ca²⁺释放爆发期间帮助调节细胞质Ca²⁺水平。细胞质Ca²⁺水平的大幅增加或钙池重填使SOCE失活。

[0075] 下游钙内流介导的事件

[0076] 除细胞内钙池变化外,钙池操纵的钙内流还影响许多事件,这些事件是钙池操纵的变化的结果,或是除钙池操纵的变化之外还发生的事件。例如,Ca²⁺流入导致包括丝氨酸磷酸酶钙调磷酸酶在内的大量钙调蛋白-依赖性酶的激活。细胞内钙增加对钙调磷酸酶的激活引起诸如肥大细胞脱粒等急性分泌过程。活化的肥大细胞释放预先形成的含有组胺、肝素、TNF α 和诸如 β -氨基己糖苷酶等酶的颗粒。某些细胞事件,例如B和T细胞增殖,需要持续的钙调磷酸酶信号,这需要细胞内钙的持续增加。若干转录因子由钙调磷酸酶调节,包括NFAT(活化T细胞核因子)、MEF2和NF κ B。NFAT转录因子在包括免疫细胞在内的许多细胞类型中起重要作用。在免疫细胞中,NFAT介导包括细胞因子、趋化因子和细胞表面受体在内的大量分子的转录。在诸如IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-8、IL-13以及肿瘤坏死因子 α (TNF α)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和 γ -干扰素(γ -IFN)等细胞因子的启动子内已经发现了针对NFAT的转录元件。

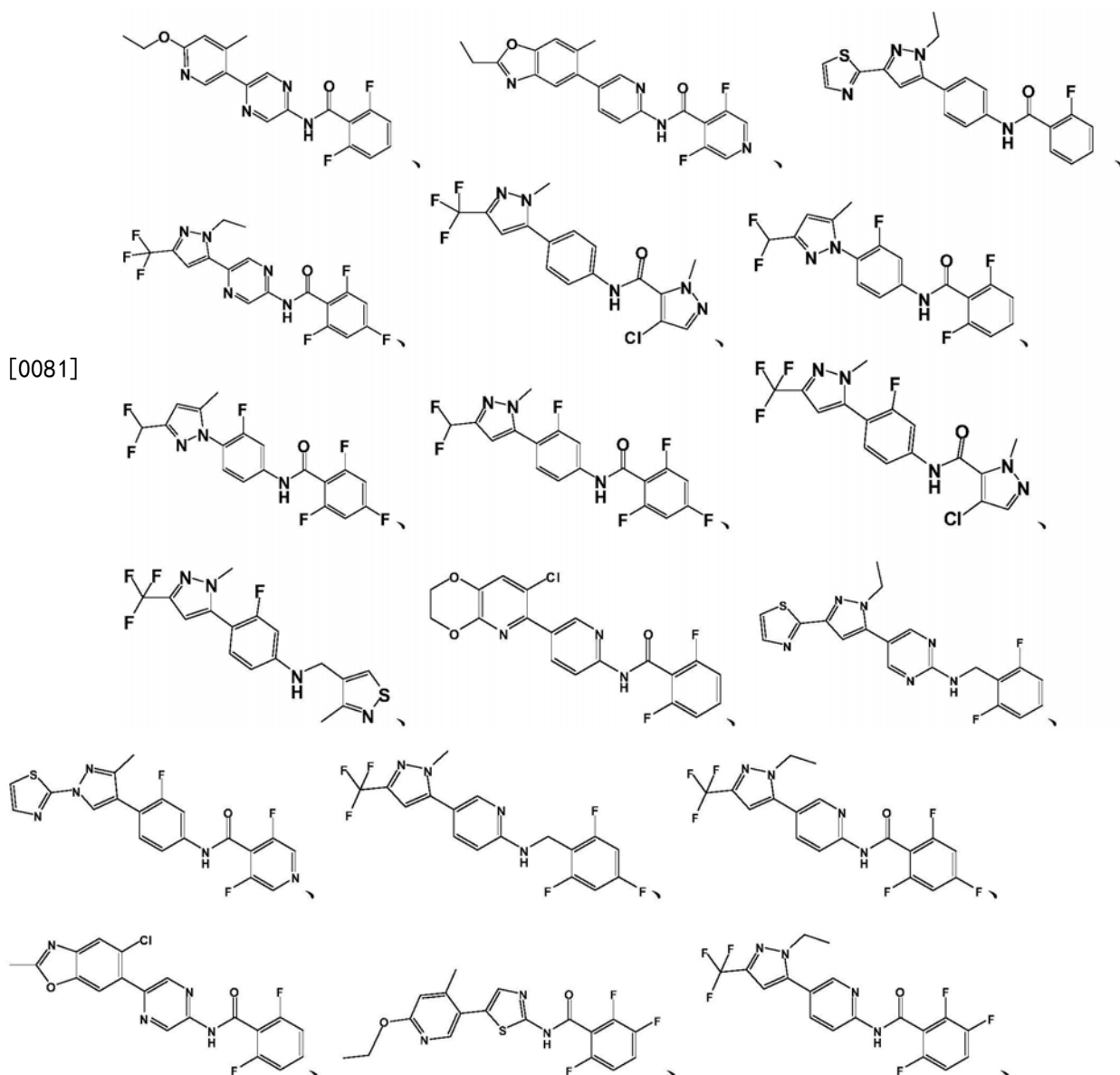
[0077] NFAT蛋白的活性由其磷酸化水平来调节,磷酸化水平进而由钙调磷酸酶和NFAT激酶二者来调节。细胞内钙水平增加对钙调磷酸酶的激活导致NFAT的去磷酸化作用以及向细

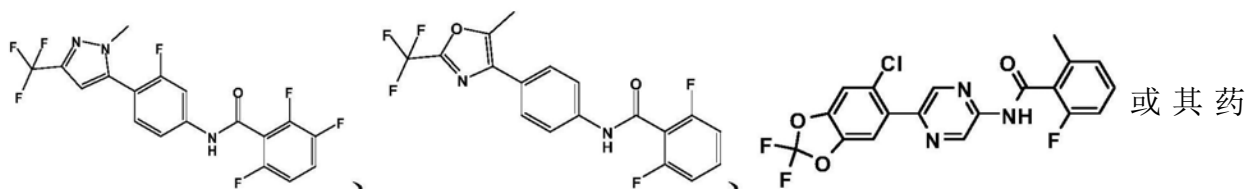
胞核中的进入。NFAT的再磷酸化遮盖了NFAT的核定位序列并防止其进入细胞核内。因为其定位和活性强烈依赖于钙调磷酸酶介导的去磷酸化作用,所以NFAT是细胞内游离钙水平的灵敏的指示物。

[0078] 钙通道抑制剂

[0079] 本文公开了与用于本文公开的用途的方法、组合物、施用方案和组合物一致的多种钙通道抑制剂。在一些实施方案中,钙通道抑制剂为SOC抑制剂。在一些实施方案中,该钙通道抑制剂为CRAC抑制剂。在一些实施方案中,该钙通道抑制剂抑制包含STIM1蛋白的通道。在一些实施方案中,该钙通道抑制剂抑制包含Orai1蛋白的通道。在一些实施方案中,该钙通道抑制剂抑制包含Orai2蛋白的通道。

[0080] 在一些实施方案中,所述化合物为具有以下结构的化合物:





学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物或药学上可接受的前药。在一些实施方案中,该化合物选自:N-(5-(6-氯-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)吡嗪-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺。在一些方面,该细胞内钙信号传导抑制剂为化合物N-(5-(6-氯-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)吡嗪-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物或药学上可接受的前药。在一些方面,该细胞内钙信号传导抑制剂选自以下化合物:N-(5-(6-乙氧基-4-甲基吡啶-3-基)吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺、N-(5-(2-乙基-6-甲基苯并[d]噁唑-5-基)吡啶-2-基)-3,5-二氟异烟酰胺、N-(4-(1-乙基-3-(噻唑-2-基)-1H-吡唑-5-基)苯基)-2-氟苯甲酰胺、N-(5-(1-乙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)吡嗪-2-基)-2,4,6-三氟苯甲酰胺、4-氯-N-(4-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)苯基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、N-(4-(3-(二氟甲基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟苯基)-2,6-二氟苯甲酰胺、N-(4-(3-(二氟甲基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟苯基)-2,4,6-三氟苯甲酰胺、N-(4-(3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-氟苯基)-2,4,6-三氟苯甲酰胺、4-氯-N-(3-氟-4-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺、3-氟-4-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)-N-((3-甲基异噻唑-4-基)甲基)苯胺、N-(5-(7-氯-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烷并[2,3-b]吡啶-6-基)吡啶-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺、N-(2,6-二氟苄基)-5-(1-乙基-3-(噻唑-2-基)-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺、3,5-二氟-N-(3-氟-4-(3-甲基-1-(噻唑-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)异烟酰胺、5-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)-N-(2,4,6-三氟苄基)吡啶-2-胺、N-(5-(1-乙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)-2,4,6-三氟苯甲酰胺、N-(5-(5-氯-2-甲基苯并[d]噁唑-6-基)吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺、N-(5-(6-乙氧基-4-甲基吡啶-3-基)噻唑-2-基)-2,3,6-三氟苯甲酰胺、N-(5-(1-乙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)-2,3,6-三氟苯甲酰胺、2,3,6-三氟-N-(3-氟-4-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)苯基)苯甲酰胺、2,6-二氟-N-(4-(5-甲基-2-(三氟甲基)噁唑-4-基)苯基)苯甲酰胺或N-(5-(6-氯-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)吡嗪-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物或药学上可接受的前药。

[0082] 钙信号传导和胰腺健康

[0083] 钙信号传导是健康胰腺活动的核心。食物刺激乙酰胆碱(ACh)与缩胆囊素(CCK)的释放,该乙酰胆碱和缩胆囊素与胰腺腺泡细胞(PAC)上的磷脂酶C(PLC)连接的受体相互作用。在健康的PAC中,ACh或CCK受体触发 IP_3 (1,4,5-肌醇三磷酸)的形成,该 IP_3 扩散至顶端区域并刺激内质网(ER)上的 IP_3 受体从而以受控的脉动方式释放 Ca^{2+} 。 Ca^{2+} 波动刺激酶原(酶原(pro-enzymes))向胰管中释放。随着时间的推移,ER Ca^{2+} 需要得到补充,这通过在细胞的基底外侧区域中的CRAC通道的轻度(gentle)激活而实现。

[0084] 在某些情况(例如,醇中毒或酗酒、胆结石等)下,由醇形成的脂肪酸乙酯(FAEE)或由于胆结石而积累的胆汁酸扩散至PAC中。在PAC内,FAEE和胆汁酸通过激活 IP_3 受体而导致ER Ca^{2+} 的大量释放。CCK受体的过度刺激也可引起从ER钙池的稳定 Ca^{2+} 释放。 Ca^{2+} 池清空导

致CRAC通道过度活化,从而导致 Ca^{2+} 的过量流入。大量 Ca^{2+} 流入导致酶从酶原颗粒释放,以及细胞内胰蛋白酶的不适当活化,该胰蛋白酶自身随后激活其他胰腺消化酶并引发胰腺的自身消化和坏死,该自身消化和坏死可被CRAC通道抑制剂例如化合物I、GSK-7975A、N-(5-(2,5-二甲基苯并[d]噁唑-6-基)噻唑-2-基)-2,3,6-三氟苯甲酰胺(“化合物II”)或2,3,6-三氟-N-(3-氟-4-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)苯基)苯甲酰胺(“化合物III”)阻断。

[0085] 消化酶如胰蛋白酶从酶原颗粒的不适当释放和激活如未解决,可导致胰腺细胞的自身消化,从而导致胰腺炎。如上所述,急性或慢性胰腺炎可对个体的健康有显著的负面影响。

[0086] 胰腺炎的症状及原因

[0087] 急性或慢性的胰腺炎与辐射至背部的严重上腹部或左上象限灼痛、恶心和进食时恶化的呕吐相关。根据病状的严重程度,也可能发生内出血。血压、心率和呼吸频率通常升高,尽管脱水可导致血压降低而不是血压升高。腹部通常是压痛的,比胰腺本身的疼痛少。在胰腺炎情况下通常观察到反射肠麻痹,并且发烧或黄疸并不少见。胰腺炎的常见症状和体征包括:辐射至背部的严重上腹部疼痛(上腹疼痛)、恶心、呕吐、食欲不振、发烧、发冷(颤抖)、血液动力学不稳定(包括休克)、心动过速(心跳过快)、呼吸窘迫和腹膜炎。

[0088] 指示严重疾病的不常观察到的症状包括指示严重腹部痛苦的多种医学“体征”:格雷-特纳征(Grey-Turner's sign)(侧腹出血性变色)、卡伦氏征(Cullen's sign)(脐部出血性变色)、胸腔积液(胸膜腔基底有液体)、格林伍德氏征(Grünwald sign)(由于血管的局部毒性损伤而在脐部附近出现瘀斑,大挫伤)、科特氏征(Körte's sign)(胰腺上端所在区域(上腹部,脐部上6-7cm处)的疼痛或抗拒)、卡门氏征(Kamenchik's sign)(剑突下的压力疼痛)、梅奥-罗布森氏征(Mayo-Robson's sign)(在与竖脊肌横向角度的顶部和左侧第十二肋骨(左肋椎角(CVA))下方按压时疼痛),如梅奥-罗布森氏点(代表左上腹部象限的平分线的线的内2/3与外1/3的交界处的点,其中在胰腺病症时存在受压时的压痛。在该点处,胰腺的尾部投射在腹壁上)。

[0089] 罹患胰腺炎的人可能会出现上述症状的一些或全部,或者不出现上述症状。在一些情况下,腹部疼痛可能是该病状的唯一症状。

[0090] 慢性胰腺炎可导致糖尿病或胰腺癌。消化酶如胰蛋白酶的递送缺陷可能导致消化不良,从而导致体重减轻。

[0091] 多达百分之八十的胰腺炎病例由酒精和胆结石引起。胆结石是急性胰腺炎的单一最常见的病因。酒精是慢性胰腺炎的单一最常见的病因。

[0092] 然而,除了酒精和胆结石外,胰腺炎还有一些其他原因。一些药物可能与胰腺炎有关。与胰腺炎相关的药物的实例包括皮质类固醇如泼尼松龙、HIV药物如去羟肌苷和喷他脒、利尿剂、抗惊厥药如丙戊酸、化疗剂如L-天冬酰胺酶和硫唑嘌呤、雌激素、增加血液甘油三酯的药物、他汀药物如降胆固醇他汀药物、抗高血糖药如二甲双胍和列汀药物如维格列汀、西他列汀、沙格列汀(saxagliptin)及利格列汀(linagliptin)、四环素、磺胺、硫唑嘌呤、巯嘌呤、喷他脒、甲氧苄啶-磺胺甲噁唑以及水杨酸酯。在一些情况下,用于治疗与胰腺炎事件增加相关的病状的药物也可能偶然地与胰腺炎有关。实例包括血脂异常的他汀药物和糖尿病中的列汀药物。另外,一些非典型的抗精神病药如氯氮平、利培酮和奥氮平也可能

导致胰腺炎。此列表并非详尽的。

[0093] 胰腺炎的非药物原因也是已知的。例如,已知遗传形式的胰腺炎导致胰腺内胰蛋白酶原的激活,从而导致自身消化。与可遗传的胰腺炎有关的基因包括编码胰蛋白酶原的胰蛋白酶1、编码胰蛋白酶抑制剂的SPINK1和囊性纤维化跨膜传导调节物。

[0094] 胰腺炎的其他常见非药物原因包括创伤、流行性腮腺炎、自身免疫疾病、高血钙、体温过低以及进行内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)。胰腺分裂是常见的先天性胰腺畸形,其可能成为一些复发病例的基础。穿透性溃疡也与胰腺炎有关。2型糖尿病与高2.8倍的发展出胰腺炎症状的风险相关。与胰腺炎相关的其他病状包括胰腺癌、胰管结石、血管炎(胰腺小血管炎症)、柯萨奇病毒感染和卟啉症,特别是急性间歇性卟啉症和红细胞生成性原卟啉症。在一些情况下,妊娠与胰腺炎有关。重复的马拉松运动、厌食和贪食症,以及脂肪坏死、囊性纤维化和蝎毒也与一些胰腺炎病例有关。

[0095] 许多感染原与胰腺炎有关。实例包括病毒,如巨细胞病毒、乙型肝炎病毒、单纯疱疹病毒、流行性腮腺炎病毒、水痘-带状疱疹病毒的病毒感染;细菌感染,如军团菌属、钩端螺旋体属、枝原体属或沙门氏菌属的细菌的感染;真菌感染,如曲霉属真菌的感染;或蛔虫属线虫或隐孢子虫属的顶腹虫*alveolates*以及弓形体的寄生虫感染;等等。

[0096] 常使用医学生的助记码“GETSMASHED”来记忆胰腺炎的一些常见原因:G-胆结石;E-乙醇;T-创伤;S-类固醇;M-流行性腮腺炎;A-自身免疫性胰腺炎;S-蝎螫伤;H-高脂血症、体温过低、甲状旁腺功能亢进;E-内镜逆行胰胆管造影术;D-药物,通常是硫唑嘌呤,丙戊酸。

[0097] 胰腺炎也可能是特发性的,在这种情况下未鉴别出原因。

[0098] 胰腺炎的分类

[0099] 根据对细胞损伤的主要反应,胰腺炎,特别是急性胰腺炎常被分为“轻度”、“中度”或“重度”。这些类别的特征全部都在于胰腺内胰酶原如胰蛋白酶原的错误激活,这通常是由于与胰蛋白酶原成熟酶组织蛋白酶的共定位,该共定位将胰蛋白酶原激活成胰蛋白酶。所有三个类别的特征都在于胰腺的炎症和水肿。中度和重度胰腺炎的特征进一步在于胰腺坏死和胰腺外器官的继发性损伤,中度急性胰腺炎患者罹患瞬时(<48小时)的器官衰竭,而严重急性胰腺炎患者患有持续(>48小时)的器官功能衰竭。

[0100] 针对上述问题,胰腺可直接合成炎症介质如TNF- α 和IL-1,这与炎症反应和嗜中性粒细胞向胰腺的募集相关,或是由于以其他方式激活免疫系统的细胞组分的坏死和渗漏。炎症反应可能导致胰腺炎的继发性表现形式,如由于毛细血管渗透性的低血容量症、急性呼吸窘迫综合征、弥散性血管内凝血、肾衰竭、心血管衰竭和胃肠道出血。

[0101] 急性胰腺炎(急性出血性胰腺坏死)的特征可进一步在于胰腺实质的急性炎症和坏死、胰腺脂肪的局灶性酶促坏死,以及由胰腺酶的胰腺内激活而造成的血管坏死(出血)。脂肪酶激活可能导致胰腺间质和胰周间隙中的脂肪组织的坏死以及血管损伤。血管壁的消化导致血栓和出血。炎性浸润物富含嗜中性粒细胞。由于胰腺缺少囊,因此炎症和坏死可以延伸至包括紧邻胰腺的筋膜层。

[0102] 慢性胰腺炎是改变器官正常结构和功能的长期胰腺炎症。它可能与急性胰腺炎发作或持续性腹部疼痛或消化缺陷有关。慢性胰腺炎患者通常表现出持续性腹部疼痛或食物中脂肪的吸收障碍。在食物摄取期间,特别是脂肪或高蛋白食物摄取期间,疼痛也是常见

的。由于食物摄取的吸收障碍或由于不适引起的食物摄取减少,体重减轻也是常见的。

[0103] 慢性胰腺炎的常见并发症是糖尿病。

[0104] 醇中毒、吸烟、营养不良、创伤、高钙血症、钙化结石、囊性纤维化和胰蛋白酶原处理和稳定性的遗传性缺陷通常与慢性胰腺炎相关。

[0105] 通常基于对胰腺结构和功能的测试来诊断慢性胰腺炎。由于生产性细胞损伤程度不确定,因此在慢性胰腺炎的情况下血清淀粉酶和脂肪酶可能会或不会适度升高。脂肪酶升高是两者中更可能发现的结果。几乎总是在急性病状中发现淀粉酶和脂肪酶升高,以及与该病状的严重程度大体一致的CRP炎症标志物升高。

[0106] 分泌素刺激试验可能是诊断慢性胰腺炎的最准确的功能测试。慢性胰腺炎早期的碳酸氢盐产生障碍被用于鉴别处于早期疾病的人(灵敏度为95%)。用于确定慢性胰腺炎的其他测试是粪便中的粪弹性蛋白酶测量、血清胰蛋白酶原、计算机断层扫描(CT)、超声、EUS、MRI、ERCP和MRCP。腹部X射线以及CT扫描可见胰腺钙化。然而,值得注意的是,ERCP和X射线可能会引发急性胰腺炎。

[0107] 许多其他测试可用于测定慢性胰腺炎。血清胆红素和碱性磷酸酶水平的升高可指示慢性胰腺炎,在一些情况下指示由于水肿、纤维化或癌症引起的胆总管狭窄。自身免疫反应相关的慢性胰腺炎可能伴随有ESR、IgG4、类风湿因子、ANA和抗平滑肌抗体的升高,其中任一种的测定均可指示人的慢性胰腺炎。慢性胰腺炎、脂肪痢或食物吸收障碍的典型症状可通过两种不同的研究来诊断:粪便的苏丹化学染色或100g脂肪饮食后24hr时间内7克或更多的粪便脂肪排泄物。为了检查胰腺外分泌功能障碍,示例性的灵敏性和特异性测试是粪弹性蛋白酶的测量,可以用单一粪便样品进行,并且小于200 μ g/g的值表示胰腺功能不全。

[0108] 已知多种用于评估人的胰腺炎严重程度的方法。常见测试包括BISAP、兰森氏测试(Ranson's)、APACHE-II和CTSI。例如,BISAP测试是基于入院后的前24小时评估的以下标准:血尿素氮>25mg/dL(8.92mmol/L);精神状态受损,定义为:定向障碍、昏睡、嗜睡、昏迷或木僵; ≥ 2 全身炎症反应综合征标准;年龄>60岁;和胸腔积液存在。对这些标准中任一个的积极评估均产生范围为0到5的总评分中的“得分”。在测试的一些实施方式中,死亡率在从最低风险组的小于1%到最高风险组的超过20%的范围内。

[0109] 许多参考文献讨论了胰腺炎严重程度的测试,每个参考文献均通过引用并入本文:Wu BU,Johannes RS,Sun X,Tabak Y,Conwell DL,Banks PA.The early prediction of mortality in acute pancreatitis:a large population-based study.Gut.2008Dec;57(12):1698-703.doi:10.1136/gut.2008.152702.2008年6月2日网上出版.PubMed PMID:18519429;Papachristou GI,Muddana V,Yadav D,O'Connell M,Sanders MK,Slivka A,Whitcomb DC.Comparison of BISAP,Ranson's,APACHE-II,and CTSI scores in predicting organ failure,complications,and mortality in acute pancreatitis.Am J Gastroenterol.2010 Feb;105(2):435-41;quiz 442.doi:10.1038/ajg.2009.622.2009年10月27日网上出版.PubMed PMID:19861954;和

[0110] Gompertz M,Fernández L,Lara I,Miranda JP,Mancilla C,Berger Z.[Bedside index for severity in acute pancreatitis(BISAP)score as predictor of clinical outcome in acute pancreatitis:retrospective review of 128 patients].Rev Med

Chil.2012年8月;140(8):977-83.doi:10.1590/S0034-98872012000800002.Spanish.Pub Med PMID:23282769。

[0111] 胰腺炎的治疗改善

[0112] 本文公开了用于治疗性改善胰腺炎及其症状的组合物和方法,如通过施用钙通道抑制剂如CRAC抑制剂。在一些实施方案中,该胰腺炎为急性胰腺炎。在一些实施方案中,该胰腺炎为慢性胰腺炎。在一些实施方案中,公开了一种改善人的胰腺炎症状的方法。在一些实施方案中,公开了一种改善人的胰腺炎症状的方法,其包括以下步骤:鉴别需要改善胰腺炎症状的人;以及以足以改善所述症状的剂量向所述人施用细胞内钙信号传导抑制剂。

[0113] 例如,可使用诸如BISAP、兰森氏测试、APACHE-II和CTSI等胰腺炎症状的常见测试对人进行鉴别。该测试可为BISAP。该测试可为兰森氏测试。该测试可为APACHE II。该测试可为CTSI。在一些实施方案中,将BISAP评分为5、4、3、2或1的人鉴别为需要改善胰腺炎症状的个人。在一些实施方案中,鉴别BISAP评分为2的人。在一些实施方案中,鉴别BISAP评分为3的人。在一些实施方案中,鉴别为BISAP评分为4的人。在一些实施方案中,鉴别BISAP评分为5的人。在一些实施方案中,鉴别具有至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或超过9种胰腺炎症状(如本文公开的胰腺炎症状)的人。在一些实施方案中,受试者为非人哺乳动物而不是人。

[0114] 在一些实施方案中,所述症状为急性胰腺炎症状。在一些实施方案中,所述症状为慢性胰腺炎症状。

[0115] 所述症状可包括以下至少一种:腹部疼痛、血液淀粉酶水平升高、血液脂肪酶水平升高、胰腺增大、恶心、呕吐、内出血、肠麻痹、发烧、黄疸、体重减轻和心率升高。所述症状可包括消化酶过早激活。例如,该消化酶过早激活可发生在所述人的胰腺中。在一些实施方案中,该酶包括胰蛋白酶。

[0116] 在一些实施方案中,所述细胞内钙信号传导抑制剂为SOC通道抑制剂。在一些实施方案中,该细胞内钙信号传导抑制剂为CRAC通道抑制剂。在一些实施方案中,该CRAC通道抑制剂包括化合物I。在一些实施方案中,该CRAC通道抑制剂包括GSK-7975A。在一些实施方案中,该CRAC通道抑制剂包括化合物II。在一些实施方案中,该CRAC通道抑制剂包括化合物III。在一些实施方案中,改善胰腺炎的症状进一步包括施用止痛药物。在一些实施方案中,改善胰腺炎的症状进一步包括施用止痛药物,其中该止痛药物包括阿片剂。在一些实施方案中,改善胰腺炎的症状进一步包括施用止痛药物,其中该止痛药物包括吗啡。在一些实施方案中,改善胰腺炎的症状进一步包括施用止痛药物,其中该止痛药物包括芬太尼(fentanyl)。在一些实施方案中,改善胰腺炎的症状进一步包括施用止痛药物,其中该止痛药物包括曲马多(tramadol)。在一些实施方案中,改善胰腺炎的症状进一步包括施用止痛药物,其中该止痛药物包括哌替啶(meperidine)。

[0117] 在一些实施方案中,递送细胞内钙信号传导抑制剂以实现等于、约为或大于针对该化合物所测定的体外 IC_{50} 值的组织水平浓度。在一些实施方案中,递送钙信号传导抑制剂以实现一定的组织水平浓度,该组织水平浓度为针对该化合物所测定的体外 IC_{50} 值的1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、11倍、12倍、13倍、14倍、15倍、16倍、17倍、18倍、19倍、20倍、21倍、22倍、23倍、24倍、25倍、26倍、27倍、28倍、29倍、30倍、31倍、32倍、33倍、34倍、35倍、36倍、37倍、38倍、39倍、40倍、41倍、42倍、43倍、44倍、45倍、46倍、47倍、48倍、49倍、50倍、51倍、52倍、53倍、54倍、55倍、56倍、57倍、58倍、59倍、60倍、61倍、62倍、63

倍、64倍、65倍、66倍、67倍、68倍、69倍、70倍、71倍、72倍、73倍、74倍、75倍、76倍、77倍、78倍、79倍、80倍、81倍、82倍、83倍、84倍、85倍、86倍、87倍、88倍、89倍、90倍、91倍、92倍、93倍、94倍、95倍、96倍、97倍、98倍、99倍、100倍,或1倍至100倍范围内的任何非整数倍。

[0118] 在一些实施方案中,递送钙信号传导抑制剂以实现一定的组织水平浓度,该组织水平浓度的范围为针对该化合物测定的体外 IC_{50} 值的1倍至100倍、2倍至80倍、3倍至60倍、4倍至50倍、5倍至45倍、6倍至44倍、7倍至43倍、8倍至43倍、9倍至41倍或10倍至40倍,或所述范围内的任何非整数。

[0119] 在一些实施方案中,递送钙信号传导抑制剂以实现一定的组织水平浓度,该组织水平浓度为1 μ M、2 μ M、3 μ M、4 μ M、5 μ M、6 μ M、7 μ M、8 μ M、9 μ M、10 μ M、11 μ M、12 μ M、13 μ M、14 μ M、15 μ M、16 μ M、17 μ M、18 μ M、19 μ M、20 μ M、21 μ M、22 μ M、23 μ M、24 μ M、25 μ M、26 μ M、27 μ M、28 μ M、29 μ M、30 μ M、31 μ M、32 μ M、33 μ M、34 μ M、35 μ M、36 μ M、37 μ M、38 μ M、39 μ M、40 μ M、41 μ M、42 μ M、43 μ M、44 μ M、45 μ M、46 μ M、47 μ M、48 μ M、49 μ M、50 μ M、51 μ M、52 μ M、53 μ M、54 μ M、55 μ M、56 μ M、57 μ M、58 μ M、59 μ M、60 μ M、61 μ M、62 μ M、63 μ M、64 μ M、65 μ M、66 μ M、67 μ M、68 μ M、69 μ M、70 μ M、71 μ M、72 μ M、73 μ M、74 μ M、75 μ M、76 μ M、77 μ M、78 μ M、79 μ M、80 μ M、81 μ M、82 μ M、83 μ M、84 μ M、85 μ M、86 μ M、87 μ M、88 μ M、89 μ M、90 μ M、91 μ M、92 μ M、93 μ M、94 μ M、95 μ M、96 μ M、97 μ M、98 μ M、99 μ M、100 μ M,或在约1 μ M至约100 μ M范围内的任何非整数。

[0120] 在一些实施方案中,递送钙信号传导抑制剂以实现1 μ M至100 μ M、2 μ M至90 μ M、3 μ M至80 μ M、4 μ M至70 μ M、5 μ M至60 μ M、6 μ M至50 μ M、7 μ M至40 μ M、8 μ M至30 μ M、9 μ M至20 μ M、或10 μ M至40 μ M,或在所述范围内的任何整数或非整数的组织水平浓度。

[0121] 在一些实施方案中,递送钙信号传导抑制剂以实现在9.5 μ M至10.5 μ M、9 μ M至11 μ M、8 μ M至12 μ M、7 μ M至13 μ M、5 μ M至15 μ M、2 μ M至20 μ M或1 μ M至50 μ M,或在所述范围内的任何整数或非整数的组织水平浓度。

[0122] 在一些实施方案中,胰腺炎的改善包括降低至少一种胰腺炎症状的严重程度。在一些实施方案中,胰腺炎的改善包括降低至少一种胰腺炎症状的严重程度,使得所述症状不再影响先前患病的人。在一些实施方案中,改善包括减轻至少一种症状,使其对该人没有影响。在一些实施方案中,改善包括所述症状减轻10%、20%、30%、40%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%。在一些实施方案中,改善包括降低许多症状(如2、3、4、5、6、7、8、9种或超过9种症状,直至并包括所有症状)的严重程度,所述降低包括所述症状减轻10%、20%、30%、40%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%。

[0123] 在一些实施方案中,改善包括阻止胰腺炎如急性胰腺炎或慢性胰腺炎的进展。在一些实施方案中,改善包括阻止胰腺炎如急性胰腺炎或慢性胰腺炎的进展,使得不会发生更严重的症状,如器官衰竭、胰腺坏死或死亡。

[0124] 急性和慢性胰腺炎的预防性改善

[0125] 本文公开了用于预防性地改善急性胰腺炎及其症状的组合物和方法,如通过施用钙通道抑制剂如CRAC抑制剂。在一些实施方案中,公开了一种改善人的胰腺炎症状的方法。在一些实施方案中,公开了一种改善人的胰腺炎症状的方法,其包括以下步骤:鉴别需要预防性地改善胰腺炎症状的人;以及以足以预防性地改善所述症状的剂量向所述人施用细胞内钙信号传导抑制剂。

[0126] 在一些实施方案中,所述细胞内钙信号传导抑制剂为SOC通道抑制剂。在一些实施

方案中,所述细胞内钙信号传导抑制剂为CRAC通道抑制剂。在一些实施方案中,该CRAC通道抑制剂包括化合物I。在一些实施方案中,该CRAC通道抑制剂包括GSK-7975A。在一些实施方案中,该CRAC通道抑制剂包括化合物II。在一些实施方案中,该CRAC通道抑制剂包括化合物III。在一些实施方案中,改善胰腺炎的症状进一步包括施用止痛药物如阿片剂。在一些实施方案中,吗啡是示例性的止痛药。

[0127] 在一些实施方案中,递送细胞内钙信号传导抑制剂以实现等于、约为或大于针对该化合物所测定的体外 IC_{50} 值的组织水平浓度。在一些实施方案中,递送钙信号传导抑制剂以实现一定的组织水平浓度,该组织水平浓度为针对该化合物所测定的体外 IC_{50} 值的1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、11倍、12倍、13倍、14倍、15倍、16倍、17倍、18倍、19倍、20倍、21倍、22倍、23倍、24倍、25倍、26倍、27倍、28倍、29倍、30倍、31倍、32倍、33倍、34倍、35倍、36倍、37倍、38倍、39倍、40倍、41倍、42倍、43倍、44倍、45倍、46倍、47倍、48倍、49倍、50倍、51倍、52倍、53倍、54倍、55倍、56倍、57倍、58倍、59倍、60倍、61倍、62倍、63倍、64倍、65倍、66倍、67倍、68倍、69倍、70倍、71倍、72倍、73倍、74倍、75倍、76倍、77倍、78倍、79倍、80倍、81倍、82倍、83倍、84倍、85倍、86倍、87倍、88倍、89倍、90倍、91倍、92倍、93倍、94倍、95倍、96倍、97倍、98倍、99倍、100倍,或在1倍至100倍范围内的任何非整数倍。

[0128] 在一些实施方案中,递送钙信号传导抑制剂以实现一定的组织水平浓度,该组织水平浓度在针对该化合物所测定的体外 IC_{50} 值的1倍至100倍、2倍至80倍、3倍至60倍、4倍至50倍、5倍至45倍、6倍至44倍、7倍至43倍、8倍至43倍、9倍至41倍或10倍至40倍的范围内,或为在所述范围内的任何非整数。

[0129] 在一些实施方案中,递送钙信号传导抑制剂以实现一定的组织水平浓度,该组织水平浓度为1 μ M、2 μ M、3 μ M、4 μ M、5 μ M、6 μ M、7 μ M、8 μ M、9 μ M、10 μ M、11 μ M、12 μ M、13 μ M、14 μ M、15 μ M、16 μ M、17 μ M、18 μ M、19 μ M、20 μ M、21 μ M、22 μ M、23 μ M、24 μ M、25 μ M、26 μ M、27 μ M、28 μ M、29 μ M、30 μ M、31 μ M、32 μ M、33 μ M、34 μ M、35 μ M、36 μ M、37 μ M、38 μ M、39 μ M、40 μ M、41 μ M、42 μ M、43 μ M、44 μ M、45 μ M、46 μ M、47 μ M、48 μ M、49 μ M、50 μ M、51 μ M、52 μ M、53 μ M、54 μ M、55 μ M、56 μ M、57 μ M、58 μ M、59 μ M、60 μ M、61 μ M、62 μ M、63 μ M、64 μ M、65 μ M、66 μ M、67 μ M、68 μ M、69 μ M、70 μ M、71 μ M、72 μ M、73 μ M、74 μ M、75 μ M、76 μ M、77 μ M、78 μ M、79 μ M、80 μ M、81 μ M、82 μ M、83 μ M、84 μ M、85 μ M、86 μ M、87 μ M、88 μ M、89 μ M、90 μ M、91 μ M、92 μ M、93 μ M、94 μ M、95 μ M、96 μ M、97 μ M、98 μ M、99 μ M、100 μ M,或在约1 μ M至约100 μ M范围内的任何非整数。

[0130] 在一些实施方案中,递送钙信号传导抑制剂以实现1 μ M至100 μ M、2 μ M至90 μ M、3 μ M至80 μ M、4 μ M至70 μ M、5 μ M至60 μ M、6 μ M至50 μ M、7 μ M至40 μ M、8 μ M至30 μ M、9 μ M至20 μ M、或10 μ M至40 μ M,或在所述范围内的任何整数或非整数的组织水平浓度。

[0131] 在一些实施方案中,递送钙信号传导抑制剂以实现9.5 μ M至10.5 μ M、9 μ M至11 μ M、8 μ M至12 μ M、7 μ M至13 μ M、5 μ M至15 μ M、2 μ M至20 μ M或1 μ M至50 μ M,或在所述范围内的任何整数或非整数的组织水平浓度。

[0132] 在一些实施方案中,所述方法包括预防性地改善急性胰腺炎症状。在一些实施方案中,所述方法包括预防性地改善慢性胰腺炎症状。

[0133] 预防性地改善胰腺炎的症状可包括降低至少一种胰腺炎症状的严重程度、发生可能性或减少持续时间。预防性地改善胰腺炎的症状可包括降低至少一种胰腺炎症状的严重程度、发生可能性或减少持续时间,直到所述至少一种症状不在该人上发生。在一些实施方

案中,预防性地改善胰腺炎的症状可包括降低2、3、4、5、6、7、8、9种或超过9种胰腺炎症状的严重程度、发生可能性或缩短持续时间,直至且包括降低人的所有胰腺炎症状(如本文公开的胰腺炎症状)的严重程度、发生可能性或减少持续时间。在一些实施方案中,受试者为非人哺乳动物而不是人。

[0134] 在一些实施方案中,所述人被诊断为患有胆结石。在一些实施方案中,该人表现出具有胆结石的症状,如腹部右上侧的疼痛,例如剧烈的疼痛,和/或恶心和呕吐,该症状可在约30分钟至数小时内稳定增加。患者还可经历肩胛骨之间或右肩下方的疼痛。

[0135] 在一些实施方案中,该人罹患醇中毒。在一些实施方案中,该人罹患慢性酗酒。在一些实施方案中,该人已罹患至少一种急性醇中毒的情况。

[0136] 在一些实施方案中,使该人经受药物方案,其包括施用以下的至少一种:类固醇,如皮质类固醇,泼尼松龙、HIV药物、去羟肌苷、喷他脒、利尿剂、丙戊酸、L-天冬酰胺酶、硫唑嘌呤、雌激素、他汀药物如降胆固醇他汀药物、抗高血糖药、二甲双胍、列汀药物如维格列汀和西他列汀、非典型抗精神病药、氯氮平、利培酮和奥氮平。

[0137] 在一些实施方案中,该人被鉴别为携带遗传形式的胰腺炎。在一些实施方案中,该人携带与遗传性胰腺炎相关的胰蛋白酶1的突变等位基因。在一些实施方案中,该人携带与胰腺炎相关的胰蛋白酶原酶变体。在一些实施方案中,该人携带与遗传性胰腺炎相关的SPINK1的突变等位基因。在一些实施方案中,该人携带与遗传性胰腺炎相关的囊性纤维化跨膜传导调节物的突变等位基因。

[0138] 在一些实施方案中,该人已罹患以下至少一种:高血钙、体温过低、内窥镜逆行胰胆管造影术(ERCP)、胰腺分裂、先天性胰腺畸形、2型糖尿病、胰腺癌、胰管结石、血管炎、胰腺小血管炎症、柯萨奇病毒感染和卟啉症,如急性间歇性卟啉症和红细胞生成性原卟啉症。

[0139] 在一些实施方案中,所述人的身体健康状况已受到以下至少一种的影响:胆结石、酒精中毒、醇中毒、创伤、流行性腮腺炎、自身免疫疾病、蝎螫伤、高脂血症、体温过低、甲状旁腺功能亢进和内镜逆行胰胆管造影术、硫唑嘌呤和丙戊酸。

[0140] 在一些实施方案中,所述人的身体健康状况已受到以下至少一种的影响:柯萨奇病毒、巨细胞病毒、乙型肝炎病毒、单纯疱疹病毒、流行性腮腺炎、水痘-带状疱疹病毒、军团菌属细菌、钩端螺旋体属细菌、枝原体属细菌、沙门氏菌属细菌、曲霉属真菌、蛔虫属寄生虫、隐孢子虫细胞和弓形体细胞。

[0141] 与关联于胰腺炎的药物联合施用

[0142] 本文公开了用于联合施用钙通道抑制剂和与胰腺炎相关的药物的组合物和施用方案。在一些实施方案中,给药方案包括向个体施用与对胰腺活性的负面影响相关的药物,以及施用细胞内钙信号传导抑制剂。

[0143] 在一些实施方案中,与对胰腺活性的负面影响相关的药物是选自以下列表的药物:类固醇如皮质类固醇、泼尼松龙、HIV药物、去羟肌苷、喷他脒、利尿剂、丙戊酸、L-天冬酰胺酶、硫唑嘌呤、雌激素、他汀药物如降胆固醇他汀药物、抗高血糖药、二甲双胍、列汀药物如维格列汀和西他列汀、非典型抗精神病药、氯氮平、利培酮和奥氮平、硫唑嘌呤和丙戊酸。

[0144] 在一些实施方案中,所述细胞内钙信号传导抑制剂为SOC抑制剂。在一些实施方案中,所述细胞内钙信号传导抑制剂为CRAC抑制剂。示例性CRAC抑制剂包括化合物I。示例性CRAC抑制剂包括GSK-7975A。示例性CRAC抑制剂包括化合物II。示例性CRAC抑制剂包括化合

物III。

[0145] 在一些实施方案中,所述施用方案包括施用钙通道抑制剂如CRAC抑制剂,如化合物I、GSK7975A、化合物II和化合物III中的至少一种,联合施用与对胰腺活性的负面影响相关的药物。在一些实施方案中,该钙通道抑制剂如CRAC抑制剂,如化合物I、GSK7975A、化合物II和化合物III中的至少一种,与跟对胰腺活性的负面影响相关的药物在同一天施用。在一些实施方案中,该钙通道抑制剂如CRAC抑制剂,如化合物I、GSK7975A、化合物II和化合物III中的至少一种,与跟对胰腺活性的负面影响相关的药物在同一周施用。在一些实施方案中,该钙通道抑制剂如CRAC抑制剂,如化合物I、GSK7975A、化合物II和化合物III中的至少一种,与跟对胰腺活性的负面影响相关的药物同时施用。在一些实施方案中,该钙通道抑制剂如CRAC抑制剂,如化合物I、GSK7975A、化合物II和化合物III中的至少一种,以一种施用方案模式施用,该模式不依赖于与对胰腺活性的负面影响相关的药物的施用模式。在一些实施方案中,该钙通道抑制剂如CRAC抑制剂,如化合物I、GSK7975A、化合物II和化合物III中的至少一种,通过与跟对胰腺活性的负面影响相关的药物相同的递送途径施用,如口服或静脉内施用。在一些实施方案中,该钙通道抑制剂如CRAC抑制剂,如化合物I、GSK7975A、化合物II和化合物III中的至少一种,通过不同于与对胰腺活性的负面影响相关的药物的递送途径施用。在一些实施方案中,仅在接受与对胰腺活性的负面影响相关的药物的人显示出所述药物对胰腺活性影响的至少一种迹象之后(例如通过血液淀粉酶活性或血液脂肪酶活性的增加或通过如本文所公开的至少一种胰腺炎症状的表现形式),才向所述人施用该钙通道抑制剂如CRAC抑制剂,如化合物I、GSK7975A、化合物II和化合物III中的至少一种。在一些实施方案中,在接受与对胰腺活性的负面影响相关的药物的人不存在与所述药物对胰腺活性的影响的任何迹象相关的任何证据的情况下(例如通过血液淀粉酶活性或血液脂肪酶活性的增加或通过如本文所公开的至少一种胰腺炎症状的表现形式),向所述人施用该钙通道抑制剂如CRAC抑制剂例,如化合物I、GSK7975A、化合物II和化合物III中的至少一种。

[0146] 在一些实施方案中,该钙通道抑制剂如CRAC抑制剂,如化合物I、GSK7975A、化合物II和化合物III中的至少一种,与跟对胰腺活性的负面影响相关的药物在单一组合物中施用。因此,本文公开的一些实施方案涉及一种组合物,其包含细胞内钙信号传导抑制剂和至少一种与对胰腺活性的负面影响相关的药物。在一些实施方案中,该至少一种药物选自以下列表:类固醇如皮质类固醇、泼尼松龙、HIV药物、去羟肌苷、喷他脒、利尿剂、丙戊酸、L-天冬酰胺酶、硫唑嘌呤、雌激素、他汀药物如降胆固醇他汀药物、抗高血糖药、二甲双胍、列汀药物如维格列汀和西他列汀、非典型抗精神病药、氯氮平、利培酮和奥氮平、硫唑嘌呤和丙戊酸。

[0147] 在一些实施方案中,所述组合物的细胞内钙信号传导抑制剂为SOC抑制剂。在一些实施方案中,该细胞内钙信号传导抑制剂为CRAC抑制剂。在一些实施方案中,所述CRAC抑制剂包括化合物I。在一些实施方案中,所述CRAC抑制剂包括GSK-7975A。在一些实施方案中,所述CRAC抑制剂包括化合物II。在一些实施方案中,所述CRAC抑制剂包括化合物III。

[0148] 在一些实施方案中,递送细胞内钙信号传导抑制剂以实现等于、约为或大于针对该化合物所测定的体外 IC_{50} 值的组织水平浓度。在一些实施方案中,递送钙信号传导抑制剂以实现一定的组织水平浓度,该组织水平浓度为针对该化合物所测定的体外 IC_{50} 值的1.5

倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、11倍、12倍、13倍、14倍、15倍、16倍、17倍、18倍、19倍、20倍、21倍、22倍、23倍、24倍、25倍、26倍、27倍、28倍、29倍、30倍、31倍、32倍、33倍、34倍、35倍、36倍、37倍、38倍、39倍、40倍、41倍、42倍、43倍、44倍、45倍、46倍、47倍、48倍、49倍、50倍、51倍、52倍、53倍、54倍、55倍、56倍、57倍、58倍、59倍、60倍、61倍、62倍、63倍、64倍、65倍、66倍、67倍、68倍、69倍、70倍、71倍、72倍、73倍、74倍、75倍、76倍、77倍、78倍、79倍、80倍、81倍、82倍、83倍、84倍、85倍、86倍、87倍、88倍、89倍、90倍、91倍、92倍、93倍、94倍、95倍、96倍、97倍、98倍、99倍、100倍,或在1倍至100倍范围内的任何非整数倍。

[0149] 在一些实施方案中,递送钙信号传导抑制剂以实现一定的组织水平浓度,该组织水平浓度在针对所述化合物所测定的体外 IC_{50} 值的1倍至100倍、2倍至80倍、3倍至60倍、4倍至50倍、5倍至45倍、6倍至44倍、7倍至43倍、8倍至43倍、9倍至41倍或10倍至40倍的范围内,或为所述范围内的任何非整数。

[0150] 在一些实施方案中,递送钙信号传导抑制剂以实现一定的组织水平浓度,该组织水平浓度为1 μ M、2 μ M、3 μ M、4 μ M、5 μ M、6 μ M、7 μ M、8 μ M、9 μ M、10 μ M、11 μ M、12 μ M、13 μ M、14 μ M、15 μ M、16 μ M、17 μ M、18 μ M、19 μ M、20 μ M、21 μ M、22 μ M、23 μ M、24 μ M、25 μ M、26 μ M、27 μ M、28 μ M、29 μ M、30 μ M、31 μ M、32 μ M、33 μ M、34 μ M、35 μ M、36 μ M、37 μ M、38 μ M、39 μ M、40 μ M、41 μ M、42 μ M、43 μ M、44 μ M、45 μ M、46 μ M、47 μ M、48 μ M、49 μ M、50 μ M、51 μ M、52 μ M、53 μ M、54 μ M、55 μ M、56 μ M、57 μ M、58 μ M、59 μ M、60 μ M、61 μ M、62 μ M、63 μ M、64 μ M、65 μ M、66 μ M、67 μ M、68 μ M、69 μ M、70 μ M、71 μ M、72 μ M、73 μ M、74 μ M、75 μ M、76 μ M、77 μ M、78 μ M、79 μ M、80 μ M、81 μ M、82 μ M、83 μ M、84 μ M、85 μ M、86 μ M、87 μ M、88 μ M、89 μ M、90 μ M、91 μ M、92 μ M、93 μ M、94 μ M、95 μ M、96 μ M、97 μ M、98 μ M、99 μ M、100 μ M,或在约1 μ M至约100 μ M范围内的任何非整数。

[0151] 在一些实施方案中,递送钙信号传导抑制剂以实现1 μ M至100 μ M、2 μ M至90 μ M、3 μ M至80 μ M、4 μ M至70 μ M、5 μ M至60 μ M、6 μ M至50 μ M、7 μ M至40 μ M、8 μ M至30 μ M、9 μ M至20 μ M、或10 μ M至40 μ M,或在所述范围内的任何整数或非整数的组织水平浓度。

[0152] 在一些实施方案中,递送钙信号传导抑制剂以实现9.5 μ M至10.5 μ M、9 μ M至11 μ M、8 μ M至12 μ M、7 μ M至13 μ M、5 μ M至15 μ M、2 μ M至20 μ M或1 μ M至50 μ M,或在所述范围内的任何整数或非整数的组织水平浓度。

[0153] 在一些实施方案中,所述组合物另外包含赋形剂、增溶剂、表面活性剂、崩解剂和缓冲液中的至少一种。在一些实施方案中,该组合物为液体或乳液。在一些实施方案中,该组合物为液体、纳米颗粒、纳米颗粒悬浮液或纳米颗粒乳液。在一些实施方案中,该组合物为片剂。

[0154] 钙信号传导和病毒病

[0155] 病毒病在生物体的身体(宿主)被病原性病毒侵入时发生。被称为病毒体的传染性病毒颗粒附着并进入宿主的易感细胞。钙信号传导调节宿主细胞中的病毒进入、产生和传播,从而扩散病毒病。举例来说,宿主细胞的钙信号传导通过STIM1和Orai介导的钙内流的激活而由病毒病触发,这进一步允许病毒在宿主细胞内出芽并复制。

[0156] 病毒病是多种多样的,并按诸如基因组类型、病毒体形状、复制位点等结构特征分类。作为具体非限制性实例,病毒病包括出血热病毒。在一些方面,出血热病毒为砂粒样病毒、纤丝病毒、本杨病毒、黄病毒、弹状病毒或它们的组合。作为非限制性实例,出血热病毒包括埃博拉病毒、马尔堡病毒、拉沙病毒、胡宁病毒、轮状病毒、西尼罗河病毒、寨卡病毒、柯

萨奇病毒、乙型肝炎病毒、EB病毒、登革热病毒或裂谷病毒等。

[0157] 本文公开了用于预防性地改善病毒病及其症状的组合物和方法,如通过施用钙通道抑制剂如CRAC抑制剂。在一些实施方案中,公开了一种改善人的病毒病症状的方法。在一些实施方案中,公开了一种改善人的病毒病症状的方法,其包括以下步骤:鉴别需要预防性地改善病毒病症状的人;以及以足以预防性地改善所述症状的剂量向所述人施用细胞内钙信号传导抑制剂。

[0158] 在一些实施方案中,病毒病的常见症状包括发烧或出血素质。在进一步的实施方案中,病毒病的症状包括脸部潮红、胸部潮红、瘀点、毛细血管渗漏、出血、肿胀、水肿、低血压、休克或它们的组合。在更进一步的实施方案中,病毒病的症状包括不适、肌肉疼痛、头痛、呕吐、腹泻或它们的组合。

[0159] 在一些实施方案中,所述细胞内钙信号传导抑制剂为SOC通道抑制剂。在一些实施方案中,所述细胞内钙信号传导抑制剂为CRAC通道抑制剂。在一些实施方案中,该CRAC通道抑制剂包括化合物I。在一些实施方案中,该CRAC通道抑制剂包括GSK-7975A。在一些实施方案中,该CRAC通道抑制剂包括化合物II。在一些实施方案中,该CRAC通道抑制剂包括化合物III。在一些实施方案中,改善病毒病的症状进一步包括施用抗病毒药物或疫苗。

[0160] 在一些实施方案中,递送细胞内钙信号传导抑制剂以实现等于、约为或大于针对该化合物所测定的体外 IC_{50} 值的组织水平浓度。在一些实施方案中,递送钙信号传导抑制剂以实现一定的组织水平浓度,该组织水平浓度为针对该化合物所测定的体外 IC_{50} 值的1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、11倍、12倍、13倍、14倍、15倍、16倍、17倍、18倍、19倍、20倍、21倍、22倍、23倍、24倍、25倍、26倍、27倍、28倍、29倍、30倍、31倍、32倍、33倍、34倍、35倍、36倍、37倍、38倍、39倍、40倍、41倍、42倍、43倍、44倍、45倍、46倍、47倍、48倍、49倍、50倍、51倍、52倍、53倍、54倍、55倍、56倍、57倍、58倍、59倍、60倍、61倍、62倍、63倍、64倍、65倍、66倍、67倍、68倍、69倍、70倍、71倍、72倍、73倍、74倍、75倍、76倍、77倍、78倍、79倍、80倍、81倍、82倍、83倍、84倍、85倍、86倍、87倍、88倍、89倍、90倍、91倍、92倍、93倍、94倍、95倍、96倍、97倍、98倍、99倍、100倍,或在1倍至100倍范围内的任何非整数倍。

[0161] 在一些实施方案中,递送钙信号传导抑制剂以实现一定的组织水平浓度,该组织水平浓度在针对该化合物所测定的体外 IC_{50} 值的1倍至100倍、2倍至80倍、3倍至60倍、4倍至50倍、5倍至45倍、6倍至44倍、7倍至43倍、8倍至43倍、9倍至41倍或10倍至40倍的范围内,或为所述范围内的任何非整数。

[0162] 在一些实施方案中,递送钙信号传导抑制剂以实现一定的组织水平浓度,该组织水平浓度为1 μ M、2 μ M、3 μ M、4 μ M、5 μ M、6 μ M、7 μ M、8 μ M、9 μ M、10 μ M、11 μ M、12 μ M、13 μ M、14 μ M、15 μ M、16 μ M、17 μ M、18 μ M、19 μ M、20 μ M、21 μ M、22 μ M、23 μ M、24 μ M、25 μ M、26 μ M、27 μ M、28 μ M、29 μ M、30 μ M、31 μ M、32 μ M、33 μ M、34 μ M、35 μ M、36 μ M、37 μ M、38 μ M、39 μ M、40 μ M、41 μ M、42 μ M、43 μ M、44 μ M、45 μ M、46 μ M、47 μ M、48 μ M、49 μ M、50 μ M、51 μ M、52 μ M、53 μ M、54 μ M、55 μ M、56 μ M、57 μ M、58 μ M、59 μ M、60 μ M、61 μ M、62 μ M、63 μ M、64 μ M、65 μ M、66 μ M、67 μ M、68 μ M、69 μ M、70 μ M、71 μ M、72 μ M、73 μ M、74 μ M、75 μ M、76 μ M、77 μ M、78 μ M、79 μ M、80 μ M、81 μ M、82 μ M、83 μ M、84 μ M、85 μ M、86 μ M、87 μ M、88 μ M、89 μ M、90 μ M、91 μ M、92 μ M、93 μ M、94 μ M、95 μ M、96 μ M、97 μ M、98 μ M、99 μ M、100 μ M,或在约1 μ M至约100 μ M范围内的任何非整数。

[0163] 在一些实施方案中,递送钙信号传导抑制剂以实现1 μ M至100 μ M、2 μ M至90 μ M、3 μ M至

80 μ M、4 μ M至70 μ M、5 μ M至60 μ M、6 μ M至50 μ M、7 μ M至40 μ M、8 μ M至30 μ M、9 μ M至20 μ M、或10 μ M至40 μ M,或在所述范围内的任何整数或非整数的组织水平浓度。

[0164] 在一些实施方案中,递送钙信号传导抑制剂以实现范围为9.5 μ M至10.5 μ M、9 μ M至11 μ M、8 μ M至12 μ M、7 μ M至13 μ M、5 μ M至15 μ M、2 μ M至20 μ M或1 μ M至50 μ M,或在所述范围内的任何整数或非整数的组织水平浓度。

[0165] 在一些实施方案中,所述方法包括预防性地改善急性病毒病症状。在一些实施方案中,该方法包括预防性地改善慢性病毒病症状。

[0166] 预防性地改善病毒病的症状包括减轻至少一种病毒病症状的严重程度、发生可能性或减少持续时间。预防性地改善病毒病的症状包括减轻至少一种病毒病症状的严重程度、发生可能性或减少持续时间,直至所述至少一种症状不在人上发生。在一些实施方案中,预防性地改善病毒病的症状包括减轻2、3、4、5、6、7、8、9种或超过9种症状的严重程度、发生可能性或减少持续时间,直到并包括降低人的所有病毒病症状(如本文公开的病毒病症状)的严重程度、发生可能性或减少持续时间。在一些实施方案中,受试者为非人哺乳动物而不是人。

[0167] 钙信号传导和Th17诱导的疾病

[0168] T辅助细胞(Th细胞)对免疫系统功能至关重要。Th细胞通过释放包括趋化因子、干扰素、白细胞介素、淋巴因子、肿瘤坏死因子或其组合在内的T细胞细胞因子来调节免疫系统。T辅助17细胞(Th17)是促炎性Th细胞的亚群,并且由其白细胞介素17(IL-17)的产生来定义。Th17的调节异常与炎症疾病和自身免疫疾病有关。钙信号传导在调节Th17分化中起关键作用。

[0169] 本文公开了用于预防性地改善Th17诱导的疾病及其症状的组合物和方法,如通过施用钙通道抑制剂如CRAC抑制剂。在一些实施方案中,公开了改善人的Th17诱导疾病的症状的方法。在一些实施方案中,公开了改善人的Th17诱导疾病的症状的方法,其包括以下步骤:鉴别需要预防性地改善Th17诱导疾病的症状的人;以及以足以预防性地改善所述症状的剂量向所述人施用细胞内钙信号传导抑制剂。

[0170] 在一些实施方案中,Th17诱导疾病的症状包括急性炎症。人的炎症症状包括局部发红、肿胀、热、疼痛、僵硬、发烧、发冷、疲劳、头痛、食欲减退或它们的组合。在一些方面,症状发生在人的身体上,包括躯干、手臂、手、手指、腿、脚、脚趾、头部、颈部、骨骼、关节、咽喉、鼻窦、眼睛或它们的组合。

[0171] 在其他实施方案中,Th17诱导的疾病包括慢性炎症或慢性炎症性疾病。作为非限制性实例,慢性炎症性疾病包括枯草热、牙周炎、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎或癌症。

[0172] 在更进一步的实施方案中,Th17诱导的疾病包括自身免疫疾病。自身免疫疾病是人体免疫系统攻击健康细胞的疾病。自身免疫疾病发生在心脏、肾脏、肝脏、肺、皮肤、内分泌腺、外分泌腺、消化系统、组织、血液、神经系统或血管系统中。作为非限制性实例,自身免疫疾病包括类风湿性关节炎、狼疮、乳糜泻、牛皮癣、舍格伦综合征、风湿性多肌痛、多发性硬化、强直性脊柱炎、1型糖尿病、斑秃、血管炎、颞动脉炎等。

[0173] 在一些实施方案中,所述细胞内钙信号传导抑制剂为SOC通道抑制剂。在一些实施方案中,所述细胞内钙信号传导抑制剂为CRAC通道抑制剂。在一些实施方案中,该CRAC通道抑制剂包括化合物I。在一些实施方案中,该CRAC通道抑制剂包括GSK-7975A。在一些实施方

案中,该CRAC通道抑制剂包括化合物II。在一些实施方案中,该CRAC通道抑制剂包括化合物III。在一些实施方案中,改善Th17诱导疾病的症状进一步包括施用抗炎药物。

[0174] 在一些实施方案中,递送细胞内钙信号传导抑制剂以实现等于、约为或大于针对所述化合物所测定的体外 IC_{50} 值的组织水平浓度。在一些实施方案中,递送钙信号传导抑制剂以实现一定的组织水平浓度,该组织水平浓度为针对所述化合物所测定的体外 IC_{50} 值的1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、11倍、12倍、13倍、14倍、15倍、16倍、17倍、18倍、19倍、20倍、21倍、22倍、23倍、24倍、25倍、26倍、27倍、28倍、29倍、30倍、31倍、32倍、33倍、34倍、35倍、36倍、37倍、38倍、39倍、40倍、41倍、42倍、43倍、44倍、45倍、46倍、47倍、48倍、49倍、50倍、51倍、52倍、53倍、54倍、55倍、56倍、57倍、58倍、59倍、60倍、61倍、62倍、63倍、64倍、65倍、66倍、67倍、68倍、69倍、70倍、71倍、72倍、73倍、74倍、75倍、76倍、77倍、78倍、79倍、80倍、81倍、82倍、83倍、84倍、85倍、86倍、87倍、88倍、89倍、90倍、91倍、92倍、93倍、94倍、95倍、96倍、97倍、98倍、99倍、100倍,或在1倍至100倍范围内的任何非整数倍。

[0175] 在一些实施方案中,递送钙信号传导抑制剂以实现一定的组织水平浓度,该组织水平浓度在针对该化合物所测定的体外 IC_{50} 值的1倍至100倍、2倍至80倍、3倍至60倍、4倍至50倍、5倍至45倍、6倍至44倍、7倍至43倍、8倍至43倍、9倍至41倍或10倍至40倍的范围内,或为在所述范围内的任何非整数。

[0176] 在一些实施方案中,递送钙信号传导抑制剂以实现一定的组织水平浓度,该组织水平浓度为 $1\mu M$ 、 $2\mu M$ 、 $3\mu M$ 、 $4\mu M$ 、 $5\mu M$ 、 $6\mu M$ 、 $7\mu M$ 、 $8\mu M$ 、 $9\mu M$ 、 $10\mu M$ 、 $11\mu M$ 、 $12\mu M$ 、 $13\mu M$ 、 $14\mu M$ 、 $15\mu M$ 、 $16\mu M$ 、 $17\mu M$ 、 $18\mu M$ 、 $19\mu M$ 、 $20\mu M$ 、 $21\mu M$ 、 $22\mu M$ 、 $23\mu M$ 、 $24\mu M$ 、 $25\mu M$ 、 $26\mu M$ 、 $27\mu M$ 、 $28\mu M$ 、 $29\mu M$ 、 $30\mu M$ 、 $31\mu M$ 、 $32\mu M$ 、 $33\mu M$ 、 $34\mu M$ 、 $35\mu M$ 、 $36\mu M$ 、 $37\mu M$ 、 $38\mu M$ 、 $39\mu M$ 、 $40\mu M$ 、 $41\mu M$ 、 $42\mu M$ 、 $43\mu M$ 、 $44\mu M$ 、 $45\mu M$ 、 $46\mu M$ 、 $47\mu M$ 、 $48\mu M$ 、 $49\mu M$ 、 $50\mu M$ 、 $51\mu M$ 、 $52\mu M$ 、 $53\mu M$ 、 $54\mu M$ 、 $55\mu M$ 、 $56\mu M$ 、 $57\mu M$ 、 $58\mu M$ 、 $59\mu M$ 、 $60\mu M$ 、 $61\mu M$ 、 $62\mu M$ 、 $63\mu M$ 、 $64\mu M$ 、 $65\mu M$ 、 $66\mu M$ 、 $67\mu M$ 、 $68\mu M$ 、 $69\mu M$ 、 $70\mu M$ 、 $71\mu M$ 、 $72\mu M$ 、 $73\mu M$ 、 $74\mu M$ 、 $75\mu M$ 、 $76\mu M$ 、 $77\mu M$ 、 $78\mu M$ 、 $79\mu M$ 、 $80\mu M$ 、 $81\mu M$ 、 $82\mu M$ 、 $83\mu M$ 、 $84\mu M$ 、 $85\mu M$ 、 $86\mu M$ 、 $87\mu M$ 、 $88\mu M$ 、 $89\mu M$ 、 $90\mu M$ 、 $91\mu M$ 、 $92\mu M$ 、 $93\mu M$ 、 $94\mu M$ 、 $95\mu M$ 、 $96\mu M$ 、 $97\mu M$ 、 $98\mu M$ 、 $99\mu M$ 、 $100\mu M$,或在约 $1\mu M$ 至约 $100\mu M$ 范围内的任何非整数。

[0177] 在一些实施方案中,递送钙信号传导抑制剂以实现 $1\mu M$ 至 $100\mu M$ 、 $2\mu M$ 至 $90\mu M$ 、 $3\mu M$ 至 $80\mu M$ 、 $4\mu M$ 至 $70\mu M$ 、 $5\mu M$ 至 $60\mu M$ 、 $6\mu M$ 至 $50\mu M$ 、 $7\mu M$ 至 $40\mu M$ 、 $8\mu M$ 至 $30\mu M$ 、 $9\mu M$ 至 $20\mu M$ 、或 $10\mu M$ 至 $40\mu M$,或在所述范围内的任何整数或非整数的组织水平浓度。

[0178] 在一些实施方案中,递送钙信号传导抑制剂以实现范围为 $9.5\mu M$ 至 $10.5\mu M$ 、 $9\mu M$ 至 $11\mu M$ 、 $8\mu M$ 至 $12\mu M$ 、 $7\mu M$ 至 $13\mu M$ 、 $5\mu M$ 至 $15\mu M$ 、 $2\mu M$ 至 $20\mu M$ 或 $1\mu M$ 至 $50\mu M$,或所述范围内的任何整数或非整数的组织水平浓度。

[0179] 在一些实施方案中,所述方法包括预防性地改善急性Th17诱导疾病的症状。在一些实施方案中,该方法包括预防性改善慢性Th17诱导疾病的症状。

[0180] 预防性地改善Th17诱导疾病的症状包括减轻Th17诱导疾病的至少一种症状的严重程度、发生可能性或减少持续时间。预防性地改善Th17诱导的疾病的症状包括减轻Th17诱导疾病的至少一种症状的严重程度、发生可能性或持续时间缩短,直到所述至少一种症状不在该人上发生。在一些实施方案中,预防性地改善Th17诱导的疾病的症状包括减轻Th17诱导疾病的2、3、4、5、6、7、8、9种或超过9种症状的严重程度、发生可能性或持续时间缩

短,直到并包括减轻人的所有Th17诱导疾病症状(如本文公开Th17诱导疾病症状)的严重程度、发生可能性或减少持续时间。在一些实施方案中,受试者为非人哺乳动物而不是人。

[0181] 某些术语

[0182] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语都具有与要求保护的主体所属的通常理解的相同的含义。在对本文术语有多种定义的情况下,以本章节的定义为准。本文所引用的所有专利、专利申请、出版物和发布的核苷酸和氨基酸序列(例如可在GenBank或其他数据库获得的序列)都通过引用而并入。在提及URL或其他此等标识符或地址时,应该理解此等标识符可能变化,且互联网上的具体信息可能变化不定,但通过搜索互联网可发现等同的信息。随附的参考文献证实了此类信息的可获得性和公共传播。

[0183] 应该理解,前述一般描述和以下详细描述仅为示例性和解释性的,并非限制任何请求保护的主体。在本说明书中,除非另外明确指出,否则单数的使用包括复数。应该注意,除非上下文明确指出不是这样,否则如在本说明书和所附权利要求中所用的,单数形式“一个”、“一种”、“该”包括复数指示物。在本申请书中,除非另外指出,否则“或”的使用意即“和/或”。此外,术语“包括”以及其他形式例如“包含”、“被包括”是非限制性的。

[0184] 本文所用的章节标题仅用于组织目的,不能理解为限制所述主题。

[0185] 标准化学术语的定义可在参考文献中找到,所述参考文献包括但不限于Carey和Sundberg“Advanced Organic Chemistry第4版”A卷(2000)和B卷(2001),Plenum Press, New York。除非另外指出,否则使用质谱分析、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组DNA技术和药理学等常规方法。

[0186] 除非提供明确定义,否则与本文所述的分析化学、合成有机化学和医学及药物化学关联使用的命名及其实验室程序和技术是本领域公认的。标准技术可用于化学合成、化学分析、药物制备、配制和递送及患者的治疗。标准技术可用于重组DNA、寡核苷酸合成和组织培养和转化(例如电穿孔、脂质转染)。例如,可用厂商规格的试剂盒或如本领域通常所完成的或如本文所述的那样进行反应和纯化技术。前述技术和程序通常可用常规方法进行,并且如在整个本说明书中引用和讨论的一般及更具体的参考文献中所述的那样进行。

[0187] 应该理解,本文所述的方法和组合物不限于本文所述的特定方法、方案、细胞系、构建体和试剂,且本身可变化。还应该理解,本文所用的术语仅用于阐述特定实施方案的目的,并非意欲限制本文所述的方法、化合物、组合物的范围。

[0188] 术语“药剂盒”和“制品”作为同义词使用。

[0189] 术语“受试者”或“患者”包括哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于任何哺乳动物纲成员:人、非人灵长类动物(例如黑猩猩和其他猿和猴类);农场动物,例如牛、马、绵羊、山羊、猪;家养动物,例如兔、狗和猫;实验室动物,包括啮齿动物,例如大鼠、小鼠和豚鼠等。非哺乳动物的实例包括但不限于鸟、鱼等。在本文提供的方法和组合物的一个实施方案中,该哺乳动物为人。

[0190] 如本文所用的术语“治疗”或“处理”包括减轻、减退或改善疾病或病状的症状,预防另外的症状,改善或预防症状的内在病因,抑制疾病或病状,例如阻止疾病或病状的发展,减轻疾病或病状,引起疾病或病状好转,减轻由疾病或病状引起的状况,或预防性和/或治疗性地终止疾病或病状的症状。

[0191] 如本文所用的术语“靶蛋白”是指能够被本文所述的化合物例如具有来自该组化

合物A的结构的化合物结合或与之相互作用的蛋白质或蛋白质部分。在某些实施方案中,靶蛋白为STIM蛋白。在某些实施方案中,靶蛋白为Orai蛋白。

[0192] 如本文所用的“STIM蛋白”包括但不限于诸如人和啮齿动物(例如小鼠)STIM-1等哺乳动物STIM-1、黑腹果蝇(*Drosophila melanogaster*)D-STIM、秀丽线虫(*C.elegans*)C-STIM、冈比亚按蚊(*Anopheles gambiae*)STIM和诸如人和啮齿动物(例如小鼠)STIM-2等哺乳动物STIM-2。(参见US 2007/0031814的第[0211]到[0270]段以及US 2007/0031814的表3,通过引用并入本文)。如本文所述,此类蛋白质已被鉴定为涉及、参与和/或提供以下作用:钙池操纵的钙内流或其调节,细胞质钙缓冲作用和/或对细胞内钙池(例如内质网)中的钙水平的调节,或对钙移入或移出细胞内钙池(例如内质网)或在其内的移动的调节。

[0193] 如本文所用的“Orai蛋白”包括Orai1(WO 07/081804中所述的SEQ ID NO:1)、Orai2(WO 07/081804中所述的SEQ ID NO:2)或Orai3(WO 07/081804中所述的SEQ ID NO:3)。Orai1核酸序列对应于GenBank登录号NM_032790,Orai2核酸序列对应于GenBank登录号BC069270,Orai3核酸序列对应于GenBank登录号NM_152288。如本文所用的Orai指任何一个Orai基因,例如Orai1、Orai2、Orai3(参见WO 07/081804的表I)。如本文所述,这类蛋白质已被鉴定为涉及、参与和/或提供以下作用:钙池操纵的钙内流或其调节,细胞质钙缓冲作用和/或对细胞内钙池(例如内质网)钙水平的调节,或对钙移入或移出细胞内钙池(例如内质网)或在其内移动的调节。

[0194] 术语“片段”或“衍生物”当指蛋白质(例如STIM、Orai)时,意指在至少一种测定中保留与天然蛋白质基本相同的生物学功能或活性的蛋白质或多肽。例如,所提及的蛋白质的片段或衍生物保留至少约50%的天然蛋白质的活性、至少75%、至少约95%的天然蛋白质的活性,如例如通过钙流入测定所确定的。

[0195] 如本文所用的,通过施用特定化合物或药物组合物改善特定疾病、病症或病状的症状,是指因施用所述化合物或组合物而产生的或与其有关的任何严重程度减轻、发作延迟、进展减慢或持续时间缩短,而不管是永久性的还是临时性的,是持续性的还是暂时性的。

[0196] 如本文所用的术语“调节”意指直接或间接地与靶蛋白相互作用以便改变靶蛋白的活性,仅作为举例,包括抑制靶标的活性或限制或降低靶标的活性。

[0197] 如本文所用的术语“调节剂”是指改变靶标活性的化合物。例如,与在没有调节剂时的活性大小相比,调节剂可引起靶标某些活性的增加或降低。在某些实施方案中,调节剂为抑制剂,其降低靶标的一种或多种活性的大小。在某些实施方案中,抑制剂完全阻止靶标的一种或多种活性。

[0198] 如本文所用的关于细胞内钙的“调节”是指细胞内钙的任何改变或调整,包括但不限于改变细胞质和/或细胞内钙储存细胞器(例如内质网)的钙浓度,以及改变钙流进、流出细胞及在细胞内流动的动力学。在这方面,调节是指降低。

[0199] 如本文所用的术语“靶活性”是指能够由调节剂调节的生物学活性。某些示例性靶活性包括但不限于结合亲和力、信号转导、酶活性、肿瘤生长、炎症或炎症相关过程和与疾病或病状相关的一种或多种症状的改善。

[0200] 如本文所用的术语SOC通道活性或CRAC通道活性的“抑制”或“抑制剂”指钙池操纵的钙通道活性或钙释放激活的钙通道活性的抑制。

[0201] 如本文所用的关于制剂、组合物或组分的术语“可接受的”，意指对所治疗的受试者的一般健康没有持久的有害作用。

[0202] 如本文所用的术语“药学上可接受的”是指不破坏化合物的生物学活性或性质且相对无毒的物质，例如载体、稀释剂或制剂，即可对个体施用所述物质而不引起不想要的生物学作用，或不以有害方式与含有其的组合物中的任何组分相互作用。

[0203] 如本文所用的术语“药物组合”意指因混合或联合一种以上活性成分而产生的产物，包括活性成分的固定组合和非固定组合。术语“固定组合”意指一种活性成分（例如具有来自该组化合物A的结构的化合物）和共同药剂作为分开实体同时、并行或没有特别的间隔时间限制地序贯施用于患者，其中所述施用为患者体内提供两种化合物的有效水平。后者也应用于鸡尾酒疗法，例如施用三种或更多种活性成分。

[0204] 术语“药物组合物”是指本文所述的具有来自该组化合物A的结构的化合物与其他化学组分例如载体、稳定剂、稀释剂、表面活性剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂和/或赋形剂的混合物。药物组合物方便将化合物施用于生物体。本领域存在施用化合物的多种技术，包括但不限于：静脉内、经口、气雾剂、肠胃外、经眼、皮下、肌内、经肺及局部给药。

[0205] 如本文所用的术语“有效量”或“治疗有效量”是指所施用的药物或化合物足以在某种程度上减轻所治疗的疾病或病状的一种或多种症状的量。结果可为指征、症状或病因的降低和/或减轻，或任何其他期望的生物系统的改变。例如，用于治疗应用的“有效量”是提供疾病症状的临床显著减轻所需的包含具有来自该组化合物A的结构的化合物的组合物的量。在任何个体病例中合适的“有效”量可用诸如剂量递增研究等技术来确定。

[0206] 如本文所用的术语“增强”意指增加或延长所需效果的效力或持续时间。因此，关于增强治疗剂的效力，术语“增强”是指增加或延长其他治疗剂对系统的效果的效力或持续时间的能力。如本文所用的“增强有效量”是指足以提高另一治疗剂在所需系统中的效果的量。

[0207] 如本文所用的术语“共施用”等意指包括对单个患者施用所选择的治疗剂，并且旨在包括通过相同或不同给药途径或在相同或不同时间施用药物的治疗方案。

[0208] 如本文所用的术语“载体”是指促进化合物引入细胞或组织中的相对无毒的化学化合物或药剂。

[0209] 术语“稀释剂”是指用于在递送前稀释目的化合物的化学化合物。稀释剂也可用于稳定化合物，因为它们可提供更稳定的环境。溶解于经缓冲的溶液（其还可提供pH控制或维持）中的盐用作本领域的稀释剂，其包括但不限于磷酸盐缓冲的盐水溶液。

[0210] 本文所公开的化合物的“代谢物”为当所述化合物被代谢时形成的该化合物的衍生物。术语“活性代谢物”是指当化合物被代谢时形成的该化合物的生物学活性衍生物。如本文所用的术语“代谢”是指生物体改变特定物质的过程总和（包括但不限于水解反应和酶催化的反应）。因此，酶可导致化合物的特定结构改变。例如，细胞色素P450催化多种氧化性和还原性反应，同时尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶催化活化的葡萄糖醛酸分子转移到芳香醇、脂肪醇、羧酸、胺和游离巯基。可从The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第9版, McGraw-Hill (1996) 获得关于代谢的进一步信息。可通过对宿主施用化合物并分析来自该宿主的组织样品，或通过将化合物与肝细胞在体外温育并分析所得到的化合物，来鉴定本文所公开的化合物的代谢物。

[0211] “生物利用度”是指本文所公开的化合物(例如,来自该组化合物A的化合物)被递送到所研究的动物或人的总循环中的重量百分比。当静脉内施用,药物的总暴露(AUC(0- ∞))通常被定义为100%可生物利用的(F%)。“口服生物利用度”是指当经口施用药物组合物时,与静脉内注射相比,本文所公开的化合物被吸收到总循环中的程度。

[0212] “血液血浆浓度”是指具有来自该组化合物A的结构的化合物在受试者血液血浆组分中的浓度。应该理解,由于代谢的可变性和/或可能与其他治疗剂相互作用,本文所述化合物的血浆浓度在不同受试者之间可能显著变化。根据本文所公开的一个实施方案,本文所公开的化合物的血液血浆浓度在不同受试者之间可能变化。同样地,诸如最大血浆浓度(C_{max})或达到最大血浆浓度的时间(T_{max})或血浆浓度时间曲线下总面积(AUC(0- ∞))等数值在不同受试者间可能变化。由于这种可变性,构成化合物的“治疗有效量”所需的量在不同受试者之间可能变化。

[0213] 如本文所用的“钙稳态”是指在细胞内维持细胞内钙水平和移动的的总体平衡,包括钙信号传导。

[0214] 如本文所用的“细胞内钙”是指位于细胞中而没有指明特定细胞定位的钙。与此相反,关于“细胞溶质”或“细胞质”的钙是指位于细胞的细胞质中的钙。

[0215] 如本文所用的,对细胞内钙的影响为细胞内钙的任何方面的任何改变,包括但不限于以下方面的改变:细胞内钙水平和定位;和钙移进、移出细胞或细胞内钙池或细胞器或在其中的移动。例如,对细胞内钙的影响可为以下性质的改变:例如钙流入或在细胞或其部分中发生的移动的动力学、敏感性、速率、幅度和电生理学特性。对细胞内钙的影响可为改变任何细胞内钙调节过程,包括钙池操纵的钙内流、胞质钙缓冲作用和钙在细胞内钙池中的水平或钙移进、移出细胞内钙池或在其中的移动。可以以多种方法评估任何这些方面,包括但不限于评估:钙或其他离子(特别是阳离子)水平、钙或其他离子(特别是阳离子)的移动、钙或其他离子(特别是阳离子)水平的波动、钙或其他离子(特别是阳离子)流入的动力学和/或钙或其他离子(特别是阳离子)通过膜的转运。改变可以是统计学显著的任何这样的变化。因此,例如,如果认为测试细胞和对照细胞中的细胞内钙不同,那么这种差异可能是统计显著性差异。

[0216] 如本文所用的“涉及”在关于蛋白质与细胞内钙或细胞内钙调节方面之间的关系时,意指当蛋白质在细胞中的表达或活性被降低、改变或消除时,存在伴随的或相关的细胞内钙或细胞内钙调节的一个或多个方面的降低、改变或消除。表达或活性的这种改变或降低可由于改变编码所述蛋白质的基因的表达或通过改变所述蛋白质水平而发生。因此涉及细胞内钙方面(例如钙池操纵的钙内流)的蛋白质可以是提供或参与细胞内钙或细胞内钙调节方面的蛋白质。例如,提供钙池操纵的钙内流的蛋白质可以是STIM蛋白和/或Orai蛋白。

[0217] 如本文所用的作为钙通道组分的蛋白质是参与形成该通道的多蛋白质复合物的蛋白质。

[0218] 如本文所用的关于细胞溶质钙水平的“基础”或“静息”是指钙在细胞的细胞质中的浓度,该细胞例如为未受刺激的细胞,其未经受导致钙移入、移出细胞或在细胞内移动的条件。基础或静息细胞溶质钙水平可以是细胞的细胞质中游离钙(即未与细胞内钙结合物质结合的钙)的浓度,该细胞例如是未受刺激的细胞,其未经受导致钙移入或移出细胞的条

件。

[0219] 如本文所用的关于离子(包括阳离子例如钙)的“移动”是指离子向细胞内、向细胞外或在细胞内的移动或变换位置,例如流入。因此,离子的移动可为,例如:离子从细胞外基质向细胞内移动,从细胞内向细胞外基质移动,从细胞内细胞器或储存位点向细胞溶质移动,从细胞溶质向细胞内细胞器或储存位点移动,从一个细胞内细胞器或储存位点向另一个细胞内细胞器或储存位点移动,从细胞外基质向细胞内细胞器或储存位点移动,从细胞内细胞器或储存位点向细胞外基质移动,以及在细胞的细胞质内从一个位点向另一个位点移动。

[0220] 如本文所用的向细胞内的“阳离子内流”或“钙内流”是指阳离子例如钙进入细胞内位点例如细胞的细胞质,或进入细胞内细胞器腔或储存位点。因此,阳离子内流可为,例如:阳离子从细胞外基质或从细胞内细胞器或储存位点向细胞的细胞质移动,或阳离子从细胞质或细胞外基质向细胞内细胞器或储存位点移动。钙从细胞内细胞器或储存位点向细胞质内的移动也被称为从细胞器或储存位点的“钙释放”。

[0221] 如本文所用的“调节细胞内钙的蛋白质”是指参与调节、控制和/或改变细胞内钙的任何细胞蛋白质。例如,这样的蛋白质可以以多种方式参与改变或调节细胞内钙,包括但不限于:通过维持静息或基础细胞质钙水平,或通过参与细胞对信号的响应,所述信号通过包括细胞内钙相对于静息或基础状态的偏差的机制在细胞中传送。在“调节细胞内钙的蛋白质”的语境中,“细胞的”蛋白质是与细胞有关的蛋白质,例如细胞质蛋白质、质膜相关蛋白质或细胞内膜蛋白质。调节细胞内钙的蛋白质包括但不限于离子转运蛋白质、钙结合蛋白质和调节离子转运蛋白质的调节性蛋白质。

[0222] 如本文所用的术语“改善”是指减少、预防、缓和并且/或者减轻疾病、症状或病状的影响,以实现疾病或病状的改善,或与疾病或病状有关的症状的至少部分缓解,直至并包括完全减少,使得所述影响为零或实际为零。

[0223] 如本文所用的“细胞应答”是指因离子移入或移出细胞或在细胞内移动而产生的任何细胞应答。细胞应答可与依赖(至少部分)离子例如钙的任何细胞活性有关。此类活性可包括例如细胞激活、基因表达、胞吞作用、胞吐作用、细胞运输和凋亡性细胞死亡。

[0224] 如本文所用的“免疫细胞”包括免疫系统的细胞和在免疫应答中行使功能或有活性的细胞,例如但不限于:T-细胞、B-细胞、淋巴细胞、巨噬细胞、树突细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性细胞、肥大细胞、浆细胞、白细胞、抗原递呈细胞和自然杀伤细胞。

[0225] 如本文所用的“细胞因子”是指由细胞分泌的小的可溶性蛋白质,其可改变分泌细胞或另一细胞的行为或性质。细胞因子与细胞因子受体结合并引发细胞内的行为或性能,例如细胞增殖、死亡或分化。示例性细胞因子包括但不限于:白细胞介素(例如IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、IL-1 α 、IL-1 β 和IL-1RA)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、制癌蛋白M、促红细胞生成素、白血病抑制因子(LIF)、干扰素、B7.1(也被称为CD80)、B7.2(也被称为B70、CD86)、TNF家族成员(TNF- α 、TNF- β 、LT- β 、CD40配体、Fas配体、CD27配体、CD30配体、4-1BBL、Trail)和MIF。

[0226] “钙池操纵的钙内流”或“SOCE”是指这样一种机制,通过该机制,钙离子从细胞内钙池的释放与离子穿过质膜的流入相配合。

[0227] “SOC通道活性的选择性抑制剂”意指对SOC通道具有选择性而基本上不影响其他类型的离子通道活性的抑制剂。

[0228] “CRAC通道活性的选择性抑制剂”意指对CRAC通道具有选择性而基本上不影响其他类型的离子通道和/或其他SOC通道的活性的抑制剂。

[0229] 如本文所用的术语“钙”可用来指该元素或二价阳离子 Ca^{2+} 。

[0230] 虽然本文已经示出和描述了本发明的优选实施方案,但对于本领域技术人员显而易见的是,这些实施方案只是通过示例的方式而提供。本领域技术人员在不脱离本发明的情况下将会想到许多变化、改变和替代。应当理解,在本发明的实践中可以采用本文所述的本发明实施方案的各种替代方案。意在用以下权利要求限定本发明的范围,并且由此涵盖在这些权利要求及其等同物的范围内的方法和结构。

[0231] 实施例

[0232] 实施例1:由GSK-7975A引起的CRAC通道抑制阻断小鼠和人胰腺腺泡细胞的坏死

[0233] 提取小鼠胰腺腺泡细胞(PAC)并在不存在或存在GSK-7975A的情况下将其与载体(对照)或与天然胆汁酸TLCS(牛磺石胆酸3-硫酸盐)一起温育。将细胞与碘化丙锭接触以测定细胞坏死。在体外对个体细胞的TLCS处理模拟体内胆结石或其他阻塞对胰腺分泌的影响。

[0234] 如图1A所示,在实验期间,TLCS诱导约45%细胞的坏死。 $10\mu\text{M}$ GSK-7975A的添加将该坏死百分比降低一半,至约23%。星号表示统计上显著的变化。未用TLCS处理的细胞显示约10%的坏死。该结果表明,GSK-7975A减少了TLCS对小鼠PAC的坏死诱导作用。

[0235] 提取人PAC并在不存在或存在GSK-7975A的情况下将其与载体(对照)或与天然胆汁酸TLCS一起温育。将细胞与碘化丙锭接触以测定细胞坏死。在体外对个体细胞的TLCS处理模拟体内胆结石或其他阻塞对胰腺分泌的影响。

[0236] 如图1B所示,在实验期间,TLCS诱导约45%细胞的坏死。 $10\mu\text{M}$ GSK-7975A的添加将该坏死百分比降低至约30%。星号表示统计上显著的变化。未用TLCS处理的细胞显示约23%的坏死。该结果表明,GSK-7975A减少了TLCS对人PAC的坏死诱导作用。

[0237] 实施例2:CRAC通道抑制剂(GSK-7975A)阻断小鼠AP模型中的组织病理学变化

[0238] 用小鼠急性胰腺炎模型评估CRAC抑制剂对胰腺组织病理学进展的影响。用蛙皮素过度刺激小鼠胰腺的正常钙信号传导途径中的CCK受体。用TLCS通过模拟过量胆汁酸(如在胆结石诱导的急性胰腺炎中将经历的)来诱导急性胰腺炎。用脂肪酸乙酯(FAEE)模拟酒精诱导的急性胰腺炎。单独用急性胰腺炎药剂(蛙皮素,图2A;TLCS,图2B;或FAEE,图2C)治疗小鼠,或将其与CRAC抑制剂GSK-7975A(以该CRAC抑制剂 IC_{50} 的10倍或40倍)一起治疗小鼠。

[0239] 观察到,相对于在不存在CRAC抑制剂的情况下用该药剂治疗的小鼠,GSK-7975A显著降低所治疗小鼠的总体组织病理学评分。这种效应是统计上显著的,并且在40倍 IC_{50} 时比在10倍 IC_{50} 时实质上更显著,但在更低浓度下也观察到该效果。星号表示统计上显著的变化。在达到其体外 IC_{50} 值的10倍或40倍的组织水平的剂量下,GSK-7975A产生显著的胰腺组织病理学减少。

[0240] 图2A、2B和2C所示的结果表明,CRAC抑制剂可以改善急性胰腺炎的组织病理学症状。与诱导剂或被建模的急性胰腺炎的类型无关地观察到这种效应。

[0241] 实施例3:化合物I和GSK-7975A抑制CRAC通道

[0242] 测定了化合物I和GSK-7975A对CRAC通道的抑制作用。测定了包含Orai1/STIM1和Orai2/STIM1的通道。如图3A所示,确定了化合物I以119nM的平均 IC_{50} 抑制Orai1/STIM1通道,且以895nM的平均 IC_{50} 抑制Orai2/STIM1通道。如图3B所示,确定了GSK-7975A以398nM的平均 IC_{50} 抑制Orai1/STIM1通道,且以1453nM的平均 IC_{50} 抑制Orai2/STIM1通道。与GSK-7975A相比,化合物I对于Orai1型CRAC通道的效力约为4倍。两种化合物都对Orai1型CRAC通道比对Orai2型CRAC通道更有效。

[0243] 这些结果表明,所观察到的GSK-7975A对钙信号传导的影响可引申至CRAC抑制剂,且除GSK-7975A以外的CRAC抑制剂可能在某些参数上优于GSK-7975A。

[0244] 实施例4:化合物I阻断小鼠胰腺腺泡细胞中的钙池操纵的 Ca^{2+} 内流(SOCE)

[0245] 分离小鼠PAC并测定CRAC抑制剂对向ER中的钙再摄取的影响。单独用环匹阿尼酸(CPA)处理细胞(图4A)或将其与CRAC抑制剂化合物I组合(图4B)处理细胞以激活CRAC通道,从而释放 Ca^{2+} 。钙释放后15分钟,为细胞提供过量的钙并监测向ER中的钙摄取。观察到经CRAC抑制剂处理的细胞不显示钙的再摄取。

[0246] 该结果表明,CRAC抑制剂可以阻断细胞使其ER重新负载钙以供连续轮次的信号传导的能力。

[0247] 实施例5:化合物I和GSK-7975A以剂量依赖方式阻断小鼠胰腺腺泡细胞中的SOCE

[0248] 用CRAC抑制剂化合物I(图5A)或GSK-7975A(图5B)处理小鼠PAC并监测其钙摄取速率。在用700nM抑制剂处理后,两种CRAC抑制剂都使向ER中的钙池操纵性钙内流的速率降低至对照水平的50%。在10mM下,化合物I阻断100%的再摄取。

[0249] 该实施例表明,多种CRAC抑制剂各自抑制哺乳动物PAC中的SOCE。

[0250] 实施例6:化合物I阻断小鼠胰腺腺泡细胞中CCK诱导的 Ca^{2+} 内流

[0251] 在用10nM CCK处理后监测小鼠PAC的钙摄取。用CCK处理细胞,然后提供1.8mM钙并监测钙再摄取。观察到,用CRAC抑制剂预处理的细胞(图6B)与未处理的细胞(图6A)相比显示出显著降低的钙再摄取。化合物I预处理使钙再摄取减少至接近对照的0%。GSK-7975A将钙再摄取减少至对照的约30%。

[0252] 这些结果表明,CRAC抑制剂可有效减少PAC中过度活跃的钙信号传导。

[0253] 实施例7:化合物I抑制多种细胞因子

[0254] 测试了化合物I对多种细胞因子的抑制作用。针对其受体在腺泡细胞上表达的细胞因子INF- γ 、IL-4和IL-4,在腺泡细胞中表达的细胞因子IL-1 β 、IL-6、IL-10和TNF- α ,以及在T细胞功能中重要的细胞因子IL-2和IL-7,测试了CRAC抑制剂化合物I的抑制作用。在缓冲液+10%血清中用平板结合的抗-CD3/抗-CD28刺激整体人PBMC中的T细胞48小时。用Millipore的Luminex测量释放的细胞因子。结果示于图7。在人PBMC中,化合物I强力抑制在T细胞中起重要作用的多种细胞因子的释放。

[0255] 这些细胞因子数据与PAC数据一起支持以下结论:化合物I在急性胰腺炎中具有双重作用——抑制免疫细胞和胰腺腺泡细胞信号传导途径和死亡。

[0256] 实施例8:化合物I在急性胰腺炎的小鼠钙调磷酸酶(calcinurin)模型中显示出稳定的功效

[0257] 用CRAC抑制剂或媒介物预防性地处理小鼠,然后用CCK刺激以引发急性胰腺炎。预防性地腹膜内施用的化合物I在小鼠胰腺(C57B6小鼠)中产生蛙皮素诱导的病理学的显著

和剂量依赖性减少。该效果在5mg/kg时显著低于阳性对照CsA,且以剂量依赖性方式增加。参见图8A。该处理显示在腹膜内注射后,胰腺中化合物I水平与剂量成比例提高(参见图8B),这与上述图8A中的阳性结果相对应。

[0258] 这些结果表明,在疑似引发急性胰腺炎或增加急性胰腺炎风险的第二药物之前或与之同时的CRAC施用可预防性地免于或降低急性胰腺炎的风险。

[0259] 实施例9:化合物I降低急性胰腺炎的小鼠蛙皮素模型中的血清淀粉酶和血清脂肪酶水平

[0260] 小鼠未处理(正常)、仅用CCK处理(媒介物),或用CCK联合CsA或CRAC抑制剂以指定剂量处理。测量了血清淀粉酶活性(图9A)和血清脂肪酶活性(图9B)(IU/L)。

[0261] CRAC抑制剂化合物I在20mg/kg的最大浓度下表现得与阳性对照CsA一样好或优于阳性对照CsA。化合物I导致蛙皮素诱导的血清淀粉酶和血清脂肪酶活性的显著和剂量依赖性的降低。

[0262] 实施例10:化合物I减少治疗性小鼠蛙皮素模型中的胰腺病理学

[0263] 每小时一次给予七次腹膜内蛙皮素注射以诱导胰腺炎,在第1次注射后8小时处死动物。在第1次蛙皮素注射之前30min(预防性)或第三次注射之后(治疗性)腹膜内施用化合物I。按照与化合物I相同的方案经口施用CsA。结果在图10中示出。

[0264] 根据腺泡细胞变性、凝血性坏死的观察以及炎症和水肿测量来测量组织病理学评分。在第3次蛙皮素注射后施用化合物I时,化合物I导致胰腺中蛙皮素诱导的病理学显著减少35%,这与治疗模式中的功效一致。采用化合物I的预防性治疗也使病理学减少了26%。

[0265] 结果表明,CRAC抑制剂如化合物I在预防性或治疗性施用时对胰腺组织病理学评分具有显著影响。

[0266] 实施例11:化合物I阻断小鼠胰腺腺泡细胞中TLCS诱导的Ca²⁺内流

[0267] 用500μM TLCS和0μM、1μM或3μM的CRAC抑制剂化合物I处理小鼠PAC。对每种处理测量细胞溶质钙水平(以F₃₄₅/F₃₈₀比率测量)。TLCS使Ca²⁺从胞内钙池(未示出)释放,引发SOCE。在该实验中,1或3μM的化合物I完全阻断了TLCS诱导的Ca²⁺内流。结果在图11中示出。

[0268] 该结果表明,CRAC抑制剂可有效地积极影响哺乳动物中胆结石相关的急性胰腺炎的钙信号传导。

[0269] 实施例12:化合物I和其他CCI抑制小鼠胰腺腺泡细胞中TLCS诱导的淀粉酶释放

[0270] 淀粉酶从PAC中的释放具有ER钙依赖性和CRAC/细胞溶质钙依赖性成分。该钙依赖性成分被二价阳离子螯合剂EGTA的引入阻断。用TLCS和媒介物、EGTA或CRAC抑制剂如化合物I、GSK-7975A或化合物II处理小鼠腺泡细胞,并监测淀粉酶释放。观察到CRAC抑制剂在其对淀粉酶释放的影响方面模拟EGTA。参见图12。

[0271] 该结果表明,CRAC抑制剂阻断在TLCS诱导的钙释放之后钙向ER中的再摄取,从而模拟EGTA对淀粉酶释放抑制的影响。

[0272] 实施例13:化合物I抑制小鼠胰腺腺泡细胞中TLCS诱导的坏死

[0273] 用DMSO、DMSO加500μM TLCS或DMSO加500μM TLCS加1μM CRAC抑制剂化合物I处理小鼠PAC。细胞坏死以%PI摄取来测量。CRAC抑制剂化合物I抑制小鼠PAC中TLCS诱导的坏死。

[0274] 这些数据与Ca²⁺和淀粉酶数据一起表明化合物I在AP的TLCS模型中是有效的。

[0275] 实施例14:化合物I、GSK-7975A和化合物II在急性胰腺炎患者中的安全性和功效的II期临床试验

[0276] 该II期试验的目的是研究在患有急性胰腺炎并伴有SIRS的患者中单次和重复静脉内输注钙信号传导抑制剂如化合物I、GSK-7975A和化合物II或选自该组化合物A的化合物的安全性、耐受性、PK、PD和功效。

[0277] 患者:该研究招募30名存在发展为中度或重度胰腺炎的高风险的患者,如根据在进入研究时SIRS评分为2或以上而评估的。

[0278] 标准:

[0279] 入选标准:

[0280] • 所有受试者必须使用可接受的避孕措施,以确保在研究过程中以及男性给药后的至少12周以及女性给药后的32周中无妊娠发生;

[0281] • 除55-95kg的体重范围外,身体质量指数还在 $18.5-35\text{kg}/\text{m}^2$ 的范围内(包括端点);

[0282] • 受试者必须能够提供知情同意并可遵守研究要求和时间表;

[0283] • 18岁或以上的男性和女性受试者符合资格。

[0284] • 受试者必须经历一生中第一次急性胰腺炎发作。

[0285] • 急性胰腺炎的诊断必须基于以下3个标准中的2个:(1)典型的上腹部疼痛;(2)血清淀粉酶和/或脂肪酶升高为正常上限的至少3倍;(3)造影剂增强的CT扫描或腹部声波图显示急性胰腺炎的变化。

[0286] • 受试者必须显示支持目前胰腺炎发作的酗酒、高甘油三酯血症或胆道病因(对于胆汁性胰腺炎,声波图必须在研究筛选时排除结石梗阻)的病史。

[0287] • 受试者必须显示3或更高的BISAP评分

[0288] • 在症状发作48h内可能开始研究治疗

[0289] 排除标准:

[0290] • 在接下来的一周,侵入式胆道内干预(例如ERCP)的可能性高。

[0291] • 胰腺炎反复发作。

[0292] • 在进入研究时胰腺坏死的CT证据。

[0293] • 严重慢性肾衰竭(肾病饮食修改配方 $30\text{mL}/\text{min}$ 或依赖肾透析)。

[0294] • II级或更高等级的纽约心脏协会心力衰竭。

[0295] • 氧气依赖性慢性阻塞性肺疾病(COPD)。

[0296] • 肝硬化。

[0297] • 严重贫血(血红蛋白少于 $8\text{g}/\text{dL}$)。

[0298] • 在进入研究时,血细胞比容低于35%或高于45%(可在随机化之前施用流体以纠正血细胞比容,只要研究治疗在症状发作的48小时内开始)。

[0299] • 在进入研究时,血清丙氨酸氨基转移酶高于 $250\text{IU}/\text{L}$ 。

[0300] • 在进入研究时,临床怀疑上行性胆管炎。

[0301] • 活动性胃肠道出血。

[0302] • 目前恶性肿瘤未缓解(皮肤基底细胞癌除外)。

[0303] • 精神状态改变。

- [0304] • 目前哺乳或妊娠。
- [0305] • 不愿意采用适当和有效的节育措施的有生育能力的女性(绝经后不到2年或尚未以手术方式绝育)。
- [0306] • 对研究用产品的任何组分的已知超敏反应。
- [0307] • 与研究或赞助者有依赖关系。
- [0308] • 在该临床试验期间或在该临床试验开始前30天内参与研究用药物研究。
- [0309] 研究设计: 该研究是随机化、双盲、带安慰剂对照、多中心、多国的、平行组研究, 其中将安慰剂组与每日两次、最多连续7天用CRAC抑制剂静脉内治疗的CRAC抑制剂组进行比较。
- [0310] 该研究招募45名存在发展为中度或重度胰腺炎的高风险的患者, 如根据在进入研究时SIRS评分为2或以上而评估的。
- [0311] 主要研究终点是CRAC抑制剂对急性胰腺炎的全身炎症的影响, 如通过SIRS评分或C反应蛋白(CRP)血浆水平的变化所反映的。
- [0312] 临床试验材料的施用在急性胰腺炎症状发作的24小时内或入院的18小时内开始。受试者以1:1的比例随机分组以接受两个剂量之一的CRAC抑制剂或安慰剂。还监测每个2小时输注结束时CRAC抑制剂的血清水平。
- [0313] 每个受试个体的研究持续时间为14天, 由筛选评估、随后至多7天的双盲治疗期和第14天的最终随访访视组成, 该至多7天的双盲治疗期是至少7天的住院观察期的一部分。
- [0314] 主要结果测量指标:
- [0315] • C-反应蛋白血清浓度。
- [0316] • 48小时时的SIRS变化
- [0317] • 血液淀粉酶和脂肪酶水平。
- [0318] 次要结果测量指标, CRAC抑制剂对比安慰剂:
- [0319] • CRAC抑制剂在该患者群体中的安全性(通过例行安全性实验室测试、身体检查 and 生命体征监测、EGG和不良事件报告),
- [0320] • CRAC抑制剂对其他血浆炎症标志物(白细胞介素-6、基质金属蛋白酶9、肿瘤坏死因子 α 等)的影响
- [0321] • CRAC抑制剂对胰腺炎临床病程的影响(基于临床评定量表如急性胰腺炎严重程度床边指数(BISAP)的变化、全身炎症反应综合征(SIRS)和急性生理学及慢性健康评估II(APACHE II)评分, 以及基于造影剂增强的腹部电脑断层扫描(CT))。
- [0322] • 序贯器官衰竭评估(SOFA)评分的进展
- [0323] • 多器官功能障碍评分(MODS)的进展
- [0324] • 全身炎症反应综合征的进展
- [0325] • 炎症和抗炎介质(IL-1RA、IL-10、IL-6、IL-18、TNF- α 、ICAM-1、IL-10等)的进展。
- [0326] • 医护提升至高依赖性重症监护病房且住院时间增加。
- [0327] 实施例15: 化合物I抑制胡宁病毒在感染的VeroE6细胞中出芽
- [0328] 用DMSO、DMSO加500 μ M TLCS、DMSO加500 μ M TLCS加1 μ M的CRAC抑制剂化合物I、DMSO加500 μ M TLCS加10 μ M化合物I、DMSO加500 μ M TLCS加25 μ M化合物I或DMSO加500 μ M TLCS加50 μ M化合物I处理感染了活减毒Candid-1JUNV的VeroE6细胞。以病灶形成分析(focus-

forming assay) 定量从这些细胞产生的感染性病毒体。JUNV病灶的计数揭示,在化合物I处理后,JUNV病毒的产生具有统计学显著的剂量依赖性减少。

[0329] 这些数据与 Ca^{2+} 数据一起表明化合物I在抑制JUNV病毒的病毒出芽中是有效的。

[0330] 实施例16:化合物I差异性地抑制钙池操纵的 Ca^{2+} 内流依赖性的Th1、Th2和Th17分化

[0331] 用DMSO、DMSO加500 μM TLCS或DMSO加500 μM TLCS加1 μM CRAC抑制剂化合物I处理在Th1、Th2和Th17极化条件下培养的未经处理的和经刺激的鼠T细胞。在每次处理中对钙池操纵的 Ca^{2+} 内流(SOCE)进行定量。化合物I在分化的Th17细胞中比在未处理的细胞、Th1或Th2细胞中更强地阻断SOCE。另外,在化合物I的存在下,分别与Th1和Th2细胞的IFN- γ 和IL-4产生相比,Th17细胞的IL-17A产生受到更严重的影响。

[0332] 这些数据与 Ca^{2+} 和其他转录因子(即IL-17A、ROR α 和ROR γ t)的表达数据一起表明化合物I在抑制Th17分化中是有效的。

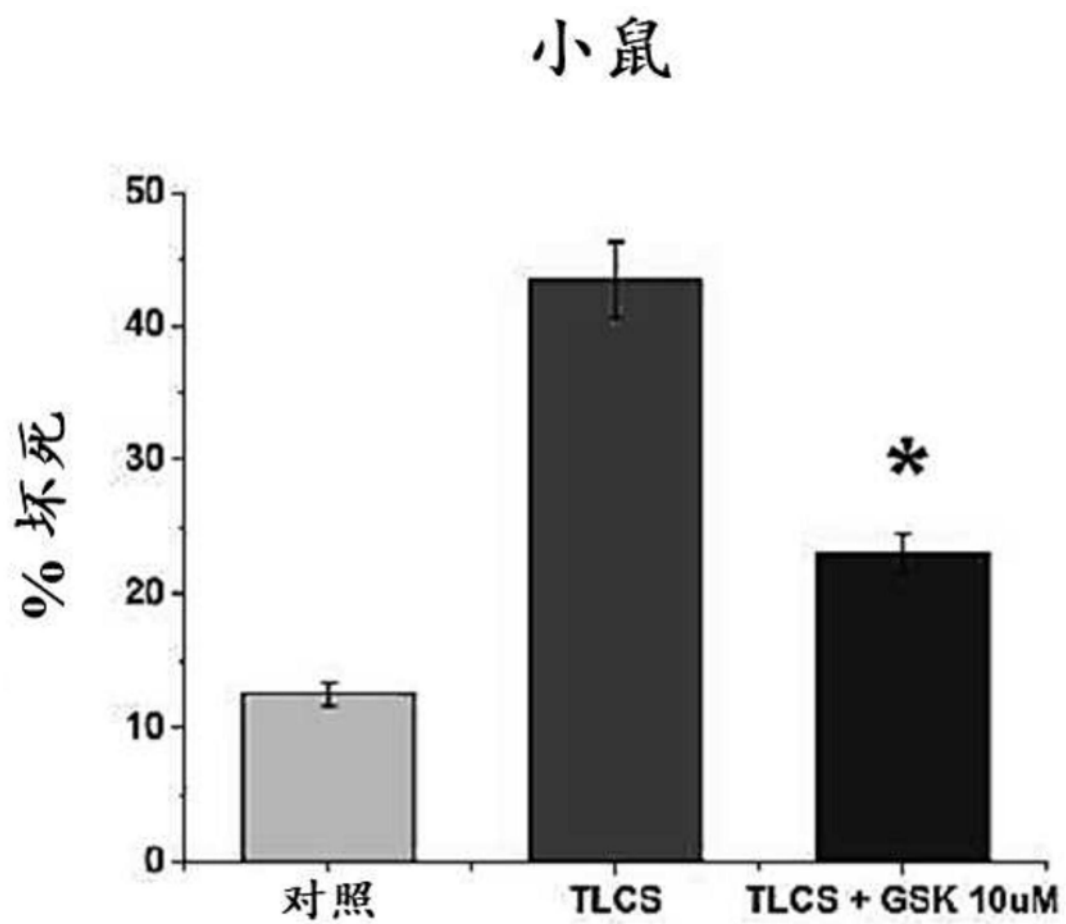


图1A

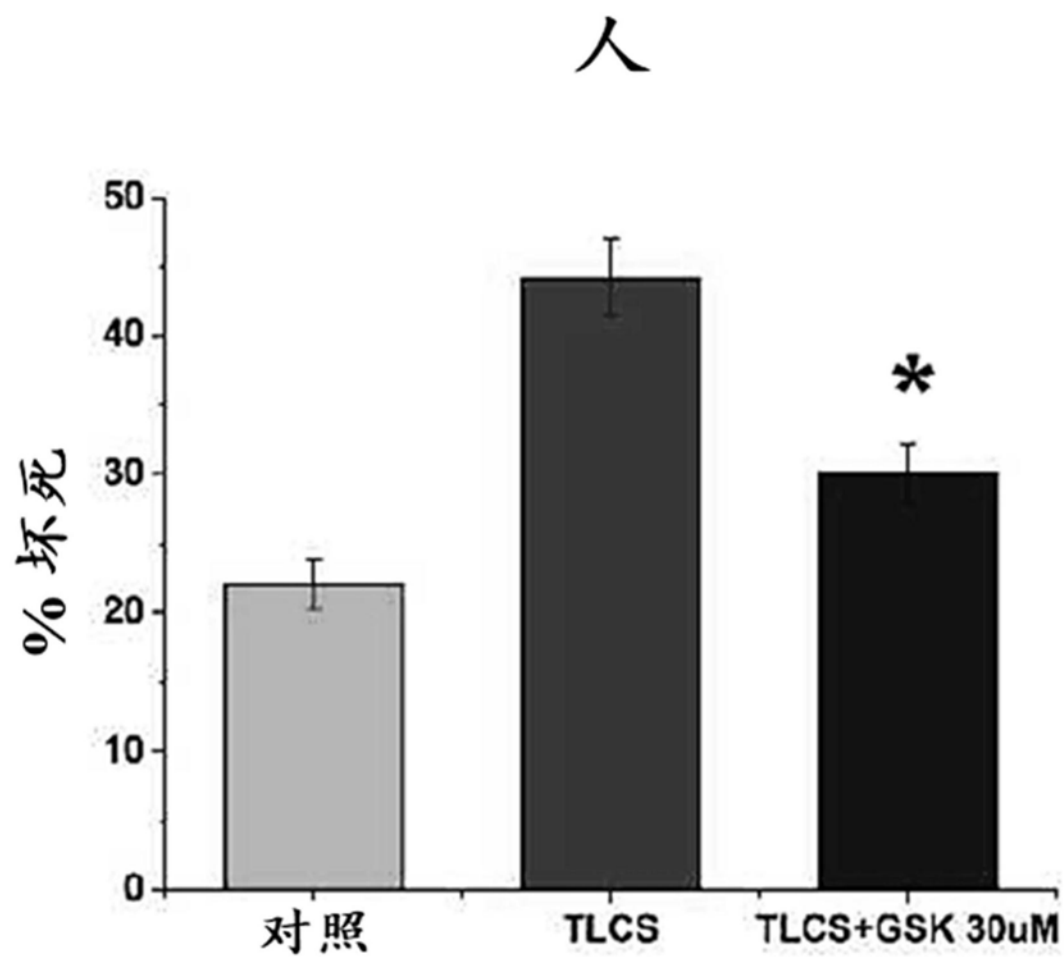


图1B

蛙皮素诱导的AP (CKK受体的过度刺激)

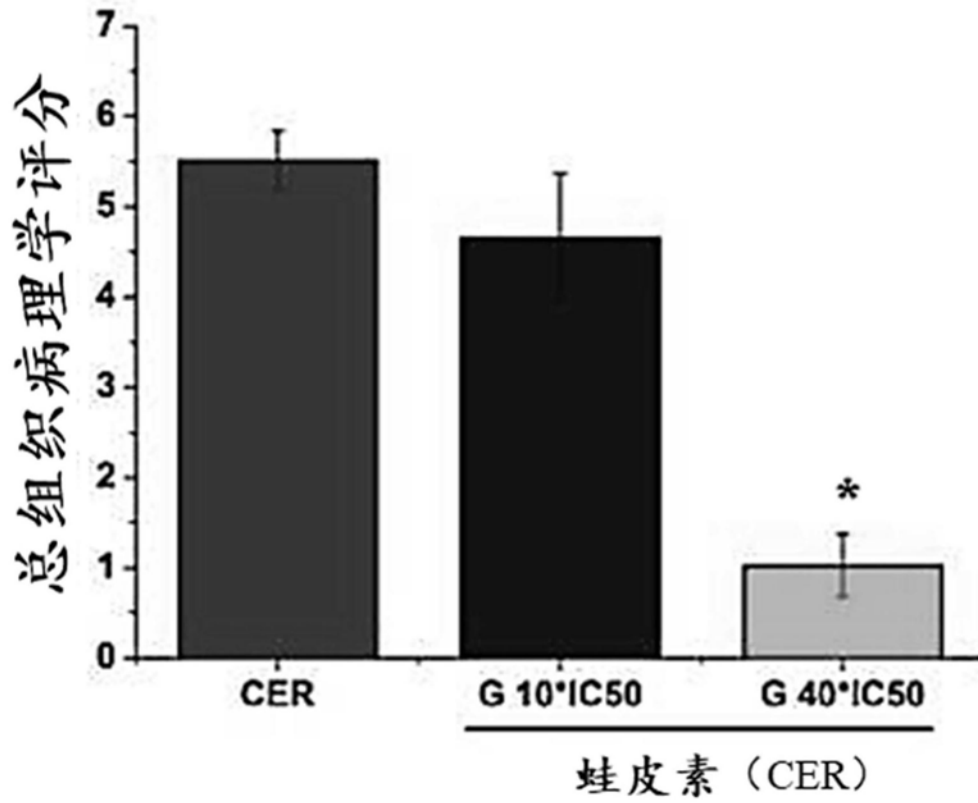


图2A

TLCS诱导的AP (胆汁酸模型)

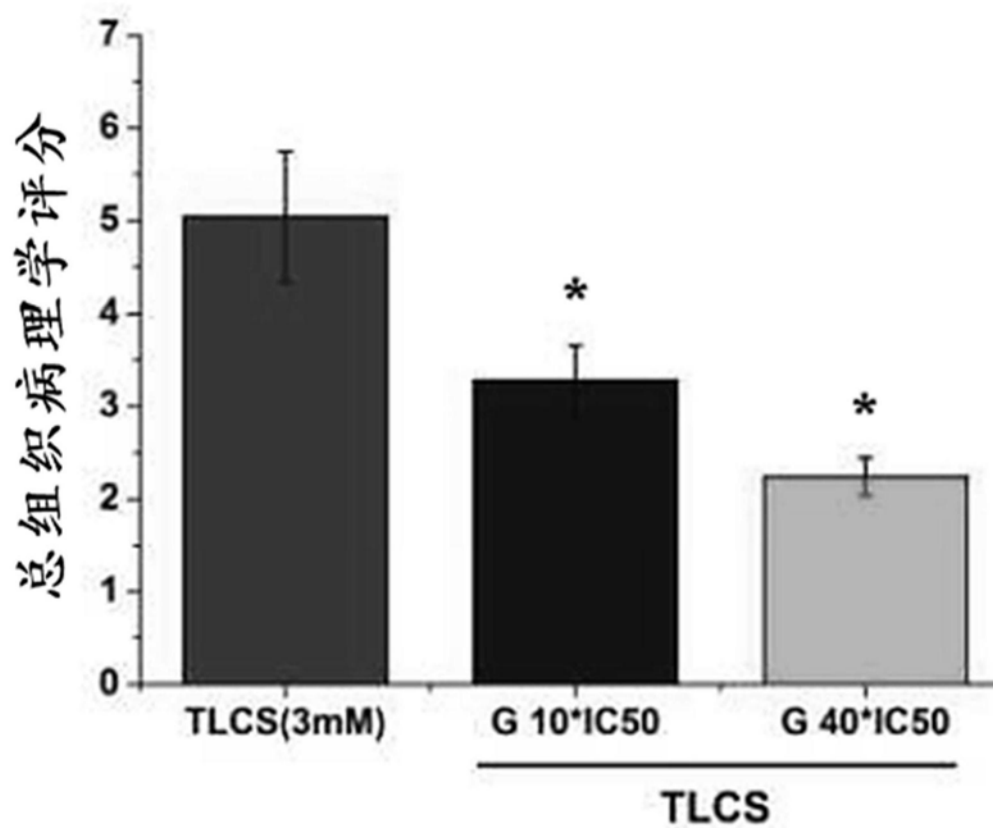


图2B

FAEE诱导的AP (酒精代谢物模型)

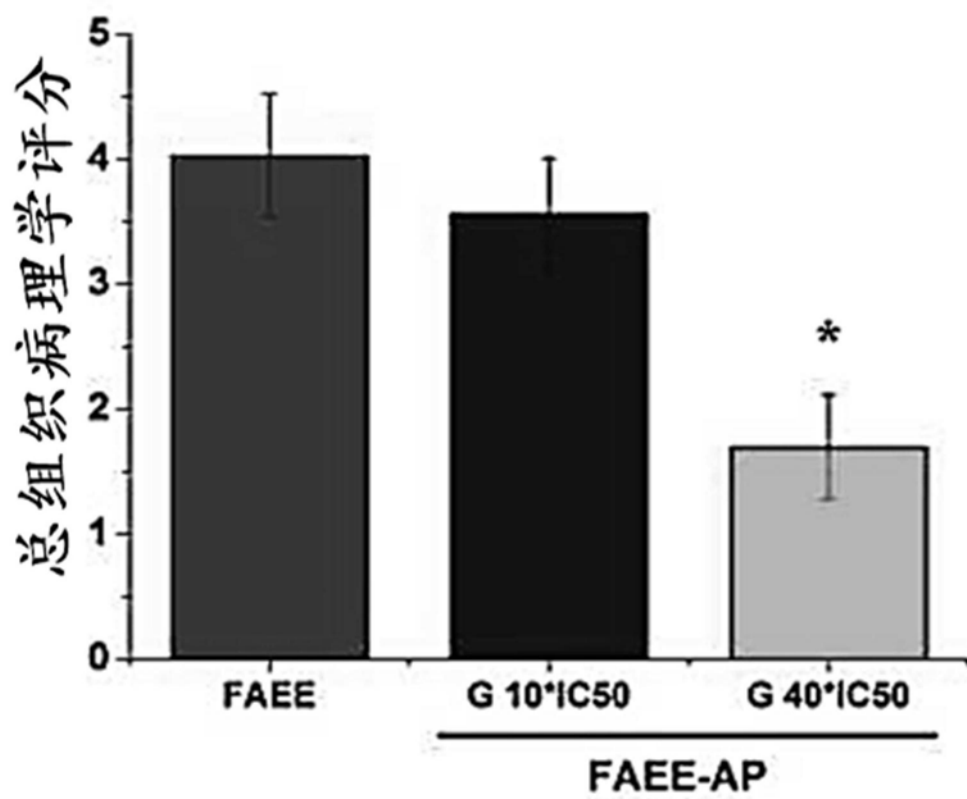


图2C

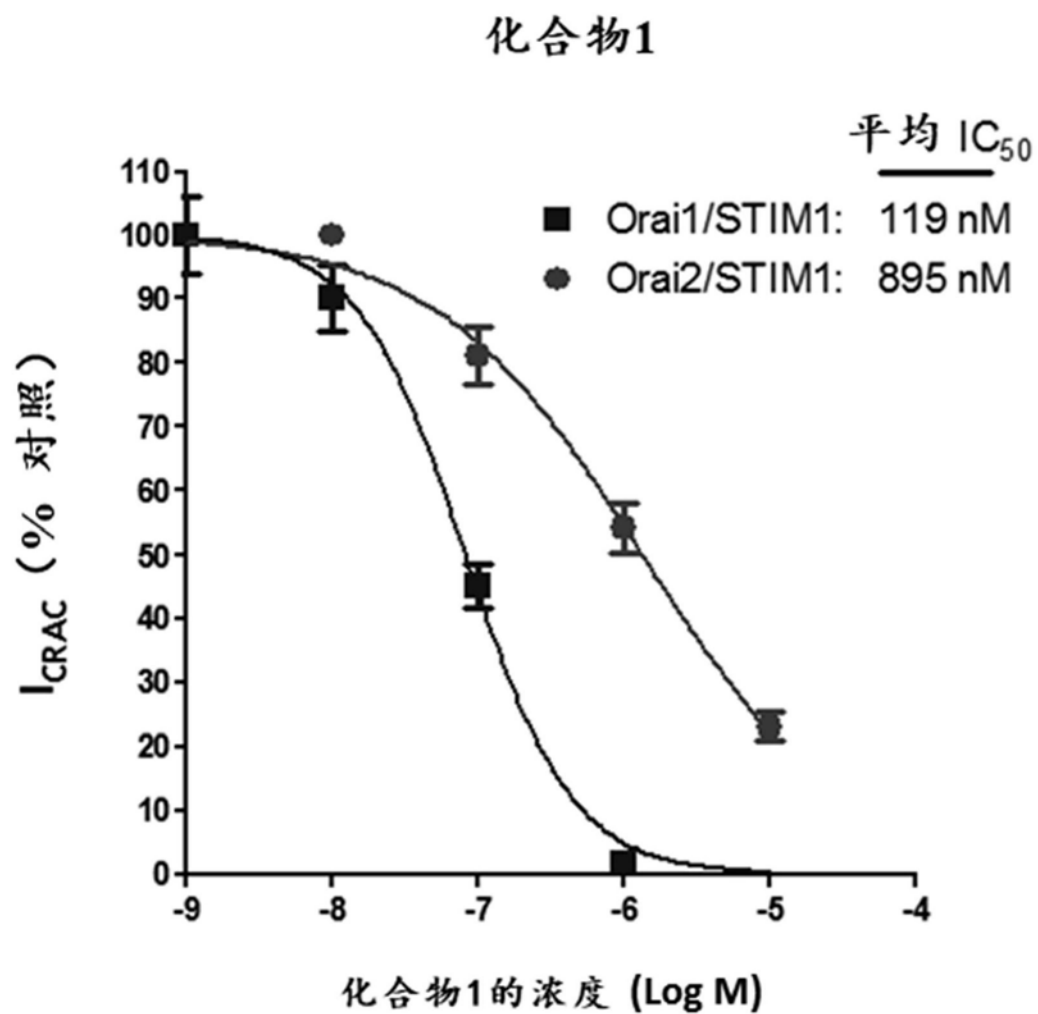


图3A

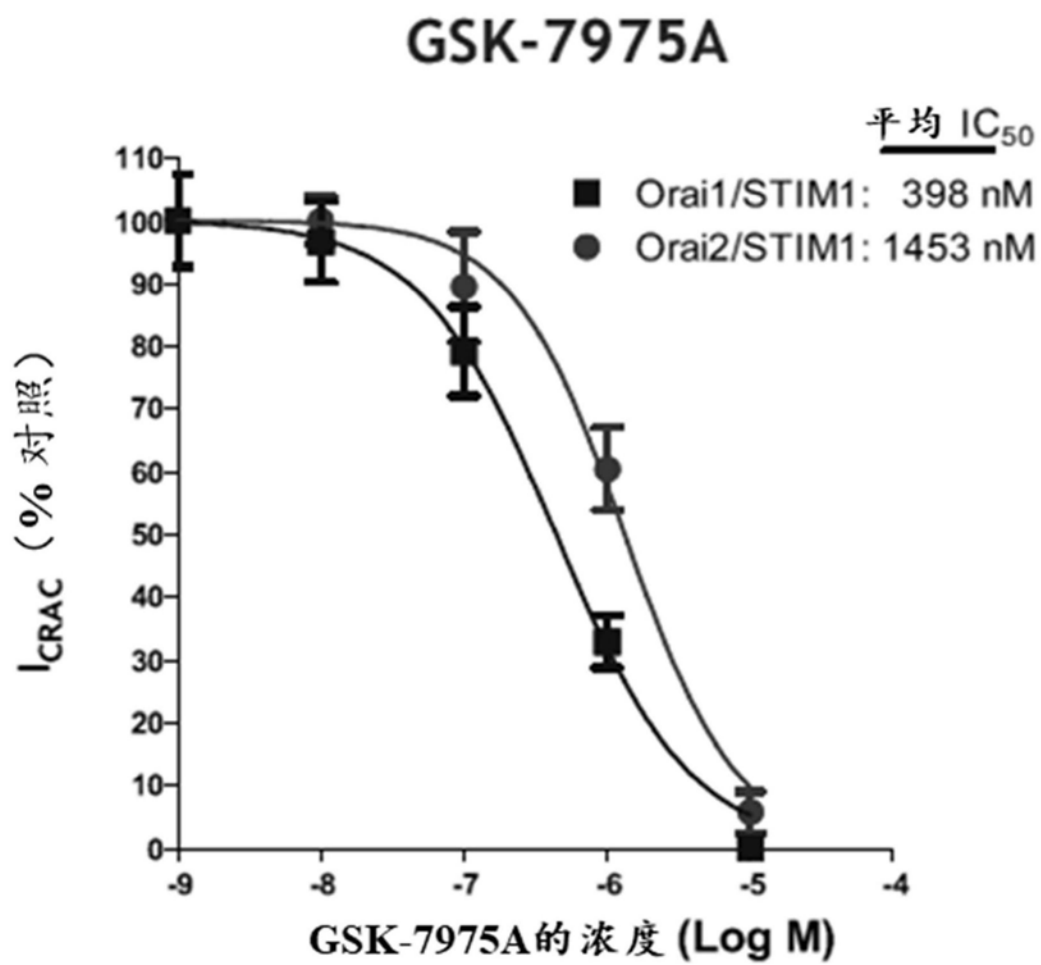


图3B

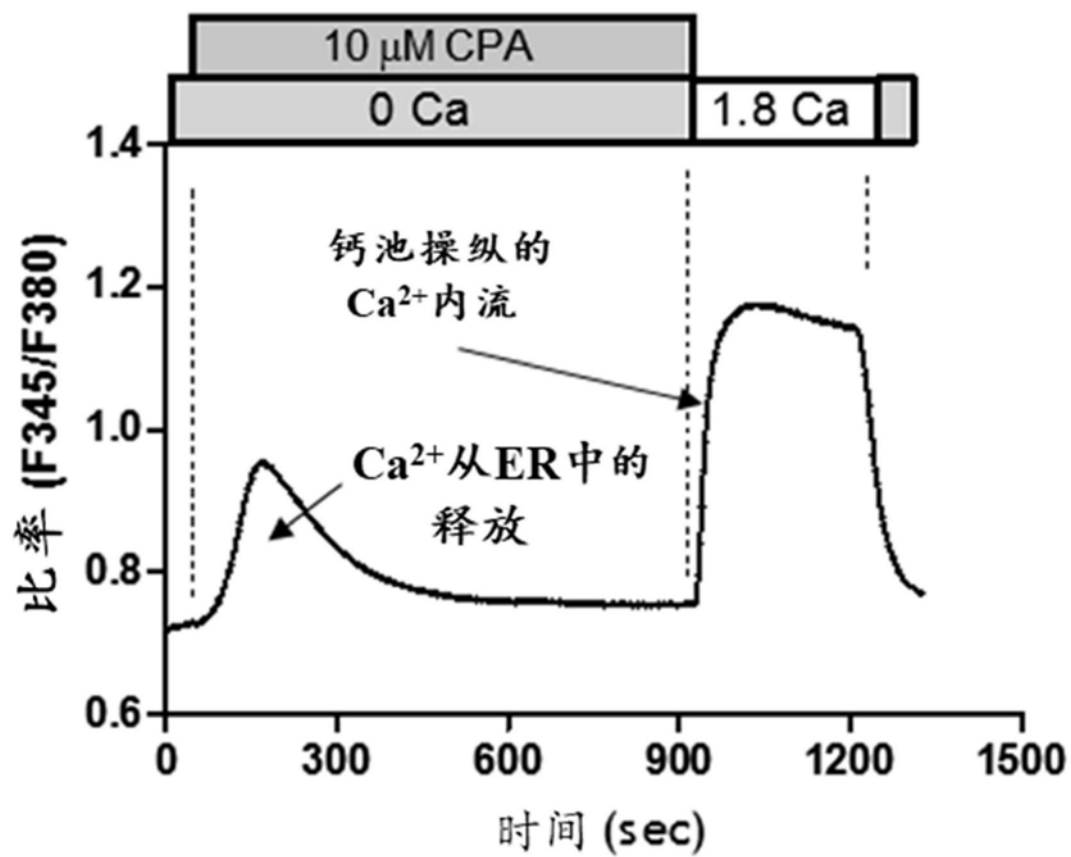


图4A

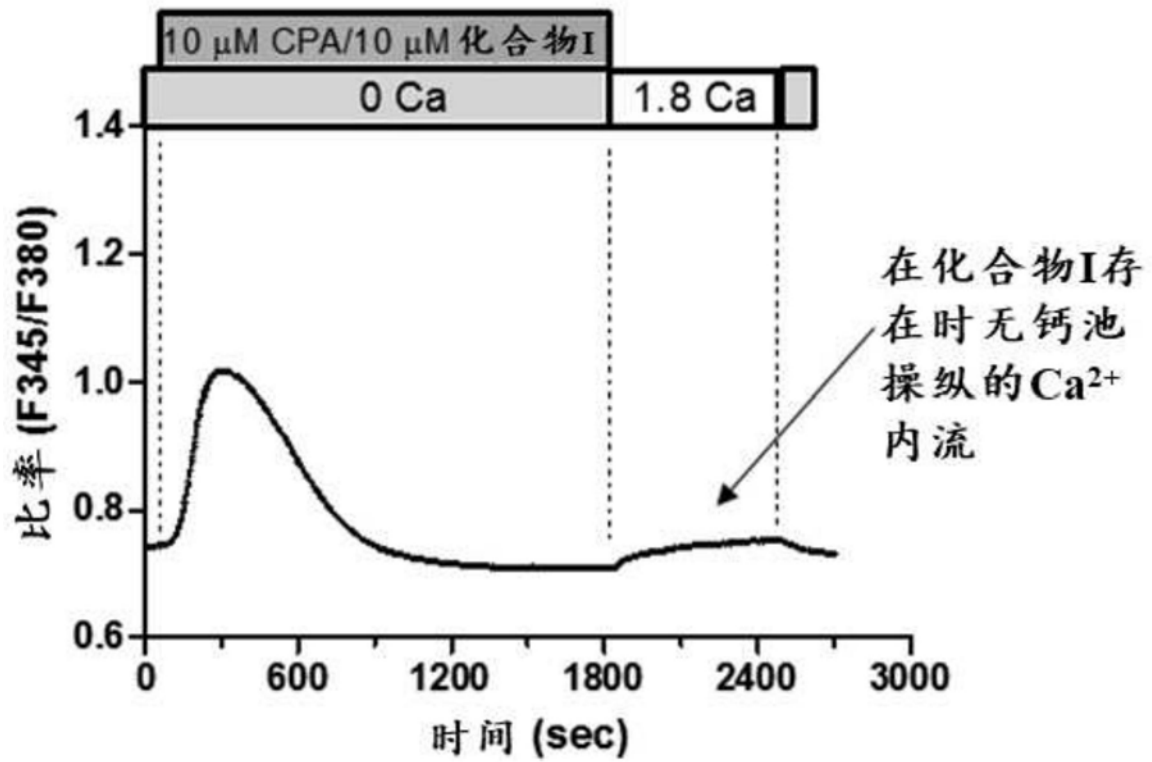


图4B

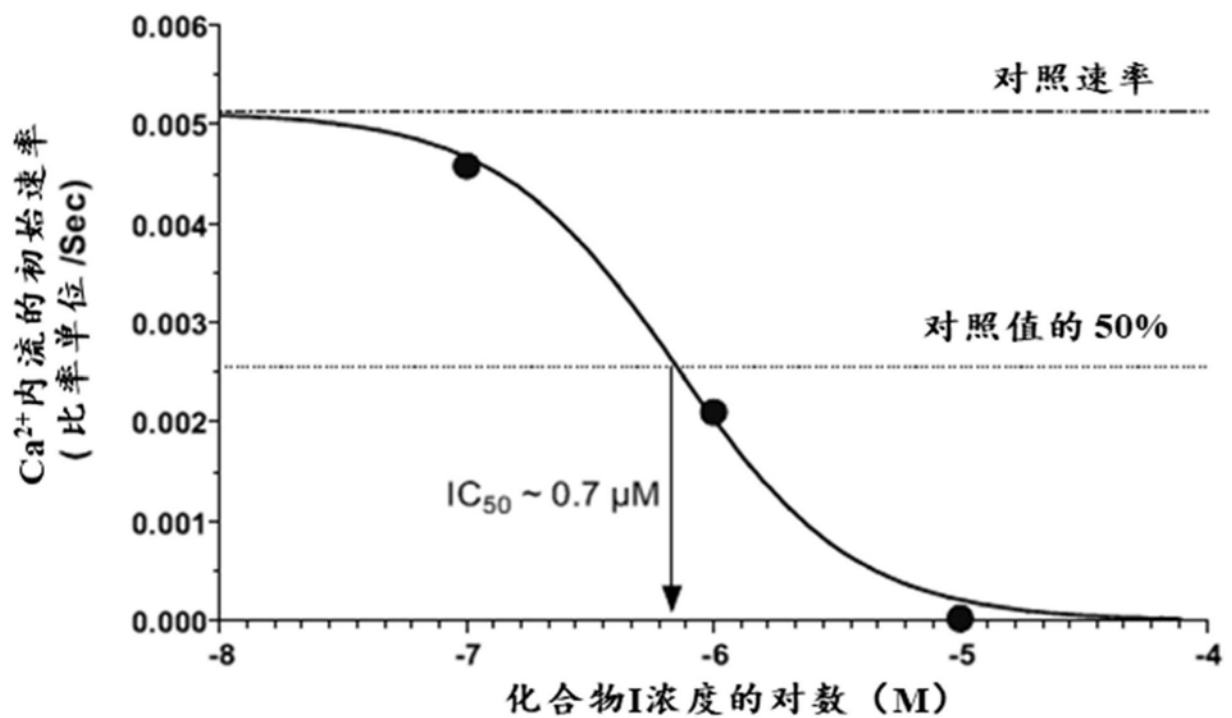


图5A

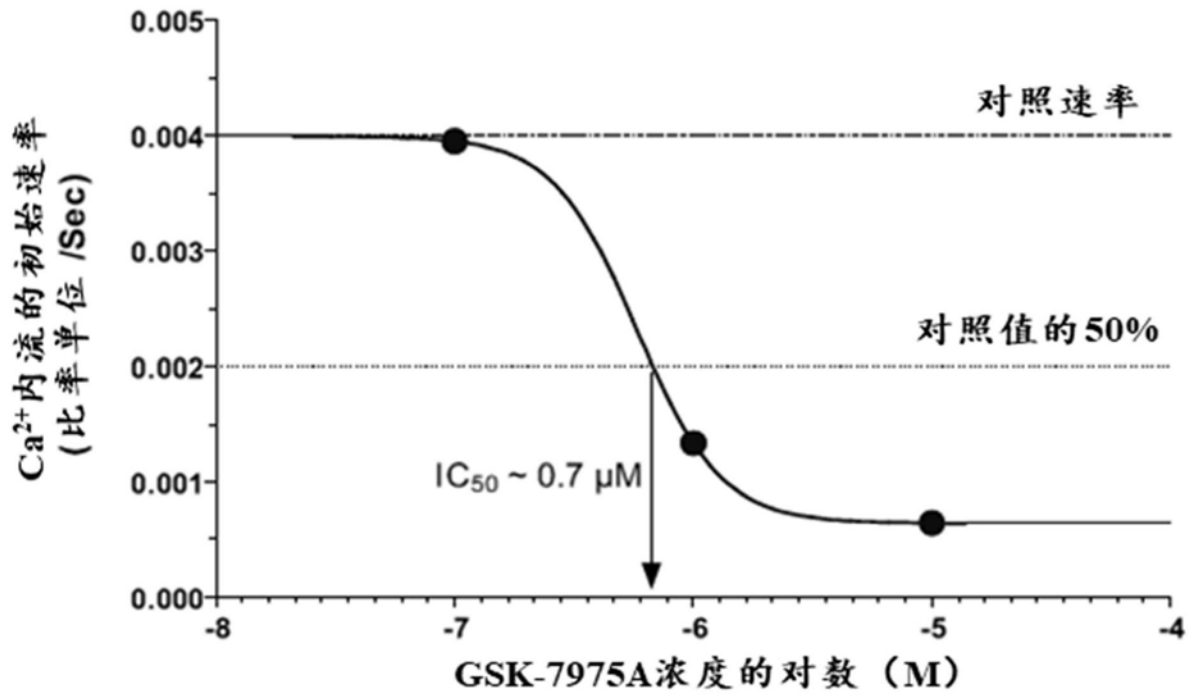


图5B

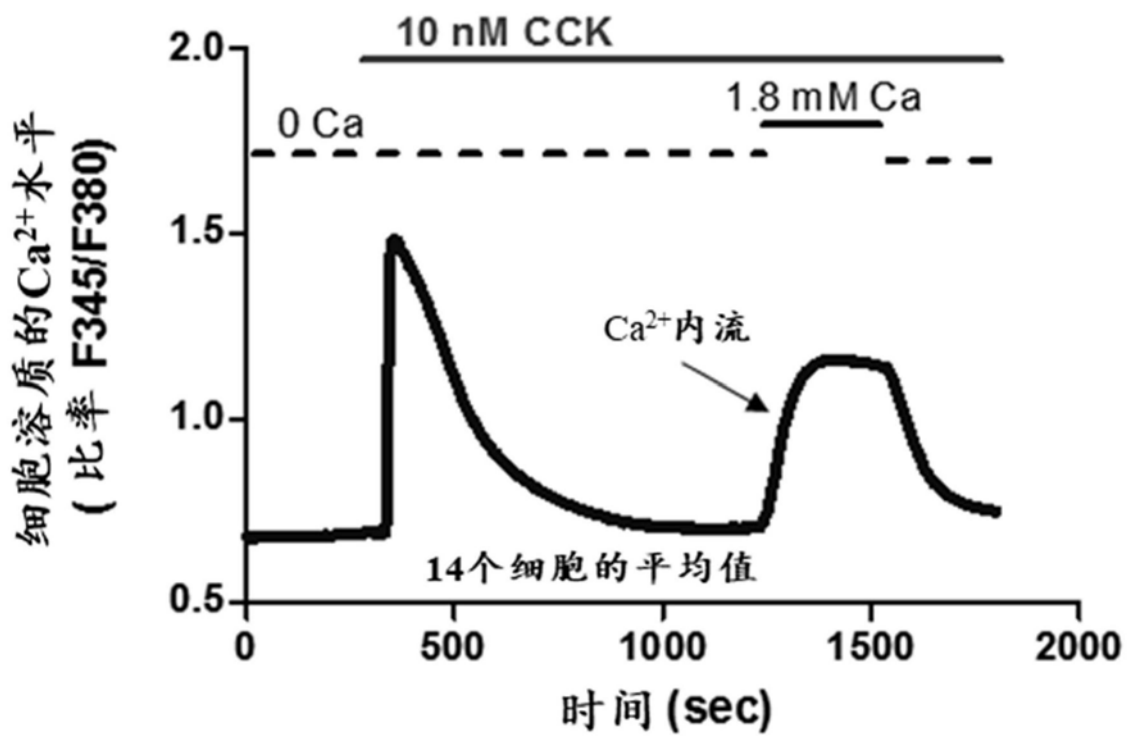


图6A

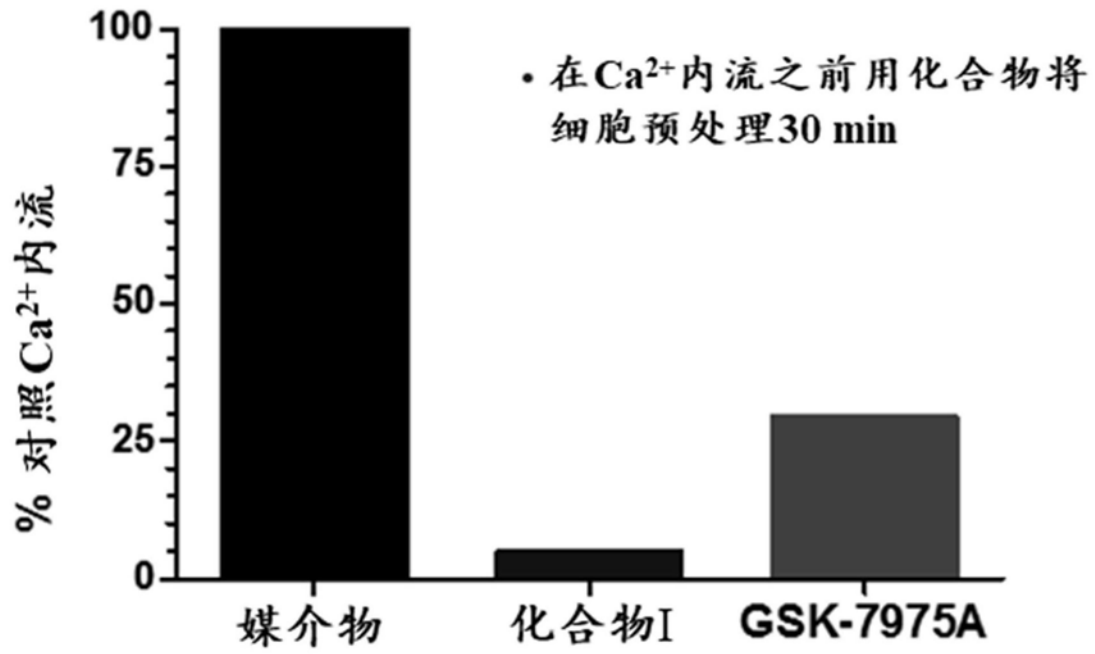


图6B

		平均 IC ₅₀ (nM)
组	细胞因子	化合物I (n=2)
受体在腺泡细胞中表达的细胞因子	IFN γ	138
	IL-4	879
	IL-6	135
在腺泡细胞中表达的细胞因子	IL-1 β	240
	IL-6	135
	IL-10	303
	TNF α	225
对T细胞功能重要的细胞因子	IL-2	59
	IL-17	120

图7

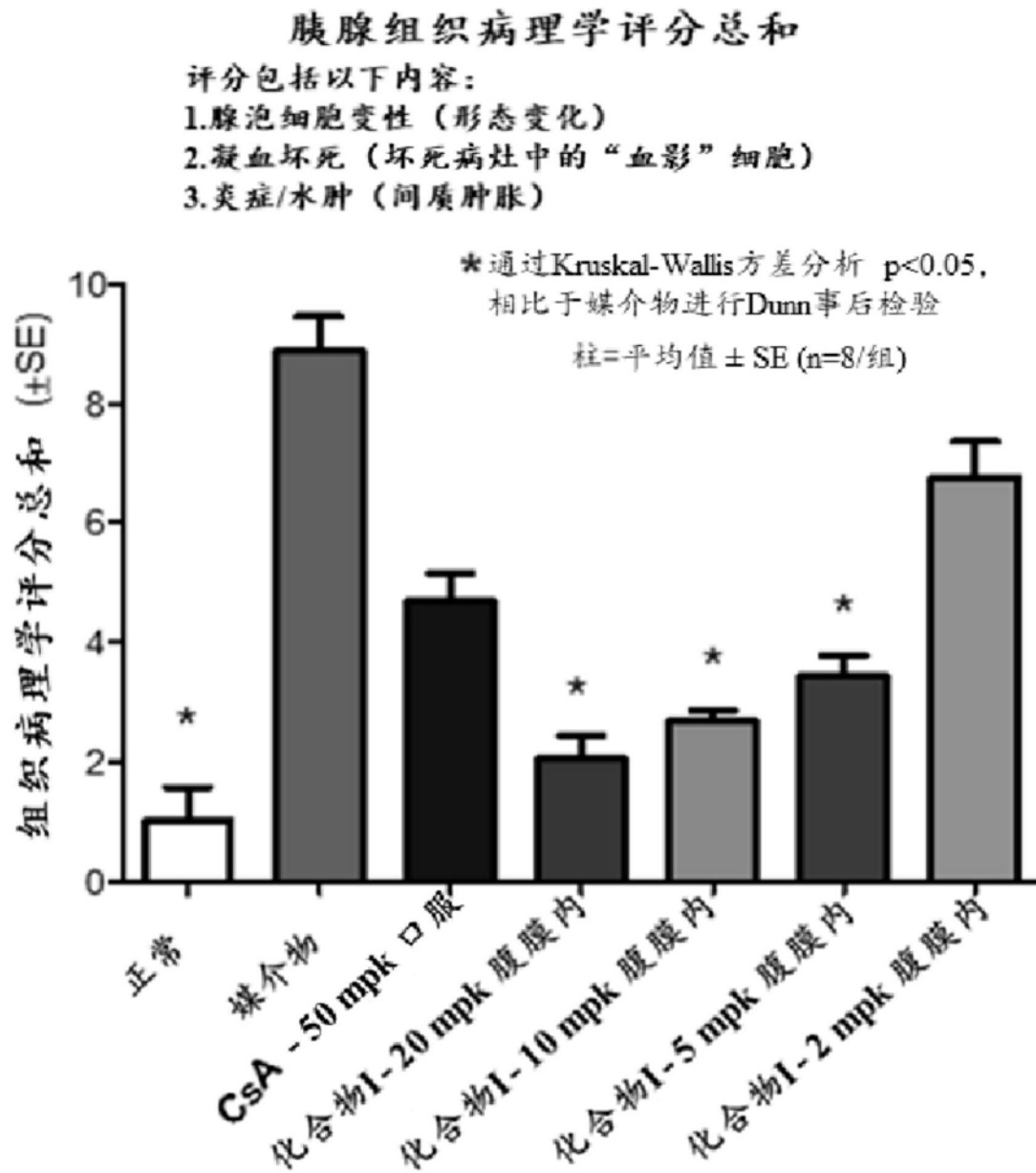


图8A

化合物I在胰腺中的水平

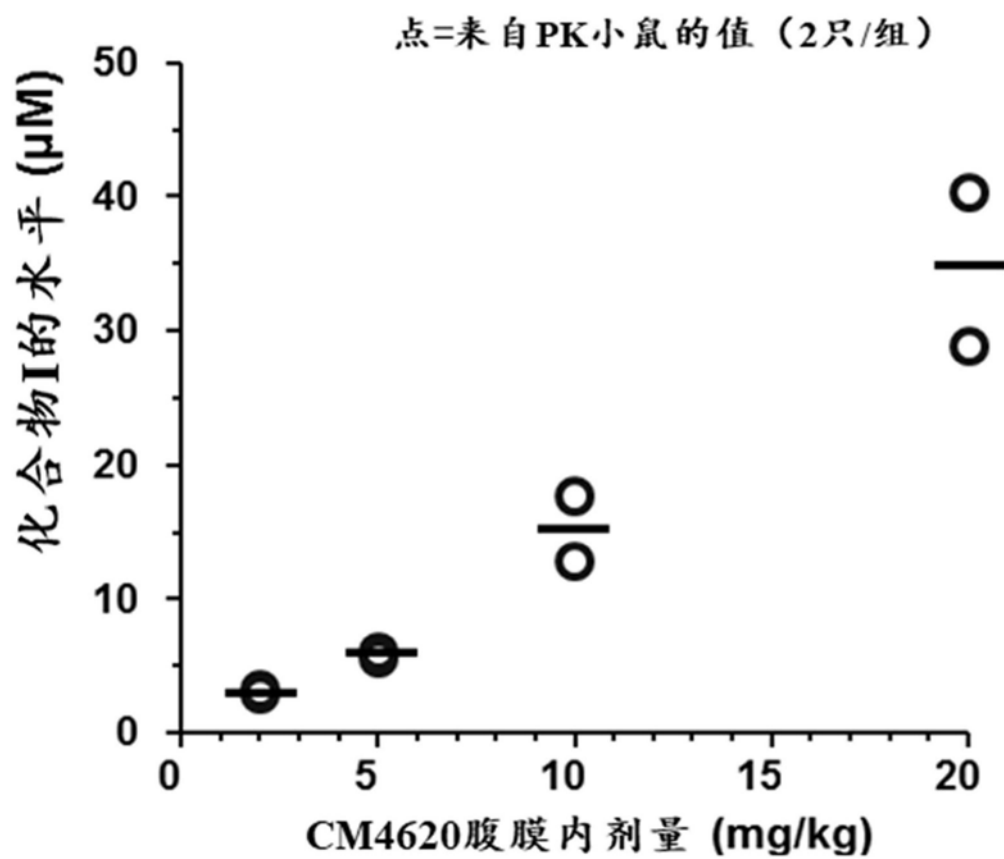


图8B

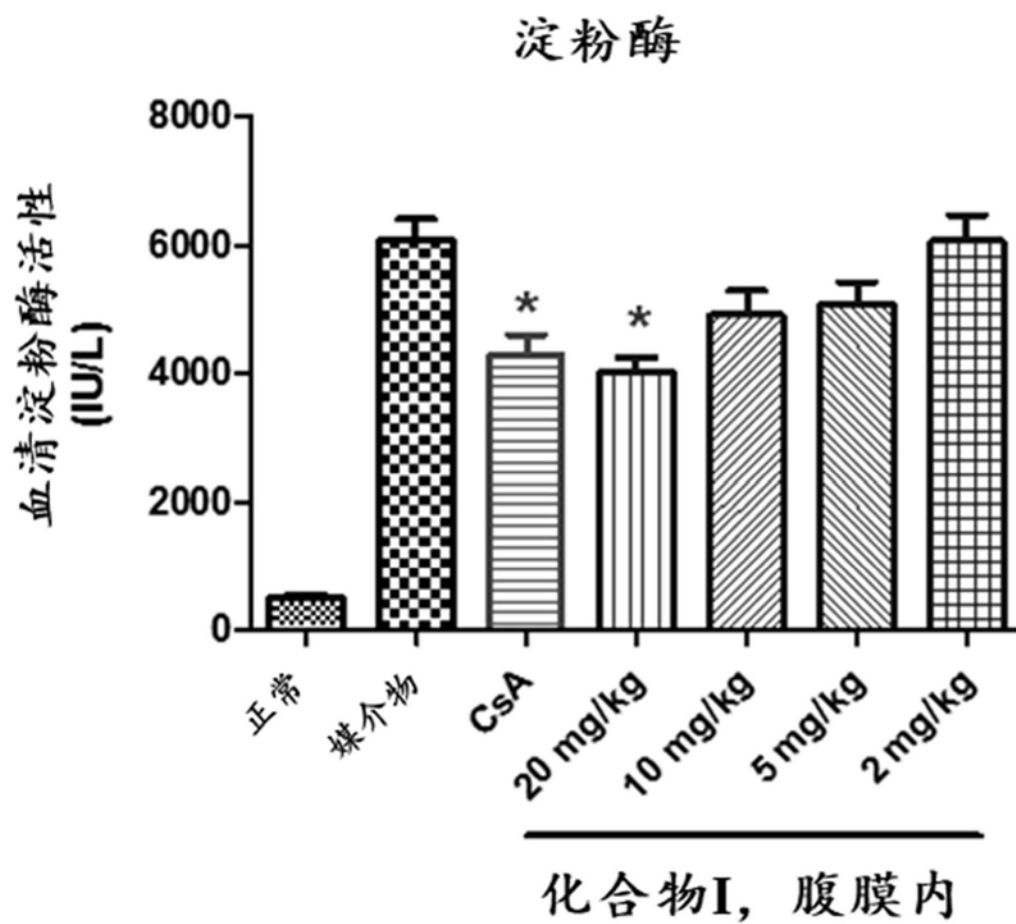


图9A

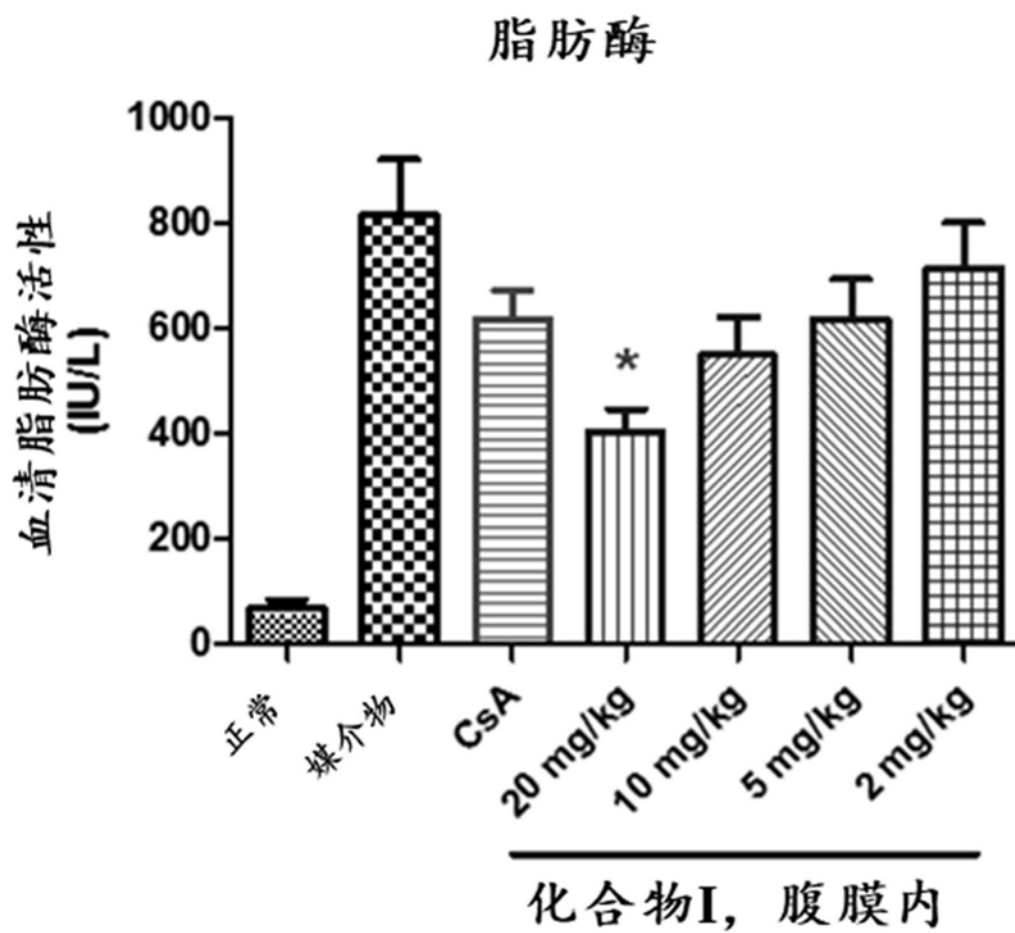


图9B

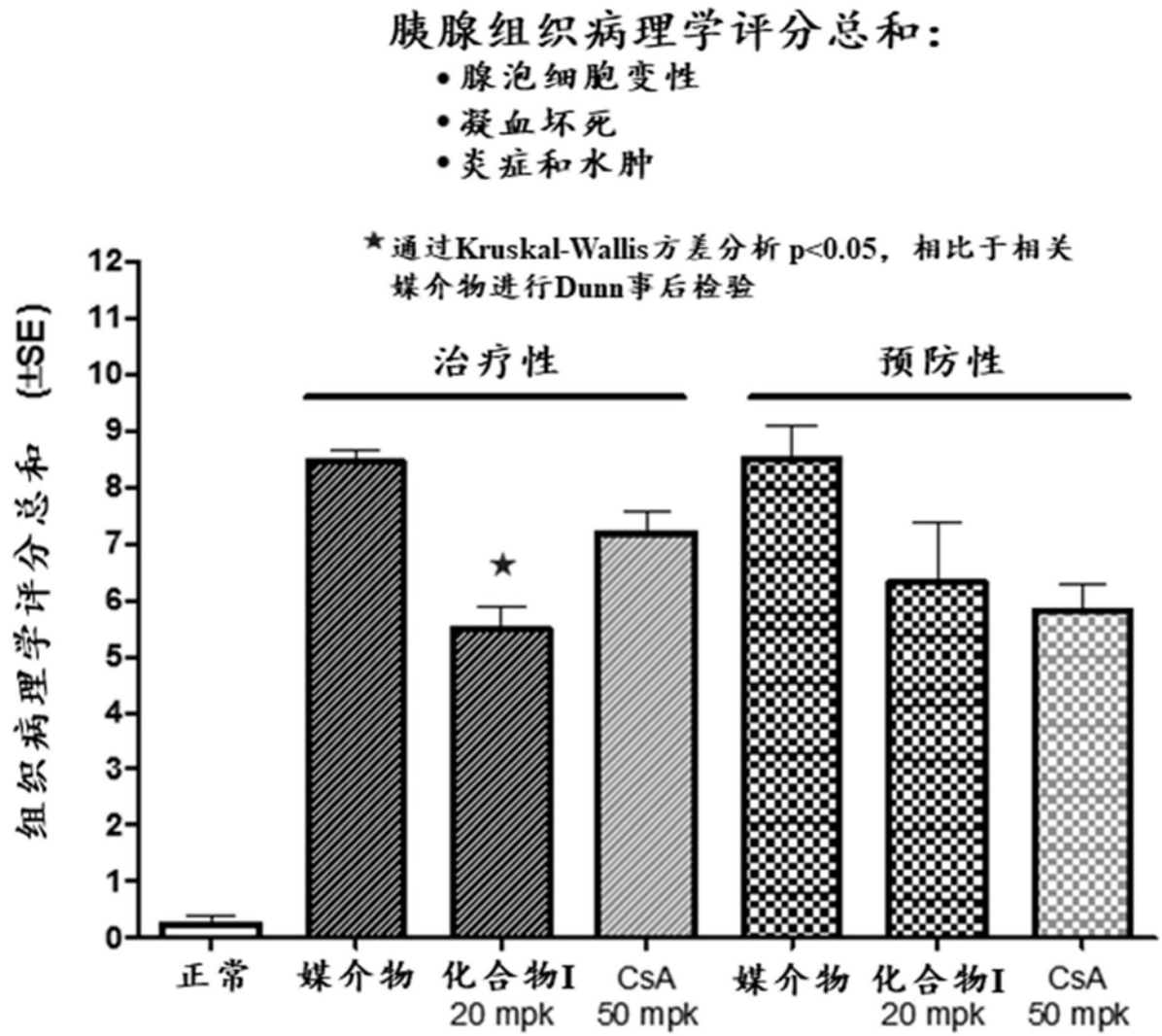


图10

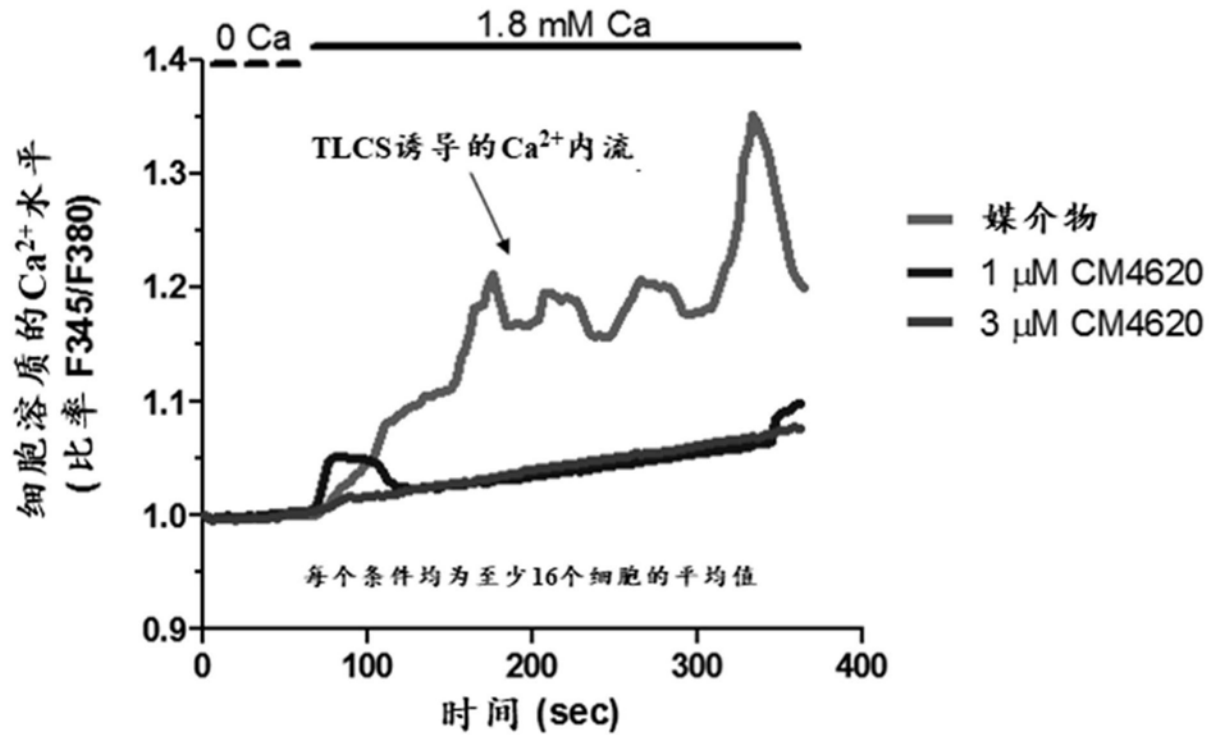


图11

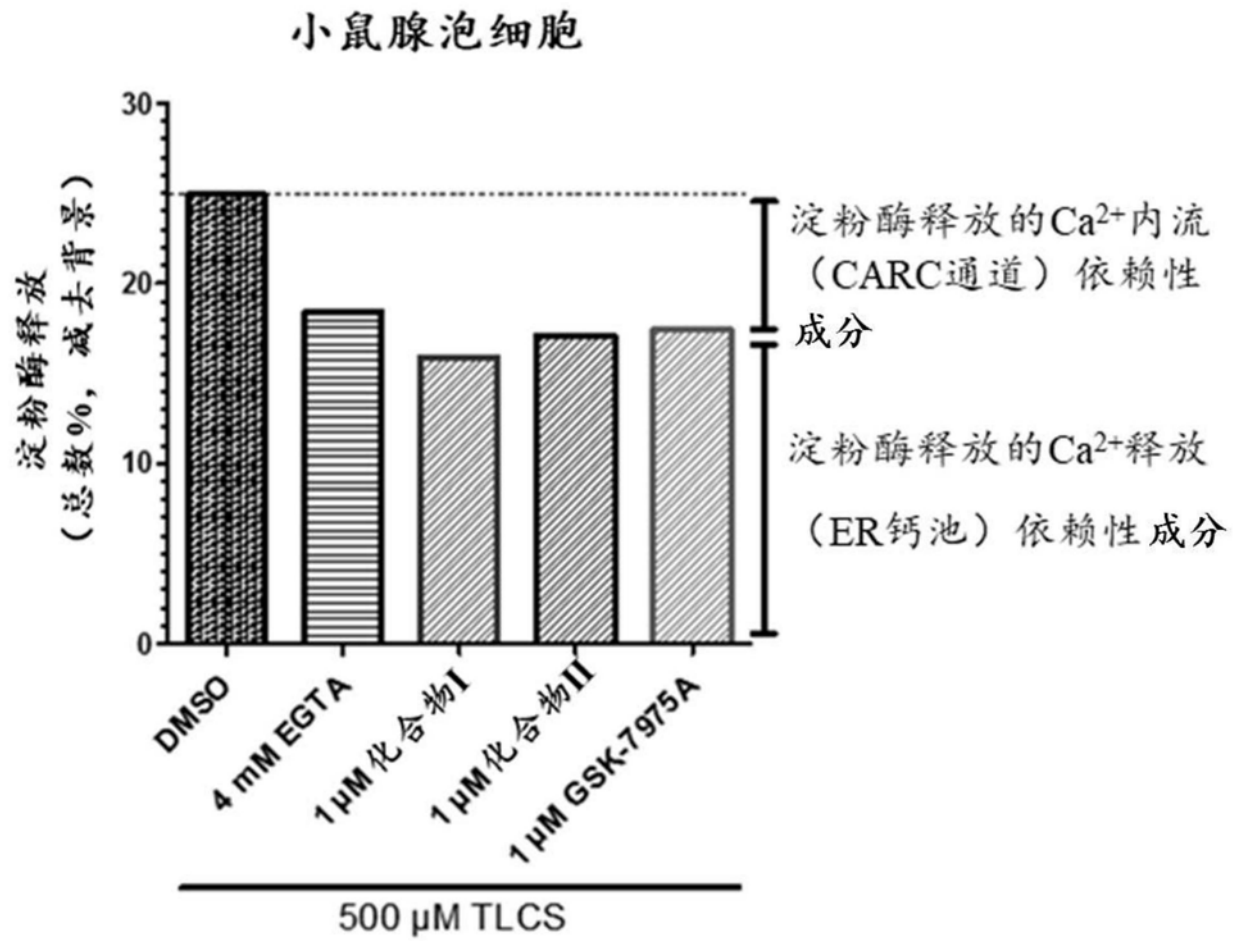


图12