



(19) 대한민국특허청(KR)  
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0030254  
 (43) 공개일자 2018년03월21일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 9/48* (2006.01) *A61K 31/4196* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*A61K 9/48* (2013.01)  
*A61K 31/4196* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7007058(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2012년09월06일  
 심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2014-7006170  
 원출원일자(국제) 2012년09월06일  
 심사청구일자 2016년07월13일
- (85) 번역문제출일자 2018년03월12일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2012/053844
- (87) 국제공개번호 WO 2013/036562  
 국제공개일자 2013년03월14일
- (30) 우선권주장  
 61/532,459 2011년09월08일 미국(US)  
 61/638,588 2012년04월26일 미국(US)

- (71) 출원인  
**노파르티스 아계**  
 스위스 4002 바젤
- (72) 발명자  
**테일러, 앤**  
 미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 220 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디컬 리서치, 잉크. 내  
**클릭스테인, 로이드 비.**  
 미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 220 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디컬 리서치, 잉크. 내
- (74) 대리인  
**양영준, 이상영**

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 생식선기능저하증 및 관련 질환의 치료를 위한 아로마타제 억제제의 용도

### (57) 요약

본 발명은 아로마타제 억제제인 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴을 사용하여 테스토스테론 농도를 증가시키고 생식선기능저하증 및 관련 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 특정 투여 요법으로 아로마타제 억제제 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴을 사용하여 테스토스테론 농도를 증가시키고 생식선기능저하증 및 관련 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 임의로 다른 활성 성분과 조합하여 상기 아로마타제 억제제 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 제약 조성물과 함께 그를 투여하는 방법에 대한 지침을 포함하는 키트에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

*A61K 9/4833* (2013.01)

*A61K 9/4858* (2013.01)

*A61K 9/4866* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

증가된 테스토스테론 농도를 필요로 하는 남성 환자의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서 화합물 4,4'-[플루오로-(1- $H$ -1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴의 용도.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 발명은 아로마타제 억제제인 4,4'-[플루오로-(1- $H$ -1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴을 사용하여 테스토스테론 농도를 증가시키고 생식선기능저하증(hypogonadism) 및 관련 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 특정 투여 요법으로 아로마타제 억제제 4,4'-[플루오로-(1- $H$ -1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴을 사용하여 테스토스테론 농도를 증가시키고 생식선기능저하증 및 관련 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 임의로 다른 활성 성분과 조합하여 상기 아로마타제 억제제 4,4'-[플루오로-(1- $H$ -1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 제약 조성물과 함께 그를 투여하는 방법에 대한 지침을 포함하는 키트에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 효소 아로마타제(aromatase) (CYP 19)는 지방 조직에서 고도로 발현되며, 거기에서 테스토스테론을 에스트라디올로 전환시킨다. 인간 과체중 또는 비만에서, 과량의 지방 조직은 과도한 아로마타제 활성과 연관되며, 그것은 다시 남성 및 여성 모두에서 더 높은 에스트라디올 농도로 이어진다. 과체중 및 비만 남성에서, 상대적 과량의 에스트라디올은 시상하부 뇌하수체 축(hypothalamic pituitary axis)으로 피드백되어 고나도트로핀 분비를 억제함으로써, 고환 테스토스테론 생성은 물론 정자생성을 억제할 수 있다. 따라서, 중증의 비만은 남성에서 상대적 안드로겐 결핍과 연관된다. 이와 같은 병태는 OHH 또는 비만성 저생식선자극성 생식선기능저하증 (obese hypogonadotropic hypogonadism), 또는 비만 남성에서의 저생식선자극성 생식선기능저하증으로 지칭될 수 있다.

[0003] 1999-2002년대의 국민 건강 및 영양 연구 조사 데이터 세트에서, 미국 20세 초과 남성의 27.5%가  $30 \text{ kg/m}^2$ 을 초과하는 체질량 지수(Body Mass Index) (BMI)를 가지고 있었다. 비만의 유병률은 미국, 그리고 전 세계의 선진국 및 개발도상국 모두에서 계속 증가할 것으로 예상된다. 비만의 내과 또는 외과적 치료를 문의한 160명의 남성에 대한 한 연구에서는, 전체 36%에서 저생식선자극성 생식선기능저하증이 존재하였다. 이와 같은 연구에서, 저생식선자극성 생식선기능저하증의 유병률은  $30-35 \text{ kg/m}^2$ 의 BMI를 갖는 사람들의 7.4%에서  $50 \text{ kg/m}^2$ 을 초과하는 BMI를 갖는 사람들의 59.2%까지 선형으로 상승하였다 (문헌 [Hofstra, et al 2008]). 비만의 유병률로 볼 때, 1백 5십만명까지의 미국 남성 및 1백만명까지의 유럽 남성이 저생식선자극성 생식선기능저하증으로 인한 안드로겐 결핍을 가지고 있을 것으로 추정된다.

[0004] 성욕의 감소, 자발적 발기 감소, 생식능력의 감소, 체모 소실 및 쇼이빙(shaving) 감소, 낮은 골 무기질 밀도, 골절 위험성 증가, 근육량 및 근육 강도 감소, 및 피로 증상들을 포함하여, 테스토스테론 결핍의 결과는 많다 (문헌 [Bhasin, et al 2006]). 또한, 더 최근의 연구는 고령인 남성 및 비만이 있는 남성에서의 테스토스테론 결핍이 대사 증후군 발병률의 증가, 그리고 어쩌면 심혈관 질환 위험성의 증가에 기여하는 인슐린 저항성, 글루코스 불내성 및 지질 이상을 포함한 대사 이상들과도 연관되어 있다는 것을 입증하였다. 한 연구에서는, 당뇨병 남성의 15%까지가 명백한 생식선기능저하증을 가지고 있었으며 (테스토스테론 < 300 ng/dL 또는 < 8 nmol/L), 50%까지가 하부 정상 영역 (< 12 nmol/L 또는 < 450 ng/dL)의 테스토스테론을 가지고 있었다 (문헌 [Kapoor, et al 2006 and 2007]). 낮은 테스토스테론 농도와 다양한 심혈관계 위험 인자들 사이에는 연관성이 확립되어 있다. 최근의 역학적 연구는 낮은 테스토스테론을 심혈관계 사망과도 연관시키고 있다 (문헌 [Maggio et al. 2009]).

[0005] 미국 내분비 학회를 포함한 몇몇 단체에서는, "이차 성징을 유도 및 유지하고 남성의 성 기능, 행복감, 근육량 및 근육 강도, 및 골 무기질 밀도를 향상시키는 테스토스테론의 농도가 낮은 안드로겐 결핍 증상을 갖는 남성에

대하여 테스토스테론 요법을 권유하는 바이다"라고 언급하는 남성 생식선기능저하증 치료 지침을 개발한 바 있다 (문헌 [Bhasin, et al 2006]). 테스토스테론 대체는 통상적으로 입증된 생식선기능저하증 (낮은 테스토스테론의 증상과 연관된 테스토스테론 < 300 ng/dL)에 걸린 남성에 대하여 표준 관리하에 근육내 또는 경피 경로 중 어느 하나로 권유됨으로써, 성욕, 근육량 및 근육 강도를 정상화할 수 있다 (문헌 [Bhasin, et al 2006]). 또한, 테스토스테론 대체는 생식선기능저하증에 걸린 남성에서 인슐린 저항성을 개선한다 (문헌 [Naharci, et al 2007]).

[0006] 과체중 및 비만, 그리고 그와 관련된 과도한 아로마타제 활성 이외에, 남성에서의 생식선기능저하증의 다른 원인에는, 내인성 결함으로 인한 것일 수 있거나 또는 외상, 감염, 또는 화학- 또는 방사선 요법으로 인한 후천성의 것일 수 있는 일차 고환 부전, 그리고 스트레스, 동시 질환 또는 시상하부 뇌하수체 장애로 인한 것일 수 있는 고나도트로핀의 억제에 의한 이차 부전이 포함된다.

[0007] 테스토스테론 결핍을 위한 현행 요법들은 제한되어 있다. 대부분의 생식선기능저하 남성들은 2 내지 4주마다 테스토스테론 근육내 주사를 사용하여 치료되며, 통상적으로 건강 관리 제공자를 방문할 필요가 있다. 일부 남성들은 보통 매일 적용되는 테스토스테론 젤 또는 패치를 선택한다. 생식능력을 원하는 OHH에 걸린 남성들은 HCG 또는 고나도트로핀의 근육내 또는 피하 주사를 사용하여 치료될 수 있다. 테스토스테론 대체에는 다양한 합병증들이 존재하는데, 외인성 테스토스테론의 에스트라디올로의 과도한 전환으로 인한 여성유방증, 고나도트로핀의 억제로 인한 불임증, 근육내 주사 후 테스토스테론의 상승 및 저하로 인한 감정 기복, 및 주사 부위 또는 적용 부위 자극이 거기에 포함될 수 있다. 과량의 테스토스테론은 공격성 이외에도, 적혈구증가증 (적혈구증다증), 전립선 비대, 수면 무호흡 및 심부전 악화로 이어질 수 있다. 내분비 학회는 "유방암 또는 전립선암, 촉진성 전립선 결절 또는 경화, 또는 추가적인 비뇨기과학적 평가가 없는 3 ng/ml를 초과하는 전립선-특이적 항원, 적혈구증다증 (적혈구용적률 > 50%), 과다점도, 치료되지 않는 폐쇄성 수면 무호흡, 19를 초과하는 국제 전립선 증상 점수 (IPSS) (문헌 [Barry, et al 1992])를 갖는 중증의 하부 요로 증상, 또는 클래스 III 또는 IV 심부전에 걸린 환자에서의 개시시 테스토스테론 요법", 그리고 "테스토스테론 요법을 받는 남성은 표준화된 계획을 사용하여 모니터링되어야 한다는 것"을 권장하고 있다 (문헌 [Bhasin, et al 2006]).

[0008] HDL을 급격하게 억제하며 혈전생성 인자를 증가시키고 종종 간 기능 이상을 야기하는 일차 통과 간 효과(first pass hepatic effect)로 인하여, 경구 안드로겐 요법은 일반적으로 금기시된다. 안드로겐의 이러한 간 효과는 지금까지 선택성 안드로겐 수용체 조절제 (SARM)의 임상적 효용도 제한해 왔다.

[0009] 소수의 소규모 개념 입증 연구로, 일부 시중에서 구입가능한 아로마타제 억제제들이 생식선기능저하 남성에서의 효능에 대하여 시험된 바도 있다. 매주 2.5 mg의 투여량으로 제공된 레트로졸은 12명의 OHH 남성에서 총 테스토스테론을 정상 범위로 증가시키며, 총 에스트라디올을 억제하고, LH 및 FSH를 증가시켰다 (문헌 [de Boer, et al 2005], [Loves, et al 2008]). 이와 같은 고정된 투여 간격으로, 대략 대상체의 절반에서 정상 범위를 초과하여 유리 테스토스테론이 상승하였다. 다른 조사자들은 비대조 연구에서 아로마타제 억제제들의 효과를 평가하였다 (레트로졸 (문헌 [de Boer, et al 2005], [Lapauw, et al 2009], [Loves, et al 2008]), CGS 20267 (문헌 [Trunet, et al 1993]) 및 아나스트로졸 (문헌 [Medras, et al 2007])).

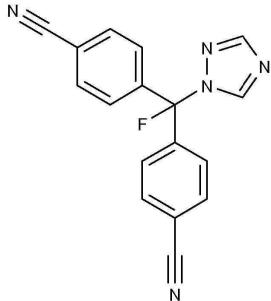
[0010] 지금까지 수행된 모든 임상 연구들의 한 가지 잠재적인 결점은 연구에서 사용된 아로마타제 억제제들 - 아나스트로졸 및 레트로졸 -이 폐경-후 여성에서의 유방암과 같은 호르몬 의존성 암의 치료를 위해 개발되었으며, 그에 따라 남성 환자에서 생식선기능저하증을 치료하는 데에는 특히 최적 투여량 및 투여 요법, 그리고 잠재적인 부작용 면에서 최적으로 적합하지는 않을 수 있다는 것이다. 임상 시험에서 지금까지 평가된 투여량 및 투여 요법은 생식선기능저하증의 치료를 위한 각 아로마타제 억제제 2.5 mg 또는 1 mg의 매주 투여로 구성되었는데 - 이는 호르몬 수용체 양성 조기 유방암에 걸린 폐경후 여성의 아주반트 치료에 사용되는 투여량에 해당하는 것으로써, 생식선기능저하증에 최적인 치료 요법은 아니었다.

[0011] 실제로, 생식선기능저하증에 걸린 남성에서의 시판되고 있는 아로마타제 억제제에 대한 인간 PK/PD 연구들은 예컨대 매주 2.5 mg 투여량의 레트로졸이 대략 대상체의 절반에서 과도한 유리 테스토스테론 농도로 이어졌음을 나타내고 있다 (문헌 [Loves, et al, 2008]). 테스토스테론 농도에 대한 아로마타제 억제제의 효과, 및 생식선기능저하증에 걸린 남성에서의 테스토스테론 농도의 정상화를 실제로 어떻게 달성할 것인지를 전체적으로 평가하기 위한 연구는 지금까지 없었다.

[0012] 따라서, 최소한의 부작용으로 테스토스테론 결핍이 야기하는 생식선기능저하증 증상들의 경감을 제공하는 최적화된 치료 요법이 요구된다. 감소된 테스토스테론 농도를 갖는 남성 환자에 특히 적합한 아로마타제 억제제의 개발은 이와 같이 지금까지 불충분하게 관심을 받아왔던 질환에 대한 신규한 치료 선택사항을 제공하게 될 것이

다.

[0013] mg 범위 투여량의 매일 투여에 의한 호르몬 의존성 유방암 치료용으로 승인되어 있는 임상 승인 비-스테로이드 계 아로마타제 억제제인 아나스트로졸, 레트로졸 및 파드로졸 이외에, 수종의 다른 아로마타제 억제제들이 특허 및 과학 문헌에서 기술된 바 있다. 이러한 화합물들 중 하나는 4-[α-4-시아노페닐]-α-플루오로-1-(1,2,4-트리아졸릴)메틸]-벤조니트릴 또는 CGP47645로도 알려져 있으며 1992년에 처음으로 기술된 (EP 490 816호 및 US 5,637,605호), 하기의 구조식을 갖는 아로마타제 억제제 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴이다:



[0014]

[0015] CGP47645는 연장된 작용 기간을 갖는 레트로졸의 플루오로-유도체이다. 래트 및 원숭이에서의 이와 같은 화합물을 사용한 예비 시험관내 및 생체내 실험은 레트로졸과 유사한 10배까지 더 높은 아로마타제 억제 효능을 나타냄으로써, 매일 미만 치료 요법의 가능성을 입증하였다. CGP47645 3 mg/kg의 주당 1회 투여가 성체 암컷 래트에서 의학적 거세를 달성하는 효과적인 투여량으로 간주되었다 (문헌 [Batzl-Hartmann et al, 1994]). CGP47645의 반감기는 주당-1회 투여 일정으로 난소절제술의 것과 유사한 내분비 효능을 유지하기에 충분하게 긴 것으로 결론이 지어졌다 (문헌 [Bhatnagar et al, 1996]). 그러나, 이와 같은 약물 화합물에 대한 추가적인 연구는 수행된 바 없으며, 호르몬 의존성 암, 또는 자궁내막증과 같은 다른 질환의 치료에 있어서의 그의 가능성에 대해서는 한 번도 조사되지 않았다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0016] 현재, 미국 및 대부분의 다른 국가에, 비만 남성 환자에서 생식선기능저하증 및/또는 테스토스테론 결핍을 치료하도록 승인되어 있는 경구용 약리학적 치료 요법은 존재하지 않는다. 상기에 제시되어 있는 바와 같이, 현재는 테스토스테론, HCG 또는 고나도트로핀 주사가 이를 환자를 위한 지금까지의 유일한 선택사항이다. 따라서, 테스토스테론 결핍과 연관되어 있는 장애 및 증상들을 감소시키는 약리학적 치료의 개발에 대한 중요하고도 충족되지 않는 의학적 수요가 이와 같은 사람들 사이에 존재한다.

[0017] 특히, 전신성 테스토스테론을 정상화하지만 안드로겐에 대한 국소적 간 노출은 유의성 있게 증가시키지 않는 경구 요법이 매우 바람직할 것이다. 또한, 더 생리적인 테스토스테론 대체를 달성하는 가용한 치료 요법이 있다면 바람직 할 것이다.

[0018] 남성 생식선기능저하증 및 테스토스테론 결핍, 특히 비만 또는 과체중 남성에서의 저생식선자극성 생식선기능저하증에 대하여 지금까지 알려져 있는 치료 선택사항과 관련된 모든 문제점 및 단점을 고려할 때, 상기 언급된 결점들을 극복하고 해당 환자들에게 실제로 경감 또는 적어도 개선을 제공하는 새로운 치료 선택사항을 제공한다면, 매우 유리할 것이다.

### 과제의 해결 수단

#### 발명의 개요

[0020] 따라서, 제1 측면에서, 본 발명은 증가된 테스토스테론 농도를 필요로 하는 남성 환자의 치료에 사용하기 위한 화합물 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴에 관한 것이다.

[0021] 한 실시양태에서, 상기 남성 환자는 과체중 또는 비만이다.

[0022] 제2 측면에서, 본 발명은 남성 환자에서의 생식선기능저하증의 치료에 사용하기 위한 화합물 4,4'-[플루오로-

(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴에 관한 것이다.

- [0023] 제3 측면에서, 본 발명은 과체중 또는 비만 남성 환자에서의 생식선기능저하증의 치료에 사용하기 위한 화합물 4,4'-(플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴에 관한 것이다.
- [0024] 제4 측면에서, 본 발명은 남성 환자에서의 저생식선자극성 생식선기능저하증의 치료에 사용하기 위한 화합물 4,4'-(플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴에 관한 것이다.
- [0025] 추가적인 측면에서, 본 발명은 과체중 또는 비만 남성 환자에서의 저생식선자극성 생식선기능저하증의 치료에 사용하기 위한 화합물 4,4'-(플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴에 관한 것이다.
- [0026] 추가적인 측면에서, 본 발명은 생식선기능저하증 또는 저생식선자극성 생식선기능저하증에 걸린 남성 환자, 바람직하게는 생식선기능저하증 또는 저생식선자극성 생식선기능저하증에 걸린 과체중 또는 비만 남성 환자에서 테스토스테론 농도를 증가시키기 위한, 바람직하게는 정상화하기 위한 화합물 4,4'-(플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴에 관한 것이다.
- [0027] 추가적인 측면에서, 본 발명은 투여 당 약 0.0005 mg 내지 약 5.0 mg, 바람직하게는 약 0.0005 mg 내지 약 2.0 mg의 4,4'-(플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴을 포함하는 형태로 제공되며, 약 매일 1회 내지 약 60일마다 1회 범위의 투여 주기를 갖는 투여 요법에 따른 투여를 위한 것인, 증가된 테스토스테론 농도를 필요로 하는 남성 환자의 치료에 사용하기 위한 화합물 4,4'-(플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴에 관한 것이다.
- [0028] 추가적인 측면에서, 본 발명은 증가된 테스토스테론 농도를 필요로 하는 남성 환자의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서 4,4'-(플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴의 용도에 관한 것이다.
- [0029] 추가적인 측면에서, 본 발명은 저생식선자극성 생식선기능저하증에 걸린 과체중 또는 비만 남성 환자에서 테스토스테론 농도를 증가시키기 위한, 바람직하게는 정상화하기 위한 약제의 제조에 있어서 4,4'-(플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴의 용도에 관한 것이다.
- [0030] 본 발명의 추가적인 측면은 화합물이 투여 당 약 0.0005 mg 내지 약 5.0 mg, 바람직하게는 약 0.0005 mg 내지 약 2.0 mg의 4,4'-(플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴을 포함하는 형태로 제공되며, 약 매일 1회 내지 약 60일마다 1회 범위의 투여 주기를 갖는 투여 요법에 따른 투여를 위한 것인, 증가된 테스토스테론 농도를 필요로 하는 남성 환자의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서 4,4'-(플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴의 용도에 관한 것이다.
- [0031] 추가적인 측면에서, 본 발명은 투여 당 약 0.0005 mg 내지 약 5.0 mg, 바람직하게는 약 0.0005 mg 내지 약 2.0 mg의 4,4'-(플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴을 임의로 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제와 조합하여 포함하는 경구용 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0032] 본 발명의 추가적인 측면에 따라, (i) 4,4'-(플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴을 임의로 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제와 조합하여 포함하는 제약 조성물; 이와 함께 (ii) 증가된 테스토스테론 농도를 필요로 하는 남성 환자의 치료를 위해, 특히 남성 환자, 바람직하게는 과체중 또는 비만 남성 환자에서의 생식선기능저하증의 치료를 위해 상기 제약 조성물을 투여하는 방법에 대한 지침을 포함하는 부품 키트(kit of parts)가 제공된다.
- [0033] 추가적인 측면에서, 본 발명은 유효량의 4,4'-(플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴을 증가된 테스토스테론 농도를 필요로 하는 남성 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0034] 본 발명의 추가적인 측면에 따라, 유효량의 4,4'-(플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴을 생식선기능저하증의 치료를 필요로 하는 남성 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 생식선기능저하증의 치료 방법이 제공된다.
- [0035] 투여량은 약 0.0005 mg 내지 약 5.0 mg, 바람직하게는 약 0.0005 mg 내지 약 2.0 mg이며, 약 매일 1회 내지 약 60일마다 1회 범위의 투여 주기를 갖는 투여 요법으로 투여될 수 있다.

### **발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0036] 약어

- [0037] 본 명세서 전체에 걸쳐, 하기의 약어들이 사용될 것이다:
- [0038] AE 유해 사례
- [0039] ANCOVA 공분산 모델 분석
- [0040] AUC 농도 시간 곡선하 면적
- [0041] BA 생체이용률
- [0042] BE 생물학적동등성
- [0043] BMD 골 무기질 밀도
- [0044] BMI 체질량 지수
- [0045] EOS 연구 종료
- [0046] FDA 식품의약국
- [0047] GCP 임상 실험 관리기준
- [0048] GnRH 생식선자극호르몬성 호르몬 방출 호르몬
- [0049] HOMA-IR 인슐린 저항성의 항상성 모델 평가
- [0050] HRQoL 건강-관련 삶의 질
- [0051] i.v. 정맥내(로)
- [0052] LH 황체형성 호르몬
- [0053] LLN 정상의 하위 한계
- [0054] LLOQ 정량의 하위 한계
- [0055] mL 밀리리터
- [0056] mmHg 밀리미터 수은
- [0057] NCS 임상적으로 유의성 없음
- [0058] NOAEL 관찰가능한 역효과-없음 농도
- [0059] NTEL 독성-효과-없음 농도
- [0060] o.d. 또는 q.d. 하루 1회
- [0061] p.o. 입으로 / 구강으로 / 경구로
- [0062] PD 약역학
- [0063] pH 음의 log 수소 이온 농도
- [0064] PK 약동학
- [0065] SAE 심각한 유해 사례
- [0066] SOP 표준 운용 절차
- [0067] TBD 측정될 것임
- [0068] ULN 정상의 상위 한계
- [0069] 정의
- [0070] 본 명세서 및 이어지는 청구범위 전체에 걸쳐, 하기의 용어들은 명시적으로 다르게 언급되지 않는 한 하기의 의미로 정의된다.
- [0071] 본원에서 사용될 때, "포함하는" 및 "포함되는"이라는 용어는 본원에서 그의 개방적이며 비-제한적인 의미로 사

용된다.

[0072] 화합물, 염 등에 대하여 복수 형태가 사용되는 경우, 이는 단수의 화합물, 염 등도 의미하는 것으로 간주된다.

[0073] 본원에서 사용될 때, "a", "an", "the", "at least one" 및 "one or more"는 호환가능하게 사용된다.

[0074] 본원에서 사용될 때, "또는"이라는 용어는 일반적으로 용법의 문맥이 명백하게 다르게 표시하지 않는 한 "및/또는"을 포함하는 의미로 사용된다.

[0075] 또한 본원에서, 종료점에 의한 숫자 범위의 언급에는 그 범위 내에 포함되는 모든 숫자가 포함된다 (예컨대 1 내지 5에는 1, 1.5, 2, 2.75, 3, 3.80, 4, 5 등이 포함됨).

[0076] "아로마타제 억제제"라는 용어는 효소 아로마타제를 억제하는 것에 의해 해당 대사 전구체로부터의 에스트로겐의 형성을 방지하는 화합물로 정의된다.

[0077] 본원에서 사용될 때, "화합물"이라는 용어는 4-[a-4-시아노페닐)-a-플루오로-1-(1,2,4-트리아졸릴)-메틸]-벤조니트릴 또는 CGP47645로도 알려져 있으며, 그 개시내용이 본원에 참조로 포함되는 EP 490 816호 및 US 5,637,605호에서 1992년에 처음으로 기술된 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴을 지칭한다.

[0078] 화합물 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴은 169.5°C에서 급격한 용융 흡열성을 갖는 결정질 화합물이다. 결정질 분말은 흡습성이 아니며, 물에 저조하게 가용성이다.

[0079] 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴 (CGP47645)은 CGP47645가 구조적으로 관련되어 있는 시판 아로마타제 억제제인 레트로졸 (페마라(Femara)<sup>®</sup>)에 비해 인간에서 더 긴 반감기를 갖는 것으로 본원에서 밝혀진 매우 특이적이고 강력한 아로마타제 억제제이다. 인간 태반 미세소체 아로마타제를 사용한 시험관내 실험은 IC<sub>50</sub> = 6 nM임을 나타내었다. 레트에 대한 CGP47645의 경구 투여는 75시간의 T½을 나타내었다. AUC로 표현된 노출(exposure)은 투여된 투여량에 비례하였다. 2종의 상이한 아로마타제 의존성 실험 모델인 레트에서의 안드로스텐디온-유도 자궁 비대의 억제 및 레트에서의 DMBA-유도 포유동물 종양의 억제에서는, ED<sub>50</sub>이 각각 0.003 mg/kg 및 0.01 mg/kg이었다. 이러한 결과는 CGP47645가 아로마타제 억제제로서 레트로졸에 비해 대략 10배 더 강력하다는 것을 암시하였다.

[0080] 본원에서 "화합물"이라는 용어는 다르게 언급되지 않는 한 상기 화합물의 임의의 모든 이성질체 (예컨대 거울상 이성질체, 입체이성질체, 부분입체이성질체, 회전이성질체, 호변이성질체) 또는 이성질체들의 임의의 혼합물, 전구약물, 및 임의의 제약상 허용되는 부가염을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0081] 본 발명의 문맥에서, "테스토스테론 농도"라는 용어는 혈청에서 측정된 총 테스토스테론 또는 유리 테스토스테론 농도 중 어느 하나를 지칭한다. 한 실시양태에서, "테스토스테론 농도"라는 용어는 혈청 총 테스토스테론을 지칭한다. "총 테스토스테론"에는 성 호르몬-결합 글로불린 (SHBG)에 결합되어 있으며 그에 따라 생체에서 이용가능하지 않은 테스토스테론, 및 유리 상태이거나 다른 단백질에 느슨하게 결합되어 있는 (비-SHBG-결합성) 테스토스테론이 포함된다. 유리 또는 생체이용가능 테스토스테론 농도는 총 테스토스테론 및 SHBG 농도로부터 계산되게 된다. 바람직하게는, 테스토스테론 농도는 6 am 내지 12 pm 사이의 오전에 "오전 테스토스테론 농도"로 측정된다. 테스토스테론 및 SHBG 농도는 실험실에서 수행되는 간단한 혈액 시험을 사용하여 측정될 수 있다.

[0082] "증가된 테스토스테론 농도를 필요로 하는 남성 환자"라는 용어는 450 ng/dL 미만 또는 12 nmol/L 미만의 혈청 총 테스토스테론 농도를 갖는 남성 개체로 정의된다. 한 실시양태에서, "증가된 테스토스테론 농도를 필요로 하는 남성 환자"라는 용어는 400 ng/dL 미만, 또는 350 ng/dL 미만, 또는 10 nmol/L 미만의 혈청 총 테스토스테론 농도를 갖는 남성 개체로 정의된다. 한 실시양태에서, "증가된 테스토스테론 농도를 필요로 하는 남성 환자"라는 용어는 300 ng/dL 미만 또는 8 nmol/l 미만의 혈청 총 테스토스테론 농도를 갖는 남성 개체로 정의된다.

[0083] 또 다른 실시양태에서, "증가된 테스토스테론 농도를 필요로 하는 남성 환자"라는 용어는 - 테스토스테론 농도에 관계없이 - 상승된 혈청 총 에스트라디올 농도 (및/또는 상승된 총 혈청 에스트론 및/또는 에스트론 술페이트 및/또는 에스트리올 농도)를 갖는 남성 개체로 정의된다. 본 발명의 문맥에서, 상승된 에스트라디올 농도는 각 증인된 검정법의 ULN을 초과하는 에스트라디올 농도로 정의된다.

- [0084] 본원에서 정의될 때의 "과체중 환자"라는 용어는 그의 체중 및 신장으로부터 계산하여  $25 \text{ kg/m}^2$  이상 내지  $30 \text{ kg/m}^2$  미만의 체질량 지수 (BMI)를 갖는 환자를 지칭한다.
- [0085] 본원에서 정의될 때의 "비만 환자"라는 용어는 그의 체중 및 신장으로부터 계산하여  $30 \text{ kg/m}^2$  이상의 체질량 지수 (BMI)를 갖는 환자를 지칭한다.
- [0086] 체중과 신장을 비교한 측정치인 체질량 지수 (BMI)는 해당 BMI가  $25 \text{ kg/m}^2$  내지  $30 \text{ kg/m}^2$ 인 경우 과체중 (예비-비만)으로, 그것이  $30 \text{ kg/m}^2$ 을 초과하는 경우 비만으로 사람들을 규정한다.
- [0087] 본원에서 사용될 때, "생식선기능저하증"이라는 용어는 400 ng/dL 미만, 소정 실시양태에서는 350 ng/dL 미만, 그리고 다른 실시양태에서는 300 ng/dL 미만의 총 테스토스테론 농도를 갖는 대상체를 지칭하는 데에 사용된다. 다르게는, "생식선기능저하증"이라는 용어는 12 nmol/L 미만, 소정 실시양태에서는 10 nmol/L 미만, 그리고 다른 실시양태에서는 8 nmol/L 미만의 총 테스토스테론 농도를 갖는 대상체를 지칭하는 데에 사용된다. 한 실시양태에서, "생식선기능저하증"이라는 용어는 300 ng/dL 미만 또는 8 nmol/L 미만의 오전 혈청 총 테스토스테론 농도를 갖는 남성 개체를 지칭하는 데에 사용된다.
- [0088] 본원에서 정의될 때의 "저생식선자극성 환자"라는 용어는 비적절하게 낮은 고나도트로핀을 갖는 환자를 지칭한다. 구체적으로, "비적절하게 낮은 고나도트로핀"을 갖는 환자는 (i) 각 승인된 검정법의  $\leq \text{ULN}$ 인 황체형성 호르몬 (LH) 농도, (ii)  $\leq \text{ULN}$ 인 난포 자극 호르몬 (FSH) 농도, 및 (iii) 정상 범위 이내 또는 초과인 (승인된 검정법의  $\geq \text{LLN}$ 으로 정의됨) 에스트라디올을 갖는 환자로 정의된다.
- [0089] 또 다른 실시양태에서, "저생식선자극성 환자"는 상기 정의된 바와 같은 "비적절하게 낮은 고나도트로핀", 그리고 (i) 정상 범위 이내의 프로락틴 농도, (ii) 정상 범위 이내의 갑상선 자극 호르몬 (TSH) 농도, 및 (iii) 정상 범위 이내의 폐리틴 농도를 포함한 정상적인 시상하부/뇌하수체 기능을 가져야 한다.
- [0090] 본원에서 정의될 때의 "저생식선자극성 생식선기능저하증" 또는 "저생식선자극성 생식선기능저하증에 걸린 환자"라는 용어는 본원에서 정의되는 바와 같은 생식선기능저하증에 걸려있으며 본원에서 정의되는 바와 같이 저생식선자극성인 남성 대상체를 지칭한다.
- [0091] 본원에서 정의될 때의 "비만성 저생식선자극성 생식선기능저하증" 또는 "생식선기능저하증에 걸린 비만성 저생식선자극성 남성 환자" 또는 "비만 남성에서의 저생식선자극성 생식선기능저하증"이라는 용어는 본원에서 정의되는 바와 같이 비만이며, 본원에서 정의되는 바와 같은 생식선기능저하증에 걸려 있고, 본원에서 정의되는 바와 같이 저생식선자극성인 남성 대상체를 지칭한다. 한 실시양태에서, 그와 같은 환자는 하기의 기준을 충족하는 대상체로 정의된다: (a)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 의 체질량 지수 (BMI)를 갖는 것, (b) 400 ng/dL 미만, 바람직하게는 350 ng/dL 미만, 더욱 바람직하게는 300 ng/dL 미만의 오전 혈청 총 테스토스테론 농도를 갖는 것, (c) 본원에서 상기 정의된 바와 같은 비적절하게 낮은 고나도트로핀을 갖는 것, 및 (d) 본원에서 상기 정의된 바와 같은 정상적인 시상하부/뇌하수체 기능을 갖는 것.
- [0092] 본원에서 정의될 때의 "과체중성 저생식선자극성 생식선기능저하증" 또는 "생식선기능저하증에 걸린 과체중성 저생식선자극성 남성 환자" 또는 "과체중 남성에서의 저생식선자극성 생식선기능저하증"이라는 용어는 본원에서 정의되는 바와 같이 과체중이며, 본원에서 정의되는 바와 같은 생식선기능저하증에 걸려 있고, 본원에서 정의되는 바와 같이 저생식선자극성인 남성 대상체를 지칭한다. 한 실시양태에서, 그와 같은 환자는 하기의 기준을 충족하는 대상체로 정의된다: (a)  $25 \text{ kg/m}^2$  이상 내지  $30 \text{ kg/m}^2$  미만의 체질량 지수 (BMI)를 갖는 것, (b) 400 ng/dL 미만, 바람직하게는 350 ng/dL 미만, 더욱 바람직하게는 300 ng/dL 미만의 오전 혈청 총 테스토스테론 농도를 갖는 것, (c) 본원에서 상기 정의된 바와 같은 비적절하게 낮은 고나도트로핀을 갖는 것, 및 (d) 본원에서 상기 정의된 바와 같은 정상적인 시상하부/뇌하수체 기능을 갖는 것.
- [0093] 본원에서 사용될 때, "테스토스테론 농도의 정상화"라는 용어는 혈청 총 테스토스테론 농도, 바람직하게는 오전 혈청 총 테스토스테론 농도의 300 ng/dL 초과 또는 8 nmol/L 초과로의 상승으로 정의된다. 한 실시양태에서, 그것은 혈청 총 테스토스테론 농도, 바람직하게는 오전 혈청 총 테스토스테론 농도의 350 ng/dL 초과, 400 ng/dL 초과, 450 ng/dL 초과, 또는 8 nmol/L 초과로의 상승으로 정의된다.
- [0094] 본원에서 사용될 때, "테스토스테론 농도를 증가시키는 것"이라는 용어는 본 발명에 따른 화합물의 투여 후 총 오전 혈청 테스토스테론 농도를 화합물 투여 전 테스토스테론 농도에 비해 10% 이상 증가시키는 것으로 정의된

다. 소정 실시양태에서, "테스토스테론 농도를 증가시키는 것"이라는 용어는 본 발명에 따른 남성 환자에 대한 치료 유효량의 화합물 투여 후 총 오전 혈청 테스토스테론 농도를 화합물 투여 전 테스토스테론 농도에 비해 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 또는 그것을 초과하여 증가시키는 것으로 정의된다.

[0095] 본원에서 정의될 때의 "생식선기능저하증의 치료"라는 용어는 본원의 도입 부분에 제시되어 있는 바와 같이 정의되는 질환 생식선기능저하증의 치료를 지칭한다. 한 측면에서, "생식선기능저하증의 치료"라는 용어는 감소된 혈청 테스토스테론 농도를 갖는 환자의 치료를 포함한다.

[0096] 본원에서 사용될 때, "약 매일 1회 내지 약 60일마다 1회 범위의 투여 주기를 갖는 투여 요법"라는 용어는 활성 화합물이 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, ..21, .., 26, 27, 28, 29, 30 .., 35, ..., 42, ..., 49, ..., 56, 57, 58, 59, 60일마다 1회 투여될 수 있는 투여 요법을 지칭한다. 이와 같은 용어는 예를 들면 (i) 약 매일 1회 내지 약 60일마다 1회 범위의 투여 주기, (ii) 약 2일마다 1회 내지 약 40일 또는 6주마다 1회 범위의 투여 주기, (iii) 약 5일마다 1회 내지 약 매달 1회 또는 약 4주마다 1회 또는 약 30일마다 1회 범위의 투여 주기, (iv) 약 매주 1회 또는 약 7일마다 1회 내지 약 3주마다 1회 또는 약 20일마다 1회 범위의 투여 주기, 또는 (v) 약 매주 1회 또는 약 7일마다 1회 내지 약 격주 1회 또는 10일마다 1회 범위의 투여 주기를 갖는 투여 요법을 포함한다.

[0097] 이와 같은 문맥에서, "약"이라는 용어는 3일마다 1회 투여 요법의 "더하기/빼기 1일"에서 60일마다 1회 투여 요법의 "더하기/빼기 10일"까지의 의미를 가질 수 있다. "약 3일마다 1회"의 투여 요법은 3일 더하기/빼기 1일마다 투여되는 1 투여량의 투여 요법을 지칭하며; "약 매주 1회"의 투여 요법은 7일 더하기/빼기 2일마다 투여되는 1 투여량의 투여 요법을 지칭하고; "약 격주 1회"의 투여 요법은 14일 더하기/빼기 3일마다 투여되는 1 투여량의 투여 요법을 지칭하며; "약 4주마다 1회"의 투여 요법은 28일 더하기/빼기 4일마다 투여되는 1 투여량의 투여 요법을 지칭하고; "약 매달 1회"의 투여 요법은 30일 더하기/빼기 4일마다 투여되는 1 투여량의 투여 요법을 지칭하며; "약 5주마다 1회"의 투여 요법은 35일 더하기/빼기 5일마다 투여되는 1 투여량의 투여 요법을 지칭하고; "약 6주마다 1회"의 투여 요법은 42일 더하기/빼기 6일마다 투여되는 1 투여량의 투여 요법을 지칭한다.

[0098] 본원에서 사용될 때, 특정 약물 투여량과 관련된 "약"이라는 용어는 공칭 약물 투여량의 더하기/빼기 10% w/w, 바람직하게는 더하기/빼기 5% w/w 이하 범위인 약물 투여량의 의미를 가질 수 있다. 예를 들자면, 약 0.01 mg 활성 성분의 공칭 투여량은 투여 당 0.009 내지 0.011 mg, 바람직하게는 0.0095 내지 0.0105의 활성 성분을 함유할 수 있는 반면, 약 0.5 mg 활성 성분의 공칭 투여량은 투여 당 4.5 내지 5.5 mg, 바람직하게는 4.75 내지 5.25의 활성 성분을 함유할 수 있다.

[0099] 본원에서 사용될 때, 약물의 "제거 반감기"라는 용어는 예를 들면 자연 기작에 의한 분해 및/또는 청소 또는 격리로 인하여 생체 내에서 혈청 또는 혈장 중 약물의 농도가 절반 감소되는 데에 요구되는 시간을 지칭한다. 약물 섭취 후 다양하고 연속적인 시점에 채취된 혈장 샘플에서 약물 농도를 측정함으로써 실험적으로 측정되는 경우, 이와 같은 파라미터는  $T_{1/2}$ 로 명명되는 "겉보기 제거 반감기"로 지칭된다. 약물 반감기의 약동학적 분석 및 측정 방법에 대해서는 업계 숙련자에게 익숙할 것이다. "겉보기 제거 반감기"  $T_{1/2}$  및 곡선하 면적 (AUC)과 같은 약동학적 파라미터들은 시간에 대비한 약물 혈장 또는 혈청 농도의 곡선으로부터 측정될 수 있다. 구체적으로, 하기의 약동학적 정의들이 적용될 수 있다:

[0100]  $AUC_{0-t}$  시간 0으로부터 시간 't'까지의 AUC, 여기서 t는 최종 샘플링 시점임 [ $\text{질량} \times \text{시간} \times \text{부피}^{-1}$ ].

[0101]  $AUC_{0-\infty}$  시간 0으로부터 무한대까지의 AUC [ $\text{질량} \times \text{시간} \times \text{부피}^{-1}$ ].

[0102]  $C_{\max}$  단일 투여량 투여 후 관찰된 최대 (피크) 혈장, 혈액, 혈청 또는 기타 체액 약물 농도 [ $\text{질량} \times \text{부피}^{-1}$ ].

[0103]  $C_{\text{last}}$  최종 측정가능 혈장, 혈액, 혈청 또는 기타 체액 약물 농도

[0104] CL 혈장으로부터의 약물의 총 신체 청소율 [ $\text{부피} \times \text{시간}^{-1}$ ]. 기타 체액으로부터의 청소율 값은 적당한 아래첨자에 의해 표시될 수 있는데, 예를 들어  $CL_b$ 는 혈액으로부터의 청소율을,  $CL_u$ 는 혈장으로부터의 비결합 약물의 청소율을 지칭함. 청소가 혈관외 투여에 후속하고 생체이용률 파라미터가 알려져 있지 않은 경우라면, 표시는  $CL/F$ 이어야 함.

- [0105] t 약물 투여 후 시간 [시간].
- [0106]  $T_{last}$  최종 측정가능 농도의 시간 ( $C_{last}$ 가 발생하는 때).
- [0107]  $T_{max}$  단일 투여량 투여 후 최대 (피크) 혈장, 혈액, 혈청 또는 기타 체액 약물 농도에 도달하는 시간 [시간].
- [0108]  $T_{\frac{1}{2}}$  반로그 농도-시간 곡선의 기간 기울기(terminal slope) ( $\lambda_z$ )와 연관된 제거 반감기 [시간].
- [0109] 혈장 및/또는 혈청 샘플에서의 약물 농도는 수많은 상이한 방법들, 예컨대 HPLC 또는 LC-MS/MS 분석에 의해 측정될 수 있다. 한 실시양태에서, 혈장 중 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴의 농도는 0.1 ng/mL 또는 그보다 더 우수한 정량 하위 한계 (LLOQ)를 갖는 확인된 LC-MS/MS법을 사용하여 분석된다. 또 다른 실시양태에서, 인간 혈장 중 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴의 농도는 0.025 ng/mL의 정량 하위 한계 (LLOQ)를 갖는 확인된 LC-MS/MS법을 사용하여 분석된다.
- [0110] 본원에서 사용될 때, 특정 겉보기 제거 반감기와 관련된 "약"이라는 용어는 구체적으로 언급된 겉보기 제거 반감기의 더하기/빼기 20% w/w, 바람직하게는 더하기/빼기 15% w/w 이하 범위인 겉보기 제거 반감기의 의미를 가질 수 있다. 한 실시양태에서, 특정 겉보기 제거 반감기와 관련된 "약"이라는 용어는 겉보기 제거 반감기 약 14일의 "더하기/빼기 2일"에서 겉보기 제거 반감기 약 30일의 "더하기/빼기 5일"까지의 의미를 가질 수 있다. 약 20일의 겉보기 제거 반감기는 20일 "더하기/빼기 3일"의 겉보기 제거 반감기를 지칭할 수 있으며, 약 25일의 겉보기 제거 반감기는 25일 "더하기/빼기 4일"의 겉보기 제거 반감기를 지칭할 수 있고, 약 30일의 겉보기 제거 반감기는 30일 "더하기/빼기 5일"의 겉보기 제거 반감기를 지칭할 수 있다.
- [0111] 본원에서 사용될 때, "치료 기간"이라는 용어는 화합물이 환자에게 투여되는 시간 기간의 길이를 지칭한다. "약 2개월 이상의 치료 기간"이라는 구는 화합물이 2개월 이상 동안 연속적으로 (투여 요법에 따름), 그러나 잠재적으로는 또한 더 길게, 예컨대 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11개월 이상 등의 동안 연속적으로 투여될 수 있다는 의미를 가질 수 있다. 일반적으로, 치료는 12개월의 시간 기간을 초과할 수도 있는 바, 다시 말하자면 화합물은 연속되는 장기간 치료용으로 고려될 수도 있다. 그러나, 더 짧은 치료 기간 또는 간헐적인 치료 기간이 바람직한 상황도 있을 수 있다.
- [0112] 본원에서 사용될 때, 특정 치료 기간의 길이와 관련된 "약"이라는 용어는 매 치료 개월마다 "더하기/빼기 5일"의 의미를 가질 수 있는데, 다시 말하자면 "약 2개월"의 치료 기간은 2개월 더하기/빼기 10일의 치료 기간을 지칭할 수 있으며, "약 3개월"의 치료 기간은 3개월 더하기/빼기 15일의 치료 기간을 지칭할 수 있는 등이다.
- [0113] **발명의 상세한 설명**
- [0114] 지금부터, 아로마타제 억제제 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴이 특별히 증가된 테스토스테론 농도를 필요로 하는 남성 환자, 특히 과체중 또는 비만이거나 및/또는 생식선기능저하증 특히 저생식선자극성 생식선기능저하증에 걸린 남성 환자의 요구를 해소할 가능성을 가지고 있음을 보인다.
- [0115] 아로마타제 효소는 내생 테스토스테론의 에스트라디올로의 전환을 촉매촉진하며, 또한 특히 과도한 지방 조직에 존재한다. 상승된 혈청 에스트라디올 농도는 뇌하수체 LH 분비를 억제함으로써 혈청 테스토스테론 농도를 감소시킬 수 있다. 고도로 선택성인 아로마타제 억제제인 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴의 투여는 테스토스테론의 에스트론, 에스트론 슬레이트 및 에스트라디올로의 전환의 투여량 의존성 감소, 및 그에 의한 내생 테스토스테론 농도의 증가를 나타낸다.
- [0116] 생식선기능저하증을 위한 통상적인 의학적 요법은 테스토스테론의 보충 또는 HCG 또는 고나도트로핀의 투여로 수행되는 반면, 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴의 투여는 특히 과체중 또는 비만 환자를 표적으로 하여 아로마타제에 의한 테스토스테론 전환, 특히 지방 조직에서의 아로마타제에 의한 국소적 테스토스테론 전환을 억제한다. 남성, 특히 과체중 또는 비만이 있는 남성에서의 테스토스테론 결핍은 종종 대사 증후군, 제II형 당뇨병 및 심혈관 질환 발병률의 증가에 기여하는 인슐린 저항성, 글루코스 불내성 및 지질 이상을 포함한 대사 이상들과 연관되기 때문에, 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴의 투여는 이와 같은 환자 군집에 특히 적합할 것으로 생각된다.
- [0117] 따라서, 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴의 투여는 모든 부위, 그러나 특히 지방 조직에서의 테스토스테론의 에스트로겐으로의 전환의 억제를 통한 확인된 저생식선자극성 생식선기능저하증에 걸린 과체중 또는 비만 남성 환자에서의 치료 효능의 향상으로 이어진다. 투여는 환자가 인슐린 저항성, 글루코스 불내성 및 이상지혈증에서 선택되는 1종 이상의 장애에 걸려 있는 경우에 특히 유용할 것으로 생각된다.

4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴의 투여에 의한 테스토스테론 농도의 증가는 이와 같은 환자 군집에서 인슐린 감수성을 개선하거나, 글루코스 대사를 개선하거나, 및/또는 지질 프로파일을 개선하는 데에 특히 유용할 것으로 생각된다.

[0118] 특히, 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴의 투여는 테스토스테론 농도를 정상화하는 것에 의해, 저생식선자극성 생식선기능저하증에 걸린 과체중 또는 비만 남성 환자에서 인슐린 감수성을 효과적으로 개선할 것으로 생각된다. 또한, 본 발명에 따른 치료는 혈당 조절의 개선 (더 낮은 식후 글루코스, 더 낮은 HbA1c 농도로 측정가능)을 사용하여 인슐린 감수성을 개선하고, 전-당뇨병의 당뇨병으로의 진행을 예방하고, 신체 지방량의 감소를 뒷받침하고, 무지방체중을 개선할 것으로 생각된다.

[0119] 또한, 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴의 투여는 비제한적으로 성욕 감소, 자발적 발기 감소, 발기 기능장애, 생식능력 감소, 체모 소실, 쉐이빙 감소, 에너지 부족, 피로, 인지 장애, 우울증, 기분 변화, 낮은 골 무기질 밀도, 골절 위험성 증가, 근육량 감소, 근육 강도 감소, 복부 지방량 증가, 신체 수행 능력 제한 및 심혈관계 위험성을 포함한 생식선기능저하증과 연관된 다른 병태들을 예방, 개선 또는 치료할 것으로 생각된다.

[0120] 본 발명에 따른 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴의 투여는 또한 남성 환자가 근육량 및 근육 강도의 증가를 필요로 하는 경우, 환자가 정상화된 신체 조성을 필요로 하는 경우, 환자가 복부 지방량 (허리 둘레 및/또는 허리/힙 둘레 비로 평가)의 감소를 필요로 하는 경우, 환자가 성 기능 및 욕구의 개선을 필요로 하는 경우, 환자가 생식능력의 증가를 필요로 하는 경우, 및/또는 환자가 골 무기질 밀도의 증가를 필요로 하는 경우에 유용할 것으로 생각된다.

[0121] 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴은 아로마타제의 강력하고 선택적인 억제제이다. 인간 태반의 미세소체 분획에서 아로마타제 억제의 IC<sub>50</sub> 및 Ki 값이 측정되었을 때, 상기 화합물은 대략 6.2 nM의 IC<sub>50</sub>을 갖는 경쟁적 억제제인 것으로 나타났었다 (문헌 [Batzl-Hartmann et al, 1994]).

[0122] 암컷 및 수컷 개에서의 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴의 독성학적 연구는 수컷과 암컷 개 사이에 노출 (AUC 및 C<sub>max</sub>)에 있어서 일관된 차이는 존재하지 않음을 보였다. T<sub>max</sub> 값은 투여 후 1시간 내지 24시간의 범위이었다. 일반적으로, C<sub>max</sub> 농도에 있어서의 동물-간 가변성은 작았다. 일반적으로, 4 또는 22주 동안의 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴의 매주 경구 투여 후, 화합물에 대한 평균 혈장 노출은 시험된 모든 투여량 수준에서 단일 투여 후 관찰된 것과 유사하여, 약물 축적은 존재하지 않음을 나타내었다. 시험된 모든 투여량 수준에서, 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴의 단일 및 다중 투여 후 노출 (AUC 및 C<sub>max</sub>)의 증가는 일반적으로 수컷 및 암컷 개에 대한 투여량 증가에 비례하였다. 또한, 1, 4 및 12주 투여 후의 수컷 개 혈청에서의 테스토스테론 농도 측정은 모든 투여량 수준에서 급격하게 상승된 테스토스테론 농도를 나타냄으로써, 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴의 가능성을 입증하였다.

[0123] 인간에서, 상기 화합물은 안전성 및 허용성을 평가하기 위한 인간 여성 지원자에서의 단일 점증 투여량 프로토콜 (실시예 3 참조)은 물론, 약물의 조직 반감기를 측정하기 위한 <sup>14</sup>C-4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴 ADME 연구 (실시예 4)에서 처음으로 연구되었다. 첫 번째 연구는 T<sub>max</sub> 중앙값이 섭취 1시간 이내에 발생하며, 반감기가 0.01 mg을 초과하는 투여량에서 대략 25일로 극히 길다는 것을 보여주었다. 폐경후 여성에서의 인간 ADME 연구에서, 화합물은 동일한 청소 패턴을 갖는 혈장으로서의 노출에 비해 1-3배의 속도로 지방 조직에 축적되었다. 생식선기능저하증에 걸린 과체중 또는 비만 저생식선자극성 남성에서의 과도한 아로마타제 활성이 주로 지방 조직에서 발생한다는 것을 고려해 볼 때, 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴은 최적의 아로마타제 활성 억제를 위한 이상적인 약동학적 분포 프로파일을 가지고 있는 것으로 생각된다. 지방 아로마타제 활성의 억제는 혈청 에스트라디올의 감소, LH 및 FSH의 증가, 및 혈청 테스토스테론의 증가로 이어지는 것으로 추정된다.

[0124] 생식선기능저하증에 걸린 비만인 저생식선자극성 남성 환자의 치료에 대한 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴의 진행중인 연구는 표적 환자 군집에서의 이와 같은 새로운 치료 요법의 효과성을 보여준다 (실시예 5).

[0125] 생식선기능저하증에 걸린 과체중 또는 비만인 저생식선자극성 남성 환자의 치료를 위한 4,4'-[플루오로-(1-H-

1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴의 유효량은 투여 당 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴 약 0.0005 mg 내지 약 5.0 mg, 바람직하게는 약 0.0005 mg 내지 약 2.0 mg, 바람직하게는 약 0.001 mg 내지 약 1.0 mg, 더욱 바람직하게는 약 0.005 mg 내지 약 0.5 mg, 가장 바람직하게는 약 0.01 mg 내지 약 0.1 mg, 약 0.005 mg 내지 0.05 mg 미만의 범위인 것으로 생각된다. 한 실시양태에서, 유효 투여량은 투여 당 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴 0.0005 mg, 0.001 mg, 0.005 mg 또는 0.01 mg 초과, 그러나 2.0 mg, 1.0 mg, 0.5 mg, 0.1 mg 또는 0.05 mg 미만인 것으로 생각된다. 다른 실시 양태에서, 유효 투여량은 약 0.005 mg 내지 0.01 mg 미만의 범위인 것으로 생각된다.

[0126] 또 다른 실시양태에서는, 정해진 부하 투여량(loading dose)의 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴을 사용하여 치료를 개시한 다음, 단일 투여 후에 (예컨대 단일 투여 1, 2, 3, 4, 5 또는 6일 후, 또는 6일 초과 이상 후에) 테스토스테론 반응을 평가한 후, 급성 테스토스테론 반응을 기준으로 치료 요법(예컨대 매일 투여, 매주 투여 또는 매달 투여)에 따른 다음 투여량을 상향 또는 하향으로 조정하는 것이 고려될 수도 있다. 본 발명의 한 실시양태에서, 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴 투여의 부하 투여량은 0.3 mg이며, 0.1 mg의 매주 투여량이 후속한다.

[0127] 본 발명은 추가적인 수혜자 치료 효과와 함께 테스토스테론 결핍이 야기하는 생식선기능저하증 증상들의 경감을 제공하는 최적화된 치료 요법에 대해 개시한다. 생식선기능저하 남성 환자용으로 특히 적합한 아로마타제 억제제의 개발은 이와 같은 질환의 신규한 치료 선택사항을 제공한다. 본 발명은 특히 과체중 또는 비만인 저생식선자극성 생식선기능저하 남성 환자에서 관련 증상 및 장애들을 해소한다.

[0128] 따라서, 본 발명은 증가된 테스토스테론 농도를 필요로 하는 남성 환자의 치료에 있어서 화합물 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴의 용도에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 본 발명은 비만 또는 과체중 남성 환자의 치료에 있어서 화합물 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴의 용도에 관한 것이다.

[0129] 한 실시양태에서, 본 발명은 남성 환자에서의 생식선기능저하증, 바람직하게는 남성 환자에서의 저생식선자극성 생식선기능저하증, 가장 바람직하게는 과체중 또는 비만 남성 환자에서의 저생식선자극성 생식선기능저하증의 치료에 있어서 화합물 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴의 용도에 관한 것이다.

[0130] 또한, 본 발명은 화합물이 투여 당 약 0.0005 mg 내지 약 5.0 mg, 바람직하게는 약 0.0005 mg 내지 약 2.0 mg의 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴을 포함하는 형태로 제공되며, 약 매일 1회 내지 약 60일마다 1회 범위의 투여 주기를 갖는 투여 요법에 따른 투여를 위한 것인, 증가된 테스토스테론 농도를 필요로 하는 남성 환자의 치료에 있어서 화합물 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴의 용도에 관한 것이다.

[0131] 본 발명의 문맥에서, "(...)의 치료에 있어서 화합물 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴의 용도"라는 어법은 "(...)의 치료에 사용하기 위한 화합물 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴" 또는 "(...)의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서 화합물 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴의 용도" 중 어느 하나로 간주될 수 있다. 본 발명의 영역 내에서, 양 의미는 동등하게 고려된다.

[0132] 한 실시양태에서, 환자는 남성 인간 환자, 바람직하게는 과체중 또는 비만인 남성 인간 환자이다. 과체중 또는 비만인 남성 인간 환자의 치료는 생식선기능저하증 및 관련 이상에 가장 바람직하나; 경우에 따라서는 증가된 테스토스테론을 필요로 하는 다른 남성 환자의 치료가 고려될 수도 있다.

[0133] 한 실시양태에서, 증가된 테스토스테론 농도를 필요로 하는 남성 환자는 생식선기능저하증, 바람직하게는 저생식선자극성 생식선기능저하증에 걸려 있다. 특히, 본 발명은 비만 또는 과체중인 남성 인간 환자에서의 저생식선자극성 생식선기능저하증의 치료에 관한 것이다.

[0134] 한 실시양태에서, 본 발명은 상기 언급된 환자 군집에서 테스토스테론 농도를 증가, 바람직하게는 정상화하기 위한 상기 화합물의 용도에 관한 것이다. 특히, 저생식선자극성 생식선기능저하증에 걸린 과체중 또는 비만 남성 환자에서 테스토스테론 농도를 증가, 바람직하게는 정상화하는 것이 고려된다.

[0135] 낮은 혈청 테스토스테론 농도는 특히 과체중 또는 비만이 있는 남성에서 대사 증후군 및 제II형 당뇨병을 예보하거나 그와 연관되어 있다.

[0136] 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명은 상기 언급된 환자, 바람직하게는 생식선기능저하증 또는 저생식선자극성

생식선기능저하증에 걸린 환자, 바람직하게는 생식선기능저하증 또는 저생식선자극성 생식선기능저하증에 걸린 과체중 또는 비만 환자에서의 대사 증후군, 제II형 당뇨병, 비만 및 심혈관 질환에서 선택되는 1종 이상의 장애의 예방 또는 치료를 위한 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0137] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 언급된 환자, 바람직하게는 생식선기능저하증 또는 저생식선자극성 생식선기능저하증에 걸린 환자, 바람직하게는 생식선기능저하증 또는 저생식선자극성 생식선기능저하증에 걸린 과체중 또는 비만 환자에서의 인슐린 저항성, 글루코스 불내성 및 이상지혈증에서 선택되는 1종 이상의 장애의 예방 또는 치료를 위한 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0138] 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 언급된 환자, 바람직하게는 생식선기능저하증 또는 저생식선자극성 생식선기능저하증에 걸린 환자, 바람직하게는 생식선기능저하증 또는 저생식선자극성 생식선기능저하증에 걸린 과체중 또는 비만 환자에서의 인슐린 감수성 및/또는 글루코스 대사 및/또는 지질 프로파일의 개선을 위한 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0139] 또한, 본 발명은 성욕 감소, 자발적 발기 감소, 발기 기능장애, 생식능력 감소, 체모 소실, 쉐이빙 감소, 에너지 부족, 피로, 인지 장애, 우울증, 기분 변화, 낮은 골 무기질 밀도, 골절 위험성 증가, 근육량 감소, 근육 강도 감소, 복부 지방량 증가 및 신체 수행 능력 제한으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 장애의 예방 또는 치료를 위한 것으로써, 환자가 증가된 테스토스테론 농도를 필요로 하는, 상기 화합물의 용도에 관한 것이다. 특히, 상기 환자는 생식선기능저하증 또는 저생식선자극성 생식선기능저하증, 바람직하게는 과체중 또는 비만성 저생식선자극성 생식선기능저하증에 걸려 있다.

[0140] 본원에서 정의되는 바와 같은 상기 화합물의 용도와 관련된 본 발명의 다른 실시양태에서, 화합물은 투여 당 약 0.0005 mg 내지 약 5.0 mg, 바람직하게는 약 0.0005 mg 내지 약 2.0 mg의 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴을 포함하는 형태로 제공된다. 예를 들면, 화합물은 투여 당 약 0.0005 mg, 약 0.001 mg, 약 0.005 mg, 약 0.006 mg, 약 0.007 mg, 약 0.008 mg, 약 0.009 mg, 약 0.01 mg, 약 0.015 mg, 약 0.02 mg, 약 0.025 mg, 약 0.03 mg, 약 0.035 mg, 약 0.04 mg, 약 0.45 mg, 약 0.05 mg, 약 0.06 mg, 약 0.07 mg, 약 0.08 mg, 약 0.09 mg, 약 0.1 mg, 약 0.15 mg, 약 0.2 mg, 약 0.25 mg, 약 0.3 mg, 약 0.35 mg, 약 0.4 mg, 약 0.45 mg, 약 0.5 mg, 약 0.75 mg, 약 1 mg, 또는 최대 약 2 mg 또는 5 mg의 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴을 포함하는 형태로 제공될 수 있다. 예를 들면, 화합물은 투여 당 약 0.1 mg의 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴을 포함하는 형태로 제공될 수 있다. 한 실시양태에서, 화합물은 투여 당 약 0.01 mg의 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴을 포함하는 형태로 제공된다.

[0141] 특히, 화합물은 투여 당 약 0.0005 mg 내지 약 0.5 mg의 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴을 포함하는 형태로, 바람직하게는 투여 당 약 0.001 mg 내지 약 1.0 mg, 더욱 바람직하게는 약 0.005 mg 내지 약 0.5 mg, 가장 바람직하게는 약 0.01 mg 내지 약 0.1 mg, 또는 약 0.005 mg 내지 0.05 mg 미만의 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴을 포함하는 형태로 제공된다.

[0142] 한 실시양태에서, 화합물은 약 매일 1회, 바람직하게는 매주 1회 또는 격주로 1회 1 투여량이 투여되는 것 내지 약 60일마다 1회 1 투여량이 투여되는 것 범위의 투여 주기를 갖는 투여 요법에 따라 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명은 약 매일 1회, 약 2일마다 1회, 약 5일마다 1회, 약 매주 1회, 약 격주로 1회, 약 3주마다 1회, 약 4주마다 1회, 약 매달 1회, 및 약 6주마다 1회, 바람직하게는 약 매주 1회 또는 격주로 1회 1 투여량이 투여되는 투여 주기를 갖는 투여 요법에 따르는 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0143] 화합물의 용도와 관련된 본 발명의 다른 실시양태에서, 화합물은 투여 당 약 0.0005 mg 내지 약 1.0 mg을 포함하며, 약 매일 1회, 약 2일마다 1회, 약 매주 1회, 약 10일마다 1회, 약 격주로 1회, 약 4주마다 1회, 약 매달 1회, 및 약 6주마다 1회에서 선택되는 투여 주기를 갖는 투여 요법에 따라 투여되는, 상기에서 제시된 바와 같은 입의의 형태로 제공된다. 특히, 화합물은 투여 당 약 0.01 mg 내지 약 0.1 mg, 예를 들면 투여 당 약 0.01 mg, 약 0.02 mg, 약 0.03 mg, 약 0.04 mg, 약 0.05 mg, 약 0.06 mg, 약 0.07 mg, 약 0.08 mg 또는 약 0.09 mg, 바람직하게는 투여 당 0.1 mg의 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴을 포함하며, 약 매주 1회 또는 격주 또는 약 4주마다 1회 또는 약 매달 1회의 투여 주기를 갖는 투여 요법에 따라 투여되는 형태로 제공된다.

[0144] 일부 실시양태에서, 화합물은 간헐적인 기준으로 투여될 수 있다. 이러한 실시양태에서, 화합물, 예를 들면 약 0.0005 mg 내지 약 5.0 mg, 바람직하게는 약 0.0005 mg 내지 약 2.0 mg의 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-

-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴을 포함하는 투여량은 1일 이상 동안 환자에게 투여되며, 임의로 본원에서 상기에 기술되어 있는 바와 같은 투여 요법, 예를 들면 약 매일 1회 내지 약 60일마다 1회에 이어지는 약 1일 내지 약 6개월 또는 그 이상 기간, 예를 들면 약 1일, 약 2일, 약 1주, 약 10일, 약 2주, 약 4주, 약 1개월, 약 6주, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월 기간 동안의 비투여 기간 범위인 투여 주기를 갖는 투여 요법에 따른 추가 투여량들이 후속한다.

[0145] 본 발명의 한 측면에서, 화합물 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴은 경구 투여 용으로 제공된다.

[0146] 본 발명의 또 다른 측면에서, 화합물 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴은 환자에게 투여되는 경우, 약 14일 이상, 약 20일 이상 및 약 25일 이상의 겉보기 제거 반감기를 나타낸다. 한 실시양태에서, 화합물은 약 30일 이상 또는 심지어는 35일 이상의 겉보기 제거 반감기를 나타낼 수도 있다. 또 다른 실시양태에서, 화합물은 대략 22 내지 29일의 겉보기 제거 반감기를 나타낼 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 화합물은 대략 23 내지 27일의 겉보기 제거 반감기를 나타낼 수 있다. 인간에서의 이와 같은 비상하게 긴 반감기는 실시예 3 및 4에 의해 입증되어 있다. 관찰된 결과는 약 1주의 반감기를 나타낸 이전의 래트 실험 (문헌 [Batzl-Hartmann et al, 1994] 및 [Bhatnagar et al, 1996])으로 볼 때, 완전히 예상치 못한 것이었다. 인간에서의 상기 화합물의 이와 같이 놀라운 극히 긴 반감기는 본 발명의 특별한 투여 일정을 야기하였다.

[0147] 본 발명의 한 실시양태에서, 화합물 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴은 약 2개월 이상, 바람직하게는 약 3개월 이상의 치료 기간 동안 본원에서 정의되는 바와 같은 환자에게 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본원에서 정의되는 바와 같은 화합물의 투여는 더 길게 연장될 수 있으며, 연속 치료용으로 제공될 수 있다.

[0148] 한편, 본 발명은 유효량의 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴을 증가된 테스토스테론 농도를 필요로 하는 남성 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법에 관한 것이다.

[0149] 또한, 본 발명은 약 매일 1회 내지 약 60일마다 1회 범위의 투여 주기를 갖는 투여 요법으로 약 0.0005 mg 내지 약 5.0 mg의 투여량, 바람직하게는 약 0.0005 mg 내지 약 2.0 mg의 투여량인 유효량의 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴을 증가된 테스토스테론 농도를 필요로 하는 남성 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법에 관한 것이다.

[0150] 한 실시양태에서, 상기 남성 환자는 비만이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 남성 환자는 과체중이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 방법은 생식선기능저하증 또는 저생식선자극성 생식선기능저하증의 치료를 위한 것이다. 특히, 상기 치료 방법은 과체중 또는 비만 남성 환자에서의 생식선기능저하증의 치료, 바람직하게는 과체중 또는 비만 남성 환자에서의 저생식선자극성 생식선기능저하증의 치료를 위한 것이다.

[0151] 증가된 테스토스테론 농도를 필요로 하는 상기 남성 환자는 대사 증후군, 제II형 당뇨병, 비만 및 심혈관 질환에서 선택되는 1종 이상의 장애의 예방 또는 치료를 필요로 할 수도 있다. 다른 실시양태에서, 상기 환자는 인슐린 저항성, 글루코스 불내성 및 이상지혈증에서 선택되는 1종 이상의 장애의 예방 또는 치료를 필요로 한다. 특히, 상기 환자는 인슐린 감수성의 개선을 필요로 하거나, 글루코스 대사의 개선을 필요로 하거나, 또는 지질 프로파일의 개선을 필요로 한다.

[0152] 증가된 테스토스테론 농도를 필요로 하는 상기 남성 환자는 성욕 감소, 자발적 발기 감소, 발기 기능장애, 생식능력 감소, 체모 소실, 쉐이빙 감소, 에너지 부족, 피로, 인지 장애, 우울증, 기분 변화, 낮은 골 무기질 밀도, 골절 위험성 증가, 근육량 감소, 근육 강도 감소, 복부 지방량 증가 및 신체 수행 능력 제한으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 장애의 예방 또는 치료를 필요로 할 수도 있다.

[0153] 다른 실시양태에서, 증가된 테스토스테론 농도를 필요로 하고거나 생식선기능저하증에 걸려 있는 상기 남성 환자는 증가된 근육량 및 근육 강도를 필요로 하거나, 정상화된 신체 조성을 필요로 하거나, 복부 지방량 감소를 필요로 하거나, 성 기능 및 욕구의 개선을 필요로 하거나, 증가된 생식능력을 필요로 하거나, 또는 증가된 골 무기질 밀도를 필요로 한다.

[0154] 또한, 본 발명은 유효량의 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴을 증가된 테스토스테론 농도를 필요로 하는 남성 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 화합물의 투여는 테스토스테론 농도를 화합물 투여 전의 테스토스테론 농도에 비해 10% 이상 증가시키는, 상기 환자 치료 방법에 관한 것이다. 다른 실시양

태에서, 화합물의 투여는 테스토스테론 농도를 정상화한다.

[0155] 상기 언급된 질환들 중 1종의 치료를 위한 화합물 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴의 용도에 대하여 상기에서 제시된 모든 실시양태들은 필요한 변경을 위하여 이와 같은 화합물을 사용하는 상기 언급된 각 질환의 치료 방법들에 적용될 수 있다.

[0156] 따라서, 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴의 유효량은 투여 당 약 0.0005 mg 내지 약 5.0 mg, 투여 당 약 0.0005 mg 내지 약 2.0 mg, 투여 당 약 0.001 mg 내지 약 1.0 mg, 또는 투여 당 약 0.005 mg 내지 약 0.5 mg, 예를 들면 투여 당 0.001 mg, 약 0.005 mg, 약 0.006 mg, 약 0.007 mg, 약 0.008 mg, 약 0.009 mg, 약 0.01 mg, 약 0.015 mg, 약 0.02 mg, 약 0.025 mg, 약 0.03 mg, 약 0.035 mg, 약 0.04 mg, 약 0.45 mg, 약 0.05 mg, 약 0.06 mg, 약 0.07 mg, 약 0.08 mg, 약 0.09 mg, 약 0.1 mg, 약 0.15 mg, 약 0.2 mg, 약 0.25 mg, 약 0.3 mg, 약 0.35 mg, 약 0.4 mg, 약 0.45 mg, 약 0.5 mg일 수 있다. 특히, 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴의 유효량은 투여 당 약 0.01 mg이다.

[0157] 투여 당 약 0.0005 mg 내지 약 5.0 mg, 바람직하게는 투여 당 약 0.0005 mg 내지 약 2.0 mg에서 선택되는 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴의 유효량은 약 매일 1회 내지 약 60일마다 1회 범위, 또는 약 매주 1회 내지 약 매달 1회 범위의 투여 주기를 갖는 투여 요법에 따라 투여될 수 있다.

[0158] 더 구체적으로는, 투여 당 약 0.0005 mg 내지 약 5.0 mg, 바람직하게는 투여 당 약 0.0005 mg 내지 약 2.0 mg, 더욱 바람직하게는 투여 당 약 0.01 mg 내지 약 0.1 mg인 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴의 유효량이 약 매일 1회, 2일마다 1회, 매주 1회, 약 10일마다 1회, 약 격주로 1회, 약 4주마다 1회, 약 매달 1회 및 약 6주마다 1회에서 선택되는 투여 주기를 갖는 투여 요법에 따라 투여될 수 있다. 투여 당 약 0.01 mg 내지 약 0.1 mg (예컨대 투여 당 약 0.01 mg, 약 0.02 mg, 약 0.03 mg, 약 0.04 mg, 약 0.05 mg, 약 0.06 mg, 약 0.07 mg, 약 0.08 mg 또는 약 0.09 mg)인 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴의 유효량이 약 매주 1회 또는 격주로 1회 또는 4주마다 1회 또는 매달 1회의 투여 주기를 갖는 투여 요법에 따라 투여될 수 있다.

[0159] 또 다른 실시양태에서, 상기 화합물은 본 발명의 치료 방법에 따라 투여되는 경우, 약 14일 이상, 바람직하게는 약 20일 이상, 더욱 바람직하게는 약 25일 이상, 가장 바람직하게는 약 30일 이상의 곁보기 제거 반감기를 나타낸다.

[0160] 다른 실시양태에서, 본 발명은 단일 투여량의 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴을 증가된 테스토스테론 농도를 필요로 하는 남성 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 상기 투여량이 3 내지 30 일의 시간 기간에 걸쳐 유효 테스토스테론 혈중 농도를 증가시키는 것인, 본원에서 정의되는 바와 같은 상기 환자의 치료 방법에 관한 것이다. 특히, 테스토스테론의 혈청 농도는 화합물 투여 전 혈청 테스토스테론 농도에 비해 10% 이상 증가한다.

[0161] 화합물 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴은 비경구용 (예컨대 수성 또는 오일성 혼탁액) 또는 경구용 (예컨대 정제, 분말, 캡슐, 과립, 수성 또는 오일성 혼탁액)과 같은 다양한 제제로 제공될 수 있다. 바람직하게는, 상기 화합물은 기술되는 투여 요법에 따라 투여될 경구 사용 제제로 제공된다. 그러나, 저속 방출 제제 또는 테포 또는 경피 제제가 화합물을 투여하는 데에 사용될 수도 있다.

[0162] 따라서, 본 발명의 추가적인 실시양태에 따라, 투여 당 약 0.0005 mg 내지 약 5.0 mg, 바람직하게는 약 0.0005 mg 내지 약 2.0 mg의 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴을 임의로 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제와 조합하여 포함하는 경구용 제약 제제가 제공된다.

[0163] 한 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 투여 당 약 0.001 mg 내지 약 1.0 mg, 바람직하게는 약 0.005 mg 내지 약 0.5 mg, 더욱 바람직하게는 약 0.01 mg 내지 약 0.1 mg, 예컨대 약 0.02 mg, 약 0.03 mg, 약 0.04 mg, 약 0.05 mg, 약 0.06 mg, 약 0.07 mg, 약 0.08 mg, 또는 약 0.09 mg, 가장 바람직하게는 약 0.01 mg의 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴을 포함한다.

[0164] 본 발명의 제약 제제를 제조하기 위해서는, 불활성의 제약상 허용되는 부형제가 고체 또는 액체 중 어느 하나일 수 있는 조성물 성분에 첨가될 수 있다. 고체 형태 제제에는 분말, 정제, 분산가능 과립, 캡슐 및 카쉐 (cachet)가 포함된다.

[0165] 고체인 제약상 허용되는 부형제는 담체, 희석제, 향미제, 가용화제, 유흘제, 혼탁제, 결합제 및/또는 정제 붕해 제제로 작용할 수 있는 1종 이상의 물질일 수 있으며; 캡슐화 재료일 수도 있다.

- [0166] 분말에서는, 미분된 활성 성분과의 혼합물 중에 미분된 고체 부형제가 제공된다. 정제에서는, 활성 성분이 적합한 비율로 필요한 결합 특성을 갖는 부형제와 혼합된 후, 원하는 형상 및 크기로 압축된다.
- [0167] 적합한 부형제에는 마그네슘 카르보네이트, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 락토스, 락토스 일수화물, 당, 펙틴, 텍스트린, 전분, 트라가칸트, 미세결정질 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 옥수수 전분, 콜로이드성 무수 실리카, 이산화티타늄, 저용점 왁스, 코코아 버터 등이 포함된다.
- [0168] 제제라는 용어는 활성 화합물이 (다른 담체와 함께 또는 그것 없이) 담체에 의해 둘러싸여 있으며 그에 따라 그 것과 결합되어 있는 캡슐을 제공하는 담체로서의 캡슐화 재료와 활성 성분(들)의 혼합물을 포함하고자 하는 것이다. 마찬가지로, 카쉐가 포함된다. 정제, 분말, 카쉐 및 캡슐이 경구 투여에 적합한 고체 투여 형태로 사용될 수 있다.
- [0169] 액체 형태 조성물에는 용액, 혼탁액 및 에멀젼이 포함된다. 활성 화합물의 멸균수 또는 물-프로필렌 글리콜 용액이 비경구 투여에 적합한 액체 제제의 예로 언급될 수 있다. 액체 조성물은 수성 폴리에틸렌 글리콜 용액 중 용액으로 제제화될 수도 있다. 경구 투여용 수용액은 활성 성분을 물에 용해시키고, 원하는 대로 적합한 착색제, 향미제, 안정화제 및 증점제를 첨가함으로써 제조될 수 있다. 경구 용도의 수성 혼탁액은 점성 재료 예컨대 친연 합성 고무, 수지, 메틸 셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 및 제약 제제 업계에 알려져 있는 기타 혼탁제와 함께 미분된 활성 성분을 물에 분산시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0170] 제약 제제는 단위 투여 형태일 수 있다. 그와 같은 형태에서는, 조성물이 적절한 양의 활성 성분(들)을 함유하는 단위 투여량으로 분할된다. 단위 투여 형태는 패키지가 별개 양의 제제를 함유하는 패키지화된 제제, 예를 들면 패키지화된 정제, 캡슐, 및 바이알 또는 앰풀 내 분말일 수 있다. 단위 투여 형태는 캡슐, 카쉐 또는 정제 자체일 수도 있거나, 또는 적절한 수의 상기 패키지화 형태 중 어느 것일 수 있다.
- [0171] 다른 실시양태에서, 본 발명은 환자에게 투여되는 경우, 약 14일 이상, 바람직하게는 약 20일 이상, 더욱 바람직하게는 약 25일 이상, 가장 바람직하게는 약 30일 이상인 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴의 겉보기 제거 반감기를 나타내는, 상기에 제시되어 있는 바와 같은 경구용 제약 조성물에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 화합물은 약 30일 이상의 겉보기 제거 반감기를 나타낼 수도 있다. 또 다른 실시양태에서, 화합물은 대략 22 내지 29일의 겉보기 제거 반감기를 나타낼 수 있다.
- [0172] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는 부품 키트에 관한 것이다: (i) 본원에서 정의되는 바와 같은 화합물 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴을 포함하는 제약 조성물; 이와 함께 (ii) 증가된 테스토스테론 농도를 필요로 하는 남성 환자의 치료를 위해, 특히 남성 환자, 바람직하게는 과체증 또는 비만 남성 환자에서의 생식선기능저하증 또는 저생식선자극성 생식선기능저하증의 치료를 위해 상기 제약 조성물을 투여하는 방법에 대한 지침. 하기에서 더욱 상세하게 제시되는 바와 같이, 상기 지침은 화합물이 어떻게 투여되어야 하는지에 대한 투여 요법을 상세하게 설명하게 된다.
- [0173] 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는 부품 키트에 관한 것이다: (i) 투여 당 약 0.0005 mg 내지 약 5.0 mg, 바람직하게는 약 0.0005 mg 내지 약 2.0 mg, 바람직하게는 약 0.001 mg 내지 약 1.0 mg, 더욱 바람직하게는 약 0.005 mg 내지 약 0.5 mg, 가장 바람직하게는 약 0.01 mg 내지 약 0.1 mg, 또는 약 0.005 mg 내지 0.01 mg 미만의 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴을 포함하는 제약 조성물; 이와 함께 (ii) 상기 제약 조성물을 투여하는 방법에 대한 지침. 하기에서 더욱 상세하게 제시되는 바와 같이, 상기 지침은 화합물이 어떻게 투여되어야 하는지에 대한 투여 요법을 상세하게 설명하게 된다.
- [0174] 다른 실시양태에서, 본원에서 정의되는 바와 같은 부품 키트는 제약 조성물이 증가된 테스토스테론 농도를 필요로 하는 남성 환자의 치료, 특히 남성 환자, 바람직하게는 과체증 또는 비만 남성 환자에서의 생식선기능저하증 또는 저생식선자극성 생식선기능저하증의 치료를 위한 것임을 설명하는 지침을 포함한다. 특히, 상기 지침은 제약 조성물이 약 매일 1회 내지 약 60일마다 1회 범위의 투여 주기를 가지며, 바람직하게는 약 2일마다 1회, 약 5일마다 1회, 약 매주 1회, 약 격주로 1회, 약 3주마다 1회, 약 4주마다 1회, 약 매월 1회 및 약 6주마다 1회, 바람직하게는 약 매주 1회 또는 격주로 1회의 투여 주기를 갖는 투여 요법에서 선택되는 투여 요법에 따라 투여되어야 함을 설명한다.
- [0175] 또 다른 실시양태에서, 부품 키트의 지침은 간지(leaflet), 또는 제약 조성물 포장상의 인쇄물 형태 중 어느 하나로 제공된다.
- [0176] 하기의 실시예로써 본 발명을 추가적으로 예시하는 바, 제한하는 것으로 간주되어서는 아니 된다.

[0177]

## 실시예

[0178]

## 실시예 1 - 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴의 제조

[0179]

하기의 실시예는 랑(Lang) 등의 U.S. 특허 제5,637,605호에 개시되어 있는 바와 같은 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴 (4-[ $\alpha$ -4-시아노페닐]- $\alpha$ -플루오로-1-1,2,4-트리아졸릴)-메틸]-벤조니트릴 또는 CGP47645로도 알려져 있음)의 합성 방법에 대해 기술한다.

[0180]

톨루엔 1.6 mL 중 칼륨 헥사메틸디실라잔 0.8 mmol의 용액을 5 mL의 THF로 희석하고, -78°C로 냉각한 후, THF 3 mL 중 4-[ $\alpha$ -(4-시아노페닐)-1-(1,2,4-트리아졸릴)-메틸]-벤조니트릴 (EP-A-236 940호, 실시예 20a 참조) 190 mg의 용액을 거기에 첨가한다. 동일 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 짙은-적색의 용액이 될 때까지 THF 3 mL 중 N-플루오로-디메틸사카린슬람 301 mg을 거기에 첨가한다. -78°C에서 추가 1.5시간 후, 반응 혼합물을 1시간 이내에 실온으로 가열하고, 수중 암모늄 클로라이드의 포화 용액에 부은 다음, 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 마그네슘 클로라이드상에서의 건조 및 증발에 의한 용매의 농축으로써 조 생성물을 산출하고, 그것을 플래시-크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ , 헥산/에틸 아세테이트 9:1, 4:1 내지 1:1)에 의해 정제한다. TLC ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ /메탄올 9:1,  $R_f$ =0.85); IR (KBr): 2220  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.46 및 7.76 (8H,m), 8.07 (1H,s), 8.16 (1H,s).

[0181]

랑(Lang) 등의 U.S. 특허 제5,376,669호에 기술되어 있는 4-[ $\alpha$ -4-시아노페닐]- $\alpha$ -플루오로-1-1,2,4-트리아졸릴)-메틸]-벤조니트릴의 제조와 관련된 모든 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0182]

상기 단락은 EP-A-236 940호, 실시예 20a를 참조한다. EP-236 940호의 미국 등가물은 바우만(Bowman)의 U.S. 특허 제4,749,713호이다. EP-A-236 940호 (미국 등가물 특허 제4,749,713호)의 실시예 20(a)는 4-[1-(1,2,4-트리아졸릴)-메틸]-벤조니트릴을 U.S. 특허 제4,749,713호 실시예 2의 절차에 따라 칼륨 tert-부록시드 및 4-플루오로벤조니트릴과 반응시켜 4-[ $\alpha$ -(4-시아노페닐)-1-(1,2,4-트리아졸릴)-메틸]-벤조니트릴 (m.p. 181°C-183°C)을 산출하는 것으로 설명하고 있다.

[0183]

U.S. 특허 제4,749,713호 실시예 2의 절차는 하기를 제공한다: 디메틸포름아미드 (500 mL) 중 칼륨 tert-부록시드 (61.6 g)의 혼탁액을 교반하면서 -10°C로 냉각하고 (얼음-염 조), 디메틸포름아미드 (250 mL) 중 4-(1-이미다졸릴메틸)-벤조니트릴 (45.6 g)의 용액을 첨가함으로써, 반응 온도를 0°C 미만으로 유지한다. 생성되는 용액을 0°C에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 반응 온도를 5°C 미만으로 유지하면서 디메틸포름아미드 (100 mL) 중 4-플루오로벤조니트릴 (38.3 g)의 용액을 첨가한다. 0.75시간 후, 충분한 3 N 염산의 첨가에 의해 반응 혼합물을 pH 7로 중화한 다음, 감압하에서 대부분의 용매를 제거한다. 잔류물을 물 (500 mL)로 희석하고, 조 생성물을 에틸 아세테이트 (3×200 mL)로 추출한다. 다음에, 합쳐진 추출물을 3 N 염산 (3×150 mL)으로 추출하고, 그 산 추출물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 세척한 후, 6 N 수산화 암모늄을 사용하여 용액이 염기성 (pH 8)이 되도록 하고, 생성물을 다시 에틸 아세테이트 (3×150 mL)로 추출한다. 합쳐진 추출물을 건조하고 ( $\text{MgSO}_4$ ), 목탄을 사용한 처리에 의해 탈색한 다음 증발시켜, 조 4-[ $\alpha$ -(4-시아노페닐)-1-이미다졸릴메틸]-벤조니트릴을 오일로서 산출한다. 이 물질을 이소프로판올 (250 mL)에 용해시키고, 가온된 용액을 숙신산 (14.4 g)과 함께 교반한다. 디에틸 에테르 (100 mL)를 사용한 희석 및 주변 온도에서의 교반시, 헤미숙시네이트염이 분리된다. 상기 염을 여과 분리하여, 소량의 저온 이소프로판올로 세척한 다음 공기 건조함으로써, 4-[ $\alpha$ -(4-시아노페닐)-1-이미다졸릴메틸]-벤조니트릴 헤미숙시네이트 (m.p. 149°C-150°C)를 산출한다. 헤미푸마레이트염은 157°C-158°C의 m.p.를 가진다.

[0184]

바우만의 U.S. 특허 제4,749,713호에 기술되어 있는 4-[ $\alpha$ -(4-시아노페닐)-1-(1,2,4-트리아졸릴)-메틸]-벤조니트릴의 제조와 관련된 모든 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0185]

## 실시예 2: 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴 (CGP47645)의 제제

[0186]

4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴 (CGP47645)은 경구 투여용 즉시 방출 투여 형태를 나타내는 경질 젤라틴 캡슐의 형태로 제공된다. 투여 형태는 크기 1 또는 3의 분홍색 볼투명 캡슐 내에 백색 내지 황색을 띤 분말을 함유하는 경질 젤라틴 캡슐이다. 경질 젤라틴 캡슐 당 CGP47645 0.1 mg, 0.5 mg 또는 1.0 mg을 함유하는 3종의 강도가 제공된다. 경질 젤라틴 캡슐을 제조하는 데에 사용되는 부형제는 락토스, 미세결정질 셀룰로스, 옥수수(메이즈(maize)) 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트, 마그네슘 스테아레이트, 콜로이드성 이산화규소이다. 모든 부형제들은 적용 가능한 간이 모노그래프(compendial

monograph) (Ph.Eur., NF)의 요건에 부합한다. 경질 젤라틴 캡슐은 어린이-방지 나선-캡 뚜껑이 장착된 알루미늄 유도 밀봉을 사용하여 HDPE 병에 포장된다.

[0187] CGP47645 함유 경질 젤라틴 캡슐은 하기의 과정에 의해 제조된다: 각각의 양의 필요한 부형제로써 하기 표 2에 나타낸 바와 같은 최종 조성을 산출하고, 적절한 양의 CGP47645 약물 물질을 청량한다. 다음에, 옥수수 전분 중 대략 50%를 적합한 용기에 충전하고, 약물 물질을 첨가한 후, 이어서 나머지 50%의 옥수수 전분을 첨가함으로써, 옥수수 전분 2개 층 사이의 약물 물질의 샌드위치를 수득한다. 이와 같은 혼합물을 블렌딩 및 체질함으로써, 약물 물질 (DS) 예비혼합물을 산출한다. 나머지 부형제 (미세결정질 셀룰로스, 분무-건조 락토스, 나트륨 전분 글리콜레이트 및 콜로이드성 이산화규소 (에어로실(Aerosil)<sup>®</sup> 200)를 혼합하고 체질한 후, 적합한 용기로 옮긴다. 다음에, DS 예비혼합물을 체질된 부형제를 함유하는 용기에 첨가하고, 혼합물을 함께 블렌딩한다. 최종적으로, 사전-체질된 마그네슘 스테아레이트를 DS 함유 블렌드에 첨가하고, 이 혼합물을 다시 블렌딩하여 최종 블렌드를 산출한다. 상기 최종 블렌드를 경질 젤라틴 캡슐에 충전한다.

[0188] 하기의 표 2는 0.1 mg, 0.5, 1 mg 및 10 mg의 강도를 갖는 CGP47645 경질 젤라틴 캡슐의 조성을 나타낸다.

[0189] <표 2>

성분	캡슐 당 양 (mg)				
	0.1 mg <sup>1</sup>	0.1 mg <sup>2</sup>	0.5 mg <sup>1</sup>	1 mg <sup>2</sup>	10 mg <sup>2</sup>
캡슐 내용물					
CGP47645	0.1	0.1	0.5	1.0	10.0
락토스 일수화물	96.0	192.0	96.0	192.0	175.5
미세결정질 셀룰로스	30.0	60.0	30.0	60.0	50.0
옥수수 전분	14.15	28.4	13.75	27.5	40.0
나트륨 전분 글리콜레이트 (유형 A)	7.5	15.0	7.5	15.0	15.0
마그네슘 스테아레이트	1.5	3.0	1.5	3.0	3.0
콜로이드성 무수 실리카	0.75	1.5	0.75	1.5	1.5
캡슐 충전 중량	150.0	300.0	150	300.0	295.0
빈 캡슐 웨					
캡슐 웨	48.0	76.0	48.0	76.0	76.0
총 캡슐 중량	198.0	376.0	198.0	376.0	371.0

<sup>1</sup>크기 3 캡슐에 충전됨; <sup>2</sup>크기 1 캡슐에 충전됨

[0190] [0191] 실시예 3: 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴 (CGP47645)의 단일 점증 투여량 연구

[0192] 본 연구는 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴 (CGP47645) 단일 투여량의 안전성 및 허용성, PK 및 PD 효과를 평가하기 위한 폐경-전 및 폐경-후 여성에서의 무작위화된 8명의 대상체의 8개 군이 존재하였으며, 0.01 mg의 투여량으로부터 시작하여 독성학 노출 적용범위의 한계에 도달하는 20 mg에 이르는 단일 투여량의 CGP47645를 투여받았다. 환자는 0.1 mg, 1 mg 및 10 mg의 약물 물질을 함유하는 경질 젤라틴 캡슐, 또는 적절하게 어울리는 위약 캡슐 중 어느 하나를 투여받았다. 최저 2개 투여량의 군에는, 0.1 mg의 약물을 함유하는 캡슐을 사용하여 0.01 및 0.03의 투여 강도를 투여하기 위한 CGP47645 경구 용액을 재구성하였다 (군 1 및 2).

[0193] 최소 독성 투여량 (MTD)에는 도달하지 않았다. 출산 가능성성이 없는 폐경-전 대상체 8명의 단일 군 (군 번호 9)은 6:2로 무작위화된 CGP47645 0.1 mg 또는 위약을 투여받았으며, 최종 하나의 군은 PD 측정을 위한 내부 양성 대조 군으로서 레트로졸 2.5 mg을 투여받았다. 표 3은 이와 같은 연구에서 수득된 농도-시간 프로파일의 예비 분석을 바탕으로 한 PK 파라미터들을 나타낸다.

[0194]

&lt;표 3&gt;

폐경-후 및 폐경-전 여성에서의 CGP47645 약동학

투여량 (mg)	군		$C_{max}$ (ng/mL)		$T_{max}$ (hr)	$AUC(0-t_{last})$ (ng*hr/mL)		$T_{1/2}$ (일)	
	번호	크기 (n=?)	평균	CV (%)		중앙값	평균	CV (%)	평균
0.01	1	(n=5)	0.2	21.7	1	1.4	53.2	2.3	127.5
0.03	2	(n=6)	0.4	18.7	0.6	24.1	34.0	16.5	36.0
0.1	3	(n=6)	1.8	13.4	1	123.1	10.7	18.2	10.9
0.3	4	(n=6)	5.1	14.1	1	605.1	49.0	23.5	19.9
1	5	(n=5)	12.8	22.0	1	3201.9	37.2	22.4	38.5
3	6	(n=6)	38.4	17.0	1	10053.0	16.7	25.0	8.4
10	7	(n=6)	123.8	26.4	2	41745.5	17.3	27.3	17.6
20	8	(n=6)	269.8	30.9	2	76731.6	11.4	26.9	16.5
0.1	9	(n=6)	1.7	15.1	1	116.2	17.1	23.5	31.0
2.5	레트로졸	(n=8)	33.5	27.0	1	1667.7	40.8	2.9	40.7

[0195]

[0196]

CGP47645는 투여량 비례 약동학, 및 에스트론, 에스트론 슬레이트 및 에스트라디올의 투여량-의존성 억제를 나타내었다. 폐경-후 및 폐경-전 여성들 사이에 CGP47645 약동학에 있어서의 차이는 관찰되지 않았다. CGP47645는 0.5-2시간의  $T_{max}$ ; 섭취 1시간 이내에 발생하는  $T_{max}$  중앙값으로 빠르게 흡수되었다.  $C_{max}$  & AUC 모두가 투여량-비례 방식으로 증가하였다. CGP47645는 10-30%의 낮은 대상체-간 가변성, 및 23 내지 27일 범위의 완전히 예상치 못한 긴 반감기를 나타내었다.

[0197]

폐경후 여성에서, 본 연구는 이미 0.1 mg 및 0.3 mg의 투여량에서 레트로졸과 적어도 동일한 에스트로겐 억제로써, PD 파라미터에 있어서의 효능의 증거를 나타내었다. 화학발광 또는 방사성면역검정을 사용하였을 때, 폐경후 여성에서 일시적 에스트로겐 억제가 관찰된 최저 단일 투여량은 0.01 mg이었으며; 폐경-후 여성에서 최대 에스트로겐 억제가 관찰된 최저 단일 투여량은 0.1 mg이었다. 스테로이드 호르몬 합성 또는 대사와 연관된 다른 효소의 억제는 관찰되지 않았는데; 특히, 24시간 소변 수집물에서 안드로겐 농도, 프로게스테론, 알도스테론, 코르티솔, ACTH, 또는 17-케토 또는 17-OH 스테로이드의 변화는 존재하지 않았다. DEXA에 의해 측정된 골 밀도 및 T-점수에 대한 개별 목록의 최종 고찰은 3 mg 이하의 투여량을 투여받은 CGP47645 군 또는 레트로졸 2.5 mg 군의 대상체에서 시간이 지남에 따른 주목할 만한 골 밀도의 변화는 존재하지 않음을 나타내었다. 10 mg 및 20 mg 투여량 군의 대상체의 경우, 6개월차에 기준선과 비교할 때, 요추에서 골 밀도의 작지만 임상적으로 유의성 있는 감소가 존재하였으나, 히프에서는 그렇지 않았다.

[0198]

실시예 4: 건강한 폐경후 여성에서의  $^{14}C$ -4,4'-(플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴 1 mg 단일 경구 투여량의 약동학 - ADME 연구

[0199]

본 연구는 건강한 폐경후 여성 8명의 단일 투여량 단일 군 개방형 표지(open label) ADME 연구이었다. 연구에 등재된 대상체들은 10  $\mu$ Ci의  $^{14}C$ -CGP47645로 표지된 1 mg의 CGP47645를 투여받았다. CGP47645 1 mg의 약물 투여량은 동물 ADME 정보 및 다른 아로마타제 억제제들에서 사용한 투여량 정보를 바탕으로 치료적으로 적절하다고 가정됨으로써 선택되었다. 연구 설계는 28-일의 스크리닝 기간, 1회의 기준선 방문 (-1일차), -1일차의 승인에서 시작하여 7일차의 해제까지의 정주 기간(domiciled period), 14( $\pm$ 1)일차 및 21( $\pm$ 1)일차의 PK 혈액 수집을 위한 2회의 외래환자 방문, 2회의 대상체별 지방 조직 수집 방문, 및 연구-종료 6개월의 안전성 후처리 방문으로 구성되었다.

[0200]

이와 같은 연구의 일차적인 목표는 말초 조직 표적화의 척도로서의 복부 지방 조직으로의 CGP47645의 분배를 평가하는 것, 및 더 긴  $T_{1/2}$  대사물이 존재할 수 있는지 여부를 평가하는 것은 물론, 대사 프로파일을 밝히고, 배설 경로 및 물질 균형에 대한 정보를 수득하는 것이었다. 지방 조직 샘플은 각 대상체가 2회의 지방 조직 수집에 적용되며 각 대상체가 상이한 시점에 생검되는 산재 샘플링 프로토콜(sparse sampling protocol)로 수집하였다.

[0201]

$^{14}C$ -CGP47645 1 mg의 단일 경구 투여는 안전하고 충분히 허용성인 것으로 밝혀졌다. 건강한 폐경후 여성에 대한  $^{14}C$ -CGP47645 1 mg의 단일 경구 투여 후, CGP47645의 약동학은 빠르고 거의 완전한 흡수 후 이어지는 혈장 농도의 빠른 감쇠를 특징으로 할 수 있어서, 광범위한 조직으로의 분배를 암시한다. 여기에, 투여-후 4000시간보다 더 길게 지속하는 낮지만 지속적인 혈장 농도를 갖는 연장된 말기 기간이 후속하였다. 말단 제거 반감기는 대략 28일인 것으로 추정되었다. 농도 시간 프로파일은 조직과 혈액 사이의 CGP47645의 빠른 평형화에 이어지는

CGP47645 청소의 속도 제한 단계인 혈액으로부터의 CGP47645의 느린 제거를 암시한다. 이는 혈장과 지방 조직에서의 평행한 말단 기울기, 즉 혈장 및 조직에서의 제거 속도가 유사하다는 것으로 반영된다.

[0202] 6일 후 배설된 총 방사능 중 대략 84%가 신장에 의해 제거되었으며, 그 중 16% 만이 변화되지 않은 약물로서 회수되었다. 혈장에서 대사물은 검출되지 않았으며,  $^{14}\text{C}$ -CGP47645가 분석된 모든 혈장 샘플에서 검출된 유일한 방사성 화합물이었다. 액체 섬광 계수 (LSC)에 의해 측정된  $^{14}\text{C}$ -CGP47645의 혈장에서의 농도-시간 프로파일, 및 액체 크로마토그래피-질량 분광법 (LC-MS)에 의해 측정된 모 CGP47645는 거의 중첩됨으로써, 혈장에서의 대사물 (들)의 부재를 추가적으로 암시하였다. 그러나,  $^{14}\text{C}$ -CGP47645 제거의 주요 기작은 대사에 이어지는 신장 배설인 것으로 보인다. 소변에서 확인된 3종의 주요 대사물은 CGP47645의 카르비올 유도체, 및 2종의 글루쿠로니드이었다. 상이한 시점의 소변 샘플들에 있어서 대사물 패턴이 유사하여, 대사물의 형성이 속도 제한 단계임을 암시하였다.

[0203] 전체적으로,  $^{14}\text{C}$ -CGP47645의 약동학은 빠른 흡수에 이어지는 혈장 농도의 빠른 감쇠로 특성화될 수 있어서, 광범위한 조직으로의 분배를 암시하였다. 모 약물의 말단 제거 반감기는 대략 28일 것으로 추정되었다.

[0204] **실시예 5:** 경구 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴이 비만성 저생식선자극성 생식선기능저하증 남성에서 테스토스테론 농도를 증가시키거나 정상화하는지를 분석하기 위한 연구

[0205] 본 연구는 비만인 저생식선자극성 생식선기능저하증 남성에서의 4,4'-[플루오로-(1-H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌]비스벤조니트릴 (CGP47645)을 사용한 12주 치료의 안전성, 허용성 및 약역학을 평가하기 위한 개방형-표지 투여량 탐색 연구에 이어지는 평행 군의 랜덤화된 이중-맹검 연구이다. 연구는 2-부 연구로 설계되는데, 1부는 무작위화 이중-맹검의 위약 대조 설계를 갖는 2부에서 사용하기 위한 적절한 투여량 수준을 최적으로 측정하기 위한 개방형-표지이다. 본 연구는 비만성 저생식선자극성 생식선기능저하증 (OHH) 남성에서 위약과 비교하였을 때, CGP47645의 안전성 및 허용성을 평가하고, 매주 투여 간격으로 제공된 낮은 투여량의 CGP47645가 테스토스테론 농도를 정상화하고 인슐린 감수성을 개선하는지 여부를 측정한다.

[0206] **연구 설계:** 상기에서 제시된 바와 같이, 본 연구는 비만성 저생식선자극성 생식선기능저하증 (OHH) 남성에서의 2-부 연구로써, 1부는 적절한 투여를 확립하는 단일 군 개방형 표지의 비-무작위화 연구이다. 모든 대상체가 4주 치료를 성공적으로 완료한 후, 그들에게 총 12주까지의 치료를 계속하였다. 다음에, 4주 치료 후의 중간 분석과 함께, 12주의 치료 동안, 평행 군의 무작위화 이중-맹검인 위약-대조 설계로서 2부가 이어졌다. 양 부의 연구는 28일까지의 스크리닝 기간, 단일의 기준선 일자, 12주 치료 기간 (11회의 매주 투여)에 이어지는 3개월의 후처리 기간을 가졌다.

[0207] 적격성을 평가하고 환자로부터 허용되지 않는 약물을 감쇠 제거하기 위하여, 스크리닝 기간이 사용된다. 스크리닝시 포함/배제 기준을 충족하는 대상체는 기준선 평가에 진입한다. 공복 조건이 유지되는 것을 보장하기 위하여, 대상체는 경구 글루코스 허용 시험 (OGTT) 평가 전 밤에 연구 장소에 진입한다. 동일한 밤샘 정주 (domiciling)가 일정에 따른 모든 OGTT 평가일에 적용된다. 제1 투여 후에는, 약동학 (PK), 약역학 (PD) 및 안전성 평가치가 24시간까지 동안 수집된다. 대상체는 1부에서는 약역학적 혈액 평가를 위하여 다음 10회의 투여 방문 각각의 1-2일 전에, 그리고 2부에서는 각 투여 방문 72시간까지 전에 장소로 돌아온다. 12주 치료 기간 종료시에는, 안전성 후처리 평가를 위하여 3개월 동안 대략 6주마다 1회씩 장소로 돌아올 것이 환자에게 요청된다. 안전성 평가에는 신체 검사, ECG, 바이탈 사인, 표준 임상 실험실 평가 (혈액학, 혈액 화학 및 소변검사), 유해 사례 및 심각한 유해 사례 모니터링이 포함된다. 연구 기간 내내 다수 시점에 PK 및 PD (성 스테로이드) 평가가 이루어지며, 양자가 동일 방문이 예정되는 경우에는 언제나 동일 시점에 수집된다.

[0208] 혈청에서 대략 22-29일인 CGP47645의 극히 길며 지방 조직에서는 잠재적으로 더욱 더 긴 반감기, 그의 선형인 PK 프로파일, 최소한의 환자간 가변성에 기초하여, 매주 1회 투여되는 CGP47645의 0.01 mg 투여량이 개시 투여량으로 선택되었다. 약동학 모델링을 사용하여 정상 상태 노출에 대한 투여 빈도 및 투여량의 영향을 정의하였다. 최초 평가를 위한 최적의 접근법으로는 매주 1회 투여가 선택되었다. 상기 모델은 OHH 남성에서 테스토스테론을 정상화하는 데에 요구되는 CGP47645의 투여량, 및 부하 투여량의 잠재적인 영향을 추정하는 데에 사용되었다. 약역학적 예상 역시 단일 점증 투여량 연구 (실시예 3)에서 약역학적 효과를 갖는 것으로 입증된 여성에서의 최소 투여량 (0.01 mg)에 기초한다.

[0209] 따라서, 연구 1부의 경우, 부하 투여량으로서 0.01 mg을 사용하여 개시한 후, 단일 투여 5 또는 6일 후에 테스토스테론 반응을 평가하고, 급성 테스토스테론 반응을 바탕으로 다음 주당 투여량을 상향 또는 하향 조정하는

것으로 결정하였다. 주당 유지 투여량은 0.5 mg을 초과하지 않을 것으로 예상된다. 치료의 적어도 처음 4주 동안은, 해당하는 차후 투여 전에 대상체의 성 스테로이드 농도를 측정한다. 이후 투여량은 선행 반응을 바탕으로 조정된다.

[0210] 맹검 연구인 2부의 경우, 투여량 조정은 임상적 논의, 및/또는 CGP47645 및 위약 양자에 대한 알로리즘을 바탕으로 한다 (1부의 결과에 기초함). 0.3 mg의 개시 투여량에 이어지는 매주 0.1 mg의 투여로 구성되는 고정된 투여 요법이 연구 2부용으로 선택되었다.

[0211] 시험의 투여량 범위 탐색 부분인 1부의 경우, 테스토스테론 농도가 정상 범위인 경우, 2주차에는 CGP47645 부하 투여량의 1/5 (0.002 mg) 또는 위약이 투여될 것이다. 테스토스테론이 정상을 초과하는 경우, 2주차 투여량은 부하 투여량의 1/10 (0.001 mg)이 될 것이다. 유리 테스토스테론이 정상 미만인 경우, 2주차 투여량은 부하 투여량의 1/2 (0.005 mg)이 될 것이다. 이후의 주당 투여량은 유리 테스토스테론 농도의 정상화를 달성하도록 1/2 log 차수로 조정된다.

[0212] 연구 약물: 실시예 2에서 기술된 바와 같은 경우 섭취용이며 본 연구의 더 낮은 투여량인 CGP47645의 1 mg (크기 1) 및 0.1 mg (크기 3) 캡슐이 용액 중에 회석될 것이다.

[0213] 군집: 총 대략 44명의 대상체가 연구에 참여하도록 무작위화될 것이다. 대상체는 스크리닝 평가를 통과하고 포함/배제 기준에 부합하며 서면 동의서를 제출한, 비만성 저생식선자극성 생식선기능저하증 (OHH) 기준을 충족하는 성인 남성 환자이다. 1부의 경우, 약 14명의 환자를 필요로 하는 반면, 2부는 1:1 비의 활성물질 및 위약 치료로 무작위화되는 30명까지의 환자를 필요로 한다.

[0214] 포함 기준은 하기를 포함한다:

1. 비만성 저생식선자극성 생식선기능저하증의 기준을 충족하는 남성은 하기와 같이 정의된다:

a.  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 의 체질량 지수 (BMI)를 갖는 환자

b. 스크리닝 및/또는 기준선 기간 동안 2회 이상의 별도 시점에  $< 300 \text{ ng/dL}$ 의 오전 혈청 총 테스토스테론 농도를 갖는 환자

c. 낮은 테스토스테론을 제공받는 스크리닝시 부적절하게 낮은 고나도트로핀을 갖는 환자

i. 황체형성 호르몬 (LH)  $\leq \text{ULN}$

ii. 난포 자극 호르몬 (FSH)  $\leq \text{ULN}$

iii. 정상 범위 이내 또는 초과의 에스트라디올 (승인된 검정에서  $\geq \text{LLN}$ 으로 정의됨)

d. 하기를 포함한 정상적인 시상하부/뇌하수체 기능:

i. 프로락틴: 정상 범위 이내

ii. 갑상선 자극 호르몬 (TSH): 정상 범위 이내

iii. 폐리틴: 정상 범위 이내

2. 환자는 해당 파트너에 대한 화합물 노출을 방지하기 위하여 연구 기간 동안, 그리고 해당 연구 완료 방문 후 3개월 이상 동안 장벽식 피임법 (예컨대 콘돔)을 사용할 것에 동의한다.

[0227] 배제 기준에는 비만과 관련이 없는 것이거나 다른 근원적인 문제의 결과로서의 것인 생식선기능저하증에 걸린 환자; 및 심각한 주요 장기류 질병 (예컨대 신장 또는 간 질환)에 걸린 환자가 포함된다.

[0228] 본 연구의 일차적인 목적은 비만성 저생식선자극성 생식선기능저하증 (OHH) 남성에서 저투여량 CGP47645의 매주 투여가 테스토스테론 농도를 정상화한다는 것을 입증하는 것이다. 또한, OHH 남성에서의 인슐린 감수성 (HOMA-IR 기준)에 대한 CGP47645의 약역학적 효과가 입증되어야 한다.

[0229] 본 연구의 이차적인 목적에는 OHH 남성에서의 CGP47645의 안전성 및 허용성의 평가, OHH 남성에서의 글루코스, 인슐린 및 지질 대사, 및 신체 조성에 대한 CGP47645의 약역학적 효과의 평가, 그리고 OHH 남성에서의 CGP47645의 약동학의 측정이 포함된다.

[0230] 평가 및 사정: 연구 동안, 하기의 평가가 수행될 것이다:

- [0231] 1. 배경, 인구통계 및 행정적 평가
- [0232] \* 포함/배제 기준: 관련 의료 이력 / 현재 의료 상태
- [0233] \* 인구통계
- [0234] \* 디지털 전립선 조사를 포함한 신체 검사
- [0235] \* 국제 전립선 증상 점수 (IPSS)
- [0236] \* 간염 스크리닝, HIV 스크리닝
- [0237] \* 알콜 시험, 약물 스크리닝
- [0238] \* 프로락틴, 페리틴 및 갑상선 자극 호르몬 (TSH)
- [0239] \* 약물 투여: 연구 약물이 투여되는 매 시점
- [0240] \* 연구 완료 정보
- [0241] \* 코멘트
- [0242] 2. 안전성 및 허용성 평가
- [0243] \* 바이탈 사인 및 신체 측정치
- [0244] o 신장 (BMI가 계산될 것임)
- [0245] o 체중\*
- [0246] o 체온
- [0247] o 혈압, 맥박수
- [0248] \* ECG 평가
- [0249] \* 혈액학; 혈액 화학; 소변검사
- [0250] \* 전립선 특이적 항원 (PSA)
- [0251] \* 유해 사례: 연구 약물의 제1 투여 시점으로부터 연구 종료시까지. 연구 치료 개시 전이나 사전 동의서 형태 서명 후에 발생하는 유해 사례는 의료 이력/현재 의료 상태 케이스 보고서 형태에 기록됨.
- [0252] \* 심각한 유해 사례: 동의 시점으로부터 연구 종료 30일 후까지
- [0253] \* 동시약물/심각한 비-약물 요법: 연구 동안 허용 및 제한되는 약물에 대한 기록 요건의 세부사항에 대해서는 진입 기준 및 동시 약물 참조.
- [0254] 3. 약동학 (PK) 혈액 평가: PK 샘플은 연구의 치료 단계 동안 다수의 시점에 수집될 것임. PK 평가는 또한 안전성 후처리 기간 동안에도 6주마다 수집될 것임. 최종 PK 도출은 24주차/EOS에 이루어질 것이며, 그 시점 후에도 여전히 임상적으로 적절한 검출가능한 혈액 CGP47645 농도가 존재하는 경우, 추가 샘플이 수집될 가능성이 있을 것으로 예상됨.
- [0255] 4. 약역학적 평가 (각 수집일의 동일한 일시에 수집될 것임)
- [0256] \* 성 호르몬:
- [0257] o 테스토스테론 (총)
- [0258] o 에스트라디올 (총)
- [0259] o 성 호르몬 결합 글로불린 (SHBG)
- [0260] o 생체이용가능 테스토스테론
- [0261] o 디히드로테스토스테론 (DHT)
- [0262] 주의: 유리 테스토스테론 및 유리 에스트라디올은 총 테스토스테론/에스트라디올 및 SHBG 농도로부터 계산될 것

임.

- [0263] \* 황체형성 호르몬 (LH), 난포 자극 호르몬 (FSH) 및 인히빈 A 및 B
- [0264] \* 정자 계수 및 운동성에 대한 정액 분석, 연구가 비-정관절제 남성에 대하여 개방형인 경우에만
- [0265] \* 신체 조성 (DEXA에 의함)
- [0266] \* 신체 측정치
  - o 체중 (BMI 유도)
- [0267] o 허리 둘레, 허프 둘레 (허리-허프 비 유도)
- [0268] \* OGTT: 글루코스-전 -10분, 0 (글루코스-전), 글루코스 부하-후 15, 30, 60, 90, 120 및 180분에 혈액 샘플링
- [0269] o 글루코스
- [0270] o 인슐린
- [0271] o HOMA-IR 및 QUICKI (공복 인슐린 및 글루코스 값으로부터 유도)
- [0272] o HbA1c (안전성 실험실 수집물의 일부가 될 것임)
- [0273] \* 공복 지질 파라미터 (LDL, HDL, 트리글리세리드)
- [0274] \* 글 바이오마커: C-말단 텔로펩티드 (CT×1), 오스테로칼신, 골 알칼리 포스파타제 및 프로콜라겐 유형 1 N-프로펩티드 (PINP)
- [0275] \* 파워 스테어 클림(power stair climb)에 의한 근육 기능 평가
- [0276] \* 삶의 질 설문조사: 노령 남성 증후군 (AMS) 척도
- [0277] 분석 방법 - 효능 및 약역학적 분석:
  - 1부는 개방형 표지 투여량 탐색 단계로 설계된다. 1부에서의 4주 종료시의 일차적인 효능 종료점은 적절한 투여량을 투여받은 대상체에서 총 및 유리 테스토스테론 및 에스트라디올이 정상화될 수 있다는 입증이다.
  - [0278] 연구 2부의 일차적인 목적은 CGP47645를 사용하여 테스토스테론을 정상화하는 것의 인슐린 감수성에 대한 영향을 평가하는 것이다. 기준선 및 치료시 값 모두에 대하여 일차적 효능/약역학 변수, HOMA-IR의 데이터가 log 척도로 변환된 후, 분류 변수로서의 치료 및 공변량으로서의 기준선을 사용하는 각 시점에서의 공분산 분석을 사용하여 분석된다. 공분산 분석으로부터, 치료 차이의 점 추정치 및 95% 신뢰 구간이 유도된다. 관련 인슐린 감수성 지수 QUICKI도 유사하게 분석된다. 테스토스테론 농도의 변화와 HOMA-IR 값 또는 QUICKI 값 변화 사이의 상관관계가 평가된다.
  - [0279] 성 호르몬 농도, 공복 및 식후 글루코스 (AUC 및 피크), 식후 인슐린, HbA1c, 공복 지질, 체중, 허리-대-허프 비, 황체형성 호르몬 (LH), 난포 자극 호르몬 (FSH), 인히빈 A 및 B, 및 스테어 클림 파워에 의한 근육 기능 평가를 포함한 이차적 효능/약역학 변수도 유사하게 분석된다. 데이터의 log-변환은 적절하게 수행될 수 있다. 분석에 비파라미터 접근법을 필요로 하는 데이터 분배에는, 윌콕슨 순위 합 검정(Wilcoxon rank sumtest)이 사용된다.
  - [0280] 골 바이오마커 - C-말단 텔로펩티드 (CT×1), 오스테로칼신, 골 알칼리 포스파타제 및 프로콜라겐 유형 1 N-프로펩티드 (PINP)에 대한 데이터는 물론, 정액 분석 및 삶의 질 설문조사에 대한 데이터가 기술 통계학에 의해 요약된다.
  - [0281] 최초 12주 치료의 예비 결과, 연구의 개방형 표지 투여량-탐색 부분: 14명의 비만인 생식선기능저하 남성이 CGP47645 0.003 mg 내지 5 mg의 경구 투여량을 매주 투여받았다. 예를 들면, 환자는 투여 당 0.1 mg; 투여 당 0.3 mg; 투여 당 0.01 mg 내지 0.03 mg; 투여 당 0.003 mg 내지 0.3 mg; 투여 당 0.003 mg 내지 1 mg; 투여 당 0.1 mg 내지 0.3 mg; 투여 당 0.01 mg 내지 1 mg; 투여 당 0.2 mg 내지 1 mg; 투여 당 0.3 mg 내지 1 mg; 투여 당 0.1 mg 내지 3 mg; 또는 투여 당 1 mg 내지 5 mg의 경구 투여량을 매주 투여받았다. 투여량은 테스토스테론을 정상화하도록 조정되었으며, 누적 노출이 폐경후 여성에서 시험된 최고 단일 투여량 노출 (20 mg)에 접근한 경우라면, 12주 동안 투여를 중지하였다. 모든 대상체가 빈번한 AE, SAE 및 금단증상 없이 CGP47645를 충분히 허용하였다. 예비 분석은 테스토스테론 (RIA에 의해 측정)이 치료 동안 모든 개별 남성에서 정상 범위로, 그리

고 평균하여 정상 범위로 상승한다는 것을 밝혔다. 예비 결과는 기준선으로부터 12주까지의 테스토스테론의 평균 변화가 대략 2-배 ( $250 \pm 22.3$  ng/dL 내지  $550 \pm 191.8$  ng/dL)임을 나타내었다. 추가적인 예비 분석을 보면, 고감도 LC-MS 검정에 의해 평가하였을 때, 혈청 에스트라디올 (LC-MS에 의해 측정)은 대략 30-50% 감소하였으나 (기준선으로부터 12주까지의 평균 변화는  $24 \pm 4.9$  pg/mL 내지  $18 \pm 9.4$  pg/mL임), 억제되지는 않았다 (검출 하위 한계는 2 pg/mL임).

#### [0284] 인용 문헌 및 추가적인 관련 문헌

- Barry MJ, Fowler FJ, O'leary MP et al (1992). The American Urological Association Symptom Index for benign prostatic hyperplasia. *Journal of Urology*, 148:1549-1557
- Bathnagar, et al (1996), Pharmacology of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors, in "Hormone-dependent cancer" By Jorge R. Pasqualini, Benita S. Katzenellenbogen, Published by Informa Health Care, 1996, ISBN 0824796977, pp 155-168.
- Batzl-Hartmann et al (1994) Pharmacological Profile of CGP47645, a new non-steroidal aromatase inhibitor with a long duration of action. In: Rao et al, eds. Proceedings of the XVI International Cancer Congress, Bologna: Monduzzi Editore, 1994: 3041-3047.
- Bhaisin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS and Montori VM (2006). Testosterone Therapy in Adult Men with Androgen Deficiency

#### [0285]

- Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91:1995–2010
- de Boer H, Verschoor L, Ruinemans-Koerts J and Jansen M (2005). Letrozole normalizes serum testosterone in severely obese men with hypogonadotropic hypogonadism. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 7: 211–215
  - EP 490 816 and US 5,637,605
  - Hofstra J, Loves S, van Wageningen B, Ruinemans-Koerts J, Janssen H and de Boer H (2008). High prevalence of hypogonadotropic hypogonadism in men referred for obesity treatment. *Netherlands journal of medicine*, 66: 103-109
  - Kapoor D, Aldred H, Clark S, Channer KS and Jones TH (2007). Clinical and Biochemical Assessment of Hypogonadism in Men With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 30: 911-917
  - Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH (2006). Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2006 Jun;154(6):899-906
  - Lapauw B, T'Sjoen G, Mahmoud A, Kaufman JM and Ruige JB (2009). Short-term aromatase inhibition: effects on glucose metabolism and serum leptin levels in young and elderly men. *European Journal of Endocrinology*, 160: 397–402
  - Loves S, Ruinemans-Koerts J and de Boer H (2008). Letrozole once a week normalizes serum testosterone in obesity-related male hypogonadism. *European Journal of Endocrinology*, 158: 741–747
  - Maggio M, Basaria S (2009). Welcoming low testosterone as a cardiovascular risk factor. *International Journal of Impotence Research* 21: 261–264
  - Medras M, Jozkov Pawel and Slowinska-Lisowska M (2007). Serum, Seminal Plasma, and Sperm Count Monitoring During Treatment of Idiopathic Gynecomastia With an Aromatase Inhibitor. *The Endocrinologist*, 17: 302-305
  - Naharci MI, Pinar M, Bolu E and Olgun A (2007). Effect of testosterone on insulin sensitivity in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Endocrine Practice*, 13: 629-635
  - Trunet PF, Mueller PH, Bhatnagar AS, Dickes I, Monnet G and White G (1993). Open Dose-Finding Study of a New Potent and Selective Nonsteroidal Aromatase Inhibitor, CGS 20 267, in Healthy Male Subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 77: 319-232

#### [0286]

상기의 개별 부문에서 언급된 본 발명의 다양한 특징 및 실시양태들은 필요한 변경을 가하여 적절하게 다른 부문에 적용된다. 따라서, 한 부문에 열거되어 있는 특징들은 다른 부문에 열거되어 있는 특징들과 적절하게 조

합될 수 있다.

[0288] 업계 숙련자라면, 일상적인 것 이하의 실험을 사용하여, 본원에서 기술된 본 발명의 구체적인 실시양태들의 많은 등가물들을 인식하거나 확인할 수 있게 될 것이다. 그와 같은 등가물들은 하기의 청구범위에 포함되는 것으로 하고자 한다.