(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 114423436 A
(43)申请公布日 2022.04.29

(21)申请号 202080065892.7
(22)申请日 2020.07.20
(30)优先权数据
62/876,176 2019.07.19 US
63/047,822 2020.07.02 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.03.18
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/042820 2020.07.20
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/016208 EN 2021.01.28
(71)申请人 云杉生物科学公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 桑吉塔·高什
克里斯托弗·巴尔内斯 M·黄
(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 韦昌金 武晶晶
(51)Int.Cl.
A61K 31/573(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61K 9/20(2006.01)
A61K 9/48(2006.01)
A61K 47/42(2017.01)
A61K 47/36(2006.01)
A61K 47/32(2006.01)
A61K 47/38(2006.01)
A61P 5/38(2006.01)

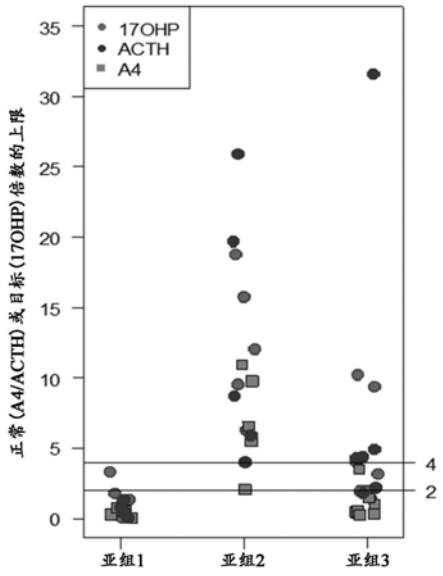
权利要求书8页 说明书36页 附图4页

(54)发明名称

治疗先天性肾上腺增生症的方法

(57)摘要

患有先天性肾上腺增生症(CAH)的患者需要充分的护理和治疗才能过上正常的生活。因此，需要治疗CAH的新方法。本公开提供了在CAH治疗中的新化合物、盐、组合物及其用途。



CN 114423436 A

1.一种治疗先天性肾上腺增生症(CAH)的方法,所述方法包括向受试者施用类固醇或其药学上可接受的盐和1型促肾上腺皮质激素释放因子(CRF_1)拮抗剂或其药学上可接受的盐,其中当所述受试者的至少一种类固醇激素水平低于所述至少一种类固醇激素水平的参考范围的上限的两倍时,所述类固醇或其药学上可接受的盐的剂量与施用于未接受所述CRF_1拮抗剂或其药学上可接受的盐的CAH患者的所述类固醇或其药学上可接受的盐的剂量相比降低。

2.如权利要求1所述的方法,其中所述受试者的第二种不同类固醇激素水平低于所述第二种不同类固醇激素水平的参考范围的上限的两倍。

3.如权利要求1或权利要求2所述的方法,其中所述类固醇激素选自:促肾上腺皮质激素(ACTH)、雄烯二酮(A4)、17-羟孕酮(17-OHP)、脱氧皮质酮、11-脱氧皮质醇、皮质醇、皮质酮、醛固酮、孕烯醇酮、17α-羟基孕烯醇酮、孕酮、脱氢表雄酮、雄烯二醇、睾酮、二氢睾酮、雌酮、雌二醇和雌三醇。

4.如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述受试者的17-OHP水平低于17-OHP参考范围的上限的两倍,并且ACTH水平低于ACTH参考范围的上限的两倍。

5.如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述受试者的17-OHP水平低于17-OHP参考范围的上限的两倍,并且A4水平低于A4参考范围的上限的两倍。

6.如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述受试者的A4水平低于A4参考范围的上限的两倍,并且ACTH水平低于ACTH参考范围的上限的两倍。

7.如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述受试者的17-OHP水平低于17-OHP参考范围的上限的1.75倍,并且ACTH水平低于ACTH参考范围的上限的1.75倍。

8.如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述受试者的17-OHP水平低于17-OHP参考范围的上限的1.75倍,并且A4水平低于A4参考范围的上限的1.75倍。

9.如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述受试者的A4水平低于A4参考范围的上限的1.75倍,并且ACTH水平低于ACTH参考范围的上限的1.75倍。

10.如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述受试者的17-OHP水平低于17-OHP参考范围的上限的1.5倍,并且ACTH水平低于ACTH参考范围的上限的1.5倍。

11.如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述受试者的17-OHP水平低于17-OHP参考范围的上限的1.5倍,并且A4水平低于A4参考范围的上限的1.5倍。

12.如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述受试者的A4水平低于A4参考范围的上限的1.5倍,并且ACTH水平低于ACTH参考范围的上限的1.5倍。

13.如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述受试者的17-OHP水平低于17-OHP参考范围的上限的1.25倍,并且ACTH水平低于ACTH参考范围的上限的1.25倍。

14.如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述受试者的17-OHP水平低于17-OHP参考范围的上限的1.25倍,并且A4水平低于A4参考范围的上限的1.25倍。

15.如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述受试者的A4水平低于A4参考范围的上限的1.25倍,并且ACTH水平低于ACTH参考范围的上限的1.25倍。

16.如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述受试者的17-OHP水平低于17-OHP参考范围的上限的一倍,并且ACTH水平低于ACTH参考范围的上限的一倍。

17.如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述受试者的17-OHP水平低于17-OHP

参考范围的上限的一倍，并且A4水平低于A4参考范围的上限的一倍。

18.如权利要求1至3中任一项所述的方法，其中所述受试者的A4水平低于A4参考范围的上限的一倍，并且ACTH水平低于ACTH参考范围的上限的一倍。

19.如权利要求1至18中任一项所述的方法，所述方法进一步包括以5mg的增量降低所述类固醇或其药学上可接受的盐的所述剂量。

20.一种治疗先天性肾上腺增生症(CAH)的方法，所述方法包括向受试者施用类固醇或其药学上可接受的盐和1型促肾上腺皮质激素释放因子(CRF1)拮抗剂或其药学上可接受的盐，其中当所述受试者的至少一种类固醇激素水平大于所述至少一种类固醇激素水平的参考范围的上限时，所述类固醇或其药学上可接受的盐的剂量与施用于未接受所述CRF1拮抗剂或其药学上可接受的盐的CAH患者的所述类固醇或其药学上可接受的盐的剂量相比不降低。

21.如权利要求20所述的方法，其中所述受试者的所述至少一种类固醇激素水平大于所述至少一种类固醇激素水平的参考范围的上限的两倍。

22.如权利要求20所述的方法，其中所述受试者的所述至少一种类固醇激素水平大于所述至少一种类固醇激素水平的参考范围的上限的1.75倍。

23.如权利要求20所述的方法，其中所述受试者的所述至少一种类固醇激素水平大于所述至少一种类固醇激素水平的参考范围的上限的1.5倍。

24.如权利要求20所述的方法，其中所述受试者的所述至少一种类固醇激素水平大于所述至少一种类固醇激素水平的参考范围的上限的1.25倍。

25.如权利要求20所述的方法，其中所述类固醇激素选自：促肾上腺皮质激素(ACTH)、雄烯二酮(A4)、17-羟孕酮(17-OHP)、脱氧皮质酮、11-脱氧皮质醇、皮质醇、皮质酮、醛固酮、孕烯醇酮、17α-羟基孕烯醇酮、孕酮、脱氢表雄酮、雄烯二醇、睾酮、二氢睾酮、雌酮、雌二醇和雌三醇。

26.如权利要求20至25中任一项所述的方法，所述方法进一步包括维持所述类固醇或其药学上可接受的盐的所述剂量，直到至少两种类固醇激素的所述水平分别低于所述两种类固醇激素的所述参考范围的所述上限的2倍。

27.如权利要求20至25中任一项所述的方法，所述方法进一步包括当至少两种类固醇激素的所述水平分别低于所述两种类固醇激素的所述参考范围的所述上限的2倍时，以5mg的增量降低所述类固醇或其药学上可接受的盐的所述剂量。

28.如权利要求27所述的方法，其中所述至少两种类固醇激素包括17-OHP和ACTH。

29.如权利要求27所述的方法，其中所述至少两种类固醇激素包括17-OHP和A4。

30.如权利要求27所述的方法，其中所述至少两种类固醇激素包括A4和ACTH。

31.如权利要求1至30中任一项所述的方法，其中所述受试者的ACTH或A4水平的所述参考范围由选自以下的因素控制：年龄、性别、绝经状态、实验室设置、一天中的时间以及它们的组合。

32.如权利要求1至30中任一项所述的方法，其中ACTH或A4的所述水平是所述受试者的ACTH或A4水平的所述正常范围的所述上限的2倍、1.5倍、1.25倍、或1倍。

33.如权利要求1至30中任一项所述的方法，其中所述类固醇或其药学上可接受的盐的所述量包括约10mg至约80mg范围的氢化可的松等效物，其中所述类固醇或其药学上可接受

的盐每天施用。

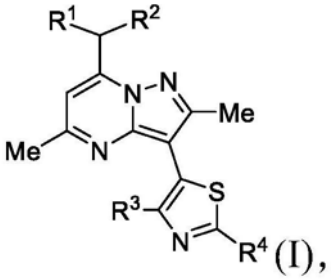
34.如权利要求1至30中任一项所述的方法，其中所述CRF_1拮抗剂或其药学上可接受的盐的所述量包括约10mg至约200mg的范围，其中所述CRF_1拮抗剂或其药学上可接受的盐每天施用。

35.如权利要求1至34中任一项所述的方法，其中所述受试者被治疗达约4周至约36周的时段。

36.如权利要求1至34中任一项所述的方法，其中在所述受试者被治疗达约4周至约36周的时段后，重新评定所述受试者以确定是否应施用不同的治疗CAH的方法。

37.如权利要求1至36中任一项所述的方法，其中所述CRF_1拮抗剂或其药学上可接受的盐选自：盐酸安他拉明、Pfizer CP 154526、CP 376395盐酸盐、NBI 27914盐酸盐、NBI 35965盐酸盐、NGD 98-2盐酸盐、培沙舍封、R 121919盐酸盐、SN003。

38.如权利要求1至37中任一项所述的方法，其中所述CRF_1拮抗剂是式(I)的化合物：



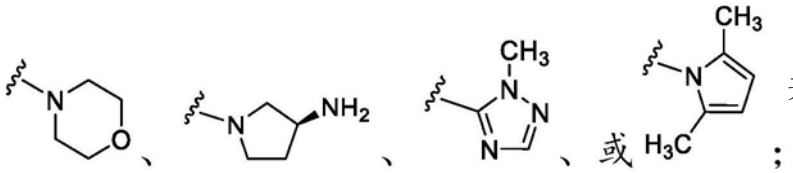
(I)，

或其药学上可接受的盐，其中：

R^1和R^2独立地是乙基或正丙基；

R^3是氢、Cl、Br、甲基、三氟甲基或甲氧基；以及

R^4是氢、Br、R^aR^bN-、甲氧基甲基、正丁基、乙酰胺基、吡啶-4-基、吗啉-4-基、



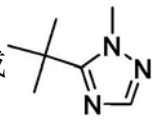
并且

R^a和R^b独立地是氢、C_1-C_3烷基、$H_2NCH_2CH_2$-、$(CH_3)_3COC(O)NHCH_2CH_2$-或$CH_3CH_2CH_2NHCH_2CH_2$-。

39.如权利要求38所述的方法，其中R^3是Cl、Br、甲基、或三氟甲基。

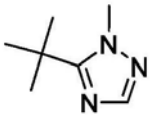
40.如权利要求38或39所述的方法，其中R^3是Cl、Br、或甲基。

41.如权利要求38至40中任一项所述的方法，其中R^4是Br、R^aR^bN-、吡啶-4-基、吗啉-4-基、或



。

42.如权利要求38至40中任一项所述的方法，其中R^4是吗啉-4-基或

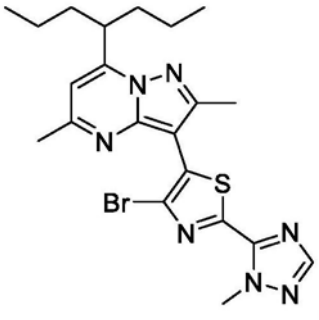


。

43.如权利要求38至40中任一项所述的方法，其中R^4是氢、Br、R^aR^bN-，并且R^a和R^b独立地

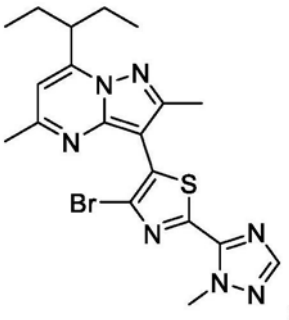
为C_1-C_3烷基。

44.如权利要求38所述的方法，其中所述化合物是



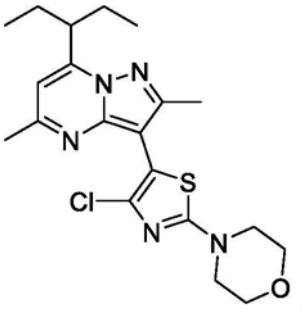
或其药学上可接受的盐。

45.如权利要求38所述的方法，其中所述化合物是



或其药学上可接受的盐。

46.如权利要求38所述的方法，其中所述化合物是



或其药学上可接受的盐。

47.如权利要求1至46中任一项所述的方法，其中所述CRF_1拮抗剂或药学上可接受的盐以约50mg至约200mg总日剂量的剂量施用于所述受试者。

48.如权利要求1至46中任一项所述的方法，其中所述CRF_1拮抗剂或药学上可接受的盐以约200mg总日剂量的剂量施用于所述受试者。

49.如权利要求1至46中任一项所述的方法，其中所述CRF_1拮抗剂或药学上可接受的盐以约150mg总日剂量的剂量施用于所述受试者。

50.如权利要求1至46中任一项所述的方法，其中所述CRF_1拮抗剂或药学上可接受的盐以约100mg总日剂量的剂量施用于所述受试者。

51.如权利要求1至46中任一项所述的方法，其中所述CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐以约75mg总日剂量的剂量施用于所述受试者。

52.如权利要求1至46中任一项所述的方法，其中所述CRF_1拮抗剂或药学上可接受的盐以约50mg总日剂量的剂量施用于所述受试者。

53.如权利要求1至46中任一项所述的方法，其中所述CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐以约25mg总日剂量的剂量施用于所述受试者。

54.如权利要求1至46中任一项所述的方法，其中所述CRF_1拮抗剂或药学上可接受的盐为微粒形式。

55.如权利要求54所述的方法，其中所述微粒的平均粒径在约1μm至约20μm之间。

56.如权利要求54所述的方法，其中所述微粒的平均粒径在约5μm至约15μm之间。

57.如权利要求54所述的方法，其中所述微粒的平均粒径小于约10μm。

58.如权利要求1-56中任一项所述的方法，其中所述CRF1拮抗剂或其药学上可接受的盐作为药物组合物施用。

59.如权利要求1至56中任一项所述的方法，其中所述类固醇或其药学上可接受的盐作为药物组合物施用。

60.如权利要求58或59所述的方法，其中所述药物组合物为胶囊或片剂的形式。

61.如权利要求60所述的方法，其中所述胶囊是硬明胶胶囊。

62.如权利要求60所述的方法，其中所述胶囊是软明胶胶囊。

63.如权利要求60至62中任一项所述的方法，其中所述胶囊是使用选自以下的材料形成的：天然明胶、合成明胶、果胶、酪蛋白、胶原蛋白、蛋白质、改性淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、丙烯酸聚合物、纤维素衍生物以及它们的任何组合。

64.如权利要求58至63中任一项所述的方法，其中所述药物组合物不含附加赋形剂。

65.如权利要求58至63中任一项所述的方法，其中所述药物组合物进一步包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。

66.如权利要求60所述的方法，其中所述药物组合物为片剂形式。

67.如权利要求66所述的方法，其中所述药物组合物进一步包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。

68.如权利要求1至66中任一项所述的方法，其中所述类固醇或其药学上可接受的盐是糖皮质激素或其药学上可接受的盐。

69.如权利要求68所述的方法，其中所述糖皮质激素或其药学上可接受的盐是强的松、可的松、泼尼松龙、曲安西龙、甲泼尼龙、倍他米松、地塞米松、氢化可的松或其药学上可接受的盐。

70.如权利要求1至69中任一项所述的方法，其中从来自所述受试者的生物样本测定所述受试者中的类固醇激素水平。

71.如权利要求70所述的方法，其中所述生物样本选自：血液、血液级分、血浆、血清和唾液。

72.如权利要求70所述的方法，其中所述生物样本是非侵入性获得的。

73.如权利要求1至72中任一项所述的方法，其中所述受试者在早晨进行测试。

74.如权利要求1至72中任一项所述的方法，其中测试所述受试者以确定早晨的A4和ACTH水平。

75.如权利要求1至72中任一项所述的方法，其中所述受试者是儿科患者。

76.如权利要求1至72中任一项所述的方法，其中所述受试者为约0岁至约18岁。

77.如权利要求1至72中任一项所述的方法，其中所述受试者是成年患者。

78.如权利要求1至77中任一项所述的方法，其中所述类固醇和所述CRF_1拮抗剂同时施用。

79.如权利要求1至77中任一项所述的方法，其中所述类固醇和所述CRF_1拮抗剂在一种药物组合物中施用。

80.如权利要求1至77中任一项所述的方法，其中所述类固醇和所述CRF_1拮抗剂在单独的药物组合物中同时施用。

81.如权利要求1至77中任一项所述的方法，其中所述类固醇和所述CRF_1拮抗剂顺序地施用。

82.如权利要求81所述的方法，其中所述类固醇和所述CRF_1拮抗剂在24小时内顺序地施用。

83.如权利要求81所述的方法，其中所述类固醇和所述CRF_1拮抗剂在8小时内顺序地施用。

84.如权利要求81所述的方法，其中所述类固醇和所述CRF_1拮抗剂在2小时内顺序地施用。

85.如权利要求81所述的方法，其中所述类固醇和所述CRF_1拮抗剂在10分钟内顺序地施用。

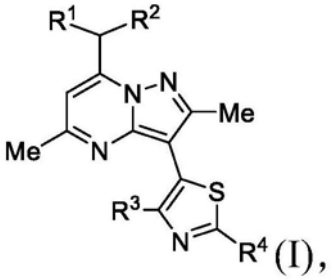
86.如权利要求1至85中任一项所述的方法，其中CAH是经典CAH。

87.如权利要求1至85中任一项所述的方法，其中CAH是非经典CAH。

88.一种组合物，所述组合物包含类固醇或其药学上可接受的盐和1型促肾上腺皮质激素释放因子(CRF$_1$)拮抗剂或其药学上可接受的盐，其中所述CRF_1拮抗剂或其药学上可接受的盐选自：盐酸安他拉明、Pfizer CP 154526、CP 376395盐酸盐、NBI 27914盐酸盐、NBI 35965盐酸盐、NGD 98-2盐酸盐、培沙舍封、R 121919盐酸盐、SN003。

89.如权利要求88所述的组合物，其中所述类固醇或其药学上可接受的盐是外源性糖皮质激素(GC)或其药学上可接受的盐。

90.如权利要求88或89所述的组合物，其中所述CRF_1拮抗剂是式(I)的化合物：



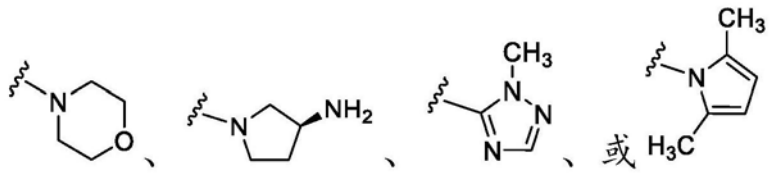
(I)，

或其药学上可接受的盐，其中：

R^1和R^2独立地是乙基或正丙基；

R^3是氢、Cl、Br、甲基、三氟甲基或甲氧基；以及

R^4是氢、Br、R^aR^bN-、甲氧基甲基、正丁基、乙酰胺基、吡啶-4-基、吗啉-4-基、



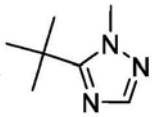
以及

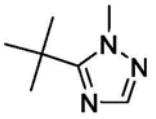
；

R^a和R^b独立地是氢、C_1-C_3烷基、$H_2NCH_2CH_2$-、$(CH_3)_3COC(O)NHCH_2CH_2$-或$CH_3CH_2CH_2NHCH_2CH_2$-。

91.如权利要求90所述的组合物，其中R^3是Cl、Br、甲基、或三氟甲基。

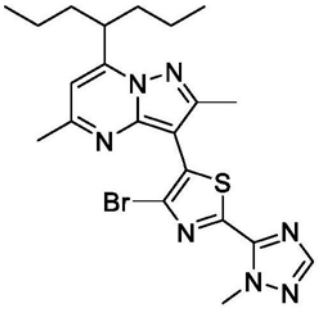
92.如权利要求90或91所述的组合物，其中R^3是Cl、Br、或甲基。

93.如权利要求90至92中任一项所述的组合物，其中R^4是Br、R^aR^bN-、吡啶-4-基、吗啉-4-基、或。

94.如权利要求90至92中任一项所述的组合物，其中R^4是吗啉-4-基或。

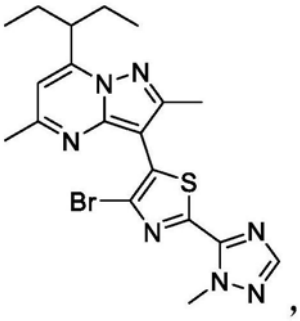
95.如权利要求90至92中任一项所述的组合物，其中R^4是氢、Br、R^aR^bN-，并且R^a和R^b独立地为C_1-C_3烷基。

96.如权利要求90所述的组合物，其中所述化合物是



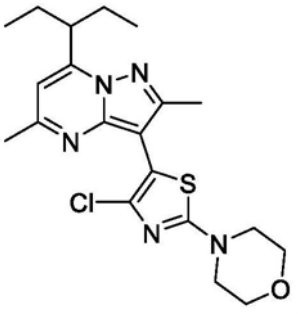
或其药学上可接受的盐。

97.如权利要求90所述的组合物，其中所述化合物是



或其药学上可接受的盐。

98.如权利要求90所述的组合物，其中所述化合物是



或其药学上可接受的盐。

99.如权利要求90至98中任一项所述的组合物，其中所述CRF_1拮抗剂或药学上可接受的盐以约50mg至约200mg总日剂量的剂量施用于所述受试者。

100.如权利要求90至98中任一项所述的组合物，其中所述CRF_1拮抗剂或药学上可接受

的盐以约200mg总日剂量的剂量施用于所述受试者。

101.如权利要求90至98中任一项所述的组合物，其中所述CRF_1拮抗剂或药学上可接受的盐以约150mg总日剂量的剂量施用于所述受试者。

102.如权利要求90至98中任一项所述的组合物，其中所述CRF_1拮抗剂或药学上可接受的盐以约100mg总日剂量的剂量施用于所述受试者。

103.如权利要求90至98中任一项所述的组合物，其中所述CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐以约75mg总日剂量的剂量施用于所述受试者。

104.如权利要求90至98中任一项所述的组合物，其中所述CRF_1拮抗剂或药学上可接受的盐以约50mg总日剂量的剂量施用于所述受试者。

105.如权利要求90至98中任一项所述的组合物，其中所述CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐以约25mg总日剂量的剂量施用于所述受试者。

治疗先天性肾上腺增生症的方法

交叉引用

[0001] 本申请要求2019年7月19日提交的美国临时专利申请号62/876,176和2020年7月2日提交的美国临时专利申请号63/047,822的优先权,这两个美国临时专利申请中的每个美国临时专利申请的全部内容以引用方式整体并入本文。

背景技术

[0002] 先天性肾上腺增生症(Congenital adrenal hyperplasia,CAH)是一组罕见的遗传性常染色体隐性疾病,其特征是缺乏产生特定激素所需的酶中的一种酶。CAH影响位于每个肾脏的顶部处的肾上腺。正常情况下,肾上腺负责产生三种不同的激素:1)糖皮质激素,其衡量身体对胁迫、疾病或损伤的反应;2)盐皮质激素,其调节盐和水的水平;和3)雄激素,其为雄性性激素。酶缺乏可能会使身体无法产生这些激素中的一种或多种激素,这继而可能会导致过量产生另一种类型的激素前体以补偿这种损失。

发明内容

[0003] 先天性肾上腺增生症(CAH)患者需要足够的护理和治疗才能过上正常的生活。因此,需要治疗CAH的新方法。本公开提供了在CAH治疗中的新化合物、盐、组合物及其用途。

[0004] 在一个方面中,本公开提供了用于治疗先天性肾上腺增生症(CAH)的方法。该方法包括向受试者施用类固醇或其药学上可接受的盐和1型促肾上腺皮质激素释放因子(CRF_1)拮抗剂或其药学上可接受的盐,其中当所述受试者的至少一种类固醇激素水平低于所述至少一种类固醇激素水平的参考范围的上限的两倍时,所述类固醇或其药学上可接受的盐的剂量与施用于未接受所述CRF_1拮抗剂或其药学上可接受的盐的CAH患者的所述类固醇或其药学上可接受的盐的剂量相比降低。

[0005] 在一些实施方案中,受试者的第二种不同类固醇激素水平低于所述第二种不同类固醇激素水平的参考范围的上限的两倍。在一些实施方案中,所述类固醇激素选自:促肾上腺皮质激素(ACTH)、雄烯二酮(A4)、17-羟孕酮(17-OHP)、脱氧皮质酮、11-脱氧皮质醇、皮质醇、皮质酮、醛固酮、孕烯醇酮、17α-羟基孕烯醇酮、孕酮、脱氢表雄酮、雄烯二醇、睾酮、二氢睾酮、雌酮、雌二醇和雌三醇。

[0006] 在一些实施方案中,所述受试者的17-OHP水平低于17-OHP参考范围的上限的两倍,并且ACTH水平低于ACTH参考范围的上限的两倍。在一些实施方案中,所述受试者的17-OHP水平低于17-OHP参考范围的上限的两倍,并且A4水平低于A4参考范围的上限的两倍。在一些实施方案中,所述受试者的A4水平低于A4参考范围的上限的两倍,并且ACTH水平低于ACTH参考范围的上限的两倍。在一些实施方案中,所述受试者的17-OHP水平低于17-OHP参考范围的上限的1.75倍,并且ACTH水平低于ACTH参考范围的上限的1.75倍。在一些实施方案中,所述受试者的17-OHP水平低于17-OHP参考范围的上限的1.75倍,并且A4水平低于A4参考范围的上限的1.75倍。在一些实施方案中,所述受试者的A4水平低于A4参考范围的上限的1.75倍,并且ACTH水平低于ACTH参考范围的上限的1.75倍。在一些实施方案中,所述受

试者的17-OHP水平低于17-OHP参考范围的上限的1.5倍，并且ACTH水平低于ACTH参考范围的上限的1.5倍。在一些实施方案中，所述受试者的17-OHP水平低于17-OHP参考范围的上限的1.5倍，并且A4水平低于A4参考范围的上限的1.5倍。在一些实施方案中，所述受试者的A4水平低于A4参考范围的上限的1.5倍，并且ACTH水平低于ACTH参考范围的上限的1.5倍。在一些实施方案中，所述受试者的17-OHP水平低于17-OHP参考范围的上限的1.25倍，并且ACTH水平低于ACTH参考范围的上限的1.25倍。在一些实施方案中，所述受试者的17-OHP水平低于17-OHP参考范围的上限的1.25倍，并且A4水平低于A4参考范围的上限的1.25倍。在一些实施方案中，所述受试者的A4水平低于A4参考范围的上限的1.25倍，并且ACTH水平低于ACTH参考范围的上限的1.25倍。在一些实施方案中，所述受试者的17-OHP水平低于17-OHP参考范围的上限的一倍，并且ACTH水平低于ACTH参考范围的上限的一倍。在一些实施方案中，所述受试者的17-OHP水平低于17-OHP参考范围的上限的一倍，并且A4水平低于A4参考范围的上限的一倍。在一些实施方案中，所述受试者的A4水平低于A4参考范围的上限的一倍，并且ACTH水平低于ACTH参考范围的上限的一倍。

[0007] 在一些实施方案中，所述方法包括以5mg的增量降低所述类固醇或其药学上可接受的盐的所述剂量。

[0008] 在另一方面中，本公开提供了用于治疗先天性肾上腺增生症(CAH)的方法。所述方法包括向受试者施用类固醇或其药学上可接受的盐和1型促肾上腺皮质激素释放因子(CRF1)拮抗剂或其药学上可接受的盐，其中当所述受试者的至少一种类固醇激素水平大于所述至少一种类固醇激素水平的参考范围的上限时，所述类固醇或其药学上可接受的盐的剂量与施用于未接受所述CRF1拮抗剂或其药学上可接受的盐的CAH患者的所述类固醇或其药学上可接受的盐的剂量相比不降低。

[0009] 在一些实施方案中，所述受试者的所述至少一种类固醇激素水平大于所述至少一种类固醇激素水平的参考范围上限的两倍。在一些实施方案中，所述受试者的所述至少一种类固醇激素水平大于所述至少一种类固醇激素水平的参考范围上限的1.75倍。在一些实施方案中，所述受试者的所述至少一种类固醇激素水平大于所述至少一种类固醇激素水平的参考范围上限的1.5倍。在一些实施方案中，所述受试者的所述至少一种类固醇激素水平大于所述至少一种类固醇激素水平的参考范围上限的1.25倍。

[0010] 在一些实施方案中，所述类固醇激素选自：促肾上腺皮质激素(ACTH)、雄烯二酮(A4)、17-羟孕酮(17-OHP)、脱氧皮质酮、11-脱氧皮质醇、皮质醇、皮质酮、醛固酮、孕烯醇酮、17α-羟基孕烯醇酮、孕酮、脱氢表雄酮、雄烯二醇、睾酮、二氢睾酮、雌酮、雌二醇和雌三醇。

[0011] 在一些实施方案中，所述方法进一步包括维持所述类固醇或其药学上可接受的盐的所述剂量，直到至少两种类固醇激素的所述水平分别低于所述两种类固醇激素的所述参考范围的所述上限的2倍。在一些实施方案中，所述方法进一步包括当至少两种类固醇激素的所述水平分别低于所述两种类固醇激素的所述参考范围的所述上限的2倍时，以5mg的增量降低所述类固醇或其药学上可接受的盐的所述剂量。

[0012] 在一些实施方案中，所述至少两种类固醇激素包括17-OHP和ACTH。在一些实施方案中，所述至少两种类固醇激素包括17-OHP和A4。在一些实施方案中，所述至少两种类固醇激素包括A4和ACTH。在一些实施方案中，所述受试者的ACTH或A4水平的所述参考范围由选

自以下的因素控制:年龄、性别、绝经状态、实验室设置、一天中的时间以及它们的组合。

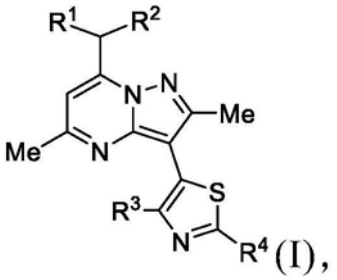
[0013] 在一些实施方案中,ACTH或A4的水平是所述受试者的ACTH或A4水平的所述正常范围的所述上限的2倍、1.5倍、1.25倍、或1倍。在一些实施方案中,所述类固醇或其药学上可接受的盐的量包括约10mg至约80mg范围的氢化可的松等效物,其中所述类固醇或其药学上可接受的盐每天施用。在一些实施方案中,所述CRF_1拮抗剂或其药学上可接受的盐的量包括约10mg至约200mg的范围,其中所述CRF_1拮抗剂或其药学上可接受的盐每天施用。

[0014] 在一些实施方案中,所述受试者被治疗达约4周至约36周的时段。

[0015] 在一些实施方案中,在所述受试者被治疗达约4周至约36周的时段后,重新评定所述受试者以确定是否应施用不同的治疗CAH的方法。

[0016] 在一些实施方案中,所述CRF_1拮抗剂或其药学上可接受的盐选自:盐酸安他拉明、Pfizer CP 154526、CP 376395盐酸盐、NBI 27914盐酸盐、NBI 35965盐酸盐、NGD 98-2盐酸盐、培沙舍封、R 121919盐酸盐、SN003。

[0017] 在一些实施方案中,所述CRF_1拮抗剂是式(I)的化合物:



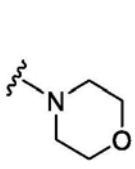
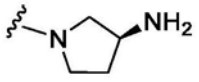
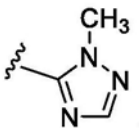
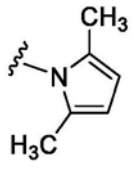
(I),

或其药学上可接受的盐,其中:

R^1和R^2独立地是乙基或正丙基;

R^3是氢、Cl、Br、甲基、三氟甲基或甲氧基;以及

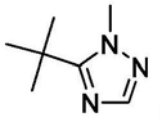
R^4是氢、Br、R^aR^bN-、甲氧基甲基、正丁基、乙酰胺基、吡啶-4-基、吗啉-4-基、


、

、

、或

;并且R^a和R^b独立地是氢、C_1-C_3烷基、$H_2NCH_2CH_2$-、$(CH_3)_3COC(O)NHCH_2CH_2$-或$CH_3CH_2CH_2NHCH_2CH_2$-。

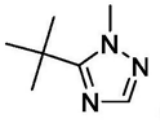
[0018] 在一些实施方案中,R^3是Cl、Br、甲基或三氟甲基。

[0019] 如权利要求38或39所述的方法,其中R^3是Cl、Br、或甲基。

[0020] 在一些实施方案中,R^4是Br、R^aR^bN-、吡啶-4-基、吗啉-4-基、或

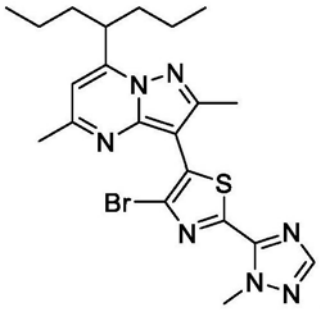

。

[0021] 在一些实施方案中,R^4是吗啉-4-基或


。

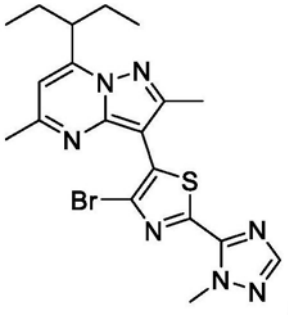
[0022] 在一些实施方案中,R^4是氢、Br、R^aR^bN-,并且R^a和R^b独立地是C_1-C_3烷基。

[0023] 在一些实施方案中,化合物是



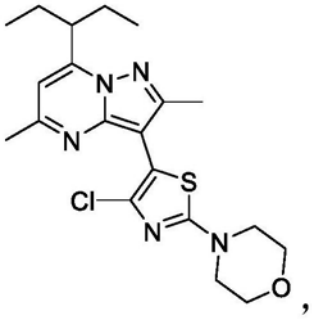
或其药学上可接受的盐。

[0024] 在一些实施方案中,化合物是



或其药学上可接受的盐。

[0025] 在一些实施方案中,化合物是



或其药学上可接受的盐。

[0026] 在一些实施方案中,所述CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐以约50mg至约200mg总日剂量的剂量施用于所述受试者。

[0027] 在一些实施方案中,所述CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐以约200mg总日剂量的剂量施用于所述受试者。在一些实施方案中,其中所述CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐以约150mg总日剂量的剂量施用于所述受试者。

[0028] 在一些实施方案中,所述CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐以约100mg总日剂量的剂量施用于所述受试者。在一些实施方案中,所述CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐以约50mg总日剂量的剂量施用于所述受试者。

[0029] 在一些实施方案中,所述CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐为微粒形式。在一些实施方案中,所述微粒的平均粒径在约1μm至约20μm之间。在一些实施方案中,所述微粒的平均粒径在约1μm至约20μm之间。在一些实施方案中,所述微粒的平均粒径在约5μm至约15μm之间。在一些实施方案中,所述微粒的平均粒径小于约10μm。

[0030] 在一些实施方案中,所述CRF1拮抗剂或其药学上可接受的盐作为药物组合物施用。在一些实施方案中,所述类固醇或其药学上可接受的盐作为药物组合物施用。

[0031] 在一些实施方案中,所述药物组合物是胶囊或片剂的形式。在一些实施方案中,所

述胶囊是硬明胶胶囊。在一些实施方案中，所述胶囊是软明胶胶囊。在一些实施方案中，所述胶囊是使用选自以下的材料形成的：天然明胶、合成明胶、果胶、酪蛋白、胶原蛋白、蛋白质、改性淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、丙烯酸聚合物、纤维素衍生物以及它们的任何组合。

[0032] 在一些实施方案中，药物组合物不含附加赋形剂。在一些实施方案中，所述药物组合物进一步包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中，所述药物组合物为片剂形式。在一些实施方案中，所述药物组合物进一步包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中，所述类固醇或其药学上可接受的盐是糖皮质激素或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，所述糖皮质激素或其药学上可接受的盐是强的松、可的松、泼尼松龙、曲安西龙、甲泼尼龙、倍他米松、地塞米松、氢化可的松或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，从来自所述受试者的生物样本测定所述受试者中的类固醇激素水平。在一些实施方案中，所述生物样本选自：血液、血液级分、血浆、血清和唾液。在一些实施方案中，生物样本是非侵入性地获得的。

[0033] 在一些实施方案中，所述受试者在早上测试。在一些实施方案中，测试受试者以确定早晨的A4和ACTH水平。在一些实施方案中，受试者是儿科患者。在一些实施方案中，受试者是从大约新生儿至约18岁。

[0034] 在一些实施方案中，受试者是成年患者。在一些实施方案中，类固醇和CRF1拮抗剂同时施用。在一些实施方案中，类固醇和CRF1拮抗剂在一种药物组合物中施用。

[0035] 在一些实施方案中，类固醇和CRF1拮抗剂在单独的药物组合物中同时施用。在一些实施方案中，类固醇和CRF1拮抗剂顺序地施用。在一些实施方案中，类固醇和CRF1拮抗剂在24小时内顺序地施用。在一些实施方案中，类固醇和CRF1拮抗剂在8小时内顺序地施用。在一些实施方案中，类固醇和CRF1拮抗剂在2小时内顺序地施用。在一些实施方案中，类固醇和CRF1拮抗剂在10分钟内顺序地施用。

[0036] 在一些实施方案中，CAH是经典CAH。在一些实施方案中，CAH是非经典CAH。

[0037] 在另一方面中，本公开提供了组合物，所述组合物包含类固醇或其药学上可接受的盐和1型促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)拮抗剂或其药学上可接受的盐，其中所述CRF_1拮抗剂或其药学上可接受的盐选自：盐酸安他拉明、Pfizer CP 154526、CP 376395盐酸盐、NBI 27914盐酸盐、NBI 35965盐酸盐、NGD 98-2盐酸盐、培沙舍封、R 121919盐酸盐、SN003。在一些实施方案中，类固醇或其药学上可接受的盐是外源性糖皮质激素(GC)或其药学上可接受的盐。

[0038] 根据以下具体描述，本公开内容的其他方面和优点对于本领域技术人员将变得容易明显，其中仅示出和描述了本公开内容的说明性实施方案。如将认识到的，本公开内容能够具有其他不同的实施方案，并且其多个细节能够在不脱离本公开内容的情况下在各种明显的方面进行修改。因此，附图和说明书应被视为本质上是说明性的，而非限制性的。

援引并入

[0039] 本说明书中提及的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本文，其程度如同具体地和个别地指出要通过引用来并入每一个出版物、专利或专利申请。在通过引用并入的出版物和专利或专利申请与本说明书中包含的公开内容相抵触的程度上，本说明书旨在取代和/或优先于任何此类抵触的材料。

附图说明

[0040] 本发明的新颖特征在所附权利要求中具体阐述。通过参考以下对其中利用到本发明原理的说明性实施方案加以阐述的详细描述以及附图(在本文也称为“图”),将会获得对本发明特征和优点的更好理解,在这些附图中:

[0041] 图1按亚组示出了血清17-OHP、ACTH和A4的正常范围(ULN)/目标倍数的基线上限;

[0042] 图2A和图2B示出了ACTH激素分布的时间匹配变化;

[0043] 图3A和图3B示出了17-OHP激素分布的时间匹配变化;以及

[0044] 图4A和图4B示出了ACTH激素分布的时间匹配变化。

具体实施方式

[0045] 尽管本文已经示出和描述了本发明的各个实施方案,但对于本领域技术人员容易理解的是,这样的实施方案只是以示例的方式提供的。本领域技术人员可以在不偏离本发明的情况下想到许多更改、改变和替代。应当理解,可以采用针对本文所描述的本发明实施方案的各种可替选方案。

先天性肾上腺增生症

[0046] 先天性肾上腺增生症(Congenital adrenal hyperplasia,CAH)是一组罕见的遗传性常染色体隐性疾病,其特征是缺乏产生特定激素所需的酶中的一种酶。CAH影响位于每个肾脏的顶部处的肾上腺。正常情况下,肾上腺负责产生三种不同的激素:1)糖皮质激素,其衡量身体对胁迫、疾病或损伤的反应;2)盐皮质激素,其调节盐和水的水平;和3)雄激素,其为雄性性激素。酶缺乏将使身体无法产生这些激素中的一种或多种激素,这继而将导致过量产生另一种类型的激素前体以补偿这种损失。

[0047] CAH的最常见病因是缺乏酶21-羟化酶。负责21-羟化酶的基因的不同突变导致了不同水平的该酶,从而产生一系列影响。由于21-羟化酶缺乏导致的CAH为全部CAH病例的95%的原因,并进一步细分为两个亚类:经典CAH,其可细分为失盐形式或单纯男性化形式;以及非经典CAH。经典CAH是迄今为止更严重的形式,并且如果未被检测到和治疗,则可能导致肾上腺危象和死亡。非经典CAH较轻,并且可能出现症状,也可能不出现症状。由于缺乏21-羟化酶使这些个体不能制造激素皮质醇(一种糖皮质激素)以及在失盐CAH的情况下不能制造醛固酮(一种盐皮质激素),所以过量的类固醇前体,即17-羟孕酮(17-OHP)积聚并沿雄激素途径分流,从而导致了过量的雄激素产生,所述过量的雄激素产生会引起各种症状,诸如女婴生殖器发育异常。还有其他更加罕见形式的CAH,包括11-β羟化酶缺乏症、17α-羟化酶缺乏症、3-β羟基类固醇脱氢酶缺乏症、先天性类脂性肾上腺增生症和p450氧化还原酶缺乏症,这些都呈现出不同的症状。CAH患者需要足够的护理和治疗才能过上正常的生活。

促肾上腺皮质激素释放因子

[0048] 促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)是一种41个氨基酸的肽,是从垂体前叶分泌的前阿黑皮素原(proopiomelanocortin,POMC)衍生肽的主要生理调节剂。除了其在垂体处的内分泌作用外,CRF的免疫组织化学定位还已表明,该激素在中枢神经系统中具有广泛的下丘脑外分布并且产生与大脑中的神经递质或神经调质作用一致的广泛自主、电生理和行为效应。还有证据表明,CRF在整合免疫系统对生理、心理和免疫应激源的应答中起着重要作用。

[0049] CRF已经牵涉在精神病症和神经系统疾病中，所述精神病症和神经系统包括抑郁症和焦虑症，以及以下疾病：阿尔茨海默病、亨廷顿氏病、进行性核上性麻痹、肌萎缩侧索硬化症、帕金森氏病、癫痫、偏头痛、酒精和药物滥用及相关戒断症状、肥胖、代谢综合征、先天性肾上腺增生症(CAH)、库欣病、高血压、中风、肠易激综合征、应激诱导的胃溃疡、经前综合征、性功能障碍、早产、炎症性病症、过敏、多发性硬化、内脏痛、睡眠障碍、垂体瘤或异位垂体源性肿瘤、慢性疲劳综合征和纤维肌痛。

[0050] CRF受体亚型CRF1和CRF2已经被鉴定出，并且在脑内非均相地分布，从而表明了潜在的功能多样性。例如，广泛分布的脑CRF1受体与伴随暴露于环境应激源下的情绪性密切相关。值得注意的是，CRF1而不是CRF2受体似乎介导了选择致焦虑样行为。

[0051] CAH的治疗基于从婴儿期到成年期自诊断开始使用各种慢性药物使激素和类固醇水平正常化。糖皮质激素是目前CAH的标准治疗方法，并且用于纠正内源性皮质醇缺乏和用于降低来自垂体的ACTH水平升高，后者驱动雄激素产生增加。与皮质醇替代就足够的爱迪生氏病(肾上腺功能不全)治疗不同，CAH的治疗还必须减少ACTH产生，以控制随后的雄激素过量。因此，糖皮质激素治疗的目标包括对ACTH进行皮质醇替代和抑制，以防止女性男性化和月经紊乱。盐皮质激素替代是达到正常的血浆肾素活性以维持那些患有盐耗型CAH的患者的正常血压、电解质平衡和容量状态所需要的。

[0052] 糖皮质激素治疗方案必须支持正常生理，并且还确保在可能引发强烈应激反应的事件(例如，并发疾病、运动、低血压)期间有足够的皮质醇可用。仔细监测也是避免因治疗不足而发展为阿狄森氏综合征所必需的。盐皮质激素过度治疗可能导致高血压，而治疗不足可能导致低血压、盐丧失、疲劳和糖皮质激素需求增加。用于监测治疗功效的典型实验室测试包括测量17-OHP、雄烯二酮(A4)、睾酮、肾素活性和电解质的血浆浓度。

[0053] 患有CAH的成年患者具有增加的心血管疾病风险因素患病率，所述心血管疾病包括肥胖、高血压、缺乏夜间收缩期血压最低点下降和胰岛素抵抗。一项针对儿童和成人CAH病患者(n＝244)的大型队列的研究表明，患者被开具了多种糖皮质激素治疗方案处方，但是经常遭受不良的激素控制和上述不良结局。CAH的治疗包括努力用糖皮质激素(通常在儿童和成人中为氢化可的松)使皮质醇缺乏症正常化。在一些实施方案中，需要在成人中具有窄治疗指数的更长效且更有效的药物，诸如地塞米松或泼尼松龙/强的松，并且如果需要进行盐耗，则是盐皮质激素(通常是氟氢可的松)。然而，实现对过量雄激素的充分抑制所需的糖皮质激素剂量通常远高于如在爱迪生氏病患者中用于单独皮质醇替代的正常生理剂量。这种增加的糖皮质激素暴露可导致CAH患者中心血管风险因素增加、葡萄糖耐受不良和骨矿密度降低。

[0054] CRF被认为是促肾上腺皮质激素(“ACTH”)、β-内啡肽和其他来自垂体前叶的前阿黑皮素原(“POMC”)衍生肽的基础和应激诱导释放的主要生理调节剂。CRF分泌导致ACTH通过与CRF1受体(G蛋白偶联受体的B类家族成员)结合而从垂体前叶中的促肾上腺皮质激素细胞释放。

[0055] 由于CRF1的生理学意义，开发具有显著CRF受体结合活性并能够拮抗CRF1受体的生物活性小分子仍然是期望的目标，并且已经是治疗焦虑、抑郁、肠易激综合征、创伤后应激障碍和药物滥用的持续研究和开发的主题。

[0056] 垂体激素ACTH，在下丘脑促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)的控制下，刺激胆固醇

的摄取并驱动孕烯醇酮的合成，从而启动肾上腺中的类固醇生成。肾上腺皮质由三个区域组成，该三个区域产生不同类别的激素，所述激素中的许多激素由ACTH通过这种途径动员胆固醇而被驱动。突变或缺失导致的这些酶的缺乏会导致底物浓度增加。在由21-羟化酶基因(CYP21A2)的突变或缺失引起的最常见形式的CAH中，由于类固醇前体、孕酮和17-OHP的积累，由肾上腺产生了有效的雄激素。在这些情况下，血浆17-OHP水平可达到正常浓度的10-1000倍。这些增加导致了雄激素，特别是雄烯二酮(A4)、睾酮和二羟基睾酮的过量产生，从而导致女性男性化。此外，CAH中的21-羟化酶缺乏导致糖皮质激素和盐皮质激素，特别是皮质醇和醛固酮的生物合成不足。皮质醇是下丘脑CRF分泌和垂体ACTH释放的关键负反馈调节剂。糖皮质激素合成和释放的缺乏消除了对下丘脑和垂体的约束，这会导致ACTH水平增加。过度的ACTH刺激会导致束状带和网状带的肥大，从而导致肾上腺增生。

某些定义

[0057] 除非另有定义，否则本文所用的所有技术和科学术语具有与本领域普通技术人员通常理解的相同的含义。尽管与本文中描述的那些方法和材料类似或等效的任何方法和材料均可用于本文描述的实施方案的实践或检验，但现在描述某些优选的方法、装置和材料。

[0058] 除非上下文另外明确地指示，否则如本文中和所附权利要求书中所使用的，单数形式“一”、“一个(种)”和“所述”包括多个指代物。因此，例如，提及“一种赋形剂”是提及一种或多种赋形剂及本领域中技术人员已知的其等同物，等等。

[0059] 使用术语“约”指某一数值包括用于测定该数值的装置或方法的10％误差水平。

[0060] 除非明确指明只是指代替代方案或替代方案相互排斥，否则权利要求书中所用的术语“或”用于意指“和/或”，但本公开支持只是指替代方案和“和/或”的定义。

[0061] “烷基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链的烃链基团，该基团不含不饱和键，并且优选具有1至5个碳原子(即C1-C5烷基)。在一些实施方案中，烷基包含1至4个碳原子(即，C1-C4烷基)。在一些实施方案中，烷基包含1至3个碳原子(即，C1-C3烷基)。在一些实施方案中，烷基包含1至2个碳原子(即，C1-C2烷基)。在一些实施方案中，烷基包含一个碳原子(即，C1烷基)。在某些实施方案中，烷基基团选自甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(异丙基)、1-丁基(正丁基)、1-甲基丙基(仲丁基)、2-甲基丙基(异丁基)、1,1-二甲基乙基(叔丁基)或1-戊基(正戊基)。烷基通过单键附接至分子的其余部分。除非说明书中另有具体说明，否则烷基基团任选地被一个或多个取代基(诸如本文所述的那些取代基)取代。

[0062] 术语“包括(comprise)”、“具有(have)”和“包含(include)”是开放式连接动词。这些动词中的一个或多个动词的任何形式或时态，诸如“包括(comprises,comprising)”、“具有(has,having)”和“包含(includes,including)”，也是开放式的。例如，任何“包括”、“具有”或“包含”一个或多个步骤的方法不限于仅具有那些一个或多个步骤，并且还覆盖其他未列出的步骤。

[0063] “施用”当与治疗剂结合使用时意谓施用全身或局部的治疗剂，如直接施用到靶组织中或靶组织上，或将治疗剂施用于患者，由此治疗剂积极地影响其所靶向的组织。“施用”药物组合物可以通过注射、局部施用和口服施用来完成，或者通过单独的其他方法或与其他已知技术组合来完成。

[0064] “药学上可接受的”是指载体、稀释剂或赋形剂必须与组合物的其他成分相容并且对其接受者无害。

[0065] 术语“药物组合物”是指这样的组合物，所述组合物包含至少一种活性成分(诸如类固醇或其药学上可接受的盐、或CRF1拮抗剂或其药学上可接受的盐)，由此所述组合物适于在哺乳动物(例如但不限于人类)中研究特定的有效结果。本领域普通技术人员将理解和领会适合于基于技术人员的需要来确定活性成分是否具有期望的有效结果的技术。

[0066] 术语“超生理量”描述的糖皮质激素剂量水平高于健康个体中存在的每日糖皮质激素需求(产生速率)。

[0067] 术语“生理量”描述的糖皮质激素剂量水平满足健康个体中存在的每日糖皮质激素需求(产生速率)。

[0068] 本领域技术人员将如本文所用的术语“氢化可的松等效物”理解为当用一种糖皮质激素替代另一种糖皮质激素时需要考虑的转换计算，因为各种糖皮质激素的效力和作用持续时间可能不同。因此，术语“氢化可的松等效物”是用于比较糖皮质激素效力的标准品。

[0069] 如本文所用的“治疗有效量”或“有效量”是指研究人员、兽医、医生或其他临床医生所寻求的在组织、系统、动物、个体或人类中引发生物或药物反应的活性化合物或药剂的量，所述生物或药物反应包括以下中的一者或多者：(1)预防疾病，例如，预防可能易患疾病、病况或病症但尚未经历或表现出该疾病的病理学或症状学的个体的该疾病、病况或病症；(2)抑制疾病，例如，抑制正在经历或表现出疾病、病况或病症的病理学或症状学的个体的该疾病、病况或病症(即，阻止病理学和/或症状学的进一步发展)；和(3)改善疾病，例如，改善正在经历或表现出疾病、病况或病症的病理学或症状学的个体的该疾病、病况或病症(即，逆转病理学和/或症状学)。

[0070] 如本文所用的术语“治疗”或“被治疗”在一些实施方案中是指治疗性治疗，并且在其他实施方案中是指预防性或防治性措施，其中目标是为了预防或减缓(减轻)不希望的生理病况、病症或疾病，或为了获得有益的或期望的临床结果。出于本文所述的目的，有益或期望的临床结果包括但不限于：症状的减轻；病况、病症或疾病的程度减小；病况、病症或疾病的状态稳定(即，没有恶化)；病况、病症或疾病的发作延迟或病况、病症或疾病的进展减慢；病况、病症或疾病状态的改善(amelioration)；以及病况、病症或疾病的缓解(无论部分还是全部)(无论可检测还是不可检测)或增强或改善(improvement)。治疗包括引发具有临床意义的应答而没有过度水平的副作用。治疗还包括与不接受治疗时的预期存活期相比存活期延长。治疗的预防性益处包括预防病况、延缓病况的进展、稳定病况、或降低病况发生的可能性。如本文所用，“治疗”或“被治疗”在一些实施方案中包括预防。

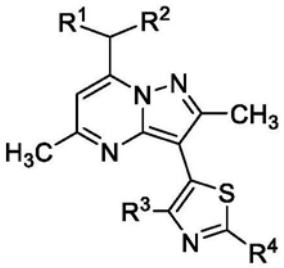
化合物

[0071] 本文公开了CRF1拮抗剂或其药学上可接受的盐，诸如盐酸安他拉明、Pfizer CP 154526、CP 376395盐酸盐、NBI 27914盐酸盐、NBI 35965盐酸盐、NGD 98-2盐酸盐、培沙舍封、R 121919盐酸盐、SN003和SSR125543。

[0072] 在一个方面中，CRF1拮抗剂或其药学上可接受的盐选自：N-丁基-N-乙基-2,5,6-三甲基-7-(2,4,6-三甲基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(盐酸安他拉明)、N-丁基-N-乙基-2,5-二甲基-7-(2,4,6-三甲基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(Pfizer CP154526)、N-(1-乙基丙基)-3,6-二甲基-2-(2,4,6-三甲基苯氧基)-4-嘧啶胺盐酸盐(Pfizer CP376395盐酸盐)、5-氯-N-(环丙甲基)-2-甲基-N-丙基-N’-(2,4,6-三氯苯基)-4,6-嘧啶二胺盐酸盐(NBI27914盐酸盐)、(7S)-6-(环丙甲基)-2-(2,4-二氯苯基)-7-

乙基-7,8-二氢-4-甲基-6H-1,3,6,8a-四氮杂苊烯盐酸盐(NBI35965盐酸盐)、N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]-6-甲基-2-吡嗪盐酸盐(NGD 98-2盐酸盐)、8-(6-甲氧基-2-甲基-3-吡啶基)-2,7-二甲基-N-[(1R)-1-甲基丙基]吡唑并[1,5-a]-1,3,5-三嗪-4-胺(培沙舍封)、3-[6-(二甲基氨基)-4-甲基-3-吡啶基]-2,5-二甲基-N,N-二丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺盐酸盐(R 121919盐酸盐)和N-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-1-[1-(甲氧基甲基)丙基]-6-甲基-1H-1,2,3-三唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(SN003)、(S)-4-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-(2-环丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基)-5-甲基-N-(丙-2-炔-1-基)噻唑-2-胺(SSR125543)。

[0073] 本文公开了式(I)的化合物：

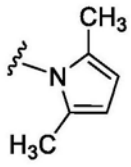
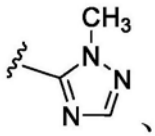
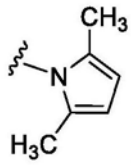
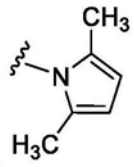
[0074] 

[0075] 式(I)

[0076] 或其药学上可接受的盐,其中

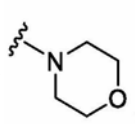
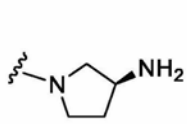
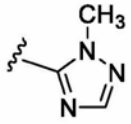
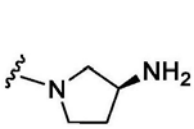
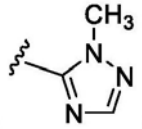
[0077] R^1和R^2独立地是乙基或正丙基；

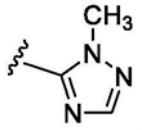
[0078] R^3是氢、Cl、Br、甲基、三氟甲基或甲氧基；

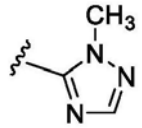
[0079] R^4是氢、Br、R^aR^bN-、甲氧基甲基、正丁基、乙酰胺基、吡啶-4-基、吗啉-4-基、、、、或以及；

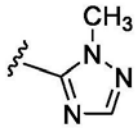
[0080] R^a和R^b独立地是氢、C_1-C_3烷基、$H_2NCH_2CH_2$-、$(CH_3)_3COC(O)NHCH_2CH_2$-或$CH_3CH_2CH_2NHCH_2CH_2$-。

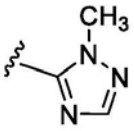
[0081] 在一些实施方案中,R^3是氢、Cl、Br、甲基、或三氟甲基。在一些实施方案中,R^3是氢、Cl、Br、或甲基。在一些实施方案中,R^3是氢、Cl、或Br。在一些实施方案中,R^3是氢。在一些实施方案中,R^3是Cl。在一些实施方案中,R^3是Br。

[0082] 在一些实施方案中,R^4是氢、Br、R^aR^bN-、甲氧基甲基、正丁基、乙酰胺基、吡啶-4-基、吗啉-4-基、、、或。在一些实施方案中,R^4是溴、R^aR^bN-、甲氧基甲基、正丁基、乙酰胺基、吡啶-4-基、吗啉-4-基、、或。在一些实施方案中,R^4是R^aR^bN-、甲氧基甲基、正丁基、乙酰胺基、吡啶-4-基、吗啉-4-基、或

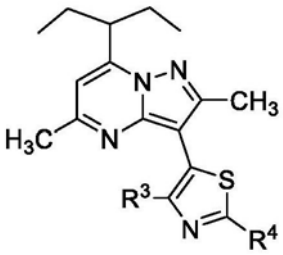

在一些实施方案中，R^4是R^aR^bN-、正丁基、乙酰胺基、吡啶-4-基、吗啉-4-基、或


。在一些实施方案中，R^4是R^aR^bN-、吡啶-4-基、吗啉-4-基、或


。在一些实施方案中，R^4是吗啉-4-基或


。在一些实施方案中，R^4是R^aR^bN-，并且R^a和R^b独立地为C_1-C_3烷基。

[0083] 本文公开了式(II)的化合物：

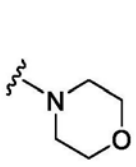


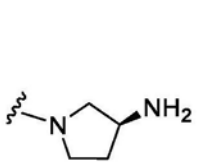
[0084] 式(II)

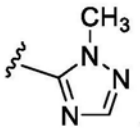
[0085] 或其药学上可接受的盐，其中

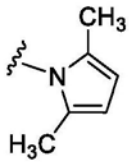
[0086] R^3是H、Cl、Br、甲基、三氟甲基或甲氧基；

[0087] R^4是H、Br、R^aR^bN-、甲氧基甲基、正丁基、乙酰胺基、吡啶-4-基、吗啉-4-基、


、

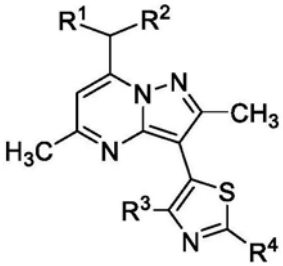

、


、或


；并且

[0088] R^a和R^b独立地为氢、C_1-C_3烷基、$H_2NCH_2CH_2$-、$(CH_3)_3COC(O)NHCH_2CH_2$-、或$CH_3CH_2CH_2NHCH_2CH_2$。

[0089] 本文公开了式(III)的化合物：



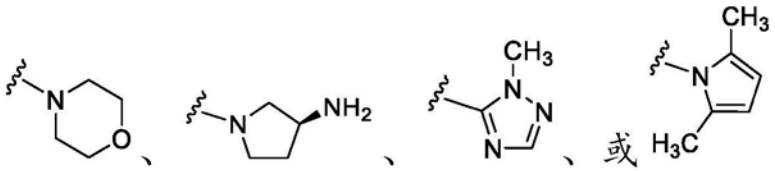
[0090] 式(III)

[0091] 或其药学上可接受的盐，其中

[0092] R^1和R^2是正丙基；

[0093] R^3是H、Cl、Br、甲基、三氟甲基或甲氧基；

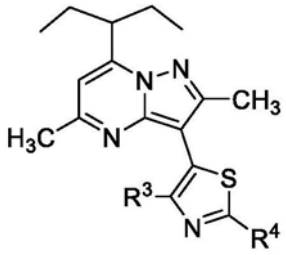
[0094] R^4是H、Br、R^aR^bN-、甲氧基甲基、正丁基、乙酰胺基、吡啶-4-基、吗啉-4-基、



并且；

[0095] R^a和R^b独立地为氢、C_1-C_3烷基、$H_2NCH_2CH_2$-、$(CH_3)_3COC(O)NHCH_2CH_2$-、或$CH_3CH_2CH_2NHCH_2CH_2$。

[0096] 本文公开了式(IV)的化合物：

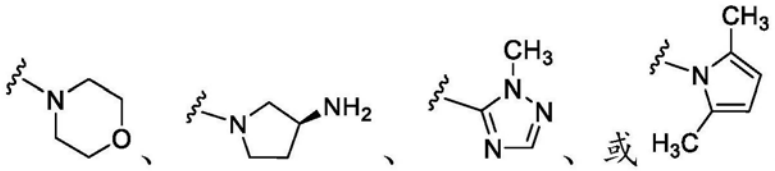


[0097] 式IV

[0098] 或其药学上可接受的盐，其中

[0099] R^3是Cl、Br、甲基、三氟甲基或甲氧基；

[0100] R^4是H、Br、R^aR^bN-、甲氧基甲基、正丁基、乙酰胺基、吡啶-4-基、吗啉-4-基、

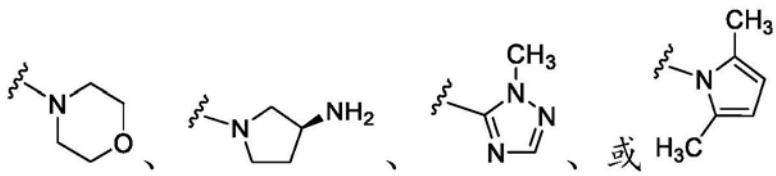


并且；

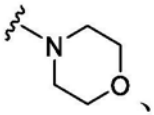
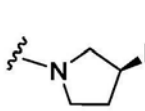
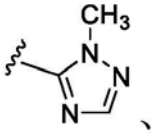
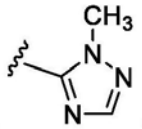
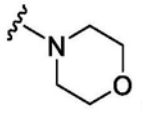
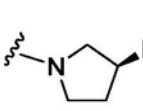
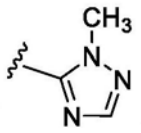
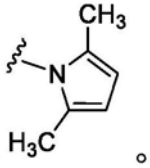
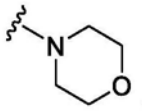
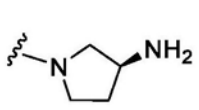
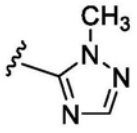
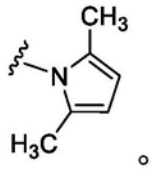
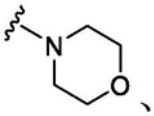
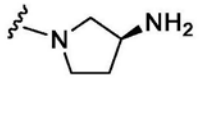
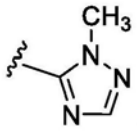
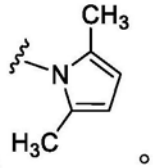
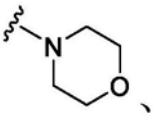
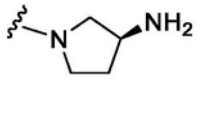
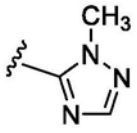
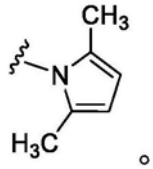
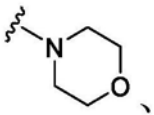
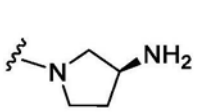
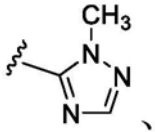
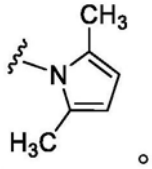
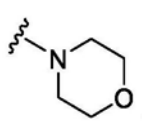
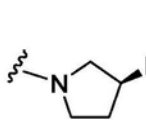
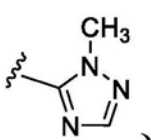
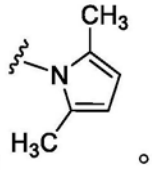
[0101] R^a和R^b独立地为氢、C_1-C_3烷基、$H_2NCH_2CH_2$-、$(CH_3)_3COC(O)NHCH_2CH_2$-、或$CH_3CH_2CH_2NHCH_2CH_2$。

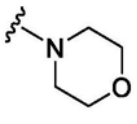
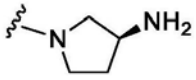
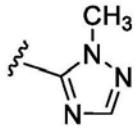
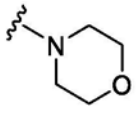
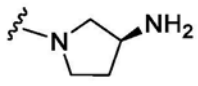
[0102] 对于式(I)、(II)、(III)和(IV)的化合物或药学上可接受的盐，R^3可以是氢、Cl、Br、甲基、三氟甲基、或甲氧基。对于式(I)、(II)、(III)和(IV)的化合物或药学上可接受的盐，R^3可以是Cl、Br、甲基、三氟甲基、或甲氧基。对于式(I)、(II)、(III)和(IV)的化合物或药学上可接受的盐，R^3可以是Cl、Br、甲基、或三氟甲基。对于式(I)、(II)、(III)和(IV)的化合物或药学上可接受的盐，R^3可以是Cl、Br、或甲基。对于式(I)、(II)、(III)和(IV)的化合物或药学上可接受的盐，R^3可以是Cl。对于式(I)、(II)、(III)和(IV)的化合物或药学上可接受的盐，R^3可以是Br。对于式(I)、(II)、(III)和(IV)的化合物或药学上可接受的盐，R^3可以是甲基。

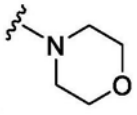
[0103] 对于式(I)、(II)、(III)和(IV)的化合物或药学上可接受的盐，R^4是Br、R^aR^bN-、甲氧基甲基、正丁基、乙酰胺基、吡啶-4-基、吗啉-4-基、



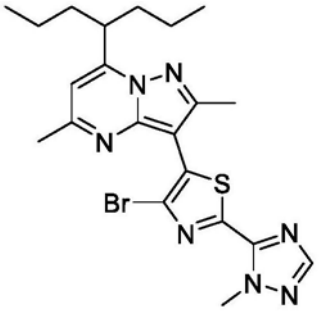
对于式(I)、(II)、(III)和(IV)的化合物或药学上可接受的盐，R^4是Br、甲氧基甲基、正丁基、乙酰胺基、吡啶-4-基、吗啉-

4-基、、、、或。对于式(I)、(II)、(III)和(IV)的化合物或药学上可接受的盐，R^4是Br、正丁基、乙酰胺基、吡啶-4-基、吗啉-4-基、、、、或。对于式(I)、(II)、(III)和(IV)的化合物或药学上可接受的盐，R^4是Br、乙酰胺基、吡啶-4-基、吗啉-4-基、、、、或。对于式(I)、(II)、(III)和(IV)的化合物或药学上可接受的盐，R^4是Br、吡啶-4-基、吗啉-4-基、、、、或。对于式(I)、(II)、(III)和(IV)的化合物或药学上可接受的盐，R^4是吡啶-4-基、吗啉-4-基、、、、或。对于式(I)、(II)、(III)和(IV)的化合物或药学上可接受的盐，R^4是吗啉-4-基、、、、或。对于具有式(I)、(II)、(III)和(IV)的化合物或药学上可接受的盐，R^4是、、、或。对于式(I)、(II)、(III)和(IV)

的化合物或药学上可接受的盐，R^4是、、或。对于式(I)、(II)、(III)和(IV)的化合物或药学上可接受的盐，R^4是或。

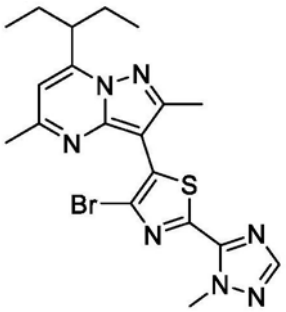
对于式(I)、(II)、(III)和(IV)的化合物或药学上可接受的盐，R^4是。

[0104] 本文公开了3-[4-溴-2-(2-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基]-噻唑-5-基]-2,5-二甲基-7-(1-丙基-丁基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶或其药学上可接受的盐：



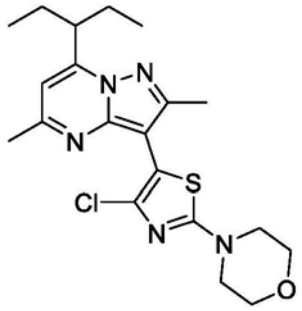
化合物1

[0105] 本文公开了3-(4-溴-2-(2-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-噻唑-5-基)-7-(1-乙基-丙基)-2,5-二甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶或其药学上可接受的盐：



化合物2

[0106] 本文公开了3-(4-氯-2-(吗啉-4-基)噻唑-5-基)-7-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基吡唑并(1,5-a)嘧啶(或者替代地4-(4-氯-5-(2,5-二甲基-7-(戊-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)噻唑-2-基)吗啉)、其药学上可接受的盐：



化合物3。

[0107] 在一些实施方案中，4-(4-氯-5-(2,5-二甲基-7-(戊-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)噻唑-2-基)吗啉被称为化合物3。在一些实施方案中，3-(4-氯-2-(吗啉-4-基)噻唑-5-基)-7-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基吡唑并(1,5-a)嘧啶被称为化合物3。

[0108] 在一个方面中，CRF1拮抗剂或其药学上可接受的盐可以是astressin。astressin通常指减少ACTH和皮质醇合成的非选择性促肾上腺皮质激素释放激素拮抗剂。

药物组合物

[0109] 本文公开了包含本文所述的化合物或药学上可接受的盐的药物组合物。在某些实施方案中，组合物包含如上文所公开的类固醇或其药学上可接受的盐和CRF1拮抗剂或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，类固醇或其药学上可接受的盐是外源性糖皮质激素(GC)或其药学上可接受的盐。

剂型

[0110] 在一些实施方案中，本文所述的药物组合物以单位剂型提供。如本文所用，“单位剂型”是一种含有一定量的本文所述的化合物或药学上可接受的盐的组合物，根据良好的医学实践，该组合物适于以单剂量施用于动物受试者，优选哺乳动物受试者。然而，单剂型或单位剂型的制备并不意味着该剂型每天施用一次或每个疗程施用一次。这种剂型预期每天施用一次、两次、三次或更多次，并且可以在某一时段(例如，从约30分钟至约2-6小时)内作为输注施用，或者作为连续输注施用，并且可以在治疗过程期间施用大于一次，但是不特别排除单次施用。

[0111] 药物组合物以适合待治疗(或预防)的疾病的方式施用。合适的剂量以及合适的施用持续时间和频率将由诸如以下因素确定：患者的状况、患者疾病的类型和严重程度、活性成分的具体形式和施用方法。通常，适当的剂量和治疗方案以足以提供治疗和/或预防益处(例如，改善的临床结果，诸如更频繁的完全或部分缓解、或更长时间的无疾病和/或总体生存、或症状严重程度的减轻)的量提供一种或多种组合物。最佳剂量通常使用实验模型和/或临床试验确定。最佳剂量取决于患者的体质、体重或血容量。

[0112] 在一些实施方案中，本文所述的药物组合物被配制成口服剂型。合适的口服剂型包括例如片剂、丸剂、囊剂或胶囊。在一些实施方案中，药物组合物包含一种或多种附加的药学上可接受的赋形剂。参见例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy(Gennaro，第21版.Mack Pub.Co.,Easton,PA(2005)以获得药学上可接受的赋形剂的列表。

胶囊

[0113] 在一些实施方案中，药物组合物被配制成胶囊。在一些实施方案中，药物组合物被配制成硬凝胶胶囊。在一些实施方案中，药物组合物被配制成软凝胶胶囊。

[0114] 在一些实施方案中，胶囊是使用包括但不限于天然或合成明胶、果胶、酪蛋白、胶原蛋白、蛋白质、改性淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、丙烯酸聚合物、纤维素衍生物或它们的任何组合的材料形成的。在一些实施方案中，胶囊是使用防腐剂、着色剂和遮光剂、调味剂和甜味剂、糖、耐胃性物质(gastroresistant substance)或它们的任何组合形成的。在一些实施方案中，胶囊被包衣。在一些实施方案中，覆盖胶囊的包衣包括但不限于速释包衣、保护性包衣、肠溶或延迟释放包衣、缓释包衣、屏障包衣、密封包衣或它们的组合。在一些实施方案中，本文的胶囊是硬的或软的。在一些实施方案中，胶囊是无缝的。在一些实施方案中，将胶囊打破，使得微粒被洒在软食物上并且不经咀嚼就被吞咽。在一些实施方案中，胶囊的形状和大小也不同。胶囊形状的示例包括但不限于圆形、椭圆形、管状、长方形、扭断形(twist off)或非标准形状。胶囊的大小可以根据微粒的体积而变化。在一些实施方案中，胶囊的大小是基于微粒和粉末的体积进行调节的。硬或软明胶胶囊可以根据常规方法制造成包括标准胶囊形状的单体单元。通常可以提供例如大小为3量滴(minims)至22量滴(1量滴等于0.0616ml)并且形状为椭圆形、长方形或其他形状的单体软明胶胶囊。明胶胶囊也可以根据常规方法制造，例如制造成密封或未密封的两件式硬明胶胶囊，通常为标准形状和各种标准大小，所述标准大小通常指定为(000)、(00)、(0)、(1)、(2)、(3)、(4)和(5)。最大的数字对应最小的大小。在一些实施方案中，本文所述的药物组合物(例如，胶囊)作为整体被吞咽。

[0115] 在一些实施方案中，胶囊包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中，胶囊不含附加赋形剂。

[0116] 在一些实施方案中，胶囊是为不溶性药物开发、制造和商业化的。在一些实施方案中，如果在水中的溶解度小于0.002mg/mL，则药物是不可溶的。在一些实施方案中，胶囊具有高达200mg的剂量强度。在一些实施方案中，胶囊中的药物使用USP设备I在溶解介质中立即释放。在一些实施方案中，胶囊中的药物使用USP设备II在溶解介质中立即释放。

片剂

[0117] 使用诸如高剪切湿法造粒的标准技术可能难以配制难溶性药物。难溶性药物的最佳递送可能需要复杂的技术，诸如固体溶液无定形分散体(热熔挤出或喷雾干燥)、纳米制剂或基于脂质的制剂。疏水性药物根据USP标准可能被认为难溶性的，并且已知难以用水和其他赋形剂造粒。这可能是因为用于速释制剂的大多数已知赋形剂是水溶性或水溶胀性的。制作具有高剂量的难溶性药物的片剂可能需要高浓度的药物。然而，随着药物浓度增加到高于一定水平，颗粒的形成可能变得越来越困难。此外，在一定的药物负荷下，这可能变得不可能。

[0118] 在一些实施方案中，药物组合物被配制成片剂。

[0119] 在一些实施方案中，片剂是通过压制、模塑或挤出制成，任选地含有一种或多种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中，通过将本文所述的化合物或药学上可接受的盐压制成自由流动形式，任选地与药学上可接受的赋形剂混合，来制备压制片剂。在一些实施方案中，模塑片剂是通过将用惰性液体稀释剂润湿的本文所述的粉末状化合物或药学上可接受的盐的混合物模塑而制成的。在一些实施方案中，片剂通过热熔挤出制备。在一些实施方案中，挤出片剂是通过在受控条件下迫使包含本文所述化合物或药学上可接受的盐的混合物通过孔口或模具而制成的。在一些实施方案中，片剂被包衣或刻痕。在一些实施方案中，片剂被配制成提供本文所述的化合物或药学上可接受的盐的缓释或控释。在一些实施

方案中，片剂是针对不溶性药物开发、制造和商业化的。在一些实施方案中，如果在水中的溶解度小于0.002mg/mL，则药物是不可溶的。在一些实施方案中，片剂的剂量强度高达200mg。在一些实施方案中，片剂中的药物使用USP设备I在溶解介质中立即释放。在一些实施方案中，片剂中的药物使用USP设备II在溶解介质中立即释放。

[0120] 在一些实施方案中，片剂大小小于约1000mg、小于约800mg、小于约600mg、小于约400mg或小于约200mg。在一些实施方案中，片剂的剂量强度大于约50mg、大于约100mg、大于约150mg、大于约200mg、或大于约250mg。在一些实施方案中，对于大于约50mg的剂量强度，片剂大小小于约1000mg。在一些实施方案中，对于大于约100mg的剂量强度，片剂大小小于800mg。在一些实施方案中，对于大于约150mg的剂量强度，片剂大小小于600mg。在一些实施方案中，对于大于约200mg的剂量强度，片剂大小小于400mg。在一些实施方案中，对于200mg的剂量强度，片剂大小小于400mg。

[0121] 在一些实施方案中，大于约20％的片剂溶解在常规溶解介质中。在一些实施方案中，大于约40％的片剂溶解在常规溶解介质中。在一些实施方案中，大于约50％的片剂溶解在常规溶解介质中。在一些实施方案中，大于约60％的片剂溶解在常规溶解介质中。在一些实施方案中，大于约70％的片剂溶解在常规溶解介质中。在一些实施方案中，大于约80％的片剂溶解在常规溶解介质中。在一些实施方案中，大于约20％的片剂在短于24小时内溶解在常规溶解介质中。在一些实施方案中，大于约20％的片剂在短于12小时内溶解在常规溶解介质中。在一些实施方案中，大于约20％的片剂在短于6小时内溶解在常规溶解介质中。在一些实施方案中，大于约20％的片剂在短于3小时内溶解在常规溶解介质中。在一些实施方案中，大于约20％的片剂在短于2小时内溶解在常规溶解介质中。在一些实施方案中，大于约20％的片剂在短于60分钟内溶解在常规溶解介质中。在一些实施方案中，大于约40％的片剂在短于60分钟内溶解在常规溶解介质中。在一些实施方案中，大于约50％的片剂在短于60分钟内溶解在常规溶解介质中。在一些实施方案中，大于约60％的片剂在短于60分钟内溶解在常规溶解介质中。在一些实施方案中，大于约70％的片剂在短于60分钟内溶解在常规溶解介质中。在一些实施方案中，大于约80％的片剂在短于60分钟内溶解在常规溶解介质中。在一些实施方案中，大于70％的片剂在60分钟内溶解在常规溶解介质中。

[0122] 在一些实施方案中，片剂以商业规模生产。

[0123] 在一些实施方案中，片剂包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0124] 在一些实施方案中，片剂用包衣材料(例如，密封剂)包衣。在一些实施方案中，包衣材料是水溶性的。在一些实施方案中，包衣材料包含聚合物、增塑剂、颜料或它们的任何组合。在一些实施方案中，包衣材料是膜包衣的形式，所述膜包衣为例如光泽膜、非pH依赖性膜包衣、含水膜包衣、干粉膜包衣(例如，完全干粉膜包衣)或它们的任何组合。在一些实施方案中，包衣材料是高粘性的。在一些实施方案中，包衣材料提供低水平的水渗透。在一些实施方案中，包衣材料提供氧气屏障保护。在一些实施方案中，包衣材料允许立即崩解以快速释放本文所述的化合物或药学上可接受的盐。在一些实施方案中，包衣材料是经着色的、透明的或白色的。在一些实施方案中，包衣是肠溶包衣。示例性的包衣材料包括但不限于聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、丙烯酸酯-甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸酯-甲基丙烯酸共聚物、醋酸邻苯二甲酸纤维素、醋酸琥珀酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙甲纤维素、醋酸琥珀酸羟丙甲纤维素、聚乙烯基醋酸邻苯二甲酸酯、虫胶、醋酸偏苯三酸纤维素、海藻酸钠、玉米醇

溶蛋白和它们的任何组合。

药学上可接受的赋形剂

[0125] 在一些实施方案中，药物组合物包含药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中，组合物不含药学上可接受的赋形剂。本文所用的术语“药学上可接受的赋形剂”是指一种或多种适用于施用于哺乳动物的相容固体或包封物质。如本文所用，术语“相容的”是指组合物的组分能够与主题化合物以及相互之间以一种没有相互作用的方式混合，这将显著降低组合物在普通使用情况下的药物功效。在一些实施方案中，药学上可接受的赋形剂具有足够高的纯度和足够低的毒性，以使它们适于优选施用于被治疗的动物，优选哺乳动物。

[0126] 可用作药学上可接受的赋形剂的物质的一些示例包括：

■氨基酸，诸如丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸和缬氨酸。在一些实施方案中，氨基酸是精氨酸。在一些实施方案中，氨基酸是L-精氨酸。

■单糖，诸如葡萄糖(右旋糖)、阿拉伯糖、甘露醇、果糖(左旋糖)和半乳糖。

■纤维素及其衍生物，诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和甲基纤维素。

■固体润滑剂，诸如滑石、硬脂酸、硬脂酸镁和硬脂基富马酸钠。

■多元醇，诸如丙二醇、甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇。

■乳化剂，诸如聚山梨醇酯。

■润湿剂，诸如十二烷基硫酸钠、Tween®、司盘、烷基硫酸盐和烷基乙氧基硫酸盐。

■稀释剂，诸如碳酸钙、微晶纤维素、磷酸钙、淀粉、预胶化淀粉、碳酸钠、甘露醇和乳糖。

■粘合剂，诸如淀粉(玉米淀粉和土豆淀粉)、明胶、蔗糖、羟丙基纤维素(HPC)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和羟丙甲纤维素(HPMC)。

■崩解剂，诸如淀粉和藻酸。

■超级崩解剂，诸如艾迪速(ac-di-sol)、交联羧甲基纤维素钠、羟乙酸淀粉钠和交联聚维酮。

■助流剂，诸如二氧化硅。

■着色剂，诸如FD&C染料。

■甜味剂和调味剂，诸如阿斯巴甜、糖精、薄荷醇、薄荷和水果香精。■防腐剂，诸如苯扎氯铵、PHMB、氯丁醇、硫柳汞、苯基汞、醋酸盐、硝酸苯基汞、对羟基苯甲酸酯和苯甲酸钠。

■张力调节剂，诸如氯化钠、氯化钾、甘露醇和甘油。

■抗氧化剂，诸如亚硫酸氢钠、丙酮合亚硫酸氢钠、甲醛钠、次硫酸盐、硫脲和EDTA。

■pH调节剂，诸如NaOH、碳酸钠、乙酸钠、HCl和柠檬酸。

■抗冻剂，诸如磷酸钠或磷酸钾、柠檬酸、酒石酸、明胶，以及碳水化合物，诸如葡萄糖、甘露醇和葡聚糖。

■阳离子表面活性剂，诸如溴化十六烷基三甲铵、苯扎氯铵和氯化十六烷基吡啶。

■阴离子表面活性剂，诸如烷基硫酸盐、乙氧基化烷基硫酸盐、皂、羧酸盐、硫酸盐和磺酸盐。

■非离子表面活性剂，诸如聚氧乙烯衍生物、聚氧丙烯衍生物、多元醇衍生物、多元醇酯、聚氧乙烯酯、泊洛沙姆、乙二醇酯(glyol ester)、甘油酯、脱水山梨醇衍生物、聚乙二醇(PEG-40、PEG-50、PEG-55)和脂肪醇的醚。

■有机材料，诸如碳水化合物和改性碳水化合物、乳糖、α-乳糖一水合物、经喷雾干燥的乳糖和无水乳糖、淀粉和预糊化淀粉、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素、粉状纤维素和微晶纤维素。

■无机材料，诸如磷酸钙(无水磷酸氢钙、磷酸氢钙和磷酸钙)。■共处理稀释剂。

■表面活性剂，诸如十二烷基硫酸钠。

■压缩助剂。

■抗粘剂，诸如二氧化硅和滑石

量

[0127] 在一些实施方案中，片剂或胶囊形式的药物组合物包含介于约1mg与约500mg之间的本文所述的化合物或药学上可接受的盐。在一些实施方案中，片剂或胶囊形式的药物组合物包含介于约1mg与约400mg之间的本文所述的化合物或药学上可接受的盐。在一些实施方案中，片剂或胶囊形式的药物组合物包含介于约1mg与约300mg之间的本文所述的化合物或药学上可接受的盐。在一些实施方案中，片剂或胶囊形式的药物组合物包含介于约1mg与约200mg之间的本文所述的化合物或药学上可接受的盐。在一些实施方案中，片剂或胶囊形式的药物组合物包含介于约1mg与约100mg之间的本文所述的化合物或药学上可接受的盐。在一些实施方案中，片剂或胶囊形式的药物组合物包含介于约1mg与约90mg之间的本文所述的化合物或药学上可接受的盐。在一些实施方案中，片剂或胶囊形式的药物组合物包含介于约1mg与约80mg之间的本文所述的化合物或药学上可接受的盐。在一些实施方案中，片剂或胶囊形式的药物组合物包含介于约1mg与约70mg之间的本文所述的化合物或药学上可接受的盐。在一些实施方案中，片剂或胶囊形式的药物组合物包含介于约1mg与约60mg之间的本文所述的化合物或药学上可接受的盐。在一些实施方案中，片剂或胶囊形式的药物组合物包含介于约1mg与约50mg之间的本文所述的化合物或药学上可接受的盐。在一些实施方案中，片剂或胶囊形式的药物组合物包含介于约1mg与约40mg之间的本文所述的化合物或药学上可接受的盐。在一些实施方案中，片剂或胶囊形式的药物组合物包含介于约1mg与约30mg之间的本文所述的化合物或药学上可接受的盐。在一些实施方案中，片剂或胶囊形式的药物组合物包含介于约1mg与约20mg之间的本文所述的化合物或药学上可接受的盐。在一些实施方案中，片剂或胶囊形式的药物组合物包含介于约1mg与约10mg之间的本文所述的化合物或药学上可接受的盐。

[0128] 在一些实施方案中，片剂或胶囊形式的药物组合物包含介于约10mg与约500mg之间的本文所述的化合物或药学上可接受的盐。在一些实施方案中，片剂或胶囊形式的药物组合物包含介于约10mg与约400mg之间的本文所述的化合物或药学上可接受的盐。在一些实施方案中，片剂或胶囊形式的药物组合物包含介于约10mg与约300mg之间的本文所述的化合物或药学上可接受的盐。在一些实施方案中，片剂或胶囊形式的药物组合物包含介于约10mg与约200mg之间的本文所述的化合物或药学上可接受的盐。在一些实施方案中，片剂

或胶囊形式的药物组合物包含介于约10mg与约100mg之间的本文所述的化合物或药学上可接受的盐。在一些实施方案中，片剂或胶囊形式的药物组合物包含介于约10mg与约90mg之间的本文所述的化合物或药学上可接受的盐。在一些实施方案中，片剂或胶囊形式的药物组合物包含介于约10mg与约80mg之间的本文所述的化合物或药学上可接受的盐。在一些实施方案中，片剂或胶囊形式的药物组合物包含介于约10mg与约70mg之间的本文所述的化合物或药学上可接受的盐。在一些实施方案中，片剂或胶囊形式的药物组合物包含介于约10mg与约60mg之间的本文所述的化合物或药学上可接受的盐。在一些实施方案中，片剂或胶囊形式的药物组合物包含介于约10mg与约50mg之间的本文所述的化合物或药学上可接受的盐。在一些实施方案中，片剂或胶囊形式的药物组合物包含介于约10mg与约40mg之间的本文所述的化合物或药学上可接受的盐。在一些实施方案中，片剂或胶囊形式的药物组合物包含介于约10mg与约30mg之间的本文所述的化合物或药学上可接受的盐。在一些实施方案中，片剂或胶囊形式的药物组合物包含介于约10mg与约20mg之间的本文所述的化合物或药学上可接受的盐。

粒径

[0129] 在一些实施方案中，片剂或胶囊形式的药物组合物包含微粒形式的本文所述的化合物或药学上可接受的盐。在一些实施方案中，微粒的平均粒径为约1μm至约100μm。在一些实施方案中，微粒的平均粒径为约1μm至约50μm。在一些实施方案中，微粒的平均粒径为约1μm至约30μm。在一些实施方案中，微粒的平均粒径为约1μm至约20μm。在一些实施方案中，微粒的平均粒径为约5μm至约15μm。在一些实施方案中，微粒的平均粒径为约1μm至约10μm。在一些实施方案中，微粒的平均粒径为约3μm至约10μm。在一些实施方案中，微粒的平均粒径为约4μm至约9μm。

治疗方法

[0130] 本文公开了治疗有需要的受试者的先天性肾上腺增生症(CAH)的方法，所述方法包括施用本文所述的化合物或药学上可接受的盐。在一些实施方案中，本文所述的方法导致激素水平降低。此类激素包括脱氧皮质酮、11-脱氧皮质醇、皮质醇、皮质酮、醛固酮、孕烯醇酮、17α-羟基孕烯醇酮、孕酮、17-OHP、脱氢表雄酮、雄烯二醇、A4、睾酮、二氢睾酮、雌酮、雌二醇、雌三醇和ACTH。在一些实施方案中，本文所述的方法导致17-OHP水平降低。在一些实施方案中，本文所述的方法导致A4水平降低。在一些实施方案中，本文所述的方法导致ACTH(也称为促肾上腺皮质激素)水平降低。

[0131] 此外，在一些实施方案中，本文所述的方法导致维持17-OHP、A4和/或ACTH水平的降低。在一些实施方案中，17-OHP、A4和/或ACTH水平的降低可以持续至少24小时、36小时、48小时、60小时、72小时、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、13周、14周、15周、16周、17周、18周、19周、20周、21周、22周、23周、24周、25周、26周、27周、28周、29周、30周、31周、32周、33周、34周、35周、36周、37周、38周、39周、40周、41周、42周、43周、44周、45周、46周、47周、48周、49周、50周、51周、52周、2年、5年、10年、15年、20年、25年、30年、35年、40年、45年、50年、55年、60年、65年、70年、75年、80年、85年、90年、95年、或100年。

[0132] 此外，本公开提供了用于治疗先天性肾上腺增生症(CAH)患者的不同患者亚型方案。在一个方面中，本公开提供了一种治疗先天性肾上腺增生症(CAH)的方法，所述方法包

括在24小时的时段内向受试者,即CAH患者/个体施用有效量的类固醇或其药学上可接受的盐和促肾上腺皮质激素释放因子1型(CRF1)拮抗剂或其药学上可接受的盐,其中所述类固醇的有效量取决于在CAH治疗开始时,通常在上午测量的受试者的类固醇激素(诸如ACTH、A4、17-OHP或它们的任何组合)的水平。在实施本文所公开的治疗方法之前,可以对CAH患者进行评估,以确定患者的血浆类固醇激素水平。

[0133] 通常,受试者中的ACTH水平或A4水平的正常范围、正常实验室参考范围或参考范围可能很广,并取决于许多不同的因素。例如,ACTH、17-OHP或A4在受试者中以每日节律突发分泌。与一天中的下午2点、4点或午夜收集的血浆样本相比,早晨8点收集的血浆样本可能显示出受试者中不同范围的ACTH或A4水平。此外,ACTH或A4水平的正常范围取决于诸如实验室设置的因素。实验室设置可包括用于检测ACTH或A4水平的不同类型的测定、实验室中利用的设备、实验室中执行测定的人员,以及测定期间使用的不同批次的试剂。不同年龄的受试者也可能提供不同的ACTH或A4水平的正常范围。此外,受试者的ACTH或A4水平的正常范围可能取决于受试者的性别。例如,但并不意味着限制,在上午,通常在上午10点之前评定的男性受试者的ACTH水平的正常范围可为7pg/mL至63.3pg/mL,并且也在上午,通常在上午10点之前评定的A4水平,对于18岁至30岁的男性可为50ng/dL至220ng/dL,对于31岁至50岁的男性可为40ng/dL至190ng/dL,并且对于51岁至60岁的男性可为50ng/dL至220ng/dL。此外,女性受试者的ACTH水平或A4水平的正常范围可能取决于该女性受试者的更年期。例如,但并不意味着限制,如在上午,通常在上午10点之前评定的,绝经期前女性受试者的ACTH水平的正常范围可为7pg/mL至63pg/mL,并且A4水平对于处于卵泡中期的女性可为51ng/dL至213ng/dL,对于处于激素高峰期(surge stage)的女性可为73ng/dL至230ng/dL,并且对于处于黄体中期的女性可为73至184。绝经期后女性受试者的ACTH水平的正常范围可为7pg/mL至63.3pg/mL,并且A4水平可为20ng/dL至75ng/dL。ACTH和A4的PM评定的正常范围尚未确定。

[0134] 在一些实施方案中,当受试者的水平分别低于ACTH和A4水平的正常范围或正常实验室参考范围的上限的两(2)倍时,与施用于没有接受CRF1拮抗剂(即,本文所公开的化合物)或其药学上可接受的盐的CAH患者的有效量的类固醇或其药学上可接受的盐的剂量相比,有效量的类固醇或其药学上可接受的盐的总每日GC剂量(通常以5mg氢化可的松当量完成)的百分比下降。在一些实施方案中,受试者的水平低于ACTH或A4水平的正常范围的上限的2倍。在一些实施方案中,受试者的水平低于ACTH或A4水平的正常范围的上限的1.75倍。在一些实施方案中,受试者的水平低于ACTH或A4水平的正常范围的上限的1.5倍。在一些实施方案中,受试者的水平低于ACTH或A4水平的正常范围的上限的1.25倍。在一些实施方案中,受试者的水平低于ACTH或A4水平的正常范围的上限的1.0倍。

[0135] 在某些实施方案中,只要ACTH和A4两者的水平分别低于ACTH和A4的正常参考范围的上限的2倍,类固醇或其药学上可接受的盐的剂量就会减少。例如,可以测量CAH患者的生物样本,以显示患者的ACTH水平低于ACTH的正常范围的上限的1.75倍,并且A4水平低于A4的正常范围的上限的1.25倍。此外,可以测量CAH患者的生物样本,以显示患者的ACTH水平低于ACTH的正常范围的上限的1.25倍,并且A4水平低于A4的正常范围的上限的1.5倍。此外,可以测量CAH患者的生物样本,以显示患者的ACTH水平低于ACTH的正常范围的上限的1.5倍,并且A4水平低于A4的正常范围的上限的1.5倍。此外,可以测量CAH患者的生物样本,

以显示患者的ACTH水平低于ACTH的正常范围的上限的1.25倍，并且A4水平低于A4的正常范围的上限的1.25倍。可以利用与施用于未接受CRF1拮抗剂(即，本文所公开的化合物)或其药学上可接受的盐的CAH患者的类固醇或其药学上可接受的盐的量相比，类固醇或其药学上可接受的盐的量减少的治疗方案。可以以5mg氢化可的松当量、4mg氢化可的松当量、3mg氢化可的松当量、2mg氢化可的松当量、1mg氢化可的松当量或0.5mg氢化可的松当量进行每日GC剂量的减少。

[0136] 在一些实施方案中，当受试者的水平分别低于ACTH和17-OHP水平的正常范围或正常实验室参考范围的上限的两(2)倍时，与施用于没有接受CRF1拮抗剂(即，本文所公开的化合物)或其药学上可接受的盐的CAH患者的有效量的类固醇或其药学上可接受的盐的剂量相比，有效量的类固醇或其药学上可接受的盐的总每日GC剂量(通常以5mg氢化可的松当量完成)的百分比下降。在一些实施方案中，受试者的水平低于ACTH或17-OHP水平的正常范围的上限的2倍。在一些实施方案中，受试者的水平低于ACTH或17-OHP水平的正常范围的上限的1.75倍。在一些实施方案中，受试者的水平低于ACTH或17-OHP水平的正常范围的上限的1.5倍。在一些实施方案中，受试者的水平低于ACTH或17-OHP水平的正常范围的上限的1.25倍。在一些实施方案中，受试者的水平低于ACTH或17-OHP水平的正常范围的上限的1.0倍。只要ACTH和17-OHP两者的水平分别低于ACTH和17-OHP的正常参考范围的上限的2倍，类固醇或其药学上可接受的盐的剂量就会减少。例如，可以测量CAH患者的生物样本，以显示患者的ACTH水平低于ACTH的正常范围的上限的1.5倍，并且17-OHP水平低于17-OHP的正常范围的上限的1.75倍。此外，可以测量CAH患者的生物样本，以显示患者的ACTH水平低于ACTH的正常范围的上限的1倍，并且17-OHP水平低于17-OHP的正常范围的上限的1.25倍。可以利用与施用于未接受CRF1拮抗剂(即，本文所公开的化合物)或其药学上可接受的盐的CAH患者的类固醇或其药学上可接受的盐的量相比，类固醇或其药学上可接受的盐的量减少的治疗方案。

[0137] 在一些实施方案中，当受试者的水平分别低于A4和17-OHP水平的正常范围或正常实验室参考范围的上限的两(2)倍时，与施用于没有接受CRF1拮抗剂(即，本文所公开的化合物)或其药学上可接受的盐的CAH患者的有效量的类固醇或其药学上可接受的盐的剂量相比，有效量的类固醇或其药学上可接受的盐的总每日GC剂量(通常以5mg氢化可的松当量完成)的百分比下降。在一些实施方案中，受试者的水平低于A4或17-OHP水平的正常范围的上限的2倍。在一些实施方案中，受试者的水平低于A4或17-OHP水平的正常范围的上限的1.75倍。在一些实施方案中，受试者的水平低于A4或17-OHP水平的正常范围的上限的1.5倍。在一些实施方案中，受试者的水平低于A4或17-OHP水平的正常范围的上限的1.25倍。在一些实施方案中，受试者的水平低于A4或17-OHP水平的正常范围的上限的1.0倍。只要A4和17-OHP两者的水平分别低于A4和17-OHP的正常参考范围的上限的2倍，类固醇或其药学上可接受的盐的剂量就会减少。例如，可以测量CAH患者的生物样本，以显示患者的A4水平低于A4的正常范围的上限的1倍，并且17-OHP水平低于17-OHP的正常范围的上限的1.75倍。此外，可以测量CAH患者的生物样本，以显示患者的A4水平低于A4的正常范围的上限的1.5倍，并且17-OHP水平低于17-OHP的正常范围的上限的1.25倍。可以利用与施用于未接受CRF1拮抗剂(即，本文所公开的化合物)或其药学上可接受的盐的CAH患者的类固醇或其药学上可接受的盐的量相比，类固醇或其药学上可接受的盐的量减少的治疗方案。

[0138] 当未施用CRF1拮抗剂时，CAH患者的治疗需要通过以通常远高于用于患有其他疾病(诸如爱迪生氏病)的患者中的皮质醇替代的正常生理剂量的剂量施用外源性糖皮质激素(GC)来替代皮质醇缺乏症并使过量的雄激素产生正常化，所述过量的雄激素产生是CAH中的酶缺乏症的后遗症。使类固醇暴露水平从超生理降低到生理水平可能有益于CAH患者。在一些实施方案中，当未施用CRF1拮抗剂时，向CAH患者施用约10mg至约80mg剂量的GC。在一些实施方案中，每天向CAH患者施用一次、两次、三次或四次剂量的GC。

[0139] 例如，但并不意味着限制，当未施用CRF1拮抗剂时，可向CAH患者施用约80mg剂量的GC。如果在通过诸如年龄、性别、绝经状态、实验室设置的因素控制后，该CAH患者的ACTH水平和A4水平分别低于ACTH水平和A4水平的正常范围的上限的2倍、1.5倍或1.25倍，则当与CRF1拮抗剂(即，本文所公开的化合物)一起施用时，80mg剂量的GC可以以5mg氢化可的松当量的增量减少。在一些实施方案中，向受试者施用剂量为约10mg至约200mg总日剂量的1型促肾上腺皮质激素释放因子(CRF1)拮抗剂或其药学上可接受的盐。当化合物一起施用时，CAH患者可能在治疗方案期间接受75mg剂量的GC。在某一时段后，当CAH患者的ACTH水平和A4水平保持分别低于ACTH和A4水平的正常范围的上限的2倍、1.5倍或1.25倍时，当与CRF1拮抗剂一起施用时，75mg剂量的GC可以以5mg的增量进一步减少至70mg。当与CRF1拮抗剂一起施用时，GC的剂量可以在24小时的时段内以5mg氢化可的松当量的增量持续减少，直到受试者的ACTH或A4水平不低于ACTH或A4水平的正常范围的上限的2倍、1.5倍或1.25倍。

[0140] 此外，如果在通过诸如年龄、性别、绝经状态、实验室设置的因素控制后，这种CAH患者的ACTH水平低于ACTH水平的正常范围的上限的1.75倍，并且A4水平低于A4水平的正常范围的上限的1.5倍，则当与CRF1拮抗剂(即，本文所公开的化合物)一起施用时，80mg剂量的GC可以以5mg的增量减少。如果在通过诸如年龄、性别、绝经状态、实验室设置的因素控制后，这种CAH患者的ACTH水平低于ACTH水平的正常范围的上限的1.5倍，并且A4水平低于A4水平的正常范围的上限的1.75倍，则当与CRF1拮抗剂(即，本文所公开的化合物)一起施用时，80mg剂量的GC可以以5mg的增量减少。如果在通过诸如年龄、性别、绝经状态、实验室设置的因素控制后，这种CAH患者的ACTH水平低于ACTH水平的正常范围的上限的1.25倍，并且A4水平低于A4水平的正常范围的上限的1.25倍，则当与CRF1拮抗剂(即，本文所公开的化合物)一起施用时，80mg剂量的GC可以以5mg的增量减少。在一些实施方案中，如果在通过诸如年龄、性别、绝经状态、实验室设置的因素控制后，这种CAH患者的ACTH水平低于ACTH水平的正常范围的上限的1.0倍，并且A4水平低于A4水平的正常范围的上限的1.0倍，则当与CRF1拮抗剂(即，本文所公开的化合物)一起施用时，80mg剂量的GC可以以5mg的增量减少。

[0141] 在一些实施方案中，受试者将被治疗达约1周至约40周的时段。在一些实施方案中，受试者将被治疗达约2周至约39周的时段。在一些实施方案中，受试者将被治疗达约3周至约38周的时段。在一些实施方案中，受试者将被治疗达约4周至约36周的时段。在一些实施方案中，如果受试者已经被治疗达本文所述的某一时间段并且所具有的A4和ACTH水平低于正常实验室参考范围的下限，则受试者可以继续减少类固醇，直到受试者的激素水平始终维持在A4和ACTH的正常范围内。

[0142] 此外，在一些实施方案中，当受试者的水平大于ACTH或A4水平的正常范围或正常实验室参考范围的上限时，与施用于没有接受CRF1拮抗剂(即，本文所公开的化合物)或其药学上可接受的盐的CAH患者的有效量的类固醇或其药学上可接受的盐的剂量相比，有效

量的类固醇或其药学上可接受的盐的总每日剂量没有下降。在一些实施方案中，受试者的水平大于ACTH或A4水平的正常范围的上限的2倍。当一些受试者的水平大于ACTH和A4水平的正常范围的上限的4倍时，所述受试者可能进一步被归类为具有严重的控制问题。此外，当一些受试者的水平大于ACTH水平的正常范围的上限的2倍但低于A4水平的正常范围的上限的4倍时，所述受试者可能进一步被归类为具有中度控制问题。在一些实施方案中，受试者的水平大于ACTH或A4水平的正常范围的上限的1.75倍。在一些实施方案中，受试者的水平大于ACTH或A4水平的正常范围的上限的1.5倍。在一些实施方案中，受试者的水平大于ACTH或A4水平的正常范围的上限的1.25倍。在一些实施方案中，受试者的水平大于ACTH或A4水平的正常范围的上限的1.0倍。

[0143] 此外，在一些实施方案中，当受试者的ACTH水平大于ACTH水平的正常范围或正常实验室参考范围的上限并且A4水平大于A4的正常范围或正常实验室参考范围的上限时，与施用于没有接受CRF1拮抗剂(即，本文所公开的化合物)或其药学上可接受的盐的CAH患者的有效量的类固醇或其药学上可接受的盐的剂量相比，有效量的类固醇或其药学上可接受的盐的总日剂量没有减少。在一些实施方案中，受试者的ACTH水平大于ACTH的正常范围的上限的1.75倍，并且A4水平大于A4的正常范围的上限的1.5倍。在一些实施方案中，受试者的ACTH水平大于ACTH的正常范围的上限的1.5倍，并且A4水平大于A4的正常范围的上限的1.25倍。在一些实施方案中，受试者的ACTH水平大于ACTH的正常范围的上限的1.25倍，并且A4水平大于A4的正常范围的上限的1倍。在一些实施方案中，受试者的ACTH水平大于ACTH的正常范围的上限的1倍，并且A4水平大于A4的正常范围的上限的1.25倍。在一些实施方案中，受试者的ACTH水平大于ACTH的正常范围的上限的1.25倍，并且A4水平大于A4的正常范围的上限的1.5倍。在一些实施方案中，受试者的ACTH水平大于ACTH的正常范围的上限的1.5倍，并且A4水平大于A4的正常范围的上限的1.75倍。

[0144] 在一些实施方案中，当未施用CRF1拮抗剂时，向CAH患者施用约10mg至约80mg剂量的GC。在一些实施方案中，每天向CAH施用一次、两次、三次或四次剂量的GC。在一些实施方案中，向受试者施用剂量为约10mg至约200mg总日剂量的1型促肾上腺皮质激素释放因子(CRF1)拮抗剂或其药学上可接受的盐。例如，但并不意味着限制，当未施用CRF1拮抗剂时，向CAH患者施用约80mg剂量的GC。如果在通过诸如年龄、性别、绝经状态、实验室设置的因素控制后，该CAH患者的ACTH水平或A4水平大于ACTH水平或A4水平的正常范围的上限，则当与CRF1拮抗剂(即，本文所公开的化合物)一起施用时，可维持80mg剂量的GC。此外，如果在通过诸如年龄、性别、绝经状态、实验室设置的因素控制后，该CAH患者的ACTH水平和A4水平分别大于ACTH水平和A4水平的正常范围的上限，则当与CRF1拮抗剂(即，本文所公开的化合物)一起施用时，可以维持80mg剂量的GC。

[0145] 在施用维持剂量的GC以及CRF1拮抗剂的治疗期间，监测CAH患者的ACTH和A4水平。在一些实施方案中，一旦CAH患者的ACTH和A4水平变成分别低于ACTH和A4水平的正常范围的上限的2倍，当与CRF1拮抗剂一起施用时，施用至CAH患者的GC的剂量就可以以5mg氢化可的松当量的增量减少。在一些实施方案中，一旦CAH患者的ACTH和A4水平变成分别低于ACTH和A4水平的正常范围的上限的1.75倍，当与CRF1拮抗剂一起施用时，施用至CAH患者的GC的剂量就可以以5mg氢化可的松当量的增量减少。在一些实施方案中，一旦CAH患者的ACTH和A4水平变成分别低于ACTH和A4水平的正常范围的上限的1.5倍，当与CRF1拮抗剂一起施用

时，施用至CAH患者的GC的剂量就可以以5mg氢化可的松当量的增量减少。在一些实施方案中，一旦CAH患者的ACTH和A4水平变成分别低于ACTH和A4水平正常范围的上限的1.25倍，当与CRF1拮抗剂一起施用时，施用至CAH患者的GC的剂量就可以以5mg氢化可的松当量的增量减少。在一些实施方案中，一旦CAH患者的ACTH和A4水平变成分别低于ACTH和A4水平正常范围的上限的1.0倍，当与CRF1拮抗剂一起施用时，施用至CAH患者的GC的剂量就可以以5mg氢化可的松当量的增量减少。此外，当与CRF1拮抗剂一起施用时，GC的剂量可以以5mg的增量持续减少，直到受试者的ACTH和A4水平分别不低于ACTH和A4水平的正常范围的上限的2倍、1.5倍或1.25倍。

[0146] 在一些实施方案中，受试者将被治疗达约1周至约40周的时段。在一些实施方案中，受试者将被治疗达约2周至约39周的时段。在一些实施方案中，受试者将被治疗达约3周至约38周的时段。在一些实施方案中，受试者将被治疗达约4周至约36周的时段。在一些实施方案中，在受试者已被治疗达本文所述的某一时间段后，可以重新评定受试者，以确定不同的患者亚型方案是否适用。

[0147] 在一些实施方案中，类固醇或其药学上可接受的盐的剂量为约10mg至约80mg剂量的氢化可的松当量。在一些实施方案中，类固醇是糖皮质激素或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，受试者在早晨进行测试，以确定早晨的A4和ACTH水平。

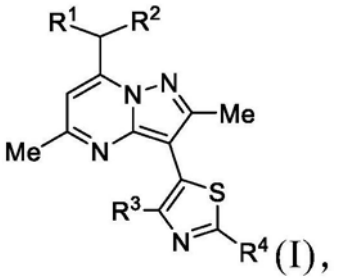
[0148] 使用由特定实验室设置提供的特异性，在一些实施方案中，男性受试者的A4的正常实验室参考范围的上限的两倍为大于约440ng/dl、大于约430ng/dl、大于约420ng/dl、大于约410ng/dl、大于约400ng/dl、大于约390ng/dl、大于约380ng/dl、大于约370ng/dl。在一些实施方案中，男性受试者的A4的正常实验室参考范围为约40ng/dl至约190ng/dl。在一些实施方案中，男性受试者的A4的正常实验室参考范围为约50ng/dl至约220ng/dl。

[0149] 在一些实施方案中，女性受试者的A4的正常实验室参考范围的上限的两倍为大于约560ng/dl、大于约550ng/dl、大于约540ng/dl、大于约530ng/dl、大于约520ng/dl、大于约510ng/dl,500ng/dl、大于约490ng/dl、大于约480ng/dl、大于约470ng/dl、大于约460ng/dl、大于约450ng/dl、大于约430ng/dl、大于约420ng/dl、大于约410ng/dl,400ng/dl、大于约390ng/dl、大于约380ng/dl、大于约370ng/dl、大于约360ng/dl、大于约350ng/dl、或大于约340ng/dl。在一些实施方案中，女性受试者的A4的正常实验室参考范围为约51ng/dl至约213ng/dl。在一些实施方案中，女性受试者的A4的正常实验室参考范围为约73ng/dl至约230ng/dl。在一些实施方案中，女性受试者的A4的正常实验室参考范围为约73ng/dl至约184ng/dl。

[0150] 在一些实施方案中，ACTH的正常实验室参考的上限的两倍为大于约110pg/dl、大于约120pg/dl、大于约130pg/dl、大于约140pg/dl、或大于约150pg/dl。在一些实施方案中，ACTH的正常实验室参考范围为约7pg/dl至约70pg/dl。

[0151] 在一些实施方案中，CRF1拮抗剂或其药学上可接受的盐选自：盐酸安他拉明、Pfizer CP 154526、CP 376395盐酸盐、NBI 27914盐酸盐、NBI 35965盐酸盐、NGD 98-2盐酸盐、培沙舍封、R 121919盐酸盐、SN003。

[0152] 在一些实施方案中，所述CRF_1拮抗剂是式(I)的化合物：



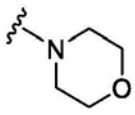
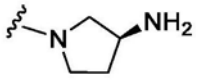
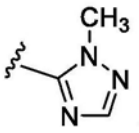
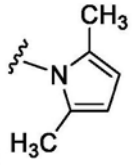
(I),

或其药学上可接受的盐,其中:

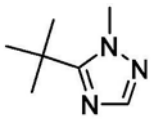
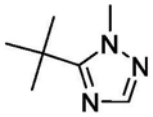
R^1和R^2独立地是乙基或正丙基;

R^3是氢、Cl、Br、甲基、三氟甲基或甲氧基;以及

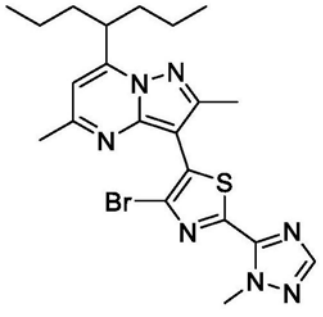
R^4是氢、Br、R^aR^bN-、甲氧基甲基、正丁基、乙酰胺基、吡啶-4-基、吗啉-4-基、


、

、

、或

以及R^a和R^b独立地是氢、C_1-C_3烷基、$H_2NCH_2CH_2$-、$(CH_3)_3COC(O)NHCH_2CH_2$-或$CH_3CH_2CH_2NHCH_2CH_2$-。

[0153] 在一些实施方案中,R^3是Cl、Br、甲基、或三氟甲基。在一些实施方案中,R^3是Cl、Br、或甲基。

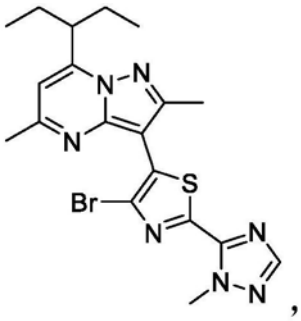
[0154] 在一些实施方案中,R^4是Br、R^aR^bN-、吡啶-4-基、吗啉-4-基、或

。在一些实施方案中,R^4是吗啉-4-基或

。在一些实施方案中,R^4是氢、Br、R^aR^bN-并且R^a和R^b独立地是C_1-C_3烷基。

[0155] 在一些实施方案中,化合物是



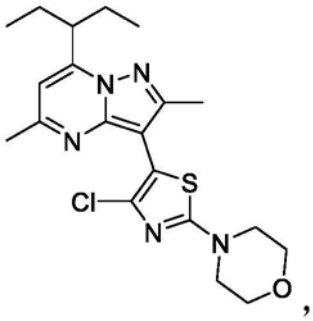
或其药学上可接受的盐。

[0156] 在一些实施方案中,化合物是



或其药学上可接受的盐。

[0157] 在一些实施方案中，化合物是



或其药学上可接受的盐。

[0158] 在一些实施方案中，CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐以约25mg至约200mg总日剂量的剂量施用于受试者。在一些实施方案中，CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐以约200mg总日剂量的剂量施用于受试者。

[0159] 在一些实施方案中，CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐以约150mg总日剂量的剂量施用于受试者。在一些实施方案中，CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐以约100mg总日剂量的剂量施用于受试者。在一些实施方案中，所述CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐以约50mg总日剂量的剂量施用于受试者。在一些实施方案中，CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐以约40mg总日剂量的剂量施用于受试者。在一些实施方案中，CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐以约30mg总日剂量的剂量施用于受试者。在一些实施方案中，CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐以约25mg总日剂量的剂量施用于受试者。在一些实施方案中，CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐以约20mg总日剂量的剂量施用受试者。在一些实施方案中，CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐以约15mg总日剂量的剂量施用于受试者。在一些实施方案中，CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐以约10mg总日剂量的剂量施用于受试者。在一些实施方案中，CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐以约5mg总日剂量的剂量施用于受试者。

[0160] 在一些实施方案中，CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐为微粒形式。在一些实施方案中，所述微粒的平均粒径在约1μm至约20μm之间。在一些实施方案中，所述微粒的平均粒径在约5μm至约15μm之间。在一些实施方案中，微粒的平均粒径小于约10μm。

[0161] 在一些实施方案中，所述CRF1拮抗剂或其药学上可接受的盐作为药物组合物施用。在一些实施方案中，所述类固醇或其药学上可接受的盐作为药物组合物施用。

[0162] 在一些实施方案中，所述药物组合物是胶囊或片剂的形式。在一些实施方案中，所述胶囊是硬明胶胶囊。在一些实施方案中，所述胶囊是软明胶胶囊。在一些实施方案中，所述胶囊是使用选自以下的材料形成的：天然明胶、合成明胶、果胶、酪蛋白、胶原蛋白、蛋白质、改性淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、丙烯酸聚合物、纤维素衍生物以及它们的任何组合。

[0163] 在一些实施方案中，药物组合物不含附加赋形剂。在一些实施方案中，所述药物组

合物进一步包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中，所述药物组合物为片剂形式。在一些实施方案中，所述药物组合物进一步包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0164] 在一些实施方案中，CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐被配制成胶囊或片剂，以便在受试者中提供约1小时至约8小时的Tmax。在一些实施方案中，CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐被配制成胶囊或片剂，以便在受试者中提供约2小时至约7小时的Tmax。在一些实施方案中，CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐被配制成胶囊或片剂，以便在受试者中提供约2小时至约6小时的Tmax。在一些实施方案中，CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐被配制成胶囊或片剂，以便在受试者中提供约3小时至约5小时的Tmax。

[0165] 在一些实施方案中，CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐被配制成胶囊或片剂，以便在受试者中提供约8小时的Tmax。在一些实施方案中，CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐被配制成胶囊或片剂，以便在受试者中提供约7小时的Tmax。在一些实施方案中，CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐被配制成胶囊或片剂，以便在受试者中提供约6小时的Tmax。在一些实施方案中，CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐被配制成胶囊或片剂，以便在受试者中提供约5小时的Tmax。在一些实施方案中，CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐被配制成胶囊或片剂，以便在受试者中提供约4小时的Tmax。在一些实施方案中，CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐被配制成胶囊或片剂，以便在受试者中提供约3小时的Tmax。在一些实施方案中，CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐被配制成胶囊或片剂，以便在受试者中提供约2小时的Tmax。在一些实施方案中，CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐被配制成胶囊或片剂，以便在受试者中提供约1小时的Tmax。

[0166] 在一些实施方案中，本文所述的方法包括每月一次、每月两次、每月三次、每周一次、每周两次、每周三次、每两天一次、每天一次、每天两次、每天三次或每天四次地施用包含CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐、或其药学上可接受的盐或溶剂化物的药物组合物。在一些实施方案中，本文所述的方法每天施用一次CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中，本文所述的方法每天施用两次CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0167] 在一些实施方案中，本文所述的方法包括每天施用约1mg至约2000mg的CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中，CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐以介于约50mg/天与约1600mg/天之间的剂量施用。在一些实施方案中，化合物1以介于约50mg/天与约1500mg/天之间的剂量施用。在一些实施方案中，化合物1以介于约50mg/天与约1400mg/天之间的剂量施用。在一些实施方案中，化合物1以介于约50mg/天与约1300mg/天之间的剂量施用。在一些实施方案中，化合物1以介于约50mg/天与约1200mg/天之间的剂量施用。在一些实施方案中，化合物1以介于约50mg/天与约1100mg/天之间的剂量施用。在一些实施方案中，化合物1以介于约50mg/天与约1000mg/天之间的剂量施用。在一些实施方案中，化合物1以介于约50mg/天与约900mg/天之间的剂量施用。在一些实施方案中，化合物1以介于约50mg/天与约800mg/天之间的剂量施用。在一些实施方案中，化合物1以介于约60mg/天与约800mg/天之间的剂量施用。在一些实施方案中，化合物1以介于约70mg/天与约800mg/天之间的剂量施用。在一些实施方案中，化合物1以介于约80mg/天与约800mg/天之间的剂量施用。在一些实施方案中，化合物1以介于约90mg/天与约

800mg/天之间的剂量施用。在一些实施方案中，化合物1以介于约100mg/天与约800mg/天之间的剂量施用。在一些实施方案中，化合物1以介于约100mg/天与约700mg/天之间的剂量施用。在一些实施方案中，化合物1以介于约100mg/天与约600mg/天之间的剂量施用。在一些实施方案中，化合物1以介于150mg/天与约600mg/天之间的剂量施用。在一些实施方案中，化合物1以介于200mg/天与约600mg/天之间的剂量施用。在一些实施方案中，化合物1以介于200mg/天与约500mg/天之间的剂量施用。在一些实施方案中，化合物1以介于200mg/天与约400mg/天之间的剂量施用。

[0168] 在一些实施方案中，化合物1以约500mg/天的剂量施用。在一些实施方案中，化合物1以约400mg/天的剂量施用。在一些实施方案中，化合物1以约300mg/天的剂量施用。在一些实施方案中，化合物1以约200mg/天的剂量施用。在一些实施方案中，化合物1以约100mg/天的剂量施用。

[0169] 在一些实施方案中，每天施用约100mg至约1600mg的CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中，每天施用约200mg至约1600mg的CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中，每天施用约200mg至约1200mg的CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中，每天施用约200mg至约1000mg的CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中，每天施用约200mg至约800mg的CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中，每天施用约100mg至约800mg的CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中，每天施用约200mg至约800mg的CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中，每天施用约100mg至约600mg的CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中，每天施用约200mg至约600mg的CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐。在一些实施方案中，每天施用约300mg至约600mg的CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中，每天施用约100mg至约400mg的CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中，每天施用约200mg至约400mg的CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中，每天施用约300mg至约400mg的CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐，或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0170] 在一些实施方案中，每天施用少于约2000mg的CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中，每天施用少于约1800mg的CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中，每天施用少于约1600mg的CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中，每天施用少于约1400mg的CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中，每天施用少于约1200mg的CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中，每天施用少于约1000mg的CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中，每天施用少于约800mg的CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中，每天施用少于约600mg的CRF1拮抗剂或药学上可接受的

盐、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中，每天施用少于约500mg的CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中，每天施用少于约400mg的CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中，每天施用少于约300mg的CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中，每天施用少于约200mg的CRF1拮抗剂或药学上可接受的盐、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0171] 在一些实施方案中，本文所述的方法包括施用本文所述的药物组合物，其中受试者处于进食状态。在一些实施方案中，本文所述的方法包括施用本文所述的药物组合物，其中受试者处于禁食状态。

[0172] 在一些实施方案中，本文所述的方法包括在就寝时间施用本文所述的药物组合物。

[0173] 在一些实施方案中，本文所述的方法包括在睡前不到约4小时施用本文所述的药物组合物。在一些实施方案中，本文所述的方法包括在睡前不到约3小时施用本文所述的药物组合物。在一些实施方案中，本文所述的方法包括在睡前不到约2小时施用本文所述的药物组合物。在一些实施方案中，本文所述的方法包括在睡前不到约1小时施用本文所述的药物组合物。在一些实施方案中，本文所述的方法包括在睡前不到约30分钟施用本文所述的药物组合物。

[0174] 在一些实施方案中，本文所述的方法包括在晚上施用本文所述的药物组合物。

[0175] 在一些实施方案中，本文所述的方法包括在晚上约11点施用本文所述的药物组合物。在一些实施方案中，本文所述的方法包括在晚上约10点施用本文所述的药物组合物。在一些实施方案中，本文所述的方法包括在晚上约9点施用本文所述的药物组合物。在一些实施方案中，本文所述的方法包括在晚上约8点施用本文所述的药物组合物。

[0176] 在一些实施方案中，类固醇或其药学上可接受的盐是糖皮质激素或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，所述糖皮质激素或其药学上可接受的盐是强的松、可的松、泼尼松龙、曲安西龙、甲泼尼龙、倍他米松、地塞米松、氢化可的松或其药学上可接受的盐。

[0177] 在一些实施方案中，受试者中的A4和ACTH水平是从所述受试者的生物样本测定的。在一些实施方案中，生物样本选自：血液、血液级分、血浆、血清、尿液、其他类型的身体分泌物和唾液。在一些实施方案中，生物样本是非侵入性地获得的。

[0178] 在一些实施方案中，受试者是儿科患者。在一些实施方案中，受试者为约0岁至约18岁。在一些实施方案中，受试者是成年患者。

[0179] 在一些实施方案中，类固醇和CRF1拮抗剂同时施用。在一些实施方案中，类固醇和CRF1拮抗剂在一种药物组合物中施用。在一些实施方案中，类固醇和CRF1拮抗剂在单独的药物组合物中同时施用。在一些实施方案中，类固醇和CRF1拮抗剂顺序地施用。

[0180] 在一些实施方案中，类固醇和CRF1拮抗剂在24小时内顺序地施用。在一些实施方案中，类固醇和CRF1拮抗剂在8小时内顺序地施用。在一些实施方案中，类固醇和CRF1拮抗剂在2小时内顺序地施用。在一些实施方案中，类固醇和CRF1拮抗剂在10分钟内顺序地施用。

[0181] 在一些实施方案中，CAH是经典CAH。在一些实施方案中，CAH是非经典CAH。

[0182] 在一些实施方案中，糖皮质激素是倍氯米松、倍他米松、布地奈德、可的松、地塞米

松、氢化可的松、甲泼尼龙、泼尼松龙、强的松、或曲安西龙。在一些实施方案中，糖皮质激素是氢化可的松。

[0183] 在一些实施方案中，糖皮质激素是氢化可的松，并且所施用的剂量小于15-25mg/天的推荐剂量。

[0184] 在一些实施方案中，糖皮质激素是强的松，并且所施用的剂量小于5-7.5mg/天的推荐剂量。

[0185] 在一些实施方案中，糖皮质激素是泼尼松龙，并且所施用的剂量小于4-6mg/天的推荐剂量。

[0186] 在一些实施方案中，糖皮质激素是地塞米松，并且所施用的剂量小于0.25-0.5mg/天的推荐剂量。

实施例

[0187] 以下实施例进一步说明了本发明，但不应解释为以任何方式限制其范围。特别地，处理条件仅仅是示例性的，并且可以由本领域普通技术人员容易地改变。

[0188] 本文所述的所有方法可以以合适的次序进行，除非本文另外指明或以其他方式明确地与上下文相矛盾。除非另外声明，否则本文中提供的任何和所有实施例或示例性语言(例如，“诸如”)的使用都仅旨在更好地说明本发明，并且不对本发明的范围施加限制。除非另外限定，否则本文使用的技术术语和科学术语均具有与本发明所属领域的技术人员通常理解的相同的含义。

实施例1-基于患有CAH的受试者的A4和ACTH水平确定CAH患者的离散亚组

[0189] 研究化合物3是一项2期、开放标签、首次患CAH的患者(first-in-CAH-patient)、概念验证的剂量范围研究，其评估了重复剂量的SPR001在患有经典CAH的成人中的安全性和有效性。群体(n＝24;其中2名受试者完成了2个队列)由患有经典CAH的受试者组成，尽管根据研究筛选时对单一激素的评定，17-OHP>800ng/dl，是17-OHP水平的正常参考范围的上限的4倍，糖皮质激素方案是稳定的，但是该经典CAH仍未得到充分控制。17-OHP被选为作为纳入标准的激素，因为当时它代表了评定疾病严重程度和糖皮质激素疗法充分性的CAH领域中的最新技术。该研究包括3个队列，队列A是6周的受试者内剂量递增治疗时段，其具有200mg糖皮质激素(QD)(仅每日一次)、600mg QD和1000mg QD的三个2周治疗时段，在各治疗时段之间没有清除。队列B和队列C由100mg每日两次(bis in die/twice daily,BID)(队列C)或200mg BID(队列B)的2周治疗时段组成。在基线时，评定以下激素:17-OHP、ACTH和A4。在每个2周治疗时段结束时评定相同的激素。

[0190] 基于目前的最新技术，17-OHP升高(>800ng/dL)的纳入标准预计将登记ACTH(17-OHP的前体)升高并且A4升高(17-OHP的下游雄激素)的受试者。升高的17-OHP对应于升高的和未升高的前(ACTH)和后(A4)流激素。这一点在表1中得到了证明。如几何平均值所证明的，所有队列均符合17-OHP升高的标准。队列B中的受试者虽然具有升高的17-OHP，但没有升高的ACTH或升高的A4。与最新技术相对应，队列A和队列C的3种激素都升高了。

表1-在2期、开放标签、首次患CAH的患者、概念验证的剂量范围研究中评定的队列

	队列 A 化合物 3 200/600/1000 QD (N=10)	队列 B 化合物 3 200 BID (N=8)	队列 C 化合物 3 100 BID (N=7)
筛选 17-OHP，ng/dL			
几何平均值(CV%)	3887.3 (125.6)	3157.8 (109.1)	6106.8 (113.6)
基线(8am) 17-OHP，ng/dL			
几何平均值(CV%)	7362.0 (95.2)	1954.2 (344.2)	6753.4 (96.0)
基线(8 am)ACTH，pg/mL			
几何平均值(CV%)	306.72 (97.1)	27.17 (190.6)	292.45 (100.9)
基线(8am) A4，ng/dL			
几何平均值(CV%)	286.9 (168.1)	93.0 (194.6)	242.2 (121.8)

[0191] 在临床输入的支持和指导下，使用聚类方法根据A4和ACTH的基线激素控制来定义亚组。将17-OHP作为输入的纳入掩盖了不明显的明确亚组的鉴定。

[0192] 确定了三个患者亚组(参见图1)：

■第一亚组：A4和ACTH水平通常分别低于每次实验室评定的正常上限的两倍的受试者。

■第二亚组：A4和ACTH通常分别高于每次实验室评定的正常上限的两倍的受试者。

■第三亚组：分别对于每次实验室评定，A4或ACTH中的任一者高于正常值的上限的两倍，并且另一者低于正常值的上限的两倍的受试者。

■亚组2和3可以合并成单个亚组。

[0193] 通过基于A4和ACTH将患者分为各亚组类型，它提供了一种基于17-OHP和A4评定受试者的疾病严重程度的替代方法。此外，这些亚组为不同但顺序的治疗方法提供了基础。

实施例2-2期临床研究

[0194] 进行了一项临床研究，该临床研究涉及进行长达52周的化合物3治疗并同时进行每日糖皮质激素疗法，以治疗患有经典CAH的成人。在使用A4和ACTH水平标准进行筛选后，合格患者被登记到长达12周的安慰剂对照治疗，之后是40周的开放标签治疗和4周的清除/安全性随访期。

[0195] 群体由来自亚组2的受试者构成，每个治疗组大致n＝18，并且剂量范围介于50mg至200mg与安慰剂之间。以双盲方式使每位受试者每天接受化合物3或安慰剂和糖皮质激素

长达12周。在安慰剂对照期后，在双盲期内，所有受试者接受各种剂量的开放标签化合物3，并且糖皮质激素将以每日口服剂量施用。患者自行服用化合物3长达52周。安慰剂的最长治疗时段为12周。

[0196] 研究设计

●研究类型:介入性

●主要目的:治疗

●研究阶段:2期

●介入研究模型:双盲、安慰剂对照(12周)、开放标签(长达40周)

●分配:相等随机化

●登记:高达约72

结果量度

主要结果量度:

1.评定关键激素诸如ACTH、A4和17-OHP的减少。

次要结果量度:

2.评定关键激素诸如ACTH、A4和17-OHP的标准化比例。

合格性

●最低年龄:16岁

●最大年龄:65岁

●性别:全部

●基于性别:否

●接受健康志愿者:否

●标准:纳入

标准:

纳入标准:

●18岁或以上的男性和女性患者。

●所记录的由于21-羟化酶缺乏导致的经典CAH的诊断

●在筛查和基线时，A4和ACTH升高到大于正常实验室参考范围的上限的两倍

●进行持续至少30天的稳定糖皮质激素替代方案

排除标准:

●具有临床意义的不稳定医疗病况、疾病或慢性病

●具有临床意义的精神病症

●具有临床意义的异常实验室发现或评定

●双侧肾上腺切除术或垂体功能减退的病史

●怀孕或哺乳的女性

●30天内使用过任何其他研究药物

●无法理解和遵守研究工序、理解风险和/或不愿意提供书面知情同意书。

[0197] 所公开的化合物3是CYP3A4途径的抑制剂，并且地塞米松(DEX)主要通过CYP3A4途径代谢。作为研究的一部分，测量了DEX和皮质醇的前浓度和后浓度。在一些实施方案中，生物标记物减少分析包括所有受试者。在一些实施方案中，生物标记物减少分析不包括用DEX

治疗的受试者。

[0198] 如图2A和图2B所示，图示了在非地塞米松受试者中，从前一天晚上10点至第二天早上8点测量的不同治疗组之间ACTH水平的时间匹配变化。汇集的基线(虚线)和2条线(实线)使用相对于剂量组基线的变化百分比(表示为相对于汇集基线的变化百分比)代表两个剂量组(剂量＝200mg和剂量>200mg)。这些数字按疾病控制组、具有高度升高的ACTH和A4的不良疾病控制组和ACTH和A4接近正常或低于正常范围的良好疾病控制组划分。每组均具有升高的17-OHP。

[0199] 根据图2A，在不良疾病组中，凌晨4点后的几何平均值高度升高，达到大于400pg/mL或大于正常值的上限(upper limit of normal,ULN)的6倍(63.3pg/mL)。使用化合物3治疗降低了凌晨3点后ACTH的增加幅度，从而表明了系列激素曲线的改进。根据图2B，在良好疾病控制组中，在整个评估时段内，基线系列曲线都低于ULN。用化合物3治疗通常使系列曲线维持在低于ULN。观察到的变化可能代表受试者内的每日变化。

[0200] 如图3A和图3B所示，图示了在非地塞米松受试者中，从前一天晚上10点至第二天早上8点测量的不同治疗组之间17-OHP水平的时间匹配变化。汇集的基线(虚线)和2条线(实线)使用相对于剂量组基线的变化百分比(表示为相对于汇集基线的变化百分比)代表两个剂量组(剂量＝200mg和剂量>200mg)。这些数字按疾病控制组、具有高度升高的ACTH和A4的不良疾病控制组和ACTH和A4接近正常或低于正常范围的良好疾病控制组划分。在这两组中，17-OHP均高于其目标(1200ng/dL)。Y轴不同，其中在图3A中不良疾病控制组超过8000ng/dL，而在图3B中良好疾病组接近约3000ng/dL的上限。在两个组中，使用化合物3治疗均降低了凌晨3点后17-OHP的增加幅度，从而表明了系列激素曲线的改进。

[0201] 如图4A和图4B所示，在非地塞米松受试者中，从当天上午6点到上午8点测量的不同治疗组之间A4水平的时间匹配变化。汇集的基线(虚线)和2条线(实线)使用相对于剂量组基线的变化百分比(表示为相对于汇集基线的变化百分比)代表两个剂量组(剂量＝200mg和剂量>200mg)。这些数字按疾病控制组、具有高度升高的ACTH和A4的不良疾病控制组和ACTH和A4接近正常或低于正常范围的良好疾病控制组划分。每组均具有升高的17-OHP。

[0202] 如图4A所示，不良疾病控制组的基线曲线高于约212ng/dL的基于混合性别的ULN。使用化合物3治疗将改进受试者的A4曲线，使其朝向约212ng/dL的基于混合性别的ULN。如图4B所示，良好疾病控制组的基线曲线远低于约212ng/dL的基于混合性别的ULN。与基线水平相比，使用化合物3治疗能够进一步降低A4水平。大致为基线的微小变化可能代表受试者内的每日变化。

实施例3-2期临床研究。

[0203] 进行了一项2期研究，该研究涉及一项长达52周的以化合物3和糖皮质激素治疗患有经典CAH的成人的治疗多剂量研究。在用本文所公开的标准进行筛选后，合格的患者被登记到长达52周的治疗，之后是4周的清除/安全随访期。

[0204] 群体由第一亚组受试者构成，大致是使用200mg剂量时n＝30，并且使用安慰剂时n＝30。以双盲方式使每位受试者每天接受化合物3或安慰剂和糖皮质激素长达24周。将化合物3和糖皮质激素以每日口服剂量施用。在双盲期后，所有受试者均将接受200mg的开放标签化合物3。患者自行服用化合物3长达52周。在化合物3和糖皮质激素联合治疗至少2周后，

受试者有资格进行糖皮质激素减少。在研究结束前，在24周的时段内对有资格进行至多5次剂量减少的受试者以5mg氢化可的松当量的增量进行减量。

[0205] 研究设计

●研究类型:介入性

●主要目的:治疗

●研究阶段:2期

●介入研究模型:双盲(24周)开放标签(28周)

●分配:相等随机化

●登记:高达约60[每组n＝30]

结局量度

主要结果量度:

1.糖皮质激素剂量的减少

次要结果量度:

2.评定每种关键激素的标准化比例

3.评定糖皮质激素剂量减少对CAH的体征和症状的影响

4.评定糖皮质激素剂量减少对总糖皮质激素毒性指数的影响。

合格性

●最低年龄:18岁

●最大年龄:65

●性别:全部

●基于性别:否

●接受健康志愿者:否

●标准:纳入

标准:

纳入标准:

●18岁或以上的男性和女性患者。

●所记录的由于21-羟化酶缺乏导致的经典CAH的诊断

●在筛查和基线时，A4和ACTH升高到正常值的上限的<1.5倍

●进行持续至少30天的稳定糖皮质激素替代方案

排除标准:

●具有临床意义的不稳定医疗病况、疾病或慢性病

●具有临床意义的精神疾患。

●具有临床意义的异常实验室发现或评定

●双侧肾上腺切除术或垂体功能减退的病史

●怀孕或哺乳的女性

●30天内使用过任何其他研究药物

●无法理解和遵守研究工序、理解风险和/或不愿意提供书面知情同意书。

[0206] 虽然在本文中已经示出和描述了本发明的优选实施方案，但是对本领域技术人员而言明显的是，这些实施方案仅仅作为示例而提供。本发明不意在受限于本说明书内提供

的具体实施例。虽然已经参考上述具体说明描述了本发明，但是对本文中实施方案的描述和示例说明不意在以限制性意义进行解释。在不脱离本发明的情况下，本领域技术人员现将想到多种变型、变化和替代方案。此外，应理解，本发明的所有方面不限于本文中所述的取决于各种条件和变量的具体的描绘、配置或相对比例。应理解，本文所述的本发明的实施方案的各种可替选方案可以用于实施本发明。因此，考虑到本发明还应覆盖任何这种可替选方案、修改、变型或等同方案。所附权利要求意在界定本发明的范围并且意在由此覆盖处于这些权利要求的范围内的方法和结构及它们的等同方案。

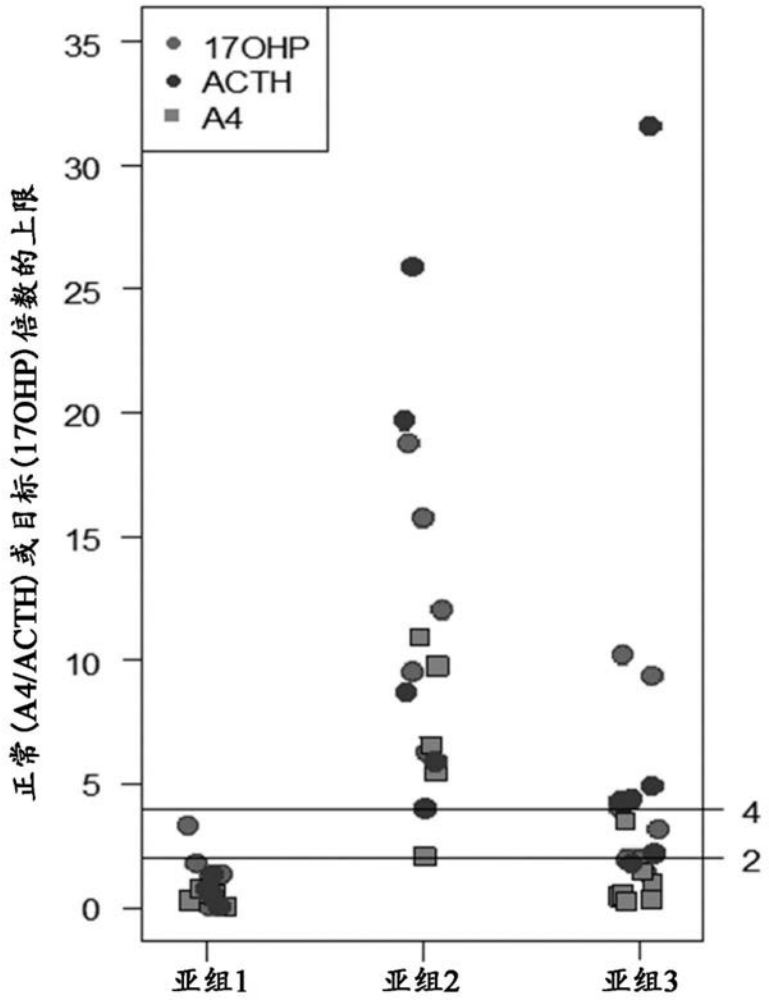

17OHP
ACTH
A4
正常(A4/ACTH)或目标(17OHP)倍数的上限
35
30
25
20
15
10
5
0
4
2
亚组1
亚组2
亚组3

图1

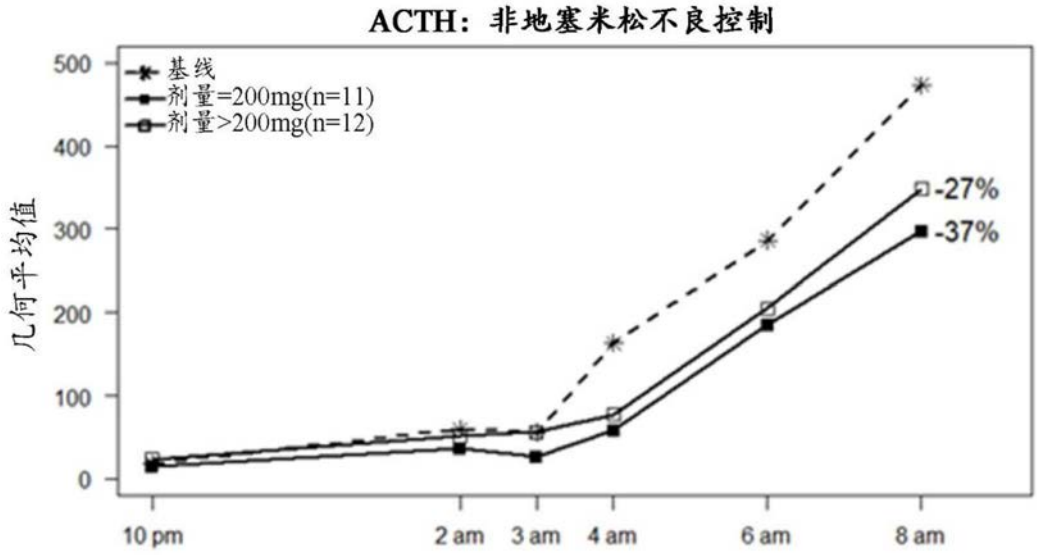

ACTH：非地塞米松不良控制
基线
剂量=200mg(n=11)
剂量>200mg(n=12)
几何平均值
500
400
300
200
100
0
-27%
-37%
10 pm
2 am
3 am
4 am
6 am
8 am

图2A

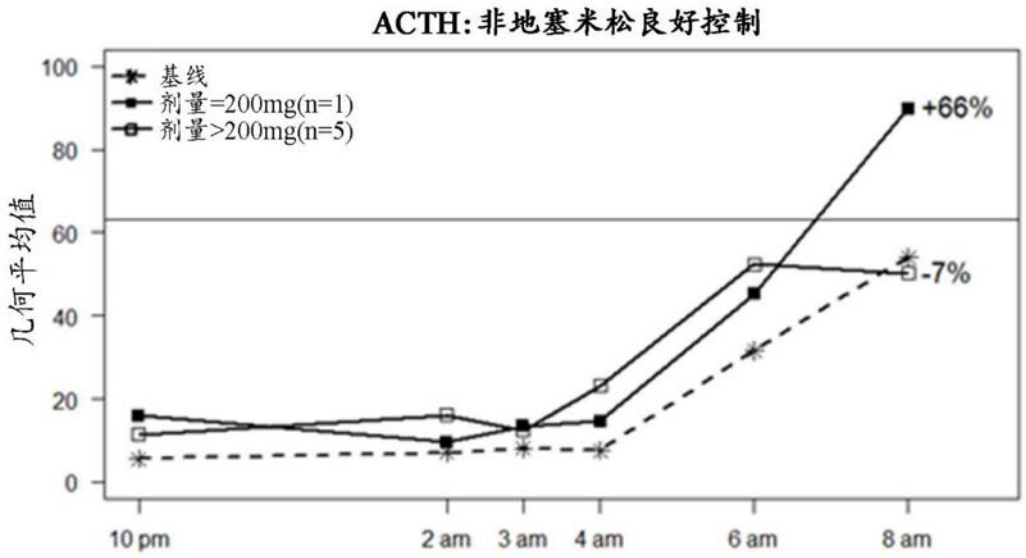

ACTH:非地塞米松良好控制
基线
剂量=200mg(n=1)
剂量>200mg(n=5)
+66%
-7%
几何平均值
100
80
60
40
20
0
10 pm
2 am
3 am
4 am
6 am
8 am

图2B

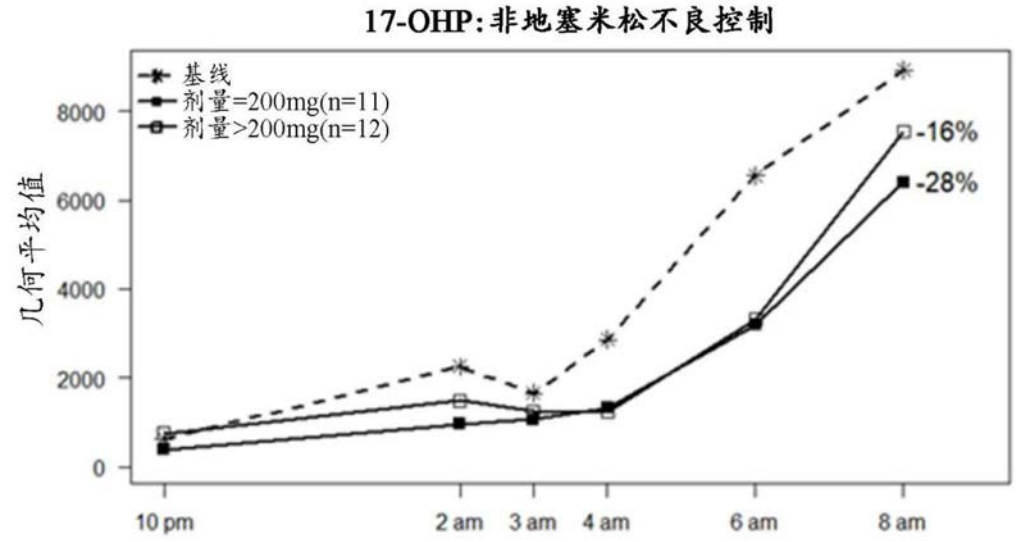

17-OHP:非地塞米松不良控制
基线
剂量=200mg(n=11)
剂量>200mg(n=12)
-16%
-28%
几何平均值
8000
6000
4000
2000
0
10 pm
2 am
3 am
4 am
6 am
8 am

图3A

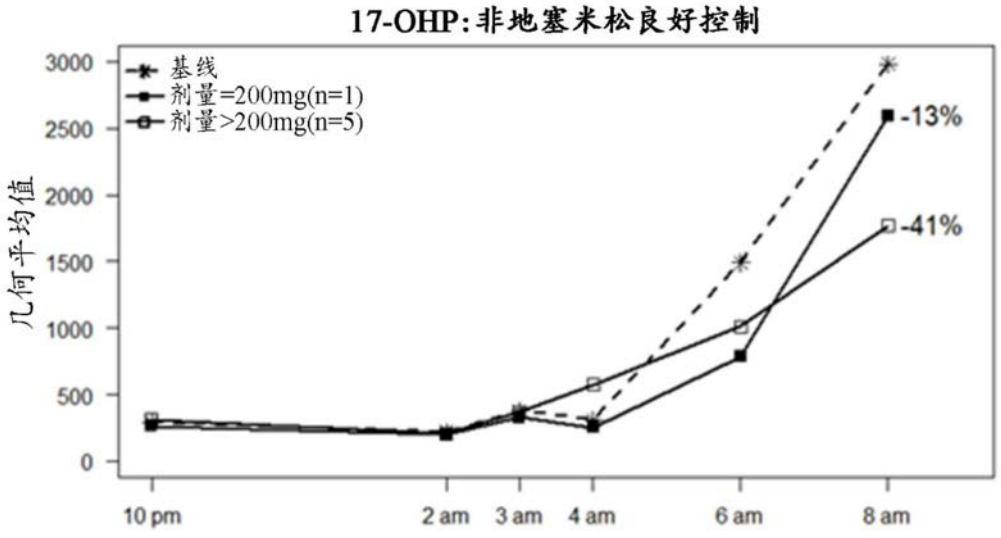

17-OHP:非地塞米松良好控制
基线
剂量=200mg(n=1)
剂量>200mg(n=5)
几何平均值
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
-13%
-41%
10 pm
2 am
3 am
4 am
6 am
8 am

图3B

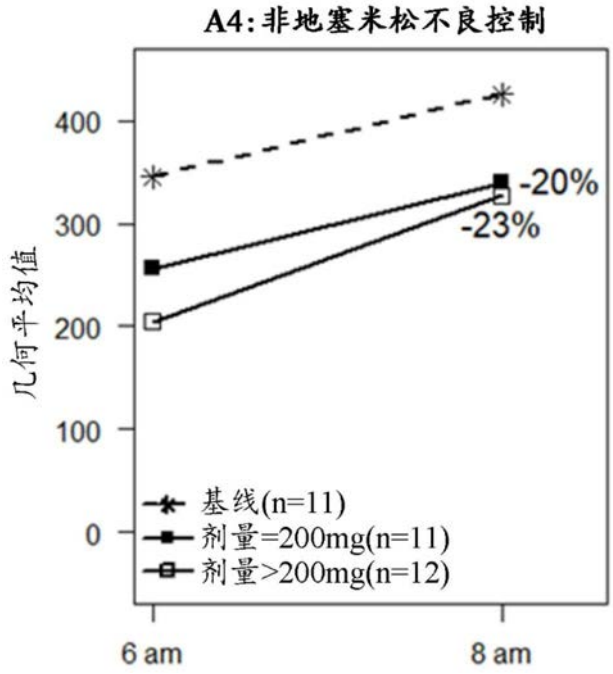

A4:非地塞米松不良控制
几何平均值
400
300
200
100
0
-20%
-23%
基线(n=11)
剂量=200mg(n=11)
剂量>200mg(n=12)
6 am
8 am

图4A

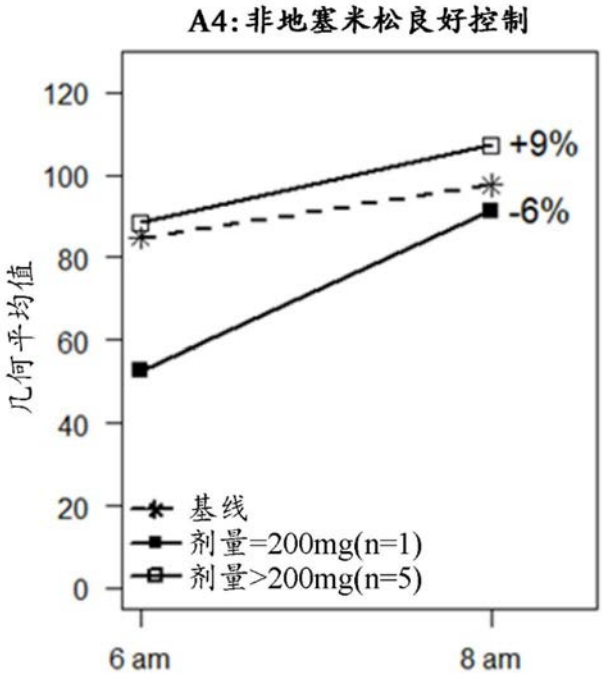

A4:非地塞米松良好控制
120
100
80
60
40
20
0
几何平均值
+9%
-6%
基线
剂量=200mg(n=1)
剂量>200mg(n=5)
6 am
8 am

图4B