



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0052120
 (43) 공개일자 2018년05월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/74 (2006.01) *A61K 31/4745* (2006.01)
A61K 31/567 (2006.01) *A61K 31/573* (2006.01)

(52) CPC특허분류
G01N 33/74 (2013.01)
A61K 31/4745 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-7007096
 (22) 출원일자(국제) 2016년08월12일
 심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2018년03월12일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2016/046904
 (87) 국제공개번호 WO 2017/027851
 국제공개일자 2017년02월16일

(30) 우선권주장
 62/204,723 2015년08월13일 미국(US)

(71) 출원인
코어셉트 세라퓨틱스, 잉크.
 미국 캘리포니아주 94025 멘로 파크 커먼웰스 드라이브 149

(72) 발명자
모라이티스, 안드레아스 지.
 미국 94025 캘리포니아 멘로 파크 커먼웰스 드라이브 149

(74) 대리인
특허법인 남앤드남

전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 **ACTH-의존성 쿠싱 증후군을 감별 진단하는 방법**

(57) 요약

본 발명은 ACTH-의존성 쿠싱 증후군을 감별 진단하기 위한 개선된 방법을 제공한다. 이소성 ACTH 증후군과 쿠싱 병을 감별 진단하기 위한 현행 실시는 말초 정맥 샘플로부터 수득된 유체에 비해 하추체정맥동으로부터의 상대적 ACTH 농도를 측정하는 것이다. 이는 외인성 코르티코트로핀 방출 인자의 투여 전과 후, 또는 메티라폰의 투여 후에 시행된다. 본 발명은 쿠싱병을 지닌 환자에서는 증가되지 않지만 이소성 ACTH 증후군을 지닌 환자에서는 증가되도록 ACTH를 자극하는 내인성 CRH의 방출을 유도하기 위해 글루코코르티코이드 수용체 길항제를 사용한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/567 (2013.01)

A61K 31/573 (2013.01)

G01N 2333/695 (2013.01)

G01N 2800/048 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

환자에서 부신피질자극 호르몬(ACTH)-의존성 쿠싱 증후군을 감별 진단하는 방법으로서, 여기서 감별 진단은 이소성 ACTH 증후군 및 쿠싱병 사이의 감별 진단이며, 상기 방법이,

(i) 쿠싱 증후군 및 또한 상승된 ACTH 수준을 지닌 환자를 선택하는 단계;

(ii) 뇌하수체로부터의 ACTH를 정상 시상하부 뇌하수체 부신(HPA) 기능을 지닌 사람의 적어도 2배만큼 증가시키는데 충분한 용량의 글루코코르티코이드 수용체 길항제(GRA)를 투여하는 단계;

(iii) 적어도 2시간 동안 기다리는 단계; 및

(iv) 환자로부터 ACTH 농도 비율을 획득하는 단계로서, 상기 비율이 좌측 또는 우측 하추체정맥동으로부터 획득된 유체 및 말초 정맥 샘플로부터 획득된 유체 중의 ACTH 농도로부터 유래되는, 단계를 포함하고;

말초 정맥동 샘플에 대한 하정맥동 샘플로부터의 ACTH 농도에 있어서 3 초과인 ACTH 농도 비율이 쿠싱병의 진단인, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 말초 정맥 샘플이 목정맥 샘플인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 비율이 좌측 및 우측 하추체정맥동으로부터 획득된 유체 중의 ACTH 농도로부터 유래되는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 글루코코르티코이드 수용체 길항제가 글루코코르티코이드 수용체의 선택적 억제제인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, ACTH 농도의 첫 번째 및 두 번째 샘플링이 하추체정맥동 및 말초 정맥 샘플 둘 모두로부터 5-10분 간격으로 취해지는 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 글루코코르티코이드 수용체 길항제가 스테로이드 백본의 11-β 위치에서 적어도 하나의 페닐-함유 모이어티를 갖는 스테로이드 백본을 포함하는 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 스테로이드 백본의 11-β 위치에서 페닐-함유 모이어티가 디메틸아미노페닐 모이어티인 방법.

청구항 8

제6항에 있어서, 글루코코르티코이드 수용체 길항제가 미페프리스톤인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 글루코코르티코이드 수용체 길항제가 11β-(4-디메틸아미노에톡시페닐)-17α-프로피닐-17β-하이드록시-4,9-에스트라디엔-3-온 및 (17α)-17-하이드록시-19-(4-메틸페닐)안드로스타-4,9(11)-디엔-3-온으로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 글루코코르티코이드 수용체 길항제가 (11β,17β)-11-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-17-하이드록시-

17-(1-프로피닐)에스트라-4,9-디엔-3-온인 방법.

청구항 11

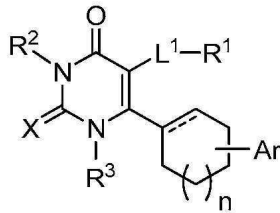
제1항에 있어서, 글루코코르티코이드 수용체 길항제가 비-스테로이드 백본을 갖는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 글루코코르티코이드 수용체 길항제 백본이 사이클로헥실 피리미딘인 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 사이클로헥실 피리미딘, 또는 이의 염 및 이성질체가 하기 화학식을 갖는 방법:



상기 식에서,

점선은 존재하지 않거나 결합이며;

X는 0 및 S로 구성된 군으로부터 선택되며;

R¹은 1 내지 3개의 R^{1a} 기로 선택적으로 치환되는, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되며;

각각의 R^{1a}는 H, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬 OR^{1b}, 할로젠, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알콕시, OR^{1b}, NR^{1b}R^{1c}, C(O)R^{1b}, C(O)OR^{1b}, OC(O)R^{1b}, C(O)NR^{1b}R^{1c}, NR^{1b}C(O)R^{1c}, SO₂R^{1b}, SO₂NR^{1b}R^{1c}, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

R^{1b} 및 R^{1c}는 H 및 C₁₋₆ 알킬로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택되며;

R²는 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬-OR^{1b}, C₁₋₆ 알킬 NR^{1b}R^{1c} 및 C₁₋₆ 알킬렌 헤테로사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되며;

R³은 H 및 C₁₋₆ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며;

Ar은 1-4개의 R⁴ 기로 선택적으로 치환되는 아릴이며;

각각의 R⁴는 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 할로젠, C₁₋₆ 할로알킬 및 C₁₋₆ 할로알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

L¹은 결합 또는 C₁₋₆ 알킬렌이고;

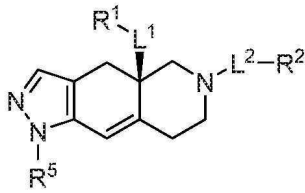
아래 첨자 n은 0 내지 3의 정수이다.

청구항 14

제11항에 있어서, 글루코코르티코이드 수용체 길항제 백본이 융합된 아자데클린인 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 융합된 아자데칼린이 하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 이의 염 및 이성질체인 방법:



상기 식에서,

L^1 및 L^2 는 결합 및 비치환된 알킬렌으로부터 독립적으로 선택된 구성원이며;

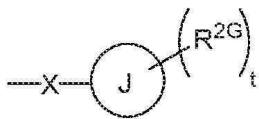
R^1 은 비치환된 알킬, 비치환된 헤테로알킬, 비치환된 헤테로사이클로알킬, $-OR^{1A}$, $NR^{1C}R^{1D}$, $-C(O)NR^{1C}R^{1D}$ 및 $-C(O)OR^{1A}$ 로부터 선택된 구성원이고, 여기에서,

R^{1A} 는 수소, 비치환된 알킬 및 비치환된 헤테로알킬로부터 선택된 구성원이며,

R^{1C} 및 R^{1D} 는 비치환된 알킬 및 비치환된 헤테로알킬로부터 독립적으로 선택된 구성원이고, 여기에서,

R^{1C} 와 R^{1D} 는 선택적으로 결합되어 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 비치환된 고리를 형성하며, 이때 상기 고리는 추가의 고리 질소를 선택적으로 포함하며;

R^2 는 하기 화학식을 가지며:



(상기 식에서,

R^{2G} 는 수소, 할로젠, 비치환된 알킬, 비치환된 헤테로알킬, 비치환된 사이클로알킬, 비치환된 헤테로사이클로알킬, $-CN$ 및 $-CF_3$ 로부터 선택되는 구성원이고;

J는 페닐이고;

t는 0 내지 5의 정수이고;

X는 $-S(O_2)-$ 임);

R^5 는 1-5개의 R^{5A} 기로 선택적으로 치환되는 페닐이며, 여기에서,

R^{5A} 는 수소, 할로젠, $-OR^{5A1}$, $S(O_2)NR^{5A2}R^{5A3}$, $-CN$ 및 비치환된 알킬로부터 선택되는 구성원이고, 여기에서,

R^{5A1} 은 수소 및 비치환된 알킬로부터 선택되는 구성원이며,

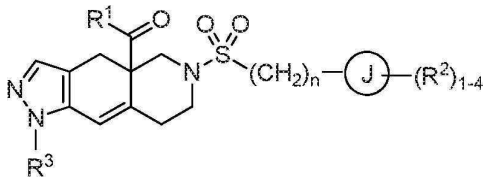
R^{5A2} 및 R^{5A3} 은 수소 및 비치환된 알킬로부터 독립적으로 선택된 구성원이다.

청구항 16

제11항에 있어서, 글루코코르티코이드 수용체 길항제 백본이 헤테로아릴 케톤 융합된 아자데칼린 또는 옥타하이드로 융합된 아자데칼린인 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 헤테로아릴 케톤 융합된 아자데칼린, 또는 이의 염 및 이성질체가 하기 화학식을 갖는 방법:



상기 식에서,

R^1 은 R^{1a} 로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 기로 선택적으로 치환되는, N, O 및 S로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자 및 5 내지 6개의 고리원을 갖는 헤테로아릴 고리이며;

각각의 R^{1a} 는 수소, C_{1-6} 알킬, 할로젠, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, CN, N-옥사이드, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 C_{3-8} 헤테로사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

고리 J는 사이클로알킬 고리, 헤테로사이클로알킬 고리, 아릴 고리 및 헤테로아릴 고리로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기에서, 헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴 고리는 N, O 및 S로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자 및 5 내지 6개의 고리원을 가지며;

각각의 R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬, 할로젠, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 알킬- C_{1-6} 알콕시, CN, OH, $NR^{2a}R^{2b}$, $C(O)R^{2a}$, $C(O)OR^{2a}$, $C(O)NR^{2a}R^{2b}$, SR^{2a} , $S(O)R^{2a}$, $S(O)_2R^{2a}$, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 C_{3-8} 헤테로사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서, 헤테로사이클로알킬 기는 1-4개의 R^{2c} 기로 선택적으로 치환되며;

대안적으로, 동일한 탄소에 연결된 2개의 R^2 기는 조합되어 옥소 기 (=O)를 형성하며;

대안적으로, 2개의 R^2 기는 조합되어 N, O 및 S로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자 및 5 내지 6개의 고리원을 갖는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하며, 여기에서, 헤테로사이클로알킬 고리는 1 내지 3개의 R^{2d} 기로 선택적으로 치환되며;

R^{2a} 및 R^{2b} 는 수소 및 C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택되며;

각각의 R^{2c} 는 수소, 할로젠, 하이드록시, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, CN, 및 $NR^{2a}R^{2b}$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각각의 R^{2d} 는 수소 및 C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 고리 원자에 부착된 2개의 R^{2d} 기는 조합되어 (=O)을 형성하며;

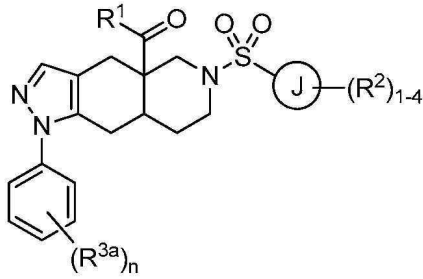
R^3 은 1-4개의 R^{3a} 기로 각각 선택적으로 치환되는 페닐 및 피리딜로 구성된 군으로부터 선택되며;

각각의 R^{3a} 는 수소, 할로젠, 및 C_{1-6} 할로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

아래 첨자 n은 0 내지 3의 정수이다.

청구항 18

제16항에 있어서, 옥타하이드로 융합된 아자테칼린, 또는 이의 염 및 이성질체가 하기 화학식을 갖는 방법:



상기 식에서,

R^1 은 R^{1a} 로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 기로 선택적으로 치환되는, N, O 및 S로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자 및 5 내지 6개의 고리원을 갖는 헤테로아릴 고리이며;

각각의 R^{1a} 는 수소, C_{1-6} 알킬, 할로젠, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, N-옥사이드, 및 C_{3-8} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

고리 J는 N, O 및 S로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자 및 5 내지 6개의 고리원을 갖는 헤테로아릴 고리 및 아릴 고리로 구성된 군으로부터 선택되며;

각각의 R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬, 할로젠, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 알킬- C_{1-6} 알콕시, CN, OH, $NR^{2a,2b}$, $C(O)R^{2a}$, $C(O)OR^{2a}$, $C(O)NR^{2a,2b}$, SR^{2a} , $S(O)R^{2a}$, $S(O)_2R^{2a}$, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 N, O 및 S로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-8} 헤테로사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

대안적으로, 인접한 고리 원자 상의 2개의 R^2 기는 조합되어 N, O 및 S로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자 및 5 내지 6개의 고리원을 갖는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하며, 여기서, 헤테로사이클로알킬 고리는 1 내지 3개의 R^{2c} 기로 선택적으로 치환되며;

R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 는 수소 및 C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택되며;

각각의 R^{3a} 는 독립적으로 할로젠이며;

아래 첨자 n은 0 내지 3의 정수이다.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호-참조

[0002] 본 출원은 2015년 8월 13일 출원된 미국 가특허 출원 62/204,723호의 이익을 주장하며, 이의 전문은 본원에 참조로서 포함된다.

배경 기술

[0003] 발명의 배경

[0004] 코르티솔은 부신에 의해 생산되는 스테로이드이고 신체적 및 정서적 스트레스에 반응하여 적절한 에너지 공급 및 혈당 수준을 유지하기 위해 신체에서 이용된다. 코르티솔 생산은 직접 영향 및 음성 피드백 상호작용의 복잡한 세트를 통해 시상하부-뇌하수체-부신 축(HPA)에 의해 고도로 조절된다. 건강한 개체에서, 혈류 중의 불충분

한 코르티솔은 시상하부가 부신피질자극 호르몬(ACTH)을 방출하도록 뇌하수체에 신호를 보내는 코르티코트로핀-방출 호르몬(CRH)을 방출하도록 유도하고, 이는 차례로 부신을 자극하여 더 많은 코르티솔을 생산한다. 과도한 코르티솔은 시상하부가 CRH를 생산하는 것을 억제하여, 뇌하수체가 ACTH를 방출하지 못하도록 하고, 이는 차례로 코르티솔 생산을 억제한다. HPA 조절은 또한 코르티솔 수준의 주간 리듬을 발생시켜, 아침에 최고에 도달하고 자정 무렵에 최저에 이른다. HPA와 관련된 병리학적 상태는 코르티솔과 ACTH 생산의 주간 리듬에 영향을 주어 심각한 건강 문제를 일으킬 수 있다.

[0005] 쿠싱 증후군은 이러한 문제 중 하나이다. 쿠싱 증후군을 가진 환자는 보통 멍이 들기 쉽고; 복부 비만 및 얇은 팔다리; 안면 다혈증; 여드름; 근위 근육 약화; 및/또는 몸 전체에 적색 보라색 줄무늬를 갖는다. 쿠싱 증후군은 순환 코르티솔의 장기간 과다를 수반하는 병태인 고코르티솔혈증을 동반한다. 쿠싱 증후군은 글루코코르티코이드 약물, 예를 들어, 프레드니손, 텍사메타손, 및 하이드로코르티손의 과도한 사용에 의해 초래되는 외인성 쿠싱 증후군, 및 HPA 축에서의 탈조절성 이상에 의해 초래되는 내인성 쿠싱 증후군으로서 분류될 수 있다. 내인성 쿠싱 증후군은 ACTH 분비의 상승이 없을 때 코르티솔의 과생산을 특징으로 하는 ACTH-독립적 쿠싱 증후군; 과도한 ACTH 분비를 특징으로 하는 ACTH-의존성 쿠싱 증후군으로 구성된다.

[0006] ACTH-의존성 쿠싱 증후군은 내인성 쿠싱 증후군을 갖는 환자의 약 80%를 차지하며 다음 두 가지 주요 형태로 구성된다: 쿠싱병 및 이소성 ACTH 증후군. 전자는 뇌하수체 종양에 의해 초래되고 후자는 뇌하수체 외부의 종양에 의해 초래된다. 쿠싱병 및 이소성 ACTH 증후군 사이의 정확한 감별 진단은 내분비학자들이 이소성 ACTH 분비의 원인을 밝히기 위해 집형골경유 수술이나 적절한 영상을 추천하는데 있어서 중요하다.

[0007] ACTH-의존성 쿠싱 증후군을 지닌 환자를 감별 진단하는 한 가지 현행 접근법은 하추체정맥동(IPS)-하추체정맥동 샘플링(IPSS)으로서 언급되는 절차- 및 속목정맥 또는 또 다른 말초 정맥 둘 모두로부터 동시에 취득되는 샘플로부터 ACTH 수준을 측정하는 것을 포함한다. 본원에서 CRH-IPSS로서 언급되는 한 접근법에서, CRH의 투여 전에 2개 및 투여 후에 3개인 5개의 혈액 샘플을 각 IPS 및 속목정맥으로부터 취하였다. CRH의 투여 전에 >2 및 투여 후에 >3의 중추-대-말초 ACTH 비율은 쿠싱병과 일치하지만 더 낮은 비율은 이소성 ACTH 증후군을 뒷받침한다. 이 절차는 카테터삽입 기간에 따라 감염, 혈전증, 또는 출혈의 발생 가능성이 있는 오랜 카테터삽입을 필요로 한다. 또한 CRH는 생산에 비용이 많이 드는 단백질로 2011년 내지 2013년 초까지 공급 부족을 초래하였고, 정교한 처리를 요구한다. 따라서, ACTH-의존성 쿠싱 증후군을 지닌 환자를 감별 진단하기 위한 CRH-IPSS로부터의 결과는 종종 범주가 모호해진다. CRH에 대안적인, IPSS에 사용되었던 데스모프레신 아세테이트(DDAVP)도 유사한 단점을 갖는다.

[0008] 본원에서 메티라폰-IPSS라고 언급되는 또 다른 접근법은 상기 방법과 유사하지만, CRH 대신 메티라폰을 IPSS 전에 환자에게 투여하고 메티라폰 투여 후에만 환자로부터 샘플을 취한다는 점이 다르다. 메티라폰-IPSS는 CRH-IPSS를 개선시켰지만 -이는 메티라폰의 투여 전에 샘플링의 필요성을 없애므로, 카테터삽입의 기간 및 이와 관련된 감염, 혈전증, 또는 출혈의 가능성을 감소시킨다- 이것은 또한 심각한 한계를 갖는다. 첫째, 메티라폰은 11β-하이드록실라제에 의한 11-데옥시코르티솔에서 코르티솔로의 전환을 차단하는 역할을 하여, 코르티솔 수준을 감소시키며, 이는 차례로 ACTH 생산 및 방출을 자극한다. ACTH 분비에 대한 이의 효과가 간접적이기 때문에, 시험 결과는 코르티솔 합성에 영향을 미치는 다른 인자에 의해 왜곡될 수 있다. 둘째, 코르티솔 합성 차단제로서, 메티라폰의 치료 -특히 고 용량의-는 부신 기능부전을 초래하거나 코르티솔을 필요로 하는 다양한 정상적인 신체 기능 -예를 들어, 항-스트레스 및 항-염증 기능에 해로운 영향을 미칠 수 있다. 셋째, 메티라폰은 현재 미국에서 이용 불가능하므로, 이 진단 방법은 이 나라의 많은 환자들의 도달 범위를 벗어난다.

발명의 내용

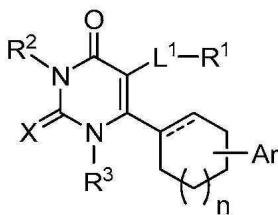
[0009] **발명의 간단한 개요**

[0010] 첫 번째 양태에서, 고코르티솔혈증을 지닌 환자에서 부신피질자극 호르몬(ACTH)-의존성 쿠싱 증후군을 감별 진단하는 방법이 본원에 제공되고, 여기서 감별 진단은 이소성 ACTH 증후군 및 쿠싱병 사이의 감별 진단이다. 상기 방법은 (i) 쿠싱 증후군 및 상승된 ACTH 수준을 지닌 환자를 선택하는 단계; (ii) 뇌하수체로부터의 ACTH를 정상 HPA 기능을 지닌 사람의 적어도 2배만큼 증가시키는데 충분한 용량의 글루코코르티코이드 수용체 길항제 (GRA)를 투여하는 단계; (iii) 적어도 2시간 동안 기다리는 단계; 및 (iv) 좌측 또는 우측 하추체정맥동으로부터 취득된 유체 및 목정맥과 같은 말초 정맥으로부터 취득된 유체 중의 ACTH 농도 둘 모두로부터 유래되는 ACTH 농도 비율을 환자로부터 취득하는 단계를 포함한다. ACTH 농도 비율이 3보다 큰 경우 환자는 쿠싱병으로 진단된다.

[0011] 일부 구체예에서, 말초 정맥 샘플은 목정맥 샘플이다. 일부 구체예에서, 상기 비율은 좌측 또는 우측 하추체정맥동으로부터 수득된 유체 중의 ACTH 농도로부터 유래된다. 일부 구체예에서, GRA는 글루코코르티코이드 수용체의 선택적 억제제이다. 일부 경우에, ACTH의 첫 번째 및 두 번째 샘플링은 하추체정맥동 및 말초 정맥 샘플 둘 모두로부터 5-10분 간격으로 취해진다.

[0012] 일부 경우에, GRA는 글루코코르티코이드 수용체의 선택적 억제제이다. 일부 구체예에서, GRA는 스테로이드 백본의 11-β 위치에서 적어도 하나의 페닐-함유 모이어티를 갖는 스테로이드 백본을 포함한다. 일부 경우에, 스테로이드 백본의 11-β 위치에서 페닐-함유 모이어티는 디메틸아미노페닐 모이어티이다. 일부 경우에, GRA는 미페프리스트론이다. 일부 구체예에서, GRA는 11β-(4-디메틸아미노에톡시페닐)-17α-프로피닐-17β-하이드록시-4,9-에스트라디엔-3-온 및 (17α)-17-하이드록시-19-(4-메틸페닐)안드로스타-4,9(11)-디엔-3-온으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 글루코코르티코이드 수용체 길항제는 (11β,17β)-11-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-17-하이드록시-17-(1-프로피닐)에스트라-4,9-디엔-3-온이다.

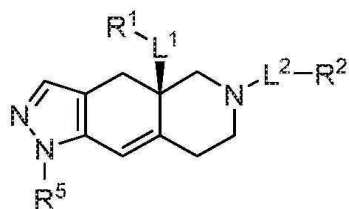
[0013] 일부 구체예에서, GRA는 비-스테로이드 백본을 갖는다. 일부 경우에, GRA 백본은 사이클로헥실 피리미딘이다. 일부 경우에, 사이클로헥실 피리미딘, 또는 이의 염 및 이성질체는 하기 화학식을 갖는다:



[0014]

[0015] 상기 식에서, 점선은 존재하지 않거나 결합이고; X는 O 및 S로 구성된 군으로부터 선택되며; R¹은 1 내지 3개의 R^{1a} 기로 선택적으로 치환되는 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되며; 각각의 R^{1a}는 H, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬 OR^{1b}, 할로젠, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알콕시, OR^{1b}, NR^{1b}R^{1c}, C(O)R^{1b}, C(O)OR^{1b}, OC(O)R^{1b}, C(O)NR^{1b}R^{1c}, NR^{1b}C(O)R^{1c}, SO₂R^{1b}, SO₂NR^{1b}R^{1c}, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며; R^{1b} 및 R^{1c}는 H 및 C₁₋₆ 알킬로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택되며; R²는 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬-OR^{1b}, C₁₋₆ 알킬 NR^{1b}R^{1c} 및 C₁₋₆ 알킬렌 헤테로사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되며; R³은 H 및 C₁₋₆ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며; Ar은 1-4개의 R⁴ 기로 선택적으로 치환되는 아릴이고; 각 R⁴는 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 할로젠, C₁₋₆ 할로알킬 및 C₁₋₆ 할로알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며; L¹은 결합 또는 C₁₋₆ 알킬렌이고; 아래 첨자 n은 0 내지 3의 정수이다.

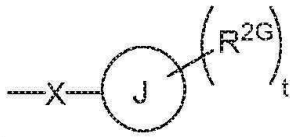
[0016] 일부 경우에, GRA 백본은 융합된 아자데칼린이다. 일부 경우에, 융합된 아자데칼린은 하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 이의 염 및 이성질체이다:



[0017]

[0018] 상기 식에서, L¹ 및 L²는 결합 및 비치환된 알킬렌으로부터 독립적으로 선택된 구성원이고; R¹은 비치환된 알킬, 비치환된 헤테로알킬, 비치환된 헤테로사이클로알킬, -OR^{1A}, NR^{1C}R^{1D}, -C(O)NR^{1C}R^{1D} 및 -C(O)OR^{1A}로부터 선택된 구성원이고, R^{1A}는 수소, 비치환된 알킬 및 비치환된 헤테로알킬로부터 선택된 구성원이며, R^{1C} 및 R^{1D}는 비치환된

알킬 및 비치환된 헤테로알킬로부터 독립적으로 선택된 구성원이고, R^{1C} 및 R^{1D}는 선택적으로 결합되어 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 비치환된 고리를 형성하며, 상기 고리는 선택적으로 추가의 고리 질소를 포함하며; R²는 하기 화학식을 가지며:



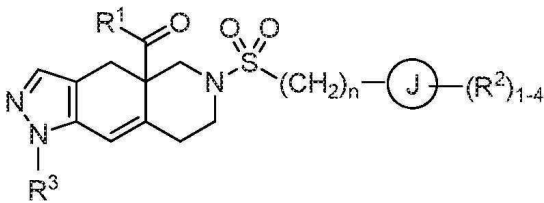
[0019]

[0020]

(상기 식에서, R^{2G}는 수소, 할로젠, 비치환된 알킬, 비치환된 헤테로알킬, 비치환된 사이클로알킬, 비치환된 헤테로사이클로알킬, -CN 및 -CF₃로부터 선택되는 구성원이고; J는 페닐이고; t는 0 내지 5의 정수이고; X는 -S(O₂)-임); R⁵는 1-5개의 R^{5A} 기로 선택적으로 치환되는 페닐이고, 여기에서 R^{5A}는 수소, 할로젠, -OR^{5A1}, S(O₂)NR^{5A2}R^{5A3}, -CN 및 비치환된 알킬로부터 선택되는 구성원이고, R^{5A1}은 수소 및 비치환된 알킬로부터 선택되는 구성원이며, R^{5A2} 및 R^{5A3}은 수소 및 비치환된 알킬로부터 독립적으로 선택된 구성원이다.

[0021]

일부 경우에, GRA 백본은 헤테로아릴 케톤 융합된 아자데칼린 또는 옥타하이드로 융합된 아자데칼린이다. 일부 경우에, 헤테로아릴 케톤 융합된 아자데칼린, 또는 이의 염 및 이성질체는 하기 화학식을 갖는다:

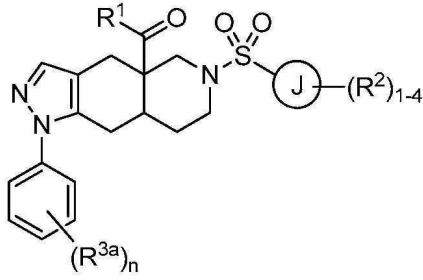


[0022]

[0023]

상기 식에서, R¹은 R^{1a}로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 기로 선택적으로 치환되는, N, O 및 S로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자 및 5 내지 6개의 고리원을 갖는 헤테로아릴 고리이며; 각각의 R^{1a}는 수소, C₁₋₆ 알킬, 할로젠, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알콕시, CN, N-옥사이드, C₃₋₈ 사이클로알킬, 및 C₃₋₈ 헤테로사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며; 고리 J는 사이클로알킬 고리, 헤테로사이클로알킬 고리, 아릴 고리 및 헤테로아릴 고리로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기에서 헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴 고리는 N, O 및 S로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자 및 5 내지 6개의 고리원을 가지며; 각각의 R²는 수소, C₁₋₆ 알킬, 할로젠, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알콕시, C₁₋₆ 알킬-C₁₋₆ 알콕시, CN, OH, NR^{2a}R^{2b}, C(O)R^{2a}, C(O)OR^{2a}, C(O)NR^{2a}R^{2b}, SR^{2a}, S(O)R^{2a}, S(O)₂R^{2a}, C₃₋₈ 사이클로알킬, 및 C₃₋₈ 헤테로사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 헤테로사이클로알킬 기는 1-4개의 R^{2c} 기로 선택적으로 치환되며; 대안적으로, 동일한 탄소에 연결된 2개의 R² 기는 조합되어 옥소 기(=O)를 형성하며; 대안적으로, 2개의 R² 기는 조합되어 N, O 및 S로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자 및 5 내지 6개의 고리원을 갖는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하며, 여기서 헤테로사이클로알킬 고리는 1 내지 3개의 R^{2d} 기로 선택적으로 치환되며; R^{2a} 및 R^{2b}는 수소 및 C₁₋₆ 알킬로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택되며; 각각의 R^{2c}는 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알콕시, CN, 및 NR^{2a}R^{2b}로 구성된 군으로부터 선택되며; 각각의 R^{2d}는 수소 및 C₁₋₆ 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 고리 원자에 부착된 2개의 R^{2d} 기는 조합되어 (=O)를 형성하며; R³은 1-4개의 R^{3a} 기로 각각 선택적으로 치환되는 페닐 및 피리딜로 구성된 군으로부터 선택되며; 각각의 R^{3a}는 수소, 할로젠, 및 C₁₋₆ 할로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며; 아래 첨자 n은 0 내지 3의 정수이다.

[0024] 일부 경우에, 옥타하이드로 융합된 아자테칼린, 또는 이의 염 및 이성질체는 하기 화학식을 갖는다:



[0025]

[0026]

상기 식에서, R¹은 R^{1a}로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 기로 선택적으로 치환되는, N, O 및 S로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자 및 5 내지 6개의 고리원을 갖는 헤테로아릴 고리이며; 각각의 R^{1a}는 수소, C₁₋₆ 알킬, 할로젠, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알콕시, N-옥사이드, 및 C₃₋₈ 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며; 고리 J는 N, O 및 S로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자 및 5 내지 6개의 고리원을 갖는 헤테로아릴 고리 및 아릴 고리로 구성된 군으로부터 선택되며; 각각의 R²는 수소, C₁₋₆ 알킬, 할로젠, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알콕시, C₁₋₆ 알킬-C₁₋₆ 알콕시, CN, OH, NR^{2a, 2b}, C(O)R^{2a}, C(O)OR^{2a}, C(O)NR^{2a, 2b}, SR^{2a}, S(O)R^{2a}, S(O)₂R^{2a}, C₃₋₈ 사이클로알킬, 및 N, O 및 S로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C₃₋₈ 헤테로사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며; 대안적으로, 인접한 고리 원자 상의 2개의 R² 기는 조합되어 N, O 및 S로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자 및 5 내지 6개의 고리원을 갖는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하며, 여기에서 헤테로사이클로알킬 고리는 1 내지 3개의 R^{2c} 기로 선택적으로 치환되며; R^{2a}, R^{2b} 및 R^{2c}는 각각 독립적으로 수소 및 C₁₋₆ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며; 각각의 R^{3a}는 독립적으로 할로젠이며; 아래 첨자 n은 0 내지 3의 정수이다.

[0027]

또한 다른 양태에서, 환자에서 부신피질자극 호르몬(ACTH)-의존성 쿠싱 증후군을 감별 진단하는 방법에 사용하기 위한 글루코코르티코이드 수용체 길항제(GRA)를 포함하는 진단 조성물 또는 진단 키트가 본원에 제공되고, 여기서 감별 진단은 이소성 ACTH 증후군 및 쿠싱병 사이의 감별 진단이며, 상기 방법은 쿠싱 증후군 및 상승된 ACTH 수준을 지닌 환자로부터 ACTH 농도 비율을 결정하는 단계를 포함하고, 환자는 정맥 샘플을 제거하기 적어도 2시간 전에 소정량의 글루코코르티코이드 수용체 길항제(GRA)를 투여 받았고, 환자에 투여된 GRA의 양은 뇌하수체로부터의 ACTH를 정상 시상하부 뇌하수체 부신(HPA) 기능을 지닌 사람의 적어도 2배만큼 증가시키기에 충분하며; ACTH 농도 비율은 좌측 또는 우측 하추체정맥동으로부터 취득된 유체 및 말초 정맥 샘플로부터 취득된 유체 중의 ACTH 농도로부터 유래되고; 말초 정맥동 샘플에 대한 하정맥동 샘플로부터의 ACTH 농도에 있어서 3 초과인 ACTH 농도 비율은 쿠싱병의 진단 지표이다. 또한, 상기 설명된 첫 번째 양태의 모든 구제에도 본 개시내용의 이러한 양태에 포함된다.

[0028]

또한 다른 양태에서, 환자에서 부신피질자극 호르몬(ACTH)-의존성 쿠싱 증후군을 감별 진단하는 측정 지표를 획득하는 방법이 본원에 제공되고, 여기서 감별 진단은 이소성 ACTH 증후군 및 쿠싱병 사이의 감별 진단이며, 상기 방법은 (i) 쿠싱 증후군 및 상승된 ACTH 수준을 지닌 환자로부터 ACTH 농도 비율을 결정하는 단계를 포함하고, 이 때 환자는 정맥 샘플을 제거하기 적어도 2시간 전에 소정량의 글루코코르티코이드 수용체 길항제(GRA)를 투여 받았고, 환자에 투여된 GRA의 양은 뇌하수체로부터의 ACTH를 정상 시상하부 뇌하수체 부신(HPA) 기능을 지닌 사람의 적어도 2배만큼 증가시키기에 충분하며; ACTH 농도 비율은 좌측 또는 우측 하추체정맥동으로부터 취득된 유체 및 말초 정맥 샘플로부터 취득된 유체 중의 ACTH 농도로부터 유래되고; 말초 정맥동 샘플에 대한 하정맥동 샘플로부터의 ACTH 농도에 있어서 3 초과인 ACTH 농도 비율은 쿠싱병을 나타낸다. 또한, 상기 설명된 첫 번째 양태의 모든 구제에도 본 개시내용의 이러한 양태에 포함된다.

[0029]

또한 다른 양태에서, 환자에서 부신피질자극 호르몬(ACTH)-의존성 쿠싱 증후군을 감별 진단하는 방법에 사용하기 위한 글루코코르티코이드 수용체 길항제(GRA)가 본원에 제공되고, 여기서 감별 진단은 이소성 ACTH 증후군 및 쿠싱병 사이의 감별 진단이며, 상기 방법은 (i) 쿠싱 증후군 및 또한 상승된 ACTH 수준을 지닌 환자를 선택하는 단계; (ii) 뇌하수체로부터의 ACTH를 정상 시상하부 뇌하수체 부신(HPA) 기능을 지닌 사람의 적어도 2배만

큼 증가시키는데 충분한 용량의 GRA를 투여하는 단계; (iii) 적어도 2시간 동안 기다리는 단계; 및 (iv) 환자로부터 ACTH 농도 비율을 획득하는 단계로서, 상기 비율이 좌측 또는 우측 하추체정맥동으로부터 획득된 유체 및 말초 정맥 샘플로부터 획득된 유체 중의 ACTH 농도로부터 유래되는, 단계를 포함하고; 말초 정맥동 샘플에 대한 하정맥동 샘플로부터의 ACTH 농도에 있어서 3 초과의 ACTH 농도 비율은 쿠싱병의 진단이다. 또한, 상기 설명된 첫 번째 양태의 모든 구체예도 본 개시내용의 이러한 양태에 포함된다.

[0030] 본 발명의 다른 목적, 특징 및 이점은 다음의 상세한 설명 및 도면으로부터 당업자에게 자명해질 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] **발명의 상세한 설명**

[0032] **I. 도입**

[0033] 본 발명은 ACTH-의존성 쿠싱 증후군을 지닌 환자의 감별 진단을 위해 뇌하수체에서 ACTH 생산을 자극하는 강력하고 재현 가능한 수단을 제공하기 위한 GRA의 사용을 포함하고, 여기서 감별 진단은 이소성 ACTH 증후군 및 쿠싱병 사이의 감별 진단이다. GRA를 먼저 투여한 다음, ACTH 수준을 평가할 충분한 시간 후에 혈액 샘플을 IPSS에 의해 취한다.

[0034] 청구된 방법은 CRH-IPSS, DDAVP-IPSS 및 메티라폰-IPSS와 같은 기존의 감별 진단 방법에 비해 많은 장점을 지닌다. 첫째, 청구된 방법은 메티라폰-IPSS에 비해 훨씬 강력하다. 본 발명에 사용된 GRA는 수용체에 대한 코르티솔 결합을 차단하는 역할을 하므로- 코르티솔이 ACTH 생산을 억제하는 것을 막고 ACTH 생산/분비를 증가시킨다. 코르티솔 합성 경로를 차단하는 역할을 하는 메티라폰에 비해, ACTH 자극에 대한 GRA의 효과는 보다 직접적이므로, 시험 결과를 보다 신뢰할 수 있게 만든다. 둘째, CRH/DDAVP-IPSS에 비해, GRA는 경구로 전달 가능하고 CRH보다 제조 및 저장 비용이 저렴하므로 상기 방법은 비용 효율적이고 사용하기 편리하다. 셋째, CRH/DDAVP-IPSS에 비해, 본원에 기재된 방법은 GRA의 투여 전에 혈액을 샘플링할 필요가 없기 때문에, 카테터삽입의 기간을 단축시키고 오랜 카테터삽입과 관련된 합병증을 최소화한다.

[0035] **II. 정의**

[0036] 용어 "내인성 쿠싱 증후군"은 과도한 코르티솔 수준이 신체 자신의 코르티솔 과생산에 의해 초래되는 쿠싱 증후군의 형태를 나타낸다.

[0037] 용어 "부신피질자극 호르몬(ACTH)-의존성 쿠싱 증후군"은 ACTH의 이상 생산에 의해 초래되는 내인성 쿠싱 증후군의 형태를 나타낸다. 두 가지 주요 형태의 ACTH-의존성 쿠싱 증후군이 있다: 쿠싱병(병증의 약 80% 차지) 및 이소성 ACTH 증후군(병증의 20% 차지).

[0038] 본원에 기재된 용어 "ACTH 농도 비율", "ACTH 비율", "뇌하수체 대 말초 ACTH 비", 또는 "중추 대 말초 ACTH 비"는 하추체동으로부터 획득된 혈액 샘플 및 말초 정맥으로부터 획득된 혈액 샘플 중 ACTH의 양, 수준, 또는 농도 사이의 비를 나타낸다. 한 구체예에서, 말초 정맥은 목정맥이다.

[0039] 본원에 기재된 용어 "프로락틴 농도 비율", "프로락틴 비율", "뇌하수체 대 말초 프로락틴 비", 또는 "중추 대 말초 프로락틴 비"는 하추체동으로부터 획득된 혈액 샘플 및 말초 정맥으로부터 획득된 혈액 샘플 중 프로락틴의 양, 수준, 또는 농도 사이의 비를 나타낸다. 한 구체예에서, 말초 정맥은 목정맥이다.

[0040] 용어 "감별 진단"은 유사한 증상을 보이는 다른 질병 또는 병태로부터 특정 질병 또는 병태를 구별하는 것을 의미한다. 감별 진단 방법은 여러 대안이 가능한 조건의 존재를 확인하는데 사용되는 체계적인 진단 방법이다. 이 방법은 근본적으로 후보 조건의 "확률"을 무시할 수 있는 수준으로 줄이는 정보를 얻는 프로세스 또는 제거 프로세스이다. 이 방법은 증상, 시험 결과, 환자 병력, 및 의학 지식과 같은 증거를 사용하여 진단전문가(또는, 컴퓨터 또는 컴퓨터-보조 진단의 경우, 시스템의 소프트웨어)의 마음에 있는 지식적 확신(epistemic confidence)을 조정한다. 가능한 질병의 각 개별 옵션을 종종 감별 진단이라고 한다.

[0041] 용어 "이소성 ACTH 증후군"은 뇌하수체외 종양에 의한 이소성 ACTH 분비로 인한 ACTH의 이상 생산을 나타낸다. 이러한 뇌하수체외 종양은 종종 폐에서 유래하지만, 일부 경우에 흉선, 췌장, 부신 또는 갑상선에서 유래한다.

[0042] 용어 "쿠싱병"은 뇌하수체-의 과도한 성장(과다형성)-에 위치한 종양의 결과로서 뇌하수체가 너무 많은 ACTH를 방출하는 상태를 나타낸다. 쿠싱병은 쿠싱 증후군의 한 형태이다.

[0043] 용어 "고코르티솔혈증"은 정상보다 높은 양의 순환 코르티솔을 갖는 상태를 나타낸다.

- [0044] 용어 "하추체동 샘플링(IPSS)"은 목정맥 또는 대퇴 정맥을 통해 한쪽 또는 양쪽의 하추체정맥에 카테터를 삽입하여 한쪽 또는 양쪽 추체 정맥동으로부터 혈액 샘플을 획득하기 위해 수행되는 침습적 절차를 나타낸다. 추체 정맥동은 해면정맥동을 통해 뇌하수체를 배수한다. 따라서, IPSS로부터 획득된 샘플을 종종 분석하여, 뇌하수체와 관련된 질병의 징후를 검출하기 위한 특정 분석물의 양에 대해 말초혈로부터 획득된 샘플과 비교한다.
- [0045] 용어 "목정맥 샘플링"은 대퇴 정맥을 통해 속목정맥에 카테터를 삽입함에 의해 목정맥(말초 정맥)으로부터 혈액 샘플을 획득하기 위해 수행되는 침습적 절차를 나타낸다. 카테터의 팁은 전형적으로 하악 각의 수준까지 진행된다.
- [0046] 용어 "말초 정맥동 샘플링"은 카테터삽입에 의해 말초 정맥으로부터 혈액 샘플을 획득하기 위해 수행되는 침습적 절차를 나타낸다. 말초 정맥의 비제한적인 예는 부신 정맥, 상하대정맥, 간 정맥, 흉정맥 및 반흉정맥, 우심방, 우측 및 좌측 무명 및 흉선 정맥, 목정맥, 및 위 및 중간 둘 모두의 갑상선 정맥을 포함한다.
- [0047] 용어 "환자", "개체", 또는 "대상체"는 인간 대상체를 나타내기 위해 상호교환적으로 사용된다. 일부 경우에, 개체는 부신 기능부전을 가질 것으로 의심된다.
- [0048] 용어 "투여"는 대상체로의 경구 투여, 국소 접촉, 좌약으로서의 투여, 정맥내, 복강내, 근내, 병변내, 경막내, 비내, 또는 피하 투여, 또는 미니-삼투 펌프와 같은 지연-방출 장치의 이식을 포함한다. 투여는 비경구 및 경점막(예를 들어, 혀, 혀, 입천장, 잇몸, 코, 질, 직장 또는 경피)을 포함하는 임의의 경로에 의한다. 비경구 투여는, 예를 들어, 정맥내, 근내, 세동맥내, 피내, 표피, 피하, 복강내, 심실내, 및 두개내 투여를 포함한다. 다른 전달 방식은 리포솜 제형, 정맥내 주입, 및 경피 패치의 사용을 포함하나 이로 한정되는 것은 아니다.
- [0049] 용어 "샘플"은 인간 대상체로부터 획득한 생물학적 샘플을 나타낸다. 샘플은 인간 대상체로부터의 임의의 세포, 조직 또는 유체일 수 있다. 샘플은 본원에 설명된 방법에 따라 분석되기 전에 다양한 처리, 저장 또는 가공 절차를 거칠 수 있다. 일반적으로, 용어 "샘플" 또는 "샘플들"은 이들의 공급업체, 기원, 조달, 처리, 가공, 저장 또는 분석 방식, 또는 임의의 수정에 의해 제한되지 않도록 의도된다.
- [0050] 용어 "코르티솔"은 부신의 다발층에 의해 생산되는 글루코코르티코이드 호르몬을 나타낸다.
- [0051] 용어 "부신피질자극 호르몬" 또는 "ACTH"는 뇌하수체 전엽에 의해 정상적으로 생산되고 분비되는 폴리펩티드-기반 호르몬을 나타낸다. ACTH는 부신 피질의 특수 세포에 의해 코르티솔 및 기타 글루코코르티코이드(GC)의 분비를 자극한다. 건강한 포유동물에서, ACTH 분비는 엄격하게 조절된다. ACTH 분비는 시상하부에 의해 방출되는 코르티코트로핀 방출 호르몬(CRH)에 의해 양성 조절된다. ACTH 분비는 코르티솔 및 다른 글루코코르티코이드에 의해 음성 조절된다.
- [0052] 코르티솔, ACTH, 또는 다른 스테로이드의 문맥에서, "수준 측정"이라는 용어는 대상체로부터 획득된 샘플에서, 예를 들어, 코르티솔, ACTH 또는 다른 스테로이드의 양, 수준, 또는 농도를 결정, 검출, 또는 정량하는 것을 나타낸다.
- [0053] 용어 "증가" 또는 "감소"는 비교 대조군, 예를 들어, 확립된 표준 대조군으로부터의 양(예를 들어, 고코르티솔 혈증을 갖지 않는 정상 건강한 대상체에서의 코르티솔의 평균 수준)에서의 검출 가능한 양성 또는 음성 변화를 나타낸다. 증가는 전형적으로 대조군 값의 적어도 5%, 적어도 10%, 또는 적어도 20%, 또는 50%, 또는 100%의 양성 변화이고, 적어도 1.5배, 적어도 2배, 적어도 5배, 또는 심지어 10배만큼 높을 수 있다. 유사하게, 감소는 전형적으로 대조군 값의 적어도 5%, 적어도 10%, 또는 적어도 20%, 30%, 또는 50%, 또는 심지어 적어도 80% 또는 90%만큼 높은 음성 변화이다. "더 많은", "더 적은", "더 높은" 및 "더 낮은"과 같은 비교 기준으로부터의 양적인 변화 또는 차이를 나타내는 다른 용어가 상기 설명된 것과 동일한 양상으로 본 출원에서 이용된다.
- [0054] 용어 "정상 참조 값", "참조 값", 또는 "표준 대조 수준"은 특정 분석물, 예를 들어, ACTH, 코르티솔, 또는 프로락틴의 미리 결정된 양, 수준 또는 농도를 나타내며 - 이것과의 비교에 의해 특정 상태, 예를 들어, 고코르티솔혈증의 유무에 대한 진단을 내릴 수 있다. 본 개시내용에 언급된 정상 참조 값은 일부 경우에 분석물 수준을 결정하기 위해 이용되는 상업적 시험에 의해 제공된다. 일부 경우에, 정상 참조 값, 참조 값, 또는 표준 대조 수준은 하나 이상의 정상의 건강한 대상체, 예를 들어, 정상 HPV 기능을 갖는 대상체로부터의 분석물의 양, 수준, 또는 농도의 평균으로서 설정된다. 일부 경우에, 이들은 건강한 대상체의 그룹에서 분석물의 수준, 양, 또는 농도의 범위로서 설정된다. 정상 참조 값은 샘플의 특성, 샘플 수집 방식 또는 타이밍, 뿐 아니라 그러한 대조 값이 설정된 대상체의 성별, 연령, 및 인종집단과 같은 다른 요인에 따라 달라질 수 있다.
- [0055] 용어 "상승된 수준", "상승된 양", 또는 "상승된 농도"는 그 분석물에 대해 정상 참조 값보다 높은 분석물의 수

준 또는 양을 나타낸다.

[0056] 용어 "크로마토그래피"는 액체 또는 기체에 의해 운반되는 화학 혼합물이 화학적 실체가 고정 액체 또는 고체상 물체 또는 위에서 유동할 때 그 화학적 실체의 차등적인 분포의 결과로서 성분들로 분리되는 공정을 나타낸다.

[0057] 용어 "액체 크로마토그래피" 또는 "LC"는 유체가 미세하게 분할된 물질의 컬럼을 통해 또는 모세관 통로를 통해 균일하게 스며들 때 유체 용액의 하나 이상의 성분을 선택적으로 지연시키는 공정을 나타낸다. 지연은 하나 이상의 고정상과 벌크 유체(즉, 이동상) 사이의 혼합물 성분의 분포로부터 생기는데, 그 이유는 이러한 유체가 고정상(들)에 대해 상대적으로 이동하기 때문이다. "액체 크로마토그래피"의 예는 역상 액체 크로마토그래피(RPLC), 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 및 난류 유동 액체 크로마토그래피(TFLC)(때로 높은 난류 액체 크로마토그래피(HTLC) 또는 고효율 액체 크로마토그래피로서 공지됨)를 포함한다.

[0058] 용어 "고성능 액체 크로마토그래피" 또는 "HPLC"(또한 때로 "고압 액체 크로마토그래피"로서 공지됨)는 분리 정도가 가압하에 이동상을 고정상 - 전형적으로 조밀하게 패킹된 컬럼을 통해 가함으로써 증가되는 액체 크로마토그래피를 나타낸다. 본원에서 사용되는 용어 "초 고성능 액체 크로마토그래피", "HPLC" 또는 "UHPLC"(때로 "초 고압 액체 크로마토그래피"로서 공지됨)는 전통적인 HPLC 기술에서보다 훨씬 높은 압력에서 발생하는 HPLC를 나타낸다.

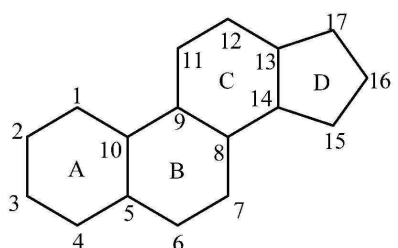
[0059] 용어 "글루코코르티코스테로이드"("GC") 또는 "글루코코르티코이드"는 글루코코르티코이드 수용체에 결합하는 스테로이드 호르몬을 나타낸다. 글루코코르티코스테로이드는 전형적으로 21개 탄소 원자, 고리 A에서 α, β-불포화된 케톤, 및 고리 D에 부착된 α-케톤 기를 특징으로 한다. 이들은 C-11, C-17 및 C-19에서의 산소화 또는 하이드록실화의 정도가 다르다: 문헌[Rawn, "Biosynthesis and Transport of Membrane Lipids and Formation of Cholesterol Derivatives," in Biochemistry, Daisy *et al.* (eds.), 1989, pg. 567] 참조.

[0060] 용어 "글루코코르티코이드 수용체"("GR")는 텍사메타손과 같은 코르티솔 및/또는 코르티솔 유사체에 특이적으로 결합하는 타입 II GR을 나타낸다: 예를 들어, 문헌[Turner & Muller, *J Mol Endocrinol*, 2005 (35): 283-292] 참조. GR은 또한 코르티솔 수용체로서 언급된다. 이 용어는 GR, 재조합 GR 및 돌연변이된 GR의 아이소형을 포함한다. 인간 GR 수용체 타입 II(Genbank: P04150)에 대한 억제 상수(K_i)는 0.0001nM 내지 1,000nM; 바람직하게는, 0.0005nM 내지 10nM, 및 가장 바람직하게는, 0.001nM 내지 1nM이다.

[0061] 용어 "글루코코르티코이드 수용체 길항제" 또는 "GRA"는 합성 또는 천연인, 글루코코르티코이드 수용체(GR) 효능제, 예를 들어, 코르티솔, 또는 코르티솔 유사체의 GR로의 결합을 부분적으로 또는 완전히 억제(길항)하는 임의의 조성물 또는 화합물을 나타낸다. "특정 글루코코르티코이드 수용체 길항제"는 효능제로의 GR의 결합과 관련된 임의의 생물학적 반응을 억제하는 임의의 조성물 또는 화합물을 나타낸다. "특정"에 있어서, 약물은 미네랄코르티코이드 수용체(MR), 안드로겐 수용체(AR) 또는 프로게스테론 수용체(PR)와 같은 다른 핵 수용체보다는 GR에 우선적으로 결합한다. 특정 글루코코르티코이드 수용체 길항제는 MR, AR 또는 PR, MR과 PR 모두, MR과 AR 모두, AR과 PR 모두, 또는 MR, AR과 PR에 대한 이의 친화도보다 10x 초과(1/10 K_d 값)의 친화도로 GR에 결합하는 것이 바람직하다. 더욱 바람직한 구체예에서, 특정 글루코코르티코이드 수용체 길항제는 MR, AR, 또는 PR, MR과 PR 모두, MR과 AR 모두, AR과 PR 모두, 또는 MR, AR과 PR에 대한 이의 친화도보다 100x 초과(1/100 K_d 값)의 친화도로 GR에 결합한다.

[0062] 글루코코르티코이드 수용체의 문맥에서 용어 "선택적 억제제"는 특정 글루코코르티코이드 수용체 효능제 및 글루코코르티코이드 수용체의 결합을 선택적으로 방해하는 화학적 화합물을 나타낸다.

[0063] 용어 "스테로이드 백본"은 이를 함유하는 글루코코르티코이드 수용체 길항제의 문맥에서 코르티솔, 즉, 내인성 스테로이드 글루코코르티코이드 수용체 리간드의 기본 구조의 변형을 함유하는 글루코코르티코이드 수용체 길항제를 나타낸다. 스테로이드 백본의 기본 구조는 하기 화학식 I로 제공된다:



[0064]

- [0065] 화학식 I: 스테로이드 백본
- [0066] 글루코코르티코이드 길항제를 제조하기 위한 코르티솔 스테로이드 백본의 구조 변형의 두 가지의 가장 일반적으로 공지된 부류는 11- β 하이드록시 기의 변형 및 17- β 측쇄의 변형을 포함한다(예를 들어, 문헌[Lefebvre (1989) J. Steroid Biochem. 33 : 557-563] 참조).
- [0067] 본원에 사용된 바와 같이, 비-스테로이드 백본을 함유하는 글루코코르티코이드 수용체 길항제의 문맥에서 용어 "비-스테로이드 백본"은 코르티솔에 대한 구조적 상동성을 공유하지 않거나 코르티솔의 변형이 아닌 글루코코르티코이드 수용체 길항제를 나타낸다. 이러한 화합물은 부분적으로 펩티드, 슈도펩티드 및 비-펩티드 분자 실체를 포함하는 단백질의 합성 모방체 및 유사체를 포함한다.
- [0068] 비-스테로이드 GRA 화합물은 또한 사이클로핵심-피리미딘 백본, 융합된 아자데칼린 백본, 헤테로아릴 케톤 융합된 아자데칼린 백본, 또는 옥타하이드로 융합된 아자데칼린 백본을 갖는 글루코코르티코이드 수용체 길항제를 포함한다. 사이클로핵심-피리미딘 백본을 갖는 예시적인 글루코코르티코이드 수용체 길항제는 미국 특허 8,685,973호에 기재된 것들을 포함한다. 융합된 아자데칼린 백본을 갖는 예시적인 GRA는 미국 특허 7,928,237호; 및 8,461,172호에 기재된 것들을 포함한다. 헤테로아릴 케톤 융합된 아자데칼린 백본을 갖는 예시적인 GRA는 미국 특허 공개 2014/0038926호에 기재된 것들을 포함한다. 옥타하이드로 융합된 아자데칼린 백본을 갖는 예시적인 GRA는 옥타하이드로 융합된 아자데칼린 글루코코르티코이드 수용체 조절제(Attorney Docket No. 85178-887884 (007800US))라는 명칭으로 2013년 11월 25일 출원된 미국 가특허 출원 61/908,333호에 기재된 것들을 포함한다.
- [0069] 치환기 그룹이 좌측에서 우측으로 기재된, 이들의 통상적인 화학식으로 특징되는 경우, 이들은 상기 구조를 우측에서 좌측으로 기재하여 얻은 화학적으로 동일한 치환기도 동등하게 포함하는데, 예를 들어, $-\text{CH}_2\text{O}-$ 는 $-\text{OCH}_2-$ 와 등가이다.
- [0070] "알킬"은 명시된 탄소 원자수를 갖는 직쇄형 또는 분지형의 포화된 지방족 라디칼을 나타낸다. 알킬은 어떠한 수의 탄소, 예를 들어, C_{1-2} , C_{1-3} , C_{1-4} , C_{1-5} , C_{1-6} , C_{1-7} , C_{1-8} , C_{1-9} , C_{1-10} , C_{2-3} , C_{2-4} , C_{2-5} , C_{2-6} , C_{3-4} , C_{3-5} , C_{3-6} , C_{4-5} , C_{4-6} 및 C_{5-6} 을 포함할 수 있다. 예를 들어, C_{1-6} 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 2차 부틸, 3차 부틸, 펜틸, 이소펜틸, 및 핵실을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0071] "알콕시"는 알킬 기를 결합 지점에 연결시키는 산소 원자를 지닌 알킬 기: 알킬-O-를 나타낸다. 이러한 알킬 기에 대해, 알콕시 기는 어떠한 적합한 수의 탄소 원자, 예를 들어, C_{1-6} 을 지닐 수 있다. 알콕시 기는, 예를 들어, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소-프로폭시, 부톡시, 2-부톡시, 이소-부톡시, 2차-부톡시, 3차-부톡시, 펜톡시, 헥소시 등을 포함한다.
- [0072] "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 나타낸다.
- [0073] "할로알킬"은 수소 원자 중 일부 또는 전부가 할로젠 원자로 대체된 상기 정의된 바와 같은 알킬을 나타낸다. 알킬 기에 대해, 할로알킬 기는 어떠한 적합한 수의 탄소 원자, 예를 들어, C_{1-6} 을 지닐 수 있고, 트리플루오로 메틸, 플루오로메틸 등을 포함한다.
- [0074] 용어 "퍼플루오로"는 모든 수소가 불소로 대체된 화합물 또는 라디칼을 정의하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 퍼플루오로메탄은 1,1,1-트리플루오로메틸을 포함한다.
- [0075] "할로알콕시"는 수소 원자 중 일부 또는 전부가 할로젠 원자로 대체된 알콕시 기를 나타낸다. 알킬 기에 대해, 할로알콕시 기는 어떠한 적합한 수의 탄소 원자, 예를 들어, C_{1-6} 을 지닐 수 있다. 알콕시 기는 1, 2, 3, 또는 그 초과와 할로젠으로 치환될 수 있다. 모든 수소가 할로젠, 예를 들어, 불소로 대체되는 경우, 화합물은 퍼(per) 치환되며, 예를 들어, 퍼플루오르화된다. 할로알콕시는 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 및 퍼플루오로에톡시를 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0076] "사이클로알킬"은 3 내지 12개의 고리 원자, 또는 명시된 원자 수를 함유하는, 포화되거나 부분적으로 불포화된 모노사이클릭, 융합된 바이사이클릭 또는 브릿지된 폴리사이클릭 고리 어셈블리를 나타낸다. 사이클로알킬은 어떠한 수의 탄소, 예를 들어, C_{3-6} , C_{4-6} , C_{5-6} , C_{3-8} , C_{4-8} , C_{5-8} , C_{6-8} , C_{3-9} , C_{3-10} , C_{3-11} , 및 C_{3-12} 를 포함할 수 있다. 포화된 모노사이클릭 사이클로알킬 고리는, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 및 사이클로옥틸을 포함한다. 포화된 바이사이클릭 및 폴리사이클릭 사이클로알킬 고리는, 예를 들어, 노

르보르난, [2.2.2] 바이사이클로옥탄, 데카하이드로나프탈렌 및 아다만탄을 포함한다. 사이클로알킬 기는 또한 부분적으로 불포화되어 고리 중에 하나 이상의 이중 또는 삼중 결합을 가질 수 있다. 부분적으로 불포화된 대표적인 사이클로알킬 기는 사이클로부텐, 사이클로펜텐, 사이클로헥센, 사이클로헥사디엔(1,3- 및 1,4-이성질체), 사이클로헵텐, 사이클로헵타디엔, 사이클로옥텐, 사이클로옥타디엔(1,3-, 1,4- 및 1,5-이성질체), 노르보르난, 및 노르보르나디엔을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다. 사이클로알킬이 포화된 모노사이클릭 C₃₋₈ 사이클로알킬인 경우, 예시적인 기는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다. 사이클로알킬이 포화된 모노사이클릭 C₃₋₆ 사이클로알킬인 경우, 예시적인 기는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다.

[0077] "헤테로사이클로알킬"은 3 내지 12개의 고리원 및 N, O 및 S의 1 내지 4개의 헤테로원자를 지닌 포화된 고리 시스템을 나타낸다. 또한, B, Al, Si 및 P를 포함하나, 이로 제한되는 것은 아닌, 추가의 헤테로원자가 유용할 수 있다. 또한, 헤테로원자는 비제한적으로 -S(O)- 및 -S(O)₂-와 같이, 산화될 수 있다. 헤테로사이클로알킬 기는 어떠한 수의 고리 원자, 예를 들어, 3 내지 6, 4 내지 6, 5 내지 6, 3 내지 8, 4 내지 8, 5 내지 8, 6 내지 8, 3 내지 9, 3 내지 10, 3 내지 11, 또는 3 내지 12개의 고리원을 포함할 수 있다. 어떠한 적합한 수, 예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4, 또는 1 내지 2, 1 내지 3, 1 내지 4, 2 내지 3, 2 내지 4, 또는 3 내지 4개의 헤테로원자가 헤테로사이클로알킬 기에 포함될 수 있다. 헤테로사이클로알킬 기는 아지리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 아제판, 아조칸, 퀴누클리딘, 피라졸리딘, 이미다졸리딘, 피페라진(1,2-, 1,3- 및 1,4-이성질체), 옥시란, 옥세탄, 테트라하이드로푸란, 옥산(테트라하이드로피란), 옥세판, 티이란, 티에탄, 티올란(테트라하이드로티오펜), 티안(테트라하이드로티오피란), 옥사졸리딘, 이속살리딘, 티아졸리딘, 이소티아졸리딘, 디옥솔란, 디티올란, 모르폴린, 티오모르폴린, 디옥산, 또는 디티안과 같은 기를 포함할 수 있다. 또한, 헤테로사이클로알킬 기는 방향족 또는 비-방향족 고리 시스템에 융합되어 인돌린을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아닌 구성원을 형성할 수 있다.

[0078] 헤테로사이클로알킬이 3 내지 8개의 고리원 및 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 경우, 대표적인 구성원은 피롤리딘, 피페리딘, 테트라하이드로푸란, 옥산, 테트라하이드로티오펜, 티안, 피라졸리딘, 이미다졸리딘, 피페라진, 옥사졸리딘, 이속사졸리딘, 티아졸리딘, 이소티아졸리딘, 모르폴린, 티오모르폴린, 디옥산 및 디티안을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다. 또한, 헤테로사이클로알킬은 5 내지 6개의 고리원 및 1 내지 2개의 헤테로원자를 지닌 고리를 형성할 수 있으며, 대표적인 구성원은 피롤리딘, 피페리딘, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 피라졸리딘, 이미다졸리딘, 피페라진, 옥사졸리딘, 이속사졸리딘, 티아졸리딘, 이소티아졸리딘, 및 모르폴린을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다.

[0079] "아릴"은 어떠한 적합한 수의 고리 원자 및 어떠한 적합한 수의 고리를 지닌 방향족 고리 시스템을 나타낸다. 아릴 기는 어떠한 적합한 수의 고리 원자, 예를 들어, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16개의 고리 원자, 뿐만 아니라 6 내지 10, 6 내지 12, 또는 6 내지 14개의 고리원을 포함할 수 있다. 아릴 기는 모노사이클릭일 수 있거나, 융합되어 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 기를 형성할 수 있거나, 결합에 의해 연결되어 바이아릴 기를 형성할 수 있다. 대표적인 아릴 기는 페닐, 나프틸 및 바이페닐을 포함한다. 그 밖의 아릴 기는 메틸렌 연결기를 지닌 벤질을 포함한다. 일부 아릴 기는 6 내지 12개의 고리원을 가질 수 있으며, 예를 들어, 페닐, 나프틸 또는 바이페닐이다. 그 밖의 아릴 기는 6 내지 10개의 고리원을 가지며, 예를 들어, 페닐 또는 나프틸이다. 일부 그 밖의 아릴 기는 6개의 고리원을 가지며, 예를 들어, 페닐이다. 아릴 기는 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0080] "헤테로아릴"은 1 내지 5개의 고리 원자가 헤테로원자, 예를 들어, N, O 또는 S인 5 내지 16개의 고리 원자를 함유하는 모노사이클릭, 융합된 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 방향족 고리 어셈블리를 나타낸다. B, Al, Si 및 P를 포함하나, 이로 제한되는 것은 아닌, 추가의 헤테로원자가 또한 유용할 수 있다. 또한, 헤테로원자는 비제한적으로, N-옥사이드, -S(O)- 및 -S(O)₂-와 같이, 산화될 수 있다. 헤테로아릴 기는 어떠한 수의 고리 원자, 예를 들어, 3 내지 6, 4 내지 6, 5 내지 6, 3 내지 8, 4 내지 8, 5 내지 8, 6 내지 8, 3 내지 9, 3 내지 10, 3 내지 11, 또는 3 내지 12개의 고리원을 포함할 수 있다. 1, 2, 3, 4, 또는 5, 또는 1 내지 2, 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 3, 2 내지 4, 2 내지 5, 3 내지 4, 또는 3 내지 5개와 같은 어떠한 적합한 수의 헤테로원자가 헤테로아릴 기에 포함될 수 있다. 헤테로아릴 기는 5 내지 8개의 고리원 및 1 내지 4개의 헤테로원자, 또는 5 내지 8개의 고리원 및 1 내지 3개의 헤테로원자, 또는 5 내지 6개의 고리원 및 1 내지 4개의 헤테로원자, 또는 5 내지 6개의 고리원 및 1 내지 3개의 헤테로원자를 지닐 수 있다. 헤테로아릴 기는, 피롤,

피리딘, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 테트라졸, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 트리아진(1,2,3-, 1,2,4- 및 1,3,5-이성질체), 티오펜, 푸란, 티아졸, 이소티아졸, 옥사졸, 및 이속사졸과 같은 기를 포함할 수 있다. 헤테로아릴 기는 또한 방향족 고리 시스템, 예를 들어, 페닐 고리로 융합되어 벤조피롤, 예를 들어, 인돌 및 이소인돌, 벤조피리딘, 예를 들어, 퀴놀린 및 이소퀴놀린, 벤조피라진(퀴녹살린), 벤조피리미딘(퀴나졸린), 벤조피리다진, 예를 들어, 프탈라진 및 신놀린, 벤조티오펜, 및 벤조푸란을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아닌 구성원을 형성할 수 있다. 그 밖의 헤테로아릴 기는 결합에 의해 연결된 헤테로아릴 고리, 예를 들어, 바이피리딘을 포함한다. 헤테로아릴 기는 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0081] 헤테로아릴 기는 고리 상의 어떠한 위치를 통해 연결될 수 있다. 예를 들어, 피롤은 1-, 2- 및 3-피롤을 포함하고, 피리딘은 2-, 3- 및 4-피리딘을 포함하고, 이미다졸은 1-, 2-, 4- 및 5-이미다졸을 포함하고, 피라졸은 1-, 3-, 4- 및 5-피라졸을 포함하고, 트리아졸은 1-, 4- 및 5-트리아졸을 포함하고, 테트라졸은 1- 및 5-테트라졸을 포함하고, 피리미딘은 2-, 4-, 5- 및 6- 피리미딘을 포함하고, 피리다진은 3- 및 4-피리다진을 포함하고, 1,2,3-트리아진은 4- 및 5-트리아진을 포함하고, 1,2,4-트리아진은 3-, 5- 및 6-트리아진을 포함하고, 1,3,5-트리아진은 2-트리아진을 포함하고, 티오펜은 2- 및 3-티오펜을 포함하고, 푸란은 2- 및 3-푸란을 포함하고, 티아졸은 2-, 4- 및 5-티아졸을 포함하고, 이소티아졸은 3-, 4- 및 5-이소티아졸을 포함하고, 옥사졸은 2-, 4- 및 5-옥사졸을 포함하고, 이속사졸은 3-, 4- 및 5-이속사졸을 포함하고, 인돌은 1-, 2- 및 3-인돌을 포함하고, 이소인돌은 1- 및 2-이소인돌을 포함하고, 퀴놀린은 2-, 3- 및 4-퀴놀린을 포함하고, 이소퀴놀린은 1-, 3- 및 4-이소퀴놀린을 포함하고, 퀴나졸린은 2- 및 4-퀴나졸린을 포함하고, 신놀린은 3- 및 4-신놀린을 포함하고, 벤조티오펜은 2- 및 3-벤조티오펜을 포함하고, 벤조푸란은 2- 및 3-벤조푸란을 포함한다.

[0082] 일부 헤테로아릴 기는 5 내지 10개의 고리원 및 N, O 또는 S를 포함하는 1 내지 3개의 고리 원자를 지닌 것들, 예를 들어, 피롤, 피리딘, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 트리아진(1,2,3-, 1,2,4- 및 1,3,5-이성질체), 티오펜, 푸란, 티아졸, 이소티아졸, 옥사졸, 이속사졸, 인돌, 이소인돌, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 프탈라진, 신놀린, 벤조티오펜, 및 벤조푸란을 포함한다. 그 밖의 헤테로아릴 기는 5 내지 8개의 고리원 및 1 내지 3개의 헤테로원자를 지닌 것들, 예를 들어, 피롤, 피리딘, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 트리아진(1,2,3-, 1,2,4- 및 1,3,5-이성질체), 티오펜, 푸란, 티아졸, 이소티아졸, 옥사졸, 및 이속사졸을 포함한다. 일부 그 밖의 헤테로아릴 기는 9 내지 12개의 고리원 및 1 내지 3개의 헤테로원자를 지닌 것들, 예를 들어, 인돌, 이소인돌, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 프탈라진, 신놀린, 벤조티오펜, 벤조푸란 및 바이피리딘을 포함한다. 그 밖의 추가의 헤테로아릴 기는 5 내지 6개의 고리원 및 N, O 또는 S를 포함하는 1 내지 2개의 고리 헤테로원자를 지닌 것들, 예를 들어, 피롤, 피리딘, 이미다졸, 피라졸, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 티오펜, 푸란, 티아졸, 이소티아졸, 옥사졸, 및 이속사졸을 포함한다.

[0083] 일부 헤테로아릴 기는 피롤, 피리딘, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 트리아진(1,2,3-, 1,2,4- 및 1,3,5-이성질체), 인돌, 이소인돌, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 프탈라진, 및 신놀린과 같이 5 내지 10개의 고리원 및 유일한 질소 헤테로원자를 포함한다. 그 밖의 헤테로아릴 기는 푸란 및 벤조푸란과 같이 5 내지 10개의 고리원 및 유일한 산소 헤테로원자를 포함한다. 그 밖의 다른 헤테로아릴 기는 티오펜 및 벤조티오펜과 같이 5 내지 10개의 고리원 및 유일한 황 헤테로원자를 포함한다. 그 밖의 추가의 헤테로아릴 기는 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 트리아진(1,2,3-, 1,2,4- 및 1,3,5-이성질체), 티아졸, 이소티아졸, 옥사졸, 이속사졸, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 프탈라진, 및 신놀린과 같이 5 내지 10개의 고리원 및 적어도 두 개의 헤테로원자를 포함한다.

[0084] "헤테로원자"는 O, S 또는 N를 나타낸다.

[0085] "염"은 본 발명의 방법에서 사용되는 화합물의 산 염 또는 염기 염을 나타낸다. 약학적으로 허용되는 염의 예시적인 예는 무기 산(염산, 브롬화수소산, 및 인산 등) 염, 유기 산(아세트산, 프로피온산, 글루탐산, 및 시트르산 등) 염, 및 4차 암모늄(메틸 아이오다이드, 및 에틸 아이오다이드 등) 염이다. 약학적으로 허용되는 염은 비-독성인 것으로 이해된다. 적합한 약학적으로 허용되는 염에 대한 추가 정보는 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985]에서 확인될 수 있으며, 이러한 문헌은 본원에 참조로서 포함된다.

[0086] "이성질체"는 동일한 화학식을 갖지만 구조적으로 구별 가능한 화합물을 나타낸다.

[0087] 본원에서 사용되는 용어 "호변 이성질체(automer)"는 평형 상태로 존재하고 하나의 형태에서 다른 하나의 형태로 용이하게 변환되는 2개 이상의 구조 이성질체들 중 하나를 나타낸다.

- [0088] 본 발명의 화합물의 설명은 당업자에게 공지된 화학적 결합의 원리에 의해 제한된다. 따라서, 기가 다수의 치환기 중 하나 이상에 의해 치환될 수 있는 경우에, 이러한 치환은 화학적 결합의 원리에 따르고 본질적으로 불안정하지 않고/거나 주변 조건, 예를 들어, 수성, 중성 또는 생리학적 조건하에서 불안정하지 않을 것으로 당업자에게 알려져 있는 화합물을 생성하도록 선택된다.
- [0089] "약학적으로 허용되는 부형제" 및 "약학적으로 허용되는 담체"는 대상체로의 활성제의 투여 - 및 대상체에 의한 흡수를 돕는 물질을 나타내며, 환자에게 심각하게 불리한 독성 효과를 초래하지 않으며 본 발명의 조성물에 포함될 수 있다. 약학적으로 허용되는 부형제의 비제한적인 예는 물 NaCl, 생리 식염수, 락테이트화 링거액, 정상 수크로스, 정상 글루코스, 결합제, 충전제, 붕해제, 율활제, 코팅제, 감미제, 착향제 및 착색제 등을 포함한다. 당업자는 다른 약학적 부형제가 본 발명에서 유용함을 인지할 것이다.
- [0090] **III. 구체예의 상세한 설명**
- [0091] **A. ACTH-의존성 쿠싱 증후군의 감별 진단을 위한 방법**
- [0092] **1. ACTH-의존성 쿠싱 증후군을 지닌 환자의 선택**
- [0093] 본원에 기재된 방법은 이미 ACTH-의존성 쿠싱 증후군을 갖는 것으로 진단된 환자에게 쿠싱병과 이소성 ACTH 증후군 사이의 감별 진단을 제공하기 위해 이용된다. ACTH-의존성 쿠싱 증후군의 진단은 특정 임상적 증상의 관찰, 고코르티솔혈증의 검출 및 상승된 혈중 ACTH 수준에 기반하여 이루어질 수 있다.
- [0094] **a. 임상적 증상**
- [0095] 적임의 환자는 다음 증상 중 하나 이상을 나타낼 수 있다: 멍 들기 쉬움; 복부 비만 및 얇은 팔다리; 안면 다혈증; 여드름; 근위 근육병증(또는 근위 근육 약화); 줄(특히 붉은 보라색 및 1 cm 너비인 경우); 및 얇은 피부. 환자는 또한 빈번하게 기분 변화; 식욕 변화, 두통; 만성 피로감; 골다공증; 저 포타슘; 당뇨병, 및 고혈압; 감소된 농도 말초 부종 저칼륨혈증; 감소된 성욕 여드름 신장 결석; 손상된 기억(특히 단기); 및 비정상적인 감염을 느낄 수 있다. 여성 환자는 불규칙 생리, 다모증, 또는 여성 대머리가 될 수 있다. 소아 환자는 성장 속도가 감소함에 따라 체중 증가; 비정상 생식기 남성화; 저신장; 및 위성조숙증 또는 사춘기 지연이 올 수 있다. 다음 단계는 이러한 환자가 고코르티솔혈증인 지를 확인하는 것이다.
- [0096] **b. 고코르티솔혈증**
- [0097] 고코르티솔혈증의 진단은 환자의 순환 코르티솔 수준을 결정할 것을 요구한다. 타액, 소변, 전혈, 혈청 및 혈장과 같은 다양한 유형의 샘플이 이러한 목적에 사용될 수 있다. 샘플은 하루 중 다른 시간에 수집될 수도 있다. 한 접근법에서, 즉, 아침에, 예를 들어, 오전 8시 또는 오후에, 예를 들어, 오후 4시에 환자의 전혈 샘플이 수집되고 혈청을 수집하기 위해 처리된다. 수집된 혈청 샘플은, 예를 들어, 수집한지 2시간 이내에 냉장되거나 냉동된다. 혈청 샘플의 분석은 적시에, 예를 들어, 샘플 수집으로부터 7일 이내에 수행된다. 또 다른 접근법에서, 환자의 코르티솔 수준은 그 또는 그녀의 타액 샘플로부터 측정된다. 타액 코르티솔은 혈액 순환 중인 유리 코르티솔과 평형을 이룬다. 혈류에서의 코르티솔 수준의 변화는 타액 코르티솔 농도의 유사한 변동에 의해 수 분 이내에 평형을 이루므로, 타액 코르티솔 농도를 혈류 코르티솔 수준의 대용물로서 이용될 수 있다. 일반적으로 사용되는 타액-기반 코르티솔 시험은 오후 11시부터 자정 사이에 수집된 타액 샘플로부터 코르티솔 수준을 측정하는 자정 타액 시험이다. 샘플을 수집하기 적어도 15분 전에는 음식 또는 음료의 섭취를 금지한다. 약 2분 동안 입 안에 면봉을 유지하고 굴려서 타액 샘플을 수집한다. 이후 주위 또는 냉장보관된 타액 샘플을 적시에, 예를 들어, 샘플 수집으로부터 7일 이내에 코르티솔 수준 결정을 위해 실험실로 보낸다.
- [0098] 코르티솔 수준을 측정하기 위한 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 유용한 검정은 면역검정, 예를 들어, 경쟁적 면역검정, 방사면역측정법, 면역형광측정 효소 검정, 및 ELISA, 경쟁적 단백질-결합 검정 및 질량분석법, 예를 들어, 고성능 액체 크로마토그래피/삼중 사중극자-질량분석법(LC-MS/MS)을 포함한다. 샘플 중 코르티솔을 측정하기 위한 상업적 키트는 Beckman-Coulter, Seimens, Roche Diagnostics 등으로부터 이용 가능하다. 코르티솔 시험의 비제한적인 예는 Mayo Clinic's SALCT, CORT, CORTU, 및 CIMP 시험; ADVIA Centaur[®] 코르티솔 검정(Siemens Healthcare Global); ARCHITECT i2000SR 코르티솔(Abbott); Immulite[®] 2000 코르티솔 검정(Siemens Healthcare Global; #L2KC02), Vitros[®] ECI 코르티솔 검정(Ortho Clinical Diagnostics; #107 4053), 및 Elecsys[®] 코르티솔 면역검정(Roche Molecular Diagnostics; #11875116160)이다.
- [0099] 이후 환자의 코르티솔 측정치를 정상 참조 값과 비교한다; 정상 참조 값보다 높은 수준은 환자가 고코르티솔혈

증임을 나타낸다. 코르티솔 수준에 대한 정상 참조 값은 샘플의 특성, 샘플 수집의 방식 및 타이밍(아침에 수집된 샘플의 경우 더 높고 밤에 수집된 샘플의 경우 더 낮음), 및 검출 방법에 따라 다르다. 따라서, 적절한 정상 참조 값의 맥락에서 시험 결과를 해석하는 것이 필수적이다. 다양한 상업적 키트는 시험 프로토콜에서 정상 참조 값을 제공한다. 예를 들어, 타액에서 코르티솔 수준을 결정하는 Mayo Clinic's SALCT 시험에 대한 정상 참조 값은 <100 ng/dL이다; 이에 따라 100 ng/dL보다 높은 타액 코르티솔 수준은 고코르티솔혈증의 징후이다. 코르티솔혈증으로 진단받은 후에 환자는 쿠싱 증후군의 존재를 확인하기 위해 추가적인 검사를 받게 된다.

[0100] c. 쿠싱 증후군

[0101] 쿠싱 증후군을 진단하기 위해 다음 시험들 중 적어도 하나, 바람직하게는 둘 이상이 수행된다: 1) 시상하부-뇌하수체-부신(HPA) 축에서 코르티솔의 피드백 억제의 손실을 문서화한 텍사메타손 억제 시험; 2) 24-시간의 기간 동안 코르티솔 분비를 평가하는 24-시간 소변 유리 코르티솔 시험; 및 3) 코르티솔 분비의 정상적인 주간 변동의 손실을 평가하는 자정 타액 코르티솔. 3가지 시험 중 2개가 이상 코르티솔 수준을 보이는 경우, 쿠싱 증후군이 확인된다.

[0102] 텍사메타손 억제 시험은 전형적으로 쿠싱 증후군에 대한 스크린 시험으로서 사용된다. 텍사메타손은 뇌하수체 전엽에서 글루코코르티코이드 수용체에 결합하는 외인성 스테로이드이다. 건강한 개체가 저 용량(1-2 mg)의 텍사메타손으로 치료되는 경우, 글루코코르티코이드 수용체에 대한 텍사메타손의 결합은 뇌하수체에 음성 피드백을 제공하여 ACTH 분비의 억제를 발생시킨다. ACTH 분비의 억제는, 차례로, 코르티솔 방출의 억제 및 이에 따라 순환에서 코르티솔 수준의 검출 가능한 감소를 초래한다. 반대로, 쿠싱 증후군을 가진 환자가 저 용량의 텍사메타손으로 치료되는 경우, 질병과 관련된 과도한 코르티솔 생산으로 인해 코르티솔 수준의 감소는 전혀 또는 거의 검출될 수 없다. 한 접근법에서, 텍사메타손 억제 시험은 밤 전에, 예를 들어, 오후 11시에 1 mg과 같은 저 용량의 텍사메타손을 투여함에 의해 수행된다. 이후, 다음날 아침, 예를 들어, 오전 8-9시 사이에 환자의 혈액을 샘플링하고 혈청 코르티솔 수준을 측정한다. 정상적인 대상체는 전형적으로 혈청 코르티솔 수준이 1.8 mg/dl 미만으로 감소하기 때문에, 1.8 mg/dL 초과인 혈청 코르티솔 수준은 쿠싱 증후군의 존재를 나타낸다.

[0103] 24-시간 소변 유리 코르티솔 시험은 쿠싱 증후군을 진단하기 위한 골드 스탠다드이다. 이 시험은 코르티솔 생산이 쿠싱 증후군에 의해 증가한다는 원칙을 이용하고, 소변 분비의 측정은 그 증가의 전체 추정치를 제공한다. 정상 참조 값보다 큰 결과는 쿠싱 증후군의 존재를 나타낸다. 정상 참조 값에 비해 3 내지 4배의 증가는 쿠싱 증후군의 확실한 진단을 제공한다; 이러한 증가가 존재하는 경우, 진단 확인을 위해 추가 시험은 필요하지 않다. 소변 유리-코르티솔(UFC) 수준의 덜 급격한 증가에 대해서는, 상기 설명된 바와 같은, 밤새 텍사메타손 억제 시험 및 자정 타액 코르티솔 시험과 같은 다른 시험이 필요하다.

[0104] 자정 타액 시험은 쿠싱 증후군을 확인하기 위해 일반적으로 사용되는 또 다른 시험이다. 상기 섹션의 시험 설명을 참조하라.

[0105] 환자가 3가지 시험 중 2개에 의해 쿠싱 증후군을 가진 것으로 확인되거나, 24-시간 소변 유리 코르티솔 시험에서 코르티솔 수준이 3 내지 4배 증가한 것으로 검출되면, 다음 단계는 그 또는 그녀가 ACTH-의존성 쿠싱 증후군을 갖는지를 확인하기 위해 ACTH를 측정하는 것이다.

[0106] d. ACTH-의존성 쿠싱 증후군

[0107] 두 종류의 내인성 쿠싱 증후군이 존재한다: ACTH-의존성 및 ACTH-독립적. ACTH-의존성 쿠싱 증후군과 관련된 높은 코르티솔 수준은 중양, 예를 들어, 뇌하수체 중양 또는 뇌하수체의 중양으로부터 ACTH의 과생산에 의해 초래된다. 반면, ACTH-독립적 쿠싱 증후군과 관련된 과도한 코르티솔 수준은 부신에서 중양에 의한 코르티솔의 과생산 또는 부신의 과성장에 의해 초래된다 - 그 중 어느 하나는 ACTH 생산 및 방출을 억제한다. 따라서, ACTH 수준은 ACTH-의존성 쿠싱 증후군을 갖는 환자에서는 높지만 ACTH-독립적 쿠싱 증후군을 갖는 환자에서는 낮거나 심지어 검출될 수 없다.

[0108] ACTH 결정에 적합한 생물학적 샘플은 대상체로부터 취해진 혈청, 혈장, 타액, 소변, 또는 임의의 다른 생물학적 유체일 수 있다. 샘플은 코르티솔 수준 측정에 사용된 샘플과 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 경우에, 코르티솔 수준을 측정하는데 사용된 동일한 샘플을 사용하여 ACTH 수준을 측정할 수 있다. 다른 경우에, 상이한 샘플을 사용하여 코르티솔 및 ACTH 수준을 측정한다. 예를 들어, 코르티솔 수준은 타액에서 측정될 수 있고 ACTH 수준은 혈장에서 측정될 수 있다. 또한 다른 경우에, 동일한 유형의 여러 샘플을 사용하여 수준을 측정한다.

[0109] ACTH의 수준은 면역검정, 예를 들어, 경쟁적 면역검정, 방사면역측정법, 면역형광측정 효소 검정, 및 ELISA; 경쟁적 단백질-결합 검정; 액체 크로마토그래피(예를 들어, HPLC); 및 질량분석법, 예를 들어, 고성능 액체 크로

마토그래피/삼중 사중극자-질량분석법(LC-MS/MS)을 포함하지만 이로 제한되지 않는 다양한 방법을 이용하여 측정될 수 있다. ACTH를 측정하기 위한 상업적 키트는, 예를 들어, Mayo clinic(Test ID: ACTH), Siemens Healthcare Global(Immulite[®] 2000 ACTH assay), 및 Roche Molecular Diagnostics(Catalog No. 03255751190)로부터 용이하게 이용 가능하다.

[0110] 정상 참조 값보다 높은 혈장 ACTH 농도는 환자가 ACTH-의존성 쿠싱 증후군임을 나타낸다. 정상 참조 값은 검정 방법, 샘플 유형, 및 샘플 수집 타이밍에 따라 다르다; 코르티솔처럼, 건강한 개체에서의 ACTH는 24-시간의 기간 동안 다양하며, 대략 아침 6-8 am에 최고 수준에 도달하고 대략 밤 11 pm에 최저이다. 다양한 상업적 키트는 이들의 시험 프로토콜에서 정상 참조 값을 제공한다. 예를 들어, Mayo Clinic Test ID: ACTH의 경우 정상 참조 값은 약 10-60 pg/mL이다.

[0111] ACTH-의존성 쿠싱 증후군으로 진단된 환자를 선택하여, 하기 기술된 대로 감별 진단을 수행한다.

[0112] **2. ACTH-의존성 쿠싱 증후군의 감별 진단 방법**

[0113] 감별 진단 방법은 ACTH-의존성 쿠싱 증후군의 두 가지 주요 형태인 쿠싱병과 이소성 ACTH 쿠싱 증후군을 구별하는데 GRA를 이용한다. GRA는 음성 피드백 상호작용을 통해 코르티솔이 시상하부에서 CRH 생산 및 뇌하수체에서 ACTH 생산 둘 모두를 억제하는 것을 방지하여, 증가된 ACTH 생산 및 방출을 발생시킨다. 쿠싱병을 지닌 환자는 뇌하수체에 ACTH-생산성 종양을 가지므로 말초 영역(뇌하수체 영역 외부)보다 뇌하수체 영역 주위에서 ACTH 수준이 더 높게 증가할 것이다. 대조적으로, 이소성 ACTH 증후군을 지닌 환자는 뇌하수체 외부에서 성장하는 종양을 가지므로 뇌하수체 영역보다 말초에서 ACTH가 더 높게 증가할 것이다. 따라서, 뇌하수체-대-말초 비를 이용하여 ACTH-의존성 쿠싱 증후군의 두 가지 주요 유형을 구별할 수 있다.

[0114] a. GRA의 투여

[0115] GRA는 정상 HPA 기능을 지닌 사람의 적어도 2배만큼 뇌하수체의 ACTH를 증가시키는데 충분한 투여량으로 투여된다. 한 구체예에서, GRA는 미페프리스톤이다. 한 구체예에서, 미페프리스톤은 환자에게 경구 투여된다. 한 구체예에서, 미페프리스톤은 300-1500 mg으로 투여된다. 한 구체예에서, GRA는 밤 11 pm에 IPSS 전에 투여된다.

[0116] b. IPSS

[0117] 뇌하수체 ACTH는 뇌하수체를 배수시키는 우측, 좌측, 또는 양측 하추체동(IPS)으로부터 수득된 혈액 샘플로부터 측정된다. 말초 ACTH 수준은 말초 정맥의 혈액 샘플로부터 결정된다. 하추체동(IPSS로서 공지됨) 및 말초로부터의 샘플링 절차는 전형적으로는 중재 방사선학자에 의해 수행된다.

[0118] IPSS는 전형적으로 아침, 예를 들어, 오전 8 내지 10시에 GRA의 투여 후, 하나 또는 2개의 미세카테터를 대퇴 정맥으로부터 하나 또는 둘 모두의 하추체동으로 진행시킴에 의해 수행된다. 한편, 또 다른 미세카테터는 말초 정맥, 예를 들어, 목정맥으로 진행된다. 카테터의 위치를 문서화하는 베노그램(Venogram) 또는 디지털 베노그래피는 카테터의 적절한 배치를 보장하는데 사용된다; 샘플링은 미세카테터가 IPS에 잘 위치하였는지를 확인한 후에만 시작된다. 각각의 샘플링시 IPS 및 목정맥으로부터 동시에 채혈함으로써, 5-10분 간격으로 두 번의 샘플링이 시행된다. 수득된 샘플을 즉시 얼음 위의 EDTA-함유 튜브에 놓는다. 일부 경우에, IPSS는 단지 하나의 굴에서만, 즉, 좌측이나 우측 굴에서 수행된다. 일부 경우에, IPSS는 둘 모두의 굴에 대해 수행된다(BIPSS). BIPSS는 우측 및 좌측 굴 둘 모두로부터 ACTH 값을 제공하고, 이의 비교는 종양이 뇌하수체의 어느 쪽에 있는지에 대한 유용한 정보를 제공한다.

[0119] c. 프로락틴을 참조하여 중추-대-말초 ACTH 비에 기반한 진단

[0120] 중추-대-말초 비는 진단의 기초이다; 그러나 IPSS는 고도의 전문지식을 필요로 한다; 하추체동을 샘플링할 때 변칙적인 정맥 배수, 예를 들어, 카테터 팁의 잘못된 배치로 인해, 위음성 결과가 나올 수 있다. IPSS 베노그램(상기 설명됨) 외에, 프로락틴 -또한 뇌하수체에 의해 분비되고 말초로 순환되는-은 종종 IPSS 동안 성공적인 카테터삽입에 대한 마커로서 이용된다. 프로락틴 수준은 ACTH 분석에 사용되는 동일한 혈액 샘플로부터 평가된다. 1.8 초과의 중추 대 말초 프로락틴의 비는 성공적인 카테터삽입을 나타낸다.

[0121] 프로락틴을 측정하는 방법은 당 분야에 공지되어 있다. 유용한 검정은 면역검정, 예를 들어, 경쟁적 면역검정, 방사면역측정법, 면역형광측정 효소 검정, 및 ELISA; 경쟁적 단백질-결합 검정; 및 질량분석법, 예를 들어, 고성능 액체 크로마토그래피/삼중 사중극자-질량분석법(LC-MS/MS)을 포함한다. 프로락틴을 측정하기 위한 상업적 키트는 또한, 예를 들어, Abcam(Catalog # ab108655), R&D systems(Human Prolactin Quantikine ELISA Kit),

및 Cayman Chemical(Prolactin EIA Kit)로부터 용이하게 이용 가능하다.

[0122] ACTH 수준은 상기 설명된 방법을 이용하여 결정된다. 이후 하나 또는 둘 모두의 하추체동으로부터의 환자의 ACTH 수준을 말초 혈액의 ACTH 수준과 비교한 다음, 추체정맥동-대-말초 ACTH 비를 결정한다. 환자의 하추체 대 말초 프로락틴 비가 1.8 미만이면(특히 1.5 미만이면) -카테터삽입이 부적절하다는 표시임- 진단이 이루어질 수 없고 새로운 IPSS를 수행해야 할 수도 있다. 환자의 하추체-대-말초 프로락틴 비가 1.8 초과이고 하추체-대-말초 ACTH 비가 3 초과이면, 그 또는 그녀는 쿠싱병을 가진 것으로 진단된다. 환자의 하추체-대-말초 프로락틴 비가 1.8 초과이고 하추체-대 말초-ACTH 비가 3 미만이면, 그 또는 그녀는 이소성 ACTH 증후군을 가진 것으로 진단된다.

[0123] **B. 표준 대조 수준의 설정**

[0124] 상기 논의된 대로, ACTH 의존성 쿠싱 증후군의 감별 진단은 프로락틴, ACTH, 및 코르티솔과 같은 상이한 호르몬의 측정치를 이들 개개의 정상 참조 값과 비교하는 것을 포함한다. 대부분의 경우, 정상 참조 값 또는 표준 대조 수준은 시험에 이용된 상업적 키트에서 제공된다. 상황에 따라, 진단을 위해 표준 대조 수준을 설정하는 것이 일부 경우에 필요할 수 있다. 본 개시내용의 방법을 실시하기 위해 특정 샘플 유형(예를 들어, 타액 샘플, 소변 샘플, 혈장 샘플, 또는 혈청 샘플)에 대한 표준 대조군을 확립하기 위해, 부신 기능부전이 없는 대상체의 그룹과 같은 건강한 대상체의 그룹이 선택된다. 이들 개체는 본 발명의 방법을 이용하여 부신 기능부전을 진단할 목적으로, 적용 가능한 경우, 적절한 파라미터 내에 있다. 예를 들어, 개체는 비슷한 연령, 성별, 및 유사한 건강 상태를 가질 수 있다. 선택적으로, 개체는 유사한 인종 배경을 갖는다.

[0125] 선택된 개체의 건강 상태는 개개인의 일반적인 신체 검사 및 병력의 일반적인 검토를 비제한적으로 포함하는, 잘 확립되고 일상적으로 사용되는 방법에 의해 확인될 수 있다.

[0126] 더욱이, 건강한 개체의 선택된 그룹은, 그룹에서 얻은 생물학적 샘플의 코르티솔, ACTH, 또는 다른 스테로이드의 평균 양, 수준 또는 농도가 부신 기능부전을 경험하지 않은 건강한 개체의 일반적인 집단의 정상적인 또는 평균 수준의 대표로서 합리적으로 간주될 수 있도록, 합리적인 크기여야 한다. 바람직하게는, 선택된 그룹은 적어도 10명의 정상적인 건강한 인간 대상체를 포함한다.

[0127] 선택된 건강한 대조군의 각 대상체에서 발견된 개별 값에서 코르티솔, ACTH 또는 다른 스테로이드의 평균 값이 설정되면, 이러한 평균, 중간, 또는 대표 값 또는 프로파일은 표준 대조 수준으로 간주된다. 표준 편차도 같은 과정에서 결정된다. 일부 경우에, 연령, 성별, 또는 인종 배경과 같은 별개의 특징을 가진 각기 정의된 그룹에 대해 별도의 표준 대조 수준이 설정될 수 있다.

[0128] **C. 글루코코르티코이드 수용체 길항제**

[0129] 본 발명의 방법은 일반적으로 GRA를 투여하는 것을 제공한다. 일부 경우에, 글루코코르티코이드 수용체 길항제는 특정 GRA이다. 본원에서 사용된 바와 같이, 특정 글루코코르티코이드 수용체 길항제는 또 다른 핵 수용체(NR)보다는 글루코코르티코이드 수용체에 우선적으로 결합함으로써 글루코코르티코이드 수용체가 효능제에 결합하는 것과 관련된 임의의 생물학적 반응을 억제하는 조성물 또는 화합물을 나타낸다. 일부 구체예에서, 특정 GRA는 미네랄코르티코이드 수용체(MR), 안드로겐 수용체(AR), 또는 프로게스테론 수용체(PR)보다는 글루코코르티코이드 수용체에 우선적으로 결합한다. 예시적인 구체예에서, 특정 GRA는 미네랄코르티코이드 수용체(MR)보다는 글루코코르티코이드 수용체에 우선적으로 결합한다. 또 다른 예시적인 구체예에서, 특정 GRA는 프로게스테론 수용체(PR)보다는 글루코코르티코이드 수용체에 우선적으로 결합한다. 또 다른 예시적인 구체예에서, 특정 GRA는 안드로겐 수용체(AR)보다는 글루코코르티코이드 수용체에 우선적으로 결합한다. 또 다른 추가의 예시적인 구체예에서, 특정 GRA는 MR과 PR, MR과 AR, PR과 AR, 또는 MR, PR 및 AR과 비교하여 글루코코르티코이드 수용체에 우선적으로 결합한다.

[0130] 관련 구체예에서, 특정 GRA는 다른 핵 수용체에 대한 K_d 보다 적어도 10배 낮은 결합 상수(K_d)로 글루코코르티코이드 수용체에 결합한다. 또 다른 구체예에서, 특정 GRA는 다른 핵 수용체에 대한 K_d 보다 적어도 100배 낮은 결합 상수(K_d)로 글루코코르티코이드 수용체에 결합한다. 또 다른 구체예에서, 특정 GRA는 다른 핵 수용체에 대한 K_d 보다 적어도 1000배 낮은 결합 상수(K_d)로 글루코코르티코이드 수용체에 결합한다.

[0131] 일반적으로, 치료는 유효량의 임의의 화학 구조 또는 작용 메커니즘의 GRA 및 임의의 화학 구조 또는 작용 메커니즘의 글루코코르티코스테로이드를 투여함으로써 제공될 수 있다. 본원에는 예시적인 GRA 부류 및 이러한 부류의 특정 구성원이 제공된다. 그러나, 당업자는 본원에 기재된 치료 방법에 사용될 수 있는 다른 관련 또는 비관

련 GRA를 쉽게 인식할 것이다.

[0132] **1. 스테로이드 백본을 갖는 GRA**

[0133] 일부 구체예에서, 유효량의 스테로이드 백본을 갖는 GRA는 ACTH-분비 종양의 치료를 위해 대상체에 투여된다. 스테로이드 GRA는 글루코코르티코이드 효능계의 기본 구조의 변형, 즉, 다양한 형태의 스테로이드 백본에 의해 취득될 수 있다. 코르티솔의 구조는 다양한 방법으로 변형될 수 있다. GRA를 생성하기 위한 코르티솔 스테로이드 백본의 두 가지의 가장 일반적으로 알려진 부류의 구조 변형은 11-β 하이드록시 기의 변형 및 17-β 측쇄의 변형을 포함한다(예를 들어, 문헌[Lefebvre, J. Steroid Biochem. 33: 557-563, 1989] 참조).

[0134] 스테로이드 GR 길항제의 예로는 미국 특허 5,929,058호에 기재된 바와 같은 안드로젠-형 스테로이드 화합물, 및 미국 특허 4,296,206호; 4,386,085호; 4,447,424호; 4,477,445호; 4,519,946호; 4,540,686호; 4,547,493호; 4,634,695호; 4,634,696호; 4,753,932호; 4,774,236호; 4,808,710호; 4,814,327호; 4,829,060호; 4,861,763호; 4,912,097호; 4,921,638호; 4,943,566호; 4,954,490호; 4,978,657호; 5,006,518호; 5,043,332호; 5,064,822호; 5,073,548호; 5,089,488호; 5,089,635호; 5,093,507호; 5,095,010호; 5,095,129호; 5,132,299호; 5,166,146호; 5,166,199호; 5,173,405호; 5,276,023호; 5,380,839호; 5,348,729호; 5,426,102호; 5,439,913호; 5,616,458호, 5,696,127호 및 6,303,591호에 기재된 화합물을 포함한다. 이러한 스테로이드 GR 길항제는 코르텍솔론, 텍사메타손-옥세타논, 19-노르테옥시코르티코스테론, 19-노르프로게스테론, 코르티솔-21-메실레이트; 텍사메타손-21-메실레이트, 11β-(4-디메틸아미노에톡시페닐)-17α-프로피닐-17β-하이드록시-4,9-에스트라디엔-3-온(RU009), 및 (17α)-17-하이드록시-19-(4-메틸페닐)안드로스타-4,9(11)-디엔-3-온(RU044)을 포함한다.

[0135] 스테로이드 안티코르티코이드의 다른 예는 문헌[Van Kampen *et al.* (2002) *Eur. J. Pharmacol.* 457(2-3):207], WO 03/043640, EP 0 683 172 B1, 및 EP 0 763 541 B1에 기재되어 있으며, 이들 각각은 참조로서 본원에 통합된다. EP 0 763 541 B1 및 문헌[Hoyberg *et al.*, *Int'l J. of Neuro-psychopharmacology*, 5:Supp. 1, S148 (2002)]은 화합물 (11β, 17β)-11-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-17-하이드록시-17-(1-프로피닐)에스트라-4,9-디엔-3-온(ORG 34517)을 기재하고 있으며, 한 구체예에서, 이것은 대상체에서 ACTH-분비 종양을 치료하는데 효과적인 양으로 투여된다.

[0136] **2. 11-β 하이드록시 기의 제거 또는 치환**

[0137] 본 발명의 한 구체예에서, 11-β 하이드록시 기의 제거 또는 치환을 포함하는 변형된 스테로이드 백본을 갖는 글루코코르티코이드 길항제가 투여된다. 이러한 부류는 코르텍솔론, 프로게스테론 및 테스토스테론 유도체, 및 미페프리스톤과 같은 합성 조성물(Lefebvre, *et al.*, 상기 참조)을 포함하는 천연 GRA를 포함한다. 본 발명의 바람직한 구체예는 모든 11-β 아릴 스테로이드 백본 유도체를 포함하는데, 그 이유는, 일부 경우에, 이들 화합물이 프로게스테론 수용체(PR) 결합 활성을 갖지 않을 수 있기 때문이다(Agarwal, *FEBS* 217:221-226, 1987). 또 다른 구체예에서, 효과적인 항-글루코코르티코이드 제제이면서 항-프로게스테론 제제인 11-β 페닐-아미노디메틸 스테로이드 백본 유도체가 투여된다. 이들 조성물은 가역적으로 결합하는 스테로이드 수용체 길항제로서 작용할 수 있다. 예를 들어, 11-β 페닐-아미노디메틸 스테로이드에 결합될 때, 스테로이드 수용체는 이의 천연 리간드, 예를 들어, GR의 경우 코르티솔에 결합할 수 없는 형태로 유지될 수 있다(Cadepond, 1997, 상기 참조).

[0138] 합성 11-베타 페닐-아미노디메틸 스테로이드는 RU486으로서 또한 공지된 미페프리스톤 또는 17-β-하이드록스-11-β-(4-디메틸-아미노페닐)17-α-(1-프로피닐)에스트라-4,9-디엔-3-온을 포함한다. 미페프리스톤은 프로게스테론과 글루코코르티코이드(GR) 수용체 둘 모두의 강력한 길항제로 밝혀졌다. 따라서, 일부 구체예에서, ACTH-분비 종양을 치료하기 위해 투여되는 GRA는 미페프리스톤, 또는 이의 염, 호변 이성질체 또는 유도체이다. 그러나, 다른 구체예에서, ACTH-분비 종양의 치료를 위한 GRA로서의 미페프리스톤의 투여는 특정하게 배제된다.

[0139] GR 길항제 효과를 갖는 것으로 밝혀진 또 다른 11-β 페닐-아미노디메틸 스테로이드는 디메틸 아미노에톡시페닐 유도체 RU009(RU39.009), 11-β-(4-디메틸-아미노에톡시페닐)-17-α-(프로피닐-17-β-하이드록시-4,9-에스트라디엔-3-온)을 포함한다(문헌[Bocquel, J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 45:205-215, 1993] 참조). RU486에 관련된 또 다른 GR 길항제는 RU044(RU43.044) 17-β-하이드록스-17-α-19-(4-메틸-페닐)-안드로스타-4,9(11)-디엔-3-온이다(Bocquel, 1993, 상기 참조). 또한, 문헌[Teutsch, *Steroids* 38:651-665, 1981]; 미국 특허 4,386,085호 및 4,912,097호 참조.

[0140] 한 구체예는 비가역성 항-글루코코르티코이드인 조성물을 포함한다. 이러한 화합물로는 코르티솔-21-메실레이트(4-프레그넨-11-β, 17-α, 21-트리올-3,20-디온-21-메탄-설포네이트 및 텍사메타손-21-메실레이트(16-메틸-9-α-

플루오로-1,4-프레그나디엔-11 β ,17- α ,21-트리올-3,20-디온-21-메탄-설포네이트)를 포함하는 코르티솔의 α -케토-메탄설포네이트 유도체를 포함한다. 문헌[Simons, J. Steroid Biochem. 24: 25-32, 1986; Mercier, J. Steroid Biochem. 25:11-20, 1986]; 미국 특허 4,296,206호 참조.

[0141] **3. 17-베타 측쇄 기의 변형**

[0142] 17- β 측쇄의 다양한 구조적 변형에 의해 수득될 수 있는 스테로이드 항-글루코코르티코이드가 또한 본 발명의 방법에 사용된다. 이러한 부류는 합성 항글루코코르티코이드, 예를 들어, 텍사메타손-옥세타논, 텍사메타손의 다양한 17,21-아세토니드 유도체 및 17-베타-카르복사미드 유도체를 포함한다(Lefebvre, 1989, 상기 참조; Rousseau, Nature 279: 158-160, 1979).

[0143] **4. 기타 스테로이드 백본 변형**

[0144] 본 발명의 다양한 구체예에서 사용되는 GRA는 GR-효능제 상호작용으로부터 발생한 생물학적 반응을 일으키는 임의의 스테로이드 백본 변형을 포함한다. 스테로이드 백본 길항제는 코르티솔의 임의의 천연 또는 합성 변이, 예를 들어, C-19 메틸기가 누락된 부신 스테로이드, 예를 들어, 19-노르데옥시코르티코스테론 및 19-노르프로게스테론일 수 있다(Wynne, Endocrinology 107:1278-1280, 1980).

[0145] 일반적으로, 11- β 측쇄 치환기, 및 특히 그 치환기의 크기는 스테로이드의 항글루코코르티코이드 활성의 정도를 결정하는데 중요한 역할을 할 수 있다. 스테로이드 백본의 A 고리에서의 치환 또한 중요할 수 있다. 예를 들어, 17-하이드록시프로페닐 측쇄는, 일부 경우에, 17-프로피닐 측쇄 함유 화합물과 비교하여 항글루코코르티코이드 활성을 감소시킬 수 있다.

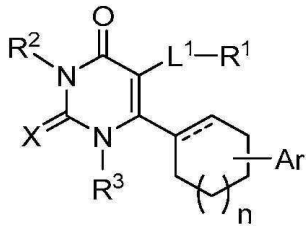
[0146] 당 분야에 공지되어 있고 본 발명의 실시예에 적합한 추가의 글루코코르티코이드 수용체 길항제는 21-하이드록시-6,19-옥시도프로게스테론(문헌[Vicent, Mol. Pharm. 52:749-753, 1997] 참조), Org31710(문헌[Mizutani, J Steroid Biochem Mol Biol 42 (7):695-704, 1992] 참조), RU43044, RU40555(문헌[Kim, J Steroid Biochem Mol Biol. 67 (3):213-22, 1998] 참조) 및 RU28362를 포함한다.

[0147] **5. 길항제로서 비-스테로이드 항-글루코코르티코이드**

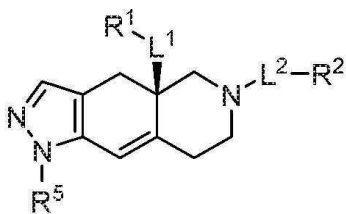
[0148] 비-스테로이드 글루코코르티코이드 수용체 길항제(GRA)는 또한 대상체에서 부신 기능부전을 치료하기 위해 본 발명의 방법에 사용된다. 이들은 부분적으로 펩티드, 슈도펩티드 및 비-펩티드 분자 실체를 포함하는 단백질의 합성 모방체 및 유사체를 포함한다. 예를 들어, 본 발명에 유용한 올리고머 펩티드모방체는 (α - β -불포화) 펩티도설포나미드, N-치환된 글리신 유도체, 올리고 카르바메이트, 올리고 우레아 펩티드모방체, 히드라지노펩티드, 올리고설포 및 기타 등등을 포함한다(예를 들어, 문헌[Amour, Int. J. Pept. Protein Res. 43:297-304, 1994; de Bont, Bioorganic & Medicinal Chem. 4:667-672, 1996] 참조).

[0149] 비-스테로이드 GR 길항제의 예로는 미국 특허 5,696,127호; 6,570,020호; 및 6,051,573호에 기재된 GR 길항제 화합물; 미국 특허 출원 20020077356호에 기재된 GR 길항제 화합물, 문헌[Bradley *et al.*, J. Med. Chem. 45, 2417-2424 (2002)]에 기재된 글루코코르티코이드 수용체 길항제, 예를 들어, 4 α (S)-벤질-2(R)-클로로에티닐-1,2,3,4,4 α ,9,10,10 α (R)-옥타하이드로-페난트렌-2,7-디올("CP 394531") 및 4 α (S)-벤질-2(R)-프로프-1-이닐-1,2,3,4,4 α ,9,10,10 α (R)-옥타하이드로-페난트렌-2,7-디올("CP 409069"); 및 스테로이드 수용체, 예를 들어, 6-치환된-1,2-디하이드로-N-보호된-퀴놀린에 대한 고친화도의 고선택적 길항제인 비-스테로이드 화합물을 기술하는 PCT 국제 출원 WO 96/19458호에 기재된 화합물을 포함한다.

[0150] 일부 구체예에서, 부신 기능부전은 사이클로헥실-피리미딘 백본, 융합된 아자데칼린 백본, 헤테로아릴 케톤 융합된 아자데칼린 백본, 또는 옥타하이드로 융합된 아자데칼린 백본을 갖는 유효량의 비-스테로이드 GRA로 처리된다. 예를 들어, 부신 기능부전은 유효량의 전술한 GRA 및 GC 또는 GC 유사체 중 하나로 처리될 수 있다. 사이클로헥실-피리미딘 백본을 갖는 예시적인 GRA는 미국 특허 8,685,973호에 기재된 것들을 포함한다. 일부 경우에, 사이클로헥실-피리미딘 백본을 갖는 GRA, 또는 이의 염 및 이성질체는 하기 구조를 갖는다:



- [0151] .
- [0152] 상기 식에서,
- [0153] 점선은 존재하지 않거나 결합이며;
- [0154] X는 O 및 S로 구성된 군으로부터 선택되며;
- [0155] R¹은 1 내지 3개의 R^{1a} 기로 선택적으로 치환되는, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되며;
- [0156] 각각의 R^{1a}는 H, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬 OR^{1b}, 할로젠, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알콕시, -OR^{1b}, -NR^{1b}R^{1c}, -C(O)R^{1b}, -C(O)OR^{1b}, -OC(O)R^{1b}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}C(O)R^{1c}, -SO₂R^{1b}, -SO₂NR^{1b}R^{1c}, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;
- [0157] R^{1b} 및 R^{1c}는 H 및 C₁₋₆ 알킬로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택되며;
- [0158] R²는 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬-OR^{1b}, C₁₋₆ 알킬-NR^{1b}R^{1c} 및 C₁₋₆ 알킬렌-헤테로사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되며;
- [0159] R³은 H 및 C₁₋₆ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며;
- [0160] Ar은 1-4개의 R⁴ 기로 선택적으로 치환되는 아릴이며;
- [0161] 각각의 R⁴는 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 할로젠, C₁₋₆ 할로알킬 및 C₁₋₆ 할로알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;
- [0162] L¹은 결합 또는 C₁₋₆ 알킬렌이고;
- [0163] 아래 첨자 n은 0 내지 3의 정수이다.
- [0164] 융합된 아자데칼린 백본을 갖는 예시적인 GRA는 미국 특허 7,928,237호; 및 8,461,172호에 기재된 것들을 포함한다. 일부 경우에, 융합된 아자데칼린 백본을 갖는 GRA, 또는 이의 염 및 이성질체는 하기 구조를 갖는다:



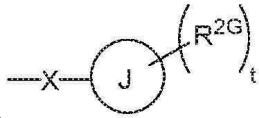
- [0165] .
- [0166] 상기 식에서,
- [0167] L¹ 및 L²는 결합 및 비치환된 알킬렌으로부터 독립적으로 선택된 구성원이며;
- [0168] R¹은 비치환된 알킬, 비치환된 헤테로알킬, 비치환된 헤테로사이클로알킬, -OR^{1A}, -NR^{1C}R^{1D}, -C(O)NR^{1C}R^{1D} 및 -C(O)OR^{1A}로부터 선택된 구성원이고, 여기에서,

[0169] R^{1A}는 수소, 비치환된 알킬 및 비치환된 헤테로알킬로부터 선택된 구성원이며,

[0170] R^{1C} 및 R^{1D}는 비치환된 알킬 및 비치환된 헤테로알킬로부터 독립적으로 선택된 구성원이고,

[0171] 여기에서, R^{1C}와 R^{1D}는 선택적으로 결합되어 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 비치환된 고리를 형성하며, 이때 상기 고리는 추가의 고리 질소를 선택적으로 포함하며;

[0172] R²는 하기 화학식을 가지며:



[0173]

[0174] (상기 식에서,

[0175] R^{2G}는 수소, 할로젠, 비치환된 알킬, 비치환된 헤테로알킬, 비치환된 사이클로알킬, 비치환된 헤테로사이클로알킬, -CN 및 -CF₃로부터 선택되는 구성원이고;

[0176] J는 페닐이고;

[0177] t는 0 내지 5의 정수이고;

[0178] X는 -S(O₂)-임);

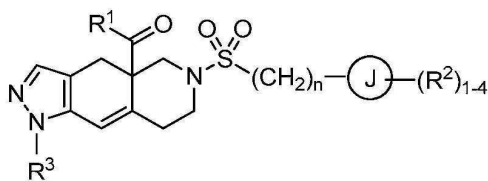
[0179] R⁵는 1-5개의 R^{5A} 기로 선택적으로 치환되는 페닐이며, 여기에서,

[0180] R^{5A}는 수소, 할로젠, -OR^{5A1}, -S(O₂)NR^{5A2, 5A3}, -CN 및 비치환된 알킬로부터 선택되는 구성원이고, 여기에서,

[0181] R^{5A1}은 수소 및 비치환된 알킬로부터 선택되는 구성원이며,

[0182] R^{5A2} 및 R^{5A3}은 수소 및 비치환된 알킬로부터 독립적으로 선택된 구성원이다.

[0183] 헤테로아릴 케톤 용합된 아자데칼린 백본을 갖는 예시적인 GRA는 U.S. 2014/0038926에 기재된 것들을 포함한다. 일부 경우에, 헤테로아릴 케톤 용합된 아자데칼린 백본을 갖는 GRA, 또는 이의 염 및 이성질체는 하기 구조를 갖는다:



[0184]

[0185] 상기 식에서,

[0186] R¹은 R^{1a}로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 기로 선택적으로 치환되는, N, O 및 S로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자 및 5 내지 6개의 고리원을 갖는 헤테로아릴 고리이며;

[0187] 각각의 R^{1a}는 수소, C₁₋₆ 알킬, 할로젠, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알콕시, -CN, N-옥사이드, C₃₋₈ 사이클로알킬, 및 C₃₋₈ 헤테로사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0188] 고리 J는 사이클로알킬 고리, 헤테로사이클로알킬 고리, 아릴 고리 및 헤테로아릴 고리로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기에서, 헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴 고리는 N, O 및 S로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자 및 5 내지 6개의 고리원을 가지며;

[0189] 각각의 R²는 수소, C₁₋₆ 알킬, 할로젠, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알콕시, C₁₋₆ 알킬-C₁₋₆ 알콕시, -CN,

-OH, $-NR^{2a}R^{2b}$, $-C(O)R^{2a}$, $-C(O)OR^{2a}$, $-C(O)NR^{2a}R^{2b}$, $-SR^{2a}$, $-S(O)R^{2a}$, $-S(O)_2R^{2a}$, C₃₋₈ 사이클로알킬, 및 C₃₋₈ 헤테로 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서, 헤테로사이클로알킬 기는 1-4개의 R^{2c} 기로 선택적으로 치환되며;

[0190] 대안적으로, 동일한 탄소에 연결된 2개의 R² 기는 조합되어 옥소 기(=O)를 형성하며;

[0191] 대안적으로, 2개의 R² 기는 조합되어 N, O 및 S로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자 및 5 내지 6개의 고리원을 갖는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하며, 여기에서, 헤테로사이클로알킬 고리는 1 내지 3개의 R^{2d} 기로 선택적으로 치환되며;

[0192] R^{2a} 및 R^{2b}는 수소 및 C₁₋₆ 알킬로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택되며;

[0193] 각각의 R^{2c}는 수소, 할로젠, 하이드록시, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알콕시, -CN, 및 $-NR^{2a}R^{2b}$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

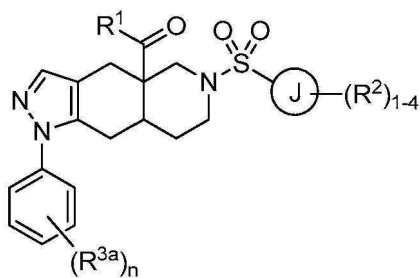
[0194] 각각의 R^{2d}는 수소 및 C₁₋₆ 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 동일한 고리 원자에 부착된 2개의 R^{2d} 기는 조합되어 (=O)을 형성하며;

[0195] R³은 1-4개의 R^{3a} 기로 각각 선택적으로 치환되는 페닐 및 피리딜로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0196] 각각의 R^{3a}는 수소, 할로젠, 및 C₁₋₆ 할로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0197] 아래 첨자 n은 0 내지 3의 정수이다.

[0198] 옥타하이드로 융합된 아자데칼린 백본을 갖는 예시적인 GRA는 옥타하이드로 융합된 아자데칼린 글루코코르티코이드 수용체 조절제(Attorney Docket No. 85178-887884 (007800US))라는 명칭으로 2013년 11월 25일 출원된 미국 특허 출원 61/908,333호에 기재된 것들을 포함한다. 일부 경우에, 옥타하이드로 융합된 아자데칼린 백본을 갖는 GRA, 또는 이의 염 및 이성질체는 하기 구조를 갖는다:



[0199]

[0200] 상기 식에서,

[0201] R¹은 R^{1a}로부터 각각 독립적으로 선택된 1-4개의 기로 선택적으로 치환되는, N, O 및 S로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자 및 5 내지 6개의 고리원을 갖는 헤테로아릴 고리이며;

[0202] 각각의 R^{1a}는 수소, C₁₋₆ 알킬, 할로젠, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알콕시, N-옥사이드, 및 C₃₋₈ 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0203] 고리 J는 N, O 및 S로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자 및 5 내지 6개의 고리원을 갖는 헤테로아릴 고리 및 아릴 고리로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0204] 각각의 R²는 수소, C₁₋₆ 알킬, 할로젠, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알콕시, C₁₋₆ 알킬-C₁₋₆ 알콕시, -CN, -OH, $-NR^{2a}R^{2b}$, $-C(O)R^{2a}$, $-C(O)OR^{2a}$, $-C(O)NR^{2a}R^{2b}$, $-SR^{2a}$, $-S(O)R^{2a}$, $-S(O)_2R^{2a}$, C₃₋₈ 사이클로알킬, 및 N, O 및 S

로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C₃₋₈ 헤테로사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0205] 대안적으로, 인접한 고리 원자 상의 2개의 R² 기는 조합되어 N, O 및 S로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자 및 5 내지 6개의 고리원을 갖는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하며, 여기서, 헤테로사이클로알킬 고리는 1 내지 3개의 R^{2c} 기로 선택적으로 치환되며;

[0206] R^{2a}, R^{2b} 및 R^{2c}는 수소 및 C₁₋₆ 알킬로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택되며;

[0207] 각각의 R^{3a}는 독립적으로 할로젠이며;

[0208] 아래 첨자 n은 0 내지 3의 정수이다.

[0209] **D. 글루코코르티코이드 수용체 길항제의 약학적 조성물**

[0210] 본 기술내용의 GRA 조성물은 광범위하게 다양한 경구, 비경구 및 국소 투여 형태로 제조될 수 있다. 이중 하나의 경구 제조물은 환자가 소화시기에 적합한 정제, 환제, 분말제, 당의정, 캡슐, 액상제, 로젠지, 샷셋, 젤, 시럽, 슬러리, 현탁액 등을 포함한다. 또한, 본 발명의 GRA 조성물은 주입에 의해, 즉, 정맥내, 근내, 피내, 피하, 십이지장내, 또는 복강내 투여될 수 있다. 또한, 본원에 기술된 GRA 조성물은 흡입에 의해, 예를 들어, 비강내 투여될 수 있다. 추가로, 본 발명의 GRA 조성물은 경피 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 GRA 조성물은 좌약, 흡입제, 분말 및 에어로졸 제형을 포함하는 안내, 질내, 및 직장내 경로에 의해 투여될 수 있다(예를 들어, 스테로이드 흡입제의 경우, 문헌[Rohatagi, J. Clin. Pharmacol. 35:1187-1193, 1995; Tjwa Ann. Allergy Asthma Immunol. 75:107-111, 1995] 참조). 따라서, 또한, 본 발명은 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제 및 본 발명의 GRA 화합물을 포함하는 GRA의 약학적 조성물을 제공한다.

[0211] 본 발명의 GRA 화합물로부터 약학적 조성물을 제조하는 경우, 약학적으로 허용되는 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고체 형태 제제는 분말제, 정제, 환제, 캡슐, 샷셋, 좌약 및 산재성 과립제를 포함한다. 고체 담체는 하나 이상의 물질일 수 있고, 이들 물질은 또한 희석제, 착향제, 결합제, 보존제, 정제 봉해제, 또는 캡슐화 물질로서 작용할 수 있다. 제형 및 투여에 관한 기법에 대한 상세한 설명은 과학 및 특허 문헌에 잘 기술되어 있으며, 예를 들어, 문헌[the latest edition of Remington's Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co, Easton PA("Remington")]을 참조하라.

[0212] 분말제에서, 담체는 미분 고체이고, 이 미분 고체는 미분 활성 성분과의 혼합물로 존재한다. 정제에서는 활성 성분은 적합한 비율의 필요한 결합 특성을 보유하는 담체와 혼합되고, 소정의 형상 및 크기로 다져진다. 분말제 및 정제는 바람직하게는 5% 또는 10% 내지 70%의 본 발명의 화합물을 함유한다.

[0213] 적합한 고체 부형제는 마그네슘 카르보네이트; 마그네슘 스테아레이트; 탈크; 펙틴; 텍스트린; 전분; 트라가칸트; 저융점 왁스; 코코아 버터; 탄수화물; 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함하나 이로 제한되는 것은 아닌 당, 옥수수, 밀, 쌀, 감자 또는 그 밖의 식물로부터의 전분; 셀룰로스, 예를 들어, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로스, 또는 소듐 카르복시메틸셀룰로스; 및 아라비아 및 트라가칸트를 포함하는 검; 뿐만 아니라 젤라틴 및 콜라겐을 포함하나 이로 제한되는 것은 아닌 단백질을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다. 요망에 따라, 봉해제 또는 가용화제, 예를 들어, 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 한천, 알긴산 또는 이들의 염, 예를 들어, 알긴산나트륨이 첨가될 수 있다.

[0214] 당의정 코어는 적합한 코팅, 예를 들어, 농축된 당 용액을 구비하고 있으며, 또한 아라비아 검, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카보폴 젤, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티탄, 락커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 염료 또는 안료는 제품 식별을 위해서 또는 활성 화합물의 정량(즉, 투여량)을 특징화시키기 위해서 정제 또는 당의정 코팅에 첨가될 수 있다. 본 발명의 약학적 제조물은 또한, 예를 들어, 젤라틴으로 제조된 푸시-핏(push-fit) 캡슐 뿐만 아니라 젤라틴으로 제조된 연결 밀봉 캡슐 및 코팅, 예를 들어, 글리세롤 또는 소르비톨을 사용하여 경구로 사용될 수 있다. 푸시-핏 캡슐은 충전제 또는 결합제, 예를 들어, 락토스 또는 전분, 윤활제, 예를 들어, 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트 및 임의로 안정화제와 함께 혼합된 본 발명의 화합물을 함유할 수 있다. 연결 캡슐에서, 본 발명의 화합물은 안정화제와 함께 또는 없이 적합한 액체, 예를 들어, 지방 오일, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜 중에 용해 또는 현탁될 수 있다.

[0215] 좌약을 제조하기 위해, 먼저 저융점 왁스, 예를 들어, 지방산 글리세라이드 또는 코코아 버터의 혼합물을 녹이

고, 본 발명의 화합물을 교반에 의해 그 안에서 균일하게 분산시킨다. 이어서, 용융된 균질한 혼합물을 편리한 크기의 몰드 내에 붓고, 냉각되게 함으로써 고정화시킨다.

- [0216] 액체 형태 제조물은 용액, 현탁액, 및 에멀전, 예를 들어, 물 또는 물/프로필렌 글리콜 용액을 포함한다. 비경구 주입의 경우, 액체 제조물은 폴리에틸렌 글리콜 수용액 중의 용액으로 제형화될 수 있다.
- [0217] 경구용으로 적합한 수용액은 본 발명의 하나 이상의 화합물을 물에 용해시키고, 적합한 착색제, 착향제, 안정화제 및 점증제를 요망에 따라 첨가함으로써 제조될 수 있다. 경구용으로 적합한 수성 현탁액은 미분 활성 성분을 물에, 점성 물질, 예를 들어, 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 소듐 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸트 검 및 아카시아 검, 및 분산제 또는 습윤제, 예를 들어, 천연 발생 포스파티드(예를 들어, 레시틴), 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방 알코올의 축합 생성물(예를 들어, 헵타데카에틸렌 옥시세탄올), 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 핵시톨로부터 유래된 부분 에스테르와의 축합 생성물(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노-올레이트), 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 핵시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스테르와의 축합 생성물(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노-올레이트)과 함께 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 또한, 수성 현탁액은 하나 이상의 보존제, 예를 들어, 에틸 또는 n-프로필 p-하이드록시벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 착향제, 및 하나 이상의 감미제, 예를 들어, 수크로스, 아스파탐 또는 사카린을 함유할 수 있다. 제형은 몰삼투압농도(osmolarity)에 대하여 조정될 수 있다.
- [0218] 사용 직전에 경구 투여를 위한 액체 형태 제조물로 전환되도록 의도된 고체 형태 제조물이 또한 포함된다. 이러한 액체 형태는 용액, 현탁액 및 에멀전을 포함한다. 이들 제조물은 활성 성분 이외에도 착색제, 착향제, 안정화제, 완충제, 인공 및 천연 감미제, 분산제, 점증제, 및 가용화제 등을 함유할 수 있다.
- [0219] 오일 현탁액은 식물성 오일, 예를 들어, 땅콩(arachis) 오일, 올리브 오일, 참깨 오일 또는 코코넛 오일 또는 광유(mineral oil), 예를 들어, 액체 파라핀 또는 이들의 혼합물 중에 본 발명의 화합물을 현탁시킴으로써 제형화될 수 있다. 오일 현탁액은 점증제, 예를 들어, 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 감미제, 예를 들어, 글리세롤, 소르비톨 또는 수크로스를 첨가하여 입에 맞는 경구 제조물을 제공할 수 있다. 이들 제형은 항산화제, 예를 들어, 아스코르브산을 첨가하여 보존시킬 수 있다. 주입 가능한 오일 비히클의 예로서는 문헌[Minto, J. Pharmacol. Exp. Ther. 281:93-102, 1997]을 참조한다. 또한, 본 발명의 약학적 제형은 수중유 에멀전의 형태로 존재할 수 있다. 유상은 상기 기술된 식물성 오일 또는 광유, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 에멀전화제는 천연 발생 검, 예를 들어, 아카시아 검 및 트라가칸트 검, 천연 발생 포스파티드, 예를 들어, 대두 레시틴, 지방산 및 핵시톨 무수물로부터 유래된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예를 들어, 소르비탄 모노-올레이트, 및 이들 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노-올레이트를 포함한다. 또한, 에멀전은 시럽 및 엘릭시르의 제형에서와 같이 감미제 및 착향제를 함유할 수 있다. 이러한 제형은 또한 완화제(demulscent), 보존제 또는 착색제를 함유할 수 있다.
- [0220] 본원에 제공된 GRA 조성물은 또한 체내에서 서서히 방출하기 위한 미소구체로서 전달될 수 있다. 예를 들어, 미소구체는 피하로 서서히 방출되는 약물 함유 미소구체의 피내 주입(예를 들어, 문헌[Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645, 1995] 참조)을 통한 투여를 위해; 생물분해성의 주입 가능한 젤 제형(예를 들어, 문헌[Gao Pharm. Res. 12:857-863, 1995] 참조)으로서; 또는 경구 투여를 위한 미소구체(예를 들어, 문헌[Eyles, J. Pharmacol. 49:669-674, 1997] 참조)로서 제형화될 수 있다. 경피 및 피내 경로 둘 모두는 수 주 또는 수 개월 동안 일정한 전달을 제공한다.
- [0221] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 GRA 조성물은 비경구 투여, 예를 들어, 정맥내(IV) 투여 또는 체강 또는 기관의 내강 내로의 투여를 위해 제형화될 수 있다. 투여용 제형은 통상적으로 약학적으로 허용되는 담체 중에 용해된 본 발명의 조성물의 용액을 포함할 것이다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매로는 물 및 링거 용액, 등장성 염화나트륨이 있다. 또한, 살균된 고정유는 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용될 수 있다. 이러한 목적을 위해서는 합성 모노글리세라이드 및 디글리세라이드를 비롯한 임의의 블랜드 고정유가 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 마찬가지로 주입 제조물에 사용될 수 있다. 이들 용액은 살균되고, 일반적으로 바람직하지 못한 물질을 함유하고 있지 않다. 이러한 GRA 제형은 종래의 잘 알려진 살균 기법으로 살균 처리될 수 있다. 제형은 생리학적 상태에 가깝게 하는데 필요한 약학적으로 허용되는 보조 물질, 예를 들어, pH 조절제 및 완충제, 독성 조절제, 예를 들어, 소듐 아세테이트, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 및 나트륨 락테이트 등을 함유할 수 있다. 이들 제형에서 본 발명의 조성물의 농도는 광범위하게 다양할 수 있으며, 선택된 구체적 인 투여 방식 및 환자의 필요성에 따라 주로 유체 부피, 점도, 및 체중 등에 기초하여 선택될 것이다. IV 투여

의 경우, GRA 제형은 살균된 주입 가능한 제조물, 예를 들어, 살균된 주입 가능한 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 이러한 현탁액은 이들 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제형화할 수 있다. 또한, 살균된 주입 가능한 제조물은 비독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매, 예를 들어, 1,3-부탄디올의 용액 중의 살균된 주입 가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다.

[0222] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 조성물의 제형은, 세포내섭취(endocytosis)를 발생시키는 세포의 표면 막 단백질 수용체에 결합하는, 세포막과 융합되거나 세포내 이입되는 리포솜을 사용함으로써, 즉, 리포솜에 부착되거나 올리고뉴클레오타이드에 직접 부착된 리간드를 사용함으로써 전달될 수 있다. 리포솜을 사용함으로써, 특히 리포솜 표면이 표적 세포에 특이적인 리간드를 운반하거나, 달리 우선적으로 특정 기관으로 유도되는 경우, 생체내 표적 세포로의 본 발명의 조성물의 전달이 집중될 수 있다(예를 들어, 문헌[Al-Muhammed, *J. Microencapsul.* 13:293-306, 1996; Chonn, *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:698-708, 1995; Ostro, *Am. J. Hosp. Pharm.* 46:1576-1587, 1989] 참조).

[0223] 지질-기반 약물 전달 시스템은 지질 용액, 지질 에멀전, 지질 분산액, 자가-에멀전화 약물 전달 시스템(SEDSS) 및 자가 마이크로에멀전화 약물 전달 시스템(SMEDDS)을 포함한다. 특히, SEDSS 및 SMEDDS는 수성 매질 중 자발적으로 분산되어 미세 에멀전(SEDSS) 또는 마이크로에멀전(SMEDDS)을 형성할 수 있는, 지질, 계면활성제 및 공동-계면활성제(co-surfactant)의 등방성 혼합물이다. 본 발명의 제형에 유용한 지질은 참깨 오일, 올리브 오일, 캐스터 오일, 땅콩 오일, 지방산 에스테르, 글리세롤 에스테르, Labrafil[®], Labrasol[®], Cremophor[®], Solutol[®], Tween[®], Capryol[®], Capmul[®], Captex[®], 및 Peceol[®]을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아닌 임의의 천연 또는 합성 지질을 포함한다.

[0224] GRA 조성물은 또한 다른 상용성 치료제를 함유할 수 있다. 본원에 기재된 화합물은 서로 조합되거나, 글루코코르티코이드 수용체를 길항시키는데 유용한 것으로 공지된 다른 활성제와 조합되거나, 또는 단독으로는 효과적이지 않지만 활성제의 효능에 기여할 수 있는 보조제와 조합되어 사용될 수 있다.

[0225] **E. 투여**

[0226] 본 발명의 GRA 화합물 및 조성물은 경구, 비경구(예를 들어, 정맥내 주사 또는 근내 주사), 및 국소 방법을 포함하는 임의의 적합한 수단에 의해 전달될 수 있다. 국소 경로에 의한 경피 투여 방법은 어플리케이터 스틱(applicator stick), 용액, 현탁액, 에멀전, 젤, 크림, 연고, 페이스트, 젤리, 페인트, 분말 및 에어로졸로서 제형화될 수 있다.

[0227] 약학적 제조물은 바람직하게는 단위 투여 형태이다. 이러한 형태에서, 제조물은 적당한 양의 본 발명의 화합물 및 조성물을 함유하는 단위 용량으로 세분된다. 단위 투여 형태는 포장된 제조물, 제조물의 별개의 정량을 함유하는 패키지, 예를 들어, 패키징된 정제, 캡슐 및 바이알 또는 앰플내 분말일 수 있다. 또한, 단위 투여 형태는 캡슐, 정제, 샷셋, 또는 로젠지 자체일 수 있거나, 또는 이들 포장된 형태 중 어느 것이든 적당한 수로 존재할 수 있다.

[0228] GRA는 경구 투여될 수 있다. 예를 들어, GRA는 본원에 기술된 바와 같이 환제, 캡슐 또는 액체 제형으로 투여될 수 있다. 대안적으로, GRA는 비경구 투여를 통해 제공될 수 있다. 예를 들어, GRA는 (예를 들어, 주사 또는 주입에 의해) 정맥내 투여될 수 있다. 본원에 기재된 화합물 및 이들의 약학적 조성물 또는 제형 투여의 추가적인 방법이 하기 기술된다.

[0229] 일부 구체예에서, GRA는 1회 용량으로 투여된다. 다른 구체예에서, GRA는 1회 초과 용량, 예를 들어, 2회 용량, 3회 용량, 4회 용량, 5회 용량, 6회 용량, 7회 이상의 용량으로 투여된다. 일부 경우에, 용량은 동등한 양이다. 다른 경우에, 용량은 상이한 양이다. 용량은 투여 기간에 따라 증가하거나 감소할 수 있다. 양은, 예를 들어, GRA 속성에 따라 다를 것이다. 유효 용량을 결정하기 위해, GRA는 정상 시상하부 뇌하수체 부신(HPA) 기능을 지닌 사람의 적어도 2배만큼 ACTH의 수준을 상승시켜야 한다.

[0230] 일부 구체예에서, 부신 기능부전이 있다고 진단된 대상체에 부신 기능부전의 적어도 하나의 증상을 개선시키기 위한 치료적 유효량의 GRA를 투여한다. 일부 경우에, GRA의 치료적 유효량은 부신 기능부전, 예를 들어, 일차 부신 기능부전 또는 이차 부신 기능부전을 치료하기 위해 투여될 수 있다.

[0231] **IV. 실시예**

[0232] 실시예 1. 고코르티솔혈증의 진단

- [0233] 45세 여성이 내분비학자를 방문한다. 그녀는 복부 비만, 얇은 팔다리, 둥근 붉은 얼굴, 및 어깨 사이에 지방 증괴를 갖는 것으로 보인다. 그녀는 몸에 너비가 1 cm가 넘는 붉은 보라색 스트레치 마크 및 여드름을 갖는다. 그녀는 잘 치유되지 않는 약한 피부, 불규칙 생리를 갖고, 종종 기분 변화, 두통, 및 만성 피로감을 느낀다고 설명한다. 그녀의 신체 검사 기록은 그녀에게 근위 근육 약화 및 골다공증이 있음을 보여준다. 그녀의 혈액 시험은 그녀에게 저 포타슘, 당뇨병 및 고혈압이 있음을 나타낸다. 그녀는 이번 방문 이전에 외인성 글루코코르티코이드 약물을 복용한 적이 없었다. 내분비학자는 그녀에게 고코르티솔혈증이 있다고 의심하여, 늦은 밤에 타액 코르티솔 시험을 해볼 것을 지시한다.
- [0234] 그녀는 타액을 수집하기 30분 전에 이를 닦거나, 먹거나, 마시지 말라는 요구사항을 준수한다. 자정에 그녀는 입 안에 면봉을 놓고, 약 2분 동안 면봉을 굴려서 타액을 수집하였다. 샘플은 Mayo Clinic Test ID: SALCT를 이용하여 시험에 제공된 프로토콜에 따라 분석된다. 결과는 그녀의 코르티솔 수준이 200 ng/dL임을 보여주며, 이는 그녀가 고코르티솔혈증을 나타낸다.
- [0235] 실시예 2. 쿠싱 증후군의 진단
- [0236] 고코르티솔혈증의 진단 후에, 그녀가 쿠싱 증후군인 지를 결정하기 위해 그녀에게 추가 시험을 지시한다. 먼저, 텍사메타손 억제 시험을 시행한다. 그녀는 11 pm에 1 mg의 텍사메타손을 투여 받았고, 다음 날 아침 8-9 am에 혈액 샘플을 수집한다. 혈청을 혈액으로부터 수집하고 Mayo Clinic Test ID: CORT(<http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/8545>)를 이용하여 제조업체의 지시에 따라 코르티솔에 대해 측정한다. 그녀의 혈청 코르티솔 수준은 쿠싱 증후군의 존재와 일치하는 2.2 mcg/dl이다.
- [0237] 다음으로, 소변 유리 코르티솔을 측정하기 위해 24시간 소변 수집을 지시한다. 3 mL의 24-시간 소변 표본을 보존제로서 10 그램의 봉산이 첨가된 컨테이너에 수집한다. 샘플을 원심분리하고 검정 전에 침전물을 제거한다. 코르티솔 함량을 Mayo Clinic Test ID: COCOU를 이용하여 제조업체의 지시에 따라 분석한다 (<http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Specimen/82948>). 이 시험은 180 mcg의 코르티솔 수준을 보여주며 - 이는 시험을 위한 코르티솔 정상 범위의 상한의 4배이다: 3.5-45 mcg. 그녀의 24-시간 소변 배설 시험 결과뿐 아니라 임상 증상에 기반하여, 그녀는 쿠싱 증후군인 것으로 진단된다. 다음 단계는 ACTH-의존성 및 ACTH-독립적 쿠싱 증후군을 구별하기 위해 ACTH를 측정하는 것이다.
- [0238] 실시예 3. ACTH-의존성 쿠싱 증후군의 진단.
- [0239] 이어서 혈장 ACTH 수준을 결정하기 위해 혈액 시험을 시행한다. 1 mL의 전혈 샘플을 아침에 그녀로부터 채혈한다. 혈액을 냉장된 원심분리기에서 스핀 다운시키고 혈장을 즉시 세포로부터 분리한다. 0.5 mL의 혈장 샘플을 Mayo Clinic Test ID: ACTH를 사용하여 제조업체의 지시에 따라 ACTH에 대해 검정한다 (<http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Specimen/8411>). 이 결과는 그녀의 혈장 ACTH가 80 pg/mL임을 보여주며, 이는 그녀가 ACTH-의존성 쿠싱 증후군임을 나타낸다.
- [0240] 실시예 4. 쿠싱병의 진단.
- [0241] ACTH 의존성 쿠싱 증후군의 진단 후에, 그녀는 이상 ACTH 분비의 원인, 즉, 그것이 뇌하수체인지 또는 이소성인지를 확인하기 위해 IPSS를 받는다. 미페프리스톤 투여 및 IPSS를 시행하여 그녀의 ACTH-의존성 쿠싱 증후군의 원인을 결정한다. 그녀는 먼저 IPSS 전날 밤 11 pm에 경구 용량의 300-1500 mg의 미페프리스톤을 복용한다. 상기 용량의 미페프리스톤은 뇌하수체로부터의 ACTH를 정상 시상하부-뇌하수체-부신 축(HPA) 기능을 지닌 사람의 적어도 2배만큼 증가시키는데 충분하다. 오전 8시와 10시 사이에, 중재 방사선학자는 대퇴 미세카테터삽입을 시행하는데, 이 때 2개의 .018 인치의 미세카테터가 대퇴 정맥으로부터 그녀의 우측 및 좌측 하추체동(IPS)까지 진행된다. 또 다른 .018 미세카테터를 말초 목적맥에 삽입한다. 5,000 유닛 볼루스의 헤파린을 정맥에 투여하여 정맥동 혈전증을 예방한다.
- [0242] 미세카테터가 굴 및 목적맥팽대로 들어간 후, 진단 베노그래피가 수행되는데, 미세카테터의 배치를 안내하기 위해 조영제를 신속하게 주입시켜 하추체동으로의 조영제의 역류를 시도한다. 미세카테터의 위치를 확인하고 이것을 IPS에 잘 위치시킨 후, 5-10분 간격으로 두 번의 샘플링이 이루어진다. 혈액 샘플을 각각의 샘플링시 IPS 및 목적맥으로부터 동시에 채혈하고 즉시 얼음 위의 EDTA-함유 튜브에 놓는다.
- [0243] 각 혈액 샘플의 절반을 1,000-2,000 g에서 10분 동안 원심분리하여 세포를 제거하고 혈장을 수집한다. 다른 절반은 응고를 위해 30분 동안 실온에서 방해 없이 정치시키고, 원심분리에 의해 응고물을 제거한 후 혈청을 수득

한다. 목정맥 및 IPS 둘 모두로부터의 혈장 샘플을 상기 설명된 대로 Mayo Clinic's Test ID: ACTH를 이용하여 ACTH에 대해 분석한다. 혈청 샘플을 Mayo Clinic's Test ID: PLPMA를 사용하여 제조업체의 지시에 따라 프로락틴에 대해 분석한다. 그 결과는 그녀의 좌측 IPS에서의 프로락틴 수준이 25 ng/ml이고 우측 IPS가 24 ng/ml임을 보여준다. 그녀의 목정맥에서의 프로락틴 수준은 12 ng/ml이다. 그녀의 IPS에서의 ACTH 수준은 800 pg/ml이고 목정맥에서의 ACTH는 200 pg/ml이다.

[0244] 그녀의 IPS(좌측 및 우측 둘 모두) 대 목정맥 프로락틴 비율은 1.8보다 크며, 이는 정확한 중추-대-말초 구배를 반영하므로, 카테터삽입의 올바른 위치설정을 확인시켜 준다. 그녀의 IPS 대 목정맥 ACTH 비율은 3 초과이고, 이는 그녀가 쿠싱병임을 나타낸다.

[0245] 전술한 본 발명은 이해의 명료성을 위해 예시 및 실시예로서 일부 상세하게 설명되었지만, 당업자는 첨부된 청구항의 범위 내에서 특정 변경 및 수정이 실시될 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 본원에 제공된 각각의 참고문헌은 각각의 참고문헌이 개별적으로 참조로서 포함된 것과 동일한 정도로 전문이 참조로서 포함된다.