(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0064407
(43) 공개일자 2021년06월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/519 (2006.01) *A61K 31/4245* (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) *A61K 31/4985* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 31/4245 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7015795(분할)
(22) 출원일자(국제) 2015년01월21일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2016-7022375
원출원일자(국제) 2015년01월21일
심사청구일자 2020년01월20일
(85) 번역문제출일자 2021년05월25일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/012315
(87) 국제공개번호 WO 2015/112642
국제공개일자 2015년07월30일
(30) 우선권주장
61/929,941 2014년01월21일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
뉴로크린 바이오사이언시즈 인코퍼레이티드
미국 92130 캘리포니아주 산 디에고 엘 카미노 리얼 12780
(72) 발명자
그리고리아디스, 디미트리, 이.
미국 92130 캘리포니아주 샌디에고 진저우드 코브 10626
(74) 대리인
양영준, 김영

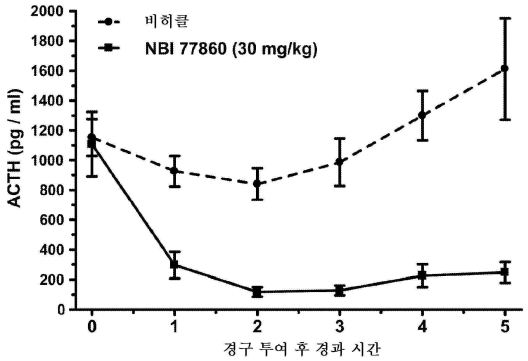
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 **선천성 부신 과형성 치료를 위한 CRF1 수용체 길항제**

(57) 요 약

CRF_1 수용체 길항제는 더 낮은, 더 생리적인 용량의 히드로코르티손을 이용하고, 이로써, 치료와 관련된 부작용을 감소시키면서, CAH 환자에서 ACTH 방출을 직접 억제시켜 안드로겐 생산을 정상화시키는 잠재능을 갖는다.

대 표 도 - 도2



(52) CPC특허분류
A61K 31/427 (2013.01)
A61K 31/4985 (2013.01)

(30) 우선권주장
61/981,033 2014년04월17일 미국(US)
62/069,155 2014년10월27일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

해리 반감기가 50분을 초과하는 CRF_1 수용체 길항제를 포함하며, 여기서 CRF_1 수용체 길항제가 DMP904 (N-(1-에틸프로필)-3-(4-메톡시-2-메틸페닐)-2,5-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민), 또는 그의 제약학상 허용되는 염인, 선천성 부신 과형성 (CAH)을 치료하기 위한 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, CRF_1 수용체 길항제가 DMP904 (N-(1-에틸프로필)-3-(4-메톡시-2-메틸페닐)-2,5-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민)인 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 취침시에 투여하기 위한 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 부신 피질 자극 호르몬 (ACTH)의 예상되는 일주기성 방출 시점에 또는 그 이전에 투여하기 위한 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 부신 피질 자극 호르몬 (ACTH)의 예상되는 일주기성 방출 시점 3-4시간 전에 투여하기 위한 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6

CRF_1 수용체 길항제를 포함하며, 여기서 CRF_1 수용체 길항제는 DMP904 (N-(1-에틸프로필)-3-(4-메톡시-2-메틸페닐)-2,5-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민), 또는 그의 제약학상 허용되는 염인, 선천성 부신 과형성 (CAH)를 앓는 대상체에서 17-히드록시프로게스테론 (17-OHP) 및 부신 피질 자극 호르몬 (ACTH) 수준을 감소시킴으로써 선천성 부신 과형성 (CAH)을 치료하기 위한 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 부신 피질 자극 호르몬 (ACTH)의 예상되는 일주기성 방출 시점에 또는 그 이전에 투여하기 위한 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 부신 피질 자극 호르몬 (ACTH)의 예상되는 일주기성 방출 시점 3-4시간 전에 투여하기 위한 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 9

제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, CRF_1 수용체 길항제가 DMP904 (N-(1-에틸프로필)-3-(4-메톡시-2-메틸페닐)-2,5-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민)인 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본원에서는 선천성 부신 과형성 치료를 위한 조성물 및 방법을 기술한다.

배 경 기 술

[0002] 선천성 부신 과형성 (CAH)은 코르티솔 생합성을 거의 일으키지 않거나, 또는 전혀 일으키지 않는 상염색체 열성 유전병 군이다. 상기 질환의 가장 흔한 형태는 염색체 6p21 상에 위치하는 *CYP21A2* 유전자에서의 돌연변이에 의해 유발되는 21-히드록실라제 결핍으로, 이는 CAH 사례의 대략 95%를 차지한다 (리뷰를 위해 예컨대, 문헌 [Speiser et al., *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* 2010:494173 (2010)] 참조). 상기 돌연변이 범위는 부신 피질에서의 코르티솔의 합성에 필요한 효소 활성의 완전한 손실에서부터 다양한 범위의 부분적 손실까지에 이를 수 있고, 이는 특정 돌연변이의 직접적인 결과인 질환 중증도를 초래한다. 이러한 연속적인 21-히드록실라제 결핍은 광범위하게 고전적 CAH로 그룹화되는, 염-소모 및 단순-남성화 형태, 및 일반적으로, 아동기 후기 또는 성인기 초기에 진단을 받게 되는, 비-고전적 CAH (NCCAH) 또는 "후기 발병" CAH로 공지된, 상기의 것보다 좀 더 경미한 형태로 분류될 수 있다. 비-고전적 CAH 환자는 동형접합성이거나, 또는 대개는 고전적 CAH 대립유전자와 함께 복합 이형접합체를 띤다. 이들 환자는 충분한 효소 활성을 가지는 바 (> 정상의 20-50%), 이에 출생시 염-소모 또는 코르티솔 결핍은 앓지 않고, 정상적인 생식기를 가지며, 다수는 일생 동안 무증상인 상태 그대로 유지된다 (Trapp et al., *Steroids* 77(4):342-46 (2012)). 사례의 5%를 차지하는, 상기 질환 중 덜 흔한 형태에서, 11β-히드록실라제 유전자 *CYP11B1*의 돌연변이가 CAH (11β-OH CAH)를 초래한다.

[0003] 상기 두 유전적 돌연변이 모두 선천성 부신 과형성, 코르티솔 결핍 및 안드로겐의 과생산과 함께 과도한 부신 피질 자극 호르몬 (ACTH) 생산을 초래한다. 이들 환자는 글루코코르티코이드 및 상기 치료와 관련된 수반되는 문제를 평생 동안 관리하여야 한다. 따라서, 건강, 웰빙, 삶의 질을 개선시키기 위한, 그리고 CAH를 앓는 환자에서 관련된 장애를 관리하기 위한 치료 요법이 현저히 요구되고 있다.

발명의 내용

[0004] 부신 피질 자극 호르몬 방출 인자 (CRF)는 클래스 B G 단백질 커플링 수용체 (GPCR)인 CRF_1 수용체를 활성화시킨다. CRF_1 길항제는 더 낮은, 더 생리적인 용량의 히드로코르티손을 이용하고, 치료와 관련된 부작용을 감소시키면서, CAH 환자에서 ACTH 방출을 직접적으로 억제시킴으로써 안드로겐 생산을 정상화시킬 수 있는 잠재능을 갖는다.

[0005] 한 실시양태에서, CAH 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 CRF_1 길항제를 투여함으로써 (취침 시간 투여 포함 (그러나, 이에 제한되지 않음)) CAH를 치료하는 방법을 제공한다.

[0006] 더욱 구체적인 실시양태에서, CRF_1 길항제의 해리 반감기 ($t_{1/2}$)는 30분을 초과하고, 또 다른 실시양태에서, 40분을 초과하고, 또 다른 실시양태에서, 50분을 초과한다.

[0007] 실시양태 1. 선천성 부신 과형성 (CAH) 치료를 필요로 하는 대상체에게 해리 반감기가 30분을 초과하는 CRF_1 수용체 길항제를 투여함으로써 CAH를 치료하는 방법.

[0008] 실시양태 2. 실시양태 1에 있어서, CRF_1 수용체 길항제의 해리 반감기가 40분을 초과하는 것인 방법.

[0009] 실시양태 3. 실시양태 1에 있어서, CRF_1 수용체 길항제의 해리 반감기가 50분을 초과하는 것인 방법.

[0010] 실시양태 4. 실시양태 1 내지 실시양태 3 중 어느 한 실시양태에 있어서, CRF_1 수용체 길항제가 화합물 I (NBI-77860; 2,5-디메틸-3-[2-메틸-4-(메틸옥시)페닐]-N-[(1S)-1-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민)인 방법.

[0011] 실시양태 5. 실시양태 1 내지 실시양태 3 중 어느 한 실시양태에 있어서, CRF_1 수용체 길항제가 NBI-30775, NBI-34041, SSR-126374, SSR-125543, 안타라민 (N-부틸-N-에틸-2,5,6-트리메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)피롤로[3,2-e]피리미딘-4-아민), 또는 DMP904인 방법.

[0012] 실시양태 6. 실시양태 1 내지 실시양태 5 중 어느 한 실시양태에 있어서, CRF_1 수용체 길항제를 취침시에 투여하는 것인 방법.

[0013] 실시양태 7. 실시양태 1 내지 실시양태 6 중 어느 한 실시양태에 있어서, CRF_1 수용체 길항제를 ACTH의 예상되는 일주기성 방출 시점에 또는 그 이전에 투여하는 것인 방법.

[0014] 실시양태 8. 실시양태 7에 있어서, CRF_1 수용체 길항제를 ACTH의 예상되는 일주기성 방출 시점 3-4시간 전에 투여하는 것인 방법.

[0015] 실시양태 9. 선천성 부신 과형성 (CAH)을 앓는 대상체에게 CRF_1 수용체 길항제를 취침시에 투여하는 단계를 포함하는, CAH를 앓는 대상체에서 17-OHP 및 ACTH 수준을 감소시키는 방법.

[0016] 실시양태 10. 실시양태 9에 있어서, CRF_1 수용체 길항제를 ACTH의 예상되는 일주기성 방출 시점에 또는 그 이전에 투여하는 것인 방법.

[0017] 실시양태 11. 실시양태 9 또는 실시양태 10에 있어서, CRF_1 수용체 길항제를 ACTH의 예상되는 일주기성 방출 시점 3-4시간 전에 투여하는 것인 방법.

[0018] 실시양태 12. 실시양태 9 내지 실시양태 11 중 어느 한 실시양태에 있어서, CRF_1 수용체 길항제가 화합물 I (NBI-77860; 2,5-디메틸-3-[2-메틸-4-(메틸옥시)페닐]-N-[(1S)-1-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민)인 방법.

[0019] 실시양태 13. 실시양태 9 내지 실시양태 11 중 어느 한 실시양태에 있어서, CRF_1 수용체 길항제가 NBI-30775, NBI-34041, SSR-126374, SSR-125543, 안타라민 (N-부틸-N-에틸-2,5,6-트리메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)피롤로[3,2-e]피리미딘-4-아민), 또는 DMP904인 방법.

[0020] 실시양태 14. CRF_1 수용체 길항제의 해리 반감기가 30분을 초과하는 것인, 선천성 부신 과형성 (CAH) 치료에서 사용하기 위한 CRF_1 수용체 길항제.

[0021] 실시양태 15. 14에 있어서, CRF_1 수용체 길항제의 해리 반감기가 40분을 초과하는 것인 CRF_1 수용체 길항제.

[0022] 실시양태 16. 실시양태 14에 있어서, CRF_1 수용체 길항제의 해리 반감기가 50분을 초과하는 것인 CRF_1 수용체 길항제.

[0023] 실시양태 17. 실시양태 14 내지 실시양태 16 중 어느 한 실시양태에 있어서, CRF_1 수용체 길항제가 화합물 I (NBI-77860; 2,5-디메틸-3-[2-메틸-4-(메틸옥시)페닐]-N-[(1S)-1-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민)인 CRF1 수용체 길항제.

[0024] 실시양태 18. 실시양태 14 내지 실시양태 16 중 어느 한 실시양태에 있어서, CRF_1 수용체 길항제가 NBI-30775, NBI-34041, SSR-126374, SSR-125543, 안타라민 (N-부틸-N-에틸-2,5,6-트리메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)피롤로[3,2-e]피리미딘-4-아민), 또는 DMP904인 CRF1 수용체 길항제.

[0025] 실시양태 19. 실시양태 14 내지 실시양태 18 중 어느 한 실시양태에 있어서, CRF_1 수용체 길항제가 취침시 투여하는 데 적합한 것인 CRF_1 수용체 길항제.

[0026] 실시양태 20. 실시양태 14 내지 실시양태 19 중 어느 한 실시양태에 있어서, CRF_1 수용체 길항제가 ACTH의 예상되는 일주기성 방출 시점에 또는 그 이전에 투여하는 데 적합한 것인 CRF_1 수용체 길항제.

[0027] 실시양태 21. 실시양태 14 내지 실시양태 20 중 어느 한 실시양태에 있어서, CRF_1 수용체 길항제가 ACTH의 예상되는 일주기성 방출 시점 3-4시간 전에 투여하는 데 적합한 것인 CRF_1 수용체 길항제.

[0028] 다른 실시양태에서, 상기 및 본원에 기술된 방법 및 용도는 글루코코르티코이드 또는 미네랄로코르티코이드의 양을, CAH를 앓는 완전히 성장한 대상체 (예컨대, 인간 대상체)에게 투여되는 GC (예컨대, 히드로코르티손 (HC), 프레드니손, 프레드니솔론, 덱사메타손, 또는 플루드로코르티손)의 1일 권장량으로부터 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60% 이상만큼 감소시키는 것을 추가로 포함한다. 다른 실시양태에서, 상기 및 본원에 기술된 방법 및 용도는 글루코코르티코이드 또는 미네랄로코르티코이드의 양을, CAH를 앓는 성장하는 대상체 (예컨대, 인간 대상체)에게 투여되는 GC (예컨대, 히드로코르티손) 또는 미네랄로코르티코이드 (예컨대, 플루드로코르티손)의 1일 권장량으로부터 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60% 이상만큼 감소시키는 것을 추가로 포함한다.

[0029] 상기 실시양태 및 다른 실시양태는 하기의 상세한 설명 참조시 자명해질 것이다. 이를 위해, 특정의 배경

정보, 방법, 화합물 및 조성물이 더욱 상세하게 기술되어 있는 다양한 참고 문헌이 본원에 기재되어 있으며, 이는 각각 그 전문이 본원에서 참조로 포함된다.

[0030] 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 용어는 개시내용 및 맥락에 비추어 관련 기술분야의 통상의 기술자가 상기 용어에 대해 부여되는 의미를 가져야 한다. 그러나, 본 명세서에서 사용되는 바, 반대로 언급되지 않는 한, 상기 용어는 명시된 의미를 갖는다. 본 명세서 전역에 걸쳐 "한 실시양태" 또는 "하나의 실시양태"라고 언급하는 것은 그 실시양태와 관련하여 기술된 특정의 특성, 구조 또는 특징이 1개 이상의 실시양태에 포함된다는 것을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전역에 걸쳐 여러 위치에서 출현하는 "한 실시양태에서" 또는 "하나의 실시양태에서"라는 어구는 반드시 모두가 같은 실시양태를 지칭하는 것은 아니다. 추가로, 특정의 특성, 구조 또는 특징은 하나 이상의 실시양태에서 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다.

[0031] 또한, 본 명세서 및 첨부된 특허청구범위에서 사용되는 바, "하나"("a," "an") 및 "그"라는 단수 형태는 문맥상 달리 명확하게 명시되지 않는 한, 복수의 지시 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "한 비-인간 동물"이라고 언급하는 것은 하나 이상의 비-인간 동물, 또는 복수 개의 상기 동물을 지칭할 수 있고, "한 세포" 또는 "그 세포"라고 언급하는 것은 하나 이상의 세포 및 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있는, 그의 등가물(예컨대, 복수 개의 세포) 등을 지칭하는 것을 포함한다. 방법의 단계들을 기술하거나, 청구할 때, 그 단계들은 특정의 발생 순서대로 기술되며, 제2 단계 "이전에" (즉, 그 전에) 발생하는 (또는 수행되는) 제1 단계라고 기술하는 것은 제2 단계가 제1 단계 "이후에" 발생한다 (또는 수행된다)는 것을 언급하는 것으로 재작성된다면, 이는 같은 의미를 갖는다. 수치 또는 수치 범위를 지칭할 때, "약"이라는 용어는 지칭되는 수치 또는 수치 범위는 실험내 변동성 (또는 실험상 통계학 오차 범위 내의) 근사값이라는 것을 의미하며, 따라서, 수치 또는 수치 범위는 언급된 수치 또는 수치 범위의 1% 내지 15%로 달라질 수 있다. "또는"이라는 용어는 문맥상 달리 명확하게 명시되지 않는 한, "및/또는"을 포함하는 그의 문장에서 일반적으로 사용된다는 것 또한 주의하여야 한다. 예를 들어, 1개 이상의 화합물 또는 1개 이상의 조성물이라고 언급할 때, "1개 이상"이라는 용어는 "하나 이상"이라는 용어와 같은 의미를 가지고, 그와 같이 이해된다.

도면의 간단한 설명

[0032] 도 1은 부신에서의 스테로이드 합성 경로의 개략도를 보여주는 것이다. 가장 일반적인 형태의 CAH는 코르티솔 감소 및 안드로겐, 예컨대, 테스토스테론 및 에스트로겐 증가를 초래하는, 21-히드록실라제 (이는 또한 21-α 히드록실라제로 불림) 결핍에 의해 유발된다. 좀 더 드문 유형의 고전적 CAH는 11β-히드록실라제 결핍이다.

도 2는 부신 적출된 래트에서 화합물 I (NBI-77860)이 ACTH 농도에 미치는 효과를 도시한 그래프를 나타낸 것이다. 래트는 30 mg/kg의 화합물 I (NBI-77860)을 경구적으로 받았다. 데이터는 ACTH의 평균 혈장 농도 (± SEM)로 제시되어 있다.

도 3a-c는 부신 적출된 래트에서 CRF_1 수용체 길항제 (이는 그의 해리 반감기에 의해 구별된다)가 ACTH 농도에 미치는 효과를 도시한 그래프를 나타낸 것이다.

도 4는 NBI-77860의 안전성, 내약성 및 혈장 노출 뿐만 아니라, 상기 화합물이 HPA (시상하부-뇌하수체-부신) 축 호르몬의 내인성 수준에 미치는 효과를 평가하기 위해 디자인된, 실시예 6에 기술된 임상 시험에 대한 연구 디자인 개략도를 나타낸 것이다.

도 5는 실시예 6에 기술된 임상 시험 동안 24시간의 투여 후 전 기간 동안에 걸친 평균 17-OHP (상단 패널) 및 ACTH 수준 (하단 패널)에 관한 데이터를 나타낸 것이다.

도 6은 시간 경과에 따른 300 mg 및 600 mg NBI-77860, 및 위약 투여 후의 17-OHP (상단 패널) 및 ACTH 수준 (하단 패널)에 대한 특정 개별 대상체의 반응을 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0033] 본원에 기술된 바와 같이, CRF_1 수용체 길항제는 CAH 환자에서 ACTH 방출을 직접 억제시켜 안드로겐 생산을 정상화시킬 수 있는 것으로 나타났다. CRF_1 수용체 길항제 투여는 CAH 대상체에서 더 낮은, 더 생리적인 용량의 히드로코르티손의 이용을 허용하고, 따라서, 치료와 관련된 부작용을 감소시킨다.

[0034] 신생아에서의 CAH에 대한 스크리닝은 면역검정법에 의해 생후 처음 72시간 이내에 수득된 통증 반응(heel-stick) 모세혈관 혈액 표본 중의 17-OHP 수준을 측정함으로써 수행된다. 혈액 샘플은 상업적으로 이용가능한

해리 증강 란탄족 형광면역검정법 (DELFIA; 퍼킨엘머(PerkinElmer: 미국 매사추세츠주 월섬))에 의해 17-OHP에 대하여 분석된다 (White et al., J. Pediatr. 163:10-12 (2013)).

[0035] 생후 8 내지 14일 사이에 수행되는, 생화학적 및 분자적 유전자 검사 방법을 이용하는 2류 스크리닝 검사는 미국 9개 주에서 사용되며, 추가로 5개 주에 의해 강하게 권장된다. 생화학적 방법은 유기 용매 추출 또는 액체 크로마토그래피와 함께 면역검정법 후, 직렬 질량 분석법을 수행하여 17-OHP, 안드로스테네디온, 및 21-데옥시코르티솔 대 코르티솔의 스테로이드 비를 측정하는 것을 포함한다 (예컨대, 문헌 [Speiser et al., *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* 2010:494173, 2010] 참조). 유전적 스크린은 CAH와 관련된 *CYP21A2* 돌연변이를 찾는다. 미국에서 널리 사용되고 있지는 않지만, 단독으로 제1 스크리닝의 감도가 대략 72%일 경우, 제2 스크리닝 추가가 잠재적으로는 전체 스크리닝 프로세스의 감도를 개선시킬 수 있다.

[0036] 신생아에서의 스크리닝 결과가 없는 경우, 고전적 CAH를 앓는 여자 유아는 전형적으로 모호 생식기에 기인하여 확인된다. 남아는 출생시 정상적인 생식기를 가지며, 따라서, 신생아에서의 스크리닝이 수행되지 않았거나, 또는 다른 의학적 합병증이 관심 받지 않게 되면, 그로 진단받지 않게 된다. 처음에 CAH 진단을 받지 않고, 염-소모 형태의 상기 질환을 앓는 유아는 추후 생후 처음 몇 주 이내에 충분하지 않는 체중 증가, 구토, 고칼륨혈증 및 저나트륨혈증 배경에서 진단을 받게 된다.

[0037] CAH 치료는 유아기 때의 진단시부터 성인기에 이르기까지 다양한 약물을 사용하여 호르몬 및 스테로이드 수준을 정상화시키는 것에 기초한다. 글루코코르티코이드가 CAH의 현 표준 치료이며, 이는 내인성 코르티솔 결핍을 보정하는 데, 및 안드로겐 생산 증가를 유도하는, 뇌하수체로부터 상승된 ACTH 수준을 감소시키는 데, 이 둘 모두에 사용된다. 코르티솔 대체물이 충분한 애디슨병(Addison's disease) (부신 기능 부전증) 치료와 달리, CAH 치료는 또한 ACTH 생산을 감소시켜 후속되는 안드로겐 과다 또한 제어하여야 한다. 따라서, 글루코코르티코이드 치료의 목적은 여성에서 남성화 및 월경 장애를 막고, 남성에서 고환 부신 잔류 종양을 억제시키기 위해 코르티솔 대체 및 ACTH 억제를 포함한다. 염-소모 형태의 CAH 환자에서 미네랄로코르티코이드 대체는 정상 혈압, 전해질 균형, 및 부피 상태를 유지시키기 위하여 정상적인 혈장 레닌 활성을 달성시키는 데 요구된다.

[0038] 글루코코르티코이드 치료 요법은 정상적인 생리 상태를 지원하여야 하고, 이는 또한 충분한 코르티솔이, 강한 스트레스 반응을 유도할 수 있는 이벤트 (예컨대, 병발성 질병, 운동, 저혈압) 동안 확실히 이용가능하게 하여야 한다. 안드로겐 생산을 적절하게 억제시키기 위한 노력으로 수행된 글루코코르티코이드 과잉 치료에 기인하여 의원성 쿠싱 증후군(Cushing's syndrome), 또는 불충분한 치료에 기인하여 애디슨병이 발생하는 것을 막기 위해서는 또한 주의 깊게 모니터링하여야 한다. 미네랄로코르티코이드를 이용한 과잉 치료는 고혈압을 유발할 수 있는 반면, 불충분한 치료는 저혈압, 염 소모, 피로감 및 글루코코르티코이드에 대한 요구 증가를 유발할 수 있다. 치료 효능을 모니터링하기 위한 전형적인 실험실 검사는 17-OHP, 안드로스테네디온, 테스토스테론, 레닌 활성, 및 전해질의 혈장 농도 측정을 포함한다.

[0039] 성인 CAH 환자의 경우, 비만, 고혈압 및 인슐리 저항을 비롯한, 심혈관 질환 발병 위험 인자가 증가되어 있다 (예컨대, 문헌 [Kim et al., *Semin. Reprod. Med.* 27(4):316-21 (2009)] 참조). 소아 및 성인 CAH 환자로 이루어진 큰 코호트 (n=244) 연구 결과, 환자가 다양한 글루코코르티코이드 치료 요법 처방을 받았지만, 이는 빈번하게 불충분한 호르몬 제어 및 상기 언급한 유해한 결과를 앓고 있다는 것이 입증되었다 (예컨대, 문헌 [Finkielstain et al., *J. Clin. Endocrinol Metab.* 97(12):4429-38 (2012)] 참조).

[0040] CAH 치료는 글루코코르티코이드 (보통 어린이인 경우에는 히드로코르티손이지만, 성인인 경우, 대개는 치료 지수가 좁은, 더욱 강력한 작용제, 예컨대, 덱사메타손)를 이용하고, 필요한 경우, 염-소모인 경우에는 미네랄로코르티코이드 (보통 플루드로코르티손)를 이용하여 코르티솔 결핍을 정상화시키는 노력을 포함한다. 그러나, 과도한 안드로겐을 충분히 억제시키는 데 요구된 글루코코르티코이드 용량은 보통 애디슨병 환자에서와 같이 단독으로 코르티솔 대체만을 위해 사용되는 정상적인 생리학적 용량보다 훨씬 높다. 이러한 글루코코르티코이드에의 노출 증가는 CAH 환자에서 의원성 쿠싱 증후군, 심혈관 위험 인자 증가, 글루코스 불내성, 및 골밀도 감소를 유도할 수 있다 (예컨대, 문헌 [Elnecave et al., *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 21:1155-62 (2008)]; [King et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91(3):8656-59 (2006)]; [Migeon et al., *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 30:193-206 (2001)] 참조).

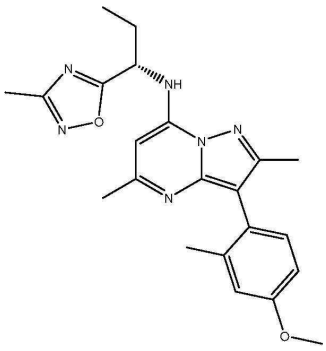
[0041] 부신 피질 자극 호르몬 방출 인자 (CRF)는 양 시상하부로부터 단리되었고, 41개의 아미노산으로 이루어진 펩티드인 것으로 확인되었다. CRF는 내분비계, 신경계 및 면역계 기능을 크게 변경시키는 것으로 나타났다. CRF는 뇌하수체 전엽으로부터의 부신 피질 자극 호르몬 ("ACTH"), β-엔도르핀, 및 다른 프로오피오멜라노코르틴 ("POMC") 유래 펩티드의 기본적 및 스트레스 유도성 방출의 주된 생리학적 조절인자인 것으로 간주된다

(예컨대, 문헌 [Vale et al., *Science 213*:1394-1397, 1981] 참조). CRF 분비는 G 단백질 커플링된 수용체의 클래스 B 패밀리의 구성원인 CRF_1 수용체에의 결합을 통해 뇌하수체 전엽에서 코르티코트로프로부터의 ACTH의 방출을 유발한다.

[0042] CRF가 생리학상 중요하다는 점에 기인하여, 중요한 CRF_1 수용체 결합 활성을 가지며, CRF_1 수용체를 길항시킬 수 있는, 생물학상 활성인 소분자를 개발하는 것이 여전히 바람직한 목표로 남아있고, 이는 불안, 우울증, 과민성 대장 증후군, 외상 후 스트레스 장애, 및 물질 남용 치료를 위해 계속 진행 중인 연구 및 개발의 대상이 되어 왔다.

[0043] 시상하부 부신 피질 자극 호르몬 방출 인자 (CRF) 제어하의 뇌하수체 호르몬 ACTH는 콜레스테롤 흡수를 자극하고, 프레그네놀론의 합성을 구동시켜 부신에서의 스테로이드 생성을 개시시킨다 (도 1 참조). 부신 피질은 3 구역으로 구성되는데, 이는 다수가 상기 경로를 통해 ACTH 동원 콜레스테롤에 의해 구동이 되는 것인 상이한 부류의 호르몬을 생산한다. 돌연변이 또는 결실의 결과로서 상기 효소가 결핍되면 기질 농도는 증가하게 된다. 21-히드록실라제 유전자 (CYP21A2)의 돌연변이 또는 결실로부터 발생되는 가장 일반적인 형태의 CAH에서, 스테로이드 전구체인 프로게스테론 및 17-히드록시프로게스테론 (17-OHP)의 축적으로 인해 부신에 의하여 강력한 안드로겐이 생산된다. 이 경우, 17-OHP의 혈장 수준은 정상 농도의 10-1,000배에 달할 수 있다. 이러한 증가는 안드로겐, 구체적으로, 안드로스테네디온, 테스토스테론, 및 디히드록시테스토스테론을 과다 생산하여 여성을 남성화시킨다. 추가로, CAH에서 21-히드록실라제 결핍은 글루코코르티코이드 및 미네랄로코르티코이드, 구체적으로, 코르티솔 및 알도스테론의 불충분한 생합성을 유발한다. 코르티솔은 시상하부 CRF 분비 및 뇌하수체 ACTH 방출의 중요한 음성 피드백 조절인자이다. 글루코코르티코이드 합성 및 방출 결핍은 시상하부 및 뇌하수체에 대한 제약을 제거하여 ACTH 수준을 증가시킨다. 과도한 ACTH 자극은 다발층 및 그물층의 비대를 유발하여 부신 과형성을 일으킨다.

[0044] 하나의 실시양태에서, CAH 치료에 유용한 CRF_1 수용체 길항제는 NBI-77860, 2,5-디메틸-3-[2-메틸-4-(메틸옥시)페닐]-N-[(1S)-1-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민 (이는 또한 본원에서 "화합물 I"로 지칭)이고, 이는 하기 구조식을 갖는다:



화합물 I

[0045]

[0046] 화합물 I은 결합 pKi = 8.2를 가지는, 강력한 CRF_1 길항제이다 (예컨대, 문헌 [Tellew et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20:7259, 2010] 및 국제 특허 출원 공개 번호 WO 2006/044958 (상기 둘 모두는 그 전문이 본원에서 참조로 포함된다) 참조). 본원에 기술된 바와 같이, 화합물 I은 부신 적출된 래트에서 나타난 바와 같이 강력한 ACTH 저하 효과를 갖는다.

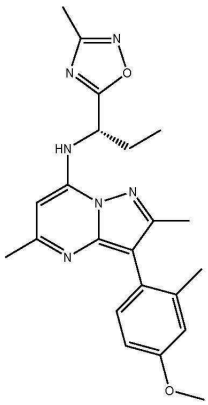
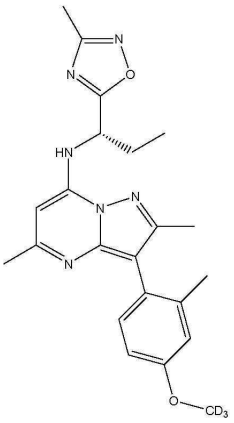
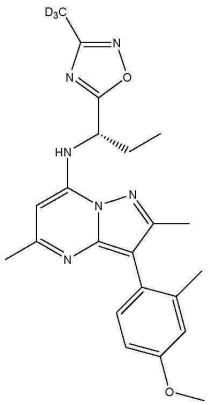
[0047] 또 다른 실시양태에서, CAH 치료에 유용한 CRF_1 수용체 길항제는 U.S. 6,586,456, US 6,806,282, US 6,531,475, US 6,664,261, US 6,610,678, WO 98/08846, WO 98/11075, WO 99/10350, WO 2000/059888, WO 2006/044821, WO 2006/102194, WO 2006/107784, WO 2006/116412, WO 2006/126718, WO 2007/069565, WO 2007/069671, WO 2008/036541, WO 2008/036579, WO 2008/051533, WO 2008/082003, WO 2008/083070, WO 2008/136377, WO 2009/008552, WO 2009/144632, WO 2010/014280, WO 2010/014687, WO 2010/015628, WO 2010/015655, WO 2010/062718, WO 2010/096426, WO 2011/043387, WO 2011/092293, WO 2011/095450, WO 2011/092290, 및 WO 2011/043381에 기술된 바와 같은 소형 분자 길항제이다.

[0048] 추가의 또 다른 실시양태에서, CRF_1 수용체 길항제는 NBI-30775, CP-316,311, 펙사세르폰트, 에미세르폰트,

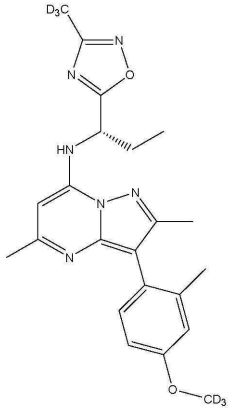
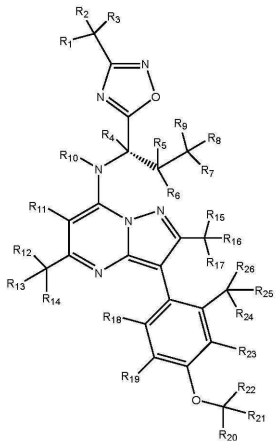
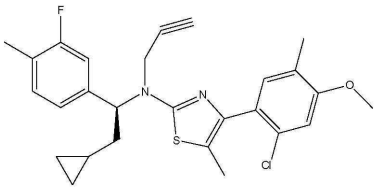
SSR-125543 [4-(2-클로로-4-메톡시-5-메틸페닐)-*N*-[(1*S*)-2-시클로프로필-1-(3-플루오로-4-메틸페닐)에틸]-5-메틸-*N*-(2-프로펜-1-일)-2-티아졸아민], SSR-126374, ONO-2333, NBI-34041, JNJ-19567470, GSK586529, PF-00572778, CP-376395, 안타라민 (N-부틸-N-에틸-2,5,6-트리메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)피롤로[3,2-e]피리미딘-4-아민), 및 DMP904이다.

[0049] 추가의 또 다른 실시양태에서, CRF_1 수용체 길항제의 해리 반감기 ($t_{1/2}$)는 30분을 초과하고, 또 다른 실시양태에서, 40분을 초과하고, 또 다른 실시양태에서, 50분을 초과한다. 특정 CRF_1 수용체 길항제의 해리 반감기는 실시예 3에 개시된 기술에 의해 측정된다. 상기 실시양태의 대표적인 CRF_1 수용체 길항제로는 화합물 I, NBI-30775, NBI-34041, SSR-125543A, 안타라민 (N-부틸-N-에틸-2,5,6-트리메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)피롤로[3,2-e]피리미딘-4-아민), 및 DMP904를 포함한다.

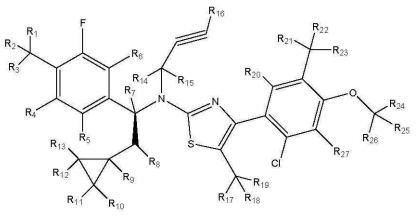
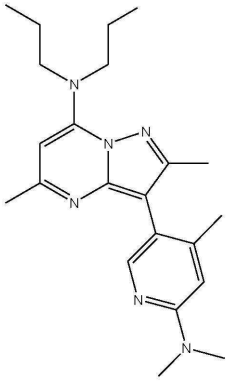
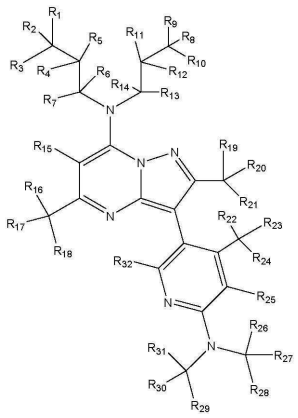
[0050] 본원에 기술된 화합물과 관련하여, 특정 위치가 수소로 지정된 경우, 상기 수소 (H)는 중수소 (D)로 치환될 수 있다는 것을 이해하여야 한다. 수소 대신 중수소의 도입은 치환된 화합물의 생리학적 및 약리학적 활성에 중요한 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 이를 통해, 수소의 중수소 치환은 상기 위치에서의 중수소의 존재량이 천연의 중수소의 존재량보다 실질적으로 더 크다는 것을 의미한다는 것을 이해하여야 한다. 따라서, 한 실시양태에서, 대표적인 화합물은 하기를 포함한다.

Cpd.	구조	화학 명칭
NBI-77860		2,5-디메틸-3-[2-메틸-4-(메틸옥시)페닐]-N-[(1S)-1-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민
중수소화 NBI-77860		2,5-디메틸-3-[2-메틸-4-(d_3-메틸옥시)페닐]-N-[(1S)-1-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민
중수소화 NBI-77860		2,5-디메틸-3-[2-메틸-4-(메틸옥시)페닐]-N-[(1S)-1-(3-d_3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민

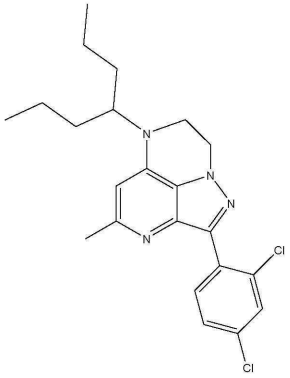
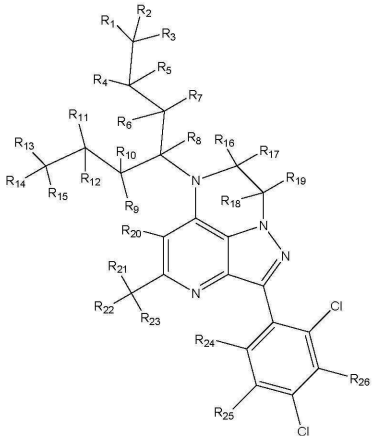
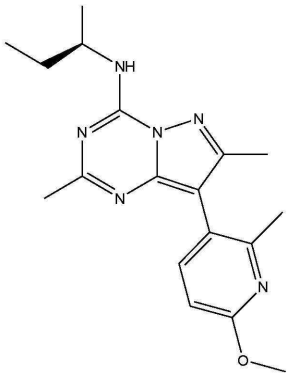
[0051]

Cpd.	구조	화학 명칭
중수소화 NBI-77860		2,5-디메틸-3-[2-메틸-4-(d_3-메틸옥시)페닐]-N-[(1S)-1-(3-d_3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민
중수소화 NBI-77860	 R_1-R_{26}은 독립적으로 H 또는 D이다	
SSR-125543		4-(2-클로로-4-메톡시-5-메틸페닐)-*N*-[(1*S*)-2-시클로프로필-1-(3-플루오로-4-메틸페닐)에틸]-5-메틸-*N*-(2-프로핀-1-일)-2-티아졸아민

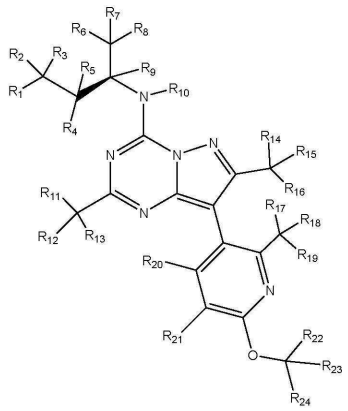
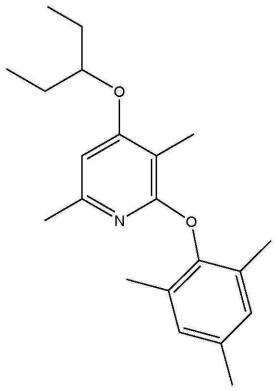
[0052]

Cpd.	구조	화학 명칭
중수소화 SSR-125543	 R_1-R_{27}은 독립적으로 H 또는 D 이다	
NBI-30775		5-[7-(디프로필아미노)-2,5-디메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]-N,N,4-트리메틸피리딘-2-아민
중수소화 NBI-30775	 R_1-R_{32} 는 독립적으로 H 또는 D 이다	

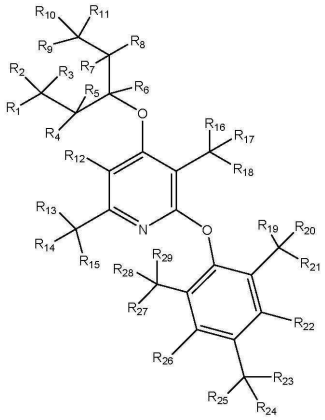
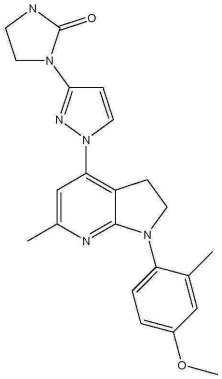
[0053]

Cpd.	구조	화학 명칭
NBI-34041		3-(2,4-디클로로페닐)-9-(헵탄-4-일)-6-메틸-1,2,5,9-테트라아자트리시클로[6.3.1.0^{4,12}]도데카-2,4(12),5,7-테트라엔
중수소화 NBI-34041	 R_1-R_{26}은 독립적으로 H 또는 D이다	
펙사세르폰트		N-[(2R)-부탄-2-일]-8-(6-메톡시-2-메틸피리딘-3-일)-2,7-디메틸피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-아민

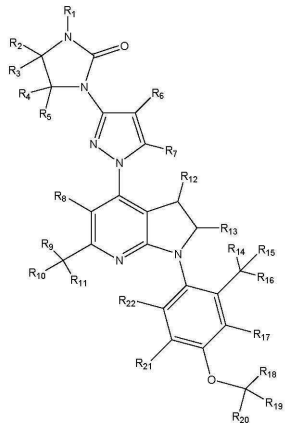
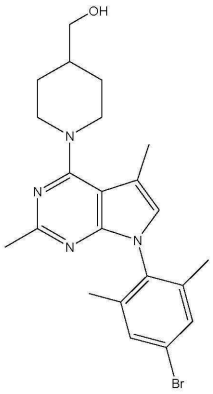
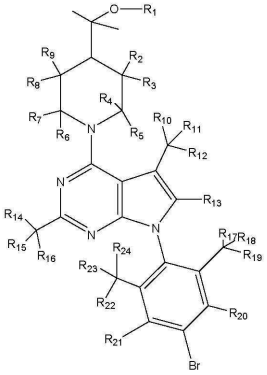
[0054]

Cpd.	구조	화학 명칭
중수소화 펙사세르폰트	 R_1-R_{24}는 독립적으로 H 또는 D이다	
CP-316,311		3,6-디메틸-4-(펜탄-3-일옥시)-2-(2,4,6-트리메틸페녹시)피리딘

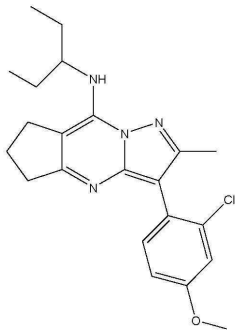
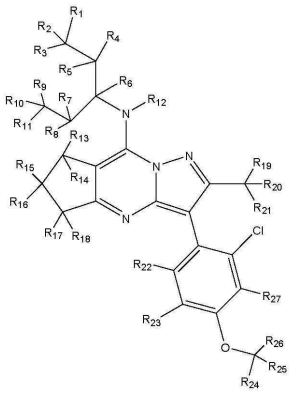
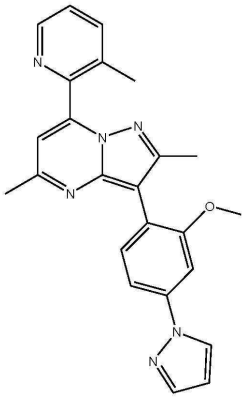
[0055]

Cpd.	구조	화학 명칭
중수소화 CP-316,311	 R_1-R_{29}는 독립적으로 H 또는 D 이다	
GSK876008		

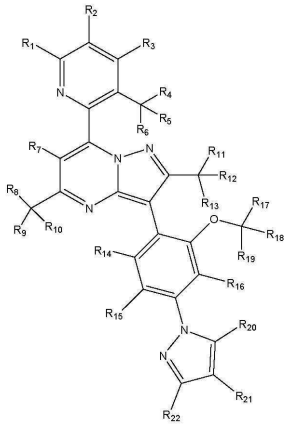
[0056]

Cpd.	구조	화학 명칭
중수소화 GSK876008	 R_1-R_{22}는 독립적으로 H 또는 D이다	
CRA5626/R3 17573		
중수소화 CRA5626/R3 17573		

[0057]

Cpd.	구조	화학 명칭
	R_1-R_{24}는 독립적으로 H 또는 D이다	
ONO2333Ms		10-(2-클로로-4-메톡시페닐)-11-메틸-N-(펜탄-3-일)-1,8,12-트리아자트리시클로[7.3.0.$0^{3,7}$]도데카-2,7,9,11-테트라엔-2-아민
중수소화 ONO2333	 R_1-R_{27}은 독립적으로 H 또는 D이다	
NBI76169		

[0058]

Cpd.	구조	화학 명칭
중수소화 NBI76169	 R_1-R_{22}는 독립적으로 H 또는 D이다	

[0059]

[0060] 또 다른 실시양태에서, 상기 화합물 중 임의의 것은 안정한 또는 방사성 동위 원소를 도입할 수 있다. 따라서, 하나 이상의 원자가, 보통 자연에서 발견되는 원자량 또는 질량수와 다른 원자량 또는 질량수를 가지는 원자에 의해 치환된 것인, 본원에 기술된 것과 동일한, 동위 원소로 표지된 화합물의 용도 또한 고려된다. 상기 화합물 내로 도입될 수 있는 동위 원소의 예로는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위 원소, 예컨대, 제한하는 것은 아니지만, 각각 상기 논의된 바와 같은 중수소 (2H) 뿐만 아니라, 3H, 13C, 14C, 15N, 18O, 17O, 31P, 32P, 35S, 18F, 및 36Cl을 포함한다. 동위 원소로 표지된 특정 화합물, 예컨대, 방사성 동위 원소, 예컨대, 3H 및 14C가 도입되어 있는 것 또한 약물 또는 기질 조직 분포 검정법에서 유용하다. 삼중 수소 (3H) 및 탄소-14 (14C) 동위 원소는 그의 제조 및 검출이 용이하기 때문에 특히 바람직하다. 그보다 무거운 중 동위 원소, 예컨대, 중수소 (2H)에 의한 치환은 더욱 우수한 대사 안정성, 예를 들어, 생체내 반감기 증가 또는 용량 요건 축소로부터 특정의 치료학적 이점을 제공할 수 있으며, 따라서, 일부 환경에서는 바람직할 수 있다. 동위 원소로 표지된 화합물은 일반적으로 관련 기술분야에서 통상적으로 실시되는 방법을 수행함으로써 제조될 수 있다.

[0061] 부신 적출된 래트에서 혈장 ACTH에 미치는 효과

[0062] 부신 적출술은 래트에서 순환 코르티코스테론 (1차 글루코코르티코이드)을 제거하고, 시상하부 및 뇌하수체 (코르티코트로프 세포) 수준, 둘 모두에서 HPA 축의 음성 피드백 제어를 제거함으로써, 혈장 ACTH를 만성적으로 상승시킨다 (예컨대, 문헌 [Mims et al., *J. Natl. Med. Assoc.* 69:145-47 (1977)] 참조). 부신 적출된 (ADX) 래트에서 펩티드 CRF_1 수용체 길항제의 정맥내 주사가 높은 혈장 ACTH 수준을 감소시킨다는 것이 입증되었다 (예컨대, 문헌 [Rivier et al., *J. Med. Chem.* 12:42:3175-82 (1999)] 참조). 상기 관찰 결과는 소형 분자 NBI-77860 (화합물 I)으로 재현되었다. 부신 적출된 래트에서, 화합물 I은 ACTH를 저하시킬 수 있는 능력을 갖는다. ACTH의 최대 감소는 NBI-77860의 최고 혈장 농도와 상관 관계가 있지만; ACTH 저하 효과 지속 기간은 약물 혈장 노출을 초과하였다. 그러므로, 부신 적출된 래트에서, NBI-77860의 통합된 혈장 노출과 경구 투여 후 생체내 효능 사이에는 예측가능한 관계가 존재한다.

[0063] 각종 검정 방법에 의해 화합물의 CRF 수용체 길항제로서의 효능을 측정할 수 있다. 본원에 기술된 CRF 길항제는 CRF의 그의 수용체의 특이적인 결합을 억제시킬 수 있고, 결과적으로, CRF와 관련된 활성을 길항시킬 수 있다. 실시예에 기술된 검정법을 비롯한, 일반적으로 허용되는 하나 이상의 검정법에 의해 화합물을 CRF 길항제로서의 활성에 대하여 평가할 수 있다. 본원에 기술된 방법에 유용한 CRF 길항제로는 CRF 수용체에 대해 친화성을 보이는 화합물을 포함한다.

[0064] 이론으로 제한하고자 하지 않으면서, CAH 치료에서, CRF 수용체 길항제는 뇌하수체 코르티코트로프로부터의 ACTH의 방출을 강력하게 차단하여 안드로겐 생산을 감소시킬 것이며, 코르티솔 치환을 위한 더욱 정련된 치료 패러다임을 허용할 것이다. 동물 및 인간 연구를 통해 ACTH 방출에 대한 화합물 I (NBI-77860)의 약리학적 효과가 밝혀졌다. 치료 효능을 모니터링할 때 내분비학자에 의해 사용되는 표준 바이오마커가 상기 CRF_1 수용체 길항제의 효과를 모니터링하기 위해 사용될 수 있다. 17-OHP, 안드로스테네디온, 테스토스테론, 코르티솔 및

ACTH 혈장 수준 뿐만 아니라, 상기 스테로이드의 뇨 대사 산물이 아동 및 성인에서 쉽게 측정되며, 이를 통해 치료 효과에 관한 빠르고, 의미 있는 데이터를 제공한다.

[0065] 제약 조성물 및 치료 방법

[0066] 본 개시내용은 CAH 치료 방법에서 사용하기 위한, 본원에 기술된 CRF 길항제 화합물 중 어느 하나, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 추가로 제공한다. 제약상 허용되는 부형제는 활성 성분의 활성을 방해하지 않는, 생리학상 및 제약상 적합한 비독성 및 비활성 물질 또는 성분이고; 부형제는 또한 담체로도 불릴 수 있다. CRF 길항제 화합물은 치료적 또는 예방적 (또는 예방을 위한) 처치 (예컨대, CAH 질환의 악화를 감소시키거나, 또는 상기 질환의 하나 이상의 증상의 발생 또는 재발을 감소시키는 것)에서 사용하기 위한 제약 조성물로 제제화될 수 있다. 본원에 기술된 방법 및 부형제는 예시적인 것이고, 어느 방식으로 제한되지 않는다. 제약상 허용되는 부형제는 제약 분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어, 문헌 [[Rowe *et al.*, Handbook of Pharmaceutical Excipients: A Comprehensive Guide to Uses, Properties, and Safety, 5th Ed., 2006], 및 [*Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))]에 기술되어 있다. 제약상 허용되는 부형제의 예로는 멸균 염수, 및 생리학적 pH의 포스페이트 완충처리된 염수를 포함한다. 보존제, 안정제, 염료, 완충제 등이 제약 조성물에 제공될 수 있다. 추가로, 항산화제 및 현탁화제 또한 사용될 수 있다.

[0067] 목적이 원치않는 생리학적 변화 또는 장애를 예방하거나, 저속화시키거나, 또는 지체 (약화)시키거나, 또는 상기 장애의 확장 또는 중증도를 예방하거나, 저속화시키거나, 또는 지체 (약화)시키고자 하는 것인 치료적 처치, 및 예방을 위한 또는 예방적 조치 둘 모두의 치료적 및/또는 예방을 위한 이점은 예를 들어, 개선된 임상 결과를 포함한다. 본원에서 논의되는 바, 대상체 치료로부터 얻게 되는 유익한 또는 바람직한 임상 결과로는 치료하고자 하는 질환, 병태, 또는 장애로부터 초래되거나, 또는 그와 관련된 증상의 완화, 약화 또는 경감; 증상 발생 감소; 삶의 질 개선; 무병 상태 장기화 (즉, 질환 진단에 기초하여 대상체가 증상을 보이게 될 가능성 또는 경향을 감소시키는 것); 질환 정도 감소; 질환 상태 안정화 (즉, 더 이상 악화되지 않게 하는 것); 질환 진행의 지연 또는 저속화; 질환 상태의 호전 또는 일시적 완화; 및 검출가능 여부와 상관 없이 (부분 관해인지 또는 완전 관해인지와 상관 없이) 관해; 및/또는 전체 생존을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. "치료"는 또한 대상체가 치료받지 않은 경우의 예상 생존 기간과 비교하였을 때, 생존 기간을 연장시키는 것을 의미할 수 있다. 치료를 필요로 하는 대상체로는 병태 또는 장애를 이미 앓고 있는 대상체 뿐만 아니라, 질환, 병태, 또는 장애에 쉽게 걸리거나, 또는 그가 발생할 위험이 있는 대상체, 및 질환, 병태, 또는 장애를 예방하고자 하는 (즉, 질환, 병태, 또는 장애의 발생 가능성을 감소시키고자) 대상체를 포함한다. 대상체는 인간 또는 비-인간 포유동물 (예컨대, 래트, 마우스, 개, 고양이, 가축, 동물원 동물)일 수 있다.

[0068] 최적의 용량은 일반적으로 실험 모델 및/또는 임상 시험을 사용하여 결정될 수 있다. 최적의 용량은 대상체의 체질량, 체중, 또는 혈액 부피에 의존할 수 있다. 일반적으로, 본원에 기술된 화합물의 존재량은 대상체 체중 1 kg당 약 0.1 mg 내지 약 30 mg 범위이다. 특정 실시양태에서, 단일 용량은 약 50-1,000 mg이다. 보통은 효과적인 요법을 제공하는 데 충분한 최소 용량을 사용하는 것이 바람직하다. 대상체는 일반적으로, 임상 평가에 의해, 및 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 잘 알려져 있고, 본원에 기술되어 있는, 치료 또는 예방되는 병태에 적합한 검정법을 사용함으로써 치료 효능에 대하여 모니터링될 수 있다. 대상체에게 투여되는 화합물의 수준은 생물학적 유체 중, 예를 들어, 혈액, 혈액 분획 (예컨대, 혈청) 중, 및/또는 뇨, 및/또는 대상체로부터의 다른 생물학적 샘플 중의 화합물 수준을 측정함으로써 모니터링될 수 있다. 화합물을 검출하는 데 관련 기술분야에서 실시되는 임의의 방법을 사용하여 치료 요법 진행 과정 동안 화합물의 수준을 측정할 수 있다.

[0069] CAH 또는 관련 질환 또는 장애를 치료하기 위한, 본원에 기술된 화합물 중 1개 이상의 것을 포함하는 조성물의 용량은 대상체의 병태, 즉, 질환의 병기, 질환에 의해 유발된 증상의 중증도, 일반 건강 상태 뿐만 아니라, 연령, 성별, 및 체중, 및 의학 분야의 통상의 기술자에게 자명한 다른 인자에 의존할 수 있다. 유사하게, 화합물의 용량은 의학 분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 파라미터에 따라 결정될 수 있다.

[0070] 본원에 기술된 CRF_1 길항제 화합물 중 1개 이상의 것을 포함하는 본원에 기술된 제약 조성물은 유효량의 화합물을 효과적으로 전달하는 여러 경로 중 어느 하나에 의해 그를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있다. 그러한 투여 경로로는 예를 들어, 경구, 비경구, 장관, 직장, 비내, 협측, 설하, 근육내, 및 경피를 포함한다. 상기 투여 경로 등에 의해 투여되는 조성물은 본원에 더욱 상세하게 기술되어 있다.

[0071] 개시된 화합물 또는 조성물의 투여는 야간 투여 또는 취침 이전 투여 (즉, 취침 시간 투여)를 포함한다. 본원

에서 사용되는 바, 취침 시간 투여란, ACTH의 예상되는 일주기성 방출 시점에 또는 그 전에 (예컨대, 2-5시간 전에) 임상적으로 관련된 농도의 CRF_1 길항제를 전달하고자 의도되는 투약을 의미한다. 상기 ACTH 방출은 전형적으로 1-2 A.M.에 일어나고, 경구적으로 투여되는 대부분의 약물의 Tmax는 수 시간인 바, 10 P.M.에, 예를 들어, ACTH의 예상되는 일주기성 방출 시점보다 미리 3-4시간 전에 투약하는 것이 바람직할 수 있다. 상기와 동일한 프리펄스 취침 시간 투약은 야간 근무자 (예컨대, 야간에 근무하고, 주간에 취침하는 근무자)를 위해 적합화될 수 있고, 이 경우, 투여는 반드시 야간에 이루어지는 것은 아닐 것이다. 그러므로, 투여는 ACTH의 예상되는 일주기성 방출 시점에 의존하고, 개체의 (즉, 대상체, 환자) 특정 업무 및 수면 패턴에 따라 달라질 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 CRF_1 수용체 길항제 (예를 들어, NBI-77860 또는 NBI-30775, NBI-34041, SSR-126374, SSR-125543, 안타라민 (N-부틸-N-에틸-2,5,6-트리메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)피롤로[3,2-e]피리미딘-4-아민), 또는 DMP904 중 어느 하나)는 ACTH의 예상되는 일주기성 방출 시점 이전 약 2-5시간 전에 (즉, 그 전에, 그보다 미리) 투여된다. 다른 실시양태에서, CRF_1 수용체 길항제는 ACTH의 예상되는 일주기성 방출 시점 이전 약 2-4시간 또는 3-5시간 전에 대상체에게 투여된다. 더욱 구체적인 실시양태에서, CRF_1 수용체 길항제는 ACTH의 예상되는 일주기성 방출 시점 이전 약 3-4시간 전에 대상체에게 투여된다.

[0072] 본원에서는 또한 CRF_1 수용체 길항제를 투여함으로써 CAH를 앓는 대상체 (즉, 환자, 개체)에서 17-OHP 및/또는 ACTH 수준을 감소시키는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 길항제는 ACTH의 예상되는 일주기성 방출 시점에 또는 그 전에 투여된다. 다른 특정 실시양태에서, CRF_1 수용체 길항제는 ACTH의 예상되는 일주기성 방출 시점 이전 약 2-4시간 전에, 또는 약 3-5시간 전에 투여된다. 더욱 구체적인 실시양태에서, CRF_1 수용체 길항제는 ACTH의 예상되는 일주기성 방출 시점 이전 약 3-4시간 전에 대상체에게 투여된다.

[0073] CRF_1 수용체 길항제를 그를 필요로 하는 여성 대상체에게, 본원에 기술된, 대상체에서 ACTH 및 17-OHP의 수준을 감소시키는 방식으로 투여하는 단계를 포함하는, 본원에 기술된 방법은 안드로겐, 예컨대, 테스토스테론 및 안드로스테네디온의 방출을 감소시킬 수 있다. 글루코코르티코이드의 용량은 부수적으로 임상적으로 유의적인 양만큼 감소될 수 있고, 이로써, 부작용은 감소된다.

[0074] CAH를 앓는 어리고, 성장 중인 환자에서의 유지 요법을 위한, 및 완전히 성장한 환자인 환자에서의 유지 요법을 위한 글루코코르티코이드 (GC) 및 미네랄로코르티코이드 (MC)의 양은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 가이드라인은 문헌 [Speiser et al. (*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95:4133-60 (2010)] (그 전문이 참조로 포함된다)에 기술되어 있고, 상기 문헌의 표 1 및 2에 제시되어 있다. 특히, 어리고, 성장 중인 CAH 환자의 경우, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 GC와 함께 너무 많은 고용량을 투약하는 것은 환자에서 신장 성장을 방해할 수 있다는 것을 이해한다. 따라서, 본원에 기술된, CRF_1 수용체 길항제를 이용하여 환자를 치료하는 방법은 임상적으로 유의적인 방식으로 GC의 용량을 감소시키는 것을 포함할 수 있다.

[0075] 특정 실시양태에서, CRF_1 수용체 길항제를 투여함으로써 CAH를 치료하는 방법은 CAH를 앓는 대상체를 치료하기 위해 현재 권장되는 GC 용량보다 더 낮은 용량으로 GC를 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 대상체가 완전히 성장한 환자인 경우, 완전히 성장한 대상체에서 유지 요법을 위해 권장되는 GC의 용량, 예컨대, 히드로코르티손 (HC), 프레드니손, 프레드니솔론, 덱사메타손, 또는 플루드로코르티손의 용량은 15-25 mg/일 HC; 5-7.5 mg/일 프레드니손, 4-6 mg/일 프레드니솔론; 0.25-0.5 mg/일 덱사메타손, 또는 0.05-0.2 mg/일 플루드로코르티손인 권장량으로부터 약 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60% 또는 그 초과만큼 감소될 수 있다. 성장 중인 CAH 환자인 대상체에서, GC, 예컨대, HC의 권장량은 10-15 mg/m^2/일인 총 권장량으로부터 감소될 수 있고/거나, 0.05-0.2 mg/일인 플루드로코르티손의 총 용량은 각각 본원에 기술된 바와 같이 CRF_1 수용체 길항제를 받은 대상체에서 약 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60% 또는 그 초과만큼 감소될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 유효량의 CRF_1 길항제를 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 본원에 기술된 방법은 위약과 비교하였을 때, ACTH 수준을 임상적으로 유의적으로 감소시킨다. 구체적인 실시양태에서, 유효량의 CRF_1 길항제를 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하면, 위약과 비교하였을 때, ACTH 수준은 임상적으로 유의적으로 감소되고, 여기서, 상기 감소는 25% 이상이다. 또 다른 실시양태에서, 유효량의 CRF_1 길항제를 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하면, 위약과 비교하였을 때, ACTH 수준은 임상적으로 유의적으로 감소되고, 여기서, 상기 감소는 50% 이상이다. 글루코코르티코이드 및 미네랄로코르티코이드 투여에 관한 가이드라인을 위해 문헌 [Speiser et al., 상기 문헌 동일]을 참조한다.

[0076] 또 다른 실시양태에서, 유효량의 CRF_1 길항제를 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 본원에 기술된 방법은 위약과 비교하였을 때, 17-OHP 수준을 임상적으로 유의적으로 감소시킨다. 또 다른 구체적인 실시양태에서, 유효량의 CRF_1 길항제를 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하면, 위약과 비교하였을 때, 17-OHP 수준은 임상적으로 유의적으로 감소되고, 여기서, 상기 감소는 25% 이상이다. 추가의 또 다른 구체적인 실시양태에서, 유효량의 CRF_1 길항제를 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하면, 위약과 비교하였을 때, 17-OHP 수준은 임상적으로 유의적으로 감소되고, 여기서, 상기 감소는 50% 이상이다.

[0077] 하나의 실시양태에서, 유효량의 CRF_1 길항제를 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 본원에 기술된 방법은 위약과 비교하였을 때, ACTH 및 17-OHP 수준, 둘 모두를 임상적으로 유의적으로 감소시킨다. 구체적인 실시양태에서, 유효량의 CRF_1 길항제를 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하면, 위약과 비교하였을 때, ACTH 및 17-OHP 수준은 임상적으로 유의적으로 감소되고, 여기서, 상기 감소는 25% 이상이다. 또 다른 구체적인 실시양태에서, 유효량의 CRF_1 길항제를 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하면, 위약과 비교하였을 때, ACTH 및 17-OHP 수준은 임상적으로 유의적으로 감소되고, 여기서, 상기 감소는 50% 이상이다.

[0078] 제약 조성물은 용액 형태일 수 있다. 대안적으로, 제약 조성물은 고체 형태, 예컨대, 분제, 정제 등일 수 있다. 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나를 포함하는 조성물은 지효성 또는 저속 방출용으로 제제화될 수 있다. 상기 조성물은 일반적으로 널리 공지된 기술을 사용하여 제조될 수 있고, 예를 들어, 경구, 직장 또는 피하 주입에 의해, 또는 원하는 표적 부위에의 삽입에 의해 투여될 수 있다. 지효성 제제는 담체 매트릭스 내에 분산되어 있고/거나, 주변이 속도 제어 막으로 감싸여져 있는 저장소 내에 함유하되 있는 화합물을 함유할 수 있다. 상기 제제에서 사용하기 위한 부형제는 생체적합성이고, 이는 또한 생체분해성일 수 있으며; 바람직하게, 제제는 비교적 일정한 수준으로 활성 성분을 방출한다. 지효성 제제 내에 함유되어 있는 활성 화합물의 양은 주입 부위, 방출 속도 및 예상 방출 지속 기간, 및 치료 또는 예방하고자 하는 병태의 성질에 의존한다.

[0079] 경구용 제제인 경우, 본원에 기술된 화합물 중 1개 이상의 것은 단독으로, 또는 정제, 분제, 과립제 또는 캡슐제를 제조하기 위한 적절한 첨가제와 함께, 예를 들어, 종래 첨가제, 예컨대, 락토스, 만닛톨, 옥수수 전분 또는 감자 전분과 함께; 결합제와 함께; 붕해제와 함께; 윤활제와 함께; 및 원하는 경우, 희석제, 완충화제, 습윤제, 보존제, 착색제, 및 향미제와 함께 조합하여 사용될 수 있다. 화합물은 장 환경의 낮은 pH로부터 화합물을 보호하기 위해 완충화제 및/또는 장용 코팅제와 함께 제제화될 수 있다. 조성물에 포함된 화합물은 예컨대, 액체, 고체 또는 반고체 제제에서 향미제와 함께, 및/또는 장용 코팅제와 함께 경구 전달용으로 제제화될 수 있다. 경구용 제제는 젤라틴 캡슐제로서 제공될 수 있으며, 이는 분말형 담체, 예컨대, 락토스, 전분, 셀룰로스 유도체, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 등과 함께 활성 화합물을 함유할 수 있다. 압축 정제를 제조하는 데 유사 담체 및 희석제가 사용될 수 있다.

[0080] 실시예

[0081] 실시예 1

[0082] CRF 수용체 결합 활성

[0083] 본원에 기술된 방법에서 사용되는 바와 같은 CRF 길항제를 일반적으로 그리고리아디스(Grigoriadis) 등 (예컨대, 문헌 [*Mol. Pharmacol* vol 50, pp 679-686, 1996] 참조) 및 호어(Hoare) 등 (예컨대, 문헌 [*Mol. Pharmacol* 63: 751-765, 2003] 참조)에 의해 기술된 바와 같은 표준 방사성 리간드 결합 검정법에 의해 CRF 수용체에의 결합 활성에 대하여 평가할 수 있다. 방사성 표지된 CRF 리간드를 사용함으로써 상기 검정법을 사용하여 임의의 CRF 수용체 서브타입과 본원에 기술된 화합물의 결합 활성을 평가할 수 있다.

[0084] 간략하면, 결합 검정법은 방사성 표지된 CRF 리간드의 CRF 수용체로부터의 변위를 포함한다. 더욱 구체적으로, 결합 검정법은 인간 CRF 수용체로 안정하게 형질감염된 세포로부터의 1-10 ㎍ 세포막을 사용하여 96 웰 검정 플레이트에서 수행된다. 각 웰은 관심 화합물 또는 참조 리간드 (예를 들어, 소바진, 우로코르틴 I, 또는 CRF), 0.05 mL의 [^{125}I] 티로신 - 소바진 (최종 농도 ~150 pM, 또는 스캐차드(Scatchard) 분석에 의해 측정된 바와 같은, 대략적으로 K_D) 및 CRF 수용체를 함유하는, 0.1 mL의 세포막 현탁액을 함유하는, 약 0.05 mL 검정 완충제 (예컨대, 둘베코스 포스페이트 완충처리된 염수(Dulbecco's phosphate buffered saline), 10 mM 염화마그네슘, 2 mM EGTA)를 받는다. 혼합물을 22℃에서 2시간 동안 인큐베이션시킨 후, 유리 섬유 필터 상에서 빠르게 여과

하여 결합 및 유리 방사성 리간드를 분리시킨다. 3회 세척 후, 필터를 건조시키고, 섬광 계수기를 이용하여 방사성 (^{125}I로부터의 오제(Auger) 전자)를 계수한다. 비-선형 최소-제곱 곡선-피팅 프로그램 프리즘(Prism) (그래프패드 소프트웨어 인크(GraphPad Software Inc)) 또는 XL*피트*(XL*fit*) (ID 비즈니스 솔루션즈 리미티드(ID Business Solutions Ltd))를 사용하여 모든 방사성 리간드 결합 데이터를 분석할 수 있다.

[0085] 실시예 2

[0086] CRF_1 수용체 효능제 활성

[0087] 문헌 [Fleck *et al.* (*J. Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 341(2):518-531, 2012)] (이하, ["Fleck *et al.*"]이고, 상기 문헌은 그 전문이 참조로 포함된다)에서 보고된 바와 같이, 앞서 확인된 CRF_1 수용체 길항제의 활성을 제시한다. 상기 활성은 하기 방정식에 의해 회합 (k_1) 및 해리 (k_{-1}) 속도 상수로부터 계산된 동역학적으로 유도된 친화도 (K_i)로서 보고된다:

[0088] $K_i = k_{-1}/k_1$

[0089] 문헌 [Fleck *et al.*]에 보고된 바와 같이, 하기 표 1에 열거된 CRF_1 수용체 길항제의 동역학적 K_i가 보고되었다:

[0090] <표 1>

대표적인 CRF_1 수용체 길항제

리간드	k_1 ($10^6 M^{-1}min^{-1}$)	동역학적 K_i (nM)
NBI-27914	9.4 ± 3	25
CP-316,311	13 ± 2	12
NBI-46200	6.2 ± 2	22
DMP696	7.7 ± 2	9.5
펙사세르폰트	2.6 ± 0.1	19
NBI-35965	20 ± 2	2.3
ONO-2333Ms	4.4 ± 2.2	15
안타라민	3.4 ± 0.6	3.9
NBI-34041	8.3 ± 2.0	1.7
DMP904	18 ± 1	0.38
NBI-30775	14 ± 2.0	0.36
SSR125543A	33 ± 5	0.049

[0091]

[0092] 상기와 같은 기술에 의해 화합물 I (NBI-77860)의 동역학적 Ki는 하기와 같은 것으로 나타났다:

[0093] <표 1(계속)>

리간드	k_1 ($10^6 M^{-1}$ min^{-1})	동역학적 K_i (nM)
NBI-77860	0.24 ± 0.05	48 ± 9

[0094]

[0095] 실시예 3

[0096] CRF_1 수용체 길항제의 해리 반감기 ($t_{1/2}$)

[0097] 문헌 [Fleck *et al.*]에 기개된 기술에 의해 본원에 기술된 방법에서 사용되는 바와 같은 CRF_1 수용체 길항제의 해리 반감기 ($t_{1/2}$)를 평가한다. 상기 문헌에 기술되어 있는 바와 같이, 표지된 리간드 및 비표지된 리간드에 대한 해리 속도 상수는 k_{-1}로 표시되고, 동시에 체류 시간 중앙값과 같은, 수용체로부터의 약물 해리 반감기 ($t_{1/2}$)는 하기 방정식에 의해 해리 속도 상수 (k_{-1})로부터 계산된다:

[0098] $t_{1/2} = 0.693/k_{-1}$.

[0099] 문헌 [Fleck *et al.*]에 보고된 바와 같이, 하기 표 2에 열거된 CRF_1 수용체 길항제의 해리 반감기 ($t_{1/2}$)가 보고되었다.

[0100] <표 2>

대표적인 화합물의 해리 반감기

리간드	k_{-1} (min^{-1})	해리 $t_{1/2}$ (min)
NBI 27914	0.27 ± 0.07	2.6
CP-316,311	0.17 ± 0.04	4.1
NBI-46200	0.13 ± 0.002	5.3
DMP696	0.095 ± 0.02	7.3
펙사세르폰트	0.049 ± 0.001	14
NBI-35965	0.048 ± 0.005	16
ONO-2333Ms	0.063 ± 0.029	17
안타라민	0.013 ± 0.002	53
NBI-34041	0.013 ± 0.002	53
DMP904	0.0072 ± 0.002	96
NBI-30775	0.0054 ± 0.0006	130
SSR125543A	0.0016 ± 0.0003	430

[0101]

[0102] 상기와 같은 기술에 의해 화합물 I (NBI-77860)의 해리 반감기는 하기와 같은 것으로 나타났다:

[0103] <표 2(계속)>

리간드	k_{-1}, min^{-1}	해리 $t_{1/2}$, min
NBI-77860	0.012 ± 0.0003	58

[0104]

[0105] 따라서, 해리 반감기 ($t_{1/2}$)가 30분을 초과하는 CRF_1 수용체 길항제로는 안타라민, NBI-34041, DMP904, NBI-30775, SSR125543A, 및 NBI-77860 (화합물 I)을 포함한다 (그러나, 이에 한정되지 않는다). 상기 같은 화합물은 해리 반감기 ($t_{1/2}$)가 40분을 초과, 및 해리 반감기 ($t_{1/2}$)가 50분을 초과하는 CRF_1 수용체 길항제도 나타낸다.

[0106] 실시예 4

[0107] 부신 적출된 래트에서의 ACTH 저하

[0108] 화합물 I (NBI-77860) (예컨대, 문헌 [Tellew et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, 20:7259]; WO2006044958 참조)은 결합 pKi가 8.2이고, 동역학적 Ki가 49 nM (상기 표 1)이고, 해리 $t_{1/2}$가 58분 (상기 표 2)인 강력한 CRF_1 길항제이다.

[0109] 부신 적출된 (ADX) 래트에서 펩티드 CRF_1 수용체 길항제의 정맥내 주사가 높은 혈장 ACTH 수준을 감소시킨다는 것이 입증되었다 (예컨대, 문헌 [Rivier et al., *J. Med. Chem.* 12:42:3175-82 (1999)] 참조). 상기 관찰 결과는 소형 분자 NBI-77860으로 재현되었다. ADX 래트 (n=6/군)에게 경구적으로 투여되었을 때, 30 mg/kg의 단일 용량의 NBI-77860은 최대 5시간 동안 혈장 ACTH 수준을 유의적으로 저하시켰다 (도 2 참조). 효능 지속 시간은 최고 혈장 농도와 상관 관계가 있었고, 시간 진행은 약물 혈장 노출을 초과하였다. 부신 적출된 래트에서, NBI-77860의 통합된 혈장 노출과 경구 투여 후 생체내 효능 사이에는 예측가능한 관계가 존재한다.

[0110] 문헌 [Fleck *et al.*]에서는 또한 부신 적출된 래트에서 CRF_1 수용체 길항제; 즉, NBI 30775, NBI 34041 및 NBI 35965 (이는 그의 해리 반감기에 의해 구별된다)가 혈장 ACTH 수준에 미치는 효과도 보고하였다. 최고 용량 (10 mg/kg)에서 3가지 리간드 모두 ACTH를 즉각 감소시켰다 (주사 후 1 hr, 도 3a-c). 더 긴 장기간의 지속 시간 경과 후, NBI 35965와 나머지 다른 두 리간드 사이에 뚜렷한 차이가 나타났다. ACTH 수준은 NBI 35965의 경우, 2 hr까지 비히클 수준으로 돌아온 반면 (도 3c), NBI 30775 및 NBI 34041의 경우, 반응은 4-6 hr 동안 지속되었다 (도 3a 및 3b).

[0111] 실시예 5

[0112] 인간에서의 화합물 I의 약력학적 효과

[0113] 본 연구에서는 위약, 및 알프라졸람 (0.75 mg)의 단일 투여에 대해 단일 경구 투여가 메티라폰 (0.04 g/kg)에 의해 일어나는 HPA 축 반응에 미치는 효과를 관찰함으로써 NBI-77860 (화합물 I)이 인간 대상체에 미치는 약력학적 효과를 평가하였다. 메티라폰은 부신에서 코르티솔 합성을 차단하여 CAH의 코르티솔 결핍을 모방하고, 이는 즉각적인 반사적 ACTH 수준 상승과 연관되어 있다.

[0114] 투여 후 30 min 내지 4 h에 ACTH 값 (AUC (30 min 내지 4 h))을 측정함으로써 1차 분석을 수행하였다. 본 분석에서, 위약과 비교하였을 때, 하기와 같은 관찰 결과를 얻었다. 알프라졸람 및 NBI-77860, 400 mg 처리시 ACTH AUC (30 min 내지 4 h)의 유의적인 감소가 관찰되었다. NBI-77860, 50 mg 처리시 ACTH AUC (30 min 내지 4 h)의 비-유의적인 감소가 관찰되었다. NBI-77860, 10 mg 처리시 AUC (30 min 내지 4 h)의 증가가 관찰되었다.

[0115] 투여 후 2 h 내지 4 h ACTH 값 (AUC (2 h 내지 4 h)) (노출이 C_{max} 값에 도달한 기간)에 대하여 수행된 분석에서, 위약 처리 기간과 비교하였을 때, NBI-77860, 400 mg 및 50 mg 처리 기간에서 ACTH 수준은 유의적으로 감소되었지만; 10 mg 용량의 NBI-77860에서는 감소가 관찰되지 않았다.

[0116] 실시예 6

[0117] 임상 연구

[0118] 본 연구에서는 "선천성 부신 과형성을 앓는 성인 여성에서의 NBI-77860의 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 1상, 단일 맹검, 위약-대조군, 고정-순서, 단일-용량 연구" (IND 117,388)라는 표제의 임상 연구에서 NBI-77860 (화합물 I)을 평가하였다. 본 연구는 고전적 CAH를 앓는 성인 여성 환자에서의 단일 맹검, 위약-대조군, 단일 기관, 고정-순서, 단일-용량 임상 시험이었다. NBI-77860의 안전성, 내약성, 및 혈장 노출 뿐만 아니라, 상기 화합물이 HPA 축 호르몬의 내인성 수준에 미치는 효과를 평가하도록 디자인하였다.

[0119] 고전적 21-히드록실라제 결핍 CAH의 의학적 진단을 받은, 19 내지 58세의 여성 대상체 총 8명에게 3개의 별개의 치료 기간 동안 NBI-77860 300 mg, 600 mg, 및 위약을 취침시에 단일 용량 (hs)으로 투여하였다 (도 4의 연구 디자인 개략도 참조). 투여 후 16시간 경과 후 혈액 샘플을 수집할 때까지 (즉, 대략 1,400h까지) 공동 스테로이드 처리인 대상체의 일상적인 아침 투여는 연기시켰다.

[0120] 본 연구를 위한 PD 종점은 본 환자 집단에서 관심 HPA 축 바이오마커; 즉, 17-히드록시프로게스테론 (17-OHP; 1차 PD 종점으로서), 부신 피질 자극 호르몬 (ACTH), 안드로스테네디온, 테스토스테론, 및 혈청 코르티솔 수준을 포함한다. PD 변수의 초기 분석은 위약 조건과 비교하여 2종의 활성제 투여 조건에 대한 투여 전 수준으로부터의 평균 변화율(%)로서 표시된, 각 바이오마커에 대한 군별 대상체의 데이터의 조사였다. 투여 후 24시간 동안의 전 기간에 걸친 평균 17-OHP 및 ACTH 수준에 관한 데이터는 도 5에 제시되어 있다.

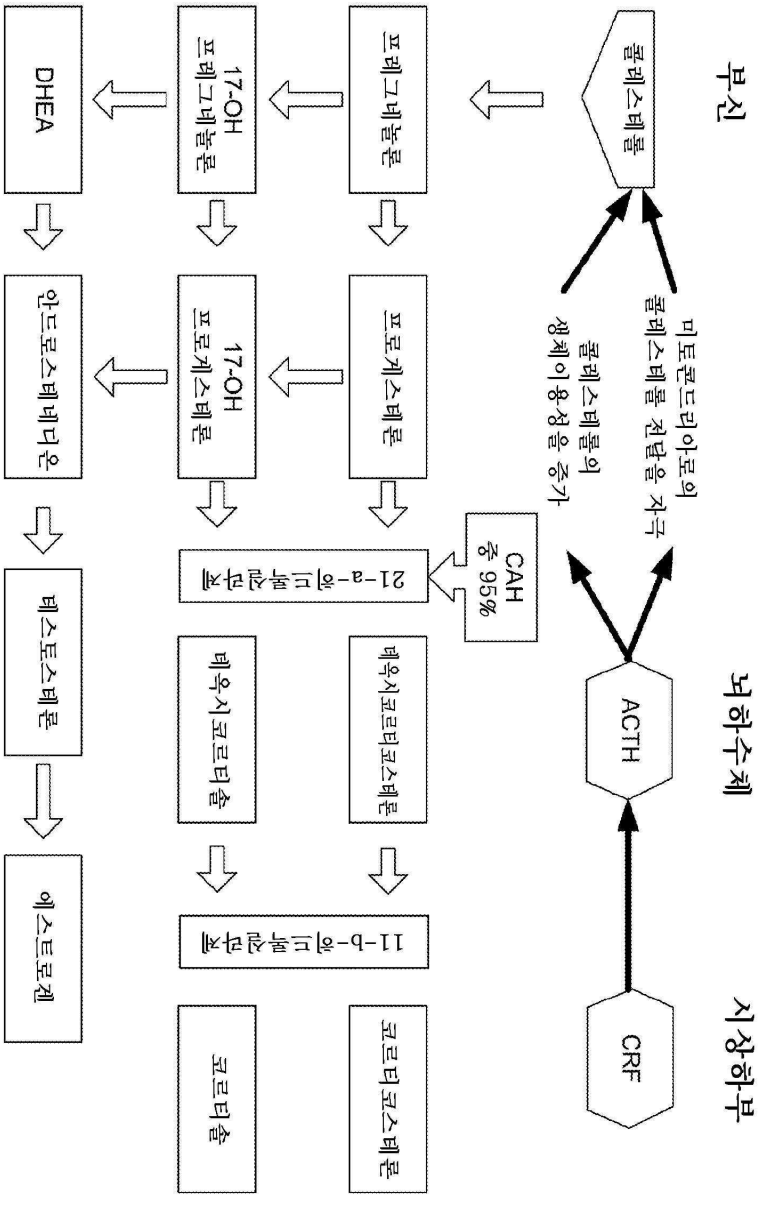
[0121] 상기 CAH 환자에서 위약과 비교하였을 때, NBI-77860 투여 후, 투여 후의 전 기간에 걸쳐 17-OHP 및 ACTH, 둘 모두 투여 전 수준으로부터 일관되게, 및 임상적으로 의미 있는 감소가 이루어진 것으로 관찰되었다. 군별 평균 데이터 이외에도, 개별 반응을 평가하였고, 최고 아침 기간 동안 위약과 비교하였을 때, 처리군 "반응자"는 줄잡아 활성 NBI-77860 하에서 17-OHP 및 ACTH가 50% 이상 감소한 대상체인 것으로 정의되었다. 상기 반응자 분석을 통하여 본 연구에서 50%의 상당한 반응자 비율을 얻었다 (상기 대상체 중 그 누구도 초기 위약 처리 기간 동안에는 반응자가 아니었다). 추가로, 300 mg을 투여하였을 때, 17-OHP 및 ACTH에 대하여 600 mg 투여와 거의 동일한 효과를 얻었다. 이들 바이오마커에 대한 개별 대상체 반응의 예는 도 6에 제시되어 있다.

[0122] 상기 기술된 다양한 실시양태는 조합되어 추가의 실시양태를 제공할 수 있다. 미국 가출원 시리얼 번호 61,929,941 (2014년 1월 21일 출원); 61,981,033 (2014년 4월 17일 출원); 및 62/069,155 (2014년 10월 27일 출원)를 비롯한, 본 명세서에서 언급되고/거나, 출원 데이터 시트(Application Data Sheet)에 열거된 모든 미국 특허, 미국 특허 출원 공개, 미국 특허 출원, 외국 특허, 외국 특허 출원 및 비-특허 공개 문헌은 그 전문이 본원에서 참조로 포함된다. 필요한 경우, 다양한 특허, 출원, 및 공개의 개념을 사용하여 또 다른 추가의 실시양태를 제공하기 위해 본 실시양태의 측면들은 변형될 수 있다.

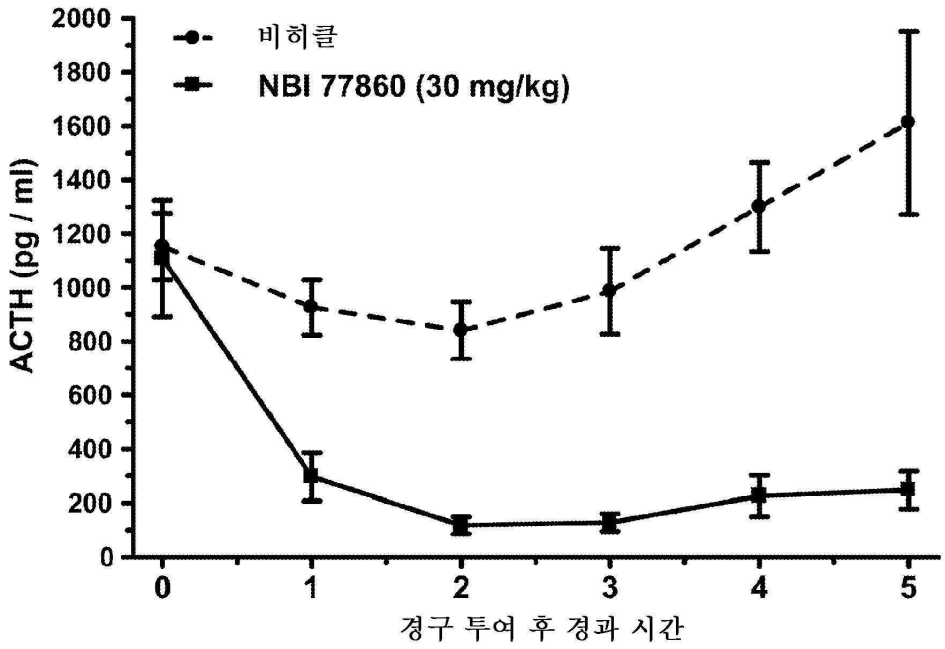
[0123] 상기의 상세한 설명에 비추어 실시양태에 대해 상기와 같이 및 다르게 변형될 수 있다. 일반적으로 하기 특허청구범위에서, 사용되는 용어는 특허청구범위를 명세서 및 특허청구범위에 개시된 구체적인 실시양태로 제한하는 것으로 해석되지 않아야 하며, 상기 특허청구범위의 자격이 있는 전 범주의 등가물과 함께 모든 가능한 실시양태를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 따라서, 특허청구범위는 본 개시내용에 의해 제한되지 않는다.

도면

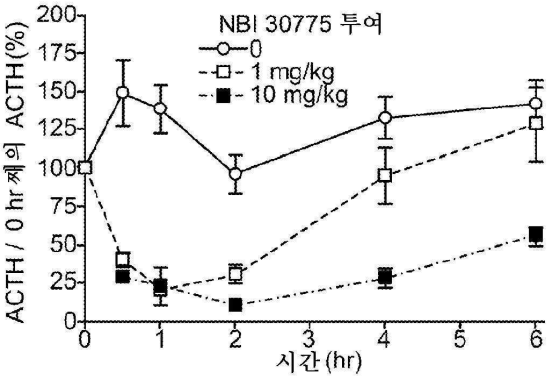
도면1


부신
뇌하수체
시상하부
콜레스테롤
프레그네놀론
17-OH 프레그네놀론
DHEA
안드로스테네디온
테스토스테론
에스트로겐
프로게스테론
17-OH 프로게스테론
21-a-히드록실라제
CAH 중 95%
데옥시코르티코스테론
데옥시코르티솔
11-b-히드록실라제
코르티코스테론
코르티솔
ACTH
CRF
미토콘드리아로의 콜레스테롤 전달을 자극
콜레스테롤의 생체이용성을 증가

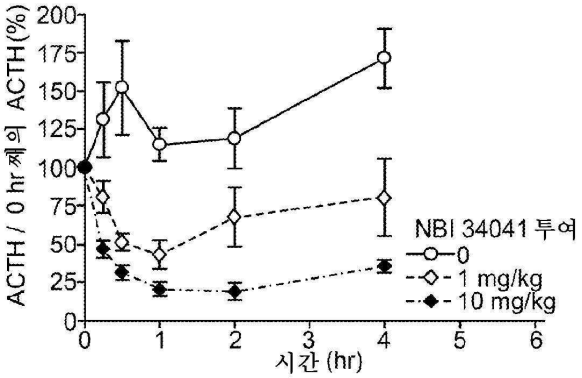
도면2


비히클
NBI 77860 (30 mg/kg)
ACTH (pg / ml)
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
1
2
3
4
5
경구 투여 후 경과 시간

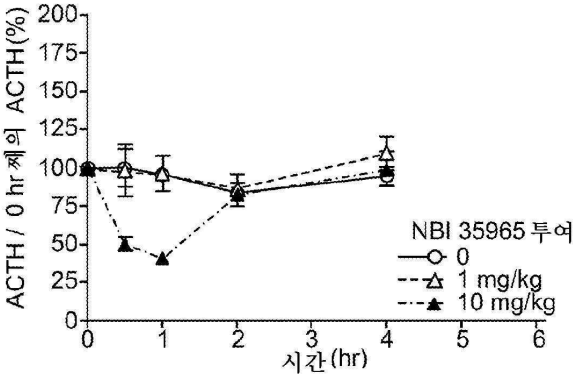
도면3



도 3a

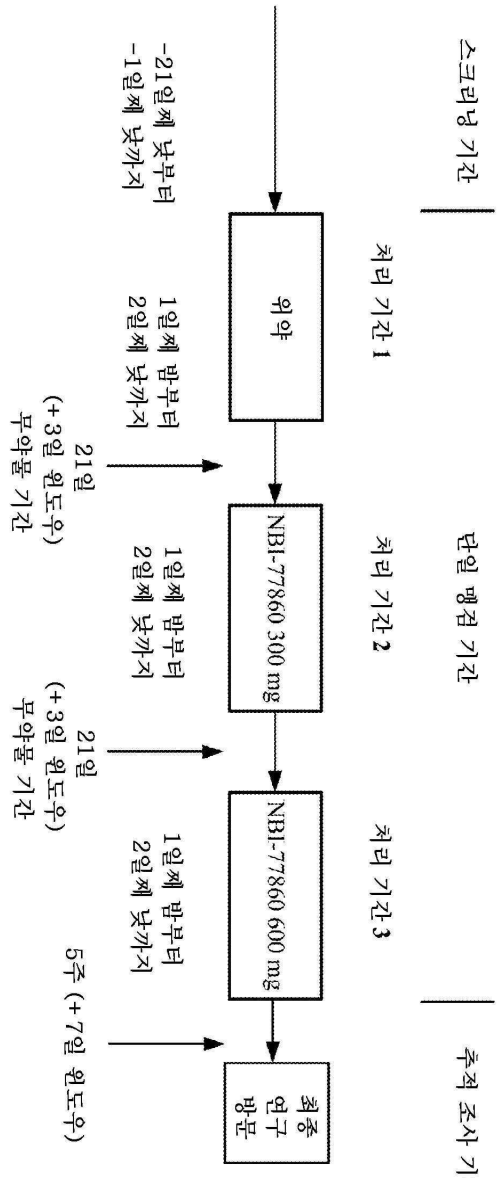


도 3b

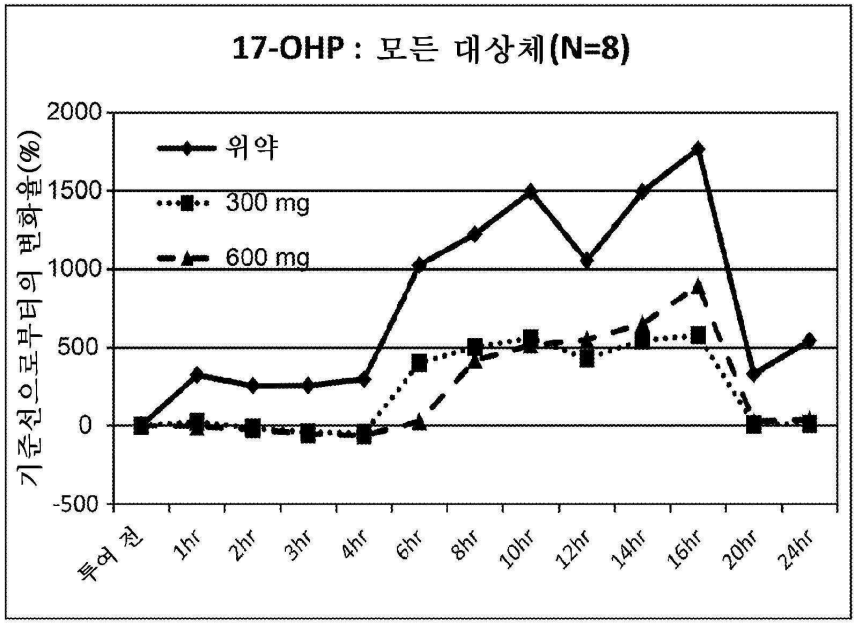


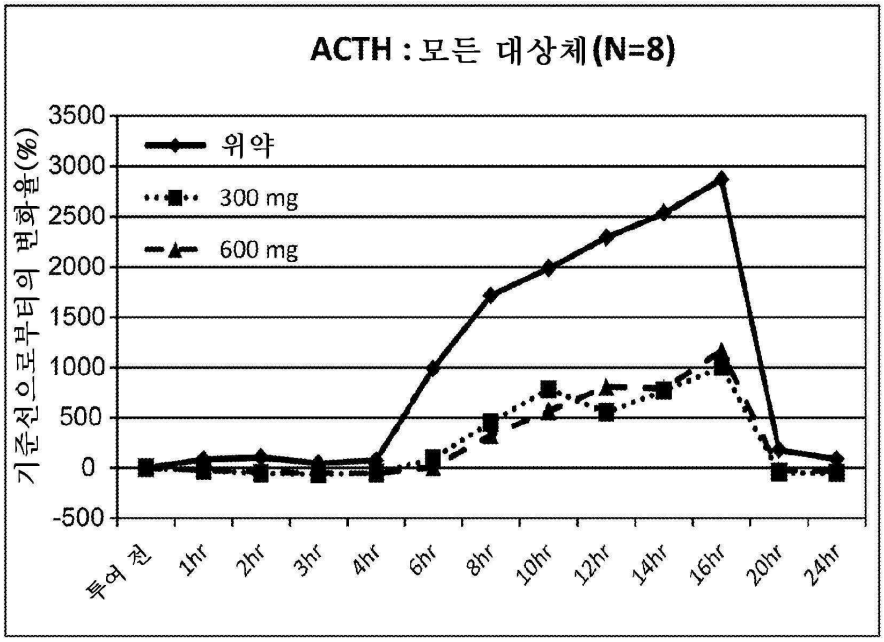
도 3c

도면4

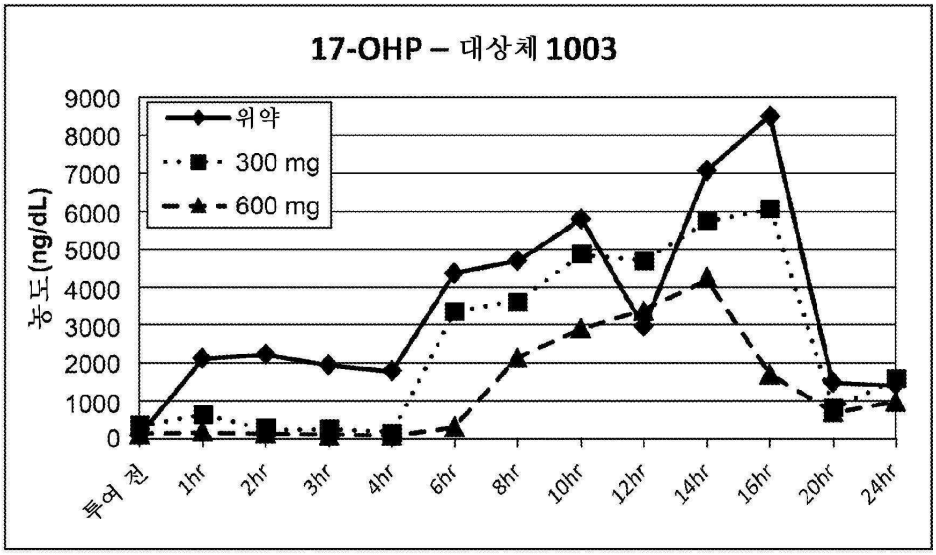

스크리닝 기간
처리 기간 1
단일 맹검 기간
처리 기간 2
처리 기간 3
추적 조사 기간
-21일째 낮부터
-1일째 낮까지
위약
1일째 밤부터
2일째 낮까지
21일
(+3일 윈도우)
무약물 기간
NBI-77860 300 mg
1일째 밤부터
2일째 낮까지
21일
(+3일 윈도우)
무약물 기간
NBI-77860 600 mg
1일째 밤부터
2일째 낮까지
5주 (+7일 윈도우)
최종
연구
방문

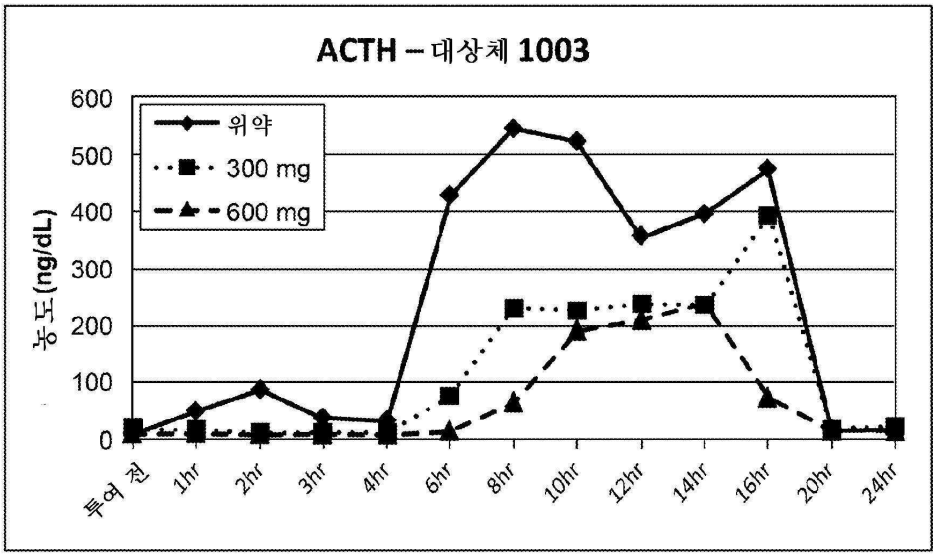
도면5


17-OHP : 모든 대상체(N=8)
기준선으로부터의 변화율(%)
2000
1500
1000
500
0
-500
위약
300 mg
600 mg
투여 전
1hr
2hr
3hr
4hr
6hr
8hr
10hr
12hr
14hr
16hr
20hr
24hr


ACTH : 모든 대상체(N=8)
기준선으로부터의 변화율(%)
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
-500
위약
300 mg
600 mg
투여 전
1hr
2hr
3hr
4hr
6hr
8hr
10hr
12hr
14hr
16hr
20hr
24hr

도면6


17-OHP – 대상체 1003
농도(ng/dL)
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
위약
300 mg
600 mg
투여 전
1hr
2hr
3hr
4hr
6hr
8hr
10hr
12hr
14hr
16hr
20hr
24hr


ACTH – 대상체 1003
농도(ng/dL)
600
500
400
300
200
100
0
위약
300 mg
600 mg
투여 전
1hr
2hr
3hr
4hr
6hr
8hr
10hr
12hr
14hr
16hr
20hr
24hr