



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **129592** (13) **C2**  
(51) МПК  
**A61K 31/4745** (2006.01)  
**A61P 5/38** (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ  
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ  
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<p>(21) Номер заявки: <b>а 2021 05300</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>21.02.2020</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: <b>12.06.2025</b></p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>62/809,327, 62/814,441, 62/833,517</b></p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>22.02.2019, 06.03.2019, 12.04.2019</b></p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US, US, US</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>05.01.2022, Бюл.№ 1</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: <b>11.06.2025, Бюл.№ 24</b></p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/US2020/019167, 21.02.2020</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Морайтіс Андреас (US)</b></p> <p>(73) Володілець (володільці): <b>КОРСЕПТ ТЕРАПЬЮТІКС ІНКОРПОРЕЙТЕД,</b> 101 Redwood Shores Parkway Redwood City, California USA 94065 (US)</p> <p>(74) Представник: <b>Слободянюк Алла Василівна, реєстр. №25</b></p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 20140038926 A1, 06.02.2014 EP 3338781 A1, 27.06.2018 US 20150148341 A1, 28.05.2015 WO 2015/077530 A1, 28.05.2015 US 2018/325891 A1, 15.11.2018 WO 2017/027851 A1, 16.02.2017 US 2012-0220565 A1, 30.08.2012 US 2006-0223852 A1, 05.10.2006 Anonymous, "A Study of the Efficacy and Safety of Relacorilant in Patients With Endogenous Cushing Syndrome - ClinicalTrials.gov", 05.10.2018), URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03697109">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03697109</a></p>
---	--

**(54) ТЕРАПЕВТИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ РЕЛАКОРИЛАНТУ - КОНДЕНСОВАНОГО 3 ГЕТЕРОАРИЛКЕТОНОМ АЗАДЕКАЛІНУ, МОДУЛЯТОРА ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОГО РЕЦЕПТОРА**

**(57) Реферат:**

Винахід стосується способу лікування пацієнта, який страждає на гіперкортизолемію і її симптом або коморбідність, що включає введення суб'єктові ефективною кількістю нестероїдного селективного модулятора глюкокортикоїдного рецептора (селективного GRM), що являє собою релакорилант, (R)-(1-(4-фторфеніл)-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)сульфоніл)-4,4a,5,6,7,8-гексагідро-1H-піразоло[3,4-g]ізохінолін-4a-іл)(4-(трифторметил)піридин-2-іл)метанон, ефективного для лікування зазначеного симптому або коморбідності гіперкортизолемії, причому зазначені симптом або коморбідність гіперкортизолемії є одним або декількома з: аномального рівня ферментів печінки; аномального рівня фруктозаміну; аномального інтервалу між ударами серця або середньої частоти серцевих скорочень; аномального рівня адренкортикотропного гормону (АСТН) або проопіомеланокортину (ПОМС); для поліпшення якості життя в пацієнта із синдромом Кушинга; відповідно до чого лікують пацієнта, який страждає на гіперкортизолемію і її симптом або коморбідність, і симптом або коморбідність поліпшуються.

UA 129592 C2



Перехресне посилання на споріднені заявки

Дана заявка, згідно 35 USC § 119(e), претендує на пріоритет і перевагу попередньої заявки на патент США, реєстраційний № 62/809327, поданої 22 лютого 2019; попередньої заявки на патент США, реєстраційний № 62/814441, поданої 6 березня, 2019; і попередньої заявки на патент США, реєстраційний № 62/833517, поданої 12 квітня 2019, повністю включених у даний опис у якості посилань.

Рівень техніки

Кортизол є глюкокортикоїдним (GC) гормоном, який зв'язується із глюкокортикоїдним рецептором. Кортизол діє, зв'язуючись із глюкокортикоїдним рецептором (GR) типу II, також названим рецептором кортизолу, внутрішньоклітинним рецептором, який специфічно зв'язується з кортизолом і/або аналогами кортизолу, такими як дексаметазон (див, наприклад, Turner & Muller, J. Mol. Endocrinol., 35(2): 283-292 (2005)). Термін GR включає ізоформи GR, рекомбінантний GR і GR з мутаціями. Інший глюкокортикоїдний рецептор GR типу I, також названий "мінералокортикоїдним рецептором (MR)", опосередковує реакцію на альдостерон.

Кортизол продукується в надниркових залозах (наприклад, пухлиною надниркових залоз). Надлишок кортизолу може бути викликаний патологіями надниркових залоз (наприклад, пухлиною надниркових залоз). Надлишок кортизолу може бути викликаний надлишковим вивільненням адренкортикотропного гормону (ACTH) з пітуїтарної залози, впливаючи на продукування наднирковими залозами надлишку кортизолу. Надлишок кортизолу можна назвати "гіперкортизолемія" або "гіперкортизолізм". Пацієнти, що страждають на гіперкортизолемію, також зазвичай показують надлишок глюкози в крові (гіперглікемію), можуть страждати на низький рівень калію (гіпокаліємію), високий кров'яний тиск, серцеві порушення або інші розлади. Надлишок кортизолу (який веде до надлишкової активації GR типу II) характеризує й викликає синдром Кушинга – виснажливе хронічне захворювання, викликане високими рівнями кортизолу, яке характеризується високими рівнями цукру в крові, високим кров'яним тиском, порушеннями серцевого ритму, приростом маси (включаючи характерний "горб" на шиї або спині), волосатістю, депресією й іншими симптомами.

Коли вивільнення гіпофізом надлишку ACTH викликає надлишок кортизолу, розлад називають "хворобою Кушинга". Таке надлишкове вивільнення гіпофізом ACTH звичайно викликається пухлиною гіпофіза. Лікування першої лінії хвороби Кушинга включає операцію з видалення пухлини гіпофіза, однак у багатьох випадках не вся пухлина може бути вилучена (наприклад, якщо пухлина проникла в області черепа за межами турецького сідла, або проникла в кістку, або з інших причин) або може вирости знову, або може мати метастази (частіше для негіпофізарних (ектопічних) пухлин, ніж для пухлин гіпофіза). У деяких випадках після операції застосовується променева терапія. Звичайне хіміотерапевтичне лікування, звичайно використовуване для інших пухлин, може бути неприйнятним для пухлин гіпофіза або може бути невідповідним для пацієнтів, які страждають на пухлини гіпофіза. Звичайно призначають лікування для зменшення продукування кортизолу або для блокування дій кортизолу (наприклад, міфепристоном (раніше описаним як КОРЛІМ®)), особливо коли симптоми залишаються після операції. Опромінення й стандартна хіміотерапія можуть мати важку побічну дію, яка може зробити їх непридатними для пацієнтів із хворобою Кушинга. Таким чином, необхідні лікарські (тобто нехірургічні) методи лікування у випадку пухлин гіпофіза, які викликають хворобу Кушинга, і було б корисно поліпшити методи лікування.

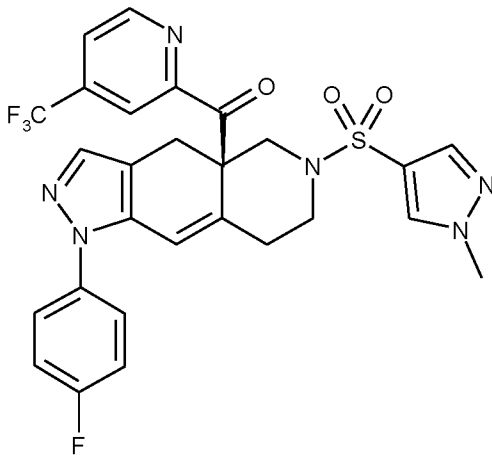
Пацієнти, які страждають на інші розлади, також можуть показувати надлишок кортизолу, і надлишок кортизолу може викликати такі розлади. Наприклад, пацієнти, які страждають на психотичну глибоку депресію, звичайно показують надлишок кортизолу. Однак способи й композиції, ефективні для ослаблення дій кортизолу, і, зокрема, для ослаблення дій надлишку кортизолу, поки відсутні.

Сутність винаходу

У даному описі розкриваються нові способи лікування різних розладів і захворювань, пов'язаних з або викликаних надлишком кортизолу (гіперкортизолемією або гіперкортизоїзмом), і для лікування різних розладів і захворювань, які можна лікувати або інтенсивність симптомів яких зменшується за рахунок зменшення ефектів або дії кортизолу. Такі захворювання й розлади можуть включати, без обмеження, синдром Кушинга, хворобу Кушинга, гіперглікемію, вторинну до гіперкортизолемії, хвороби печінки (наприклад, жирову хворобу печінки, неалкогольну жирову хворобу печінки (NAFLD), неалкогольний стеатогепатит (NASH), алкогольні хвороби печінки, фіброз печінки й інші розлади печінки), порушення серцевої діяльності (включаючи, наприклад, подовжений інтервал Q-T або інше порушення серцевого ритму), високий кров'яний тиск, гіперкоагулопатію, онкозахворювання, порушення кісток, порушення згортання крові, психологічні розлади, збільшення ваги (включаючи збільшення

ваги через антипсихотичні засоби), метаболічний синдром, преддіабет або діабет, остеопороз, гіпогонадізм, псевдоакромегалію, пухлини гіпофіза, функціональний гіперкортизолізм, АСТН-секретуючі пухлини, периферичну невропатію, дисліпідемію й інші захворювання й розлади. Надлишок кортизолу також можна виявити, наприклад, у пацієнтів з метаболічним синдромом, преддіабетом або діабетом; або його також можна виявити, наприклад, у пацієнтів з порушеннями печінки, такими як, наприклад, жирова хвороба печінки, неалкогольна жирова хвороба печінки (NAFLD), неалкогольний стеатогепатит (NASH), алкогольні хвороби печінки, фіброз печінки й інші порушення печінки. Способи можуть включати імунотерапевтичне лікування. Зменшення ефектів надлишку кортизолу може поліпшити якість життя пацієнта, що страждає на надлишок кортизолу або його ефекти. Зменшення ефектів надлишку кортизолу може поліпшити психологічний статус пацієнта, що страждає на надлишок кортизолу або його ефекти.

Способи включають введення суб'єктові ефективної кількості модулятора глікокортикоїдного рецептора (GRM) для зменшення ефектів такого надлишку кортизолу, і у втіленнях включає введення суб'єктові ефективної кількості GRM разом з іншим способом лікування (наприклад, іншою фармацевтичною композицією або операцією або опроміненням або психотерапією або іншим способом лікування). У втіленнях GRM є нестероїдним GRM. У втіленнях GRM є нестероїдним селективним GRM. У втіленнях GRM є нестероїдним селективним GRM похідним конденсованого з гетероарилкетонном азадекаліна або GRM похідним нестероїдного октагідроконденсованого азадекаліна. У кращому втіленні GRM є нестероїдним селективним GRM похідним конденсованого з гетероарилкетонном азадекаліна, що має хімічну назву (R)-(1-(4-фторфеніл)-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)сульфоніл)-4,4а, 5,6,7,8-гексагідро-1H-піразоло[3,4-g]ізохінолін-4а-іл)(4-(трифторметил)піридин-2-іл)метанон, названим "релакорилант", що має формулу:



У втіленнях способи, розкриті в даному описі, включають введення пацієнтові, який потребує такого лікування, GRM, такого як релакорилант – конденсований з гетероарилкетонном азадекаліні GRM, для лікування розладу, обраного із синдрому Кушинга, хвороби Кушинга, гіперглікемії, вторинної до гіперкортизолемії, метаболічного синдрому, преддіабету або діабету, хвороби печінки (наприклад, жирової хвороби печінки, неалкогольної жирової хвороби печінки (NAFLD), неалкогольного стеатогепатиту (NASH), алкогольних хвороб печінки, фіброзу печінки й інших розладів печінки), порушення серцевої діяльності (включаючи, наприклад, подовжений інтервал Q-T або інше порушення серцевого ритму, з гіпертрофією лівого шлуночка або без неї (LVH)), високого кров'яного тиску, раку, психологічного розладу (наприклад, депресії, такої як психотична глибока депресія), збільшення ваги (включаючи збільшення ваги через антипсихотичні засоби), і інших захворювань і розладів. GRM можна вводити до або після або разом з або в будь-якій комбінації з іншим способом лікування. Крім того, способи, розкриті в даному описі, включають введення GRM, такого як релакорилант, пацієнтові, який потребує діагностики, для діагностики розладу, такого як, наприклад, хвороба Кушинга.

У деяких випадках GRM (наприклад, релакорилант) вводять перорально. У втіленнях GRM вводять із їжею. У втіленнях GRM вводять пацієнтові натще. У деяких випадках GRM (наприклад, релакорилант) вводять із щонайменше одним фармацевтичним агентом. У деяких випадках GRM (наприклад, релакорилант) вводять після того, як суб'єктові або пацієнтові ввели щонайменше один інший фармацевтичний агент. У деяких випадках GRM (наприклад,

релакорилант) вводять до того, як суб'єктові або пацієнтові вводять щонайменше один інший фармацевтичний агент. У деяких випадках GRM (наприклад, релакорилант) вводять після того, як суб'єкт або пацієнт переніс операцію. У деяких випадках GRM (наприклад, релакорилант) вводять до того, як суб'єкт або пацієнт піддався операції.

5 Короткий опис креслень

Фіг. 1. Пацієнти, що досягають клінічно значимих знижень в HbA1c, 2-годинному oGTT або в застосуванні протидіабетичних препаратів.

Фіг. 2. Пацієнти, що досягають клінічно значимих поліпшень при гіпертензії (високий кров'яний тиск).

10 Фіг. 3. Релакорилант впливає на коагуляцію. Існує високий ризик тромботичних подій у пацієнтів із синдромом Кушинга; пацієнти із синдромом Кушинга, яких лікують релакорилантом, показують поліпшення факторів коагуляції. Такий результат показує, що релакорилант можна застосовувати для поліпшення контролю над передопераційною коагуляцією (перед операцією у випадку синдрому Кушинга) у пацієнтів із синдромом Кушинга з високим ризиком

15 тромботичних подій.

Докладний опис

Уведення

Способи, розкриті в даному описі, можуть бути використані для лікування пацієнта, який має розлад, шляхом уведення ефективної кількості модулятора глюкокортикоїдного рецептора (GRM), такого як селективний модулятор глюкокортикоїдного рецептора (SGRM), яким у кращих втіленнях є релакорилант (який може також згадуватися як RELA). У втіленнях способи, розкриті в даному описі, включають уведення пацієнтові, який потребує такого лікування, GRM, такого як релакорилант, для лікування розладу, обраного із синдрому Кушинга, хвороби Кушинга, гіперглікемії, вторинної до гіперкортизолемії, метаболічного синдрому, преддіабету або діабету, хвороби печінки (наприклад, жирової хвороби печінки, неалкогольної жирової хвороби печінки (NAFLD), неалкогольного стеатогепатиту (NASH), алкогольних хвороб печінки, фіброзу печінки й інших розладів печінки), порушення серцевої діяльності (включаючи, наприклад, подовжений інтервал Q-T або інше порушення серцевого ритму, з гіпертрофією лівого шлуночка або без неї (LVH)), високого кров'яного тиску, гіперкоагулопатії, раку, психологічного розладу (наприклад, депресії, такої як психотична глибока депресія), збільшення ваги (включаючи збільшення ваги через антипсихотичні засоби), порушення кісток, розладу, пов'язаного із кров'ю, такого як порушення згортання крові, остеопорозу, гіпогонадізму, псевдоакромегалії, пухлин гіпофіза, функціонального гіперкортизолізму, АКТГ-секретуючих пухлин, периферичної невропатії, дисліпідемії й інших захворювань і розладів. GRM і SGRM, такі як релакорилант, можна вводити з імунотерапевтичним агентом, таким як інгібітор контрольних точок, або іншим фармацевтичним агентом. Способи, розкриті в даному описі, можна використовувати для лікування пацієнта, що страждає на будь-який розлад, зазначений в результатах, наведених у таблиці 1. Способи, розкриті в даному описі, можна використовувати для нормалізації в пацієнта будь-якого діагностичного результату, зазначеного в результатах, наведених у таблиці 1.

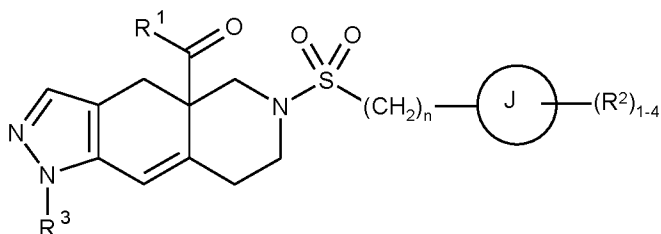
Способи, розкриті в даному описі, що включають уведення GRM, такого як релакорилант, можна використовувати для діагностики пацієнта з підозрою на страждання від розладу, обраного із синдрому Кушинга, хвороби Кушинга, гіперглікемії, вторинної до гіперкортизолемії, метаболічного синдрому, преддіабету або діабету, хвороби печінки (наприклад, жирової хвороби печінки, неалкогольної жирової хвороби печінки (NAFLD), неалкогольного стеатогепатиту (NASH), алкогольних хвороб печінки, фіброзу печінки і інших розладів печінки), порушення серцевої діяльності (включаючи, наприклад, подовжений інтервал Q-T або інше порушення серцевого ритму, з гіпертрофією лівого шлуночка або без неї (LVH)), високого кров'яного тиску, гіперкоагулопатії, раку, психологічного розладу (наприклад, депресії, такої як психотична глибока депресія), збільшення ваги (включаючи збільшення ваги через антипсихотичні засоби), порушення кісток, порушення згортання крові й інших захворювань і розладів. Способи, розкриті в даному описі, що включають уведення GRM, такого як релакорилант, можна використовувати для поліпшення якості життя пацієнта. Способи, розкриті в даному описі, що включають уведення GRM, такого як релакорилант, можна використовувати для діагностики пацієнта з підозрою на страждання на будь-який розлад, зазначений в результатах, наведених у таблиці 1.

GRM або SGRM, такий як релакорилант, можна призначати пацієнтові як монотерапію, і, у втіленнях, GRM, такий як релакорилант, можна призначати пацієнтові разом з іншим методом лікування. GRM можна вводити до або після або разом з іншим лікуванням або їх будь-якою комбінацією. Крім того, способи, розкриті в даному описі, включають уведення GRM, такого як

релакорилант, пацієнтові, який потребує діагностики, для діагностики розладу, такого як, наприклад, хвороба Кушинга.

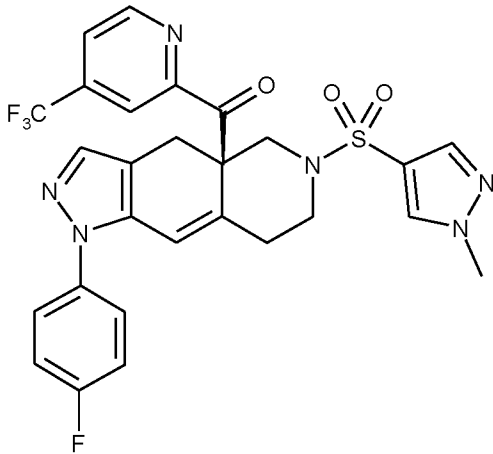
У втіленнях GRM є нестероїдним GRM.

У деяких випадках GRM (наприклад, SGRM) є нестероїдною сполукою, яка складає структуру конденсованого з гетероарилкетонем азадекаліна. У деяких випадках похідне конденсованого з гетероарилкетонем азадекаліна має формулу:

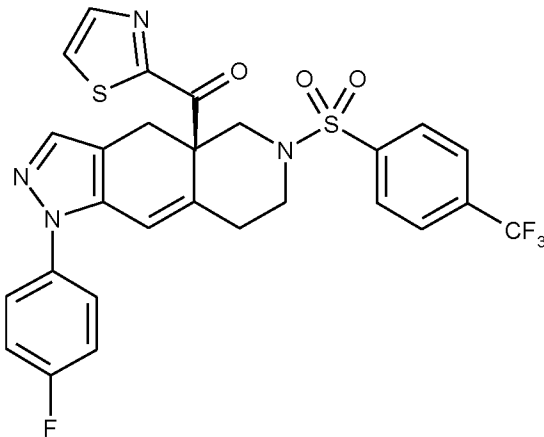


де  $R^1$  є гетероарильний цикл, що має від 5 до 6 членів циклу й від 1 до 4 гетероатомів, обраних, кожний незалежно, із групи, що включає N, O і S, необов'язково заміщений 1-4 групами, обраними, кожна незалежно, з  $R^{1a}$ ; кожну  $R^{1a}$  вибирають незалежно із групи, що включає водень,  $C_{1-6}$ -алкіл, галоген,  $C_{1-6}$ -галогеналкіл,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{1-6}$ -галогеналкокси, CN, N-оксид,  $C_{3-8}$ -циклоалкіл і  $C_{3-8}$ -гетероциклоалкіл; цикл J вибирають із групи, що включає циклоалкільний цикл, гетероциклоалкільний цикл, арильний цикл і гетероарильний цикл, причому гетероциклоалкільний і гетероарильний цикли мають від 5 до 6 членів циклу й від 1 до 4 гетероатомів, обраних, кожний незалежно, із групи, що включає N, O і S; кожний  $R^2$  вибирають незалежно із групи, що включає водень,  $C_{1-6}$ -алкіл, галоген,  $C_{1-6}$ -галогеналкіл,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{1-6}$ -галогеналкокси,  $C_{1-6}$ -алкіл- $C_{1-6}$ -алкокси, CN, OH,  $NR^{2a}R^{2b}$ ,  $C(O)R^{2a}$ ,  $C(O)OR^{2a}$ ,  $C(O)NR^{2a}R^{2b}$ ,  $SR^{2a}$ ,  $S(O)R^{2a}$ ,  $S(O)_2R^{2a}$ ,  $C_{3-8}$ -циклоалкіл і  $C_{3-8}$ -гетероциклоалкіл, причому гетероциклоалкільні групи необов'язково заміщені 1-4 групами  $R^{2c}$ ; з іншого боку, дві групи  $R^2$ , з'єднані з тим самим атомом вуглецю, поєднуються з утворенням оксогрупи ( $=O$ ); з іншого боку, дві групи  $R^2$  поєднуються з утворенням гетероциклоалкільного циклу, що має від 5 до 6 членів циклу й від 1 до 3 гетероатомів обраних, кожний незалежно, із групи, що включає N, O і S, причому гетероциклоалкільний цикл необов'язково заміщено 1-3 групами  $R^{2d}$ ;  $R^{2a}$  і  $R^{2b}$  вибирають, кожну незалежно, із групи, що включає водень і  $C_{1-6}$ -алкіл; кожну  $R^{2c}$  вибирають незалежно, із групи, що включає водень, галоген, гідрокси,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{1-6}$ -галогеналкокси, CN, і  $NR^{2a}R^{2b}$ ; кожну  $R^{2d}$  вибирають незалежно, із групи, що включає водень і  $C_{1-6}$ -алкіл, або дві групи  $R^{2d}$  приєднані до того самого атому циклу, поєднуються з утворенням ( $=O$ );  $R^3$  вибирають із групи, що включає феніл і піридил, причому кожний необов'язково заміщено 1-4 групами  $R^{3a}$ ; кожну  $R^{3a}$  вибирають незалежно із групи, що включає водень, галоген і  $C_{1-6}$ -галогеналкіл; і підрядковий індекс n дорівнює цілому числу від 0 до 3; або є відповідні солі або ізомери. Такі сполуки, включаючи релакорилант, розкриваються, наприклад, у патенті США 8559784, повністю включеному в даний опис як посилання. Застосування й обговорення відносно таких сполук також розкриваються, наприклад, у патенті США 9273047, патенті США 9943505, патенті США 9707223, патенті США 9956216, патенті США 10117852 і патенті США 10151763, повністю включених у даний опис як посилання.

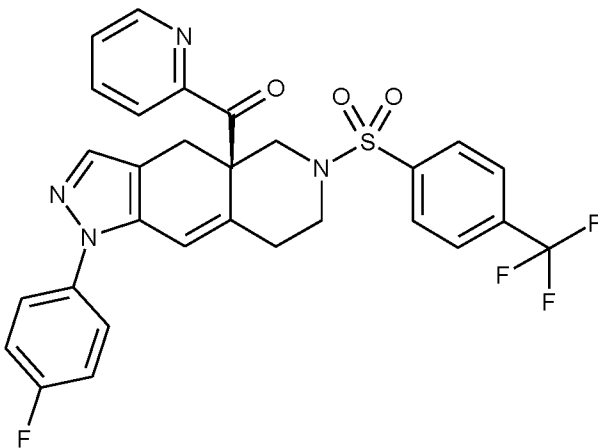
У кращих втіленнях GRM є нестероїдним конденсованим з гетероариллом азадекаліновим GRM, що має хімічну назву (R)-(1-(4-фторфеніл)-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)сульфоніл)-4,4а,5,6,7,8-гексагідро-1H-піразоло[3,4-g]ізохінолін-4а-іл)(4-(трифторметил)піридин-2-іл)метанон, названим "релакорилант", який має формулу:



- 5 У втіленнях GRM є нестероїдним конденсованим з гетероариллом азадекаліновим GRM, що має хімічну назву (R)-1-(4-фторфеніл)-6-((4-(трифторметил)феніл)сульфоніл)-4,4а, 5,6, 7,8-гексагідро-1Н-піразоло[3,4-*g*]ізохінолін-4а-іл)(тіазол-2-іл)метанон, названим "CORT122928", який має формулу:



- 10 У втіленнях GRM є нестероїдним конденсованим з гетероариллом азадекаліновим GRM, що має хімічну назву (R)-1-(4-фторфеніл)-6-((4-(трифторметил)феніл)сульфоніл)-4,4а, 5,6,7,8-гексагідро-1Н-піразоло[3,4-*g*]ізохінолін-4а-іл)(піридин-2-іл)метанон, названий "CORT113176", який має формулу:

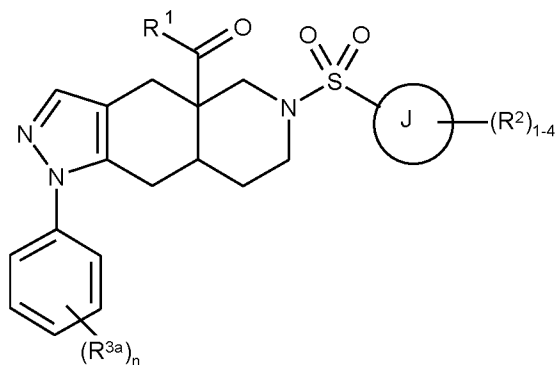


15

У деяких випадках GRM (наприклад, SGRM) є нестероїдна сполука, яка становить структуру

октагідроконденсованого азадекаліна. Приклади GRM, які складають структуру октагідроконденсованого азадекаліна, включають GRM, описані в U.S. 10047082, і можуть бути отримані так, як описано в ньому, і зазначений патент США повністю включений у даний опис. Такими прикладами GRM можуть бути SGRM. У деяких випадках октагідроконденсований азадекалін має формулу:

5



10 у якій

$R^1$  є гетероарильний цикл, що має від 5 до 6 членів циклу й від 1 до 4 гетероатомів, обраних, кожний незалежно, із групи, що включає N, O і S, необов'язково заміщений 1-4 групами, обраними, кожна незалежно, з  $R^{1a}$ ;

15 кожну  $R^{1a}$  вибирають незалежно із групи, що включає водень,  $C_{1-6}$ -алкіл, галоген,  $C_{1-6}$ -галогеналкіл,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{1-6}$ -галогеналкокси, N-оксид і  $C_{3-8}$ -циклоалкіл;

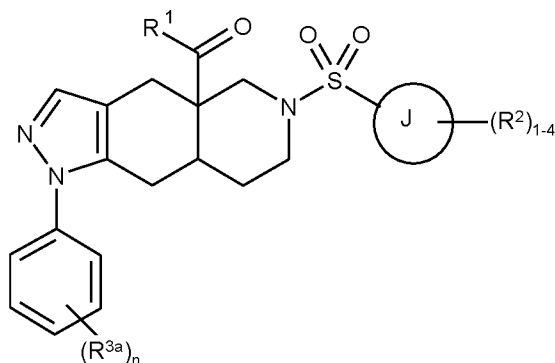
цикл J вибирають із групи, що включає арильний цикл і гетероарильний цикл, що має від 5 до 6 членів циклу й від 1 до 4 гетероатомів, обраних, кожний незалежно, із групи, що включає N, O і S;

20 кожний  $R^2$  вибирають незалежно із групи, яка включає водень,  $C_{1-6}$ -алкіл, галоген,  $C_{1-6}$ -галогеналкіл,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{1-6}$ -галогеналкокси,  $C_{1-6}$ -алкіл- $C_{1-6}$ -алкокси, -CN, -OH, -NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, -C(O)R<sup>2a</sup>, -C(O)OR<sup>2a</sup>, -C(O)NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, -SR<sup>2a</sup>, -S(O)R<sup>2a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>,  $C_{3-8}$ -циклоалкіл і  $C_{3-8}$ -гетероциклоалкіл, що має від 1 до 3 гетероатомів, обраних, кожний незалежно, із групи, яка включає N, O і S;25 з іншого боку, дві групи  $R^2$  у сусідніх атомів циклу поєднуються з утворенням гетероциклоалкільного циклу, що має від 5 до 6 членів циклу й від 1 до 3 гетероатомів, обраних, кожний незалежно, із групи, що включає N, O і S, причому гетероциклоалкільний цикл необов'язково заміщено 1-3 групами  $R^{2c}$ ;

$R^{2a}$ ,  $R^{2b}$  і  $R^{2c}$  вибирають, кожний незалежно, із групи, що включає водень і  $C_{1-6}$ -алкіл;

30 кожний  $R^{3a}$  є незалежно галоген; і  
підрядковий індекс n дорівнює цілому числу від 0 до 3;  
або є відповідні солі або ізомери.

У втіленнях похідне октагідроконденсованого азадекаліна має формулу:

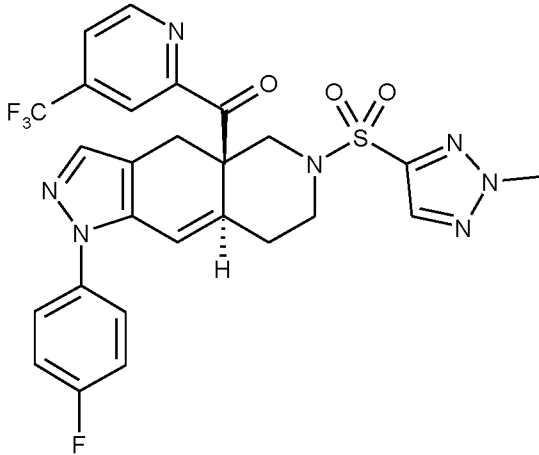


35

у якій  $R^1$  вибирають із групи, що включає піридин і тiazол, необов'язково заміщені 1-4 групами, обраними, кожна незалежно, з  $R^{1a}$ ; кожну  $R^{1a}$  вибирають незалежно із групи, що включає водень,  $C_{1-6}$ -алкіл, галоген,  $C_{1-6}$ -галогеналкіл,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{1-6}$ -галогеналкокси, N-оксид

і С<sub>3-8</sub>-циклоалкіл; цикл J вибирають із групи, що включає феніл, піридин, піразол і триазол; кожний R<sup>2</sup> вибирають незалежно із групи, що включає водень, С<sub>1-6</sub>-алкіл, галоген, С<sub>1-6</sub>-галогеналкіл і -CN; R<sup>3a</sup> є F; підрядковий індекс n дорівнює цілому числу від 0 до 3; або є відповідні солі або ізомери.

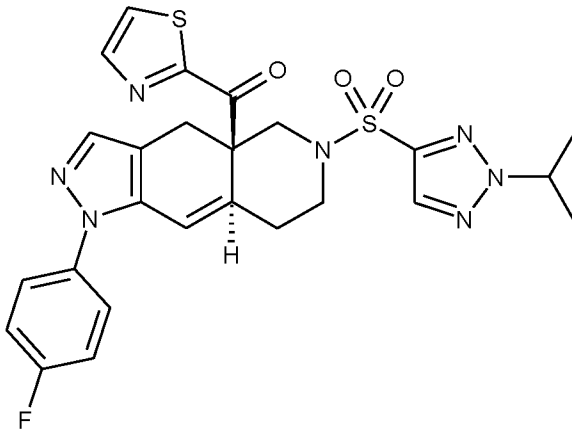
5 У втіленнях GRM є нестероїдним октагідроконденсованим азадекаліновим GRM, що має хімічну назву ((4aR, 8aS)-1-(4-фторфеніл)-6-((2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)сульфоніл)-4,4a, 5,6,7,8,8a, 9-октагідро-1H-піразоло[3,4-g]ізохінолін-4a-іл)(4-(трифторметил)піридин-2-іл)метанон, названим "CORT125281", який має формулу:



10

У втіленнях GRM є нестероїдним октагідроконденсованим азадекаліновим GRM, що має хімічну назву ((4aR, 8aS)-1-(4-фторфеніл)-6-((2-ізопропіл-2H-1,2,3-триазол-4-іл)сульфоніл)-4,4a, 5,6,7,8,8a, 9-октагідро-1H-піразоло[3,4-g]ізохінолін-4a-іл)(тіазол-2-іл)метанон, названим "CORT125329", який має формулу:

15



#### Визначення

20

При використанні в даному описі термін "суб'єкт" або "пацієнт" відноситься до людини або живої істоти, що не відноситься до людини. Таким чином, способи й композиції, описані в даному описі, застосовні як до захворювання людини, так і у ветеринарії. У деяких втіленнях суб'єктами є "пацієнти", тобто живі люди, які одержують медичну допомогу у випадку захворювання або хворобливого стану. Таке визначення включає людей, у яких не встановлене захворювання, яких досліджують на ознаки патології. Кращими є суб'єкти, які мають установлений діагноз синдром Кушинга – приклад захворювання, яке можна лікувати композиціями й способами за даним винаходом.

25

30

Захворювання, розлад, аномальність, несприятлива подія або стан, що викликають дискомфорт, дистрес або захворювання, можна назвати "морбідністю". Морбідність, асоційовану із захворюванням або розладом, таким як, наприклад, гіперкортизолемія, синдром Кушинга, хвороба Кушинга і т.д., можна назвати "коморбідність".

Акроніми, використовувані в даному описі, включають перераховані далі.

- АСТН – адренкортикотропний гормон  
 proАСТН – пробілок АСТН  
 POMC – проопіомеланокортин  
 aPTT – активований частковий тромбoplastиновий час
- 5 ALT – аланінамінотрансфераза (або "сироваткова глутамінова пірвіноградна  
 трансаміназа" (SGPT))  
 AST – аспартатамінотрансфераза (або "сироваткова глутамінова щавелевооцтова  
 трансаміназа" (SGOT))
- 10 AUC – площа під кривою концентрація-час  
 AUC<sub>0–24h</sub> – площа під кривою концентрація-час за 24 години  
 AUC<sub>глюкоза</sub> – площа під кривою концентрація-час для глюкози  
 AUC<sub>інсулін</sub> – площа під кривою концентрація-час для інсуліну
- 15 BDI – шкала депресії Бека є 21 самопитання й самовідповідь для вимірювання рівня  
 депресії. Загальний бал за BDI-II є загальний бал за шкалою депресії Бека II. Cushing QOL –  
 оцінка якості життя при Кушингу. Опитувач пацієнта, за яким оцінюють пов'язану зі здоров'ям  
 якість життя пацієнтів із синдромом Кушинга
- EKG – електрокардіограма  
 HOMA-IR – гомеостатична модель оцінки (HOMA) інсулінорезистентності (IR)  
 IR – інсулінорезистентність
- 20 HbA1c – глікований гемоглобін  
 IGT – погіршена переносимість глюкози (може бути діагностована за допомогою oGTT)  
 mITT – модифікована концепція лікування  
 mPP – модифікована за протоколом популяція  
 NTx – N-тілопептиди колагену типу 1
- 25 oGTT – пероральний тест на переносимість глюкози  
 PR-інтервал – часовий проміжок від початку зубця P до початку зубця R (пік комплексу QRS)  
 тривалість QRS – період часу від початку зубця Q до повернення до вихідного рівня зубця S  
 QT-інтервал – часовий проміжок від початку комплексу QRS і часом повернення зубця T до  
 вихідного рівня
- 30 QTcB-інтервал – скоректований інтервал QT (виправлення Базетта)  
 RR-інтервал – часовий проміжок між двома зубцями R (піки комплексу QRS)  
 UFC – вільний кортизол у сечі  
 Urinary NTx – перехресно-зв'язані N-тілопептиди в сечі
- 35 При використанні в даному описі термін "адренкортикотропний гормон" (АСТН) відноситься  
 до пептидного гормону, продукованого пітуйтарною залозою, який стимулює надниркові залози  
 до секреції глюкокортикоїдних гормонів, які допомагають клітинам синтезувати глюкозу,  
 катаболізувати білки, мобілізувати вільні жирні кислоти й пригнічувати запалення при  
 алергійних реакціях. Одним з таких глюкокортикоїдних гормонів є кортизол, який регулює  
 метаболізм вуглеводів, жиру й метаболізм білків.
- 40 При використанні в даному описі термін "ефективна кількість" або "терапевтична кількість"  
 відноситься до кількості фармакологічного агента, ефективного для лікування, усунення або  
 пом'якшення щонайменше одного симптому захворювання, від якого лікують. У деяких випадках  
 "терапевтично ефективна кількість" або "ефективна кількість" може відноситися до кількості  
 функціонального агента або фармацевтичної композиції, придатному для отримання
- 45 терапевтичного або інгібуючого ефекта, що піддається виявленню. Ефект можна виявити будь-  
 яким методом аналізу, відомим у техніці. Ефективною кількістю може бути кількість, ефективна  
 для ослаблення симптомів надлишку кортизолу, або гіперглікемії, або високого кров'яного тиску,  
 або жирової печінки або фіброзу печінки, або депресії, або для одержання бажаних  
 сприятливих клінічних результатів, пов'язаних з поліпшенням у пацієнта.
- 50 При використанні в даному описі терміни "призначати", "призначення", "уведений" або  
 "уведення" відносяться до надання суб'єктові або пацієнтові сполуки або композиції (наприклад,  
 з описаних у даному описі).
- 55 При використанні в даному описі термін "голодуючий" відноситься до суб'єкта або пацієнта,  
 який не їв протягом щонайменше однієї години, або щонайменше двох годин, або щонайменше  
 трьох годин, або щонайменше чотирьох годин або довше. У кращих втіленнях голодуючий  
 суб'єкт або пацієнт не їв протягом щонайменше чотирьох годин. Коли фармацевтичну  
 композицію вводять голодуючому суб'єктові або пацієнтові, фармацевтичну композицію вводять  
 без їжі, і суб'єкт або пацієнт не може їсти протягом щонайменше години після введення ліків.
- 60 При використанні в даному описі терміни "гіперкортизолемія" і "гіперкортизолізм" є  
 взаємозамінними й відносяться до надлишку кортизолу. Пацієнт, що страждає на

гіперкортизолемію, має синдром Кушинга й може страждати від симптомів і інших розладів, викликаних таким надлишком кортизолу або пов'язаних з ним.

При використанні в даному описі термін "синдром Кушинга" відноситься до розладів, викликаних надлишковою активністю гормону стресу кортизолу. Ендогенний синдром Кушинга є орфанним захворюванням, яке найчастіше вражає дорослих у віці 20-50 років. У багатьох випадках захворювання викликається пухлиною гіпофіза або пухлиною надниркової залози. Симптоми змінюються, але більшість людей відчувають один або декілька з наступних проявів: високий цукор у крові, метаболічний синдром, преддіабет або діабет, високий кров'яний тиск, ожиріння верхньої частини тіла, округлене обличчя, жирові відкладання на шиї, потоншення рук і ніг, сильна утомля й слабкі м'язи. Дратівливість, тривога, когнітивні розлади й депресія також є звичайними. Синдром Кушинга може вплинути на кожну систему органів в організмі й призвести до летального результату, якщо не лікується ефективно.

При використанні в даному описі термін "метаболічний синдром" відноситься до синдрому, що характеризується високою глюкозою в крові, високим кров'яним тиском, надлишком жиру в організмі (особливо на талії), високими рівнями ліпідів у крові й іншими факторами. Метаболічний синдром може включати підвищений ризик появи серцевосудинного захворювання, діабету, хвороб печінки й інших захворювань.

При використанні в даному описі термін "преддіабет" відноситься до стану, при якому суб'єкт може мати один або кілька симптомів з підвищеної глюкози в крові, аномальних результатів тесту на переносимість глюкози й інших симптомів, таких як, наприклад, підвищений кров'яний тиск, надлишкова маса, надлишок ліпідів у крові, коли такі надлишки або аномальності можуть бути слабкими.

При використанні в даному описі термін "діабет" відноситься до порушення рівня глюкози в крові, що характеризується високим рівнем глюкози в крові, погіршеною реакцією на інсулін, наявністю або високим рівнем кетонів у сечі й іншими симптомами, відомими в клінічній практиці. Пацієнти зазвичай відчувають спрагу, часте сечовипускання, утому, дратівливість і інші симптоми.

При використанні в даному описі термін "імунотерапія" відноситься до лікування захворювань, зазвичай лікування онкозахворювань, які впливають на імунну систему пацієнта (наприклад, шляхом активації або пригнічення її дії). Деякі методи імунотерапії включають введення "інгібіторів контрольних точок", які підсилюють дію Т-клітин імунної системи для атаки ракових клітин. Деякі методи імунотерапії включають використання Т-клітин пацієнтів, які піддалися впливу ракових клітин або маркерів раку, для поліпшення лікування раку в пацієнта.

При використанні в даному описі термін "інгібітор контрольних точок" відноситься до лікарського засобу, яким може бути, наприклад, низькомолекулярні ліки або може бути антитіло, яке пригнічує дію білків або інших елементів клітин імунної системи, які зменшують або блокують здатність Т-клітин атакувати ракові клітини. Мішені інгібіторів контрольних точок можна виявити в або на Т-клітинах або можна виявити в або на ракових клітинах. Мішені інгібіторів контрольних точок включають білки PD-1, PDL-1, CTLA-4, B7-1, B7-2 і інші. Інгібітори контрольних точок включають антитіла до PD-1, PDL-1, CTLA-4, B7-1, B7-2 і інші. Наприклад, лікарські засоби на основі антитіл пембролізумаб (кейтруда), ніволумаб (опдиво) і цеміплімаб (лібтайо) інгібують PD-1, і лікарські засоби на основі антитіл атезолізумаб (тецентрик), авелумаб (бавенсіо) і дурвалумаб (інфінзі) інгібують PDL-1.

При використанні в даному описі термін "комбінована терапія" відноситься до введення суб'єктові щонайменше двох фармацевтичних агентів для лікування захворювання. Зазначені два агенти можуть вводитися одночасно або послідовно в будь-якому порядку під час усього або частини періоду лікування. Щонайменше два агенти можуть вводитися, слідуючи однаковим або різним схемам приймання. У деяких випадках один агент вводять, дотримуючись складеному плану, у той час як інший агент вводять періодично. У деяких випадках обидва агента вводять періодично. У деяких втіленнях один фармацевтичний агент, наприклад, SGRM, вводять щодня, а інший фармацевтичний агент, наприклад, фармацевтичний агент, вводять кожні два, три або чотири дні.

При використанні в даному описі термін "сполука" використовується для позначення молекулярної частки унікальної ідентифікованої хімічної структури. Молекулярна частка ("сполука") може існувати у формі вільного типу, у якій вона не асоційована з іншими молекулами. Сполука може також існувати як частина більшого агрегату, у якому вона асоційована з іншою(ними) молекулою(ами), але проте зберігає свою хімічну ідентичність. Сольват, у якому молекулярна частка певної хімічної структури ("сполуки") асоційована з молекулою(ами) розчинника, є прикладом такої асоційованої форми. Гідрат є сольват, у якому асоційованим розчинником є вода. При згадуванні "сполука" відноситься до самої молекулярної

частки (описаної структури), незалежно від того, чи існує вона у вільній формі або в асоційованій формі.

При використанні в даному описі термін "фармацевтично прийнятний носій" призначений для включення будь-яких і всіх розчинників, дисперсійних середовищ, покриттів, антибактеріальних і протигрибкових агентів, ізотонічних і сповільнюючих усмоктування агентів і т.п., сумісних з фармацевтичним уведенням. Використання таких середовищ і агентів для фармацевтично активних речовин добре відомо в техніці. За винятком випадків, коли будь-яке звичайне середовище або агент несумісні з активною сполукою, їх використання в композиціях передбачається. У композиції також можуть бути включені додаткові активні сполуки.

Терміни "глюкокортикоїд" ("GC") або "глюкокортикостероїд" рівною мірою відносяться до стероїдного гормону, який зв'язується із глюкокортикоїдним рецептором. GC звичайно характеризуються наявністю 21 атома вуглецю,  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасиченого кетону в циклі A і  $\alpha$ -кетольної групи, приєднаної до циклу D. Вони різняться за ступенем окиснення або гідроксилювання в C-11, C-17 і C-19; див. Rawn, "Biosynthesis and Transport of Membrane Lipids and Formation of Cholesterol Derivatives", в Biochemistry, Daisy et al. (eds.), 1989, pg. 567.

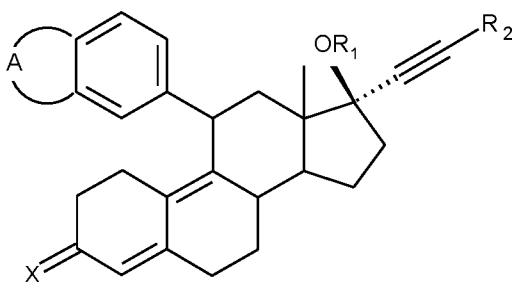
Мінералокортикоїдний рецептор (MR), також відомий як глюкокортикоїдний рецептор типу I (GR I), у людей активується альдостероном.

При використанні в даному описі термін "глюкокортикоїдний рецептор" ("GR") відноситься до сімейства внутрішньоклітинних рецепторів, які специфічно зв'язуються з кортизолом і/або аналогами кортизолу. Глюкокортикоїдний рецептор також називають рецептором кортизолу. Термін включає ізоформи GR, рекомбінантний GR і мутований GR. Термін "глюкокортикоїдний рецептор" ("GR") відноситься до GR типу II, який специфічно зв'язується з кортизолом і/або аналогами кортизолу, такими як дексаметазон (див., наприклад, Turner & Muller, J. Mol. Endocrinol., October 1, 2005 35 283-292).

Термін "модулятор глюкокортикоїдного рецептора" ("GRM") відноситься до будь-якої сполуки, яка модулює будь-яку біологічну реакцію, асоційовану зі зв'язуванням GR з агоністом. Наприклад, агоніст GR, такий як дексаметазон, підсилює активність тирозинамінотрансферази (TAT) у клітинах HepG2 (лінія клітин гепатоцелюлярної карциноми людини, ECACC, UK). Відповідно, модулятори GR за даним винаходом можна ідентифікувати шляхом вимірювання здатності сполуки модулювати дію дексаметазону. Активність TAT можна виміряти так, як описано в літературі: A. Ali et al., J. Med. Chem., 2004, 47, 2441-2452. Модулятор є сполука з  $EC_{50}$  (напівмаксимальна ефективна концентрація) менше 10 мікромолів. Див. приклад 1, нижче.

При використанні в даному описі термін "селективний модулятор глюкокортикоїдного рецептора" ("SGRM") відноситься до будь-якої композиції або сполуки, які модулюють будь-яку біологічну реакцію, асоційовану зі зв'язуванням GR з агоністом. "Селективний" означає, що лікарський засіб переважно зв'язується з GR, а не з іншими ядерними рецепторами, такими як прогестероновий рецептор (PR), мінералокортикоїдний рецептор (MR) або андрогеновий рецептор (AR). Переважно, щоб селективний модулятор глюкокортикоїдного рецептора зв'язував GR з афінністю, яка  $10\times$  більше ( $1/10^a$  величини  $K_d$ ), ніж його афінність до MR, AR або PR, як до MR, так і до PR, як до MR, так і до AR, як до AR, так і до PR, або до MR, AR і PR. У більш кращому втіленні селективний модулятор глюкокортикоїдного рецептора зв'язує GR з афінністю, яка  $100\times$  більше ( $1/100^a$  величини  $K_d$ ), ніж його афінність до MR, AR або PR, як до MR, так і до PR, як до MR, так і до AR, як до AR, так і до PR або до MR, AR і PR. В іншому втіленні селективний модулятор глюкокортикоїдного рецептора зв'язує GR з афінністю, яка  $1000\times$  більше ( $1/1000^a$  величини  $K_d$ ), ніж його афінність до MR, AR або PR, як до MR, так і до PR, як до MR, так і до AR, як до AR, так і до PR або до MR, AR і PR.

При використанні в даному описі терміни "селективний модулятор глюкокортикоїдного рецептора" і "SGRM" не включають ORG 34517 або похідні 11-(заміщений феніл)естра-4,9-дієну або похідні 11-(заміщений феніл)естра-4,9-дієну наступної формули:



у якій А є залишок 5- або 6-членного циклу, який містить 2 гетероатоми, які не з'єднуються один з одним і обрані незалежно із О і S, причому цикл необов'язково заміщено одним або декількома атомами галогену, або А є залишок 5- або 6-членного циклу, причому подвійний зв'язок С-С відсутній, який містить 1 гетероатом, обраний із О і S, який з'єднується з фенільною групою в положенні, зазначеному зірочкою, причому цикл необов'язково заміщений одним або декількома атомами галогену; R1 є Н або І-оксо(1-4С)алкіл; R2 є Н, (1-8С)алкіл, галоген або CF<sub>3</sub>; X вибирають із (Н, ОН), О і NOH; і переривчаста лінія є необов'язковий зв'язок (див., наприклад, п.1 патенту США 8658128).

При використанні в даному описі термін "композиція" призначений для охоплення продукту, що включає конкретні інгредієнти, такі, як зазначені сполуки, їх таутомерні форми, їх похідні, їхні аналоги, їх стереоізомери, їх поліморфи, їх дейтеровані форми, їх фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри, прості ефіри, метаболіти, суміші або композиції в певних кількостях, а також будь-якого продукту, який є результатом, прямо або побічно, комбінації конкретних інгредієнтів у певних кількостях. Такий термін стосовно фармацевтичної композиції призначений для охоплення продукту, що включає активний(і) інгредієнт(и) і інертний(і) інгредієнт(и), які становлять носій, а також будь-якого продукту, який є результатом, прямо або побічно, комбінації, комплексоутворення або агрегації будь-яких двох або більшого числа інгредієнтів, або результатом дисоціації одного або декількох інгредієнтів, або результатом інших типів реакцій і взаємодій одного або декількох інгредієнтів. Відповідно мається на увазі, що фармацевтичні композиції за даним винаходом охоплюють будь-яку композицію, отриману шляхом змішування сполук за даним винаходом і їх фармацевтично прийнятних носіїв.

У деяких втіленнях термін «, що складається по суті з" відноситься до композиції, у складі якої один активний інгредієнт є зазначеним активним інгредієнтом, однак можуть бути включені інші сполуки, які призначені для стабілізації, збереження і т.д. складу, але не утягуються безпосередньо в терапевтичну дію зазначеного активного інгредієнта. У деяких втіленнях термін «, що складається по суті з" може відноситися до композицій, які містять активний інгредієнт і компоненти, які полегшують вивільнення активного інгредієнта. Наприклад, композиція може містити один або кілька компонентів, які забезпечують пролонговане вивільнення активного інгредієнта в суб'єкта згодом. У деяких втіленнях термін «, що складається" відноситься до композиції, яка містить активний інгредієнт і фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт.

Терміни "фармацевтично прийнятний ексципієнт" і "фармацевтично прийнятний носій" відносяться до речовини, яка сприяє введенню активного агента суб'єктові і його поглинанню суб'єктом і може бути включена в композиції за даним винаходом, не викликаючи істотної шкідливої токсикологічної дії на пацієнта. Необмежуючі приклади фармацевтично прийнятних ексципієнтів включають воду, NaCl, нормальні фізіологічні розчини, лактозаний розчин Рінгера, звичайну сахарозу, звичайну глюкозу, зв'язувальні речовини, наповнювачі, дезінтегратори, лубриканти, покриття, підсолоджуючі речовини, коригенти й барвники й т.п. Фахівець у даній області техніки визнає, що в даному винаході застосовні інші фармацевтично прийнятні ексципієнти.

При використанні в даному описі виразу "нестероїдне ядро" у контексті SGRM відноситься до SGRM, які не розділяють структурну гомологію з кортизолом і не є модифікаціями кортизолу з його стероїдним ядром, що містять сімнадцять атомів вуглецю в чотирьох конденсованих циклах. Такі сполуки включають синтетичні міметики й аналоги білків, що включають частково пептидні, псевдопептидні й непептидні молекулярні частки.

Нестероїдні сполуки SGRM включають SGRM, що включають структуру конденсованого азадекаліна (яку також можна назвати конденсованим азадекаліновим ядром), SGRM, що включають структуру конденсованого з гетероарилкетонном азадекаліна (яку також можна назвати конденсованим з гетероарилкетонном азадекаліновим ядром), і SGRM, що включають структуру октагідроконденсованого азадекаліна (яку також можна назвати октагідроконденсованим азадекаліновим ядром). Приклади нестероїдних модуляторів глюкокортикоїдних рецепторів, що включають структуру конденсованого азадекаліна, включають модулятори, описані в патентах США №№ 7928237 і 8461172. Приклади нестероїдних модуляторів глюкокортикоїдних рецепторів, що включають структуру конденсованого з гетероарилкетонном азадекаліна, включають модулятори, описані в патенті США 8859774 і його продовженнях. Приклади нестероїдних модуляторів глюкокортикоїдних рецепторів, що включають структуру октагідроконденсованого азадекаліна, включають модулятори, описані в патенті США 10047082. Усі патенти й цитовані в них заявки на патент повністю включені в даний опис як посилання.

Коли групи-замісники описані їхніми звичайними хімічними формулами, написаними зліва направо, вони рівною мірою охоплюють хімічно ідентичні замісники, які можуть вийти при написанні структури справа наліво, наприклад,  $-\text{CH}_2\text{O}-$  еквівалентно  $-\text{OCH}_2-$ .

5 Термін "алкіл" відноситься до лінійного або розгалуженого насиченого аліфатичного радикалу, який має зазначене число атомів вуглецю. Алкіл може включати будь-яке число атомів вуглецю, таке як  $\text{C}_{1-2}$ ,  $\text{C}_{1-3}$ ,  $\text{C}_{1-4}$ ,  $\text{C}_{1-5}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ ,  $\text{C}_{1-7}$ ,  $\text{C}_{1-8}$ ,  $\text{C}_{1-9}$ ,  $\text{C}_{1-10}$ ,  $\text{C}_{2-3}$ ,  $\text{C}_{2-4}$ ,  $\text{C}_{2-5}$ ,  $\text{C}_{2-6}$ ,  $\text{C}_{3-4}$ ,  $\text{C}_{3-5}$ ,  $\text{C}_{3-6}$ ,  $\text{C}_{4-5}$ ,  $\text{C}_{4-6}$  і  $\text{C}_{5-6}$ . Наприклад,  $\text{C}_{1-6}$ -алкіл включає, але не обмежується перерахованим, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, ізопентил і гексил.

10 Термін "алкокси" відноситься до алкільної групи, яка має атом кисню, який з'єднує алкільну групу з місцем приєднання: алкіл-О-. Як і у випадку алкільної групи, алкоксигрупи можуть мати будь-яке число атомів вуглецю, таке, як  $\text{C}_{1-6}$ . Алкоксигрупи включають, наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, 2-бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси, гексокси і т.д.

Термін "галоген" відноситься до фтору, хлору, бромю і йоду.

15 Термін "галогеналкіл" відноситься до алкілу, визначеного вище, у якому деякі або всі атоми водню замінені на атоми галогену. Як і у випадку алкільної групи, галогеналкільні групи можуть мати будь-яке число атомів вуглецю, таке, як  $\text{C}_{1-6}$ , і включають трифторметил, фторметил і т.д.

Термін "перфтор" можна використовувати для визначення сполуки або радикала, у яких усі атоми водню замінені фтором. Наприклад, перфторметан включає 1,1,1-трифторметил.

20 Термін "галогеналкокси" відноситься до алкоксигрупи, у якій деякі або всі атоми водню замінені на атоми галогену. Як і у випадку алкільної групи, галогеналкоксигрупи можуть мати будь-яке число атомів вуглецю, таке, як  $\text{C}_{1-6}$ . Коли всі атоми водню замінені галогеном, наприклад, фтором, сполуки є перзаміщеними, наприклад, перфторованими. Галогеналкокси включає, але без обмеження, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси й перфторетокси.

25 Термін "циклоалкіл" відноситься до насиченого або частково ненасиченого моноциклічного, конденсованого біциклічного або мостикового поліциклічного вузла, який містить від 3 до 12 циклічних атомів або зазначене число атомів. Циклоалкіл може включати будь-яке число атомів вуглецю, таке як  $\text{C}_{3-6}$ ,  $\text{C}_{4-6}$ ,  $\text{C}_{5-6}$ ,  $\text{C}_{3-8}$ ,  $\text{C}_{4-8}$ ,  $\text{C}_{5-8}$ ,  $\text{C}_{6-8}$ ,  $\text{C}_{3-9}$ ,  $\text{C}_{3-10}$ ,  $\text{C}_{3-11}$  і  $\text{C}_{3-12}$ . Насичені моноциклічні циклоалкіли включають, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклооктил. Насичені біциклічні й поліциклічні циклоалкіли включають, наприклад, норборнан, [2.2.2]біциклооктан, декагідронафталін і адамантан. Циклоалкільні групи також можуть бути частково ненасичені, мати один або більше подвійних або потрійних зв'язків. Характерні циклоалкільні групи, які є частково ненасиченими, включають, але без обмеження, циклобутен, циклопентен, циклогексен, циклогексадієн (1,3- і 1,4-ізомери), циклогептен, циклогептадієн, циклооктен, циклооктадієн (1,3-, 1,4- і 1,5-ізомери), норборнен і норборнадієн. Коли циклоалкіл є насичений моноциклічний  $\text{C}_{3-8}$ -циклоалкіл, приклади груп включають, але без обмеження, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і циклооктил. Коли циклоалкіл є насичений моноциклічний  $\text{C}_{3-6}$ -циклоалкіл, приклади груп включають, але без обмеження, циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил.

40 Термін "гетероциклоалкіл" відноситься до насиченої циклічної системи, що має від 3 до 12 членів циклу й від 1 до 4 гетероатомів з N, O і S. Також можуть використовуватися інші гетероатоми, включаючи, але без обмеження, B, Al, Si і P. Гетероатоми також можуть бути окиснені, наприклад, як, але без обмеження,  $-\text{S}(\text{O})-$  і  $-\text{S}(\text{O})_2-$ . Гетероциклоалкільні групи можуть включати будь-яке число циклічних атомів, таке як 3-6, 4-6, 5-6, 3-8, 4-8, -8, 6-8, 3-9, 3-10, 3-11 або 3-12 членів циклу. У гетероциклоалкільні групи може бути включене будь-яке додатне число гетероатомів, таке як 1, 2, 3 або 4, або 1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4 або 3-4. Гетероциклоалкільна група може включати групи, такі як азірідин, азетедин, піролідин, піперідин, азепан, азокан, хінуклідин, піразолідин, імідазолідин, піперазин (1,2-, 1,3- і 1,4-ізомери), оксиран, оксетан, тетрагідрофуран, оксан (тетрагідропіран), оксепан, тиран, тістан, тіолан (тетрагідротіофен), тіан (тетрагідропіран), оксазолідин, ізоксалідин, тіазолідин, ізотіазолідин, диоксолан, дитіолан, морфолін, тіоморфолін, диоксан або дитіан. Гетероциклоалкільні групи також можуть бути конденсовані з ароматичними або неароматичними циклічними системами з утворенням систем, включаючи, але без обмеження, індолін.

55 Коли гетероциклоалкіл включає 3-8 членів циклу й 1-3 гетероатоми, характерні приклади включають, але без обмеження, піролідин, піперідин, тетрагідрофуран, оксан, тетрагідротіофен, тіан, піразолідин, імідазолідин, піперазин, оксазолідин, ізоксазолідин, тіазолідин, ізотіазолідин, морфолін, тіоморфолін, диоксан і дитіан. Гетероциклоалкіл також може утворювати цикл, який має 5-6 членів циклу й 1-2 гетероатоми, причому характерні приклади включають, але без обмеження, піролідин, піперідин, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен, піразолідин, імідазолідин, піперазин, оксазолідин, ізоксазолідин, тіазолідин, ізотіазолідин і морфолін.

Термін "арил" відноситься до ароматичної циклічної системи, що має будь-яке додатне число циклічних атомів і будь-яке додатне число циклів. Арильні групи можуть включати будь-яке додатне число циклічних атомів, таке як 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 або 16 циклічних атомів, а також від 6 до 10, 6-12 або 6-14 членів циклу. Арильні групи можуть бути

5 моноциклічними, конденсованими з утворенням біциклічних або трициклічних груп або з'єднаними зв'язком з утворенням біарильної групи. Характерні арильні групи включають феніл, нафтил і біфеніл. Інші арильні групи включають бензил, який має метиленову сполучну групу. Деякі арильні групи мають від 6 до 12 членів циклу, такі як феніл, нафтил або біфеніл. Інші арильні групи мають від 6 до 10 членів циклу, такі як феніл або нафтил. Деякі інші арильні групи

10 мають 6 членів циклу, такі як феніл. Арильні групи можуть бути заміщеними або незаміщеними.

Термін "гетероарил" відноситься до моноциклічного, конденсованого біциклічного або трициклічного ароматичного циклічного вузла, який містить 5-16 циклічних атомів, де від 1 до 5 циклічних атомів є гетероатомами, такими як N, O або S. Також можуть використовуватися інші гетероатоми, включаючи, але без обмеження, B, Al, Si і P. Гетероатоми також можуть бути окиснені, наприклад, як, але без обмеження, N-оксид, -S(O)- і -S(O)<sub>2</sub>-. Гетероарильні групи можуть включати будь-яке число циклічних атомів, таке як 3-6, 4-6, 5-6, 3-8, 4-8, 5-8, 6-8, 3-9, 3-10, 3-11 або 3-12 членів циклу. Гетероарильні групи можуть включати будь-яке додатне число гетероатомів, таке як 1, 2, 3, 4 або 5; або 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-4, 2-5, 3-4 або 3-5. Гетероарильні групи можуть мати 5-8 членів циклу й від 1 до 4 гетероатомів, або від 5 до 8 членів циклу й від 1 до 3 гетероатомів, або від 5 до 6 членів циклу й від 1 до 4 гетероатомів, або від 5 до 6 членів циклу й від 1 до 3 гетероатомів. Гетероарильна група може включати такі групи, як пірол, піридин, імідазол, піразол, триазол, тетразол, піразин, піримідин, піридазин, триазин (1,2,3-, 1,2,4-1,3,5-ізомери), тіофен, фуран, тіазол, ізотіазол, оксазол і ізоксазол. Гетероарильні групи також можуть бути конденсовані з ароматичними циклічними системами, такими як фенільний цикл, з утворенням систем, включаючи, але без обмеження, бензопіроли, такі як індол і ізоіндол, бензопіридини, такі як хінолін і ізохінолін, бензопіразин (хіноксалін), бензопіримідин (хіназолін), бензопіридазини, такі як фталазин і цинолін, бензотіофен і бензофуран. Інші гетероарильні групи включають гетероарильні цикли, з'єднані зв'язком, такі як біпіридин. Гетероарильні групи можуть бути заміщеними або незаміщеними.

Гетероарильні групи можуть приєднуватися через будь-яке положення циклу. Наприклад, пірол включає 1-, 2- і 3-пірол; піридин включає 2-, 3- і 4-піридин; імідазол включає 1-, 2-, 4- і 5-імідазол; піразол включає 1-, 3-, 4- і 5-піразол; триазол включає 1-, 4- і 5-триазол; тетразол включає 1- і 5-тетразол; піримідин включає 2-, 4-, 5- і 6-піримідин; піридазин включає 3- і 4-піридазин; 1,2,3-триазин включає 4- і 5-триазин; 1,2,4-триазин включає 3-, 5- і 6-триазин; 1,3,5-триазин включає 2-триазин; тіофен включає 2- і 3-тіофен; фуран включає 2- і 3-фуран; тіазол включає 2-, 4- і 5-тіазол; ізотіазол включає 3-, 4- і 5-ізотіазол; оксазол включає 2-, 4- і 5-оксазол; ізоксазол включає 3-, 4- і 5-ізоксазол; індол включає 1-, 2- і 3; ізоіндол включає 1- і 2-ізоіндол; хінолін включає 2-, 3- і 4-хінолін; ізохінолін включає 1-, 3- і 4-ізохінолін; хіназолін включає 2- і 4-хіназолін; цинолін включає 3- і 4-цинолін; бензотіофен включає 2- і 3-бензотіофен; і бензофуран

40 включає 2- і 3-бензофуран.

Деякі гетероарильні групи включають групи, що мають від 5 до 10 членів циклу й від 1 до 3 циклічних атомів, що включають N, O і S, такі як пірол, піридин, імідазол, піразол, триазол, піразин, піримідин, піридазин, триазин (1,2,3-, 1,2,4- і 1,3,5-ізомери), тіофен, фуран, тіазол, ізотіазол, оксазол, ізоксазол, індол, ізоіндол, хінолін, ізохінолін, хіноксалін, хіназолін, фталазин, цинолін, бензотіофен і бензофуран. Інші гетероарильні групи включають групи, що мають від 5 до 8 членів циклу й від 1 до 3 гетероатомів, такі як пірол, піридин, імідазол, піразол, триазол, піразин, піримідин, піридазин, триазин (1,2,3-, 1,2,4- і 1,3,5-ізомери), тіофен, фуран, тіазол, ізотіазол, оксазол і ізоксазол. Деякі інші гетероарильні групи включають групи, які мають від 9 до 12 членів циклу й від 1 до 3 гетероатомів, такі як індол, ізоіндол, хінолін, ізохінолін, хіноксалін, хіназолін, фталазин, цинолін, бензотіофен, бензофуран і біпіридин. Інші ще гетероарильні групи включають групи, які мають від 5 до 6 членів циклу й 1-2 циклічних гетероатоми, включаючи N, O або S, такі як пірол, піридин, імідазол, піразол, піразин, піримідин, піридазин, тіофен, фуран, тіазол, ізотіазол, оксазол і ізоксазол.

Деякі гетероарильні групи включають від 5 до 10 членів циклу й тільки гетероатоми азоту, такі як пірол, піридин, імідазол, піразол, триазол, піразин, піримідин, піридазин, триазин (1,2,3-, 1,2,4- і 1,3,5-ізомери), індол, ізоіндол, хінолін, ізохінолін, хіноксалін, хіназолін, фталазин і цинолін. Інші гетероарильні групи включають від 5 до 10 членів циклу й тільки гетероатоми кисню, такі як фуран і бензофуран. Деякі інші гетероарильні групи включають від 5 до 10 членів циклу й тільки гетероатоми сірки, такі як тіофен і бензотіофен. Ще інші гетероарильні групи

60 включають від 5 до 10 членів циклу й щонайменше два гетероатоми, такі як імідазол, піразол,

триазол, піразин, піримідин, піридазин, триазин (1,2,3-, 1,2,4- і 1,3,5-ізомери), тіазол, ізотіазол, оксазол, ізоксазол, хіноксалін, хіназолін, фталазин, і цинолін.

Термін "гетероатоми" відноситься до O, S або N.

5 Термін "сізь" відноситься до солей приєднання кислот або основ сполук, використовуваних у способах за даним винаходом. Ілюстративними прикладами фармацевтично прийнятних солей є солі мінеральних кислот (хлористоводневої кислоти, бромистоводневої кислоти, фосфорної кислоти й т.п.), солі органічних кислот (оцтової кислоти, пропіонової кислоти, глутамінової кислоти, лимонної кислоти й т.п.) і солі четвертинного амонію (метилйодид, етилйодид і т.п.). Зрозуміло, що фармацевтично прийнятні солі є нетоксичними. Додаткові  
10 відомості про придатні фармацевтично прийнятні солі можна знайти в роботі Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, включеній в даний опис як посилання.

Термін "ізомери" відноситься до сполук однієї й тієї самої хімічної формули, але які є структурно різними.

15 Термін "таутомер" відноситься до одного із двох або більшого числа структурних ізомерів, які існують у рівновазі і які легко переходять із однієї форми в іншу.

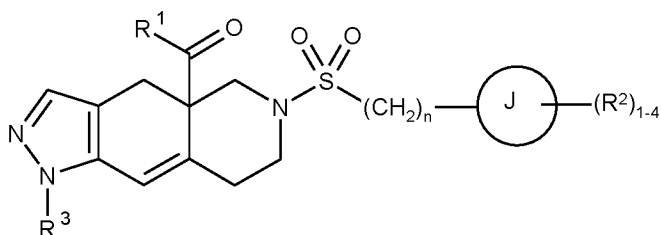
Описи сполук за даним винаходом обмежуються принципами хімічного зв'язку, відомими фахівцям у даній області техніки. Відповідно, коли група може бути заміщена одним або більшим числом замісників, такі заміщення вибирають таким чином, щоб відповідати принципам хімічного зв'язку й одержати сполуки, які за своєю природою не є нестабільними й/або можуть  
20 бути відомі фахівцеві в даній області техніки як імовірно нестабільні в умовах навколишнього середовища, таких як водні, нейтральні або фізіологічні умови.

Способи, розкриті в даному описі, застосовні для лікування пацієнтів, які страждають на синдром Кушинга, хворобу Кушинга й інші розлади, викликані або, що характеризуються, або, що включають у якості симптому надлишок кортизолу (гіперкортизолемію), гіперглікемію, вторинну стосовно гіперкортизолемії, метаболічний синдром, преддіабет або діабет, хвороби печінки (наприклад, жирову хворобу печінки, неалкогольну жирову хворобу печінки (NAFLD), неалкогольний стеатогепатит (NASH), алкогольні хвороби печінки, фіброз печінки й інші порушення печінки), порушення серцевої діяльності (включаючи, наприклад, подовжений інтервал Q-T або інше порушення серцевого ритму, з гіпертрофією лівого шлуночка або без неї (LVH)), високий кров'яний тиск, рак, психологічний розлад (наприклад, депресію, таку як психотична глибока депресія), збільшення ваги (включаючи збільшення ваги через антипсихотичні засоби) і інші захворювання і розлади.

Як правило, лікування надлишку кортизолу (гіперкортизолемії) може бути надане шляхом уведення ефективною кількістю фармацевтичного агента в комбінації з ефективною кількістю модулятора глюкокортикоїдного рецептора (GRM) будь-якої хімічної структури або механізму дії. У втіленнях GRM є селективним GRM (SGRM). У втіленнях лікування надлишку кортизолу може бути надане шляхом уведення ефективною кількістю фармацевтичного агента в комбінації з ефективною кількістю SGRM. У кращих втіленнях лікування надлишку кортизолу може бути  
40 надане шляхом уведення ефективною кількістю фармацевтичного агента в комбінації з ефективною кількістю нестероїдного SGRM. У даному описі описуються класи прикладів SGRM і, зокрема, прикладів нестероїдних SGRM і конкретні члени таких класів. Однак фахівець у даній області техніки легко довідається інші споріднені або неспоріднені GRM і SGRM, які можна використовувати в способах лікування, описаних у даному описі.

45 Приклади GRM, що включають структуру азадекаліна, конденсованого з гетероарилкетонном, включають GRM, описані в U.S. 8859774, які можна одержати так, як розкрито в зазначеному патенті, який повністю включений у даний опис як посилання. Такими прикладами GRM можуть бути SGRM. У деяких випадках GRM, який включає структуру азадекаліна, конденсованого з гетероарилкетонном, має наступну будову:

50



де

R<sup>1</sup> є гетероарильний цикл, що має від 5 до 6 членів циклу й від 1 до 4 гетероатомів, обраних, кожний незалежно, із групи, яка включає N, O і S, необов'язково заміщений 1-4 групами, обраними, кожна незалежно, з R<sup>1a</sup>;

5 кожному R<sup>1a</sup> вибирають незалежно із групи, яка включає водень, C<sub>1-6</sub>-алкіл, галоген, C<sub>1-6</sub>-галогеналкіл, C<sub>1-6</sub>-алкокси, C<sub>1-6</sub>-галогеналкокси, -CN, N-оксид, C<sub>3-8</sub>-циклоалкіл і C<sub>3-8</sub>-гетерциклоалкіл;

10 цикл J вибирають із групи, яка включає циклоалкільний цикл, гетероциклоалкільний цикл, арильний цикл і гетероарильний цикл, причому гетероциклоалкільний і гетероарильний цикли мають від 5 до 6 членів циклу й від 1 до 4 гетероатомів, обраних, кожний незалежно, із групи, що включає N, O і S;

кожний R<sup>2</sup> вибирають незалежно із групи, яка включає водень, C<sub>1-6</sub>-алкіл, галоген, C<sub>1-6</sub>-галогеналкіл, C<sub>1-6</sub>-алкокси, C<sub>1-6</sub>-галогеналкокси, C<sub>1-6</sub>-алкіл-C<sub>1-6</sub>-алкокси, -CN, -OH, -NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, -C(O)R<sup>2a</sup>, -C(O)OR<sup>2a</sup>, -C(O)NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, -SR<sup>2a</sup>, -S(O)R<sup>2a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>, C<sub>3-8</sub>-циклоалкіл і C<sub>3-8</sub>-гетероциклоалкіл, причому гетероциклоалкільні групи необов'язково заміщені 1-4 групами R<sup>2c</sup>;

15 з іншого боку, дві групи R<sup>2</sup>, з'єднані з тим самим атомом вуглецю, поєднуються з утворенням оксогрупи (=O);

з іншого боку, дві групи R<sup>2</sup> поєднуються з утворенням гетероциклоалкільного циклу, що має від 5 до 6 членів циклу й від 1 до 3 гетероатомів обраних, кожний незалежно, із групи, що включає N, O і S, причому гетероциклоалкільний цикл необов'язково заміщено 1-3 групами R<sup>2d</sup>;

20 R<sup>2a</sup> і R<sup>2b</sup> вибирають, кожному незалежно, із групи, що включає водень і C<sub>1-6</sub>-алкіл;

кожному R<sup>2c</sup> вибирають незалежно, із групи, що включає водень, галоген, гідрокси, C<sub>1-6</sub>-алкокси, C<sub>1-6</sub>-галогеналкокси, -CN, і -NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>;

кожному R<sup>2d</sup> вибирають незалежно, із групи, що включає водень і C<sub>1-6</sub>-алкіл, або дві групи R<sup>2d</sup>, приєднані до того самого атома циклу, поєднуються з утворенням (=O);

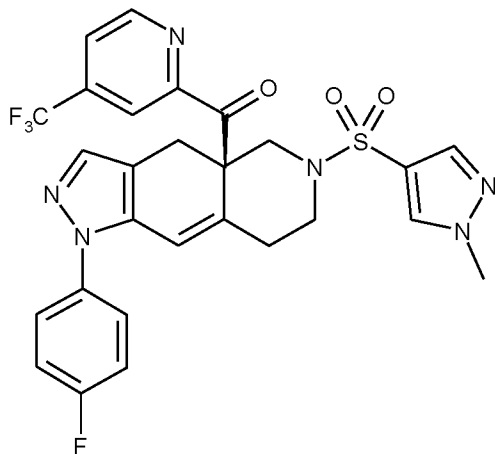
25 R<sup>3</sup> вибирають із групи, що включає феніл і піридил, причому кожний необов'язково заміщено 1-4 групами R<sup>3a</sup>;

кожному R<sup>3a</sup> вибирають незалежно із групи, що включає водень, галоген і C<sub>1-6</sub>-галогеналкіл; і

підрядковий індекс n дорівнює цілому числу від 0 до 3;

або є відповідні солі або ізомери.

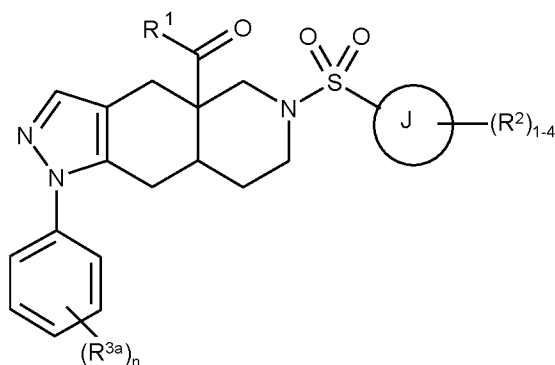
30 У кращих втіленнях GRM є нестероїдним GRM похідним конденсованого з гетероарилкетонном азадекаліна, що має хімічну назву (R)-(1-(4-фторфеніл)-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)сульфоніл)-4,4а, 5,6,7,8-гексагідро-1H-піразоло[3,4-g]ізохінолін-4а-іл)(4-(трифторметил)піридин-2-іл)метанон, названим "релакорилантом", що має формулу:



35

Приклади GRM, що включають структуру октагідроcondensованого азадекаліна, включають GRM, описані в U.S. 10047082, і можуть бути отримані так, як описано в зазначеному патенті, і зазначений патент США повністю включений у даний опис як посилання. Такі приклади GRM можуть бути SGRM. У деяких випадках GRM, що включає структуру октагідроcondensованого азадекаліна, має наступну структуру:

40



у якій

$R^1$  є гетероарильний цикл, що має від 5 до 6 членів циклу й від 1 до 4 гетероатомів, обраних, кожний незалежно, із групи, що включає N, O і S, необов'язково заміщений 1-4 групами, обраними, кожна незалежно, з  $R^{1a}$ ;

кожну  $R^{1a}$  вибирають незалежно із групи, що включає водень,  $C_{1-6}$ -алкіл, галоген,  $C_{1-6}$ -галогеналкіл,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{1-6}$ -галогеналкокси, N-окси й  $C_{3-8}$ -циклоалкіл;

цикл J вибирають із групи, що включає арильний цикл і гетероарильний цикл, що має від 5 до 6 членів циклу й від 1 до 4 гетероатомів, обраних, кожний незалежно, із групи, що включає N, O і S;

кожний  $R^2$  вибирають незалежно із групи, що включає водень,  $C_{1-6}$ -алкіл, галоген,  $C_{1-6}$ -галогеналкіл,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{1-6}$ -галогеналкокси,  $C_{1-6}$ -алкіл- $C_{1-6}$ -алкокси, -CN, -OH, - $NR^{2a}R^{2b}$ , - $C(O)R^{2a}$ , - $C(O)OR^{2a}$ , - $C(O)NR^{2a}R^{2b}$ , - $SR^{2a}$ , - $S(O)R^{2a}$ , - $S(O)_2R^{2a}$ ,  $C_{3-8}$ -циклоалкіл і  $C_{3-8}$ -гетероциклоалкіл, що має від 1 до 3 гетероатомів, обраних, кожний незалежно, із групи, яка включає N, O і S;

з іншого боку, дві групи  $R^2$  у сусідніх атомів циклу поєднуються з утворенням гетероциклоалکیلного циклу, що має від 5 до 6 членів циклу й від 1 до 3 гетероатомів, обраних, кожний незалежно, із групи, що включає N, O і S, причому гетероциклоалکیلний цикл необов'язково заміщено 1-3 групами  $R^{2c}$ ;

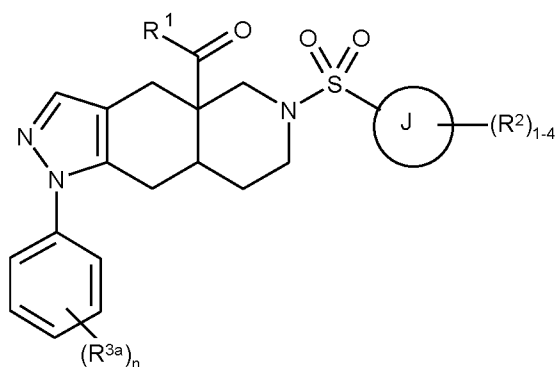
$R^{2a}$ ,  $R^{2b}$  і  $R^{2c}$  вибирають, кожна незалежно, із групи, що включає водень і  $C_{1-6}$ -алкіл;

кожна  $R^{3a}$  є незалежно галоген; і

підрядковий індекс n дорівнює цілому числу від 0 до 3;

або є відповідні солі або ізомери.

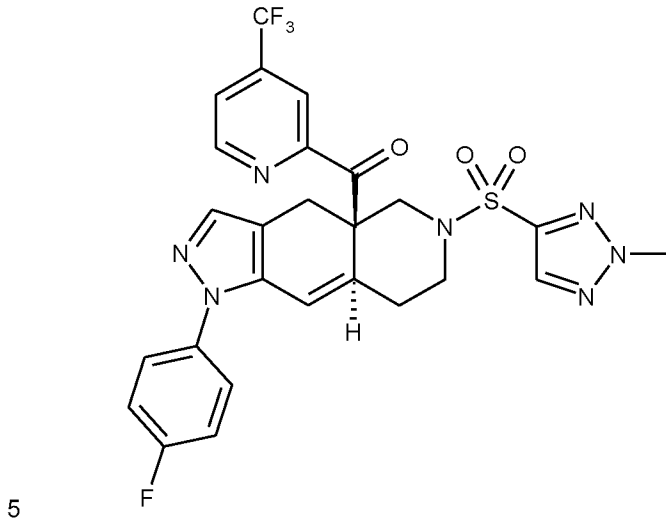
[0075] У втіленнях похідне октагідроконденсованого азадекаліна має формулу:



у якій  $R^1$  вибирають із групи, що включає піридин і тiazол, необов'язково заміщені 1-4 групами, обраними, кожна незалежно, з  $R^{1a}$ ; кожну  $R^{1a}$  вибирають незалежно із групи, що включає водень,  $C_{1-6}$ -алкіл, галоген,  $C_{1-6}$ -галогеналкіл,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{1-6}$ -галогеналкокси, N-оксид і  $C_{3-8}$ -циклоалкіл; цикл J вибирають із групи, що включає феніл, піридин, піразол і тριαзол; кожний  $R^2$  вибирають незалежно із групи, що включає водень,  $C_{1-6}$ -алкіл, галоген,  $C_{1-6}$ -галогеналкіл і -CN;  $R^{3a}$  є F; підрядковий індекс n дорівнює цілому числу від 0 до 3; або є відповідні солі або ізомери.

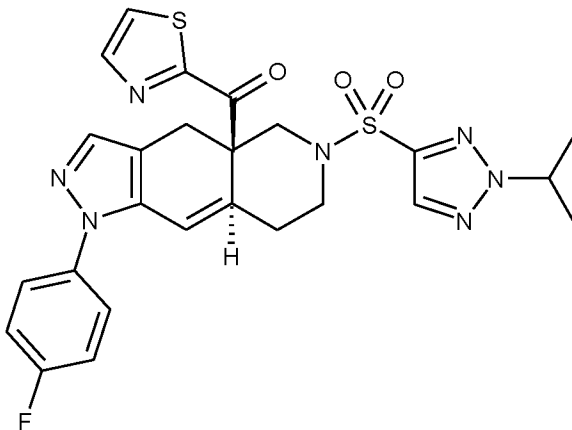
Приклади антагоністів глюкокортикоїдних рецепторів, що включають структуру октагідроконденсованого азадекаліна, включають антагоністів, описаних у патенті США № 10047082. У втіленнях похідне октагідроконденсованого азадекаліна є сполука ((4aR, 8aS)-1-(4-

фторфеніл)-6-((2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)сульфоніл)-4,4а, 5,6,7,8,8а, 9-октагідро-1H-піразоло[3,4-g]ізохінолін-4а-іл)(4-(трифторметил)піридин-2-іл)метанон ("CORT125281"), яка має структуру:



У втіленнях GRM є нестероїдним GRM похідним октагідроконденсованого азадекаліна, що має хімічну назву ((4aR, 8aS)-1-(4-фторфеніл)-6-((2-ізопропіл-2H-1,2,3-триазол-4-іл)сульфоніл)-4,4а, 5,6,7,8,8а, 9-октагідро-1H-піразоло[3,4-g]ізохінолін-4а-іл)(тіазол-2-іл)метанон, названим "CORT125329", що має формулу:

10



Для того, щоб визначити чи є випробовувана сполука SGRM, сполуку спочатку піддають аналізам для вимірювання її здатності зв'язуватися з GR і пригнічувати опосередковані GR дії, яка визначає чи є сполука модулятором глюкокортикоїдного рецептора. Потім сполуку, якщо підтверджується, що вона є модулятором глюкокортикоїдного рецептора, випробовують на селективність для визначення того, чи може сполука специфічно зв'язуватися з GR у порівнянні з білками не-GR, такими як естрогеновий рецептор, прогестероновий рецептор, андрогенний рецептор або мінералокортикоїдний рецептор. В одному втіленні SGRM зв'язується з GR зі значно більш високою афінністю, наприклад, щонайменше в 10 разів більш високою афінністю, ніж з білками не-GR. SGRM може показувати 100-кратну, 1000-кратну або більшу селективність для зв'язування з GR щодо зв'язування з білками не-GR.

15

20

Здатність випробовуваної сполуки зв'язуватися із глюкокортикоїдним рецептором можна виміряти з використанням різних аналізів, наприклад, шляхом скринінгу на здатність випробовуваної сполуки конкурувати за зв'язування із глюкокортикоїдним рецептором з лігандом глюкокортикоїдного рецептора, таким як дексаметазон. Фахівцям у даній області техніки буде зрозуміло, що існує ряд шляхів для виконання таких аналізів конкурентного зв'язування. У деяких втіленнях глюкокортикоїдний рецептор попередньо інкубують з міченим лігандом глюкокортикоїдного рецептора й потім уводять у контакт із випробовуваною сполукою. Зазначений тип аналізу конкурентного зв'язування в даному описі може також називатися

25

30

аналізом зв'язування із заміною. Зменшення кількості міченого ліганда, пов'язаного із глюкокортикоїдним рецептором, показує, що випробовувана сполука зв'язується із глюкокортикоїдним рецептором. У деяких випадках мічений ліганд є флуоресцентно-мічена сполука (наприклад, флуоресцентно-мічений стероїд або аналог стероїду). З іншого боку, зв'язування випробовуваної сполуки із глюкокортикоїдним рецептором можна виміряти безпосередньо з міченою випробовуваною сполукою. Зазначений останній тип аналізу називається аналізом прямого зв'язування.

Як аналізи прямого зв'язування, так і аналізи конкурентного зв'язування можна використовувати в ряді різних форматів. Формати можуть бути схожими з форматами, використовуваними в імуноаналізах і аналізах зв'язування рецепторів. Відносно опису різних форматів аналізів зв'язування, включаючи аналізи конкурентного зв'язування й аналізи прямого зв'язування, див. роботи Basic and Clinical Immunology, 7th Edition (D. Stites and A. Terr ed.) 1991; Enzyme Immunoassay, E.T. Maggio, ed., CRC Press, Boca Raton, Florida (1980); і "Practice and Theory of Enzyme Immunoassays", P. Tijssen, Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology, Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam (1985), кожна з яких включена в даний опис як посилання.

У твердофазних аналізах конкурентного зв'язування, наприклад, сполука-зразок може конкурувати з міченим аналітом за специфічні сайти зв'язування на сполучному агенті, пов'язаному із твердою поверхнею. У такому типі формату мічений аналіт може бути лігандом глюкокортикоїдного рецептора, а сполучний агент може бути глюкокортикоїдний рецептор, пов'язаний із твердою поверхнею. З іншого боку, мічений аналіт може бути глюкокортикоїдний рецептор, а сполучний агент може бути твердофазний ліганд глюкокортикоїдного рецептора. Концентрація міченого аналіта, пов'язаного із захоплюючим агентом, обернено пропорційна здатності випробовуваної сполуки конкурувати в аналізі зв'язування.

З іншого боку, аналіз конкурентного зв'язування можна проводити в рідкій фазі, і можна використовувати будь-який метод для відділення зв'язаного міченого білка від незв'язаного міченого білка з ряду методів, відомих у техніці. Наприклад, розроблено кілька процедур для розрізнення зв'язаного ліганда й надлишкового зв'язаного ліганда або зв'язаної випробовуваної сполуки й надлишкової незв'язаної випробовуваної сполуки. Вони включають ідентифікацію зв'язаного комплексу шляхом седиментації в градієнтах сахарози, електрофорезу в гелі або ізоелектричного фокусування в гелі, осадження комплексу рецептор-ліганд сульфатом протаміну або адсорбції на гідроксиапатиті й видалення незв'язаних сполук або лігандів адсорбцією на навантаженому декстраном куті (DCC) або зв'язування з іммобілізованими антитілами. Після поділу визначають кількість зв'язаного ліганда або випробовуваної сполуки.

З іншого боку, можна виконати гомогенний аналіз зв'язування, у якому немає необхідності в стадії поділу. Наприклад, можна змінити мітку на глюкокортикоїдному рецепторі шляхом зв'язування глюкокортикоїдного рецептора з його лігандом або випробовуваною сполукою. Така зміна в міченому глюкокортикоїдному рецепторі приведе до ослаблення або посилення сигналу, що випускається міткою, так що вимірювання мітки після закінчення аналізу зв'язування дозволяє виявити або кількісно визначити глюкокортикоїдний рецептор у зв'язаному стані. Можна використовувати широкий ряд міток. Компонент можна позначити кожним з декількох методів. Застосовні радіоактивні мітки включають мітки, що включають  $^3\text{H}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{14}\text{C}$  або  $^{32}\text{P}$ . Застосовні нерадіоактивні мітки включають мітки, що включають флуорофори, хемілюмінесцентні агенти, фосфоресцентні агенти, електрохемілюмінесцентні агенти й т.п. Флуоресцентні речовини особливо застосовні в аналітичних методах, які використовуються для детекції зсувів у структурі білків, таких як анізотропія флуоресценції й/або поляризація флуоресценції. Вибір мітки залежить від необхідної чутливості, легкості кон'югації зі сполукою, вимог до стійкості й доступних приладів. Огляд різних систем мічення або продукування сигналу, які можна використовувати, див. у патенті США № 4391904, повністю включеному в даний опис як посилання. Мітку до потрібного компонента аналізу можна приєднати прямо або побічно відповідно до способів, добре відомих у техніці. У деяких випадках випробовувану сполуку вводять у контакт із GR у присутності флуоресцентно-міченого ліганда (наприклад, стероїду або аналога стероїду) з відомою афінністю у відношенні GR, і оцінюють кількість зв'язаного й вільного міченого ліганда, вимірюючи поляризацію флуоресценції міченого ліганда.

#### ii. Активність

##### 1) Аналіз HerG2 на тирозинамінотрансферазу

Сполуки, які показують бажану афінність зв'язування з GR, випробовують на їхню активність при інгібуванні опосередковуваних GR активностей. Сполуки звичайно піддають аналізу на тирозинамінотрансферазу (TAT аналізу), який оцінює здатність випробовуваної сполуки інгібувати індукцію активності тирозинамінотрансферази за допомогою дексаметазона. Див.

приклад 1. Модулятори GR, які придатні для способу, розкритого в даному описі, мають IC<sub>50</sub> (напівмаксимальна інгібуюча концентрація) менше приблизно 10-мікромольної. Інші аналізи, включаючи, але без обмеження, аналізи, описані нижче, також можна використовувати для підтвердження активності модуляції GR сполук.

5 2) Клітинні аналізи

Клітинні аналізи, у яких беруть участь цілі клітини або клітинні фракції, що містять глюкокортикоїдні рецептори, також можна використовувати для аналізу зв'язування випробовуваних сполук або модуляції активності глюкокортикоїдного рецептора. Приклади типів клітин, які можна використовувати відповідно до способів за винаходом, включають, наприклад, 10 будь-які клітини ссавців, включаючи лейкоцити, такі як нейтрофіли, моноцити, макрофаги, еозинофіли, базофіли, гладкі клітини, і лімфоцити, такі як Т-клітини й В-клітини, лейкозні клітини, клітини лімфоми Беркитта, пухлинні клітини (включаючи клітини фактору раку молочних залоз мишей), ендотеліальні клітини, фібробласти, серцеві клітини, м'язові клітини, клітини раку 15 молочної залози, клітини раку яєчників, карциноми, карциноми шийки матки, гліобластоми, клітини печінки, клітини нирок і нервові клітини, а також клітини грибів, включаючи дріжджі. Клітини можуть бути первинними клітинами або пухлинними клітинами, або клітинами інших типів іморталізованих клітинних ліній. Звичайно, глюкокортикоїдний рецептор може експресуватися в клітинах, які не експресують ендогенний варіант глюкокортикоїдного рецептора.

У деяких випадках фрагменти глюкокортикоїдного рецептора, а також злитих білків, можна використовувати для скринінгу. Коли потрібні молекули, які конкурують за зв'язування з лігандами глюкокортикоїдних рецепторів, використовувані фрагменти GR є фрагментами, здатними зв'язувати ліганди (наприклад, дексаметазон). З іншого боку, будь-який фрагмент GR можна використовувати в якості мішені для ідентифікації молекул, які зв'язують 20 глюкокортикоїдний рецептор. Фрагменти глюкокортикоїдного рецептора можуть включати будь-який фрагмент, наприклад, щонайменше 20, 30, 40, 50 амінокислот, аж до білка, що містить усі, крім однієї, амінокислоти глюкокортикоїдного рецептора.

У деяких втіленнях зниження передачі сигналу, що запускається активацією глюкокортикоїдного рецептора, використовують для ідентифікації модуляторів 30 глюкокортикоїдного рецептора. Активність передачі сигналу глюкокортикоїдного рецептора можна визначити декількома шляхами. Наприклад, для визначення сигнальної активності можна відслідковувати наступні молекулярні події. Наступні події включають ті дії або прояви, які відбуваються в результаті стимуляції глюкокортикоїдного рецептора. Приклади наступних подій, придатних для функціональної оцінки активації транскрипції й антагонізму в незмінених 35 клітинах, включають апрегуляцію ряду залежних від глюкокортикоїдної відповіді (GRE) генів (PERCK, тирозинамінотрансферази, ароматази). Крім того, можна використовувати специфічні типи клітин, чутливі до активації GR, такі як експресуючі остеокальцин остеобласти, що знижується глюкокортикоїдами, первинні гепатоцити, які проявляють опосередковану глюкокортикостероїдами апрегуляцію PERCK і глюкозо-6-фосфату (G-6-Pase). 40 Опосередковувана GRE експресія генів також показана в трансфікованих клітинних лініях з використанням добре відомих GRE-регульованих послідовностей (наприклад, промотору вірусу раку молочних залоз миші (MMTV), трансфікованого перед конструкцією репортерного гена). Приклади застосовних конструкцій репортерного гена включають люциферазу (luc), лужну фосфатазу (ALP) і хлорамфенікол-ацетилтрансферазу (CAT). Функціональну оцінку пригнічення 45 транскрипції можна здійснити на таких клітинних лініях, як моноцити або фібробласти шкіри людини. Застосовні функціональні аналізи включають аналізи, у яких вимірюють IL-1-бета-стимульовану експресію IL-6; негативну регуляцію колагенази, циклооксигенази-2 і різних хемокінів (MCP-1, RANTES); стимульоване LPS вивільнення цитокінів, наприклад, TNFα; або експресію генів, регульовану факторами транскрипції NFκB або AP-1 у трансфікованих 50 клітинних лініях.

Сполуки, які випробовують в аналізах із цілими клітинами, також можна випробовувати в аналізі на цитотоксичність. Аналізи на цитотоксичність використовують для визначення ступеня, у якому сприйманий ефект має місце не через клітинні ефекти зв'язування із глюкокортикоїдним рецептором. У прикладі втілення аналіз на цитотоксичність включає контактування 55 конститутивно активної клітини з випробовуваною сполукою. Будь-яке зниження клітинної активності вказує на цитотоксичний ефект.

Іншими багатьма показовими аналізами, які можна використовувати для ідентифікації композицій, використовуваних у способах за винаходом, є аналізи на основі активності глюкокортикоїдів *in vivo*. Наприклад, можна використовувати аналізи, які оцінюють здатність 60 передбачуваного модулятора GR інгібувати поглинання ЗН-тимідину в ДНК у клітинах, які

стимульовані глюкокортикостероїдами. З іншого боку, передбачуваний модулятор GR може бути доповнено 3H-дексаметазоном для зв'язування з культурою тканини гепатоми (див., наприклад, Choi, et al., *Steroids*, 57: 313-318, 1992). Як інший приклад, можна використовувати здатність передбачуваного модулятора GR блокувати нуклеарне зв'язування комплексу 3H-дексаметазон-GR (Alexandrova et al., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 41: 723-725, 1992). Для додаткової ідентифікації передбачуваних модуляторів GR можна також використовувати кінетичні методи аналізу, здатні показати відмінності між агоністами й модуляторами глюкокортикоїдів за допомогою кінетики зв'язування рецепторів (як описано в Jones, *Biochem. J.*, 204: 721-729, 1982).

В іншому ілюстративному прикладі для ідентифікації антиглюкокортикоїдної активності може бути використаний аналіз, описаний Daune, *Molec. Pharm.*, 13: 948-955, 1977; і в пат. США № 4386085. Коротко, тимоцити адреналектомованих пацієнтів інкубують у поживному середовищі, яке містить дексаметазон, з випробовуваною сполукою (передбачуваний модулятор GR) у різних концентраціях. До клітинної культури додають <sup>3</sup>H-уридин, суміш інкубують додатково, і вимірюють ступінь впровадження радіоактивної мітки в полінуклеотид. Агоністи глюкокортикоїдів зменшують кількість впровадженого <sup>3</sup>H-уридину. Таким чином, модулятор GR буде протистояти такій дії.

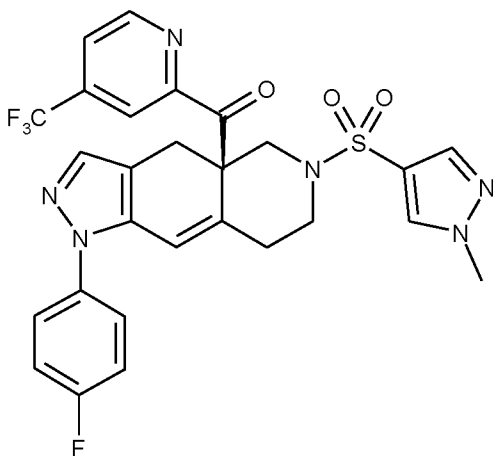
Потім відібрані як зазначено вище модулятори GR піддають аналізу на селективність для визначення того, чи є вони SGRM. Звичайно аналізи на селективність включають перевірку сполуки, яка зв'язує глюкокортикоїдний рецептор *in vitro*, на ступінь зв'язування з білками неглюкокортикоїдними рецепторами. Аналізи на селективність можна виконувати *in vitro* або в клітинних системах, як описано вище. Зв'язування можна перевірити проти будь-якого придатного білка неглюкокортикоїдного рецептора, включаючи антитіла, рецептори, ферменти й т.п. У прикладі втілення єднальний білок неглюкокортикоїдний рецептор є рецептором поверхні клітини або ядерним рецептором. В іншому прикладі втілення білок неглюкокортикоїдний рецептор є стероїдним рецептором, таким як естрогеновий рецептор, або мінералкортикоїдним рецептором.

Селективність антагоніста для GR відносно MR можна виміряти з використанням ряду аналізів, відомих фахівцям у даній області техніки. Наприклад, специфічні антагоністи можна ідентифікувати шляхом вимірювання здатності антагоніста зв'язуватися з GR у порівнянні з MR (див., наприклад, пат. США №№ 5606021, 5696127, 5215916, 5071773). Такий аналіз можна виконати з використанням або прямого аналізу зв'язування або шляхом оцінки конкурентного зв'язування з очищеним GR або MR у присутності відомого ліганда. У прикладі аналізу як джерела очищеного рецептора використовують клітини, які стабільно експресують глюкокортикоїдний рецептор (див., наприклад, пат. США № 5606021) на високих рівнях. Потім вимірюють безпосередньо афінність ліганда відносно рецептора. Потім ті модулятори GR, які показують щонайменше 10-кратно, 100-кратно більш високу афінність, часто 1000-кратну, до GR, ніж до MR, відбирають для використання в способах за винаходом.

Аналіз на селективність також може включати оцінку здатності інгібувати GR-опосередковувані дії. Одним зі способів ідентифікації такого GR-специфічного модулятора є оцінка здатності антагоніста запобігати активації репортерних конструкцій з використанням аналізів трансфекції (див., наприклад, Vosquel et al., *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*, 45: 205-215, 1993; пат. США №№ 5606021, 5929058). У прикладі аналізу трансфекції експресуючу плазмиду, що кодує рецептор, і репортерну плазмиду, що містить репортерний ген, з'єднані з рецептор-специфічними регуляторними елементами, котрансфікують у придатні рецептор-негативні клітини-хазяїв. Потім трансфіковані клітини-хазяїв культивують у присутності й за відсутності гормону, такого як кортизол або його аналог, здатний активувати гормоночутливий елемент промотору/енхансера репортерної плазмиди. Потім трансфіковані й культивовані клітини-хазяї контролюються на індукцію (тобто присутність) продукту послідовності репортерного гена. Нарешті, вимірюють експресуючу й/або стероїдзв'язуючу здатність білка рецептора гормону (кодованого послідовністю ДНК рецептора в експресуючій плазміді й продукованого в трансфікованих і культивованих клітинах-хазяїнах) шляхом визначення активності репортерного гена в присутності й за відсутності антагоніста. Антагоністичну активність сполуки можна визначити при порівнянні з відомими антагоністами рецепторів GR і MR (див., наприклад, пат. США № 5696127). Потім описують ефективність у вигляді відсотка максимальної відповіді, спостережуваної для кожної сполуки щодо еталонної сполуки-антагоніста. Потім модулятори GR, які проявляють щонайменше 100-кратну, часто 1000-кратну або більш високу активність стосовно GR відносно MR, PR або AR, відбирають для використання в способах, розкритих у даному описі.

Прикладом нестероїдного SGRM, який можна використовувати в способах, розкритих у

даному описі, є релакорилант, тобто (R)-(1-(4-фторфеніл)-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)сульфоніл)-4,4а, 5,6,7,8-гексагідро-1H-піразоло [3,4-g] ізохінолін-4а-іл)(4-(трифторметил)піридин-2-іл)метанон, який має формулу:



5

#### Фармацевтичні композиції й введення

У втіленнях даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції для лікування надлишку кортизолу, причому фармацевтична композиція включає фармацевтично прийнятний експіцієнт і GRM. У деяких втіленнях фармацевтична композиція включає фармацевтично прийнятний експіцієнт і SGRM. У кращих втіленнях фармацевтична композиція включає фармацевтично прийнятний експіцієнт і нестероїдний SGRM.

GRM і SGRM можуть бути отримані й уводитися у всіляких пероральних, парентеральних і топічних лікарських формах. Пероральні препарати включають таблетки, пігулки, порошок, драже, капсули, рідини, коржі, желе, сиропи, розчини, суспензії і т.д., які придатні для проковтування пацієнтом. GRM і SGRM також можуть уводитися ін'єкцією, тобто внутрішньовенно, внутрішньом'язово, внутрішньошкірно, підшкірно, інтрадуоденально або інтраперитонеально. Також GRM і SGRM можуть уводитися шляхом інгаляції, наприклад, інтраназально. Крім того, GRM і SGRM можна вводити трансдермально. Відповідно, даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, які включають фармацевтично прийнятний носій або експіцієнт і GRM або SGRM.

Фармацевтично прийнятні носії для одержання фармацевтичних композицій з GRM і SGRM можуть бути рідкими або твердими. Препарати твердої форми включають порошки, таблетки, пігулки, капсули, саше, суппозиторії й диспергуючі гранули. Твердий носій може бути одна або кілька речовин, які також можуть діяти як розріджувачі, коригенти, зв'язуючі, консерванти, розпушувачі таблеток або інкапсулюючий матеріал. Подробиці методів складання й введення добре описані в науковій і патентній літературі, див., наприклад, останнє видання Remington's Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co, Easton PA ("Remington's").

У порошках носій є тонкоподрібнена тверда речовина, яка перебуває в суміші з тонкоподрібненим активним компонентом GRM або SGRM. У таблетках активний компонент змішують у придатних пропорціях з носієм, що мають необхідні еднальні властивості, і пресують у формі потрібного розміру.

Порошки й таблетки переважно містять від 5 % або 10 % до 70 % активної сполуки. Придатними носіями є карбонат магнію, стеарат магнію, цукор, лактоза, пектин, декстрин, крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, низькоплавкий віск, масло какао й т.п. Термін "препарат" призначений для включення композиції активної сполуки з інкапсулюючим матеріалом у якості носія, що забезпечує капсулу, у якій активний компонент із іншими носіями або без них оточений носієм, який у такий спосіб перебуває в асоціації з ним. Подібним чином включаються саше й коржі. Таблетки, порошки, капсули, пігулки, саше й коржі можна використовувати в якості твердих лікарських форм, які придатні для перорального введення.

Придатними твердими експіцієнтами є вуглеводні або білкові наповнювачі, включаючи, але без обмеження, цукри, включаючи лактозу, сахарозу, маніт або сорбіт; крохмаль із кукурудзи, пшениці, рису, картоплі або інших рослин, целюлозу, таку як метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза; і камеді, включаючи аравійську й трагакантову; а також білки, такі як желатин і колаген. За необхідності можуть бути додані розпушувачі або солубілізатори,

такі як зшитий полівінілпіролідон, агар, альгінова кислота або її сіль, така як альгінат натрію.

Серцевини драже забезпечуються придатним покриттям, таким як з концентрованих розчинів цукру, які також можуть містити аравійську камедь, тальк, полівінілпіролідон, гель із карбополом, поліетиленгліколь і/або діоксид титану, лакові розчини й придатні органічні розчинники або суміші розчинників. У покриття таблеток або драже можуть бути додані барвники або пігменти для ідентифікації продукту або для характеристики кількості активної сполуки (тобто дозування). Фармацевтичні препарати за винаходом також можна використовувати перорально, з використанням, наприклад, капсул push-fit, виготовлених з желатину, а також м'яких герметичних капсул, виготовлених з желатину й з покриттям, таким як гліцерин або сорбіт. Капсули push-fit можуть містити модулятор GR, змішаний з наповнювачем або сполучними, такими як лактоза або крохмалі, лубрикантами, такими як тальк або стеарат магнію, і необов'язково, стабілізаторами. У м'яких капсулах сполуки модулятори GR можуть бути розчинені або суспендовані в придатних рідинах, таких як нелеткі масла, рідкий парафін або рідкий поліетиленгліколь, зі стабілізаторами або без них.

Препарати в рідкій формі включають розчини, суспензії й емульсії, наприклад, розчини у воді або воді/пропіленгліколі. Для парентеральної ін'єкції рідкі препарати можуть бути отримані в розчині у водяному розчині поліетиленгліколю.

Водяні розчини, що придатні для перорального застосування, можуть бути отримані шляхом розчинення активного компонента у воді й додавання за необхідності придатних барвників, коригентів, стабілізаторів і загущувачів. Водні суспензії, які придатні для перорального застосування, можуть бути отримані шляхом диспергування тонкоподрібненого активного компонента у воді із грузлим матеріалом, таким як природні або синтетичні камеді, смоли, метилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантова камедь і аравійська камедь, і диспергуючих або змочувальних агентів, таких як фосфатид, що зустрічається в природі (наприклад, лецитин), продукт конденсації алкіленоксиду з жирною кислотою (наприклад, поліоксиетиленстеарат), продукт конденсації етиленоксиду із довголанцюговим аліфатичним спиртом (наприклад, гептадекаетиленоксицетанол), продукт конденсації етиленоксиду з неповним ефіром, отриманим з жирної кислоти й гекситу (наприклад, моноолеат полілксиетиленсорбіту) або продукт конденсації етиленоксиду з неповним ефіром, отриманим з жирної кислоти й ангїриду гекситу (наприклад, моноолеат полілксиетиленсорбітану). Водна суспензія також може містити один або декілька консервантів, таких як етил- або н-пропіл-п-гідроксибензоат, один або кілька барвників, один або декілька коригентів і один або декілька підсолоджувачів, таких як сахароза, аспартам або сахарин. Композиції можуть бути відрегульовані за осмолярністю.

Також включаються тверді форми препаратів, які призначені для перетворення незадовго до застосування в препарати рідкої форми для перорального введення. Такі рідкі форми включають розчини, суспензії й емульсії. Такі препарати можуть містити, крім активного компонента, барвники, коригенти, стабілізатори, буфери, штучні й натуральні підсолоджувачі, диспергатори, загущувачі, солюбілізатори й т.п.

Масляні суспензії можна одержати, суспендуючи SGRM у рослинній олії, такий як арахісова олія, маслинова олія, сезамова олія або кокосове масло, або в мінеральному маслі, такому як рідкий парафін, або їх сумішах. Масляні суспензії можуть містити загущувач, такий як бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Можуть бути додані підсолоджувачі для забезпечення приємного перорального препарату, такі як гліцерин або сахароза. Такі композиції можна зберігати шляхом додавання антиоксиданту, такого як аскорбінова кислота. Як приклад масляного носія для ін'єкції див. Minto, J. Pharmacol. Exp. Ther., 281: 93-102, 1997. Фармацевтичні композиції за винаходом також можуть перебувати у формі емульсій олії-у-воді. Масляна фаза може бути рослинна або мінеральна олія, описані вище, або їх суміш. Придатні емульгатори включають камеді, що зустрічаються в природі, такі як аравійська камедь і трагакантова камедь, фосфатиди, що зустрічаються в природі, такі як соєвий лецитин, ефіри або неповні ефіри, отримані з жирних кислот і ангїридів гекситу, такі як моноолеат сорбітану, і продукти конденсації таких неповних ефірів з етиленоксидом, такі як моноолеат поліоксиетиленсорбітану. Емульсія також може містити підсолоджувачі й коригенти, як у складі сиропів і еліксирів. Такі композиції також можуть містити заспокійливий засіб, консервант або барвник.

GRM і SGRM можуть бути доставлені трансдермально, місцевим шляхом, уведеними до складу у вигляді паличок-апликаторів, розчинів, суспензій, емульсій, гелів, кремів, мазей, паст, желе, ліків у грузлому носії, порошоків і аерозолів.

GRM і SGRM можуть бути доставлені у вигляді мікросфер для повільного вивільнення в організмі. Наприклад, мікросфери можна ввести інтрадермальною ін'єкцією лікарського засобу,

що містить мікросфери, який поступово вивільняється підшкірно (див. Rao, J. *Biomater Sci. Polym. Ed.*, 7: 623-645, 1995), як біорозкладані й ін'єктовані гелеві композиції (див., наприклад, Gao *Pharm. Res.* 12:857-863, 1995), або як мікросфери для перорального введення (див., наприклад, Eyles, J. *Pharm. Pharmacol.*, 49: 669-674, 1997). Як трансдермальний, так і інтрадермальний шляхи надають постійну доставку протягом тижнів або місяців.

Фармацевтичні композиції за винаходом можуть надаватися у вигляді солі й можуть утворюватися з багатьма кислотами, включаючи, але без обмеження, хлористоводневу, сірчану, оцтову, молочну, винну, яблучну, бурштинову і т.д. Солі мають властивість бути більш розчинними у водних або інших протонних розчинниках, які є відповідними формами вільних основ. В інших випадках препарат може бути ліофілізований порошок в 1 мМ – 50 мМ гістидині, 0,1 %-2 % сахарози, 2 %-7 % маніту, у діапазоні рН 4,5-5,5, який поєднують із буфером перед застосуванням.

В іншому втіленні композиція за винаходом може доставлятися шляхом використання ліпосом, які зливаються із клітинною мембраною або ендоцитозуються, тобто з використанням лігандів, приєднаних до ліпосоми, або приєднаних безпосередньо до олігонуклеотида, які зв'язуються з рецепторами білків поверхневої мембрани клітини, приводячи до ендоцитозу. За допомогою ліпосом, особливо коли поверхня ліпосоми несе ліганди, специфічні для клітин-мішеней, або вони іншим способом переважно спрямовані в специфічний орган, можна сфокусувати доставку модулятора GR у клітини-мішені *in vivo* (див., наприклад, 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).

Фармацевтичний препарат перебуває переважно в стандартній лікарській формі. У такій формі препарат розділений на стандартні дози, які містять відповідні кількості активного компонента GRM або SRGM. Стандартна лікарська форма може бути впакованим препаратом, причому впакування містить окремі кількості препарату, таким як упаковані таблетки, капсули й порошки у флаконах або ампулах. Також стандартна лікарська форма може бути капсула, таблетка, саше або корж сама по собі, або вона може бути відповідною кількістю будь-якої з них в упакованій формі.

Кількість активного компонента в стандартній дозі препарату може змінюватися або регулюватися від 0,1 мг до 10000 мг, типовіше від 1,0 мг до 6000 мг, типовіше від 50 мг до 500 мг. Придатні дозування також включають приблизно 1 мг, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 або 2000 мг, відповідно до певного застосування й сили активного компонента. Композиція може, за необхідності, також містити інші сумісні терапевтичні агенти.

У деяких випадках ефективна кількість GRM (наприклад, релакориланта) становить добову дозу від 1 до 100 мг/кг/доба. У деяких втіленнях добова доза GRM становить 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 або 100 мг/кг/доба. У деяких випадках GRM вводять протягом щонайменше 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 або 80 тижнів.

Однократне або багаторазове введення композицій може призначатися залежно від дозування й частоти як потрібно й переноситься пацієнтом. Композиції повинні забезпечувати достатню кількість активного агента для ефективного лікування хворобливого стану. Так, в одному втіленні, фармацевтична композиція для перорального введення GRM перебуває в добовій кількості від приблизно 0,01 до приблизно 150 мг на кілограм маси тіла на добу (мг/кг/доба). У деяких втіленнях добова кількість становить приблизно 1,0-100 мг/кг/доба, 5-50 мг/кг/доба, 10-30 мг/кг/доба й 10-20 мг/кг/доба. Можна використовувати менші дозування, особливо коли ліки вводять в анатомічно ізольоване місце, таке як простір спинальної рідини (CSF) головного мозку, на відміну від перорального введення, у кровоток, у порожнину тіла або в просвіт органа. Значно більш високі дозування можна використовувати при топічному введенні. Фактично способи одержання композицій, що вводяться парентерально, будуть відомі або очевидні для фахівців у даній області техніки, і описані докладніше в таких публікаціях, як Remington's, див. вище. Див. також Nieman, в "Receptor Mediated Antisteroid Action", Agarwal, et al., eds., De Gruyter, New York (1987).

Тривалість лікування GRM або SGRM для зниження надлишку кортизолу може змінюватися згідно з тяжкістю стану суб'єкта й реакції суб'єкта на GRM або SGRM. У деяких втіленнях GRM і SGRM можна вводити протягом періоду приблизно 1 тиждень – 104 тижні (2 роки), частіше приблизно від 6 тижнів до 80 тижнів, найбільше типово приблизно 9-60 тижнів. Придатні періоди введення також включають 5-9 тижнів, 5-16 тижнів, 9-16 тижнів, 16-24 тижні, 16-32 тижня, 24-48 тижнів, 32-48 тижнів, 32-52 тижні, 48-52 тижні, 48-64 тижні, 52-64 тижні, 52-72 тижня, 64-72 тижня, 64-80 тижнів, 72-80 тижнів, 72-88 тижнів, 80-88 тижнів, 80-96 тижнів, 88-96

тижнів і 96-104 тижня. Придатні періоди введення також включають 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 24, 25, 30, 32, 35, 40, 45, 48 50, 52, 55, 60, 64, 65, 68, 70, 72, 75, 80, 85, 88 90, 95, 96, 100 і 104 тижні. Як правило, уведення GRM або SGRM повинне тривати доти, поки не буде спостерігатися клінічно значиме зниження або полегшення. Лікування GRM або SGRM відповідно до винаходу може тривати до двох років або навіть довше.

У деяких втіленнях уведення GRM або SGRM не є безперервним і може припинитися на один або кілька періодів часу, після чого настає один або кілька періодів часу, коли лікування відновлюється. Придатні періоди, коли введення припиняється, включають 5-9 тижнів, 5-16 тижнів, 9-16 тижнів, 16-24 тижня, 16-32 тижня, 24-32 тижня, 24-48 тижнів, 32-48 тижнів, 32-52 тижня, 48-52 тижня, 48-64 тижня, 5-64 тижня, 52-72 тижня, 64-72 тижня, 64-80 тижнів, 72-80 тижнів, 72-88 тижнів, 80-88 тижнів, 80-96 тижнів, 88-96 тижнів і 96-100 тижнів. Придатні періоди, коли введення припиняється, також включають 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 24, 25, 30, 32, 35, 40, 45, 48 50, 52, 55, 60, 64, 65, 68, 70, 72, 75, 80, 85, 88 90, 95, 96 і 100 тижнів.

Схема приймання також бере до уваги фармакокінетичні параметри, добре відомі у техніці, тобто швидкість абсорбції, біодоступність, метаболізм, кліренс і т.п. (див., наприклад, Hidalgo-Aragones (1996), J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 58: 611-617; Groning (1996), Pharmazie, 51: 337-341; Fotherby (1996), Contraception, 54: 59-69; Johnson (1995), J. Pharm. Sci., 84: 1144-1146; Rohatagi (1995), Pharmazie, 50: 610-613; Brophy (1983), Eur. J. Clin. Pharmacol., 24: 103-108; останнє видання Remington's, див.вище). Рівень техніки дозволяє клініцистові визначити схему приймання для кожного окремого пацієнта, модулятора GR і захворювання або стану, від якого лікують.

SGRM можна використовувати в комбінації з іншими активними агентами, відомими як застосовні при модуляції глюкокортикоїдного рецептора, або з допоміжними агентами, які самі можуть бути неефективними, але можуть вносити вклад в ефективність активного агента.

У деяких втіленнях спільне введення включає введення одного активного агента GRM або SGRM протягом 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 або 24 годин після другого активного агента. Спільне введення включає введення двох активних агентів одночасно, приблизно одночасно (наприклад, у межах приблизно 1, 5, 10, 15, 20 або 30 хвилин після іншого) або послідовно в будь-якому порядку. У деяких втіленнях спільне введення може виконуватися за допомогою спільної композиції, тобто шляхом одержання єдиної фармацевтичної композиції, що включає обидва активні агенти. В інших втіленнях активні агенти можуть бути включені в окремі композиції. В іншому втіленні активні й/або допоміжні агенти можуть бути зв'язані або кон'юговані один з одним.

Після того, як фармацевтична композиція, що включає модулятор GR за винаходом, складена із прийнятним носієм, її можна помістити у відповідний контейнер і маркувати для лікування зазначеного стану. Для введення GRM або SGRM таке маркування може включати, наприклад, інструкції, що стосуються кількості, частоти й способу введення.

Фармацевтична композиція за даним винаходом може надаватися у вигляді солі й може бути утворена багатьма кислотами, включаючи, але без обмеження, хлористоводневу, сірчану, оцтову, молочну, винну, яблучну, бурштинову і т.д. Солі мають властивість бути більш розчинними у водних або інших протонних розчинниках, які є відповідними формами вільних основ. В інших випадках препарат може бути ліофілізований порошок в 1 мМ – 50 мМ гістидині, 0,1 %-2 % сахарози, 2 %-7 % маніту, у діапазоні рН 4,5-5,5, який поєднують із буфером перед застосуванням.

В іншому втіленні композиції за даним винаходом застосовні для парентерального введення, такого як внутрішньовенне (IV) введення або введення в порожнину тіла або просвіт органа. Композиції для введення звичайно будуть включати розчин композицій за даним винаходом, розчинених у фармацевтично прийнятному носії. У числі прийнятних носіїв і розчинників, які можна використовувати, перебувають вода й розчин Рінгера, ізотонічний хлорид натрію. Крім того, звичайно в якості розчинника або суспензійного середовища можна використовувати нелеткі олії. Із цією метою можна використовувати будь-яку заспокійливу нелетку олію, включаючи синтетичні моно- і дигліцериди. Крім того, при одержанні препаратів для ін'єкції також можна використовувати жирні кислоти, такі як олеїнова кислота. Такі розчини є стерильними й взагалі не містять небажану речовину. Такі склади можна стерилізувати звичайними добре відомими методами стерилізації. Склади можуть містити фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, необхідні для наближення до фізіологічних умов, такі як регулятори рН і буферуючі агенти, регулятори токсичності, наприклад, ацетат натрію, хлорид натрію, хлорид калію, хлорид кальцію, лактат натрію й т.п. Концентрація композицій за даним винаходом в таких складах може широко змінюватися й буде вибиратися в першу чергу на

підставі обсягів, в'язкості, маси тіла й т.п., у відповідності з певним типом уведення, обраним і необхідним пацієнтові. Для IV уведення склад може бути стерильним препаратом для ін'єкції, таким як стерильна водна або масляна суспензія для ін'єкції. Така суспензія може бути отримана відповідно до відомого рівня техніки з використанням придатних диспергаторів або змочувачів і суспендуючих агентів. Стерильним препаратом для ін'єкції також може бути стерильний розчин або суспензія для ін'єкції в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику такому як розчин з 1,3-бутандіолом.

#### I. Комбінована терапія

Різні комбінації GRM або SGRM і іншого фармацевтичного агента (яким можуть бути низькомолекулярні ліки, високомолекулярні ліки, такі як антитіло або пептид, або може бути імунотерапевтичний агент або хімотерапевтичний агент проти раку або комбінація таких агентів і сполук) можна використовувати для лікування пацієнта. Під "комбінованою терапією" або "у комбінації з" не мається на увазі, що терапевтичні агенти повинні вводитися одночасно й/або складені для доставки разом, хоча такі способи доставки перебувають в обсязі описаного в даному описі. GRM або SGRM і фармацевтичний агент можуть вводитися за однією і тією самою або різними схемами приймання. У деяких втіленнях GRM або SGRM і фармацевтичний агент вводять послідовно в будь-якому порядку протягом усього або частин періоду лікування. У деяких втіленнях GRM або SGRM і терапевтичний агент вводять одночасно або приблизно одночасно (наприклад, у межах приблизно 1, 5, 10, 15, 20 або 30 хвилин один від одного). Необмежуваними прикладами комбінованої терапії є наведені далі приклади із уведенням GRM або SGRM і іншого терапевтичного агента, де, наприклад, GRM або SGRM є "A", а інший терапевтичний агент або сполуки, наведені як частини терапевтичної схеми, є "B".

A/B/AB/A/BB/B/AA/A/BA/B/BB/A/AA/B/B/V B/A/B/V

B/B/B/A B/B/A/B A/A/B/V A/B/A/B A/B/B/A B/B/A/A

V/A/B/A V/A/A/B A/A/A/B V/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A

Введення терапевтичних сполук або агентів пацієнтові буде слідувати загальним протоколам для введення таких сполук, приймаючи до уваги токсичність терапії, якщо така є. Хірургічне втручання також може застосовуватися в комбінації з описаною терапією.

Способи за даним винаходом можна комбінувати з іншими способами лікування, такими як операція, опромінення, таргетна терапія, імунотерапія, застосування інгібіторів факторів росту або антиангіогенних факторів.

Усі патенти, патентні публікації, публікації й заявки на патент, цитовані в даному описі, повністю включені в даний опис як посилання, як яки кожна конкретна зазначена публікація або заявка на патент окремо включалася в якості посилання.

#### Приклади

Наступні приклади приводяться тільки як пояснення й жодним чином не обмеження. Фахівці легко розпізнають різні некритичні параметри, які можуть бути змінені або модифіковані з одержанням по суті схожих результатів.

#### Приклад 1. Аналіз HerG2 на тирозинамінотрансферазу (TAT)

Наступний протокол описує аналіз для вимірювання індукції TAT за допомогою дексаметазона в клітинах HerG2 (клітинна лінія гепатоцелюлярної карциноми печінки людини; ECACC, UK). Клітини HerG2 культивують із використанням середовищ MEME з додаванням 10 % (об./об.) фетальної бичачої сироватки; 2 мМ L-глутаміну й 1 % (об./об.) NEAA при 37°C, 5%/95 % (об./об.) CO<sub>2</sub>/повітря. Потім клітини HerG2 підраховують і доводять до одержання щільності 0,125 × 10<sup>6</sup> клітини/мл в RPMI 1640 без фенолового червоного, 10 % (об./об.) очищеної вугіллям FBS, 2 мМ L-глутаміну, і висівають при 25000 клітини/лунка в 200 мкл в 96-ямковій стерильній титрувальній мікропланшеті для культивування тканин і інкубують при 37°C, 5 % CO<sub>2</sub>, протягом 24 годин.

Потім середовища для росту видаляють і заміняють середовищами для аналізу {RPMI 1640 без фенолового червоного, 2 мМ L-глутаміну + 10 мкМ форсколіну}. Потім випробовувані сполуки скринують проти додавання 100 нМ дексаметазона. Потім сполуки серійно напівлогарифмічно розводять в 100 % (об./об.) диметилсульфоксиді з вихідного 10 мМ розчину. Потім одержують 8-точкову криву напівлогарифмічного розведення з наступним розведенням 1:100 у середовищах для аналізу, і одержують 10x кінцевий аналіз концентрації сполуки, що приводить до кінцевого аналізу концентрації сполуки, яка коливається від 10 до 0,003 мкМ в 0,1 % (об./об.) диметилсульфоксиді.

Випробовувані сполуки попередньо інкубують із клітинами в титраційних мікропланшетах протягом 30 хвилин при 37°C, 5/95 (об./об.) CO<sub>2</sub>/повітря, перед додаванням 100 нМ дексаметазону й потім протягом 20 годин для можливості оптимальної індукції TAT.

Потім клітини HerG2 лізують 30 мкл буфера для лізису, що містить коктейль інгібіторів

протеази, протягом 15 хвилин при 4°C. Потім можна додати 155 мкл суміші, що містить 5,4 мМ натрієвої солі тирозину, 10,8 мМ альфа-кетоглутарату й 0,06 мМ піридоксаль-5-фосфату в 0,1 М калійфосфатному буфері (рН 7,4). Після 2-годинної інкубації при 37°C реакцію можна припинити, додавши 15 мкл 10 М водяного розчину гідроксиду калію, і планшети інкубують ще протягом 30 хвилин при 37°C. Продукт із активністю ТАТ можна виміряти за поглинанням при λ 340 нм.

Величини IC<sub>50</sub> можна обчислити шляхом побудови кривої % інгібування (нормалізований до стимуляції ТАТ 100 нМ дексаметазоном) – концентрація сполуки й доборою даних для 4-параметричного логістичного рівняння. Величини IC<sub>50</sub> можна перетворити в K<sub>i</sub> (константа дисоціації), використовуючи рівняння Ченга й Прусоффа, припускаючи, що антагоністи є конкурентними інгібіторами стосовно дексаметазону.

Приклад 2. Клінічні реакції на релакорилант

Реакції на релакорилант у здорових суб'єктів

Дослідження релакориланта на людях-добровольцях показують, що щоденні дози приводять до досягнення рівнів стаціонарного стану на день 7. Однократні дози релакориланта від 5 мг до 500 мг добре переносяться людьми, як і введення релакориланта 14 днів у дозах 50 мг, 150 мг і 250 мг. Деякі суб'єкти повідомляли про від слабких до помірних кістково-м'язові АЕ при повторних дозах до 250 мг. У деяких суб'єктів спостерігається тимчасове зниження числа тромбоцитів незалежно від дози, і це вирішується до кінця дослідження. Крім того, деякі суб'єкти одержували 500 мг релакориланта. Деякі суб'єкти повідомляли про (несерйозні) небажані події у кістково-м'язовій системі.

Приклад 3. Клінічні реакції на релакорилант

Реакції на релакорилант у пацієнтів із синдромом Кушинга

Релакорилант уводиться (іноді самостійно) хворим чоловікам і жінкам, які страждають на синдром Кушинга (n=35) (у декількох капсулах, причому кожна містить 50 міліграмів (мг) релакориланта) перорально один раз на добу (уранці за 4 години до їжі й без їжі 1 година після приймання). У пацієнтів діагностований і підтверджений ендогенний синдром Кушинга й щонайменше один з наступних станів: а) діабет типу 2 або погіршена переносимість глюкози й б) неконтрольована й нелікована гіпертензія. Усі пацієнти дають інформовану згоду перед тим, як взяти участь у будь-яких пов'язаних з дослідженням процедурах.

Пацієнти одержують щодня дози релакориланта у своїй початковій дозі протягом чотирьох тижнів, після чого добову дозу збільшують покровоко на 50 мг, як переноситься, кожні чотири тижні. Перші 17 пацієнтів, внесені в список (група 1, "когорта з низькою дозою", LD) одержує 100 мг релакориланта на день протягом 4 тижнів, потім 150 мг релакориланта на день протягом 4 тижнів, потім 200 мг релакориланта на день протягом 4 тижнів (у цілому 12 тижнів). Інші 18 пацієнтів (група 2, "когорта з високою дозою", HD) починають із 250 мг релакориланта на день, через чотири тижні дозу підвищують до 300 мг релакориланта на день, і потім до 350 мг релакориланта на день через чотири тижні при 300 мг на день, і нарешті, якщо переноситься, після 350 мг на день добову дозу підвищують до 400 мг релакориланта на день протягом останніх чотирьох тижнів (в цілому 16 тижнів).

Протокол дослідження передбачає відвідування пацієнтами місця дослідження під час скринінгу в день 1 (базовий рівень), тижні 2, 4, 6, 8, 10 і 12 і після 4-тижневого наступного періоду спостереження для групи 1. Для групи 2 протокол передбачає відвідування пацієнтами місця дослідження під час скринінгу в день 1 (базовий рівень), тижні 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 і 16 і після 4-тижневого наступного періоду спостереження. Пацієнт буде одержувати ліки вдома, за винятком днів відвідування місця дослідження.

Спостереження за пацієнтами під час дослідження включає моніторинг рівнів релакориланта і його метаболітів у крові, обмірюваних до й через 1, 2, 4, 6 і 8 годин після прийому до тижнів 2, 6 і 10, і тільки до прийому до тижнів 4, 8 і 12/раннє припинення приймання (ЕТ) (для пацієнтів групи 1). Для пацієнтів групи 2 рівні релакориланта і його метаболітів у крові вимірюють до й через 1, 2, 4, 6 і 8 годин після прийому до тижнів 2, 6, 10 і 14, і тільки до прийому до тижнів 4, 8, 12 і 16/раннє припинення приймання (ЕТ). Протокол безпеки також включає оцінки результатів фізичного обстеження, показників життєдіяльності, результатів ЕКГ, тестів на вагітність, результатів клінічних лабораторних досліджень (панелі гематології й хімії), несприятливих подій (АЕ) і супутніх ліків. Дані з безпеки й фармакокінетики (РК) розглядають для підтвердження доречності рівнів доз, що вводяться, включаючи наступне підвищення до більш високих доз (тобто через 2 тижні після підвищення дози до 200 мг/день), і коли стали доступні дані РК у стаціонарному стані для 6 пацієнтів, які досягли максимальної дози релакориланта (наприклад, 10 тиждень для добових доз релакориланта 350 мг і 14 тиждень для добових доз релакориланта 400 мг, і наприкінці дослідження.

Критеріями відповіді у випадку гіперглікемії є зміни, у порівнянні з вихідним рівнем, переносимості глюкози, оцінені за зниженням на  $\geq 0,5\%$  в HbA1c, нормалізацією або  $\geq 50$  мг/дл зниженням глюкози в 2-годинному OGTT або зниженням загальної добової дози інсуліну ( $\geq 25\%$ ) або сульфонілсечовини ( $\geq 50\%$ ). Критеріями відповіді у випадку гіпертензії (NTN) є зниження  $\geq 5$  мм рт.ст. середнього систолічного й/або диастолічного кров'яного тиску (SBP/DBP).

У даному дослідженні, що стосується когорти з високою дозою (група 2), те п'ятдесят відсотків пацієнтів з гіперглікемією досягають поліпшеного контролю над глюкозою, як видно з (i) 0,5-процентного або більшого зниження в HbA1c або (ii) нормалізації глюкози в 2-годинному OGTT або зниження щонайменше на 50 мг/дл, або (iii) 25-процентного зниження протидіабетичних ліків. Шістдесят чотири відсотки пацієнтів з неконтрольованою гіпертензією досягають падіння на п'ять міліметрів або більше, або систолічного або диастолічного кров'яного тиску при вимірюванні шляхом 24-годинного амбулаторного моніторингу. Пацієнти в групі з високою дозою також досягають поліпшень широкого спектра вторинних кінцевих точок, включаючи статистично значимі поліпшення в гіперкоагулопатії, функції печінки, сироваткового остеокальцину (маркера кісткоутворення), когнітивної функції, депресії і якості життя.

Терапевтичні поліпшення, відзначені щонайменше в деяких пацієнтів, включають поліпшення показників згортання крові, що показують поліпшення при гіперкоагулопатії й зниження небезпеки емболії, поліпшення інших показників крові (наприклад, числа тромбоцитів і інших), поліпшення показників серцевої функції й серцевого ритму (наприклад, поліпшення в аномальностях серцевої функції, поліпшення показників гіпертрофії лівого шлуночка; поліпшення показників функції печінки; поліпшення показників функції й статусу імунної системи; поліпшення показників здоров'я кісток; поліпшення в якості життя пацієнта; поліпшення психологічного самопочуття пацієнта (наприклад, ослаблення депресії) і поліпшення рівнів глюкози в пацієнта, що припускають поліпшення при або зниження небезпеки метаболічного синдрому, преддіабету або діабету.

Зазначені й інші результати представлено в таблиці 1.

Релакорилант добре переноситься зазначеними пацієнтами. Немає ніяких доказів, що релакорилант має яку-небудь афінність до прогестерону, і ніхто з пацієнтів не страждає гіпокаліємією. Немає ніяких несприятливих подій, пов'язаних з ліками.

Фіг. 1 ілюструє поліпшення контролю над глюкозою, що є результатом введення релакориланта. 3 пацієнтів з гіперглікемією в когорті з високою дозою 50 відсотків досягають поліпшеного контролю над глюкозою (див. Фіг. 1). Коефіцієнт відповідей у пацієнтів з гіпертензією становить 64 відсотка (див. Фіг. 2). Такі ступені відповіді порівнянні з пацієнтами, що проявляються на 16 тижнях і дозі 1200 мг у ключовому випробуванні корліму (наприклад, Fleseriu et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 97(6): 2039-2049 (2012); Fleseriu et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 99(10): 3718-3727 (2014).

Клінічні результати дослідження приводяться в таблиці 1. Результати приводяться для модифікованої концепції лікування популяції (mITT) і популяції, модифікованої за протоколом (модифікованої за протоколом: mPP); аналіз мети лікування (ITT) включає кожного суб'єкта, який рандомізований відповідно до призначення рандомізованого лікування. Напроти, аналіз за протоколом (PP) відноситься до включення в аналіз тільки тих пацієнтів, які строго дотримувалися протоколу. Аналіз PP дає оцінку дійсної ефективності втручання, тобто серед тих, хто завершив лікування як планувалося.

Таблиця 1

Середні значення й Р-значення знакового рангу Уїлкоксона для ключових результатів за групами і популяції для змін від базового рівня до останнього спостереження (mITT і mPP)

Категорія	Параметр	Популяція	Група 1		Група 2		Група	
			Середнє	Р-значен.	Середнє	Р-значен.	Середнє	Р-значен.
Патологія на базовому рівні	Фактор ІХ (%)	mITT	-40,8	0,0625	-4,2	0,8125	-22,5	0,0293
		mPP	-40,8	0,0625	-4,2	0,8125	-22,5	0,0293
	Фактор Х (%)	mITT	-15,8	0,0625	-22	0,2500	-18,13	0,0078
		mPP	-15,8	0,0625	-22	0,2500	-18,13	0,0078
	Тромбін-антитромбін (мкг/л)	mITT	1,61	0,6484	-9,83	0,0923	-3,88	0,5469
		mPP	1,61	0,6484	-9,83	0,0923	-3,88	0,5469
	Фактор фон Віллебранда (%)	mITT			-18,5	0,3125	-18,5	0,3125
		mPP			-18,5	0,3125	-18,5	0,3125
Усі суб'єкти	ALT (SGPT) (Е/л)	mITT	-7,88	0,0105	-13,35	0,0002	-10,62	<0,0001
	AST (SGOT) (Е/л)	mITT	-2,71	0,1663	-7,31	0,0039	-4,94	0,0013
	AUC, глюкоза (година* ммоль/л)	mITT	-3,11	0,0171	-0,8	0,4973	-1,96	0,0214
		mPP	-3,63	0,0171	-1,24	0,3394	-2,48	0,0097
	AUC, інсулін (година* мкЕ/мл)	mITT	-33,28	0,1465	-32,26	0,7354	-32,77	0,2348
		mPP	-38,79	0,1677	-37,39	0,5693	-38,12	0,2075
	Абсолютна кількість еозинофілів ( $10^{\text{super 9}}$ )	mITT	0,05	0,0073	0,05	0,2686	0,05	0,0060
	Абсолютна кількість лімфоцитів ( $10^{\text{super 9}}$ )	mITT	-0,15	0,4874	0,26	0,0225	0,05	0,3778
	Загальний бал VDI-II	mITT	-3,06	0,2096	-3,94	0,0056	-3,48	0,0044
		mPP	-4,47	0,1479	-3,87	0,0083	-4,19	0,0047
	Оцінка QOL, Кушинг	mITT	6,25	0,0186	8,07	0,0636	7,13	0,0024

		mPP	6,25	0,0186	7,64	0,1050	6,9	0,0042
	ЕКГ, середня частота серцевих скороч. (уд/хв)	Безпеч.	8	0,0505	5,23	0,2078	6,7	0,0111
		mITT	8	0,0505	5,23	0,2078	6,7	0,0111
	Фактор ІХ (%)	mITT	-11,59	0,1475	6,44	0,3964	-2,85	0,5578
		mPP	-11,59	0,1475	6,44	0,3964	-2,85	0,5578
	Фактор VIII (%)	mITT	-11,94	0,2385	-26,38	0,0492	-18,94	0,0219
		mPP	-11,94	0,2385	-26,38	0,0492	-18,94	0,0219
	Фактор Х (%)	mITT	-0,06	0,9914	-8,88	0,0033	-4,33	0,0672
		mPP	-0,06	0,9914	-8,88	0,0033	-4,33	0,0672
	Фруктозамін (мкмоль/л), IGT	mITT	-6,85	0,2749	-21,58	0,0010	-13,92	0,0021
		mPP	-8,08	0,1812	-18,92	0,0098	-13,28	0,0052
	НОМА-ІR, IGT	mITT	0,05	0,6355	-3,2	0,0327	-1,58	0,0642
		mPP	0,39	0,7354	-3,28	0,0923	-1,37	0,1383
	РОМС і проАСТН (пмоль/л)	mITT			7,91	0,0234	7,91	0,0234
		mPP			7,91	0,0234	7,91	0,0234
	PR-інтервал, сукупн. (мс)	Безпеч.	2,72	0,3778	-4,2	0,1726	-0,4	0,9238
		mITT	2,72	0,3778	-4,2	0,1726	-0,4	0,9238
	Частина А – загальний час до повного Т	mITT	-3,65	0,1534	-4,67	0,0079	-4,13	0,0030
		mPP	-3,65	0,1534	-4,67	0,0079	-4,13	0,0030
	Частина В - загальний час до повного Т	mITT	-15,94	0,0552	-34,6	<0,0001	-24,69	<0,0001
		mPP	-15,94	0,0552	-34,6	<0,0001	-24,69	<0,0001
	Кіль-ть тромбоцитів (10 <sup>9</sup> /л)	mITT	-62,82	0,0003	-74,82	0,0002	-68,82	<0,0001
	Тривал. QRS, сукупн. (мс)	Безпеч.	-0,79	0,4510	-0,77	0,5416	-0,78	0,2884
		mITT	-0,79	0,4510	-0,77	0,5416	-0,78	0,2884
	QT-інтервал, сукупн. (мс)	Безпеч.	-15,85	0,0505	-11,04	0,3028	-13,6	0,0159
		mITT	-15,85	0,0505	-11,04	0,3028	-13,6	0,0159

	QTcB-інтервал, сукупн. (мс)	Безпеч.	5,58	0,2247	2,28	0,8040	4,03	0,2685
		mITT	5,58	0,2247	2,28	0,8040	4,03	0,2685
	QTcF-інтервал, агрегат (мс)	Безпеч.	-1,98	0,5477	-2,54	0,9780	-2,24	0,6214
		mITT	-1,98	0,5477	-2,54	0,9780	-2,24	0,6214
	RR-інтервал, сукупн. (мс)	Безпеч.	-93,14	0,0202	-56,67	0,2524	-76,04	0,0081
		mITT	-93,14	0,0202	-56,67	0,2524	-76,04	0,0081
	Кісткова лужна фосфатаза в сироватці (	mITT	1,82	0,0957	-1,09	0,1329	0,41	0,7866
		mPP	1,82	0,0957	-1,09	0,1329	0,41	0,7866
	Остеокальцин у сироватці (мкг/л)	mITT	4,57	0,0161	1,33	0,2129	3	0,0097
		mPP	4,68	0,0080	1,33	0,2129	3,06	0,0069
	Тромбін-антитромбін (мкг/л)	mITT	1,48	0,3843	-7,13	0,2979	-2,69	0,9930
		mPP	1,48	0,3843	-7,13	0,2979	-2,69	0,9930
	NTx в урині (нмоль ВСЕ/ммоль)	mITT	2,21	0,3906	0,63	0,7928	1,37	0,4521
		mPP	2,21	0,3906	0,63	0,7928	1,37	0,4521
	aPTT (с)	mITT	2,24	0,2820	0,5	0,1191	1,45	0,0456
		mPP	2,24	0,2820	0,5	0,1191	1,45	0,0456
	Фактор фон Віллебранда (%)	mITT	2,88	0,9632	10,88	0,6413	6,76	0,6812
		mPP	2,88	0,9632	10,88	0,6413	6,76	0,6812

5 Такі результати показують статистично значиме зниження AUC<sub>глюкоза</sub> у пацієнтів з гіперглікемією. Ступінь реакції становить 15,4 % у групі LD і 50 % у групі HD на 12 і 16 тижнях, відповідно. Ступінь реакції у випадку гіпертензії становить 41,7 % у групі LD і 63,6 % у групі HD на 12 і 16 тижнях, відповідно. Крім зазначених первинних кінцевих точок помітні значимі зміни в різних вторинних кінцевих точках, пов'язаних з надлишком кортизолу, які показують поліпшення при гіперкоагулопатії, функції печінки, чутливості до інсуліну, когнітивної функції, при депресії й в оцінці якості життя при Кушингу (QoL). У багатьох пацієнтів спостерігається деяка втрата маси.

10 Самими звичайними виникаючими при лікуванні несприятливими подіями є біль у спині, набряки, головний біль і нудота. Повідомляється про серйозні TEAE в 4 пацієнтів. Усі серйозні TEAE відбулися в групі HD і пов'язані в першу чергу з виявленням хронічних станів, які пригнічувалися хронічним надлишком кортизолу. У дослідженні не спостерігалось викликаного ліками гіпокаліємії або вагінальної кровотечі.

15 Такі результати показують, що релакорилант є ефективним при ослабленні багатьох ефектів надлишку кортизолу в пацієнтів із синдромом Кушинга. Таким чином, вважають, що лікування релакорилантом придатне для лікування синдрому Кушинга. Крім того, вважають, що релакорилант можна застосовувати при лікуванні хвороб печінки (див., наприклад, ALT, AST,

НОМА і інші показники в таблиці 1). Крім того, вважають, що релакорилант можна застосовувати при лікуванні кісткових порушень (див., наприклад, показник остеокальцину в сироватці в таблиці 1). Також вважають, що релакорилант можна застосовувати при лікуванні хвороб серця, включаючи гіпертрофію лівого шлуночка, аритмію й інші форми хвороби серця (див., наприклад, показники в таблиці 1, що мають відношення до серця, такі як QT). Крім того, вважають, що релакорилант можна застосовувати при лікуванні порушень згортання крові, депресії й для поліпшення якості життя пацієнтів. Релакорилант можна застосовувати в комбінації з імунотерапевтичними агентами, такими як, наприклад, інгібітори контрольної точки, і також можна застосовувати в діагностичних тестах.

Такі результати показують, що релакорилант у дозуванні до 400 мг/день показує клінічне поліпшення при гіперглікемії й гіпертензії, і також показує поліпшення в інших кінцевих точках, пов'язаних з надлишком кортизолу. Таким чином, релакорилант пропонує клінічні переваги сильної модуляції глюкокортикостероїдів без небажаних антипрогестеронових або мінералокортикоїдних (через підвищення кортизолу) опосередковуваних дій.

Антагонізм із GR є клінічно підтвердженим лікуванням синдрому Кушинга

У першому дослідженні з релакорилантом для пацієнтів із синдромом Кушинга в цілому зареєстровано 35 пацієнтів в 19 центрах у Сполучених Штатах, Італії, Об'єднаному Королівстві, Угорщині й Нідерландах.

Двадцять вісім пацієнтів (80 %) мають залежне від адренкортикотропного гормону джерело синдрому Кушинга (або гіпофізарне або ектопічне), і в 7 пацієнтів (20 %) джерелом синдрому Кушинга є надниркова залоза. Ефективність ліків при синдромі Кушинга оцінюють на підставі поліпшення при морбідності, пов'язаній з активністю надлишку кортизолу, наприклад, при гіперглікемії, гіпертензії, когнітивній дисфункції, депресії, поганій якості життя, гіперкоагулопатії й ожирінні (морбідність, пов'язану з надлишком кортизолу, наприклад, пов'язану з гіперкортизоліемією, синдромом Кушинга, хворобою Кушинга і т.д., також називають "коморбідністю").

Згідно з очікуваним залежним від дози ефектом, 2/13 (15,4 %) пацієнтів з гіперглікемією, що лікувалися дозами до 200 мг, і половина пацієнтів (6/12) з гіперглікемією, що лікувалися дозами до 400 мг, показали переконливі ознаки поліпшення при гіперглікемії. Відповідь заснована на  $\geq 0,5$  % зниженні HbA1c, пов'язаному зі зниженням або припиненням приймання ліків від діабету, або клінічно значимому зниженні (зниження на  $\geq 50$  мг/дл) або нормалізації 2-годинного показника глюкози з перорального тесту на переносимість глюкози (OGTT). Серед пацієнтів з неконтрольованою гіпертензією 5/12 (41,7 %), які одержують дози до 200 мг щодня, 7/11 (63,6 %) пацієнтів, що одержують дози до 400 мг щодня, показали клінічно значиме поліпшення (зниження на  $\geq 5$  мм рт.ст) у них 24-годинного середнього систолічного й диастолічного ВР, обмірюваного за допомогою 24-годинного амбулаторного моніторингу. Ці пацієнти також показали поліпшення значиме поліпшення в них кров'яного тиску в нічний і денний час. Також клінічне поліпшення спостерігають без яких-небудь епізодів викликані ліками гіпокаліємії – звичайної побічної дії в пацієнтів, що лікувалися міфепристоном або метирапоном. Як очікувалося, пацієнти, що лікувалися релакорилантом, також показують відсутність побічної дії антагоністів прогестеронового рецептора, як додаткова перевага над міфепристоном.

Крім поліпшення при гіперглікемії й гіпертензії, звичайно спостережуваного в межах двох тижнів досягнення терапевтичної дози релакориланта, значимі поліпшення також спостерігають у ряді інших пов'язаних з кортизолом коморбідностей, як видно з таблиці 2 нижче.

## Поліпшення вторинних кінцевих точок у пацієнтів із синдромом Кушинга

Вторинна кінцева точка	P-значення
Оцінка QoL при синдромі Кушинга	<0,005
Когнітивні тести (тест прокладання шляху, частина А)	<0,005
Когнітивні тести (тест прокладання шляху, частина В)	<0,0001
Шкала депресії Бека	<0,003
Коагулопатія (фактор VIII)	<0,03
Коагулопатія (тромбоцити)	<0,0001
Коагулопатія (APTT)	<0,05
Тести функції печінки (ALT, AST)	<0,002
Фруктозамін	<0,006
Остеокальцин	<0,01
Еозинофіли	<0,007

Хоча більшу втрату маси звичайно бачать при більш тривалому лікуванні антагоністами GR, значимі зміни маси спостерігають у межах 3 місяців у половини пацієнтів у дослідженні з релакорилантом при середній втраті маси 2,2 кг у пацієнтів, що лікувалися дозами до 200 мг щодня, і 5,1 кг у пацієнтів, що лікувалися дозами до 400 мг щодня.

Поліпшення/Нормалізацію аномально підвищених факторів коагуляції, викликаних активністю надлишку кортизолу, спостерігають рано – уже після одного місяця лікування релакорилантом. Це контрастує з тим, що спостерігають після лікувальної операції на гіпофізі у випадках синдрому Кушинга, коли фактори коагуляції починають знижуватися через 3 місяця після операції й часто залишаються підвищеними до щонайменше 6 місяців після операції (Trementino et al., Neuroendocrinology, 92, Suppl. 1: 55-59 (2010)). Враховуючи високий ризик тромботичних ускладнень у пацієнтів з активним синдромом Кушинга, а також після лікувальної операції, релакорилант навіть може бути варіантом для передопераційного контролю згортання крові в пацієнтів з високим ризиком до- і післяопераційних тромботичних ускладнень.

У пацієнтів із синдромом Кушинга надниркової залози відновлення подавленої гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (НРА) спостерігають у половині випадків навіть у пацієнтів з важким синдромом Кушинга, які раніше постійно лікувалися метирапоном. Відновлення НРА системи, засноване на секреції АСТН, і в деяких випадках відновлення добового ритму секреції кортизолу, спостерігають у межах 2-6 тижнів лікування релакорилантом. Це важливий результат і заслуговує на особливу увагу щонайменше із двох причин: А) він показує швидку сприятливу дію релакориланта на пацієнтів з надлишком кортизолу; відновлення НРА системи після лікувальної операції зазвичай займає кілька місяців і іноді триває роками; і В) він надає маркер для титрування дози аналогічно тиреостимулюючому гормону (TSH) у пацієнтів з гіпертиреозом або активності реніну плазми в пацієнтів з первинним альдостеронізмом.

Профіль безпеки релакориланта в пацієнтів з ендогенним синдромом Кушинга також значимо краще, чим спостережуваний для міфепристону. На відміну від побічних ефектів міфепристону, пов'язаних з антагонізмом рецепторів прогестерону, у дослідженні з релакорилантом не спостерігалось випадків вагінальної кровотечі навіть серед пацієток, у яких раніше виявлялася вагінальна кровотеча при прийманні міфепристону. Рівною мірою важливо, що в пацієнтів не розвивалася лікарська гіпокаліємія, навіть у тих, у яких спостерігалася гіпокаліємія при прийманні міфепристону. Самими звичайними виникаючими при лікуванні несприятливими подіями (TEAE) є біль у спині, набряки, головний біль і нудота.

У фазі 2 дослідження CORT125134-451 з релакорилантом у дослідження включили п'ять пацієнтів, що одержували інші схвалені методи лікування, яким скасували їхні ліки. Зазначені пацієнти тільки частково реагували на інші методи лікування або випробовували побічну дію. Двох пацієнтів лікували метирапоном, двох — кетоконазолом і одного — міфепристонем. В обох пацієнтів, що одержували раніше метирапон, релакорилант показав більш високу ефективність,

засновану на поліпшенні в первинних кінцевих точках, поліпшений контроль над глюкозою й гіпертензією, і вторинних кінцевих точках, включаючи втрату маси й відновлення НРА системи. У пацієнта, якого раніше лікували міфепристоном, виявилася ендометриальна гіпертрофія, яка повністю усунута під час лікування релакорилантом.

5 Релакорилант створювався з думкою бути селективним антагоністом GR і не зв'язуватися з іншими ядерними рецепторами стероїдних гормонів. Селективність релакориланта у відношенні GR і особливого відсутність його зв'язування із прогестероновим рецептором забезпечує істотну перевагу в безпеці у порівнянні з міфепристоном. На сьогоднішній день не зареєстровано випадків з релакорилантом двох розповсюджених ТЕА, про які повідомляється з

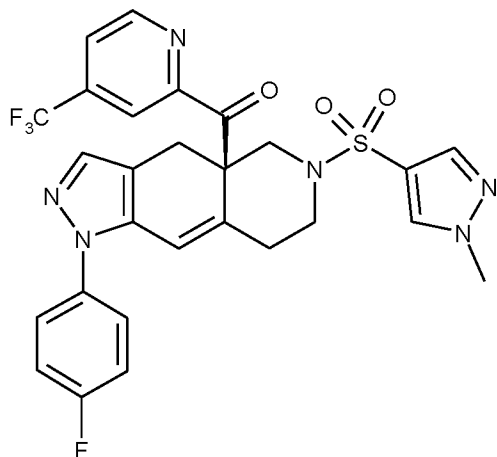
10 міфепристоном: вагінальної кровотечі або гіпокаліємії.  
Хоча вищевикладений винахід описаний з деякими подробицями за допомогою пояснення й прикладу з метою ясного розуміння, для фахівців у даній області техніки у світлі вказівок у даному винаході відразу буде очевидно, що можна зробити деякі зміни й модифікації без відходу від сутності або обсягу прикладеної формули винаходу.

15

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб лікування пацієнта, який страждає на гіперкортизолемію і її симптом або коморбідність, що включає введення суб'єктові ефективної кількості нестероїдного селективного модулятора глюкокортикоїдного рецептора (селективного GRM), що являє собою релакорилант, (R)-(1-(4-фторфеніл)-6-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)сульфоніл)-4,4а,5,6,7,8-гексагідро-1Н-піразоло[3,4-*g*]ізохінолін-4а-іл)(4-(трифторметил)піридин-2-іл)метанон, що має формулу:

20



25 ефективного для лікування зазначеного симптому або коморбідності гіперкортизолемії, причому зазначені симптом або коморбідність гіперкортизолемії є одним або декількома з:

анормального рівня ферментів печінки;  
анормального рівня фруктозаміну;  
анормального інтервалу між ударами серця або середньої частоти серцевих скорочень;  
анормального рівня адренкортикотропного гормону (АСТН) або проопіомеланокортину (РОМС);

30 для поліпшення якості життя пацієнта із синдромом Кушинга; відповідно до чого лікують пацієнта, який страждає на гіперкортизолемію і її симптом або коморбідність, і симптом або коморбідність поліпшуються.

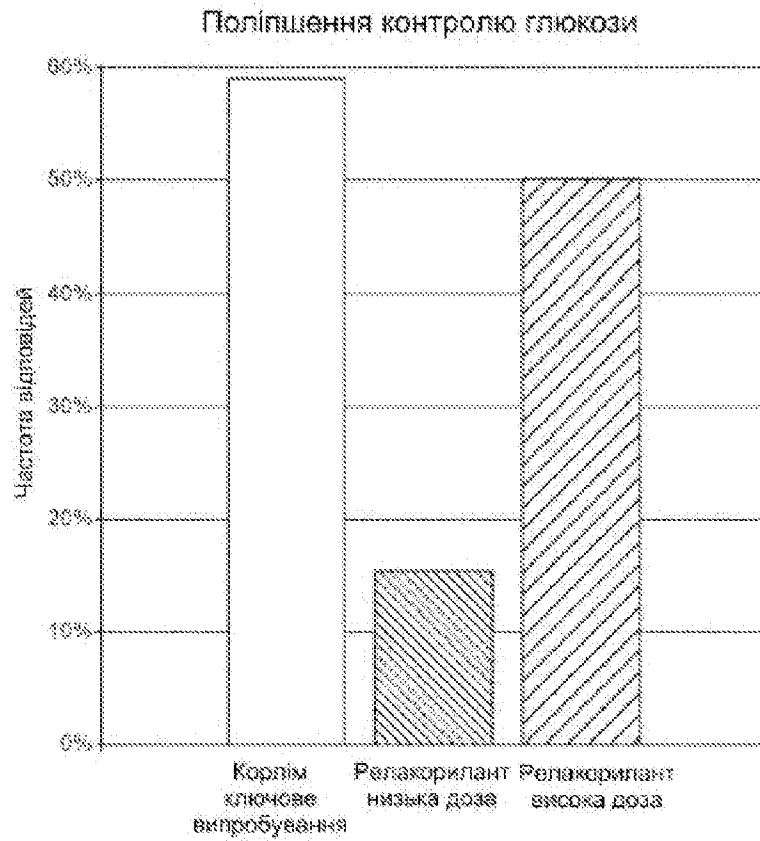
2. Спосіб за п. 1, де зазначені симптом або його коморбідність - анормальний інтервал між ударами серця або середня частота серцевих скорочень, оцінювані на підставі інтервалу QT у пацієнта або середньої частоти серцевих скорочень за ЕКГ.

3. Спосіб за п. 1, де зазначені симптом або його коморбідність - анормальний рівень ферментів печінки, оцінювані на підставі рівня ферментів печінки амінотрансферази (ALT) або аспаратамінотрансферази (AST), або обох.

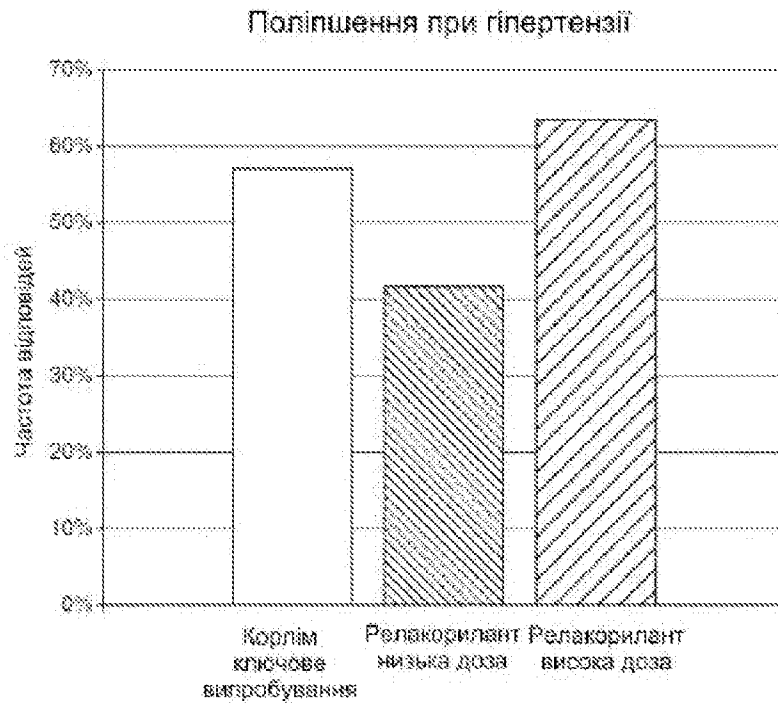
40 4. Спосіб за п. 1, де зазначені симптом або його коморбідність - анормальний рівень фруктозаміну.

5. Спосіб за п. 1, де зазначені симптом або його коморбідність - анормальний рівень адренкортикотропного гормону (АСТН) або проопіомеланокортину (РОМС).

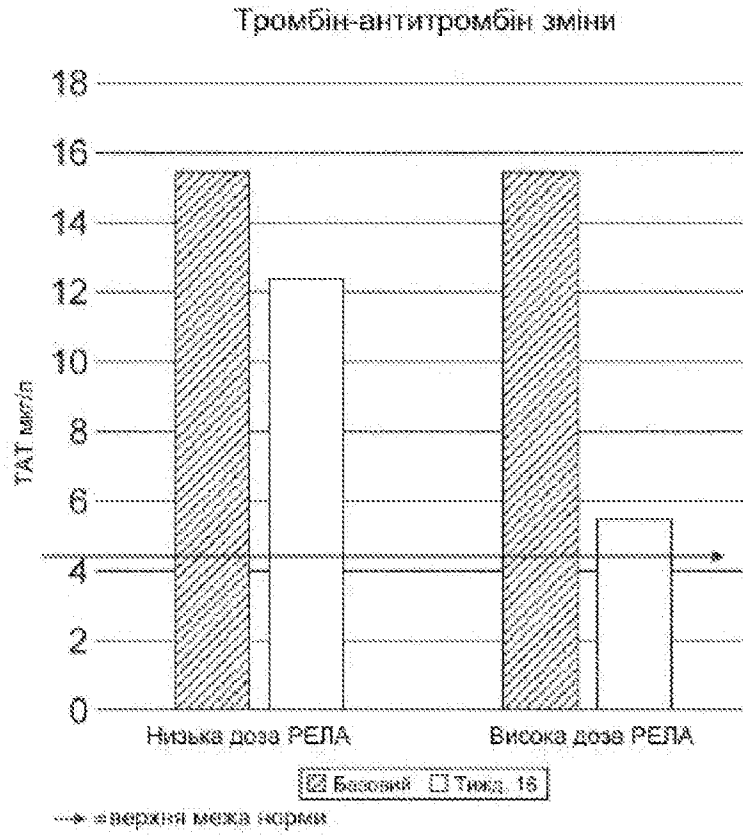
45 6. Спосіб за п. 1, де зазначені симптом або його коморбідність - погіршена якість життя в пацієнта із синдромом Кушинга, виміряного за оцінкою якості життя із синдромом Кушинга, у порівнянні з базовим рівнем якості життя в пацієнта, вимірним до лікування.



**Fig. 1**



**Fig. 2**



Фиг. 3