

(52) CPC특허분류

A61K 31/5377 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 9/20 (2013.01)

A61K 9/4866 (2013.01)

A61P 5/38 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 코르티코트로핀 방출 인자 유형 1(CRF₁) 길항제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상에게 투여하는 것을 포함하는 선천성 부신 증식증(CAH: Congenital Adrenal Hyperplasia)의 치료 방법으로서, 상기 대상이 적어도 하나의 스테로이드 호르몬 레벨의 기준 범위의 상한의 2배 미만인 적어도 하나의 스테로이드 호르몬의 레벨을 갖는 경우, 상기 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용량은 상기 CRF₁ 길항제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 수여받지 않은 CAH 환자에게 투여된 상기 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용량과 비교하여 감소되는 것인 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 대상이 제2 및 상이한 스테로이드 호르몬 레벨의 기준 범위의 상한의 2배 미만인 제2 및 상이한 스테로이드 호르몬 레벨을 갖는 것인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 스테로이드 호르몬이 부신피질자극 호르몬(ACTH), 안드로스텐디온(A4), 17-히드록시프로게스테론(17-OHP), 테옥시코르티코스테론, 11-테옥시코르티솔, 코르티솔, 코르티코스테론, 알도스테론, 프레그네놀론, 17 α -히드록시 프레그네놀론, 프로게스테론, 테히드로에피안드로스테론, 안드로스텐디올, 테스토스테론, 디히드로테스토스테론, 에스트론, 에스트라디올, 및 에스트리올로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상이 17-OHP의 기준 범위의 상한의 2배 미만인 17-OHP의 레벨 및 ACTH의 기준 범위의 상한의 2배 미만인 ACTH의 레벨을 갖는 것인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상이 17-OHP의 기준 범위의 상한의 2배 미만인 17-OHP의 레벨 및 A4의 기준 범위의 상한의 2배 미만인 A4의 레벨을 갖는 것인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상이 A4의 기준 범위의 상한의 2배 미만인 A4의 레벨 및 ACTH의 기준 범위의 상한의 2배 미만인 ACTH의 레벨을 갖는 것인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상이 17-OHP의 기준 범위의 상한의 1.75배 미만인 17-OHP의 레벨 및 ACTH의 기준 범위의 상한의 1.75배 미만인 ACTH의 레벨을 갖는 것인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상이 17-OHP의 기준 범위의 상한의 1.75배 미만인 17-OHP의 레벨 및 A4의 기준 범위의 상한의 1.75배 미만인 A4의 레벨을 갖는 것인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상이 A4의 기준 범위의 상한의 1.75배 미만인 A4의 레벨 및 ACTH의 기준 범위의 상한의 1.75배 미만인 ACTH의 레벨을 갖는 것인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상이 17-OHP의 기준 범위의 상한의 1.5배 미만인 17-OHP의 레벨 및 ACTH의 기준 범위의 상한의 1.5배 미만인 ACTH의 레벨을 갖는 것인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상이 17-OHP의 기준 범위의 상한의 1.5배 미만인 17-OHP의 레벨 및 A4의 기준 범위의 상한의 1.5배 미만인 A4의 레벨을 갖는 것인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상이 A4의 기준 범위의 상한의 1.5배 미만인 A4의 레벨 및 ACTH의 기준 범위의 상한의 1.5배 미만인 ACTH의 레벨을 갖는 것인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상이 17-OHP의 기준 범위의 상한의 1.25배 미만인 17-OHP의 레벨 및 ACTH의 기준 범위의 상한의 1.25배 미만인 ACTH의 레벨을 갖는 것인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상이 17-OHP의 기준 범위의 상한의 1.25배 미만인 17-OHP의 레벨 및 A4의 기준 범위의 상한의 1.25배 미만인 A4의 레벨을 갖는 것인 방법.

청구항 15

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상이 A4의 기준 범위의 상한의 1.25배 미만인 A4의 레벨 및 ACTH의 기준 범위의 상한의 1.25배 미만인 ACTH의 레벨을 갖는 것인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상이 17-OHP의 기준 범위의 상한의 1배 미만인 17-OHP의 레벨 및 ACTH의 기준 범위의 상한의 1배 미만인 ACTH의 레벨을 갖는 것인 방법.

청구항 17

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상이 17-OHP의 기준 범위의 상한의 1배 미만인 17-OHP의 레벨 및 A4의 기준 범위의 상한의 1배 미만인 A4의 레벨을 갖는 것인 방법.

청구항 18

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상이 A4의 기준 범위의 상한의 1배 미만인 A4의 레벨 및 ACTH의 기준 범위의 상한의 1배 미만인 ACTH의 레벨을 갖는 것인 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 상기 용량을 5 mg 증분으로 감소시키는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 20

스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 코르티코트로핀 방출 인자 유형 1(CRF₁) 길항제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상에게 투여하는 것을 포함하는 선천성 부신 증식증(CAH)의 치료 방법으로서, 상기 대상이 적어도 하나의 스테로이드 호르몬 레벨의 기준 범위의 상한을 초과하는 적어도 하나의 스테로이드 호르몬의 레벨을 갖는 경우, 상기 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용량은 상기 CRF₁ 길항제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 수여받지 않은 CAH 환자에게 투여된 상기 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용량과 비교하여 감소되지 않은 것은 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 대상이 상기 적어도 하나의 스테로이드 호르몬 레벨의 기준 범위의 상한의 2배 초과인 상기 적어도 하나의 스테로이드 호르몬 레벨을 갖는 것인 방법.

청구항 22

제20항에 있어서, 상기 대상이 상기 적어도 하나의 스테로이드 호르몬 레벨의 기준 범위의 상한의 1.75배 초과인 상기 적어도 하나의 스테로이드 호르몬 레벨을 갖는 것인 방법.

청구항 23

제20항에 있어서, 상기 대상이 상기 적어도 하나의 스테로이드 호르몬 레벨의 기준 범위의 상한의 1.5배 초과인 상기 적어도 하나의 스테로이드 호르몬 레벨을 갖는 것인 방법.

청구항 24

제20항에 있어서, 상기 대상이 상기 적어도 하나의 스테로이드 호르몬 레벨의 기준 범위의 상한의 1.25배 초과인 상기 적어도 하나의 스테로이드 호르몬 레벨을 갖는 것인 방법.

청구항 25

제20항에 있어서, 상기 스테로이드 호르몬이 부신피질자극 호르몬(ACTH), 안드로스텐디온(A4), 17-히드록시프로게스테론(17-OHP), 테옥시코르티코스테론, 11-테옥시코르티솔, 코르티솔, 코르티코스테론, 알도스테론, 프레그네놀론, 17 α -히드록시 프레그네놀론, 프로게스테론, 데히드로에피안드로스테론, 안드로스텐디올, 테스토스테론, 디히드로테스토스테론, 에스트론, 에스트라디올, 및 에스트리올로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 26

제20항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 2종의 스테로이드 호르몬의 상기 레벨이 각각 상기 2종의 스테로이드 호르몬의 상기 기준 범위의 상기 상한의 2배 미만인 경우 상기 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 상기 용량을 유지하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 27

제20항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 2종의 스테로이드 호르몬의 상기 레벨이 각각 상기 2종의 스테로이드 호르몬의 상기 기준 범위의 상기 상한의 2배 미만인 경우 상기 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 상기 용량을 5 mg 증분으로 감소시키는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 적어도 2종의 스테로이드 호르몬이 17-OHP 및 ACTH를 포함하는 것인 방법.

청구항 29

제27항에 있어서, 상기 적어도 2종의 스테로이드 호르몬이 17-OHP 및 A4를 포함하는 것인 방법.

청구항 30

제27항에 있어서, 상기 적어도 2종의 스테로이드 호르몬이 A4 및 ACTH를 포함하는 것인 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상의 ACTH 또는 A4 레벨의 상기 기준 범위가 연령, 성별, 폐경 상태, 실험실 환경, 하루 중 시간 및 이의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 인자에 의해 제어되는 것인 방법.

청구항 32

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ACTH 또는 A4의 레벨이 상기 대상의 ACTH 또는 A4 레벨의 상

기 정상 범위의 상기 상한의 2배, 1.5배, 1.25배, 또는 1배인 방법.

청구항 33

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 상기 양이 약 10 mg 내지 약 80 mg 범위의 히드로코르티손 등가량을 포함하고, 상기 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 매일 투여되는 것인 방법.

청구항 34

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CRF₁ 길항제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 상기 양이 약 10 mg 내지 약 200 mg의 범위를 포함하고, 상기 CRF₁ 길항제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 매일 투여되는 것인 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상이 약 4주 내지 약 36주의 기간 동안 치료되는 것인 방법.

청구항 36

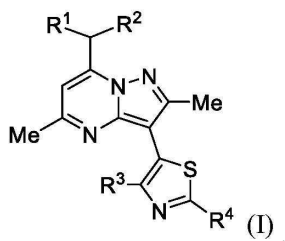
제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상이 약 4주 내지 약 36주의 기간 동안 치료된 후, 상기 대상이 CAH를 치료하는 상이한 방법이 실시되어야 하는지를 결정하기 위해 재평가 되는 것인 방법.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CRF₁ 길항제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 안타라민 히드로클로라이드(Antalarmin hydrochloride), 화이자 CP 154526, CP 376395 히드로클로라이드, NBI 27914 히드로클로라이드, NBI 35965 히드로클로라이드, NGD 98-2 히드로클로라이드, 펙사세르폰트(Pexacerfont), R 121919 히드로클로라이드, SN003으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CRF₁ 길항제가 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 방법:

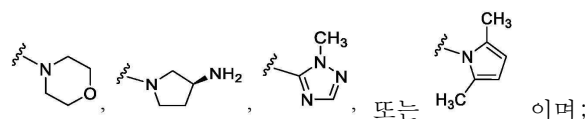


식 중:

R¹ 및 R²는 독립적으로 에틸 또는 *n*-프로필이며;

R³은 수소, Cl, Br, 메틸, 트리플루오로메틸, 또는 메톡시이고;

R⁴는 수소, Br, R^aR^bN-, 메톡시메틸, *n*-부틸, 아세트아미도, 피리딘-4-일, 모르폴린-4-일,



R^a 및 R^b는 독립적으로 수소, C₁-C₃ 알킬, H₂NCH₂CH₂-, (CH₃)₃COC(O)NHCH₂CH₂-, 또는 CH₃CH₂CH₂NHCH₂CH₂-이다.

청구항 39

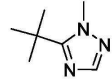
제38항에 있어서, R³이 Cl, Br, 메틸 또는 트리플루오로메틸인 방법.

청구항 40

제38항 또는 제39항에 있어서, R³이 Cl, Br 또는 메틸인 방법.

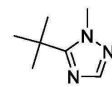
청구항 41

제38항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 Br, R^aR^bN-, 피리딘-4-일, 모르폴린-4-일, 또는 인 방법.



청구항 42

제38항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 모르폴린-4-일 또는



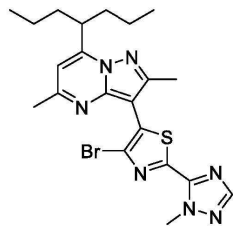
인 방법.

청구항 43

제38항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 수소, Br, R^aR^bN-이고, R^a 및 R^b가 독립적으로 C₁-C₃ 알킬인 방법.

청구항 44

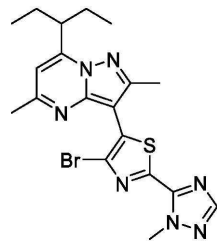
제38항에 있어서, 화합물이



, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 방법.

청구항 45

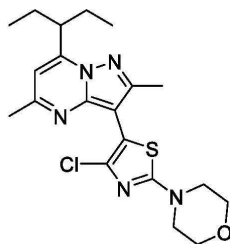
제38항에 있어서, 화합물이



, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 방법.

청구항 46

제38항에 있어서, 화합물이



, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 방법.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, CRF₁ 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이 대상에게 약 50 mg 내지 약 200 mg 총 1일 용량의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 48

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, CRF₁ 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이 대상에게 약 200 mg 총 1일 용량의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 49

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, CRF₁ 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이 대상에게 약 150 mg 총 1일 용량의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 50

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, CRF₁ 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이 대상에게 약 100 mg 총 1일 용량의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 51

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, CRF₁ 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이 대상에게 약 75 mg 총 1일 용량의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 52

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, CRF₁ 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이 대상에게 약 50 mg 총 1일 용량의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 53

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, CRF₁ 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이 대상에게 약 25 mg 총 1일 용량의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 54

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, CRF₁ 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이 마이크로입자의 형태인 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 마이크로입자의 평균 크기가 약 1 μm 내지 약 20 μm인 방법.

청구항 56

제54항에 있어서, 마이크로입자의 평균 크기가 약 5 μm 내지 약 15 μm인 방법.

청구항 57

제54항에 있어서, 마이크로입자의 평균 크기가 약 10 μm 미만인 방법.

청구항 58

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, CRF₁ 길항제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 약제학적 조성물로서 투여되는 것인 방법.

청구항 59

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 약제학적 조성물로서 투여되는 것인 방법.

청구항 60

제58항 또는 제59항에 있어서, 약제학적 조성물이 캡슐 또는 정제의 형태인 방법.

청구항 61

제60항에 있어서, 캡슐이 경질 젤라틴 캡슐인 방법.

청구항 62

제60항에 있어서, 캡슐이 연질 젤라틴 캡슐인 방법.

청구항 63

제60항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 캡슐이 천연 젤라틴, 합성 젤라틴, 펙틴, 카제인, 콜라겐, 단백질, 변성 전분, 폴리비닐피롤리돈, 아크릴 중합체, 셀룰로오스 유도체, 및 이의 임의의 조합으로 구성된 균으로부터 선택된 물질을 사용하여 형성된 것인 방법.

청구항 64

제58항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물에 추가적인 부형제가 없는 것인 방법.

청구항 65

제58항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물이 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 더 포함하는 것인 방법.

청구항 66

제60항에 있어서, 약제학적 조성물이 정제 형태인 방법.

청구항 67

제66항에 있어서, 약제학적 조성물이 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 더 포함하는 것인 방법.

청구항 68

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 글루코코르티코이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 방법.

청구항 69

제68항에 있어서, 글루코코르티코이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 프레드니손, 코르티손, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 메틸프레드니솔론, 베타메타손, 텍사메타손, 히드로코르티손 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 방법.

청구항 70

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상에서 스테로이드 호르몬의 레벨이 대상의 생물학적 샘플로부터 결정되는 것인 방법.

청구항 71

제70항에 있어서, 생물학적 샘플이 혈액, 혈액 분획, 혈장, 혈청 및 타액의 균으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 72

제70항에 있어서, 생물학적 샘플이 비침습적으로 획득되는 것인 방법.

청구항 73

제1항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상이 아침에 시험되는 것인 방법.

청구항 74

제1항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상이 A4 및 ACTH의 아침 레벨을 결정하기 위해 시험되는 것인 방법.

청구항 75

제1항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 대상이 소아 환자인 방법.

청구항 76

제1항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 대상이 약 0세 내지 약 18세인 방법.

청구항 77

제1항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 대상이 성인 환자인 방법.

청구항 78

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 스테로이드 및 CRF₁ 길항제가 동시에 투여되는 것인 방법.

청구항 79

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 스테로이드 및 CRF₁ 길항제가 하나의 약제학적 조성물로 투여되는 것인 방법.

청구항 80

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 스테로이드 및 CRF₁ 길항제가 별개의 약제학적 조성물로 동시에 투여되는 것인 방법.

청구항 81

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 스테로이드 및 CRF₁ 길항제가 순차적으로 투여되는 것인 방법.

청구항 82

제81항에 있어서, 스테로이드 및 CRF₁ 길항제가 24시간 이내에 순차적으로 투여되는 것인 방법.

청구항 83

제81항에 있어서, 스테로이드 및 CRF₁ 길항제가 8시간 이내에 순차적으로 투여되는 것인 방법.

청구항 84

제81항에 있어서, 스테로이드 및 CRF₁ 길항제가 2시간 이내에 순차적으로 투여되는 것인 방법.

청구항 85

제81항에 있어서, 스테로이드 및 CRF₁ 길항제가 10분 이내에 순차적으로 투여되는 것인 방법.

청구항 86

제1항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, CAH가 전형적 CAH인 방법.

청구항 87

제1항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, CAH가 비전형적 CAH인 방법.

청구항 88

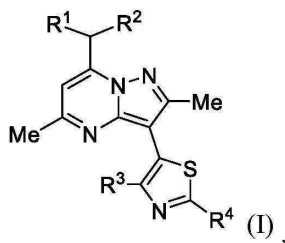
스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 코르티코트로핀 방출 인자 유형 1(CRF₁) 길항제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물로서, 상기 CRF₁ 길항제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 안타라민 히드로클로라이드, 화이자 CP 154526, CP 376395 히드로클로라이드, NBI 27914 히드로클로라이드, NBI 35965 히드로클로라이드, NGD 98-2 히드로클로라이드, 펙사세르폰트, R 121919 히드로클로라이드, SN003으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 89

제88항에 있어서, 상기 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 외인성 글루코코르티코이드(GC) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 조성물.

청구항 90

제88항 또는 제89항에 있어서, 상기 CRF₁ 길항제가 하기 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 조성물:

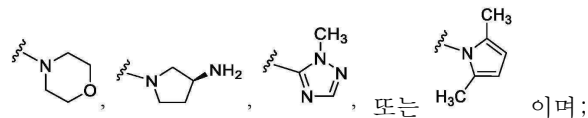


식 중:

R¹ 및 R²는 독립적으로 에틸 또는 *n*-프로필이며;

R³은 수소, Cl, Br, 메틸, 트리플루오로메틸, 또는 메톡시이고;

R⁴는 수소, Br, R^aR^bN-, 메톡시메틸, *n*-부틸, 아세트아미도, 피리딘-4-일, 모르폴린-4-일,



R^a 및 R^b는 독립적으로 수소, C₁-C₃ 알킬, H₂NCH₂CH₂-, (CH₃)₃COC(O)NHCH₂CH₂-, 또는 CH₃CH₂CH₂NHCH₂CH₂-이다.

청구항 91

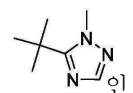
제90항에 있어서, R³이 Cl, Br, 메틸, 또는 트리플루오로메틸인 조성물.

청구항 92

제90항 또는 제91항에 있어서, R³이 Cl, Br, 또는 메틸인 조성물.

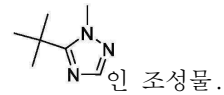
청구항 93

제90항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 Br, R^aR^bN-, 피리딘-4-일, 모르폴린-4-일, 또는 조성물.



청구항 94

제90항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 모르폴린-4-일 또는

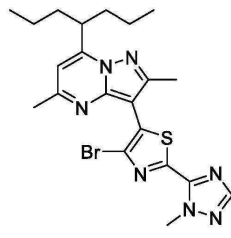


인 조성물.

청구항 95

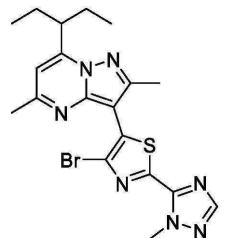
제90항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 수소, Br, R^aR^bN-이고 R^a 및 R^b는 독립적으로 C₁-C₃알킬인 조성물.

청구항 96



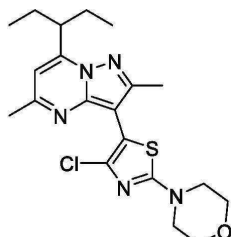
제90항에 있어서, 화합물이 , 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 조성물.

청구항 97



제90항에 있어서, 화합물이 , 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 조성물.

청구항 98



제90항에 있어서, 화합물이 , 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 조성물.

청구항 99

제90항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, CRF₁ 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이 대상에게 약 50 mg 내지 약 200 mg 총 1일 용량의 용량으로 투여되는 것인 조성물.

청구항 100

제90항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, CRF₁ 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이 대상에게 약 200 mg 총 1일 용량의 용량으로 투여되는 것인 조성물.

청구항 101

제90항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, CRF₁ 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이 대상에게 약 150 mg 총 1일 용량의 용량으로 투여되는 것인 조성물.

청구항 102

제90항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, CRF₁ 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이 대상에게 약 100 mg 총 1일 용량의 용량으로 투여되는 것인 조성물.

청구항 103

제90항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, CRF₁ 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이 대상에게 약 75 mg 총 1일 용량의 용량으로 투여되는 것인 조성물.

청구항 104

제90항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, CRF₁ 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이 대상에게 약 50 mg 총 1일 용량의 용량으로 투여되는 것인 조성물.

청구항 105

제90항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, CRF₁ 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이 대상에게 약 25 mg 총 1일 용량의 용량으로 투여되는 것인 조성물.

발명의 설명

배경 기술

[0001]

교차 참조

[0002]

본 출원은 2019년 7월 19일자로 출원된 미국 가 특허출원 제62/876,176호, 및 2020년 7월 2일자로 출원된 미국 가 특허출원 제63/047,822호에 대한 우선권을 주장하며, 이들 각각은 참조로 본원에 전체적으로 통합된다.

[0003]

배경 기술

[0004]

선천성 부신 증식증(CAH: congenital adrenal hyperplasia)은 특정 호르몬의 생산에 필요한 효소 중 하나의 결핍을 특징으로 하는 희귀 유전성 상염색체 열성 장애의 군이다. CAH는 각 신장의 상단에 위치한 부신에 영향을 준다. 일반적으로, 부신은 세 가지 상이한 호르몬을 생산하는 역할을 한다: 1) 스트레스, 질병 또는 부상에 대한 신체의 반응을 측정하는 글루코코르티코이드; 2) 염분 및 물 레벨을 조절하는 미네랄로코르티코이드; 및 3) 남성 호르몬인 안드로겐. 효소 결핍은 신체가 이러한 호르몬 중 하나 이상을 생산하지 못하게 할 수 있으며, 이는 차례로 손실을 보상하기 위해 또 다른 유형의 호르몬 전구체가 과잉생산되는 결과를 초래할 수 있다.

발명의 내용

[0005]

요약

[0006]

선천성 부신 증식증(CAH) 환자는 정상적인 삶을 영위하기 위해 적절한 관리 및 치료가 필요하다. 따라서, CAH를 치료하는 새로운 방법이 필요하다. 본 개시는 CAH의 치료에 있어서의 신규 화합물, 염, 조성물 및 이의 용도를 제공한다.

[0007]

한 양상에서, 본 개시는 선천성 부신 증식증(CAH)의 치료 방법을 제공한다. 그 방법은 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 코르티코트로핀 방출 인자 유형 1(CRF₁) 길항제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 대상이 적어도 하나의 스테로이드 호르몬 레벨의 기준 범위의 상한의 2배 미만인 적어도 하나의 스테로이드 호르몬의 레벨을 갖는 경우, 상기 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용량은 상기 CRF₁ 길항제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 수여받지 않은 CAH 환자에게 투여된 상기 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용량과 비교하여 감소된다.

[0008]

일부 실시양태에서, 대상은 제2 및 상이한 스테로이드 호르몬 레벨의 기준 범위의 상한의 2배 미만인 제2 및 상이한 스테로이드 호르몬 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 호르몬은 부신피질자극 호르몬(ACTH), 안드로스텐디온(A4), 17-히드록시프로게스테론(17-OHP), 데옥시코르티코스테론, 11-데옥시코르티솔, 코르티솔,

코르티코스테론, 알도스테론, 프레그네놀론, 17 α -히드록시 프레그네놀론, 프로게스테론, 데히드로에피안드로스테론, 안드로스텐디올, 테스토스테론, 디히드로테스토스테론, 에스트론, 에스트라디올, 및 에스트리올로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0009] 일부 실시양태에서, 대상은 17-OHP의 기준 범위의 상한의 2배 미만인 17-OHP의 레벨 및 ACTH의 기준 범위의 상한의 2배 미만인 ACTH 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 17-OHP의 기준 범위의 상한의 2배 미만인 17-OHP의 레벨 및 A4의 기준 범위의 상한의 2배 미만인 A4의 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 A4의 기준 범위의 상한의 2배 미만인 A4의 레벨 및 ACTH의 기준 범위의 상한의 2배 미만인 ACTH의 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 17-OHP의 기준 범위의 상한의 1.75배 미만인 17-OHP의 레벨 및 ACTH의 기준 범위의 상한의 1.75배 미만인 ACTH의 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 17-OHP의 기준 범위의 상한의 1.75배 미만인 17-OHP의 레벨 및 A4의 기준 범위의 상한의 1.75배 미만인 A4의 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 A4의 기준 범위의 상한의 1.75배 미만인 A4의 레벨 및 ACTH의 기준 범위의 상한의 1.75배 미만인 ACTH의 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 17-OHP의 기준 범위의 상한의 1.5배 미만인 17-OHP의 레벨 및 ACTH의 기준 범위의 상한의 1.5배 미만인 ACTH의 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 17-OHP의 기준 범위의 상한의 1.5배 미만인 17-OHP의 레벨 및 A4의 기준 범위의 상한의 1.5배 미만인 A4의 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 A4의 기준 범위의 상한의 1.5배 미만인 A4의 레벨 및 ACTH의 기준 범위의 상한의 1.5배 미만인 ACTH의 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 17-OHP의 기준 범위의 상한의 1.25배 미만인 17-OHP의 레벨 및 ACTH의 기준 범위의 상한의 1.25배 미만인 ACTH의 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 17-OHP의 기준 범위의 상한의 1.25배 미만인 17-OHP의 레벨 및 A4의 기준 범위의 상한의 1.25배 미만인 A4의 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 A4의 기준 범위의 상한의 1.25배 미만인 A4의 레벨 및 ACTH의 기준 범위의 상한의 1.25배 미만인 ACTH의 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 17-OHP의 기준 범위의 상한의 1배 미만인 17-OHP의 레벨 및 ACTH의 기준 범위의 상한의 1배 미만인 ACTH의 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 17-OHP의 기준 범위의 상한의 1배 미만인 17-OHP의 레벨 및 A4의 기준 범위의 상한의 1배 미만인 A4의 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 A4의 기준 범위의 상한의 1배 미만인 A4의 레벨 및 ACTH의 기준 범위의 상한의 1배 미만인 ACTH의 레벨을 갖는다.

[0010] 일부 실시양태에서, 방법은 상기 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 상기 용량을 5 mg 증분으로 감소시키는 것을 포함한다.

[0011] 또 다른 양상에서, 본 개시는 선천성 부신 증식증(CAH)의 치료 방법을 제공한다. 그 방법은 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 코르티코트로핀 방출 인자 유형 1(CRF1) 길항제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 대상이 적어도 하나의 스테로이드 호르몬 레벨의 기준 범위의 상한을 초과하는 적어도 하나의 스테로이드 호르몬 레벨을 갖는 경우, 상기 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용량은 상기 CRF1 길항제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 수여받지 않은 CAH 환자에게 투여된 상기 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용량과 비교하여 감소되지 않는다.

[0012] 일부 실시양태에서, 대상은 상기 적어도 하나의 스테로이드 호르몬 레벨의 기준 범위의 상한의 2배 초과인 상기 적어도 하나의 스테로이드 호르몬 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 상기 적어도 하나의 스테로이드 호르몬 레벨의 기준 범위의 상한의 1.75배 초과인 상기 적어도 하나의 스테로이드 호르몬 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 상기 적어도 하나의 스테로이드 호르몬 레벨의 기준 범위의 상한의 1.5배 초과인 상기 적어도 하나의 스테로이드 호르몬 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 상기 적어도 하나의 스테로이드 호르몬 레벨의 기준 범위의 상한의 1.25배 초과인 상기 적어도 하나의 스테로이드 호르몬 레벨을 갖는다.

[0013] 일부 실시양태에서, 스테로이드 호르몬은 부신피질자극 호르몬(ACTH), 안드로스텐디온(A4), 17-히드록시프로게스테론(17-OHP), 테옥시코르티코스테론, 11-테옥시코르티솔, 코르티솔, 코르티코스테론, 알도스테론, 프레그네놀론, 17 α -히드록시 프레그네놀론, 프로게스테론, 데히드로에피안드로스테론, 안드로스텐디올, 테스토스테론, 디히드로테스토스테론, 에스트론, 에스트라디올, 및 에스트리올로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0014] 일부 실시양태에서, 방법은 적어도 2종의 스테로이드 호르몬의 상기 레벨이 각각 상기 2종의 스테로이드 호르몬의 상기 기준 범위의 상기 상한의 2배 미만이 될 때까지 상기 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 상기 용량을 유지하는 것을 더 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 적어도 2종의 스테로이드 호르몬의 상기 레벨이 각각 상기 2종의 스테로이드 호르몬의 상기 기준 범위의 상기 상한의 2배 미만인 경우 상기 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 상기 용량을 5 mg 증분으로 감소시키는 것을 더 포함한다.

[0015] 일부 실시양태에서, 적어도 2종의 스테로이드 호르몬은 17-OHP 및 ACTH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 2종의 스테로이드 호르몬은 17-OHP 및 A4를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 2종의 스테로이드 호르몬은 A4 및 ACTH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 대상의 ACTH 또는 A4 레벨의 기준 범위는 연령, 성별, 폐경 상태, 실험실 환경, 하루 중 시간 및 이의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 인자에 의해 제어된다.

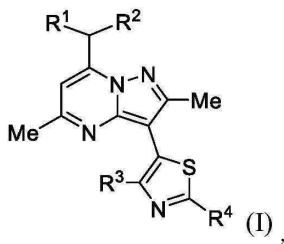
[0016] 일부 실시양태에서, ACTH 또는 A4의 레벨은 상기 대상의 ACTH 또는 A4 레벨의 상기 정상 범위의 상기 상한의 2배, 1.5배, 1.25배, 또는 1배이다. 일부 실시양태에서, 상기 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 양이 약 10 mg 내지 약 80 mg 범위의 히드로코르티손 등가량을 포함하며, 여기서 상기 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 매일 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 CRF₁ 길항제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 양은 약 10 mg 내지 약 200 mg의 범위를 포함하고, 여기서 상기 CRF₁ 길항제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 매일 투여된다.

[0017] 일부 실시양태에서, 대상은 약 4주 내지 약 36주의 기간 동안 치료된다.

[0018] 일부 실시양태에서, 대상은 약 4주 내지 약 36주의 기간 동안 치료되고, 상기 대상은 CAH를 치료하는 상이한 방법이 투여되어야 하는지를 결정하기 위해 재평가된다.

[0019] 일부 실시양태에서, CRF₁ 길항제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 안타라민 히드로클로라이드 (Antalarmin hydrochloride), 화이자 CP 154526, CP 376395 히드로클로라이드, NBI 27914 히드로클로라이드, NBI 35965 히드로클로라이드, NGD 98-2 히드로클로라이드, 펙사세르폰트(Pexacerfont), R 121919 히드로클로라이드, SN003으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0020] 일부 실시양태에서, CRF₁ 길항제는 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0021]

식 중:

[0022]

[0023] R¹ 및 R²는 독립적으로 에틸 또는 *n*-프로필이며;

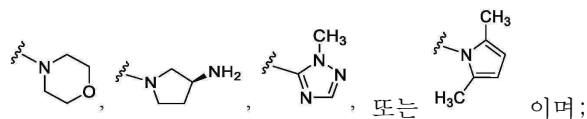
[0024]

[0025] R³은 수소, Cl, Br, 메틸, 트리플루오로메틸, 또는 메톡시이고;

[0026]

[0027] R⁴는 수소, Br, R^aR^bN-, 메톡시메틸, *n*-부틸, 아세트아미도, 피리딘-4-일, 모르폴린-4-일,

[0028]



[0029] R^a 및 R^b는 독립적으로 수소, C₁-C₃ 알킬, H₂NCH₂CH₂-, (CH₃)₃COC(O)NHCH₂CH₂-, 또는 CH₃CH₂CH₂NHCH₂CH₂-이다.

[0030]

[0031] 일부 실시양태에서, R³은 Cl, Br, 메틸, 또는 트리플루오로메틸이다.

[0032]

[0033] R³이 Cl, Br, 또는 메틸인 청구항 38 또는 청구항 39의 방법.

[0034]

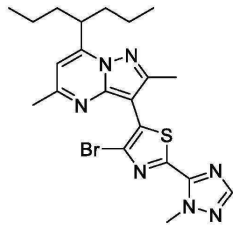
[0035] 일부 실시양태에서, R⁴는 Br, R^aR^bN-, 피리딘-4-일, 모르폴린-4-일, 또는 이다.

[0036]

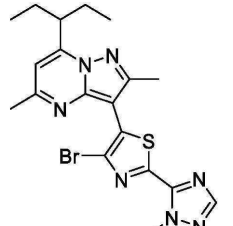
[0037] 일부 실시양태에서, R⁴는 모르폴린-4-일 또는 이다.

[0038]

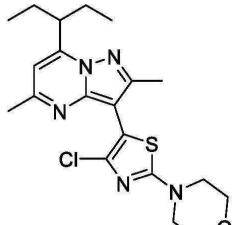
[0031] 일부 실시양태에서, R^a는 수소, Br, R^aR^bN-이고 R^a 및 R^b는 독립적으로 C₁-C₃ 알킬이다.



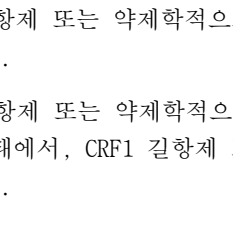
[0032] 일부 실시양태에서 화합물은 , 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.



[0033] 일부 실시양태에서 화합물은 , 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.



[0034] 일부 실시양태에서 화합물은 , 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.



[0035] 일부 실시양태에서, CRF1 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 대상에게 약 50 mg 내지 약 200 mg 총 1일 용량의 용량으로 투여된다.

[0036] 일부 실시양태에서, CRF1 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 대상에게 약 200 mg 총 1일 용량의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, CRF1 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 대상에게 약 150 mg 총 1일 용량의 용량으로 투여된다.

[0037] 일부 실시양태에서, CRF1 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 대상에게 약 100 mg 총 1일 용량의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, CRF1 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 대상에게 약 50 mg 총 1일 용량의 용량으로 투여된다.

[0038] 일부 실시양태에서, CRF1 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 마이크로입자의 형태이다. 일부 실시양태에서, 마이크로입자의 평균 크기는 약 1 μm 내지 약 20 μm이다. 일부 실시양태에서, 마이크로입자의 평균 크기는 약 1 μm 내지 약 20 μm이다. 일부 실시양태에서, 마이크로입자의 평균 크기는 약 5 μm 내지 약 15 μm이다. 일부 실시양태에서, 마이크로입자의 평균 크기는 약 10 μm 미만이다.

[0039] 일부 실시양태에서, CRF1 길항제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약제학적 조성물로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약제학적 조성물로서 투여된다.

[0040] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 캡슐 또는 정제의 형태이다. 일부 실시양태에서, 캡슐은 경질 젤라틴 캡슐이다. 일부 실시양태에서, 캡슐은 연질 젤라틴 캡슐이다. 일부 실시양태에서, 캡슐은 천연 젤라틴, 합성 젤라틴, 펙틴, 카제인, 콜라겐, 단백질, 변성 전분, 폴리비닐피롤리돈, 아크릴 중합체, 셀룰로오스 유도체, 및 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 물질을 사용하여 형성된다.

[0041] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물에는 추가적인 부형제가 없다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 더 포함한다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 정제 형태이다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 더 포함한다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 글루코코르티코이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시양태에서, 글루코코르티코이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 프레드니손, 코르티손, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 메틸프레드니솔론, 베타메타손, 텍사메타손,

히드로코르티손 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시양태에서, 대상에서 스테로이드 호르몬의 레벨은 대상의 생물학적 샘플로부터 결정된다. 일부 실시양태에서, 생물학적 샘플은 혈액, 혈액 분획, 혈장, 혈청 및 타액의 균으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 생물학적 샘플은 비침습적으로 얻어진다.

[0042] 일부 실시양태에서, 대상은 아침에 시험된다. 일부 실시양태에서, 대상은 A4 및 ACTH의 아침 레벨을 결정하기 위해 시험된다. 일부 실시양태에서, 대상은 소아 환자이다. 일부 실시양태에서, 대상은 대략 신생아 내지 약 18 세이다.

[0043] 일부 실시양태에서, 대상은 성인 환자이다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 및 CRF1 길항제는 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 및 CRF1 길항제는 하나의 약제학적 조성물로 투여된다.

[0044] 일부 실시양태에서, 스테로이드 및 CRF1 길항제는 별개의 약제학적 조성물로 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 및 CRF1 길항제는 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 및 CRF1 길항제는 24시간 이내에 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 및 CRF1 길항제는 8시간 이내에 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 및 CRF1 길항제는 2시간 이내에 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 및 CRF1 길항제는 10분 이내에 순차적으로 투여된다.

[0045] 일부 실시양태에서, CAH는 전형적 CAH이다. 일부 실시양태에서, CAH는 비전형적 CAH이다.

[0046] 또 다른 양상에서, 본 개시는 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 코르티코트로핀 방출 인자 유형 1(CRF₁) 길항제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 상기 CRF₁ 길항제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 안타라민 히드로클로라이드, 화이자 CP 154526, CP 376395 히드로클로라이드, NBI 27914 히드로클로라이드, NBI 35965 히드로클로라이드, NGD 98-2 히드로클로라이드, 펙사 세르폰트, R 121919 히드로클로라이드, SN003으로 구성된 균으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 외인성 글루코코르티코이드(GC) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0047] 본 개시의 추가적인 양상 및 이점은, 본 개시의 예시적인 실시양태만을 나타내고 설명하는, 하기의 상세한 설명으로부터 당업자에게 용이하게 명백해질 것이다. 인식될 수 있는 바와 같이, 본 개시는 기타 및 상이한 실시양태가 가능하고, 그의 몇몇 세부사항은 모두 본 개시로부터 벗어남이 없이 다양한 명백한 측면에서 수정될 수 있다. 따라서, 도면 및 설명은 본질적으로 예시적인 것으로 간주되어야 하며, 제한적인 것으로 간주되어서는 안된다.

[0048] **참조에 의한 통합**

[0049] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 참고로 포함되는 것으로 구체적으로 개별적으로 제시된 것과 동일한 정도로, 참고로 본원에 포함된다. 참조로 통합된 간행물 및 특허 또는 특허 출원이 본 명세서에 함유된 개시와 모순되는 범위 내에서, 명세서는 그러한 모순되는 자료를 대체 및/또는 우선하는 것으로 의도된다.

도면의 간단한 설명

[0050] 본 발명의 신규한 특징은 첨부된 청구항에서 구체적으로 제시된다. 본 발명의 특징 및 이점에 대한 더 나은 이해는 본 발명의 원리가 이용되는 예시적인 실시양태를 제시하는 하기의 상세한 설명, 및 첨부 도면(또한 "도면" 및 "도")을 참조하여 얻을 것이며, 그 중:

도 1은 하위군 당 혈청 17-OHP, ACTH 및 A4에 대한 정상 범위(ULN)/표적 배수의 기준선 상한을 나타내고;

도 2a 및 도 2b는 ACTH 호르몬 프로파일의 시간 매칭 변화를 도시하며;

도 3a 및 도 3b는 17-OHP 호르몬 프로파일의 시간 매칭 변화를 도시하고;

도 4a 및 도 4b는 ACTH 호르몬 프로파일의 시간 매칭 변화를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0051] **상세한 설명**

[0052] 본 발명의 다양한 실시양태가 본원에 나타내고 기술되었지만, 이러한 실시양태는 단지 예로서 제공된다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 많은 변형, 변경 및 대체가 본 발명을 벗어남이 없이 당업자에게 발생할 수 있다.

본원에 기술된 본 발명의 실시양태에 대한 다양한 대안이 이용될 수 있음을 이해하여야 한다.

[0053] **선천성 부신 증식증**

[0054] 선천성 부신 증식증(CAH)은 특정 호르몬의 생산에 필요한 효소 중 하나의 결핍을 특징으로 하는 희귀 유전성 상염색체 열성 장애의 군이다. CAH는 각 신장의 상단에 위치한 부신에 영향을 미친다. 일반적으로, 부신은 하기의 3종의 상이한 호르몬을 생산하는 역할을 한다: 1) 스트레스, 질병 또는 부상에 대한 신체의 반응을 측정하는 글루코코르티코이드; 2) 염분 및 물 레벨을 조절하는 미네랄로코르티코이드; 및 3) 남성 호르몬인 안드로겐. 효소 결핍은 신체가 이러한 호르몬 중 하나 이상을 생산하지 못하게 할 것이며, 이는 차례로 상실을 보상하기 위해 또 다른 유형의 호르몬 전구체가 과잉생산되는 결과를 초래할 것이다.

[0055] CAH의 가장 흔한 원인은 효소 21-히드록실라아제의 부재이다. 21-히드록실라아제를 담당하는 유전자의 상이한 돌연변이는 효소의 상이한 레벨을 초래하여 다양한 효과를 생성한다. 21-히드록실라아제 결핍으로 인한 CAH는 모든 CAH 사례의 95%를 차지하며 두 가지 하위 범주로 더 나뉜다: 염분 손실 형태 또는 단순 남성화 형태로 세분화될 수 있는 전형적 CAH 및 비전형적 CAH. 전형적 CAH는 훨씬 더 중증 형태이며 검출 및 치료하지 않으면 부신 발증 및 사망을 초래할 수 있다. 비전형적 CAH는 더 경미하고 증상을 나타내거나 나타내지 않을 수 있다. 21-히드록실라아제의 부재는 이들 개인이 호르몬 코르티솔, 글루코코르티코이드, 및 염분 손실 CAH의 경우, 알도스테론(미네랄로코르티코이드)을 만들 수 없게 하기 때문에, 과도한 스테로이드 전구체, 즉 17-히드록시프로게스테론(17-OHP)이 축적되고 안드로겐 경로를 차단하여 영아 소녀의 비정상적인 생식기 발달과 같은 다양한 증상을 야기하는 과도한 안드로겐 생성을 초래한다. 11-β-히드록실라아제 결핍증, 17α-히드록실라아제 결핍증, 3-β-히드록시스테로이드 데히드로게나아제 결핍증, 선천성 지질 부신 증식증(congenital lipid adrenal hyperplasia) 및 p450 옥시도리덕타아제 결핍증을 포함하여 훨씬 더 희귀한 형태의 CAH도 있으며, 이들은 모두 상이한 증상을 나타낸다. CAH 환자는 정상적인 삶을 영위하기 위해 적절한 관리 및 치료가 필요하다.

[0056] **코르티코트로핀 방출 인자**

[0057] 코르티코트로핀 방출 인자(CRF)는 뇌하수체 전엽으로부터의 프로오피오멜라노코르틴(POMC: proopiomelanocortin) 유래 펩티드 분비의 주요 생리학적 조절자인 41개의 아미노산 펩티드이다. 뇌하수체에서의 내분비 역할 외에도, CRF의 면역조직화학적 국소화는 호르몬이 중추신경계에 광범위한 시상하부 외(extrahypothalamic)의 분포를 가지며, 뇌에서 신경전달물질 또는 신경조절물질 역할과 일치하는 넓은 범위의 자율, 전기생리학적 및 행동 효과를 생성한다는 것을 입증하였다. CRF가 생리학적, 심리학적, 및 면역학적 스트레스 인자에 대한 면역계의 반응을 통합하는 데 중요한 역할을 한다는 증거도 있다.

[0058] CRF는 우울증 및 불안을 비롯한 정신 장애 및 신경계 질환뿐만 아니라 하기와 관련되어 있다: 알츠하이머병, 헌팅턴병(Huntington's disease), 진행성 핵상 마비(progressive supranuclear palsy), 근위축성 측삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis), 파킨슨병, 간질(epilepsy), 편두통, 알코올 및 물질 남용 및 관련 금단 증상, 비만, 대사 증후군, 선천성 부신 증식증(CAH), 쿠싱병(Cushing's 질환), 고혈압, 뇌졸중(stroke), 과민성 대장 증후군, 스트레스 유발성 위궤양, 월경전 증후군, 성기능 장애, 조숙 산통(premature labor), 염증성 장애, 알레르기, 다발성 경화증, 내장 통증(visceral pain), 수면 장애, 뇌하수체 종양 또는 이소성 뇌하수체 유래 종양(ectopic pituitary derived tumor), 만성 피로 증후군, 및 섬유근육통.

[0059] CRF 수용체 하위유형인 CRF1 및 CRF2가 확인되었고 뇌 내에서 불균일하게 분포되어 잠재적인 기능적 다양성을 시사한다. 예를 들어, 널리 분포된 뇌 CRF1 수용체는 환경적 스트레스 인자에 대한 노출을 수반하는 정서성에 강하게 연루되어 있다. 중요하게는, CRF2가 아니라 CRF1 수용체가 선택적인 불안 유사 행동을 매개하는 것으로 보인다.

[0060] CAH의 치료는 영아기의 진단에서부터 성인기까지 다양한 만성 약물을 사용하는 호르몬 및 스테로이드 레벨의 정상화를 기반으로 한다. 글루코코르티코이드는 CAH의 현재 표준 치료이며 내인성 코르티솔 결핍을 교정하고 증가된 안드로겐 생성을 추진하는 뇌하수체로부터의 상승된 ACTH 레벨을 감소시키기 위한 둘 모두에 사용된다. 코르티솔 대체가 충분한 에디슨병(부신 기능부전) 치료와는 달리, CAH 치료는 또한 ACTH 생성을 감소시켜 후속하는 안드로겐 과잉도 제어하여야 한다. 따라서 글루코코르티코이드 치료의 목표는 여성의 남성화 및 월경 장애를 예방하기 위한 ACTH 억제 및 코르티솔 대체를 포함한다. 미네랄로코르티코이드 대체는 염분 소실형 CAH 환자에서 규칙적인 혈압, 전해질 균형 및 체적 상태를 유지하기 위한 정상 혈장 레닌 활성을 달성하기 위해 필요하다.

[0061] 글루코코르티코이드 치료 요법은 정상적인 생리학을 지원해야 하고 또한 강한 스트레스 반응을 유발할 수 있는 사건(예컨대, 병발성 질병, 운동, 저혈압) 동안 충분한 코르티솔을 이용 가능하도록 보장해야 한다. 세심한 모

니터링이 치료 부족으로 인한 애디슨 증후군의 발병을 피하기 위해 또한 필요하다. 미네랄로코르티코이드를 사용한 과잉 치료는 고혈압이 야기될 수 있으며 한편 치료 부족은 저혈압, 염분 손실, 피로 및 글루코코르티코이드 요구량 증가를 야기할 수 있다. 치료 효능을 모니터링하기 위한 전형적인 실험실 시험은 17-OHP, 안드로스텐디온(A4), 테스토스테론, 레닌 활성 및 전해질의 혈장 농도 측정을 포함한다.

[0062] CAH가 있는 성인 환자는 비만, 고혈압, 밤새 수축기 혈압의 최저점 강하 부재, 및 인슐린 저항성을 포함하는 심혈관 질환에 대한 위험 인자의 증가된 유병률을 갖는다. 소아 및 성인 CAH 환자의 대규모 코호트(n=244) 연구에서 환자는 다양한 글루코코르티코이드 치료 요법을 처방받지만 여전히 종종 호르몬 제어가 불량하고 상술한 유해한 결과로 고통받는 것으로 입증되었다. CAH의 치료에는 글루코코르티코이드(일반적으로 어린이와 성인의 히드로코르티손)를 사용하여 코르티솔 결핍을 정상화하려는 노력이 포함된다. 일부 실시양태에서, 좁은 치료 지수를 갖는 더 오래 작용하고 더 강력한 제제 예컨대 성인에서 텍사메타손 또는 프레드니솔론/프레드니손, 및 필요한 경우 염분 소실에 대해 미네랄로코르티코이드(일반적으로 플루드로코르티손)에 대한 필요성이 있다. 그러나 과잉 안드로겐의 충분한 억제를 달성하기 위해 필요한 글루코코르티코이드 용량은 일반적으로 애디슨병 환자에서와 같이 코르티솔 대체를 위해 단독으로 사용되는 정상적인 생리학적 용량보다 일반적으로 훨씬 높다. 글루코코르티코이드에 대한 이러한 증가된 노출은 CAH 환자에서 증가된 심혈관 위험 인자, 글루코오스 불내성, 및 감소된 골 미네랄 밀도로 이어질 수 있다.

[0063] CRF는 뇌하수체 전엽으로부터 부신피질자극 호르몬("ACTH"), β -엔도르핀, 및 기타 프로오피오멜라노코르틴("POMC") 유래 펩티드의 기저 및 스트레스 유도 방출의 주요 생리학적 조절자로 여겨진다. CRF의 분비는 G 단백질 커플링된 수용체의 클래스 B 패밀리의 구성원인 CRF1 수용체에 대한 결합을 통해 뇌하수체 전엽의 코르티코트로프로부터 ACTH의 방출을 야기한다.

[0064] CRF1의 생리학적 중요성으로 인해, 중요한 CRF 수용체 결합 활성을 갖고 CRF1 수용체를 길항할 수 있는 생물학적 활성 소분자의 개발은 바람직한 목표로 남아 있으며, 불안, 우울증, 과민성 대장 증후군, 외상 후 스트레스 장애(post-traumatic stress disorder), 및 물질 남용의 치료를 위한 지속적인 연구 개발의 대상이 되어 오고 있다.

[0065] 시상하부 코르티코트로핀 방출 인자(CRF)의 제어 하에 뇌하수체 호르몬 ACTH는 콜레스테롤의 흡수를 자극하고 부신에서 스테로이드 생성을 개시하는 프레그네놀론의 합성을 추진한다. 부신 피질은 3개의 영역으로 구성되어 있으며, 이 영역은 서로 다른 부류의 호르몬을 생성하며 이중 많은 수가 이 경로를 통해 콜레스테롤을 동원하는 ACTH에 의해 추진된다. 돌연변이 또는 결실의 결과로서 이러한 효소의 결핍은 기질 농도의 증가를 야기한다. 21-히드록실라아제 유전자(CYP21A2)의 돌연변이 또는 결실로 인한 가장 일반적인 형태의 CAH에서, 강력한 안드로겐은 스테로이드 전구체인 프로게스테론 및 17-OHP의 축적으로 인해 부신에 의해 생성된다. 17-OHP의 혈장 레벨은 이 경우 정상 농도의 10-1000배에 도달할 수 있다. 이러한 증가는 여성의 남성화를 야기하는 안드로겐, 특히 안드로스텐디온(A4), 테스토스테론 및 디히드록시테스토스테론의 과잉 생산을 초래한다. 또한 CAH에서 21-히드록실라아제 결핍은 글루코코르티코이드 및 미네랄로코르티코이드, 특히 코르티솔 및 알도스테론의 불충분한 생합성을 야기한다. 코르티솔은 시상하부 CRF 분비 및 뇌하수체 ACTH 방출의 중요한 네거티브 피드백 조절자이다. 글루코코르티코이드 합성 및 방출의 부족은 시상하부 및 뇌하수체에 대한 억제를 제거하여 ACTH 레벨의 증가를 야기한다. 과도한 ACTH 자극은 속상대(zona fasciculata)와 망상대(zona reticularis)의 비대를 야기하여 부신 증식증을 초래한다.

[0066] **특정 정의**

[0067] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본원에 기재된 실시양태의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 특정 바람직한 방법, 디바이스 및 물질이 이제 기술된다.

[0068] 본원 및 첨부된 청구항에서 사용된 바의, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥에서 명백하게 달리 명시하지 않는 한 복수의 언급대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어 "부형제"에 대한 언급은 당업자에게 공지된 하나 이상의 부형제 및 이의 등가물 등에 대한 언급이다.

[0069] 용어 "약"은 값이 그 값을 결정하기 위해 이용되는 디바이스 또는 방법에 대한 10% 레벨의 오차를 포함함을 나타내기 위해 사용된다.

[0070] 청구항에서 용어 "또는"의 사용은 본 개시가 오로지 대안 및 "및/또는"을 지칭하는 정의를 뒷받침하지만, 대안만을 지칭하거나 대안이 상호 배타적인 것으로 명백하게 명시되지 않는 한 "및/또는"을 의미하기 위해

사용된다.

- [0071] "알킬"은 불포화를 함유하지 않고 바람직하게는 1 내지 5개의 탄소 원자(즉, C1-C5알킬)를 갖는 탄소 및 수소 원자만으로 구성된 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 사슬 라디칼을 의미한다. 일부 실시양태에서, 알킬은 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다(즉, C1-C4알킬). 일부 실시양태에서, 알킬은 1 내지 3개의 탄소 원자를 포함한다(즉, C1-C3알킬). 일부 실시양태에서, 알킬은 1 내지 2개의 탄소 원자를 포함한다(즉, C1-C2알킬). 일부 실시양태에서, 알킬은 1개의 탄소 원자(즉, C1알킬)를 포함한다. 특정 실시양태에서, 알킬기는 메틸, 에틸, 1-프로필(n-프로필), 1-메틸에틸(이소-프로필), 1-부틸(n-부틸), 1-메틸프로필(sec-부틸), 2-메틸프로필(이소부틸), 1,1-디메틸에틸(tert-부틸), 또는 1-펜틸(n-펜틸)로부터 선택된다. 알킬은 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 결합된다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 알킬기는 본원에 기재된 것과 같은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.
- [0072] 용어 "포함하다(comprise)", "갖다(have)" 및 "포함하다(include)"는 개방형 연결 동사이다. "포함하다(comprises)", "포함하는(comprising)", "갖다(has)", "갖는(having)", "포함하다(includes)" 및 "포함하는(including)"과 같은 이들 동사의 하나 이상의 모든 형태 또는 시제도 또한 개방형이다. 예를 들어, 하나 이상의 단계를 "포함하는" 또는 "갖는" 임의의 방법은 이들 하나 이상의 단계만을 갖는 것으로 제한되는 것이 아니며 다른 나열되지 않은 단계도 또한 포함하는 것이다.
- [0073] 치료 수단과 함께 사용될 때 "투여하는"은 직접 표적 조직 내에 또는 표적 조직상에 전신적으로 또는 국부적으로 치료제를 투여하거나, 또는 표적이 되는 조직에 긍정적으로 치료적인 영향을 주도록 환자에게 치료제를 투여하는 것을 의미한다. 약제학적 조성물을 "투여하는"은 주사, 국소 투여 및 경구 투여에 의해 또는 다른 방법 단독으로 또는 다른 공지 기술과 조합하여 달성될 수 있다.
- [0074] "약제학적으로 허용 가능한"은 담체, 희석제 또는 부형제가 조성물의 다른 성분과 상용성이어야 하고 이의 수용자에게 유해하지 않아야 함을 의미한다.
- [0075] 용어 "약제학적 조성물"은 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 CRF1 길항제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 같은 적어도 하나의 활성 성분을 포함하는 조성물을 의미하며, 이에 의해 조성물은 포유동물(예를 들어, 제한함이 없이 인간)에서 구체적이고 효과적인 결과에 대해 연구될 수 있다. 당업자는 활성 성분이 숙련가의 요구에 기초하여 원하는 효과적인 결과를 갖는지 여부를 결정하기 위한 적절한 기술을 이해하고 인식할 것이다.
- [0076] 용어 "초생리학적 양(supraphysiologic amount)"은 건강한 개인에서 발견되는 1일 글루코코르티코이드 요구량(생산율)을 초과하는 글루코코르티코이드 용량 레벨을 설명한다.
- [0077] 용어 "생리학적 양"은 건강한 개인에서 발견되는 1일 글루코코르티코이드 요구량(생산율)을 충족시키는 글루코코르티코이드 용량 레벨을 설명한다.
- [0078] 본원에 사용된 바의 용어 "히드로코르티손 등가량"은 다양한 글루코코르티코이드의 효능 및 작용 지속 시간이 다양할 수 있기 때문에 하나의 글루코코르티코이드를 또 다른 것으로 대체할 때 고려되어야 하는 변환 계산으로 당업자에 의해 이해된다. 따라서 용어 "히드로코르티손 등가량"은 글루코코르티코이드 효능 비교에 사용되는 표준이다.
- [0079] 본원에 사용된 바의 "치료적 유효량" 또는 "유효량"은 연구원, 수의사, 의사 또는 기타 임상가가 추구하는 하기 중 하나 이상을 포함하는 조직, 계, 동물, 개인 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적인 반응을 유도하는 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양을 의미한다: (1) 질환 예방; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애에 걸리기 쉬울 수 있지만 아직 질환의 병리 또는 동반 증상을 경험하거나 나타내지 않는 개인의 질환, 병태 또는 장애 예방, (2) 질환 억제; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 동반 증상을 경험하거나 나타내는 개인의 질환, 병태 또는 장애 억제(즉, 병리 및/또는 동반증상의 추가 전개 저지), 및 (3) 질환 개선; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 동반 증상을 경험하거나 나타내는 개인의 질환, 병태 또는 장애의 개선(즉, 병리 및/또는 동반 증상의 역전).
- [0080] 본원에 사용된 바의 용어 "치료하다", "치료된", "치료" 또는 "치료하는"은 일부 실시양태에서 치료적 처치 및 다른 실시양태에서 예방 또는 방지적 조치 둘 모두를 의미하며, 여기서 목적은 바람직하지 않은 생리학적 병태, 장애 또는 질환을 방지 또는 감속(경감)시키거나, 또는 유익하거나 원하는 임상 결과를 얻는 것이다. 본원에 기술된 목적을 위해, 유익하거나 원하는 임상 결과는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 증상의 완화; 병태, 장애 또는 질환의 정도 감소; 병태, 장애 또는 질환 상태의 안정화(즉, 악화되지 않음); 병태, 장애 또는 질환의 발

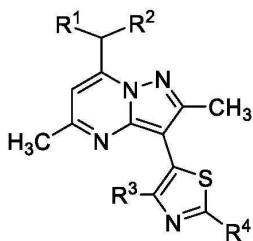
병 지연 또는 진행 감속; 병태, 장애 또는 질환 상태의 개선; 및 병태, 장애 또는 질환의 관해(부분적이든 전체적이든), 검출 가능 여부 불문, 또는 향상 또는 호전을 포함한다. 치료는 과도한 레벨의 부작용 없이 임상적으로 유의한 반응을 유도하는 것을 포함한다. 치료는 또한 치료를 받지 않는 경우 예상 생존과 비교하여 생존 연장을 포함한다. 치료의 예방적 이점은 병태의 예방, 병태의 진행 지연, 병태의 안정화, 또는 병태의 발생 가능성 감소를 포함한다. 본원에서 사용된 바의 "치료하다", "치료된", "치료" 또는 "치료하는"은 일부 실시양태에서 예방을 포함한다.

[0081] **화합물**

[0082] 본원에서 개시된 것은 CRF1 길항제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 예컨대 안타라민 히드로클로라이드, 화이자 CP 154526, CP 376395 히드로클로라이드, NBI 27914 히드로클로라이드, NBI 35965 히드로클로라이드, NGD 98-2 히드로클로라이드, 펙사세르폰트, R 121919 히드로클로라이드, SN003, 및 SSR125543이다.

[0083] 한 양상에서, CRF1 길항제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: N-부틸-N-에틸-2,5,6-트리메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 히드로클로라이드(안타라민 히드로클로라이드), N-부틸-N-에틸-2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 히드로클로라이드(화이자 CP154526), N-(1-에틸프로필)-3,6-디메틸-2-(2,4,6-트리메틸페녹시)-4-피리딘아민 히드로클로라이드(화이자 CP376395 히드로클로라이드), 5-클로로-N-(시클로프로필메틸)-2-메틸-N-프로필-N'-(2,4,6-트리클로로페닐)-4,6-피리미딘디아민 히드로클로라이드(NBI27914 히드로클로라이드), (7S)-6-(시클로프로필메틸)-2-(2,4-디클로로페닐)-7-에틸-7,8-디히드로-4-메틸-6H-1,3,6,8a-테트라아자아세나프틸렌 히드로클로라이드(NBI35965 히드로클로라이드), N-(1-에틸프로필)-3-메톡시-5-[2-메톡시-4-(트리플루오로메톡시)페닐]-6-메틸-2-피라진아민 히드로클로라이드(NGD 98-2 히드로클로라이드), 8-(6-메톡시-2-메틸-3-피리디닐)-2,7-디메틸-N-[(1R)-1-메틸프로필]피라졸로[1,5-a]-1,3,5-트리아진-4-아민(펙사세르폰트), 3-[6-(디메틸아미노)-4-메틸-3-피리디닐]-2,5-디메틸-N,N-디프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민 히드로클로라이드(R 121919 히드로클로라이드), 및 N-(4-메톡시-2-메틸페닐)-1-[1-(메톡시메틸)프로필]-6-메틸-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]피리딘-4-아민(SN003), (S)-4-(2-클로로-4-메톡시-5-메틸페닐)-N-(2-시클로프로필-1-(3-플루오로-4-메틸페닐)에틸)-5-메틸-N-(프로프-2-인-1-일)티아졸-2-아민(SSR125543).

[0084] 본원에 개시된 것은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



화학식 (I)

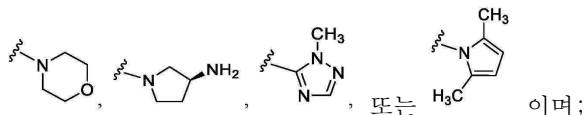
[0085]

[0086] 식 중

[0087] R1 및 R2는 독립적으로 에틸 또는 n-프로필이며;

[0088] R3은 H, C1, Br, 메틸, 트리플루오로메틸 또는 메톡시이고;

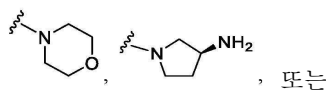

[0089] R4는 H, Br, RaRbN-, 메톡시메틸, n-부틸, 아세트아미도, 피리딘-4-일, 모르폴린-4-일,

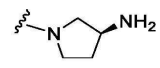




[0090] Ra 및 Rb는 독립적으로 수소, C1-C3 알킬, H2NCH2CH2-, (CH3)3COC(O)NHCH2CH2-, 또는 CH3CH2CH2NHCH2CH2이다.


[0091] 일부 실시양태에서, R3은 수소, C1, Br, 메틸, 또는 트리플루오로메틸이다. 일부 실시양태에서, R3은 수소, C1, Br, 또는 메틸이다. 일부 실시양태에서, R3은 수소, C1, 또는 Br이다. 일부 실시양태에서, R3은 수소이다. 일부 실시양태에서, R3은 C1이다. 일부 실시양태에서, R3은 Br이다.



[0092] 일부 실시양태에서, R4는 수소, Br, RaRbN-, 메톡시메틸, n-부틸, 아세트아미도, 피리딘-4-일, 모르폴린-4-일,

 , 또는  이다. 일부 실시양태에서, R4는 Br, RaRbN-, 메톡시메틸, n-부틸, 아세트

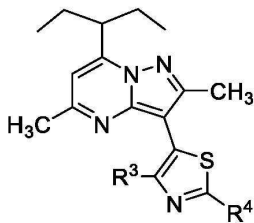
아미도, 피리딘-4-일, 모르폴린-4-일,  , 또는  이다. 일부 실시양태에서, R4는 RaRbN-, 메

톡시메틸, n-부틸, 아세트아미도, 피리딘-4-일, 모르폴린-4-일, 또는  이다. 일부 실시양태에서, R4는

RaRbN-, n-부틸, 아세트아미도, 피리딘-4-일, 모르폴린-4-일, 또는  이다. 일부 실시양태에서, R4는

RaRbN-, 피리딘-4-일, 모르폴린-4-일, 또는  이다. 일부 실시양태에서, R4는 모르폴린-4-일 또는  이다. 일부 실시양태에서, R4는 RaRbN-이고 Ra 및 Rb는 독립적으로 C1-C3알킬이다.

[0093] 본원에 개시된 것은 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



화학식(II)

[0094]

식 중

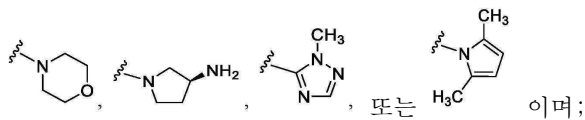
[0095]

R3은 H, Cl, Br, 메틸, 트리플루오로메틸 또는 메톡시이고;

[0096]

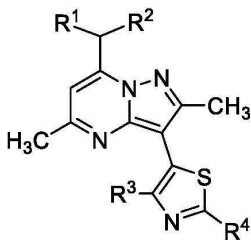
R4는 H, Br, RaRbN-, 메톡시메틸, n-부틸, 아세트아미도, 피리딘-4-일, 모르폴린-4-일,

[0097]



[0098] Ra 및 Rb는 독립적으로 수소, C1-C3 알킬, H2NCH2CH2-, (CH3)3COC(O)NHCH2CH2-, 또는 CH3CH2CH2NHCH2CH2이다.

[0099] 본원에 개시된 것은 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



화학식(III)

[0100]

식 중

[0101]

R1 및 R2는 n-프로필이며;

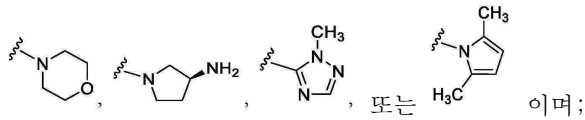
[0102]

R3은 H, Cl, Br, 메틸, 트리플루오로메틸 또는 메톡시이고;

[0103]

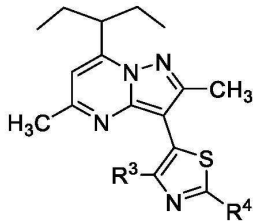
R4는 H, Br, RaRbN-, 메톡시메틸, n-부틸, 아세트아미도, 피리딘-4-일, 모르폴린-4-일,

[0104]



[0105] Ra 및 Rb는 독립적으로 수소, C1-C3 알킬, H₂NCH₂CH₂-, (CH₃)₃COC(O)NHCH₂CH₂-, 또는 CH₃CH₂CH₂NHCH₂CH₂이다.

[0106] 본원에 개시된 것은 하기 화학식 (IV)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

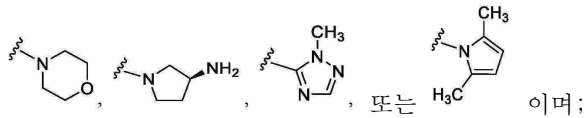


[0107] 화학식 IV

[0108] 식 중

[0109] R₃은 Cl, Br, 메틸, 트리플루오로메틸 또는 메톡시이고;

[0110] R₄는 H, Br, RaRbN-, 메톡시메틸, n-부틸, 아세트아미도, 피리딘-4-일, 모르폴린-4-일,



[0111] Ra 및 Rb는 독립적으로 수소, C1-C3 알킬, H₂NCH₂CH₂-, (CH₃)₃COC(O)NHCH₂CH₂-, 또는 CH₃CH₂CH₂NHCH₂CH₂이다.

[0112] 화학식 (I), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, R₃은 수소, Cl, Br, 메틸, 트리플루오로메틸 또는 메톡시일 수 있다. 화학식 (I), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, R₃은 Cl, Br, 메틸, 트리플루오로메틸 또는 메톡시일 수 있다. 화학식 (I), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, R₃은 Cl, Br, 메틸 또는 트리플루오로메틸일 수 있다. 화학식 (I), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, R₃은 Cl, Br 또는 메틸일 수 있다. 화학식 (I), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, R₃은 Cl일 수 있다. 화학식 (I), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, R₃은 Br일 수 있다. 화학식 (I), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, R₃은 메틸일 수 있다.

[0113] 화학식 (I), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, R₄는 Br, RaRbN-, 메

톡시메틸, n-부틸, 아세트아미도, 피리딘-4-일, 모르폴린-4-일,




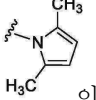
이다. 화학식 (I), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, R₄는 Br, 메톡시




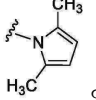
메틸, n-부틸, 아세트아미도, 피리딘-4-일, 모르폴린-4-일,




이다. 화학식 (I), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, R₄는

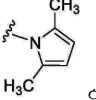
Br, n-부틸, 아세트아미도, 피리딘-4-일, 모르폴린-4-일,





화학식 (I), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, R₄는 Br,




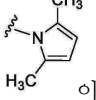
아세트아미도, 피리딘-4-일, 모르폴린-4-일, , , , 또는  이다. 화학식 (I), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, R4는 Br, 피리딘-4-일, 모르폴린-4-



일, , , , 또는  이다. 화학식 (I), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 약


제학적으로 허용 가능한 염의 경우, R4는 피리딘-4-일, 모르폴린-4-일, , , , 또는



 이다. 화학식 (I), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, R4는 모


르폴린-4-일, , , , 또는  이다. 화학식 (I), (II), (III), 및 (IV)의 화합물

또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, R4는 , , , 또는  이다. 화학식

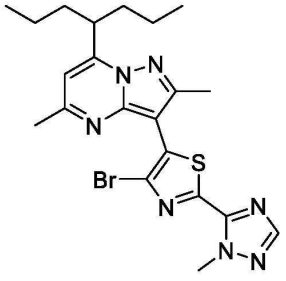
(I), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, R4는 , ,

또는  이다. 화학식 (I), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, R4

는  또는  이다. 화학식 (I), (II), (III), 및 (IV)의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능

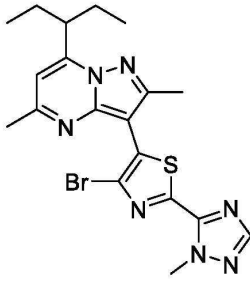
한 염의 경우, R4는  이다.

[0114] 본원에서 개시된 것은 3-[4-브로모-2-(2-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-티아졸-5-일]-2,5-디메틸-7-(1-프로필-부틸)-피라졸로[1,5-a]피리미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



화합물 1

[0115] 본원에서 개시된 것은 3-(4-브로모-2-(2-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-티아졸-5-일)-7-(1-에틸-프로필)-2,5-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

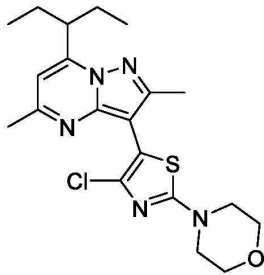


화합물 2

[0117]

[0118]

본원에서 개시된 것은 3-(4-클로로-2-(모르폴린-4-일)티아졸-5-일)-7-(1-에틸프로필)-2,5-디메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘(또는 대안적으로 4-(4-클로로-5-(2,5-디메틸-7-(펜탄-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)티아졸-2-일)모르폴린), 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



화합물 3.

[0119]

[0120]

일부 실시양태에서, 4-(4-클로로-5-(2,5-디메틸-7-(펜탄-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)티아졸-2-일)모르폴린은 화합물 3으로 지칭된다. 일부 실시양태에서, 3-(4-클로로-2-(모르폴린-4-일)티아졸-5-일)-7-(1-에틸프로필)-2,5-디메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘은 화합물 3으로 지칭된다.

[0121]

한 양상에서, CRF1 길항제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 아스트레신일 수 있다. 아스트레신은 일반적으로 ACTH와 코티솔의 합성을 감소시키는 비선택적 코르티코트로핀 방출 호르몬 길항제를 의미한다.

[0122]

약제학적 조성물

[0123]

본원에 개시된 것은 본원에 기재된 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이다. 특정 실시양태에서, 조성물은 상기 개시된 바와 같은 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 CRF₁ 길항제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 외인성 글루코코르티코이드(GC) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0124]

제형

[0125]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 단위 제형으로 제공된다. 본원에 사용된 바의 "단위 제형 (unit dosage form)"은 양호한 의료 행위에 따라 단일 용량으로 동물, 바람직하게는 포유동물인 대상에게 투여하기에 적합한 양의 본원에 기재된 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 조성물이다. 그러나 단일 또는 단위 제형의 제조는 제형이 1일 1회 또는 치료 과정당 1회 투여됨을 의미하지 않는다. 이러한 제형은 1일 1회, 2회, 3회 또는 그 이상 투여되는 것으로 고려되며 일정 기간(예컨대, 약 30분 내지 약 2-6시간)에 걸쳐 주입으로서 투여될 수 있거나, 연속 주입으로서 투여될 수 있으며, 단일 투여가 구체적으로 배제되지는 않지만 치료 과정 동안 1회 초과로 주어질 수 있다.

[0126]

약제학적 조성물은 치료(또는 방지)될 질환에 적절한 방식으로 투여된다. 적절한 용량 및 적합한 투여 기간 및 빈도는 환자의 병태, 환자의 질환의 유형 및 중증도, 활성 성분의 특정 형태, 및 투여 방법과 같은 요인에 의해 결정될 것이다. 일반적으로, 적절한 용량 및 치료 요법은 치료 및/또는 예방적 이점(개선된 임상 결과 예컨대, 보다 빈번한 완전 또는 부분 관해, 또는 더 긴 무병 및/또는 전체 생존, 또는 증상 중증도의 감소)을 제공하기에 충분한 양으로 조성물(들)을 제공한다. 최적 용량은 일반적으로 실험 모델 및/또는 임상 시험을 사용하여 결정된다. 최적 용량은 환자의 체질량, 체중 또는 혈액량에 의존한다.

[0127] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 경구 제형으로 제제화된다. 적합한 경구 제형은 예를 들어 정제, 환제, 사세 또는 캡슐을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 하나 이상의 추가의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 부형제의 목록은 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy(Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))] 참조.

[0128] **캡슐**

[0129] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 캡슐로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 경질 겔 캡슐로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 연질 겔 캡슐로서 제제화된다.

[0130] 일부 실시양태에서, 캡슐은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 천연 또는 합성 젤라틴, 펙틴, 카제인, 콜라겐, 단백질, 변성 선분, 폴리비닐피롤리돈, 아크릴 중합체, 셀룰로오스 유도체, 또는 이의 임의의 조합을 포함하는 물질을 사용하여 형성된다. 일부 실시양태에서, 캡슐은 보존제, 착색제 및 불투명화제, 향미제 및 감미제, 당, 위저항성 물질(gastroresistant substance), 또는 이의 임의의 조합을 사용하여 형성된다. 일부 실시양태에서, 캡슐은 코팅된다. 일부 실시양태에서, 캡슐을 피복하는 코팅은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 즉시 방출 코팅, 보호 코팅, 장용성 또는 지연 방출 코팅, 지속 방출 코팅, 배리어 코팅, 밀봉 코팅, 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원의 캡슐은 경질 또는 연질이다. 일부 실시양태에서, 캡슐은 심리스(seamless)이다. 일부 실시양태에서, 캡슐은 부서져서 그 미립자가 연질 식품에 뿌려지며 씹지 않고 삼켜진다. 일부 실시양태에서, 캡슐의 모양 및 크기도 또한 다양하다. 캡슐 형상의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 원형, 타원형, 관형, 장방형, 트위스트 오프, 또는 비표준 형상을 포함한다. 캡슐의 크기는 미립자의 부피에 따라 달라질 수 있다. 일부 실시양태에서, 캡슐의 크기는 미립자 및 분말의 부피에 기초하여 조정된다. 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐은 표준 캡슐 형상을 포함하는 일체형 유닛으로서 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다. 일체형 연질 젤라틴 캡슐은 전형적으로 예를 들어 3 내지 22 미넘(1 미넘은 0.0616 ml와 동일) 크기 및 타원형, 장방형 또는 기타의 형상으로 제공될 수 있다. 젤라틴 캡슐은 또한 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있으며, 예를 들어 밀봉 또는 비밀봉된 2 피스 경질 젤라틴 캡슐로서 전형적으로 (000), (00), (0), (1), (2), (3), (4), 및 (5)로 통상적으로 지정되는 표준 형상 및 다양한 표준 크기로 제조될 수 있다. 가장 큰 숫자는 가장 작은 크기에 해당한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기재된 약제학적 조성물(예컨대, 캡슐)은 전체로서 삼켜진다.

[0131] 일부 실시양태에서, 캡슐은 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡슐에는 추가의 부형제가 없다.

[0132] 일부 실시양태에서, 캡슐은 불용성인 약물 물질에 대해 개발, 제조 및 상업화된다. 일부 실시양태에서, 용해도가 물에서 0.002 mg/mL 미만인 경우 약물 물질은 불용성이다. 일부 실시양태에서, 캡슐은 최대 200 mg의 용량 강도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 캡슐 내의 약물 물질은 USP 장치 I을 사용하여 용해 매질에서 즉시 방출된다. 일부 실시양태에서, 캡슐 내의 약물 물질은 USP 장치 II를 사용하여 용해 매질에서 즉시 방출된다.

[0133] **정제**

[0134] 난용성 약물은 고 진단 습식 과립화와 같은 표준 기술을 사용하여 제제화하는 것이 어려울 수 있다. 난용성 약물을 최적으로 전달하려면 고용체 무정형 분산액(핫 멜트 압출 또는 분무 건조), 나노 제제화 또는 지질계 제제화와 같은 복잡한 기술이 필요할 수 있다. 소수성 약물 물질은 USP 기준에 따라 난용성으로 간주될 수 있으며 물 및 기타 부형제로 과립화하기 어려운 것으로 공지되어 있을 수 있다. 이는 즉시 방출 제제에 대해 가장 공지된 부형제가 수용성 또는 수팽윤성이기 때문일 수 있다. 난용성인 고 용량 약물 물질의 정제를 제조하려면 고농도의 약물 물질이 필요할 수 있다. 그러나 약물 농도가 특정 레벨을 초과하여 증가하면, 과립의 제제화가 점점 더 어려워질 수 있다. 또한, 특정 약물 로딩에서, 이것은 불가능해질 수 있다.

[0135] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 정제로서 제제화된다.

[0136] 일부 실시양태에서, 정제는 임의로 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 함께 압축, 성형 또는 압출에 의해 제조된다. 일부 실시양태에서, 압축 정제는 임의로 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합된 자유 유동 형태로 본원에 기재된 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 압축함으로써 제조된다. 일부 실시양태에서, 성형된 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤화된 본원에 기재된 분말화된 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 혼합물을 성형함으로써 제조된다. 일부 실시양태에서, 정제는 핫 멜트 압출에 의해 제조된다. 일부 실시양태에서, 압출된 정제는 본원에 기재된 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 혼합물을 제어된 조건하에 오리피스 또는 다이에 강제적으로 통과시켜 제조된다. 일부 실시양태에서, 정제는 코팅되거나 스코어링된다. 일부 실시양태에서, 정제는 본원에 기재된 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 서방 또는

제어 방출을 제공하도록 제제화된다. 일부 실시양태에서, 정제는 불용성인 약물 물질에 대해 개발, 제조 및 상업화된다. 일부 실시양태에서, 용해도가 물에서 0.002 mg/mL 미만인 경우 약물 물질은 불용성이다. 일부 실시양태에서, 정제는 최대 200 mg의 용량 강도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 정제 내의 약물 물질은 USP 장치 I을 사용하여 용해 매질에서 즉시 방출된다. 일부 실시양태에서, 정제 내의 약물 물질은 USP 장치 II를 사용하여 용해 매질에서 즉시 방출된다.

[0137] 일부 실시양태에서, 정제 크기는 약 1000 mg 미만, 약 800 mg 미만, 약 600 mg 미만, 약 400 mg 미만 또는 약 200 mg 미만이다. 일부 실시양태에서, 정제는 약 50 mg 초과, 약 100 mg 초과, 약 150 mg 초과, 약 200 mg 초과, 또는 약 250 mg 초과 용량 강도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 정제 크기는 약 50 mg 초과 용량 강도에 대해 약 1000 mg 미만이다. 일부 실시양태에서, 정제 크기는 약 100 mg 초과 용량 강도에 대해 800 mg 미만이다. 일부 실시양태에서, 정제 크기는 약 150 mg 초과 용량 강도에 대해 600 mg 미만이다. 일부 실시양태에서, 정제 크기는 약 200 mg 초과 용량 강도에 대해 400 mg 미만이다. 일부 실시양태에서, 정제 크기는 200 mg의 용량 강도에 대해 400 mg 미만이다.

[0138] 일부 실시양태에서, 정제의 약 20% 초과가 통상적인 용해 매질에서 용해된다. 일부 실시양태에서, 정제의 약 40% 초과가 통상적인 용해 매질에서 용해된다. 일부 실시양태에서, 정제의 약 50% 초과가 통상적인 용해 매질에서 용해된다. 일부 실시양태에서, 정제의 약 60% 초과가 통상적인 용해 매질에서 용해된다. 일부 실시양태에서, 정제의 약 70% 초과가 통상적인 용해 매질에서 용해된다. 일부 실시양태에서, 정제의 약 80% 초과가 통상적인 용해 매질에서 용해된다. 일부 실시양태에서, 정제의 약 20% 초과가 통상적인 용해 매질에서 24시간 미만 내에 용해된다. 일부 실시양태에서, 정제의 약 20% 초과가 통상적인 용해 매질에서 12시간 미만 내에 용해된다. 일부 실시양태에서, 정제의 약 20% 초과가 통상적인 용해 매질에서 6시간 미만 내에 용해된다. 일부 실시양태에서, 정제의 약 20% 초과가 통상적인 용해 매질에서 3시간 미만 내에 용해된다. 일부 실시양태에서, 정제의 약 20% 초과가 통상적인 용해 매질에서 2시간 미만 내에 용해된다. 일부 실시양태에서, 정제의 약 20% 초과가 통상적인 용해 매질에서 60분 미만 내에 용해된다. 일부 실시양태에서, 정제의 약 40% 초과가 통상적인 용해 매질에서 60분 미만 내에 용해된다. 일부 실시양태에서, 정제의 약 50% 초과가 통상적인 용해 매질에서 60분 미만 내에 용해된다. 일부 실시양태에서, 정제의 약 60% 초과가 통상적인 용해 매질에서 60분 미만 내에 용해된다. 일부 실시양태에서, 정제의 약 70% 초과가 통상적인 용해 매질에서 60분 미만 내에 용해된다. 일부 실시양태에서, 정제의 약 80% 초과가 통상적인 용해 매질에서 60분 미만 내에 용해된다. 일부 실시양태에서, 정제의 70% 초과가 통상적인 용해 매질에서 60분 내에 용해된다.

[0139] 일부 실시양태에서, 정제는 상업적 규모로 생산된다.

[0140] 일부 실시양태에서, 정제는 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다.

[0141] 일부 실시양태에서, 정제는 코팅 물질, 예컨대, 실린트로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 코팅 물질은 수용성이다. 일부 실시양태에서, 코팅 물질은 중합체, 가스제, 안료, 또는 이의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 코팅 물질은 필름 코팅, 예컨대, 광택 필름, pH 독립적 필름 코팅, 수성 필름 코팅, 건조 분말 필름 코팅 (예컨대, 완전한 건조 분말 필름 코팅), 또는 이의 임의의 조합의 형태이다. 일부 실시양태에서, 코팅 물질은 높은 접착력을 갖는다. 일부 실시양태에서, 코팅 물질은 낮은 레벨의 물 투과를 제공한다. 일부 실시양태에서, 코팅 물질은 산소 배리어 보호를 제공한다. 일부 실시양태에서, 코팅 물질은 본원에 기재된 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 신속한 방출을 위해 즉각적인 붕해를 허용한다. 일부 실시양태에서, 코팅 물질은 착색되거나, 투명하거나, 백색이다. 일부 실시양태에서, 코팅은 장용성 코팅이다. 예시적인 코팅 물질은 제한함이 없이 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알코올, 아크릴레이트-메타크릴산 공중합체, 메타크릴레이트-메타크릴산 공중합체, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 셀락, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 소듐 알기네이트, 제인, 및 이의 임의의 조합을 포함한다.

[0142] **약제학적으로 허용 가능한 부형제**

[0143] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물에는 약제학적으로 허용 가능한 부형제가 없다. 본원에 사용된 바의 용어 "약제학적으로 허용 가능한 부형제"는 포유동물에게 투여하기에 적합한 하나 이상의 상용성 고체 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 본원에서 사용된 바의 용어 "상용성(compatible)"은 보통의 사용 상황하에 조성물의 약제학적 효능을 실질적으로 감소시키는 상호작용이 없는 방식으로 조성물의 성분이 대상 화합물과 서로 혼합될 수 있는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 바람직하게는 치료되는 동물, 바람직하게는 포유동물에 투여하기에

적합하도록 충분히 높은 순도 및 충분히 낮은 독성을 갖는다.

- [0144] 약학적으로 허용 가능한 부형제로서 작용할 수 있는 물질의 일부 예는 하기를 포함한다:
- [0145] ■ 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루타민, 글루탐산, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 및 발린과 같은 아미노산. 일부 실시양태에서, 아미노산은 아르기닌이다. 일부 실시양태에서, 아미노산은 L-아르기닌이다.
- [0146] ■ 글루코오스(덱스트로오스), 아라비노오스, 만니톨, 프룩토오스(레볼로오스), 및 갈락토오스와 같은 모노사카라이드.
- [0147] ■ 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 및 메틸 셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 및 그의 유도체.
- [0148] ■ 탈크, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 및 소듐 스테아릴 푸마레이트와 같은 고체 윤활제;
- [0149] ■ 프로필렌 글리콜, 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올.
- [0150] ■ 폴리소르베이트와 같은 유화제.
- [0151] ■ 소듐 라우릴 술페이트, 트윈[®] (Tween[®]), 스펠(Span), 알킬 술페이트 및 알킬 에톡실레이트 술페이트와 같은 습윤제.
- [0152] ■ 탄산칼슘, 미정질 셀룰로오스, 인산칼슘, 전분, 전호화된 전분, 탄산나트륨, 만니톨, 및 락토오스와 같은 희석제.
- [0153] ■ 전분(옥수수 전분 및 감자 전분), 젤라틴, 수크로스, 히드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 폴리비닐피롤리돈(PVP), 및 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC)와 같은 결합제.
- [0154] ■ 전분 및 알긴산과 같은 붕해제.
- [0155] ■ ac-di-sol, 크로스카멜로스 나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트 및 크로스포비돈과 같은 초 붕해제(super-disintegrant).
- [0156] ■ 이산화규소와 같은 활택제.
- [0157] ■ FD&C 염료와 같은 착색제.
- [0158] ■ 아스파탐, 사카린, 멘톨, 페퍼민트 및 과일 향미와 같은 감미제 및 향미제.
- [0159] ■ 염화벤잘코늄, PHMB, 클로로부탄올, 티메로살, 페닐수은, 아세테이트, 질산페닐수은, 파라벤, 및 벤조산 나트륨과 같은 보존제.
- [0160] ■ 염화나트륨, 염화칼륨, 만니톨 및 글리세린과 같은 긴장성 조절제(tonicity adjustor).
- [0161] ■ 중아황산나트륨, 아세톤 중아황산나트륨, 소듐 포름알데히드, 술폰실레이트, 티오우레아 및 EDTA와 같은 항산화제.
- [0162] ■ NaOH, 탄산나트륨, 아세트산나트륨, HCl, 및 시트르산과 같은 pH 조정제.
- [0163] ■ 인산나트륨 또는 인산칼륨, 시트르산, 타르타르산, 젤라틴, 및 탄수화물 예컨대 덱스트로스, 만니톨 및 텍스트란과 같은 동결보호제.
- [0164] ■ 세트리미드, 벤잘코늄 클로라이드 및 세틸피리디늄 클로라이드와 같은 양이온 계면활성제.
- [0165] ■ 알킬 술페이트, 알킬 에톡실레이트 술페이트, 비누, 카르복실레이트, 술페이트 및 술포네이트와 같은 음이온 계면활성제.
- [0166] ■ 폴리옥시에틸렌 유도체, 폴리옥시프로필렌 유도체, 폴리올 유도체, 폴리올 에스테르, 폴리옥시에틸렌 에스테르, 폴록사머, 글리콜 에스테르, 글리세롤 에스테르, 소르비탄 유도체, 폴리에틸렌 글리콜(PEG-40, PEG-50, PEG-55), 및 지방 알코올의 에테르와 같은 비이온 계면활성제.
- [0167] ■ 탄수화물 및 개질 탄수화물, 락토오스, α-락토오스 일수화물, 분무 건조된 락토오스 및 무수 락토오스, 전분 및 전호화된 전분, 수크로오스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로오스, 분말 셀룰로오스 및 미정질 셀룰로오스와 같은 유기 물질.

[0177] 일부 실시양태에서, 정제 또는 캡슐 형태의 약제학적 조성물은 본원에 기재된 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 마이크로입자 형태로 포함한다. 일부 실시양태에서, 마이크로입자는 약 1 μm 내지 약 100 μm의 평균 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 마이크로입자는 약 1 μm 내지 약 50 μm의 평균 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 마이크로입자는 약 1 μm 내지 약 30 μm의 평균 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 마이크로입자는 약 1 μm 내지 약 20 μm의 평균 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 마이크로입자는 약 5 μm 내지 약 15 μm의 평균 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 마이크로입자는 약 1 μm 내지 약 10 μm의 평균 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 마이크로입자는 약 3 μm 내지 약 10 μm의 평균 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 마이크로입자는 약 4 μm 내지 약 9 μm의 평균 크기를 갖는다.

[0178] **치료 방법**

[0179] 본원에 개시된 것은 본원에 기재된 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상에서 선천성 부신 증식증(CAH)을 치료하는 방법이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 호르몬 레벨의 감소를 초래한다. 이러한 호르몬은 데옥시코르티코스테론, 11-데옥시코르티솔, 코르티솔, 코르티코스테론, 알도스테론, 프레그네놀론, 17α-히드록시 프레그네놀론, 프로게스테론, 17-OHP, 데히드로에피안드로스테론, 안드로스텐디올, A4, 테스토스테론, 디히드로테스토스테론, 에스트론, 에스트라디올, 에스트리올, 및 ACTH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 17-OHP 레벨의 감소를 초래한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 A4 레벨의 감소를 초래한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 코르티코트로핀으로도 공지된 ACTH 레벨의 감소를 초래한다.

[0180] 또한, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 17-OHP, A4, 및/또는 ACTH 레벨 감소의 유지를 초래한다. 일부 실시양태에서, 17-OHP, A4, 및/또는 ACTH 레벨의 감소는 적어도 24시간, 36시간, 48시간, 60시간, 72시간, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주, 40주, 41주, 42주, 43주, 44주, 45주, 46주, 47주, 48주, 49주, 50주, 51주, 52주, 2년, 5년, 10년, 15년, 20년, 25년, 30년, 35년, 40년, 45년, 50년, 55년, 60년, 65년, 70년, 75년, 80년, 85년, 90년, 95년, 또는 100년 동안 지속될 수 있다.

[0181] 더욱이, 본 개시는 선천성 부신 증식증(CAH) 환자를 치료하기 위한 상이한 환자 하위유형 요법을 제공한다. 한 양상에서, 본 개시는 유효량의 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 코르티코트로핀 방출 인자 유형 1(CRF1) 길항제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 24시간의 기간에 걸쳐 대상, 즉 CAH 환자/개인에게 투여하는 것을 포함하는 선천성 부신 증식증(CAH)의 치료 방법을 제공하며, 여기서 유효량의 스테로이드는 CAH의 치료 개시 시, 전형적으로 am에 측정된 대상의 ACTH, A4, 17-OHP, 또는 이의 임의의 조합과 같은 스테로이드 호르몬의 레벨에 의존한다. 본원에 개시된 치료 방법을 시행하기 전에, CAH 환자를 평가하여 환자의 혈장 스테로이드 호르몬 레벨을 결정할 수 있다.

[0182] 일반적으로, 대상의 ACTH 레벨 또는 A4 레벨의 정상 범위, 정상 실험실 기준 범위, 또는 기준 범위는 광범위할 수 있고 많은 상이한 인자에 의존할 수 있다. 예를 들어, ACTH, 17-OHP 또는 A4는 대상의 일상 리듬과 함께 폭발적으로 분비된다. 아침 8 am에 수집된 혈장 샘플은 하루 동안 2 pm, 4 pm, 또는 자정에 수집된 혈장 샘플과 비교하여 대상에서 ACTH 또는 A4 레벨의 범위가 상이하게 나타날 수 있다. 또한, ACTH 또는 A4 레벨의 정상 범위는 실험실 환경과 같은 인자에 의존한다. 실험실 환경은 ACTH 또는 A4 레벨을 감지하기 위한 상이한 유형의 어세이, 실험실에서 이용되는 장비, 어세이를 수행하는 실험실 직원, 및 어세이 중에 사용되는 상이한 시약 배치를 포함할 수 있다. 상이한 연령의 대상은 ACTH 또는 A4 레벨의 상이한 정상 범위도 또한 제공할 수 있다. 더욱이, 대상에서 ACTH 레벨 또는 A4 레벨의 정상 범위는 대상의 성별에 의존할 수 있다. 예를 들어, 제한하려는 것은 아니지만, 남성 대상의 ACTH 레벨의 정상 범위는 전형적으로 10 am 이전에, am에 평가하는 경우, 7 내지 63.3 pg/mL일 수 있고, 또한 A4 레벨은 전형적으로 10 am 이전에, am에 평가하는 경우, 18 내지 30세 남성은 50 내지 220 ng/dL, 31 내지 50세 남성은 40 내지 190 ng/dL, 및 51 내지 60세 남성은 50 내지 220 ng/dL일 수 있다. 또한, 여성 대상의 ACTH 레벨 또는 A4 레벨의 정상 범위는 여성 대상의 폐경기에 의존할 수 있다. 예를 들어, 제한하려는 것은 아니지만, 폐경 전 여성 대상의 ACTH 레벨의 정상 범위는 전형적으로 10 am 이전에, 오전에 평가하는 경우, 7 내지 63 pg/mL일 수 있고, A4 레벨은 난포기 중반(mid-follicular stage)의 여성의 경우 51 내지 213 ng/dL, 배란기 여성의 경우 73 내지 230 ng/dL, 황체기 중(mid luteal stage)의 여성의 경우 73 내지 184일 수 있다. 폐경 후 여성 대상의 ACTH 레벨의 정상 범위는 7 내지 63.3 pg/mL일 수 있고 A4 레벨은 20 내지 75 ng/dL일 수 있다. ACTH 및 A4의 PM 평가에 대한 정상 범위는 확립되어 있지 않다.

- [0183] 일부 실시양태에서, 대상이 각각 ACTH 및 A4 레벨의 정상 범위 또는 정상 실험실 기준 범위의 상한의 2배 미만인 레벨을 가질 때, 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 유효량의 전형적으로 5 mg 히드로코르티손 등가량에서 수행된 총 1일 GC 용량의 백분율은 CRF1 길항제(즉, 본원에 개시된 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 수여받음 없이 CAH 환자에게 투여된 유효량의 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용량과 비교하여 감소된다. 일부 실시양태에서, 대상은 ACTH 또는 A4 레벨의 정상 범위의 상한의 2배 미만인 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 ACTH 또는 A4 레벨의 정상 범위의 상한의 1.75배 미만인 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 ACTH 또는 A4 레벨의 정상 범위의 상한의 1.5배 미만인 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 ACTH 또는 A4 레벨의 정상 범위의 상한의 1.25배 미만인 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 ACTH 또는 A4 레벨의 정상 범위의 상한의 1.0배 미만인 레벨을 갖는다.
- [0184] 특정 실시양태에서, ACTH 및 A4 둘 모두의 레벨이 각각 ACTH 및 A4의 정상 기준 범위의 상한의 2배 미만인 한, 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투여량은 감소된다. 예를 들어, CAH 환자의 생물학적 샘플은 환자의 ACTH 레벨이 ACTH 정상 범위의 상한의 1.75배 미만이고 A4 레벨이 A4 정상 범위의 상한의 1.25배 미만임을 나타내는 것으로 측정될 수 있다. 또한, CAH 환자의 생물학적 샘플은 환자의 ACTH 레벨이 ACTH 정상 범위의 상한의 1.25배 미만이고 A4 레벨이 A4 정상 범위의 상한의 1.5배 미만임을 나타내는 것으로 측정될 수 있다. 더욱이, CAH 환자의 생물학적 샘플은 환자의 ACTH 레벨이 ACTH 정상 범위의 상한의 1.5배 미만이고 A4 레벨이 A4의 정상 범위의 상한의 1.5배 미만임을 나타내는 것으로 측정될 수 있다. 추가적으로, CAH 환자의 생물학적 샘플은 환자의 ACTH 레벨이 ACTH 정상 범위의 상한의 1.25배 미만이고 A4 레벨이 A4 정상 범위의 상한의 1.25배 미만임을 나타내는 것으로 측정될 수 있다. CRF1 길항제(즉, 본원에 개시된 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 수여받음 없이 CAH 환자에게 투여된 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 양과 비교하여 감소된 양의 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 치료하는 요법이 이용될 수 있다. GC의 1일 용량의 감소는 5 mg 히드로코르티손 등가량, 4 mg 히드로코르티손 등가량, 3 mg 히드로코르티손 등가량, 2 mg 히드로코르티손 등가량, 1 mg 히드로코르티손 등가량, 또는 0.5 mg 히드로코르티손 등가량으로 수행될 수 있다.
- [0185] 일부 실시양태에서, 대상이 각각 ACTH 및 17-OHP 레벨의 정상 범위 또는 정상 실험실 기준 범위의 상한의 2배 미만인 레벨을 가질 때, 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 유효량의 전형적으로 5 mg 히드로코르티손 등가량에서 수행된 총 1일 GC 용량의 백분율은 CRF1 길항제(즉, 본원에 개시된 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 수여받음 없이 CAH 환자에게 투여된 유효량의 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용량과 비교하여 감소된다. 일부 실시양태에서, 대상은 ACTH 또는 17-OHP 레벨의 정상 범위의 상한의 2배 미만인 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 ACTH 또는 17-OHP 레벨의 정상 범위의 상한의 1.75배 미만인 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 ACTH 또는 17-OHP 레벨의 정상 범위의 상한의 1.5배 미만인 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 ACTH 또는 17-OHP 레벨의 정상 범위의 상한의 1.25배 미만인 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 ACTH 또는 17-OHP 레벨의 정상 범위의 상한의 1.0배 미만인 레벨을 갖는다. ACTH 및 17-OHP 둘 모두의 레벨이 각각 ACTH 및 17-OHP의 정상 기준 범위의 상한의 2배 미만인 한, 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투여량은 감소된다. 예를 들어, CAH 환자의 생물학적 샘플은 환자의 ACTH 레벨이 ACTH 정상 범위의 상한의 1.5배 미만이고 17-OHP 레벨이 17-OHP 정상 범위의 상한의 1.75배 미만임을 나타내는 것으로 측정될 수 있다. 또한, CAH 환자의 생물학적 샘플은 환자의 ACTH 레벨이 ACTH 정상 범위의 상한의 1배 미만이고 17-OHP 레벨이 17-OHP 정상 범위의 상한의 1.25배 미만임을 나타내는 것으로 측정될 수 있다. CRF1 길항제(즉, 본원에 개시된 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 수여받음 없이 CAH 환자에게 투여된 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 양과 비교하여 감소된 양의 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 치료하는 요법이 이용될 수 있다.
- [0186] 일부 실시양태에서, 대상이 각각 A4 및 17-OHP 레벨의 정상 범위 또는 정상 실험실 기준 범위의 상한의 2배 미만인 레벨을 가질 때, 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 유효량의 전형적으로 5 mg 히드로코르티손 등가량에서 수행된 총 1일 GC 용량의 백분율은 CRF1 길항제(즉, 본원에 개시된 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 수여받음 없이 CAH 환자에게 투여된 유효량의 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용량과 비교하여 감소된다. 일부 실시양태에서, 대상은 A4 또는 17-OHP 레벨의 정상 범위의 상한의 2배 미만인 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 A4 또는 17-OHP 레벨의 정상 범위의 상한의 1.75배 미만인 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 A4 또는 17-OHP 레벨의 정상 범위의 상한의 1.5배 미만인 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 A4 또는 17-OHP 레벨의 정상 범위의 상한의 1.25배 미만인 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 A4 또는 17-OHP 레벨의 정상 범위의 상한의 1.0배 미만인 레벨을 갖는다.

A4 및 17-OHP 둘 모두의 레벨이 각각 A4 및 17-OHP의 정상 기준 범위의 상한의 2배 미만인 한, 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투여량은 감소된다. 예를 들어, CAH 환자의 생물학적 샘플은 환자의 A4 레벨이 A4 정상 범위의 상한의 1배 미만이고 17-OHP 레벨이 17-OHP 정상 범위의 상한의 1.75 미만임을 나타내는 것으로 측정될 수 있다. 또한, CAH 환자의 생물학적 샘플은 환자의 A4 레벨이 A4 정상 범위의 상한의 1.5배 미만이고 17-OHP 레벨이 17-OHP 정상 범위의 상한의 1.25 미만임을 나타내는 것으로 측정될 수 있다. CRF1 길항제(즉, 본원에 개시된 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 수여받음 없이 CAH 환자에게 투여된 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 양과 비교하여 감소된 양의 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 치료하는 요법이 이용될 수 있다.

[0187] CRF1 길항제가 투여되지 않은 경우, CAH 환자의 치료는 애디슨병과 같은 기타 질환이 있는 환자에서 코르티솔 대체를 위해 사용된 정상적인 생리학적 용량보다 일반적으로 훨씬 높은 용량으로 외인성 글루코코르티코이드(GC)를 투여함에 의해 코르티솔 결핍을 대체하고 CAH의 효소적 결핍의 후유증인 과잉 안드로젠 생성을 정상화할 필요가 있다. 초생리학적 레벨에서 생리학적 레벨로의 스테로이드에 대한 노출 레벨 감소는 CAH 환자에게 유익할 수 있다. 일부 실시양태에서, CRF1 길항제가 투여되지 않을 때 약 10 mg 내지 약 80 mg GC의 용량이 CAH 환자에게 투여된다. 일부 실시양태에서, GC의 용량은 CAH 환자에게 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회 투여된다.

[0188] 예를 들어, 이것으로 제한하려는 것은 아니지만, CRF1 길항제가 투여되지 않을 때 약 80 mg GC의 용량이 CAH 환자에게 투여될 수 있다. 이 CAH 환자의 ACTH 레벨 및 A4 레벨이 연령, 성별, 폐경 상태, 실험실 환경과 같은 인자에 의해 제어된 후 각각의 ACTH 레벨 및 A4 레벨의 정상 범위의 상한의 2, 1.5 또는 1.25배 미만인 경우, 80 mg GC의 용량은 CRF1 길항제(즉, 본원에 개시된 화합물)와 함께 투여될 때 5 mg 히드로코르티손 등가량 증분으로 감소될 수 있다. 일부 실시양태에서, 코르티코트로핀 방출 인자 유형 1(CRF1) 길항제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약 10 mg 내지 약 200 mg 총 1일 용량의 용량으로 대상에게 투여된다. CAH 환자는 화합물이 함께 투여될 때 치료 요법 동안 75 mg GC의 용량을 수여받을 수 있다. 특정 기간 후 CAH 환자의 ACTH 레벨과 A4 레벨이 각각 ACTH 및 A4의 정상 범위의 상한의 2, 1.5 또는 1.25배 미만으로 유지되는 경우, 75 mg GC의 용량은 CRF1 길항제와 함께 투여될 때 5 mg 증분으로 70 mg까지 더 감소될 수 있다. GC의 용량은 CRF1 길항제와 함께 투여될 때 대상의 ACTH 또는 A4 레벨이 ACTH 또는 A4 레벨의 정상 범위의 상한의 2, 1.5 또는 1.25배 이상 이 될 때까지 24시간에 걸쳐 5 mg 증분으로 히드로코르티손 등가량이 지속적으로 감소될 수 있다.

[0189] 더욱이, 연령, 성별, 폐경 상태, 실험실 환경과 같은 인자에 의해 제어된 후 이 CAH 환자의 ACTH 레벨이 ACTH 레벨의 정상 범위의 상한의 1.75배 미만이고 A4 레벨이 A4 레벨의 정상 범위의 상한의 1.5배 미만인 경우, 80 mg GC의 용량은 CRF1 길항제(즉, 본원에 개시된 화합물)와 함께 투여될 때 5 mg 증분으로 감소될 수 있다. 연령, 성별, 폐경 상태, 실험실 환경과 같은 인자에 의해 제어된 후 이 CAH 환자의 ACTH 레벨이 ACTH 레벨의 정상 범위의 상한의 1.5배 미만이고 A4 레벨이 A4 레벨의 정상 범위의 상한의 1.75배 미만인 경우, 80 mg GC의 용량은 CRF1 길항제(즉, 본원에 개시된 화합물)와 함께 투여될 때 5 mg 증분으로 감소될 수 있다. 연령, 성별, 폐경 상태, 실험실 환경과 같은 인자에 의해 제어된 후 이 CAH 환자의 ACTH 레벨이 ACTH 레벨의 정상 범위의 상한의 1.25배 미만이고 A4 레벨이 A4 레벨의 정상 범위의 상한의 1.25배 미만인 경우, 80 mg GC의 용량은 CRF1 길항제(즉, 본원에 개시된 화합물)와 함께 투여될 때 5 mg 증분으로 감소될 수 있다. 일부 실시양태에서, 연령, 성별, 폐경 상태, 실험실 환경과 같은 인자에 의해 제어된 후 이 CAH 환자의 ACTH 레벨이 ACTH 레벨의 정상 범위의 상한의 1.0배 미만이고 A4 레벨이 A4 레벨의 정상 범위의 상한의 1.0배 미만인 경우, 80 mg GC의 용량은 CRF1 길항제(즉, 본원에 개시된 화합물)와 함께 투여될 때 5 mg 증분으로 감소될 수 있다.

[0190] 일부 실시양태에서, 대상은 약 1주 내지 약 40주의 기간 동안 치료될 것이다. 일부 실시양태에서, 대상은 약 2주 내지 약 39주의 기간 동안 치료될 것이다. 일부 실시양태에서, 대상은 약 3주 내지 약 38주의 기간 동안 치료될 것이다. 일부 실시양태에서, 대상은 약 4주 내지 약 36주의 기간 동안 치료될 것이다. 일부 실시양태에서, 대상이 본원에 기재된 기간 동안 치료되었고 A4 및 ACTH 레벨이 정상 실험실 기준 범위의 하한 미만인 경우, 대상은 A4 및 ACTH의 정상 범위 내에서 지속적으로 호르몬 레벨을 유지할 때까지 스테로이드 감소를 계속할 수 있다.

[0191] 또한, 일부 실시양태에서, 대상이 ACTH 또는 A4 레벨의 정상 범위 또는 정상 실험실 기준 범위의 상한 초과인 레벨을 가질 때, 유효량의 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 총 1일 용량은 CRF1 길항제(즉, 본원에 개시된 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 수여받음 없이 CAH 환자에게 투여된 유효량의 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용량과 비교하여 감소되지 않는다. 일부 실시양태에서, 대상은 ACTH 또는 A4 레벨의 정상 범위의 상한의 2배 초과인 레벨을 갖는다. 일부 대상은 ACTH 및 A4 레벨 둘 모두 정상 범위의 상한의 4배 초과일 때 심각한 제어 문제가 있는 것으로 더 분류될 수 있다. 더욱

이, 일부 대상은 대상이 ACTH 레벨의 정상 범위 상한의 2배 초과이지만 A4 레벨의 정상 범위 상한의 4배 미만인 경우 중등도 제어 문제가 있는 것으로 더 분류될 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상은 ACTH 또는 A4 레벨의 정상 범위의 상한의 1.75배 초과인 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 ACTH 또는 A4 레벨의 정상 범위의 상한의 1.5배 초과인 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 ACTH 또는 A4 레벨의 정상 범위의 상한의 1.25배 초과인 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 ACTH 또는 A4 레벨의 정상 범위의 상한의 1.0배 초과인 레벨을 갖는다.

[0192] 추가로, 일부 실시양태에서, 대상이 ACTH 레벨의 정상 범위 또는 정상 실험실 기준 범위의 상한 초과인 ACTH 레벨 및 A4의 정상 범위 또는 정상 실험실 기준 범위의 상한 초과인 A4 레벨을 갖는 경우, 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 유효량의 총 1일 용량은 CRF1 길항제(즉, 본원에 개시된 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 수여받음 없이 CAH 환자에게 투여된 유효량의 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용량과 비교하여 감소되지 않는다. 일부 실시양태에서, 대상은 ACTH의 정상 범위의 상한의 1.75배 초과인 ACTH 레벨 및 A4의 정상 범위의 상한의 1.5배 초과인 A4 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 ACTH의 정상 범위의 상한의 1.5배 초과인 ACTH 레벨 및 A4의 정상 범위의 상한의 1.25배 초과인 A4 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 ACTH의 정상 범위의 상한의 1.25배 초과인 ACTH 레벨 및 A4의 정상 범위의 상한의 1배 초과인 A4 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 ACTH의 정상 범위의 상한의 1배 초과인 ACTH 레벨 및 A4의 정상 범위의 상한의 1.25배 초과인 A4 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 ACTH의 정상 범위의 상한의 1.25배 초과인 ACTH 레벨 및 A4의 정상 범위의 상한의 1.5배 초과인 A4 레벨을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상은 ACTH의 정상 범위의 상한의 1.5배 초과인 ACTH 레벨 및 A4의 정상 범위의 상한의 1.75배 초과인 A4 레벨을 갖는다.

[0193] 일부 실시양태에서, CRF1 길항제가 투여되지 않은 경우 약 10 mg 내지 약 80 mg GC의 용량이 CAH 환자에게 투여된다. 일부 실시양태에서, GC의 용량은 CAH에게 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회 투여된다. 일부 실시양태에서, 약 10 mg 내지 약 200 mg 총 1일 용량의 용량으로 코르티코스테로이드 방출 인자 유형 1(CRF1) 길항제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 대상에게 투여된다. 예를 들어, 제한하려고 하는 것은 아니지만, CRF1 길항제가 투여되지 않은 경우 약 80 mg GC의 용량이 CAH 환자에게 투여된다. 연령, 성별, 폐경 상태, 실험실 환경과 같은 인자에 의해 제어된 후 이 CAH 환자의 ACTH 레벨 또는 A4 레벨이 ACTH 레벨 또는 A4 레벨의 정상 범위의 상한을 초과하는 경우, 80 mg GC의 용량은 CRF1 길항제(즉, 본원에 개시된 화합물)와 함께 투여될 때 유지될 수 있다. 또한, 연령, 성별, 폐경 상태, 실험실 환경과 같은 인자에 의해 제어된 후 이 CAH 환자의 ACTH 레벨 및 A4 레벨이 각각 ACTH 레벨 및 A4 레벨의 정상 범위의 상한을 초과하는 경우, 80 mg GC의 용량은 CRF1 길항제(즉, 본원에 개시된 화합물)와 함께 투여될 때 유지될 수 있다.

[0194] CRF1 길항제와 함께 GC의 유지 용량을 투여하는 치료 동안, CAH 환자의 ACTH 및 A4 레벨이 모니터링된다. 일부 실시양태에서, CAH 환자의 ACTH 및 A4 레벨이 각각 ACTH 및 A4 레벨의 정상 범위의 상한의 2배 미만이 되는 즉시, GC의 용량은 CAH 환자에게 CRF1 길항제와 함께 투여될 때 5 mg 히드로코르티손 등가량 증분으로 감소될 수 있다. 일부 실시양태에서, CAH 환자의 ACTH 및 A4 레벨이 각각 ACTH 및 A4 레벨의 정상 범위의 상한의 1.75배 미만이 되는 즉시, GC의 용량은 CAH 환자에게 CRF1 길항제와 함께 투여될 때 5 mg 히드로코르티손 등가량 증분으로 감소될 수 있다. 일부 실시양태에서, CAH 환자의 ACTH 및 A4 레벨이 각각 ACTH 및 A4 레벨의 정상 범위의 상한의 1.5배 미만이 되는 즉시, GC의 용량은 CAH 환자에게 CRF1 길항제와 함께 투여될 때 5 mg 히드로코르티손 등가량 증분으로 감소될 수 있다. 일부 실시양태에서, CAH 환자의 ACTH 및 A4 레벨이 각각 ACTH 및 A4 레벨의 정상 범위의 상한의 1.25배 미만이 되는 즉시, GC의 용량은 CAH 환자에게 CRF1 길항제와 함께 투여될 때 5 mg 히드로코르티손 등가량 증분으로 감소될 수 있다. 일부 실시양태에서, CAH 환자의 ACTH 및 A4 레벨이 각각 ACTH 및 A4 레벨의 정상 범위의 상한의 1.0배 미만이 되는 즉시, GC의 용량은 CAH 환자에게 CRF1 길항제와 함께 투여될 때 5 mg 히드로코르티손 등가량 증분으로 감소될 수 있다. 더욱이, GC의 용량은 CRF1 길항제와 함께 투여될 때 대상의 ACTH 및 A4 레벨이 각각 ACTH 및 A4 레벨의 정상 범위의 상한의 2, 1.5, 또는 1.25배 이상이 될 때까지 5 mg 증분으로 계속 감소될 수 있다.

[0195] 일부 실시양태에서, 대상은 약 1주 내지 약 40주의 기간 동안 치료될 것이다. 일부 실시양태에서, 대상은 약 2주 내지 약 39주의 기간 동안 치료될 것이다. 일부 실시양태에서, 대상은 약 3주 내지 약 38주의 기간 동안 치료될 것이다. 일부 실시양태에서, 대상은 약 4주 내지 약 36주의 기간 동안 치료될 것이다. 일부 실시양태에서, 대상은 본원에 기재된 기간 동안 치료된 후, 대상은 상이한 환자 하위유형 요법이 적용될 수 있는지 여부를 결정하기 위해 재평가될 수 있다.

[0196] 일부 실시양태에서, 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용량은 약 10 mg 내지 약 80 mg의 히

드로코르티손 등가량의 용량이다. 일부 실시양태에서, 스테로이드는 글루코코르티코이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시양태에서, 대상은 A4 및 ACTH의 아침 레벨을 결정하기 위해 아침에 시험된다.

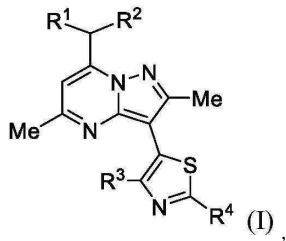
[0197] 특정 실험실 환경에서 제공되는 특이성과 함께, 일부 실시양태에서, 남성 대상에 대한 A4의 정상 실험실 기준 범위의 상한의 2배는 약 440 ng/dl 초과, 약 430 ng/dl 초과, 약 420 ng/dl 초과, 약 410 ng/dl 초과, 약 400 ng/dl 초과, 약 390 ng/dl 초과, 약 380 ng/dl 초과, 약 370 ng/dl 초과이다. 일부 실시양태에서, 남성 대상에 대한 A4의 정상 실험실 기준 범위는 약 40 ng/dl 내지 약 190 ng/dl이다. 일부 실시양태에서, 남성 대상에 대한 A4의 정상 실험실 기준 범위는 약 50 ng/dl 내지 약 220 ng/dl이다.

[0198] 일부 실시양태에서, 여성 대상에 대한 A4의 정상 실험실 기준 범위의 상한의 2배는 약 560 ng/dl 초과, 약 550 ng/dl 초과, 약 540 ng/dl 초과, 약 530 ng/dl 초과, 약 520 ng/dl 초과, 약 510 ng/dl 초과, 500 ng/dl, 약 490 ng/dl 초과, 약 480 ng/dl 초과, 약 470 ng/dl 초과, 약 460 ng/dl 초과, 약 450 ng/dl 초과, 약 430 ng/dl 초과, 약 420 ng/dl 초과, 약 410 ng/dl 초과, 400 ng/dl 초과, 약 390 ng/dl 초과, 약 380 ng/dl 초과, 약 370 ng/dl 초과, 약 360 ng/dl 초과, 약 350 ng/dl 초과, 또는 약 340 ng/dl 초과이다. 일부 실시양태에서, 여성 대상에 대한 A4의 정상 실험실 기준 범위는 약 51 ng/dl 내지 약 213 ng/dl이다. 일부 실시양태에서, 여성 대상에 대한 A4의 정상 실험실 기준 범위는 약 73 ng/dl 내지 약 230 ng/dl이다. 일부 실시양태에서, 여성 대상에 대한 A4의 정상 실험실 기준 범위는 약 73 ng/dl 내지 약 184 ng/dl이다.

[0199] 일부 실시양태에서, ACTH의 정상 실험실 기준의 상한의 2배는 약 110 pg/dl 초과, 약 120 pg/dl 초과, 약 130 pg/dl 초과, 약 140 pg/dl 초과, 또는 약 150 pg/dl 초과이다. 일부 실시양태에서, ACTH의 정상 실험실 기준 범위는 약 7 pg/dl 내지 약 70 pg/dl이다.

[0200] 일부 실시양태에서, CRF1 길항제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 안타라민 히드로클로라이드, 화이자 CP 154526, CP 376395 히드로클로라이드, NBI 27914 히드로클로라이드, NBI 35965 히드로클로라이드, NGD 98-2 히드로클로라이드, 펙사세르폰트, R 121919 히드로클로라이드, SN003.

[0201] 일부 실시양태에서, CRF₁ 길항제는 하기 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

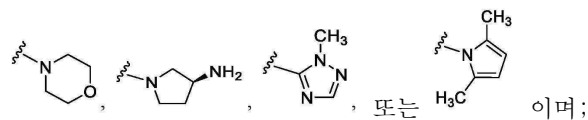


[0202] 식 중:
[0203]

[0204] R¹ 및 R²는 독립적으로 에틸 또는 *n*-프로필이며;

[0205] R³은 수소, Cl, Br, 메틸, 트리플루오로메틸, 또는 메톡시이고;

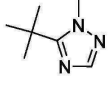
[0206] R⁴는 수소, Br, R^aR^bN-, 메톡시메틸, *n*-부틸, 아세트아미도, 피리딘-4-일, 모르폴린-4-일,



[0207] R^a 및 R^b는 독립적으로 수소, C₁-C₃ 알킬, H₂NCH₂CH₂-, (CH₃)₃COC(O)NHCH₂CH₂-, 또는 CH₃CH₂CH₂NHCH₂CH₂-이다.

[0208] 일부 실시양태에서, R³은 Cl, Br, 메틸, 또는 트리플루오로메틸이다. 일부 실시양태에서, R³은 Cl, Br, 또는 메틸이다.

[0209] 일부 실시양태에서, R⁴는 Br, R^aR^bN-, 피리딘-4-일, 모르폴린-4-일, 또는 이다. 일부 실시양태에서, R⁴

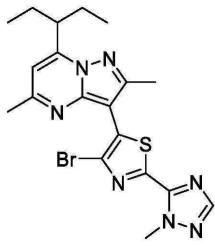
는 모르폴린-4-일 또는  이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, Br, R^aR^bN- 이고, R^a 및 R^b는 독립적으로 C₁-C₃알킬이다.

[0210] 일부 실시양태에서, 화합물은



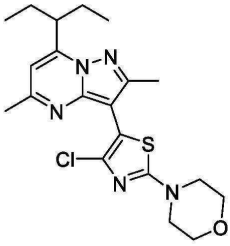
[0211] , 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0212] 일부 실시양태에서, 화합물은



[0213] , 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0214] 일부 실시양태에서, 화합물은



[0215] , 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0216] 일부 실시양태에서, CRF1 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 대상에게 약 25 mg 내지 약 200 mg 총 1일 용량의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, CRF1 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 대상에게 약 200 mg 총 1일 용량의 용량으로 투여된다.

[0217] 일부 실시양태에서, CRF1 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 대상에게 약 150 mg 총 1일 용량의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, CRF1 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 대상에게 약 100 mg 총 1일 용량의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, CRF1 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 대상에게 약 50 mg 총 1일 용량의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, CRF1 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 대상에게 약 40 mg 총 1일 용량의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, CRF1 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 대상에게 약 30 mg 총 1일 용량의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, CRF1 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 대상에게 약 25 mg 총 1일 용량의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, CRF1 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 대상에게 약 20 mg 총 1일 용량의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, CRF1 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 대상에게 약 15 mg 총 1일 용량의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, CRF1 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 대상에게 약 10 mg 총 1일 용량의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, CRF1 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 대상에게 약 5 mg 총 1일 용량의 용량으로 투여된다.

[0218] 일부 실시양태에서, CRF1 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 마이크로입자의 형태이다. 일부 실시양태에서, 마이크로 입자의 평균 크기는 약 1 μm 내지 약 20 μm이다. 일부 실시양태에서, 마이크로 입자의 평균 크기는 약 5 μm 내지 약 15 μm이다. 일부 실시양태에서, 마이크로 입자의 평균 크기는 약 10 μm 미만이다.

[0219] 일부 실시양태에서, CRF1 길항제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약제학적 조성물로서 투여된다. 일

부 실시양태에서, 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약제학적 조성물로서 투여된다.

- [0220] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 캡슐 또는 정제의 형태이다. 일부 실시양태에서, 캡슐은 경질 젤라틴 캡슐이다. 일부 실시양태에서, 캡슐은 연질 젤라틴 캡슐이다. 일부 실시양태에서, 캡슐은 천연 젤라틴, 합성 젤라틴, 펙틴, 카제인, 콜라겐, 단백질, 변성 전분, 폴리비닐피롤리돈, 아크릴 중합체, 셀룰로오스 유도체, 및 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 물질을 사용하여 형성된다.
- [0221] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물에는 추가의 부형제가 없다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 더 포함한다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 정제 형태이다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 더 포함한다.
- [0222] 일부 실시양태에서, CRF1 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 대상에서 약 1 내지 약 8시간의 Tmax를 제공하도록 캡슐 또는 정제로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, CRF1 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 대상에서 약 2 내지 약 7시간의 Tmax를 제공하도록 캡슐 또는 정제로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, CRF1 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 대상에서 약 2 내지 약 6시간의 Tmax를 제공하도록 캡슐 또는 정제로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, CRF1 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 대상에서 약 3 내지 약 5시간의 Tmax를 제공하도록 캡슐 또는 정제로서 제제화된다.
- [0223] 일부 실시양태에서, CRF1 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 대상에서 약 8시간의 Tmax를 제공하도록 캡슐 또는 정제로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, CRF1 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 대상에서 약 7시간의 Tmax를 제공하도록 캡슐 또는 정제로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, CRF1 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 대상에서 약 6시간의 Tmax를 제공하도록 캡슐 또는 정제로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, CRF1 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 대상에서 약 5시간의 Tmax를 제공하도록 캡슐 또는 정제로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, CRF1 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 대상에서 약 4시간의 Tmax를 제공하도록 캡슐 또는 정제로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, CRF1 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 대상에서 약 3시간의 Tmax를 제공하도록 캡슐 또는 정제로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, CRF1 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 대상에서 약 2시간의 Tmax를 제공하도록 캡슐 또는 정제로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, CRF1 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 대상에서 약 1시간의 Tmax를 제공하도록 캡슐 또는 정제로서 제제화된다.
- [0224] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 CRF1 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 약제학적 조성물을 월 1회, 월 2회, 월 3회, 주 1회, 주 2회, 주 3회, 2일 1회, 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 또는 1일 4회 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 CRF1 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 1일 1회 투여한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 CRF1 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 1일 2회 투여한다.
- [0225] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 하루에 약 1 mg 내지 약 2000 mg의 CRF1 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, CRF1 길항제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 약 50 mg/일 내지 약 1600 mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 약 50 mg/일 내지 약 1500 mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 약 50 mg/일 내지 약 1400 mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 약 50 mg/일 내지 약 1300 mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 약 50 mg/일 내지 약 1200 mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 약 50 mg/일 내지 약 1100 mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 약 50 mg/일 내지 약 1000 mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 약 50 mg/일 내지 약 900 mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 약 50 mg/일 내지 약 800 mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 약 60 mg/일 내지 약 800 mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 약 70 mg/일 내지 약 800 mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 약 80 mg/일 내지 약 800 mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 약 90 mg/일 내지 약 800 mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 약 100 mg/일 내지 약 800 mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 약 100 mg/일 내지 약 700 mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 약 100 mg/일 내지 약 600 mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 150 mg/일 내지 약 600 mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은

- [0231] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 수면 약 4시간 미만 전에 본원에 기재된 약제학적 조성물의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 수면 약 3시간 미만 전에 본원에 기재된 약제학적 조성물의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 수면 약 2시간 미만 전에 본원에 기재된 약제학적 조성물의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 수면 약 1시간 미만 전에 본원에 기재된 약제학적 조성물의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 수면 약 30분 미만 전에 본원에 기재된 약제학적 조성물의 투여를 포함한다.
- [0232] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 본원에 기재된 약제학적 조성물을 저녁에 투여하는 것을 포함한다.
- [0233] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 본원에 기재된 약제학적 조성물을 밤 11 pm 경에 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 본원에 기재된 약제학적 조성물을 밤 10 pm 경에 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 본원에 기재된 약제학적 조성물을 밤 9 pm 경에 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 본원에 기재된 약제학적 조성물을 밤 8 pm 경에 투여하는 것을 포함한다.
- [0234] 일부 실시양태에서, 스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 글루코코르티코이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시양태에서, 글루코코르티코이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 프레드니손, 코르티손, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 메틸프레드니솔론, 베타메타손, 텍사메타손, 히드로코르티손 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0235] 일부 실시양태에서, 대상에서 A4 및 ACTH 레벨은 대상의 생물학적 샘플로부터 결정된다. 일부 실시양태에서, 생물학적 샘플은 혈액, 혈액 분획, 혈장, 혈청, 소변, 기타 유형의 신체 분비물, 및 타액의 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 생물학적 샘플은 비침습적으로 수득된다.
- [0236] 일부 실시양태에서, 대상은 소아 환자이다. 일부 실시양태에서, 대상은 약 0세 내지 약 18세이다. 일부 실시양태에서, 대상은 성인 환자이다.
- [0237] 일부 실시양태에서, 스테로이드 및 CRF1 길항제는 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 및 CRF1 길항제는 하나의 약제학적 조성물로 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 및 CRF1 길항제는 별개의 약제학적 조성물로 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 및 CRF1 길항제는 순차적으로 투여된다.
- [0238] 일부 실시양태에서, 스테로이드 및 CRF1 길항제는 24시간 이내에 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 및 CRF1 길항제는 8시간 이내에 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 및 CRF1 길항제는 2시간 이내에 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 및 CRF1 길항제는 10분 이내에 순차적으로 투여된다.
- [0239] 일부 실시양태에서, CAH는 전형적 CAH이다. 일부 실시양태에서, CAH는 비 전형적 CAH이다.
- [0240] 일부 실시양태에서, 글루코코르티코이드는 베클로메타손, 베타메타손, 부데소니드, 코르티손, 텍사메타손, 히드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니손, 또는 트리암시놀론이다. 일부 실시양태에서, 글루코코르티코이드는 히드로코르티손이다.
- [0241] 일부 실시양태에서, 글루코코르티코이드는 히드로코르티손이고 투여되는 용량은 15-25 mg/일의 권장 용량 미만이다.
- [0242] 일부 실시양태에서, 글루코코르티코이드는 프레드니손이고 투여되는 용량은 5-7.5 mg/일의 권장 용량 미만이다.
- [0243] 일부 실시양태에서, 글루코코르티코이드는 프레드니솔론이고 투여되는 용량은 4-6 mg/일의 권장 용량 미만이다.
- [0244] 일부 실시양태에서, 글루코코르티코이드는 텍사메타손이고 투여되는 용량은 0.25-0.5 mg/일의 권장 용량 미만이다.
- [0245] **실시예**
- [0246] 하기 실시예는 본 발명을 더 예시하는 것이지만 어떤 식으로든 그의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 특히, 처리 조건은 단지 예시일 뿐이며 당업자에 의해 용이하게 변경될 수 있다.
- [0247] 본원에 기재된 모든 방법은 본원에서 달리 명시되지 않거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에서 제공된 임의의 및 모든 예 또는 예시적인 언어(예컨대, "~와 같은")의 사용은 단지 본 발명을 보다 명백히 하기 위한 것이며 달리 청구되지 않는 한 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다. 달리 정

의되지 않는 한, 본원에서 사용된 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0248] **실시예 1 - CAH가 있는 대상의 A4 및 ACTH 레벨을 근거로 한 CAH 환자의 개별 하위군 식별**

[0249] 연구 화합물 3, 2 상(Phase 2), 개방 표지(open-label), 최초 CAH 환자, 개념 증명, 용량 범위 연구는 전형적 CAH가 있는 성인에서 SPR001의 반복 용량의 안전성 및 효능을 평가하였다. 모집단(n=24; 2명의 대상이 2개의 코호트를 완료함)은 17-OHP 레벨의 정상 기준 범위의 상한의 4배인 17-OHP > 800 ng/dl인 연구 스크리닝에서 단일 호르몬 평가를 근거로 한 안정적인 글루코코르티코이드 요법에도 불구하고 적절하게 제어되지 않는 전형적인 CAH가 있는 대상으로 구성되었다. 17-OHP는 당시 질환 중증도와 글루코코르티코이드 요법의 적합성을 평가하기 위한 CAH의 최신 기술을 대표하였기 때문에 포함 기준으로서의 호르몬으로 선택되었다. 이 연구는 3개의 코호트를 포함하며, 코호트 A는 치료 기간 동안 위시아웃 없이 200 mg 글루코코르티코이드 (QD)(1일 1회), 600 mg QD 및 1000 mg QD를 3회의 2주 치료 기간으로 6주 대상 내 용량 증량 치료 기간이었다. 코호트 B 및 C는 100 BID(bis in die)(1일 2회)(코호트 C) 또는 200 mg BID(코호트 B)의 2주 치료 기간으로 구성되었다. 기준선에서 17-OHP, ACTH 및 A4 호르몬을 평가하였다. 각기 2주 치료 기간이 종료되었을 때 동일한 호르몬을 평가하였다.

[0250] 상승된 17-OHP(>800 ng/dL)의 포함 기준은, 현재의 최신 기술을 근거로 하여, 상승된 ACTH, 17-OHP에 대한 전구체, 및 상승된 A4, 17-OHP의 다운스트림 안드로젠을 갖는 대상을 등록하는 것으로 예상되었다. 상승된 17-OHP는 상승 및 비상승 전(ACTH) 및 후(A4) 스트림 호르몬 모두에 해당한다. 이것은 표 1에 입증되어 있다. 모든 코호트는 기하 평균에서 입증된 바와 같이 상승된 17-OHP의 기준을 충족하였다. 코호트 B의 대상은 상승된 17-OHP를 갖지만 상승된 ACTH 또는 상승된 A4는 갖지 않았다. 코호트 A 및 C는 최신 기술에 상응하는 것으로 3종의 호르몬 모두 상승하였다.

표 1

2 상, 개방 표지, 최초 CAH 환자, 개념 증명, 용량 범위 연구로 평가된 코호트

	코호트 A	코호트 B	코호트 C
	화합물 3	화합물 3	화합물 3
	200/600/1000 QD	200 BID	100 BID
	(N=10)	(N=8)	(N=7)
스크리닝 17-OHP, ng/dL			
기하 평균(CV%)	3887.3 (125.6)	3157.8 (109.1)	6106.8 (113.6)
기준선 (8 am) 17-OHP, ng/dL			
기하 평균(CV%)	7362.0 (95.2)	1954.2 (344.2)	6753.4 (96.0)
기준선(8 am) ACTH, pg/mL			
기하 평균(CV%)	306.72 (97.1)	27.17 (190.6)	292.45 (100.9)
기준선 (8 am) A4, ng/dL			
기하 평균(CV%)	286.9 (168.1)	93.0 (194.6)	242.2 (121.8)

[0251]

[0252] 임상 입력에 의해 지원되고 안내되는 클러스터링 접근법을 사용하여 A4 및 ACTH의 기준선 호르몬 제어를 근거로 한 하위군을 정의하였다. 입력으로 17-OHP의 포함은 자명하지 않은 명확한 하위군의 식별을 방해하였다.

[0253] 환자의 3가지 하위군을 확인하였다(도 1 참조):

[0254] ■ 하위군 1: 각각의 A4 및 ACTH 레벨이 일반적으로 각 실험실 평가에 대한 정상 상한의 2배 미만인 대상.

[0255] ■ 하위군 2: 각각의 A4 및 ACTH가 일반적으로 각 실험실 평가에 대한 정상 상한의 2배 초과인 대상.

[0256] ■ 하위군 3: 각각의 A4 또는 ACTH 중의 하나가 각 실험실 평가에 대한 정상 상한의 2배 초과이고 다른 하나가 2배 미만인 대상.

[0257] ■ 하위군 2 및 3은 단일 하위군으로 조합될 수 있다.

- [0258] 환자를 A4 및 ACTH를 근거로 한 하위군 유형으로 분류함으로써, 17-OHP 및 A4를 근거로 한 대상의 질환 중증도를 평가하는 대안적인 방법을 제공한다. 또한, 이러한 하위군은 상이하지만 여전히 순차적인 치료 방법의 기초를 제공한다.
- [0259] **실시예 2 - 2상 임상 연구**
- [0260] 전형적 CAH가 있는 성인의 치료를 위한 글루코코르티코이드 요법을 매일 병용하는 화합물 3의 최대 52주 치료를 포함하는 임상 연구를 수행한다. A4 및 ACTH 레벨 기준을 사용한 스크리닝 후, 적격 환자는 최대 12주의 플라세보 대조 치료에 등록된 후 40주의 개방 표지 치료 및 4주 위시아웃/안전성 후속 기간이 이어진다.
- [0261] 모집단은 하위군 2로부터의 대상으로 구성되며, 치료 군당 대략 n=18이고, 50 mg 내지 200 mg의 용량 범위 및 플라세보이다. 각 대상은 이중 맹검 법으로 최대 12주 동안 매일 화합물 3 또는 플라세보와 글루코코르티코이드를 수여받는다. 플라세보 대조 기간 후, 모든 대상은 다양한 용량으로 개방 표지 화합물 3을 수여받고 이중 맹검 기간에서와 같이 글루코코르티코이드가 경구 1일 용량으로 투여될 것이다. 환자는 최대 52주 동안 화합물 3을 자가 투여한다. 플라세보에 대한 최대 치료 기간은 12주이다.
- [0262] 연구 설계
- [0263] · 연구 유형: 중재적
- [0264] · 1차 목적: 치료
- [0265] · 연구 상: 2상
- [0266] · 중재적 연구 모델: 이중 맹검, 플라세보 대조(12주), 개방 표지(최대 40주)
- [0267] · 할당: 균등 무작위화
- [0268] · 등록: 최대 대략 72명
- [0269] **결과 측정**
- [0270] 1차 결과 측정:
- [0271] 1. ACTH, A4 및 17-OHP와 같은 주요 호르몬의 감소 평가.
- [0272] 2차 결과 측정:
- [0273] 2. ACTH, A4 및 17-OHP와 같은 주요 호르몬에 대한 정상화 비율 평가.
- [0274] **적격성**
- [0275] · 최소 연령: 16세
- [0276] · 최대 연령: 65세
- [0277] · 성별: 모두
- [0278] · 젠더 기반(Gender Based): 아니오
- [0279] · 건강한 자원 봉사자 수용: 아니오
- [0280] · 기준: 포함
- [0281] **기준:**
- [0282] 포함 기준:
- [0283] · 18세 이상의 남성 및 여성 환자.
- [0284] · 21-히드록실라아제 결핍으로 인한 전형적 CAH의 문서화된 진단
- [0285] · 스크리닝 및 기준선에서 정상 실험실 기준 범위의 상한의 2배를 초과하는 상승된 A4 및 ACTH
- [0286] · 최소 30일 동안 안정적인 글루코코르티코이드 대체 요법
- [0287] 배제 기준:

- [0288] · 임상적으로 유의한 불안정한 의학적 상태, 질병 또는 만성 질환
- [0289] · 임상적으로 유의한 정신 장애.
- [0290] · 임상적으로 유의한 비정상적인 실험실 소견 또는 평가
- [0291] · 양측 부신절제술 또는 뇌하수체 저하증의 병력
- [0292] · 임신 또는 수유 중인 여성
- [0293] · 30일 이내에 임의의 기타 연구용 약물 사용
- [0294] · 연구 절차를 이해 및 준수할 수 없고, 위험을 이해할 수 없고/없거나 서면 사전 동의서 제공을 원하지 않음.
- [0295] 개시된 화합물 3은 CYP3A4 경로의 억제제이고 텍사메타손(DEX)은 주로 CYP3A4 경로를 통해 대사된다. 연구의 일환으로, DEX 및 코르티솔의 사전 및 포스트 농도를 측정하였다. 일부 실시양태에서, 바이오마커 감소 분석은 모든 대상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이오마커 감소 분석은 DEX 치료된 대상을 포함하지 않는다.
- [0296] 도 2a 및 도 2b에서 나타낸 바와 같이, 비 텍사메타손 대상에서 전날 10 pm부터 다음날 8 am까지 측정된 ACTH 레벨의 상이한 치료 군 간의 시간 매칭 변화가 예시된다. 풀링된 기준선(점선)과 풀링된 기준선으로부터의 백분율 변화로 제시된 용량 군 기준선으로부터의 백분율 변화를 사용하여 2개의 용량 군(용량 = 200 mg 및 용량 > 200 mg)을 나타내는 2개의 선(실선). 도면은 질환 제어군, 높게 상승된 ACTH 및 A4를 갖는 불량한 질환 제어군, 정상에 근접하거나 정상 범위 미만인 ACTH 및 A4를 갖는 양호한 질환 제어군으로 나뉜다. 각 군은 상승된 17-OHP를 갖는다.
- [0297] 도 2a에 따르면, 불량한 질환 제어군에서, 4 am 이후의 기하 평균은 400 pg/mL 초과 또는 정상 상한(ULN)의 6x(63.3 pg/mL)을 초과하는 높게 상승된 도달 값이다. 화합물 3을 사용한 치료는 3 am 이후 ACTH 증가의 크기를 감소시켜 연속 호르몬 프로파일의 개선을 입증하였다. 도 2b에 따르면, 양호한 질환 제어군에서, 기준선의 연속 프로파일은 평가된 기간 동안 ULN 미만이었다. 화합물 3을 사용한 치료는 일반적으로 ULN 미만의 연속 프로파일을 유지하였다. 관찰된 변화는 대상 내 일일 변동을 나타낼 수 있다.
- [0298] 도 3a 및 도 3b에서 나타낸 바와 같이, 비 텍사메타손 대상에서 전날 10 pm부터 다음날 8 am까지 측정된 17-OHP 레벨의 상이한 치료 군 간의 시간 매칭 변화가 예시된다. 풀링된 기준선(점선)과 풀링된 기준선으로부터의 백분율 변화로 제시된 용량 군 기준선으로부터의 백분율 변화를 사용하여 2개의 용량 군(용량 = 200 mg 및 용량 > 200 mg)을 나타내는 2개의 선(실선). 도면은 질환 제어군, 높게 상승된 ACTH 및 A4를 갖는 불량한 질환 제어군, 정상에 근접하거나 정상 범위 미만인 ACTH 및 A4를 갖는 양호한 질환 제어군으로 나뉜다. 두 군 모두에서, 17-OHP는 목표치(1200 ng/dL) 초과로 상승한다. 도 3a에서 Y 축은 8000 ng/dL을 초과하는 불량한 질환 제어군과 상이하며 도 3b에서 양호한 질환 제어군은 대략 3000 ng/dL의 상한 계에 가까웠다. 두 군 모두에서, 화합물 3을 사용한 치료는 3 am 이후에 17-OHP의 증가 정도를 감소시켰으며 이는 연속 호르몬 프로파일의 개선을 입증하는 것이다.
- [0299] 도 4a 및 도 4b에서 나타낸 바와 같이, 비 텍사메타손 대상에서 동일한 날 6 am 에서 8 am까지 측정된 A4 레벨의 상이한 치료 군 간의 시간 매칭 변화가 예시된다. 풀링된 기준선(점선)과 풀링된 기준선으로부터의 백분율 변화로 제시된 용량 군 기준선으로부터의 백분율 변화를 사용하여 2개의 용량 군(용량 = 200 mg 및 용량 > 200 mg)을 나타내는 2개의 선(실선). 도면은 질환 제어군, 높게 상승된 ACTH 및 A4를 갖는 불량한 질환 제어군, 및 정상에 근접하거나 정상 범위 미만인 ACTH 및 A4를 갖는 양호한 질환 제어군으로 나뉜다. 각 군은 상승된 17-OHP를 갖는다.
- [0300] 도 4a에 나타낸 바와 같이, 불량한 질환 제어군에 대한 기준선 프로파일은 대략 212 ng/dL의 혼합 젠더 기반 ULN을 초과한다. 화합물 3을 사용한 치료는 대략 212 ng/dL의 혼합 젠더 기반 ULN을 향해 대상의 A4 프로파일을 개선한다. 도 4b에 나타낸 바와 같이, 양호한 질환 제어군에 대한 기준선 프로파일은 대략 212 ng/dL의 혼합 젠더 기반 ULN보다 훨씬 낮다. 화합물 3을 사용한 치료는 기준선 레벨과 비교하여 A4 레벨을 더 감소시킬 수 있었다. 기준선에 대한 작은 변동은 대상 내 일일 변동을 나타낼 수 있다.
- [0301] **실시예 3 - 2상 임상 연구.**
- [0302] 2상 연구는 전형적 CAH가 있는 성인의 치료를 위한 화합물 3 및 글루코코르티코이드의 최대 52주 치료 다중 용량 연구를 포함하여 수행된다. 본원에 개시된 기준으로 스크리닝한 후, 적격 환자는 최대 52주의 치료에 등록되

고 이어서 4주의 워시아웃/안전성 후속 기간이 이어진다.

[0303] 모집단은 하위군 1의 대상으로 구성되며, 200 mg의 용량으로 대략 n=30이고 플라세보로 n=30이다. 각 대상은 화합물 3 또는 플라세보와 글루코코르티코이드를 최대 24주 동안 이중 맹검 방식으로 매일 수여받는다. 화합물 3 및 글루코코르티코이드는 경구 1일 용량으로 투여된다. 이중 맹검 기간 후, 모든 대상은 200 mg의 개방 표지 화합물 3을 수여받을 것이다. 환자는 최대 52주 동안 화합물 3을 자가 투여한다. 화합물 3과 글루코코르티코이드의 최소 2주의 병용 치료 후, 대상은 이들의 글루코코르티코이드 감소에 대하여 적격이다. 감소는 연구 종료 전에 최대 5회 용량 감소에 적격한 대상에서 24주의 기간에 걸쳐 5 mg 히드로코르티손 등가량 증분으로 발생한다.

[0304] **연구 설계**

- [0305] · 연구 유형: 중재적
- [0306] · 1차 목적: 치료
- [0307] · 연구 상: 2상
- [0308] · 중재적 연구 모델: 이중 맹검(24주) 개방 표지(28주)
- [0309] · 할당: 균등 무작위화
- [0310] · 등록: 최대 대략 60[군 당 n=30]

[0311] **결과 측정**

[0312] 1차 결과 측정:

- [0313] 1. 글루코코르티코이드 용량 감소

[0314] 2차 결과 측정:

- [0315] 2. 각 주요 호르몬에 대한 정상화 비율을 평가
- [0316] 3. CAH의 징후 및 증상에 대한 글루코코르티코이드 용량 감소의 영향 평가
- [0317] 4. 전체 글루코코르티코이드 독성 지수에 대한 글루코코르티코이드 용량 감소의 영향 평가.

[0318] **적격성**

- [0319] · 최소 연령: 18세
- [0320] · 최대 연령: 65세
- [0321] · 성별: 모두
- [0322] · 젠더 기반: 아니오
- [0323] · 건강한 자원 봉사자 수용: 아니오
- [0324] · 기준: 포함

[0325] **기준:**

[0326] 포함 기준:

- [0327] · 18세 이상의 남성 및 여성 환자.
- [0328] · 21-히드록실라아제 결핍으로 인한 전형적 CAH의 문서화된 진단
- [0329] · 스크리닝 및 기준선에서 정상 상한의 <1.5x인 상승된 A4 및 ACTH
- [0330] · 최소 30일 동안 안정한 글루코코르티코이드 대체 요법

[0331] 배제 기준:

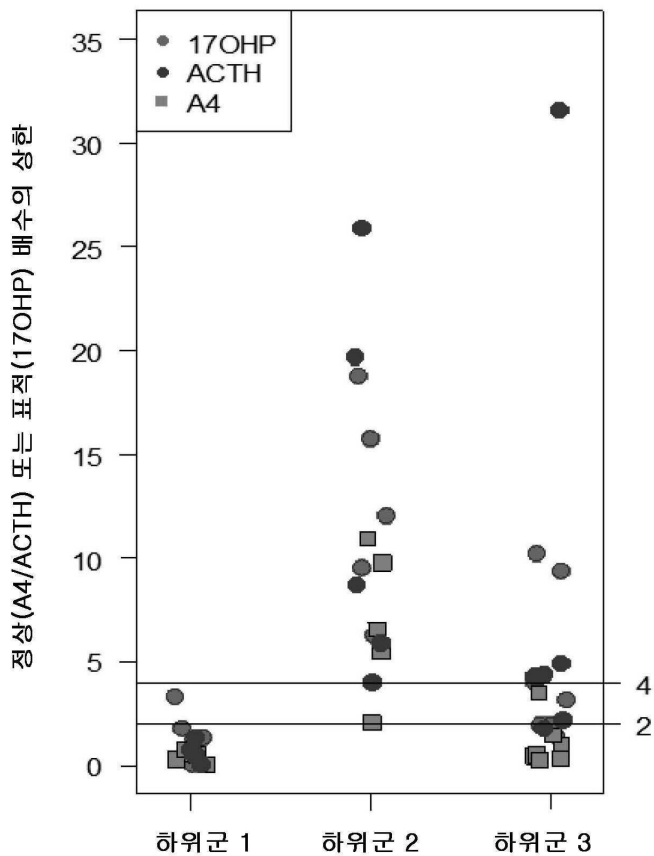
- [0332] · 임상적으로 유의한 불안정한 의학적 상태, 질병 또는 만성 질환
- [0333] · 임상적으로 유의한 정신 장애.

- [0334] · 임상적으로 유의한 비정상적인 실험실 소견 또는 평가
- [0335] · 양측 부신절제술 또는 뇌하수체 저하증의 병력
- [0336] · 임신 또는 수유 중인 여성
- [0337] · 30일 이내에 임의의 기타 연구용 약물 사용
- [0338] · 연구 절차를 이해 및 준수할 수 없고, 위험을 이해할 수 없고/없거나 서면 사전 동의서 제공을 원하지 않음.

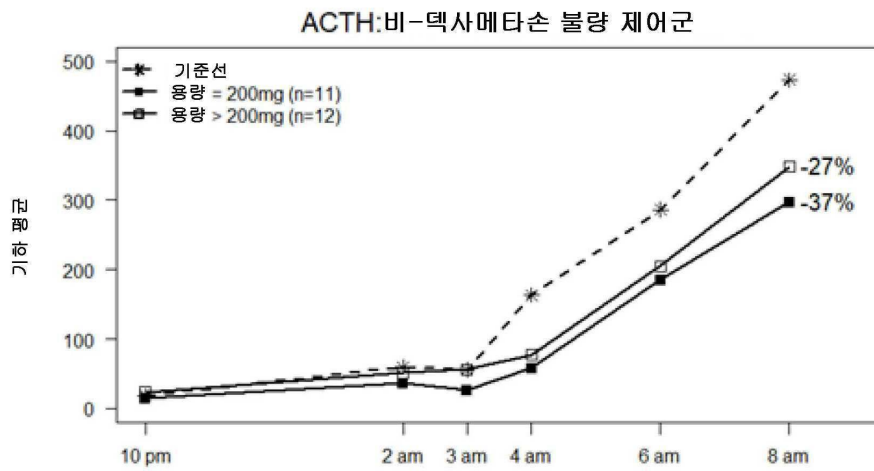
[0339] 본 발명의 바람직한 실시양태가 본원에 나타내고 기술되었지만, 이러한 실시양태는 단지 예로서 제공된다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 본 발명을 명세서 내에 제공된 특정 예로 제한하고자 하는 것은 아니다. 본 발명이 전술한 명세서를 참조하여 기술되었지만, 본원의 실시양태의 기술 및 예시는 제한적인 의미로 해석되는 것을 의미하는 것은 아니다. 다수의 변형, 변경 및 대체가 이제 본 발명을 벗어나지 않고 당업자에게 발생할 것이다. 또한, 본 발명의 모든 양상은 다양한 조건 및 변수에 의존하는 본원에 기재된 특정 묘사, 구성 또는 상대적 비율로 제한되지 않는다는 것이 이해될 것이다. 본원에 기술된 본 발명의 실시양태에 대한 다양한 대안이 본 발명의 실시예에 이용될 수 있음을 이해하여야 한다. 따라서, 본 발명은 임의의 이러한 대안, 수정, 변형 또는 균등물도 또한 포함하는 것으로 고려된다. 하기 청구항은 본 발명의 범위를 정의하고 이러한 청구항 및 이들의 균등물의 범위 내에서 그 방법 및 구조는 이에 의해 포함되는 것으로 의도된다.

도면

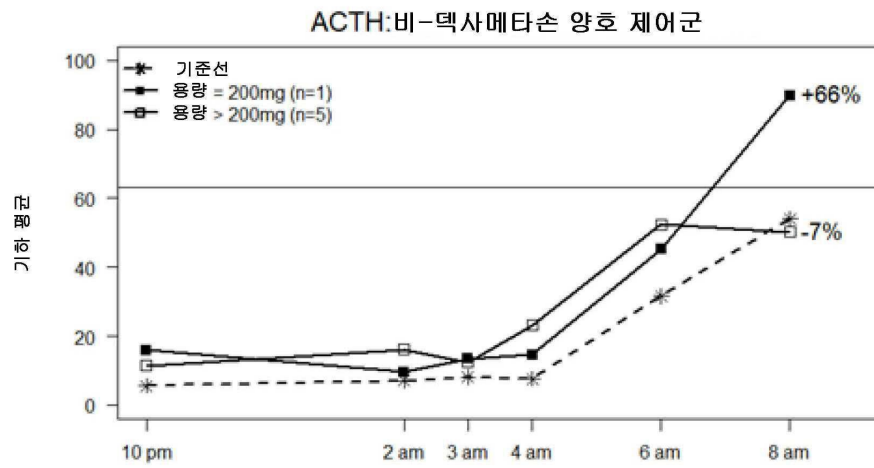
도면1



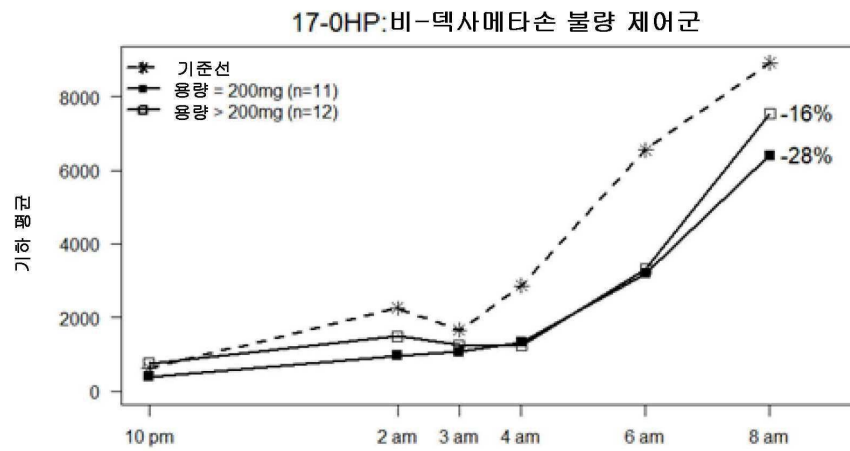
도면2a



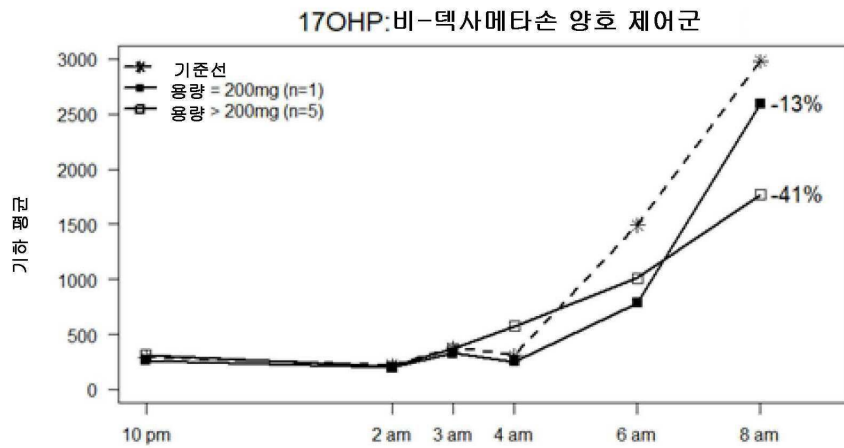
도면2b



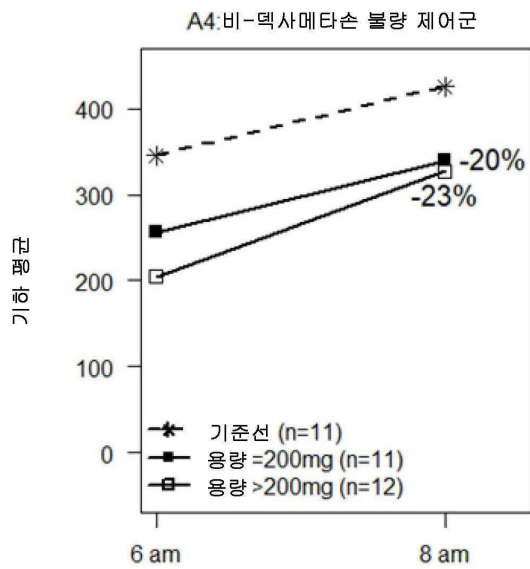
도면3a



도면3b



도면4a



도면4b

