

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392621 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.21

(51) Int. Cl. C07D 295/04 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.03.16

(54) АНТАГОНИСТ РЕЦЕПТОРА МЕЛАНОКОРТИНА 2-ГО ПОДТИПА (МС2R) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

(31) 63/163,310; 63/298,571

(32) 2021.03.19; 2022.01.11

(33) US

(86) PCT/US2022/020543

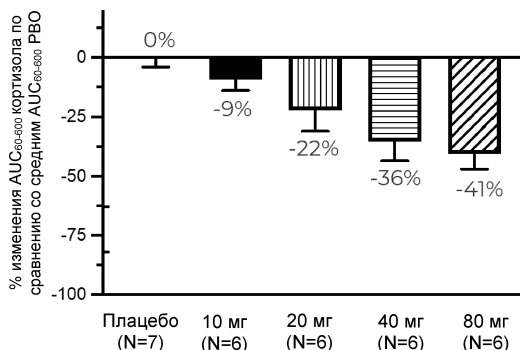
(87) WO 2022/197798 2022.09.22

(71) Заявитель:
КРИНЕТИКС ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Феррара-Кук Кристин, Крэснер
Алан С. (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем документе предложены способы и композиции для лечения заболеваний, связанных с избытком АКТГ, таких как болезнь Кушинга, эктопический АКТГ-синдром и врожденная гиперплазия надпочечников.



A1

202392621

202392621

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579272EA/085

АНТАГОНИСТ РЕЦЕПТОРА МЕЛАНКОРТИНА 2-ГО ПОДТИПА (MC2R) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[1] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 63/163310, поданной 19 марта 2021 г., и предварительной заявки на патент США № 63/298571, поданной 11 января 2022 г., каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[2] В настоящем документе описаны антагонист рецептора меланокортина 2-го подтипа (MC2R) и способы применения указанного антагониста MC2R в лечении состояний, заболеваний или нарушений, для которых была бы эффективной модуляция активности рецептора меланокортина 2-го подтипа, такие как болезнь Кушинга, врожденная гиперплазия надпочечников и эктопический АКТГ-синдром.

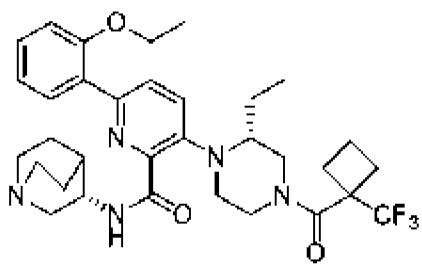
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[3] Рецепторы меланокортина образуют семейство рецепторов, связанных с G-белком (GPCR) (MC1R, MC2R, MC3R, MC4R и MC5R), которые селективно активируются различными меланокортиновыми пептидами адренкортикотропного гормона (АКТГ) и меланокортиновыми пептидами α -, β - и γ -меланоцит-стимулирующего гормона (α -MSH, β -MSH и γ -MSH), все из которых протеолитически происходят из гормона проопиомеланокортина, или ПОМК. АКТГ представляет собой пептид из 39 аминокислот, который является основным регулятором синтеза и секреции глюкокортикоидов надпочечников и обладает сродством только к MC2R. В качестве центрального действующего звена в этой гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси, АКТГ секретируется гипофизом в ответ на стрессовые раздражители и действует на надпочечники, стимулируя синтез и секрецию кортизола. Модуляция MC2R является перспективной для лечения состояний, заболеваний или нарушений, для которых была бы эффективной модуляция активности рецептора меланокортина.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[4] В настоящем документе предложены способы лечения заболеваний, связанных с избытком адренкортикотропного гормона (АКТГ).

[5] Согласно одному аспекту в настоящем документе описан способ лечения болезни Кушинга, врожденной гиперплазии надпочечников (САН), эктопического АКТГ-синдрома (EAS) или их комбинации у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в этом, соединения, имеющего структуру Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата:



(Соединение 1).

[6] В некоторых вариантах реализации у человека образуется избыток АКТГ. В некоторых вариантах реализации человек имеет аденому гипофиза или кортикотропиному. В некоторых вариантах реализации человек имеет эктопическую опухоль, секретирующую АКТГ. В некоторых вариантах реализации человек имеет генетическую мутацию в надпочечнике, которая приводит к нарушению синтеза кортизола. В некоторых вариантах реализации человек имеет мутацию в гене, кодирующем 21 β -гидроксилазу, 11 β -гидроксилазу, 17 α -гидроксилазу, 3 β -гидроксистероиддегидрогеназу и р450-оксидоредуктазу, или их комбинацию. В некоторых вариантах реализации человеку вводили или в настоящее время вводят экзогенный кортикостероид. В некоторых вариантах реализации экзогенный кортикостероид представляет собой глюкокортикоид.

[7] В некоторых вариантах реализации лечение болезни Кушинга, САН, EAS или их комбинации включает снижение уровней кортизола, стимулированного АКТГ, андростендиона (A4), 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР), альдостерона, дегидроэпиандростерон-сульфата (DHEAS), дегидроэпиандростерона (DHEA) или их комбинации у человека.

[8] В некоторых вариантах реализации лечение болезни Кушинга или EAS или их комбинации включает снижение уровней кортизола у человека. В некоторых вариантах реализации лечение болезни Кушинга или EAS или их комбинации включает снижение уровней кортизола в крови, сыворотке, слюне или моче у человека. В некоторых вариантах реализации лечение болезни Кушинга или EAS или их комбинации включает снижение уровней кортизола до среднего уровня у человека без болезни Кушинга или EAS или их комбинации.

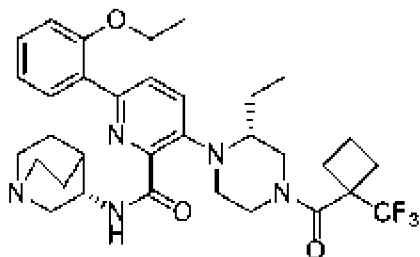
[9] В некоторых вариантах реализации лечение САН включает снижение уровней стероидов, андрогенов, предшественников стероидов или их комбинаций у человека. В некоторых вариантах реализации лечение САН включает снижение уровней A4, 17-ОНР или их комбинации у человека.

[10] В некоторых вариантах реализации человек с болезнью Кушинга или эктопическим АКТГ-синдромом (EAS) имеет негипофизарную опухоль, которая секретирует чрезмерное количество АКТГ, при этом указанная негипофизарная опухоль находится в легких, поджелудочной железе, щитовидной железе, тимусной железе, кишечнике, надпочечниках или параганглиях.

[11] В некоторых вариантах реализации лечение болезни Кушинга или EAS включает снижение роста жировых отложений (ключица, задняя часть шеи, лицо и туловище), чрезмерного потоотделения, расширения капилляров, истончения кожи,

мышечной слабости, гирсутизма, депрессии/тревоги, гипертонии, остеопороза, инсулинорезистентности, гипергликемии, сердечных заболеваний, вялости, ожирения, нарушения менструального цикла или их комбинации.

[12] Согласно другому аспекту в настоящем документе описан способ лечения врожденной гиперплазии надпочечников (САН) у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в этом, соединения, имеющего структуру Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата:



(Соединение 1).

[13] В некоторых вариантах реализации человек имеет генетическую мутацию, которая приводит к нарушению синтеза кортизола. В некоторых вариантах реализации человек имеет мутацию в гене, кодирующем 21 β -гидроксилазу, 11 β -гидроксилазу, 17 α -гидроксилазу, 3 β -гидроксистероиддегидрогеназу и р450-оксидоредуктазу, или их комбинацию.

[14] В некоторых вариантах реализации САН представляет собой классическую САН. В некоторых вариантах реализации классическая САН включает САН, сопровождающуюся потерей соли, или САН с простой вирилизацией.

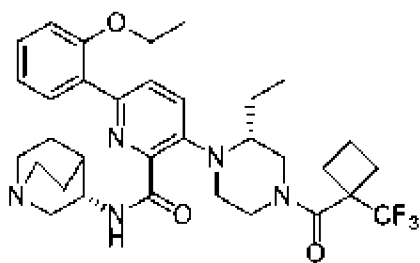
[15] В некоторых вариантах реализации САН представляет собой неклассическую САН.

[16] В некоторых вариантах реализации лечение САН включает снижение уровней андростендиона, стимулированного АКТГ (А4), 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР), альдостерона, дегидроэпиандростерон-сульфата (DHEAS), дегидроэпиандростерона (DHEA) или их комбинации у человека. В некоторых вариантах реализации лечение САН включает снижение уровней андрогенов, стимулированных АКТГ, или предшественников кортизола в организме человека. В некоторых вариантах реализации андрогены включают андростендион (А4). В некоторых вариантах реализации предшественники кортизола включают 17-гидроксипрогестерон (17-ОНР). В некоторых вариантах реализации лечение САН включает снижение секреции андрогенов.

[17] В некоторых вариантах реализации лечение САН включает снижение частоты неправильного развития гонад, гиперандрогении и замены минералокортикоидов. В некоторых вариантах реализации введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата включает снижение требуемой экзогенной дозы глюкокортикоидов для человека.

[18] Согласно другому аспекту в настоящем документе описан способ уменьшения роста жировых отложений (ключица, задняя часть шеи, лицо и туловище), чрезмерного потоотделения, расширения капилляров, истончения кожи, мышечной слабости,

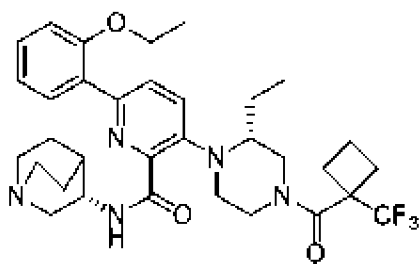
гирсутизма, депрессии/тревоги, гипертонии, остеопороза, инсулинорезистентности, гипергликемии, сердечных заболеваний, вялости, ожирения, нарушения менструального цикла или их комбинаций у человека с врожденной гиперплазией надпочечников (САН), причем указанный способ включает введение человеку, нуждающемуся в этом, соединения, имеющего структуру Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата:



(Соединение 1).

[19] В некоторых вариантах реализации введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата включает снижение требуемой экзогенной дозы глюкокортикоидов для человека с САН. В некоторых вариантах реализации экзогенный глюкокортикоид содержит беклометазон, бетаметазон, будесонид, кортизон, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизолон, преднизон, триамцинолон или их комбинацию.

[20] Согласно другому аспекту в настоящем документе описан способ снижения уровней кортизола, стимулированного АКТГ, андростендиона (А4), 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР), альдостерона, дегидроэпиандростерон-сульфата (DHEAS), дегидроэпиандростерона (DHEA) или их комбинации у человека, причем указанный способ включает введение человеку, нуждающемуся в этом, соединения, имеющего структуру Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата:



(Соединение 1).

[21] В некоторых вариантах реализации человек имеет болезнь Кушинга, врожденную гиперплазию надпочечников (САН), эктопический АКТГ-синдром (EAS) или их комбинацию.

[22] В некоторых вариантах реализации снижение уровней кортизола, стимулированного АКТГ, А4, 17-ОНР, альдостерона, DHEAS, DHEA или их комбинации включает лечение болезни Кушинга, САН, EAS или их комбинации.

[23] В некоторых вариантах реализации способов, описанных в настоящем документе, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят перорально один раз в сутки или два раза в сутки. В некоторых вариантах реализации

Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в количестве, эквивалентном от примерно 5 мг до примерно 300 мг Соединения 1. В некоторых вариантах реализации Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в количестве, эквивалентном от примерно 10 мг до примерно 250 мг Соединения 1. В некоторых вариантах реализации Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в количестве, эквивалентном примерно: 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг, 200 мг, 205 мг, 210 мг, 215 мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 235 мг, 240 мг, 245 мг, 250 мг, 255 мг, 260 мг, 265 мг, 270 мг, 275 мг, 280 мг, 285 мг, 290 мг, 295 мг или 300 мг Соединения 1.

[24] Согласно еще одному аспекту в настоящем документе описан способ лечения заболевания или состояния, связанного с избытком АКТГ у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в этом, селективного непептидного низкомолекулярного антагониста рецептора меланокортина 2 (MC2R), где указанный непептидный низкомолекулярный антагонист MC2R примерно в 100 раз более селективен в отношении MC2R, чем в отношении MC1R, MC3R, MC4R, MC5R или любой их комбинации. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения введение селективного непептидного низкомолекулярного антагониста MC2R человеку с избытком АКТГ включает подавление или снижение патологического повышения уровня стероидных гормонов надпочечников, опосредованного АКТГ. В некоторых вариантах реализации введение селективного непептидного низкомолекулярного антагониста MC2R человеку с избытком АКТГ включает подавление или снижение кортизола и андрогенов, полученных из надпочечников. В некоторых вариантах реализации введение селективного непептидного низкомолекулярного антагониста MC2R человеку с избытком АКТГ включает подавление или снижение кортизола и андрогенов, полученных из надпочечников, и по существу не влияет на выработку минералокортикоидов.

[25] В некоторых вариантах реализации у человека повышены уровни кортизола. В некоторых вариантах реализации повышенные уровни кортизола являются АКТГ-зависимыми. В некоторых вариантах реализации человек имеет аденому гипофиза или кортикотропиному. В некоторых вариантах реализации человек имеет эктопическую опухоль, секретирующую АКТГ.

[26] В некоторых вариантах реализации лечение заболевания или состояния, связанного с избытком АКТГ, включает снижение уровней кортизола, стимулированного АКТГ, андростендиона (A4), 17-гидроксипрогестерона (17-OHP), альдостерона, дегидроэпиандростерон-сульфата (DHEAS), дегидроэпиандростерона (DHEA) или их комбинации у человека. В некоторых вариантах реализации лечение заболевания, связанного с избытком АКТГ, включает снижение уровней кортизола у человека.

[27] В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние, связанное с избытком АКТГ, включает болезнь Кушинга, врожденную гиперплазию надпочечников

(САН), эктопический АКТГ-синдром (EAS) или их комбинацию.

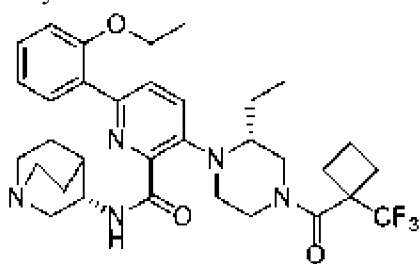
[28] Согласно другому аспекту в настоящем документе описан способ лечения болезни Кушинга, врожденной гиперплазии надпочечников (САН), эктопического АКТГ-синдрома (EAS) или их комбинации у человека, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества селективного непептидного низкомолекулярного антагониста MC2R или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где уровень кортизола у человека снижается по меньшей мере на 10% от исходного уровня. В некоторых вариантах реализации указанный уровень кортизола у человека снижается по меньшей мере на 10% от исходного уровня и поддерживается на пониженном уровне в течение по меньшей мере 4 часов.

[29] В некоторых вариантах реализации САН представляет собой классическую САН.

[30] Способ по п. 53, в котором классическая САН включает САН, сопровождающуюся потерей соли, или САН с простой вирилизацией.

[31] В некоторых вариантах реализации САН представляет собой неклассическую САН.

[32] В некоторых вариантах реализации способов, описанных в настоящем документе, селективный непептидный низкомолекулярный антагонист MC2R представляет собой соединение, имеющее структуру Соединения 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват:



(Соединение 1).

[33] В некоторых вариантах реализации Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят перорально один раз в сутки или два раза в сутки. В некоторых вариантах реализации Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в количестве, эквивалентном от примерно 5 мг до примерно 300 мг Соединения 1. В некоторых вариантах реализации Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в количестве, эквивалентном от примерно 10 мг до примерно 250 мг Соединения 1. В некоторых вариантах реализации Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в количестве, эквивалентном примерно: 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг, 200 мг, 205 мг, 210 мг, 215 мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 235 мг, 240 мг, 245 мг, 250 мг, 255 мг, 260 мг, 265 мг, 270 мг, 275 мг, 280 мг, 285 мг, 290 мг, 295 мг или 300 мг Соединения 1.

[34] Предложены готовые изделия, которые включают упаковочный материал, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль в упаковочном материале и этикетку, на которой указано, что Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль применяют для модуляции активности рецептора меланокортина (например, рецептора меланокортина 2-го подтипа (MC2R)) или для лечения, предотвращения или облегчения одного или более симптомов заболевания или состояния, для которых была бы эффективной модуляция активности рецептора меланокортина (например, рецептора меланокортина 2-го подтипа (MC2R)).

[35] Другие задачи, признаки и преимущества соединений, способов и композиций, описанных в настоящем документе, станут очевидны из нижеследующего подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, хотя и указывают на конкретные варианты реализации, приведены только в качестве иллюстрации, поскольку различные изменения и модификации в рамках сущности и объема настоящего изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники из приведенного подробного описания.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[36] **На фиг. 1** показано влияние однократной дозы Соединения 1 на уровни кортикостерона у самцов крыс после введения однократной дозы АКТГ(1-24).

[37] **На фиг. 2** показано влияние однократной дозы Соединения 1 на уровни кортикостерона у самок крыс после введения однократной дозы АКТГ(1-24).

[38] **На фиг. 3** показано влияние однократной дозы Соединения 1 на уровни кортикостерона у крыс после введения повторных доз АКТГ(1-24).

[39] **На фиг. 4** показано дозозависимое подавление уровней кортикостерона у крыс, которым непрерывно вводили АКТГ(1-24) после повторных суточных доз Соединения 1.

[40] **На фиг. 5** показано снижение массы надпочечников и корковой области надпочечников у крыс, которым непрерывно вводили АКТГ(1-24) после повторных суточных доз Соединения 1.

[41] **На фиг. 6** показано дозозависимое подавление уровней кортикостерона у крыс с AtT-20-клеточными опухолями, секретирующими АКТГ, после повторных суточных доз Соединения 1.

[42] **На фиг. 7** показаны фармакокинетические результаты исследования действия однократной нарастающей дозы (single ascending dose, SAD) Соединения 1.

[43] **На фиг. 8** показано дозозависимое подавление выхода базального кортизола из надпочечников в исследовании действия однократной нарастающей дозы (SAD) Соединения 1.

[44] **На фиг. 9** показано дозозависимое подавление кортизола после супрапатофизиологической провокации АКТГ из исследования действия однократной нарастающей дозы (SAD) Соединения 1.

[45] **На фиг. 10** показано подавление уровней базального и стимулированного АКТГ кортизола в тесте на стимуляцию АКТГ низкой дозой (1 мкг) при лечении Соединением 1.

[46] **На фиг. 11** показан эффект 80 мг Соединения 1 в высокой дозе (250 мкг) и в низкой дозе (1 мкг) в тесте на стимуляцию АКТГ.

[47] **На фиг. 12** показаны фармакокинетические результаты для дня 1 и дня 10 после лечения суточной дозой 40 мг Соединения 1 в течение 10 дней.

[48] **На фиг. 13** показано влияние Соединения 1 на уровни базального и стимулированного АКТГ кортизола после 10 дней ежедневного введения Соединения 1.

[49] **На фиг. 14** показано подавление базальной и стимулированной АКТГ секреции кортизола через 4 ч после введения дозы и через 24 ч после введения дозы в течение 10-дневного исследования.

[50] **На фиг. 15** показано подавление кортизола, стимулированного АКТГ, в течение 10-дневного исследования с использованием суточного циркадного отбора проб для мониторинга уровня кортизола в сыворотке.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[51] Адrenокортикотропный гормон (АКТГ) представляет собой пептид из 39 аминокислот, синтезируемый кортикотропными клетками передней доли гипофиза путем протеолитического расщепления гормона проопиомеланокортина (ПОМК). АКТГ является основным регулятором синтеза и секреции глюкокортикоидов надпочечников (GC; кортизола у человека и большинства других видов; кортикостерона у грызунов). В качестве центрального действующего звена в этой гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси, АКТГ секретируется гипофизом в ответ на стрессовые раздражители и действует на надпочечники, стимулируя синтез и секрецию кортизола. Эта стимуляция опосредована высокоспецифическим рецептором, сопряженным с G-белком (GPCR), который экспрессируется почти исключительно в коре надпочечников. Рецептор представляет собой рецептор меланокортина 2 (MC2R) и, наряду с АКТГ, является частью более крупной системы меланокортина.

[52] Система меланокортина включает семейство из пяти GPCR (MC1R, MC2R, MC3R, MC4R и MC5R); их природные агонисты, меланокортиновые пептиды α -, β - и γ -меланоцит-стимулирующего гормона (α -MSH, β -MSH и γ -MSH) и АКТГ; и эндогенные антагонисты меланокортина агути и агути-связанный белок (AGRP). Рецепторы меланокортина (MCR) обладают различной селективностью к пептидам-эндогенным агонистам и антагонистам и экспрессируются в различных тканях, где они выполняют различные и дискретные физиологические функции (Gantz, I. и T.M. Fong, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 284: E468-E474, 2003).

[53] Возможна избирательная модуляция любого из MCR или их комбинации. В некоторых вариантах реализации селективная модуляция любого из MCR относительно других MCR или их комбинаций пригодна для различных клинических применений. В некоторых вариантах реализации селективная модуляция любого из MCR относительно других MCR или их комбинаций снижает нежелательные побочные эффекты в различных клинических применениях. Согласно одному аспекту соединения, описанные в настоящем документе, являются антагонистами MC2R. В некоторых вариантах реализации

соединения, описанные в настоящем документе, представляют собой селективные антагонисты родственных MC2R рецепторов или других MCR.

[54] MC2R представляет собой высокоселективный рецептор АКТГ. Несмотря на то, что АКТГ может активировать все пять MCR, на физиологическом уровне чувствительность других рецепторов недостаточно высока для активации, и АКТГ избирательно активирует MC2R. Важно отметить, что другие встречающиеся в природе агонисты α -MSH, β -MSH и γ -MSH не имеют сродства к MC2R (Gantz, I. и T.M. Fong, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 284: E468-E474, 2003). Основная функция MC2R заключается в стимуляции клеток пучковой зоны коры надпочечников к синтезу и секреции кортизола. Для MC2R требуется, чтобы вспомогательный белок MRAP GPCR (белок рецептора меланокортина 2) успешно секретировался на поверхность клетки и функционировал. MRAP представляет собой небольшой белок с одним трансмембранным доменом, который образует антипараллельный гомодимер в стабильном комплексе с MC2R и необходим как для экспрессии MC2R на поверхности клетки, так и для его способности связывать АКТГ. MRAP может связываться с любым из MCR и влиять на их активность, но имеет важное значение только для активности MC2R. Связывание АКТГ с комплексом MC2R/MRAP на клетках коры надпочечников активирует G_s для повышения внутриклеточных уровней цАМФ, что, в свою очередь, стимулирует синтез и секрецию кортизола, регулируя несколько этапов стероидогенного пути.

Болезнь Кушинга

[55] Синдром Кушинга (CS) представляет собой редкое нарушение, характеризующееся хроническим избыточным воздействием повышенных уровней глюкокортикоидов, особенно кортизола. Клинические признаки синдрома Кушинга включают рост жировых отложений (ключица, задняя часть шеи, лицо и туловище), чрезмерное потоотделение, расширение капилляров, истончение кожи, мышечную слабость, гирсутизм, депрессию/беспокойство, гипертонию, остеопороз, инсулинорезистентность, гипергликемию, сердечные заболевания и ряд других метаболических нарушений, приводящих к значительным клиническим проявлениям. При несоответствующем контроле в тяжелых формах синдром Кушинга связан с высокой смертностью. Несмотря на то, что избыток глюкокортикоидов иногда может быть независимым от АКТГ, например, вследствие чрезмерной автономной секреции кортизола из гиперфункционирующей аденомы надпочечников, карциномы надпочечников или злоупотребления стероидами, примерно 60-80% всех случаев представляют собой АКТГ-зависимый синдром Кушинга, известный как болезнь Кушинга (БК).

[56] Болезнь Кушинга вызвана опухолями кортикотропных клеток гипофиза, которые секретируют избыток АКТГ, что, в свою очередь, вызывает последующий синтез и сверхсекрецию кортизола надпочечниками. Кортизол является основным гормоном стресса в организме, и избыточные количества могут вызвать значительное увеличение смертности и клинических проявлений. Кортикотропиномы представляют собой небольшие, обычно медленно растущие доброкачественные опухоли, которые обычно

привлекают клиническое внимание в результате воздействия избытка глюкокортикоидов, а не из-за физического воздействия расширяющейся опухоли. БК гораздо чаще встречается у женщин, и обычно в возрасте от 30 до 50 лет. Диагностика БК часто занимает много лет с предполагаемым временем постановки диагноза 38 месяцев и вполне может быть недостаточно диагностирована в общей популяции, поскольку многие из ее симптомов, такие как летаргия, депрессия, ожирение, гипертония, гирсутизм и нарушение менструального цикла, могут быть ошибочно отнесены к другим более распространенным нарушениям. Болезнь Кушинга является орфанным заболеванием с распространенностью примерно у 10 000 пациентов в Соединенных Штатах.

[57] Терапия первой линии при болезни Кушинга является хирургической и включает удаление либо АКТГ-секретирующей опухоли в гипофизе, либо, в тяжелых случаях, самих надпочечников. Поскольку хирургическое вмешательство часто оказывается безуспешным, противопоказанным или отсроченным, для таких пациентов становится необходимой фармакологическая терапия. Ингибиторы ферментов надпочечников (например, метирапон и кетоконазол) препятствуют синтезу кортизола и могут улучшать симптомы, но имеют механистические побочные эффекты в результате накопления стероидов-предшественников. Например, метирапон связан с гирсутизмом у женщин, и следует производить тщательный мониторинг пациентов, чтобы избежать гипoadrenalизма, гипокалиемии и гипертонии. Кетоконазол часто требует постепенного увеличения дозы для поддержания контроля над заболеванием, но это в конечном итоге ограничивается гепатотоксичностью препарата. Кроме того, он является мощным ингибитором одного из наиболее важных ферментов, метаболизирующих лекарственное средство в печени, CYP3A4, что приводит к потенциальному негативному лекарственному взаимодействию в качестве побочного эффекта. Мифепристон, мощный антагонист глюкокортикоидных рецепторов, одобрен для контроля гипергликемии при синдроме Кушинга, но его трудно титровать, и он имеет значительные недостатки ввиду его мощной антипрогестероновой активности. Недавно одобренный аналог соматостатина, пасиреотид, ингибирует секрецию АКТГ, но в недавно опубликованном исследовании только 15-26% пациентов в исследовании фазы 3 достигли нормализации свободного кортизола в моче, в то время как 73% пациентов испытали нежелательное явление, связанное с гипергликемией, из-за мощного ингибирования соединением секреции инсулина.

[58] В некоторых вариантах реализации Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват применяют в лечении болезни Кушинга. В некоторых вариантах реализации Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват применяют в лечении избытка глюкокортикоидов при болезни Кушинга. В некоторых вариантах реализации избыток глюкокортикоидов при болезни Кушинга является АКТГ-зависимым.

Эктопический АКТГ-синдром

[59] Эктопический АКТГ-синдром (EAS), или эктопический синдром или болезнь Кушинга, является редким нарушением, которое возникает в результате негипофизарных

опухолей, секретирующих чрезмерное количество АКТГ. Во многих случаях такие опухоли возникают в легких. В некоторых случаях эктопические опухоли возникают в поджелудочной железе, щитовидной железе и тимусе. В некоторых случаях эктопические опухоли возникают в кишечнике. В некоторых случаях эктопические опухоли возникают на надпочечниках, например, при феохромоцитоме. В некоторых случаях эктопические опухоли возникают в параганглиях. В некоторых случаях эктопические опухоли возникают в другом органе. В некоторых случаях эктопические опухоли являются злокачественными. Супрафизиологическая степень секреции АКТГ при EAS может варьироваться в зависимости от эффектов, которые находятся в диапазоне от кушингоидных до остро опасных для жизни. В некоторых вариантах реализации опухоли представляют собой небольшие карциноидные опухоли, которые встречаются в любом месте легких или желудочно-кишечного тракта.

[60] Варианты лечения EAS ограничены, при этом первоочередной целью является хирургическое удаление опухолей, если это возможно. Если хирургическое вмешательство невозможно, может быть использована медикаментозная терапия для блокирования выработки кортизола. Также в некоторых случаях требуется адреналэктомия, если опухоль не может быть локализована, а медикаментозная терапия не полностью блокирует выработку кортизола.

[61] В некоторых вариантах реализации Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват применяют в лечении эктопического АКТГ-синдрома.

Врожденная гиперплазия надпочечников

[62] Врожденная гиперплазия надпочечников (САН) характеризуется снижением или утратой синтеза кортизола и, как следствие, избыточным АКТГ и кортикотропин-рилизинг-гормоном из-за утраты отрицательной обратной связи кортизолом на гипофизе и гипоталамусе. САН охватывает ряд нарушений, вызванных генетическими мутациями в надпочечниках, которые приводят к нарушению синтеза кортизола.

[63] В некоторых вариантах реализации САН обусловлена мутацией в 21 β -гидроксилазе. Различные мутации в гене, ответственном за 21 β -гидроксилазу, приводят к различным уровням фермента, вызывая спектр эффектов. САН вследствие дефицита 21 β -гидроксилазы является причиной 95% всех случаев САН и далее подразделяется на две подкатегории: классическая САН, включая форму, сопровождающуюся потерей соли, и форму с простой вирилизацией; и неклассическая САН. В некоторых случаях классическая САН может привести к надпочечниковому кризу и смерти, если ее не обнаружить и не лечить. В некоторых случаях неклассическая САН протекает более мягко и может проявлять или не проявлять симптомы. Отсутствие кортизола устраняет отрицательную обратную связь с гипофизом, что приводит к чрезмерной секреции АКТГ, что, в свою очередь, вызывает чрезмерную стимуляцию коры надпочечников. Возникающая гиперплазия надпочечников и сверхсекреция других стероидов (особенно андрогенов) и предшественников стероидов может привести к различным эффектам, включая неправильное развитие гонад, гиперандрогению и опасную для жизни замену

минералокортикоидов. САН является орфанным заболеванием с распространенностью примерно у 27 000 пациентов в Соединенных Штатах.

[64] В других вариантах реализации САН обусловлена мутацией при дефиците 11 β -гидроксилазы, дефиците 17 α -гидроксилазы, дефиците 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы, врожденной липоидной гиперплазии надпочечников или дефиците р450-оксидоредуктазы, все из которых проявляют различные симптомы.

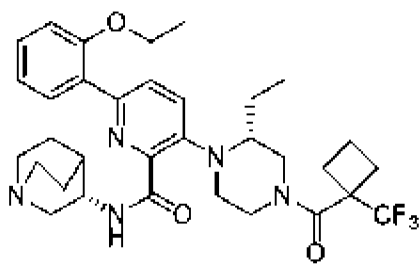
[65] Текущая парадигма лечения САН состоит из ежедневного приема глюкокортикоидов в течение всей жизни (например, гидрокортизона, преднизона, дексаметазона) в попытке сбалансировать неспособность синтезировать кортизол и облегчить отсутствие отрицательной обратной связи. Примерно у 2/3 пациентов с классической САН из-за дефицита 21 β -гидроксилазы также необходима замена минералокортикоидов. Во многих случаях доза глюкокортикоидов, необходимая для подавления АКТГ, превышает физиологическую замену, и такой избыток экзогенного глюкокортикоида может привести к кушингоподобным симптомам. Кроме того, неспособность точно дозировать глюкокортикоиды часто может приводить к циклам избыточного или недостаточного лечения. Недостаточное лечение может привести к надпочечниковому кризу, а стрессовые дозы глюкокортикоидов при остром заболевании являются обычным явлением. Избыточное лечение может привести к симптомам, подобным СК. Пациенты с САН имеют двукратный риск переломов костей по сравнению с общей популяцией и обычно страдают от гиперхолестеринемии, инсулинорезистентности и гипертонии. По сравнению с общей популяцией, пациенты с САН имеют сниженную на 7 лет продолжительность жизни, и более 20% пациентов с САН умрут от состояния, осложненного надпочечниковым кризом.

[66] В некоторых вариантах реализации Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват применяют в лечении САН. В некоторых вариантах реализации Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват применяют в лечении САН, связанной с гиперандрогенией. В некоторых вариантах реализации Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват применяют в лечении симптомов, подобных синдрому Кушинга, вызванных чрезмерным введением экзогенных глюкокортикоидов при лечении САН.

Соединение 1

[67] Соединение 1 представляет собой мощный пероральный непептидный низкомолекулярный антагонист MC2R ($K_i < 10$ нМ), который является >2900-кратно селективным по сравнению с другими подтипами рецепторов меланокортина человека.

[68] Соединение 1 относится к 6-(2-этоксифенил)-3-((R)-2-этил-4-(1-(трифторметил)циклобутан-1-карбонил)пиперазин-1-ил)-N-((S)-хинуклидин-3-ил)пиколинамиду, который имеет химическую структуру, показанную ниже.



(Соединение 1).

[69] Соединение 1 также называют N-[(3S)-1-азабицикло[2.2.2] октан-3-ил]-6-(2-этоксифенил)-3-[(2R)-2-этил-4-[1-(трифторметил)циклобутанкарбонил]пиперазин-1-ил]пиридин-2-карбоксамидом.

Способы лечения

[70] Согласно некоторым аспектам в настоящем документе раскрыт способ снижения активности эндогенного адренокортикотропного гормона (АКТГ) у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в этом, Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации указанный способ включает снижение активности АКТГ на надпочечнике. В некоторых вариантах реализации указанный способ включает снижение нисходящей передачи сигналов АКТГ на надпочечники. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе раскрыт способ снижения уровней эндогенного кортизола у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в этом, Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе раскрыт способ снижения уровней эндогенного стероидного гормона надпочечников у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в этом, Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно другим аспектам в настоящем документе раскрыт способ ингибирования секреции кортизола из надпочечников у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в этом, Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно другим аспектам в настоящем документе раскрыт способ ингибирования секреции андрогенов надпочечников и продукции предшественников кортизола у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в этом, Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации андроген представляет собой андростендион (А4). В некоторых вариантах реализации предшественник кортизола представляет собой 17-гидроксипрогестерон (17-ОНР). В некоторых вариантах реализации человек имеет заболевание, связанное с избытком адренокортикотропного гормона (АКТГ). В некоторых вариантах реализации человек имеет болезнь Кушинга. В некоторых вариантах реализации человек имеет САН. В некоторых вариантах реализации человек имеет EAS.

[71] Согласно некоторым аспектам в настоящем документе раскрыт способ снижения уровней кортизола у человека с заболеванием, связанным с избытком адренокортикотропного гормона (АКТГ), включающий введение человеку, нуждающемуся в этом, Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В

конкретных вариантах реализации способ включает снижение уровней эндогенного кортизола. В других вариантах реализации способ включает снижение уровней кортизола, стимулированного АКТГ. В некоторых вариантах реализации заболевание, связанное с избытком АКТГ, представляет собой болезнь Кушинга. В некоторых вариантах реализации заболевание, ассоциированное с избытком АКТГ, представляет собой САН. В некоторых вариантах реализации заболевание, ассоциированное с избытком АКТГ, представляет собой EAS.

[72] Согласно некоторым аспектам в настоящем документе раскрыт способ снижения уровней кортизола у человека с болезнью Кушинга, включающий введение человеку, нуждающемуся в этом, Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым аспектам в настоящем документе раскрыт способ снижения уровней кортизола у человека с САН, включающий введение человеку, нуждающемуся в этом, Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым аспектам в настоящем документе раскрыт способ снижения уровней кортизола у человека с EAS, включающий введение человеку, нуждающемуся в этом, Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым аспектам в настоящем документе раскрыт способ снижения уровней кортизола у человека с САН, имеющего симптомы, подобные синдрому Кушинга, причем указанный способ включает введение человеку, нуждающемуся в этом, Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В конкретных вариантах реализации способ включает снижение уровней эндогенного кортизола. В других вариантах реализации способ включает снижение уровней кортизола, стимулированного АКТГ.

[73] В некоторых вариантах реализации способы, раскрытые в настоящем документе, включают способ лечения заболевания, связанного с избытком АКТГ. В некоторых вариантах реализации заболевание включает избыточные уровни кортизола. В некоторых вариантах реализации лечение включает снижение уровней кортизола. В некоторых вариантах реализации лечение включает снижение уровней эндогенного кортизола. В некоторых вариантах реализации лечение включает снижение уровней кортизола, стимулированного АКТГ. В некоторых вариантах реализации заболевание, связанное с избытком АКТГ, представляет собой болезнь Кушинга. В некоторых вариантах реализации заболевание, ассоциированное с избытком АКТГ, представляет собой САН. В некоторых вариантах реализации заболевание, ассоциированное с избытком АКТГ, представляет собой EAS.

[74] В некоторых вариантах реализации лечение синдрома Кушинга, включая болезнь Кушинга, включает лечение одного или нескольких симптомов синдрома Кушинга. В некоторых вариантах реализации лечение синдрома Кушинга, включая болезнь Кушинга, включает снижение роста жировых отложений (ключица, задняя часть шеи, лицо и туловище), чрезмерного потоотделения, расширения капилляров, истончения кожи, мышечной слабости, гирсутизма, депрессии/тревоги, гипертонии, остеопороза, инсулинорезистентности, гипергликемии, сердечных заболеваний, вялости, ожирения,

нарушения менструального цикла или их комбинации. В некоторых вариантах реализации лечение синдрома Кушинга, включая болезнь Кушинга, включает снижение роста жировых отложений (ключица, задняя часть шеи, лицо и туловище). В некоторых вариантах реализации лечение синдрома Кушинга, включая болезнь Кушинга, включает снижение чрезмерного потоотделения. В некоторых вариантах реализации лечение синдрома Кушинга, включая болезнь Кушинга, включает снижение расширения капилляров. В некоторых вариантах реализации лечение синдрома Кушинга, включая болезнь Кушинга, включает снижение истончения кожи. В некоторых вариантах реализации лечение синдрома Кушинга, включая болезнь Кушинга, включает снижение мышечной слабости. В некоторых вариантах реализации лечение синдрома Кушинга, включая болезнь Кушинга, включает снижение гирсутизма. В некоторых вариантах реализации лечение синдрома Кушинга, включая болезнь Кушинга, включает снижение депрессии/тревоги. В некоторых вариантах реализации лечение синдрома Кушинга, включая болезнь Кушинга, включает снижение гипертонии. В некоторых вариантах реализации лечение синдрома Кушинга, включая болезнь Кушинга, включает снижение остеопороза. В некоторых вариантах реализации лечение синдрома Кушинга, включая болезнь Кушинга, включает снижение инсулинорезистентности.

[75] В некоторых вариантах реализации лечение синдрома Кушинга, включая болезнь Кушинга, включает снижение гипергликемии. В некоторых вариантах реализации лечение синдрома Кушинга, включая болезнь Кушинга, включает снижение сердечных заболеваний. В некоторых вариантах реализации лечение синдрома Кушинга, включая болезнь Кушинга, включает снижение вялости. В некоторых вариантах реализации лечение синдрома Кушинга, включая болезнь Кушинга, включает снижение ожирения. В некоторых вариантах реализации лечение синдрома Кушинга, включая болезнь Кушинга, включает снижение нарушений менструального цикла.

[76] В некоторых вариантах реализации лечение САН включает снижение неправильного развития гонад, гиперандрогении и замены минералокортикоидов. В некоторых вариантах реализации лечение САН включает снижение неправильного развития гонад. В некоторых вариантах реализации лечение САН включает снижение гиперандрогении. В некоторых вариантах реализации лечение САН включает снижение замены минералокортикоидов.

[77] В некоторых вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, включают снижение уровней по меньшей мере одного метаболита. В некоторых вариантах реализации указанный метаболит представляет собой метаболит, стимулированный АКТГ. В некоторых вариантах реализации метаболит содержит кортизол, А4, 17-ОНР, дегидроэпиандростерон-сульфат (DHEAS), дегидроэпиандростерон (DHEA) или их комбинацию. В некоторых вариантах реализации способы включают снижение уровней эндогенного кортизола. В некоторых вариантах реализации способы включают снижение кортизола, стимулированного АКТГ, А4, 17-ОНР, альдостерона, DHEAS, DHEA или их комбинации. В некоторых вариантах реализации метаболит

снижается по сравнению с уровнем метаболита у субъекта перед лечением. В некоторых вариантах реализации метаболит снижается по меньшей мере примерно на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% или более чем на 50%.

[78] В некоторых вариантах реализации описанные в настоящем документе способы включают снижение уровня кортизола. В некоторых вариантах реализации способы включают снижение уровней эндогенного кортизола. В некоторых вариантах реализации уровни эндогенного кортизола снижены в крови, сыворотке, слюне или моче. В некоторых вариантах реализации способы включают снижение уровня кортизола, стимулированного АКТГ. В некоторых вариантах реализации уровни кортизола, стимулированного АКТГ, снижаются в крови, сыворотке, слюне или моче. В некоторых вариантах реализации происходит снижение уровней кортизола в крови. В некоторых вариантах реализации происходит снижение уровней кортизола в сыворотке. В некоторых вариантах реализации снижены уровни в слюне. В некоторых вариантах реализации происходит снижение уровней свободного кортизола (urine free cortisol, UFC) в моче. В некоторых вариантах реализации уровни кортизола снижены в соответствии с определением при помощи теста на стимуляцию АКТГ. В некоторых вариантах реализации происходит снижение уровней кортизола по меньшей мере примерно на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% или более чем на 50%. В некоторых вариантах реализации происходит снижение уровней кортизола в крови, сыворотке, слюне или моче по меньшей мере примерно на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% или более чем на 50%. В некоторых вариантах реализации уровни кортизола снижены по сравнению с уровнями кортизола до лечения. В некоторых вариантах реализации уровни кортизола снижены до уровней у человека, не имеющего одного из описанных в настоящем документе заболеваний. То есть в некоторых вариантах реализации уровни кортизола у человека восстанавливаются до нормального уровня.

Субъекты

[79] В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой человека.

[80] В некоторых вариантах реализации субъект имеет заболевание, связанное с избытком АКТГ. В некоторых вариантах реализации субъект имеет болезнь Кушинга. В некоторых вариантах реализации субъект имеет САН. В некоторых вариантах реализации субъект имеет EAS. В некоторых вариантах реализации субъект имеет симптомы, подобные синдрому Кушинга, вызванные чрезмерным введением экзогенных доз глюкокортикоидов при лечении САН.

[81] В некоторых вариантах реализации у человека имеется избыток кортизола. В некоторых вариантах реализации у человека повышены уровни кортизола. В некоторых случаях человек без повышенных уровней кортизола имеет уровни кортизола примерно 10-20 мкг/дл в крови или 50-100 мкг/день при тесте на кортизол в суточной моче. В некоторых вариантах реализации уровень кортизола в крови человека превышает примерно 20 мкг/дл, 25 мкг/дл, 30 мкг/дл или более. В некоторых вариантах реализации уровни кортизола в суточной моче у человека превышают примерно 50 мкг/сутки, 100 мкг/сутки, 150 мкг/сутки,

200 мкг/сутки или более при тесте на кортизол в суточной моче.

[82] В некоторых вариантах реализации у человека наблюдается суточная экскреция кортизола с мочой, превышающая верхнюю границу нормы (ВГН) для человека. В некоторых вариантах реализации у человека наблюдается суточная экскреция кортизола с мочой по меньшей мере в 1,5 раза, 2,0 раза, 2,5 раза или более превышает ВГН. В некоторых вариантах реализации ВГН для суточной экскреции кортизола с мочой составляет примерно 50-55 мкг/сутки.

[83] В некоторых вариантах реализации уровень кортизола в слюне человека поздней ночью выше ВГН для человека. В некоторых вариантах реализации уровень кортизола в слюне поздней ночью у человека по меньшей мере в 1,5 раза, 2,0 раза, 2,5 раза или более превышает ВГН. В некоторых вариантах реализации ВГН для уровня кортизола в слюне поздней ночью составляет примерно 100 нг/дл.

[84] В некоторых вариантах реализации человек имеет повышенный уровень кортизола в сыворотке при малом дексаметазоновом тесте. В некоторых вариантах реализации уровень кортизола в сыворотке крови человека составляет 1,8 мкг/дл или выше утром после ночного введения 1 мг дексаметазона.

[85] В некоторых вариантах реализации человек имеет избыток кортизола, который является зависимым от АКТГ. В некоторых вариантах реализации человек имеет избыток АКТГ. В некоторых случаях у человека без повышенного уровня АКТГ содержится примерно 10-50 пг/мл АКТГ в крови. В некоторых вариантах реализации человек имеет уровень АКТГ выше, чем примерно 50 пг/мл, 75 пг/мл, 100 пг/мл или более в крови.

[86] В некоторых вариантах реализации человеку вводили или в настоящее время вводят экзогенный кортикостероид. В некоторых вариантах реализации человеку вводили или в настоящее время вводят экзогенный кортикостероид, где экзогенный кортикостероид представляет собой глюкокортикоид. В некоторых вариантах реализации человеку вводили или в настоящее время вводят экзогенный кортикостероид, где экзогенный кортикостероид представляет собой пероральный, инъекционный или ингаляционный кортикостероид. В некоторых вариантах реализации человек подвергался воздействию экзогенных глюкокортикоидов. В некоторых вариантах реализации человек подвергался воздействию экзогенных глюкокортикоидов в течение длительного периода времени для лечения острого или хронического состояния у указанного человека. В некоторых вариантах реализации экзогенный глюкокортикоид представляет собой пероральный, инъекционный или ингаляционный кортикостероид. В некоторых вариантах реализации экзогенный глюкокортикоид представляет собой беклометазон, бетаметазон, будесонид, кортизон, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизолон, преднизон, триамцинолон или подобные. В некоторых вариантах реализации экзогенный глюкокортикоид применяют для лечения воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, волчанка или астма; боль в суставах, бурсит, боль в спине; или кожных заболеваний, таких как экзема, у человека. В некоторых вариантах реализации человек имеет САН и подвергался воздействию экзогенных глюкокортикоидов. В некоторых вариантах реализации у человека

с САН проявляются симптомы, подобные симптомам Кушинга.

[87] В некоторых вариантах реализации у человека образуется избыток АКТГ. В некоторых вариантах реализации человек имеет опухоль гипофиза (аденому гипофиза) или кортикотропиному. В некоторых вариантах реализации аденома гипофиза или кортикотропинома является доброкачественной. В других вариантах реализации человека имеет эктопическую опухоль, секретирующую АКТГ. В других вариантах реализации изобретения человек имеет опухоль, секретирующую АКТГ, в органе, который обычно не продуцирует АКТГ. В некоторых вариантах реализации опухоль, секретирующая АКТГ, находится в легких, поджелудочной железе, щитовидной железе, вилочковой железе, кишечнике, надпочечнике или параганглиях. В некоторых вариантах реализации опухоль, секретирующая АКТГ, является злокачественной. В некоторых вариантах реализации опухоль, секретирующая АКТГ, является доброкачественной.

[88] В некоторых вариантах реализации человек имеет мутацию в генетических локусах, влияющую на синтез кортизола. Наиболее распространенные мутации (примерно 95%) возникают в генах, кодирующих 21 β -гидроксилазу, и приводят к дефициту 21 β -гидроксилазы. Более редкие причины включают генные мутации в генах, кодирующих 11 β -гидроксилазу, 17 α -гидроксилазу, 3 β -гидроксистероиддегидрогеназу и p450-оксидоредуктазу. В некоторых вариантах реализации человек имеет мутацию в гене, кодирующем 21 β -гидроксилазу, 11 β -гидроксилазу, 17 α -гидроксилазу, 3 β -гидроксистероиддегидрогеназу и p450-оксидоредуктазу, или их комбинацию.

Дозировка и введение

[89] В одном из вариантов реализации Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват применяют при получении лекарственных средств для лечения заболевания, связанного с избытком АКТГ. Способы лечения любого из заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включают введение фармацевтических композиций, которые включают по меньшей мере Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, активный метаболит, пролекарство или фармацевтически приемлемый сольват, в терапевтически эффективных количествах указанному субъекту.

[90] В конкретных вариантах реализации композиции, содержащие соединение(я), описанные в настоящем документе, вводят для профилактического и/или терапевтического лечения. При некоторых терапевтических применениях композиции вводят пациенту, уже имеющему заболевание или состояние, в количестве, достаточном для излечения или по меньшей мере частичного подавления по меньшей мере одного из симптомов указанного заболевания или состояния. Количества, эффективные для такого применения, зависят от тяжести и течения заболевания или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента, массы тела и реакции на лекарственные средства, а также от суждения лечащего врача. Терапевтически эффективные количества необязательно определяют с помощью способов, включающих, но не ограничивающихся ими, повышение дозы и/или клиническое исследование с подбором дозы.

[91] В профилактических применениях композиции, содержащие соединения, описанные в настоящем документе, вводят пациенту, чувствительному к конкретному заболеванию, нарушению или состоянию, или иным образом подверженному такому риску. Такое количество определяется как «профилактически эффективное количество или доза». При таком применении точные количества также зависят от состояния здоровья, массы тела и тому подобных параметров пациента. При применении у пациентов эффективные количества для такого применения будут зависеть от тяжести и течения заболевания, нарушения или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента и реакции на лекарственные средства, а также от суждения лечащего врача. Согласно одному аспекту профилактическое лечение включает введение субъекту, который ранее испытывал по меньшей мере один симптом заболевания, подлежащего лечению, и в настоящее время находится в стадии ремиссии, фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, с целью предотвращения возвращения симптомов заболевания или состояния.

[92] В некоторых вариантах реализации, в которых состояние пациента не улучшается, по усмотрению врача введение соединений осуществляют хронически, то есть в течение длительного периода времени, в том числе в течение всей жизни пациента, с целью улучшения или иного контроля или ограничения симптомов заболевания или состояния у пациента.

[93] После улучшения состояния пациента при необходимости вводят поддерживающую дозу. Впоследствии в конкретных вариантах реализации дозировку или частоту введения, или и то, и другое, снижают в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется облегчение заболевания, нарушения или состояния. В некоторых вариантах реализации, однако, пациенту требуется периодическое лечение на долгосрочной основе при любом рецидиве симптомов.

[94] Количество конкретного агента, которое соответствует такому количеству, варьируется в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, болезненное состояние и его тяжесть, особенности (например, масса тела, пол) субъекта или реципиента, нуждающегося в лечении, но, тем не менее, определяется в соответствии с конкретными обстоятельствами, связанными с данным случаем, включая, например, конкретный вводимый агент, путь введения, состояние, подвергающееся лечению, и субъект или реципиент, подвергающийся лечению.

[95] В некоторых вариантах реализации Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят человеку перорально. В некоторых вариантах реализации Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят человеку по схеме непрерывного введения. В некоторых вариантах реализации Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят человеку по схеме непрерывного ежедневного введения.

[96] Термин «схема непрерывного введения» относится к введению конкретного терапевтического агента через равные промежутки времени. В некоторых вариантах

реализации схема непрерывного введения относится к введению конкретного терапевтического агента через равные промежутки времени без каких-либо перерывов в применении конкретного терапевтического агента. В некоторых других вариантах реализации схема непрерывного введения относится к введению конкретного терапевтического агента циклами. В некоторых других вариантах реализации схема непрерывного введения относится к введению конкретного терапевтического агента в циклах введения лекарственного средства с последующим перерывом во введении указанного конкретного терапевтического агента (например, периодом вымывания или другим таким периодом времени, когда лекарственное средство не вводят). Например, в некоторых вариантах реализации терапевтический агент вводят один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю, семь раз в неделю, через день, каждый третий день, каждый четвертый день, ежедневно в течение недели с последующим отсутствием введения терапевтического агента в течение недели, ежедневно в течение двух недель с последующим отсутствием введения терапевтического агента в течение одной или двух недель, ежедневно в течение трех недель с последующим отсутствием введения терапевтического агента в течение одной, двух или трех недель, ежедневно в течение четырех недель с последующим отсутствием введения терапевтического агента в течение одной, двух, трех или четырех недель, еженедельным введением терапевтического агента с последующим отсутствием введения терапевтического агента в течение одной недели или двухнедельным введением терапевтического агента с последующим отсутствием введения терапевтического агента в течение двух недель. В некоторых вариантах реализации ежедневное введение осуществляют один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации ежедневное введение осуществляют два раза в сутки. В некоторых вариантах реализации ежедневное введение осуществляют три раза в сутки. В некоторых вариантах реализации ежедневное введение осуществляют более трех раз в сутки.

[97] Термин «схема непрерывного ежедневного введения» относится к введению конкретного терапевтического агента каждый день примерно в одно и то же время каждый раз. В некоторых вариантах реализации ежедневное введение осуществляют один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации ежедневное введение осуществляют два раза в сутки. В некоторых вариантах реализации ежедневное введение осуществляют три раза в сутки. В некоторых вариантах реализации ежедневное введение осуществляют более трех раз в сутки.

[98] В некоторых вариантах реализации количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата вводят один раз в сутки.

[99] В некоторых вариантах реализации, в которых улучшения выраженности заболевания или состояния у человека не наблюдается, суточную дозу Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата увеличивают. В некоторых вариантах реализации схему введения один раз в сутки меняют на схему введения два раза в сутки. В некоторых вариантах реализации для увеличения количества вводимого Соединения 1 или

его фармацевтически приемлемой соли или сольвата используют схему введения три раза в сутки. В некоторых вариантах реализации частоту введения увеличивают для обеспечения постоянного или более регулярного воздействия антагониста АКТГ (например, Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли). В некоторых вариантах реализации частоту введения увеличивают для обеспечения повторных высоких уровней C_{max} на более регулярной основе и/или обеспечения постоянного или более регулярного воздействия антагониста АКТГ (например, Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли).

[100] В любом из вышеупомянутых аспектов предложены дополнительные варианты реализации, включающие однократное введение эффективного количества антагониста АКТГ (например, Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли), включая дополнительные варианты реализации, в которых антагонист АКТГ вводят (i) один раз в сутки; или (ii) несколько раз в течение одних суток.

[101] В любом из вышеупомянутых аспектов предложены дополнительные варианты реализации, включающие многократное введение эффективного количества антагониста АКТГ (например, Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли), включая дополнительные варианты реализации, в которых (i) антагонист АКТГ вводят непрерывно или с перерывами: в виде однократной дозы; (ii) время между многократными введениями составляет каждые 6 часов; (iii) антагонист АКТГ вводят млекопитающему каждые 8 часов; (iv) антагонист АКТГ вводят млекопитающему каждые 12 часов; (v) антагонист АКТГ вводят млекопитающему каждые 24 часа. В дополнительных или альтернативных вариантах реализации указанный способ включает перерыв во введении лекарственного средства, при этом введение антагониста АКТГ временно приостанавливают или временно снижают дозу вводимого антагониста АКТГ; в конце перерыва во введении лекарственного средства возобновляют введение дозы антагониста АКТГ. В одном из вариантов реализации продолжительность перерыва во введении лекарственного средства составляет от 2 дней до 1 года.

[102] В целом, однако, дозы Соединения 1, используемые для лечения взрослого человека, обычно составляют 0,01-500 мг в сутки. В одном варианте реализации желаемая доза в целях удобства представлена в виде однократной дозы или в виде разделенных доз, вводимых одновременно или с соответствующими интервалами, например, в виде двух, трех, четырех или более частей дозы в сутки.

[103] В некоторых вариантах реализации Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в количестве, эквивалентном от примерно 5 мг до примерно 300 мг Соединения 1. В некоторых вариантах реализации Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в количестве, эквивалентном от примерно 5 мг до примерно 250 мг Соединения 1. В некоторых вариантах реализации Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в количестве, эквивалентном от примерно 10 мг до примерно 250 мг Соединения 1.

[104] В некоторых вариантах реализации Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в количестве, эквивалентном примерно: 5 мг, 10 мг,

15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг, 200 мг, 205 мг, 210 мг, 215 мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 235 мг, 240 мг, 245 мг, 250 мг, 255 мг, 260 мг, 265 мг, 270 мг, 275 мг, 280 мг, 285 мг, 290 мг, 295 мг или 300 мг Соединения 1. В некоторых вариантах реализации Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в количестве, эквивалентном примерно 40 мг Соединения 1. В некоторых вариантах реализации Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в количестве, эквивалентном примерно 80 мг Соединения 1. В некоторых вариантах реализации Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в количестве, эквивалентном примерно 120 мг Соединения 1. В некоторых вариантах реализации Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в количестве, эквивалентном примерно 160 мг Соединения 1.

[105] В некоторых вариантах реализации Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в дозе, составляющей по меньшей мере примерно: 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг, 200 мг, 205 мг, 210 мг, 215 мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 235 мг, 240 мг, 245 мг, 250 мг, 255 мг, 260 мг, 265 мг, 270 мг, 275 мг, 280 мг, 285 мг, 290 мг, 295 мг или 300 мг Соединения 1.

[106] В некоторых вариантах реализации Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в дозе, составляющей не более чем примерно: 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг, 200 мг, 205 мг, 210 мг, 215 мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 235 мг, 240 мг, 245 мг, 250 мг, 255 мг, 260 мг, 265 мг, 270 мг, 275 мг, 280 мг, 285 мг, 290 мг, 295 мг или 300 мг Соединения 1.

[107] В одном из вариантов реализации суточные дозы, подходящие для соединения Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, описанных в настоящем документе, составляют от примерно 0,01 до примерно 50 мг/кг на массу тела. В некоторых вариантах реализации суточная доза или количество активного вещества в лекарственной форме ниже или выше, чем диапазоны, указанные в настоящем документе, на основании ряда переменных, касающихся индивидуального режима лечения. В различных вариантах реализации суточные и единичные дозы изменяют в зависимости от ряда переменных, включая, но не ограничиваясь ими, активность используемого соединения, заболевание или состояние, подлежащее лечению, способ введения, потребности отдельного субъекта, тяжесть заболевания или состояния, подлежащего лечению, и суждение практикующего врача.

[108] Токсичность и терапевтическую эффективность таких терапевтических схем определяют с помощью стандартных фармацевтических процедур на культурах клеток или

экспериментальных животных, включая, но не ограничиваясь ими, определение LD_{50} и ED_{50} . Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами является терапевтическим показателем, и оно выражается как соотношение между LD_{50} и ED_{50} . В конкретных вариантах реализации данные, полученные с помощью анализов культур клеток и исследований на животных, применяют при составлении терапевтически эффективного диапазона суточной дозы и/или терапевтически эффективной единичной дозы для применения у субъектов, включая людей. В некоторых вариантах реализации суточная доза соединений, описанных в настоящем документе, находится в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают ED_{50} с минимальной токсичностью. В некоторых вариантах реализации диапазон суточной дозы и/или количество единичных доз варьируется в этом диапазоне в зависимости от применяемой лекарственной формы и применяемого способа введения.

Лечение на основе обнаружения биомаркеров

[109] В некоторых вариантах реализации введение фармацевтических композиций, которые содержат Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, основано на уровнях циркулирующего кортизола у пациента, уровнях андростендиона (A4), уровнях 17-гидроксипрогестерона (17-OHP), уровнях альдостерона, уровнях дегидроэпиандростерон-сульфата (DHEAS), уровнях дегидроэпиандростерона (DHEA) или их комбинации.

[110] В некоторых вариантах реализации Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят с помощью режима титрации. В некоторых вариантах реализации Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят с помощью режима титрации для минимизации нежелательных явлений, связанных с введением Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации титрация с использованием Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата позволяет субъекту хорошо переносить Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват; минимизировать нежелательные явления, связанные с введением Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; максимизировать вероятность того, что оптимизированная доза Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата будет введена субъекту и хорошо перенесена им; или их комбинация. В некоторых вариантах реализации титрация включает один или более циклов повышения дозы (т.е. постепенное повышение дозы), снижения дозы (т.е. постепенное понижение дозы) или их комбинации. В некоторых вариантах реализации титрация включает постепенное повышение дозы.

[111] В контексте настоящего документа говорится, что субъект «хорошо переносит» дозу соединения, если введение такой дозы указанному субъекту не приводит к неприемлемому нежелательному явлению или неприемлемой комбинации нежелательных явлений. Специалисту в данной области техники будет понятно, что хорошая переносимость является субъективной мерой и что то, что может быть хорошо переносимым для одного пациента, может быть не переносимым для другого пациента.

[112] В контексте настоящего документа «нежелательное явление» представляет собой неблагоприятное медицинское событие, связанное с лечением Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом.

[113] В контексте настоящего документа «оптимизированная доза» относится к терапевтической дозе, оптимизированной для потребностей конкретного субъекта, и представляет собой самую высокую дозу Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, которая эквивалентна самой высокой дозе Соединения 1, вызывающей у субъекта требуемый и хорошо переносимый им биологический или лекарственный ответ, как определено субъектом, необязательно после консультации с лечащим врачом субъекта. В некоторых вариантах реализации после определения «оптимизированной дозы» такую оптимизированную дозу вводят субъекту до тех пор, пока необходимо лечение (т.е. оптимизированная доза представляет собой поддерживающую дозу).

[114] В некоторых вариантах реализации схема титрации для болезни Кушинга и/или EAS основана на скорости изменения кортизола, индивидуальной переносимости и улучшении признаков и симптомов заболевания. В некоторых вариантах реализации схема титрации для болезни Кушинга и/или EAS основана на уровнях свободного кортизола в моче (urine free cortisol, UFC). В некоторых вариантах реализации схема титрации для болезни Кушинга и/или EAS основана на скорости изменения уровней свободного кортизола (UFC) в моче.

[115] В настоящей заявке термин «постепенное повышение дозы» соединения относится к увеличению количества соединения до тех пор, пока субъект перестанет хорошо переносить такое увеличенное количество. Постепенное повышение дозы может быть достигнуто с помощью одного или более приращений дозы, которые могут быть одинаковыми или различными. В некоторых вариантах реализации указанный способ включает введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в начальной дозе один раз в сутки в течение начального периода времени с последующим постепенным повышением до более высокой дозы Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата один раз в сутки после этого. В некоторых вариантах реализации начальный период времени включает один день, примерно одну неделю, примерно две недели, примерно три недели, примерно четыре недели, примерно пять недель, примерно шесть недель, примерно семь недель, примерно восемь недель, примерно девять недель, примерно десять недель, примерно одиннадцать недель или примерно 12 недель. В некоторых вариантах реализации указанный цикл повторяют до достижения оптимизированной дозы.

[116] В некоторых вариантах реализации способ титрации включает введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в начальной дозе один или два раза в сутки в течение примерно одной недели, примерно двух недель, примерно трех недель, примерно четырех недель, примерно пяти недель, примерно шести недель, примерно семи недель или примерно восьми недель с последующей титрацией дозы

до более высокой дозы Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата один или два раза в сутки после этого. В некоторых вариантах реализации указанный цикл повторяют до достижения оптимизированной дозы.

[117] В некоторых вариантах реализации способ титрации включает введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в начальной дозе один раз в сутки в течение примерно одной недели, примерно двух недель, примерно трех недель, примерно четырех недель, примерно пяти недель, примерно шести недель, примерно семи недель или примерно восьми недель с последующей титрацией до более высокой дозы Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата один раз в сутки после этого. В некоторых вариантах реализации указанный цикл повторяют до достижения оптимизированной дозы.

[118] В некоторых вариантах реализации способ титрации включает постепенное повышение или понижение дозы с последующим необязательным повторным повышением дозы Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[119] В некоторых вариантах реализации схема титрации включает введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в начальной дозе в течение примерно одной недели и, при условии, что пациент хорошо переносит начальную дозу, увеличение дозы на количество, равное первому инкрементному значению, или при условии, что пациент не переносит начальную дозу, уменьшение дозы на количество, равное первому инкрементному значению.

[120] В некоторых вариантах реализации схема титрации дополнительно включает: введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в увеличенной дозе в течение примерно одной недели или двух недель и при условии, что пациент хорошо переносит увеличенную дозу, дополнительное увеличение дозы на количество, равное второму инкрементному значению; или введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в уменьшенной дозе в течение примерно одной недели и при условии, что пациент хорошо переносит уменьшенную дозу, необязательно увеличение дозы на количество, равное второму инкрементному значению. В некоторых вариантах реализации первое инкрементное значение является таким же, как и второе инкрементное значение. В некоторых вариантах реализации первое инкрементное значение и второе инкрементное значение являются различными.

[121] В некоторых вариантах реализации схемы титрации дозы Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата корректируют каждую неделю, каждые 2 недели, каждые 3 недели или каждые 4 недели.

[122] В некоторых вариантах реализации схемы титрации дозы Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата увеличивают на инкрементное значение, если уровень свободного кортизола в суточной моче (UFC) человека >ВГН.

[123] В некоторых вариантах реализации схемы титрации дозы Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата снижают, если уровни UFC падают ниже целевого диапазона, и/или наблюдается быстрое снижение уровней кортизола.

[124] В некоторых вариантах реализации оптимизированную дозу получают, когда: уровни свободного кортизола в суточной моче (UFC) не превышают ВГН; уровни свободного кортизола в суточной моче (UFC) существенно не изменяются в ответ на лечение; или их комбинация.

[125] В некоторых вариантах реализации начальная доза Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата эквивалентна от примерно 1 мг до примерно 300 мг Соединения 1. В некоторых вариантах реализации начальная доза Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата эквивалентна от примерно 1 мг до примерно 200 мг Соединения 1. В некоторых вариантах реализации начальная доза Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата эквивалентна от примерно 1 мг до примерно 100 мг Соединения 1. В некоторых вариантах реализации начальная доза Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата эквивалентна от примерно 1 мг до примерно 50 мг Соединения 1.

[126] В некоторых вариантах реализации начальная доза Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата эквивалентна примерно: 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг, 200 мг, 205 мг, 210 мг, 215 мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 235 мг, 240 мг, 245 мг, 250 мг, 255 мг, 260 мг, 265 мг, 270 мг, 275 мг, 280 мг, 285 мг, 290 мг, 295 мг или 300 мг Соединения 1.

[127] В некоторых вариантах реализации первое инкрементное значение эквивалентно примерно 1 мг, примерно 2 мг, примерно 3 мг, примерно 4 мг, примерно 5 мг, примерно 6 мг, примерно 7 мг, примерно 8 мг, примерно 9 мг, примерно 10 мг, примерно 11 мг, примерно 12 мг, примерно 13 мг, примерно 14 мг, примерно 15 мг, примерно 16 мг, примерно 17 мг, примерно 18 мг, примерно 19 мг, примерно 20 мг, примерно 21 мг, примерно 22 мг, примерно 23 мг, примерно 23 мг, примерно 25 мг, примерно 26 мг, примерно 27 мг, примерно 28 мг, примерно 29 мг, примерно 30 мг, примерно 31 мг, примерно 32 мг, примерно 33 мг, примерно 34 мг, примерно 35 мг, примерно 36 мг, примерно 37 мг, примерно 38 мг, примерно 39 мг, примерно 40 мг, примерно 41 мг, примерно 42 мг, примерно 43 мг, примерно 44 мг, примерно 45 мг, примерно 46 мг, примерно 47 мг, примерно 48 мг, примерно 49 мг или примерно 50 мг Соединения 1.

[128] В некоторых вариантах реализации второе инкрементное значение эквивалентно примерно 1 мг, примерно 2 мг, примерно 3 мг, примерно 4 мг, примерно 5 мг, примерно 6 мг, примерно 7 мг, примерно 8 мг, примерно 9 мг, примерно 10 мг, примерно 11 мг, примерно 12 мг, примерно 13 мг, примерно 14 мг, примерно 15 мг, примерно 16 мг, примерно 17 мг, примерно 18 мг, примерно 19 мг, примерно 20 мг, примерно 21 мг, примерно 22 мг, примерно 23 мг, примерно 23 мг, примерно 25 мг, примерно 26 мг, примерно 27 мг, примерно 28 мг, примерно 29 мг, примерно 30 мг, примерно 31 мг, примерно 32 мг, примерно 33 мг, примерно 34 мг, примерно 35 мг, примерно 36 мг, примерно 37 мг, примерно 38 мг, примерно 39 мг, примерно 40 мг, примерно 41 мг,

примерно 42 мг, примерно 43 мг, примерно 44 мг, примерно 45 мг, примерно 46 мг, примерно 47 мг, примерно 48 мг, примерно 49 мг или примерно 50 мг Соединения 1.

[129] В некоторых вариантах реализации схему титрации повторяют до получения оптимизированной дозы. Оптимизированная доза обеспечивает эффективность лечения при минимизации побочных эффектов при лечении антагонистом АКТГ.

[130] В некоторых вариантах реализации оптимизированная доза Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата эквивалентна примерно: 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг, 200 мг, 205 мг, 210 мг, 215 мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 235 мг, 240 мг, 245 мг, 250 мг, 255 мг, 260 мг, 265 мг, 270 мг, 275 мг, 280 мг, 285 мг, 290 мг, 295 мг или 300 мг Соединения 1.

[131] В некоторых вариантах реализации оптимизированную дозу снижают, когда уровни UFC падают ниже целевого диапазона, и/или происходит быстрое снижение уровней кортизола.

Комбинированная терапия

[132] В некоторых случаях целесообразно вводить по меньшей мере Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в комбинации с одним или более другими терапевтическими агентами.

[133] В одном варианте реализации терапевтическая эффективность одного из описанных в настоящем документе соединений повышается при введении адъюванта (т.е. адъювант само по себе обладает минимальным терапевтическим эффектом, но в комбинации с другим терапевтическим агентом общий терапевтический эффект для пациента усиливается). Или, в некоторых вариантах реализации, эффект для пациента увеличивается при введении одного из соединений, описанных в настоящем документе, с другим агентом (который также включает терапевтическую схему), который также обладает терапевтическим эффектом.

[134] В одном конкретном варианте реализации Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят совместно со вторым терапевтическим агентом, при этом Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват и второй терапевтический агент модулируют различные аспекты заболевания, нарушения или состояния, подлежащего лечению, тем самым обеспечивая большую общую пользу, чем введение любого из терапевтических агентов в отдельности.

[135] В одном конкретном варианте реализации Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят совместно со вторым терапевтическим агентом, при этом второй терапевтический агент представляет собой глюкокортикоид, минералокортикоид или их комбинацию. В некоторых вариантах реализации введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата включает снижение требуемой экзогенной дозы глюкокортикоидов для человека. Примеры глюкокортикоидов, предназначенных для совместного введения, включают, но не

ограничиваются ими, беклометазон, бетаметазон, будесонид, кортизон, дексаметазон, этаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизолон, преднизон, триамцинолон или подобные. Примеры минералокортикоидов, предназначенных для совместного введения, включают, но не ограничиваются ими, флудрокортизон и подобные.

[136] В некоторых вариантах реализации лечения болезни Кушинга или EAS Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят совместно со вторым терапевтическим агентом, при этом второй терапевтический агент представляет собой глюкокортикоид (т.е. терапия «блокированием и замещением»). В некоторых вариантах реализации глюкокортикоид представляет собой беклометазон, бетаметазон, будесонид, кортизон, дексаметазон, этаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизолон, преднизон или триамцинолон. В некоторых вариантах реализации лечения болезни Кушинга или EAS Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят совместно с глюкокортикоидом в низких дозах. В некоторых вариантах реализации глюкокортикоид в низких дозах содержит эквивалент преднизона, составляющий менее или равно 20 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации глюкокортикоид в низких дозах содержит эквивалент преднизона, составляющий менее или равно 15 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации глюкокортикоид в низких дозах содержит эквивалент преднизона, составляющий менее или равно 10 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации низкая доза глюкокортикоида содержит эквивалент преднизона, составляющий менее или равно 5 мг/сутки.

[137] В любом случае, независимо от заболевания, нарушения или состояния, подлежащего лечению, общая польза для пациента заключается в аддитивности двух терапевтических агентов, или пациент получает синергетическую пользу.

[138] Для комбинированной терапии, описанной в настоящем документе, дозы совместно вводимых соединений варьируются в зависимости от типа применяемого дополнительного лекарственного средства, от конкретного применяемого лекарственного средства, от заболевания или состояния, подлежащего лечению, и так далее. В дополнительных вариантах реализации при совместном введении с одним или более другими терапевтическими агентами соединение, предложенное в настоящем документе, вводят либо одновременно с одним или более другими терапевтическими агентами, либо последовательно.

[139] В комбинированной терапии множественные терапевтические агенты (один из которых представляет собой Соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват) вводят в любом порядке или даже одновременно. Если введение является одновременным, множество терапевтических агентов, исключительно в качестве примера, представлены в одной унифицированной форме или в нескольких формах (например, в виде одной таблетки или двух отдельных таблеток).

[140] Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, а также комбинированную терапию вводят до, во время или после возникновения заболевания или состояния, и сроки введения композиции, содержащей соединение, варьируются. Таким

образом, в одном варианте реализации соединения, описанные в настоящем документе, применяют в качестве профилактического средства и непрерывно вводят субъектам с предрасположенностью к развитию состояний или заболеваний с целью предотвращения возникновения такого заболевания или состояния. В другом варианте реализации соединения и композиции вводят субъекту во время или как можно скорее после появления симптомов. В конкретных вариантах реализации соединения, описанное в настоящем документе, вводят так скоро, как это практически возможно, после обнаружения или подозрения на возникновение заболевания или состояния, и в течение периода времени, необходимого для лечения заболевания. В некоторых вариантах реализации период времени, необходимый для лечения, варьируется, и продолжительность лечения регулируется в соответствии с конкретными потребностями каждого субъекта.

Фармацевтические композиции

[141] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, составлены в фармацевтические композиции. Фармацевтические композиции составлены обычным образом с использованием одного или более фармацевтически приемлемых неактивных ингредиентов, которые облегчают превращение активных соединений в препараты, применяемые фармацевтическим образом. Надлежащий состав зависит от выбранного пути введения. Краткое описание фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, можно найти, например, в изданиях Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington 's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. и Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, NY, 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), которые включены в настоящее описание посредством ссылки.

[142] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, вводят либо отдельно, либо в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или разбавителями в фармацевтической композиции. Введение соединений и композиций, описанных в настоящем документе, может быть осуществлено любым способом, который обеспечивает доставку соединений в место приложения действия. Такие способы включают пероральное введение.

[143] В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, подходящие для перорального введения, представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы, крахмальные капсулы или таблетки, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной жидкости или неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле. В некоторых вариантах реализации активный ингредиент представлен в виде болюса, электуария или пасты.

[144] Фармацевтические композиции, которые можно применять перорально, включают таблетки, твердые капсулы типа «push-fit», изготовленные из желатина, а также

мягкие запаянные капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбитол. Таблетки могут быть изготовлены путем прессования или формования, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены путем прессования в подходящей машине активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанные со связующими, инертными разбавителями или смазывающими, поверхностно-активными или диспергирующими агентами. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. В некоторых вариантах реализации таблетки покрыты оболочкой или имеют риску и составлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента в них. Все составы для перорального введения должны иметь дозировки, подходящие для такого введения. Твердые капсулы типа «push-fit» могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующие вещества, такие как крахмалы, и/или смазывающие вещества, такие как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторы. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. В некоторых вариантах реализации добавляют стабилизаторы. Ядра драже обеспечивают подходящими покрытиями. Для указанной цели могут быть применены концентрированные сахарные растворы, которые необязательно могут содержать гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, карбополовый гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, лаковые растворы и подходящие органические растворители или смеси растворителей. К покрытиям таблеток или драже могут быть добавлены красители или пигменты для идентификации или для характеристики различных комбинаций доз активного соединения.

[145] Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, конкретно упомянутым выше, соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут включать другие агенты, общепринятые в данной области техники, с учетом типа рассматриваемого состава, например, подходящие для перорального введения могут включать ароматизаторы.

Конкретная терминология

[146] Если не указано иное, следующие термины, используемые в настоящем документе, имеют приведенные ниже определения. Использование термина «включая», а также других форм, таких как «включают», «включает» и «включено», не является ограничивающим. Заголовки разделов, используемые в настоящей заявке, предназначены только для целей упорядочения и не должны рассматриваться как ограничивающие описанный объект.

[147] При использовании в описании и формуле изобретения формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если контекст явно не указывает иное. Например, термин «образец» включает множество образцов, включая их смеси.

[148] В контексте настоящего документа термин «примерно» для числа относится к

этому числу плюс или минус 10% от этого числа. Термин «примерно» относится к указанному диапазону минус 10% от его самого низкого значения и плюс 10% от его самого высокого значения.

[149] Термины «определение», «измерение», «оценивание», «оценка», «анализирование» и «анализ» часто используются в настоящей заявке взаимозаменяемо для обозначения форм измерения. Термины включают определение наличия или отсутствия элемента (например, обнаружение). Такие термины могут включать количественные, качественные или количественные и качественные определения. Оценка может быть относительной или абсолютной. «Обнаружение присутствия» может включать определение количества чего-либо в дополнение к определению того, присутствует ли оно или отсутствует в зависимости от контекста.

[150] Термин «приемлемый» в отношении состава, композиции или ингредиента, используемый в настоящем документе, означает отсутствие стойкого вредного воздействия на общее состояние здоровья субъекта, подлежащего лечению.

[151] В настоящем документе термин «модулировать» означает прямое или косвенное взаимодействие с мишенью для изменения активности мишени, в том числе, исключительно в качестве примера, для усиления активности мишени, для ингибирования активности мишени, для ограничения активности мишени или для продления активности мишени.

[152] Термин «модулятор», используемый в настоящем документе, относится к молекуле, которая взаимодействует с мишенью прямо или косвенно. Взаимодействия включают, но не ограничиваются ими, взаимодействия агониста, частичного агониста, обратного агониста, антагониста, дегрейдера или их комбинаций. В некоторых вариантах реализации модулятор представляет собой агонист.

[153] Используемые в настоящем документе термины «вводить», «вводимый», «введение» и тому подобные относятся к способам, которые могут быть использованы для обеспечения доставки соединений или композиций в желаемое место биологического действия. Такие способы включают, но не ограничиваются ими, пероральные пути, внутривенные пути, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, подкожную, внутримышечную, внутримышечную, внутрисосудистую или инфузионную), местное и ректальное введение. Специалисты в данной области техники знакомы с методиками введения, которые могут быть использованы с соединениями и способами, описанными в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединения и композиции, описанные в настоящем документе, вводят перорально.

[154] Термины «совместное введение» или подобные в настоящем документе предназначены для охвата введения выбранных терапевтических агентов одному пациенту и предназначены для включения схем лечения, в которых агенты вводят одним и тем же или различными путями введения или в одно и то же или разное время.

[155] Термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное

количество» в контексте настоящего документа относятся к достаточному количеству вводимого агента или соединения, которое в некоторой степени облегчит один или более симптомов заболевания или состояния, подлежащего лечению. Результат включает уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Например, «эффективное количество» для терапевтического применения представляет собой количество композиции, содержащей соединение, описанное в настоящем документе, необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания. Соответствующее «эффективное» количество в любом отдельном случае необязательно определяют с использованием методик, таких как исследование с увеличением дозы.

[156] Используемые в настоящем документе термины «усиливать» или «усиление» означают увеличение или продление либо силы, либо продолжительности желаемого эффекта. Таким образом, в отношении усиления эффекта терапевтических агентов термин «усиление» относится к способности увеличивать или продлевать, либо по силе, либо по продолжительности, эффект других терапевтических агентов на систему. «Усиливающее эффективное количество», используемое в настоящем документе, относится к количеству, достаточному для усиления эффекта другого терапевтического агента в желаемой системе.

[157] Используемый в настоящем документе термин «фармацевтическая комбинация» означает продукт, который является результатом смешивания или объединения более чем одного активного ингредиента и включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин "фиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и совместно применяемый агент вводят пациенту одновременно в форме одной единицы или дозы. Термин «нефиксированная комбинация» означает, что активные ингредиенты, например, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и совместно применяемый агент вводят пациенту в виде отдельных единиц одновременно, параллельно или последовательно без конкретных промежуточных временных ограничений, при этом такое введение обеспечивает эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последнее также относится к коктейльной терапии, например, введению трех или более активных ингредиентов.

[158] Термины «изделие» и «набор» используются в качестве синонимов.

[159] Термин «субъект» или «пациент» охватывает млекопитающих. Примеры млекопитающих включают, но не ограничиваются ими, любого представителя класса млекопитающих: человека, нечеловекообразных приматов, таких как шимпанзе, и других видов человекообразных обезьян и обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки, и подобных. Согласно одному аспекту млекопитающее представляет собой человека.

[160] Термины «лечить» или «лечение», используемые в настоящем документе,

включают облегчение, ослабление или улучшение по меньшей мере одного симптома заболевания или состояния, предотвращение дополнительных симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например, остановку развития заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, регресс заболевания или состояния, облегчение состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или купирование симптомов заболевания или состояния профилактически и/или терапевтически.

[161] В настоящей заявке различные варианты реализации изобретения могут быть представлены в формате диапазона. Следует понимать, что описание в формате диапазона предназначено исключительно для удобства и краткости и не должно рассматриваться как негибкое ограничение объема настоящего изобретения. Соответственно, следует считать, что описание диапазона конкретно раскрывает все возможные поддиапазоны, а также отдельные числовые значения в этом диапазоне. Например, описание диапазона, такого как от 1 до 6, следует рассматривать как имеющее конкретно раскрытые поддиапазоны, такие как от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 2 до 4, от 2 до 6, от 3 до 6 и т. д., а также отдельные числа в этом диапазоне, например, 1, 2, 3, 4, 5 и 6. Это применимо независимо от широты диапазона.

[162] Заголовки разделов, используемые в настоящей заявке, предназначены только для целей упорядочения и не должны рассматриваться как ограничивающие описанный объект.

Примеры

[163] Следующие примеры включены исключительно в иллюстративных целях и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

Пример 1: Анализы рецепторов меланокортина (MCR)

Ингибирование связывания АКТГ:

[164] Неочищенные мембранные фракции получают из клеток CHO-K1 CRE-*bla* CellSensor, стабильно экспрессирующих функциональный рецептор hMC2 (ThermoFisher #K1483). Клетки культивируют до 85-100% конфлюэнтности в среде для выращивания [GlutaMax DMEM (Gibco # 10569-010) с добавкой 10% диализированной фетальной бычьей сыворотки (Gemini Bio-Products #100-108), 0,1 мМ незаменимых аминокислот (Gibco #11140-050), 100 Ед/мл пенициллина; 100 мкг/мл стрептомицина; 2 мМ L-глутамин (Gemini Bio-Products # 400-110), 5 мкг/мл бластицидина (GoldBio # B-800-100), 100 мкг/мл цеоцина (Invitrogen # R25005) и 600 мкг/мл гигромицина В (GoldBio # 31282-04-9)]. Клетки собирали и промывали в фосфатно-солевом буфере Дульбекко (Corning #21-031-CV). Клеточный осадок восстанавливают в буфере для приготовления мембран [20 мМ HEPES (Biopioneer # C0113), 6 мМ MgCl₂ (Sigma # M8266) и 1 мМ ЭДТА (JT Baker #4040-01), таблетки ингибитора протеазы (Pierce # A32963); pH 7,4)] и гомогенизировали с использованием гомогенизатора Dounce. Фракцию мембраны отделяют от клеточного дебриса и собирают в буфер для приготовления мембраны, быстро замораживают в жидком азоте и хранят при -80°C.

[165] Ингибирование связывания с рецептором MC2R человека измеряли в анализе

связывания с радиоактивной конкуренцией с использованием меченного радиоактивным изотопом лиганда [^{125}I]-TYR²³]-АКТГ (1-39) (PerkinElmer #NEX083, индивидуальный синтез) в качестве зондового лиганда для рецептора. Вкратце, мембраны из клеток, экспрессирующих MC2R человека, инкубировали с шариками SPA (PerkinElmer #RPNQ0001) в буфере для анализа связывания [50 mM HEPES (Biopioneer #C0113), 5 mM MgCl_2 (Sigma #M8266), 1 mM CaCl_2 (Fisher Scientific #BP510), 0,2% BSA (Fisher Scientific #BP1600) и ингибиторы протеазы (Pierce #A32963); pH 7,4]. Мембраны, связанные с шариком SPA, обрабатывали различными разведениями соединений (конечные концентрации обычно 0-10 000 нМ) и 0,2 нМ радиоактивно меченого лиганда в 96-луночных изопланшетах (PerkinElmer #6005040) в течение 90 минут при комнатной температуре. Радиоактивный сигнал детектировали с помощью MicroBetaTriLux 1450 LSC (PerkinElmer). Все манипуляции с данными для определения значений K_i проводили с использованием GraphPad v8 (GraphPad, Сан-Диего, Калифорния).

[166] Соединение 1 эффективно ингибирует продукцию цАМФ посредством MC2R человека (hMC2R) с константой, ингибирующей равновесие (K_i), в анализе связывания < 10 нМ. Селективность по сравнению с другими подтипами MCR человека оценивали с использованием коммерчески доступных мембранных анализов связывания MC1R, MC3R, MC4R и MC5R. Полумаксимальная ингибирующая концентрация в анализах связывания (IC_{50}) была определена как превышающая самую высокую исследуемую концентрацию или >10000 нМ, > 1000 нМ, >10000 нМ и >1000 нМ для MC1R, MC3R, MC4R и MC5R, соответственно. Соединение 1 является >2900-кратно селективным по отношению к MC2R по сравнению с другими MCR человека.

Пример 2: Панель нецелевой селективности

[167] Соединение 1 было протестировано в Eurofins Panlabs Discovery Services Taiwan, Ltd. для оценки с использованием принадлежащей им панели анализов SafetyScreenTM. Это включало анализы селективности на 87 мишенях, включая рецепторы, связанные с G-белком, ядерные рецепторы, другие рецепторы клеточной поверхности, ионные каналы, ферменты и транспортеры. Соединение 1 тестировали в одной концентрации (10 мкМ), и оно показало незначительную активность по всей панели. Только рецептор серотонина 5-гидрокситриптамина 1В (5-НТ_{1В}), кальциевый канал L-типа (фенилалкиламин) и натриевый канал (сайт 2) демонстрировали ингибирование/активность >70% при этой концентрации.

[168] Последующий ответ дозы Соединения 1 в отношении рецептора 5-НТ_{1В} в режимах функционального агониста и антагониста определил, что Соединение 1 не обладает агонистической активностью (нет сигнала до 3000 нМ) и обладает слабой антагонистической активностью (IC_{50} около 750 нМ). Селективность Соединения 1 в отношении hMC2R по сравнению с 5-НТ_{1В} составляет > 2200 раз.

Пример 3: Подавление АКТГ-индуцированного кортикостерона

[169] Фармакодинамические (ФД) эффекты Соединения 1 изучали на крысах путем оценки подавления ответа кортикостерона (кортизола у человека), индуцированного введением АКТГ.

Тест с нагрузкой однократной пероральной дозой АКТГ:

[170] Способность однократной пероральной дозы Соединения 1 подавлять кортикостерон в течение 2 часов в ответ на тест с нагрузкой АКТГ оценивали у самцов и самок крыс. Резкое в/в введение 1 мкг/кг АКТГ(1-24) вызывало устойчивое повышение уровня кортикостерона в плазме по сравнению с исходным уровнем у самцов и самок крыс. Пероральное введение Соединения 1 дозозависимо подавляло стимулированную АКТГ секрецию кортикостерона.

[171] Статистически значимое подавление кортикостерона наблюдалось при введении ≥ 3 мг/кг Соединения 1 самцам крыс (62% и 78% подавление при введении 3 и 10 мг/кг, соответственно; **Фигура 1**) и ≥ 1 мг/кг Соединения 1 самкам крыс (51%, 71% и 88% подавление при введении 1, 3 и 10 мг/кг, соответственно; **Фигура 2**) по сравнению с крысами, получавшими носитель. Минимальная эффективная доза перорально вводимого Соединения 1, определенная в анализе с резким введением 1 мкг/кг стимулирующего АКТГ, составляла 3 мг/кг у самцов крыс и была связана с C_{max} , составляющей 149 нг/мл, и AUC, составляющей вплоть до последней измеряемой концентрации (AUC_{0-4}) 1400 нг•ч/мл.

Эффект однократной пероральной дозы при повторных тестах с нагрузкой АКТГ:

[172] Способность однократной дозы Соединения 1 подавлять кортикостерон после повторных тестов с нагрузкой АКТГ(1-24) (1 мкг/кг) оценивали для определения воспроизводимости ответа кортикостерона, стимулированного АКТГ, и количества времени, необходимого для восстановления ответа кортикостерона до уровней носителя.

[173] Как показано на **фиг. 3**, после каждого теста со стимуляцией АКТГ (через 1, 4, 24 и 48 часов после введения Соединения 1) у крыс, получавших носитель, воспроизводимо повышался уровень кортикостерона по сравнению с исходным уровнем (<100 нг/мл) до > 350 нг/мл. Соединение 1 подавляло кортикостерон, стимулированный АКТГ, через 1 час (44% и 88% при введении 3 и 30 мг/кг, соответственно) и 4 часа (36% и 84% при введении 3 и 30 мг/кг, соответственно) после перорального введения по сравнению с обработкой носителем. Кортикостерон, стимулированный АКТГ, возвращался к нормальным уровням носителя через 24 и 48 часов после однократного перорального введения 3 или 30 мг/кг Соединения 1.

Пример 4: Подавление АКТГ-индуцированного кортикостерона на моделях заболеваний у животных

[174] Соединение 1 оценивали на экспериментальных моделях избытка АКТГ и гиперкортизолемии у крыс и мышей.

Введение АКТГ при помощи динамической помпы:

[175] Экзогенный АКТГ(1-24) (100 мкг/кгсутки) вводили самцам крыс с помощью подкожно имплантированных осмотических помп. Оценивали способность повторного ежедневного перорального введения Соединения 1 подавлять кортикостерон в течение 7 дней.

[176] Соединение 1, вводимое в дозе ≥ 10 мг/кг/сутки с дозозависимым подавлением

кортикостерона, измеряли через 1 час после введения дозы в день 1 и день 7 (**Фигура 4**).

[177] Кроме того, Соединение 1 облегчало гипертрофию надпочечников путем снижения массы надпочечников и площади коры надпочечников у крыс, которым вводили 10 и 30 мг/кг/сутки, по сравнению с обработкой носителем (**Фигура 5**).

Модель опухоли клеток гипофиза мыши, секретирующих АКТГ:

[178] Оценивали способность ежедневного перорального введения Соединения 1 в течение 14 дней подавлять кортикостерон на мышинной модели избытка АКТГ.

[179] Вкратце, самкам голых мышей Balb/c подкожно имплантировали клетки кортикотропиномы AtT-20 в заднюю боковую часть тела (3 миллиона клеток/инъекцию/животное) в день 0. Контрольной группе без опухоли (NT) вводили только среду. Когда опухоли стали пальпируемыми на 21-й день, мышей распределили в группы, рандомизированные по массе тела, и 0, 15, 30 или 100 мг/кг/день Соединения 1. Соединение 1 вводили перорально в течение 14 дней (с 21 по 34 день).

[180] Ежедневное пероральное введение Соединения 1 не оказывало существенного влияния на объем опухоли или массу тела в ходе эксперимента. На 34-й день у мышей с подкожной имплантацией клеток кортикотропиномы AtT-20, секретирующих АКТГ, наблюдалось 3,8-кратное увеличение АКТГ в плазме и 1,7-кратное увеличение уровней кортикостерона в плазме по сравнению с мышами, получавшими фиктивную инъекцию только среды (**Фигура 6**). Повторное пероральное введение ≥ 15 мг/кг/сутки Соединения 1 дозозависимо подавляло кортикостерон в плазме на 73%, 88% и 92% при 15, 30 и 100 мг/кг/день Соединения 1, соответственно, по сравнению с обработкой носителем у мышей с АКТГ-секретирующими опухолями клеток AtT-20, что оценивали через 2 часа после введения в последний день дозирования. При применении Соединения 1 в дозе 100 мг/кг/сутки наблюдали 2,4-кратное увеличение уровней АКТГ по сравнению с обработкой носителем.

Пример 5: Клиническое исследование для оценки влияния Соединения 1 на адренокортикотропный гормон (АКТГ) у человека

[181] Неограничивающий пример клинического исследования антагониста АКТГ у человека описан ниже.

Цель:

[182] Это впервые проводимое на человеке двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование фазы 1 будет оценивать безопасность Соединения 1 у здоровых добровольцев, а также взаимосвязь между экспозицией и фармакодинамическими (ФД) параметрами, включая АКТГ-стимулированную и эндогенную секрецию кортизола, измеренную в крови, слюне и моче. Результаты будут использованы для выявления критериев конечного результата и других параметров в будущих более поздних исследованиях у пациентов с болезнью Кушинга (БК) или другими заболеваниями с избытком адренокортикотропного гормона (АКТГ), включая врожденную гиперплазию надпочечников (САН) и эктопический АКТГ-синдром (ЕАС).

Испытание:

[183] Период скрининга: До 28 дней

[184] Период лечения: 1 день/однократная доза в исследовании действия однократных нарастающих доз (SAD); 10 дней в исследовании действия многократных нарастающих доз (MAD)

[185] Период оценки и наблюдения: 6 дней в SAD и 17 дней в MAD

[186] Период последующего наблюдения: не менее 7 дней после последней дозы исследуемого препарата (запланировано: день 8/SAD и день 20/MAD)

[187] SAD/Часть 1: нарастающая однократная доза, рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое; 5 запланированных и до 8 общих когорт, n=64. В каждой когорте 6 субъектов будут получать Соединение 1, 2 субъекта будут получать плацебо. Дозы будут увеличены с 10 мг в когорте 1 до не более 250 мг.

[188] MAD/Часть 2: многократная нарастающая доза, рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое; 2 запланированные и до 4 общих когорт (n=36). В каждой когорте 6 субъектов будут получать Соединение 1, 3 субъекта будут получать плацебо. Дозы не будут превышать дозы в SAD.

Критерии включения:

[189] Здоровые субъекты мужского и женского пола в возрасте от ≥ 18 до ≤ 55 лет на момент скрининга. Женщины должны быть либо в постменопаузе в течение не менее 12 месяцев, либо хирургически стерильными; либо согласиться использовать стабильный и разрешенный *высокоэффективный* метод контрацепции с момента скрининга до истечения по меньшей мере 30 дней после последней дозы исследуемого препарата. Мужчины должны быть хирургически стерильными; или воздерживаться от половых контактов; или соглашаться на использование презерватива, покрытого спермицидом, при сексуальной активности с женщиной-партнером, способной к деторождению, с момента скрининга до истечения по меньшей мере 30 дней после последней дозы исследуемого препарата. Женщина-партнер также должна использовать *высокоэффективную* форму контрацепции в течение этого же периода времени. Субъекты мужского пола также должны согласиться не сдавать сперму на протяжении всего исследования и до истечения по меньшей мере 90 дней после последней дозы исследуемого препарата.

[190] Пиковое значение 30- или 60-минутного АКТГ-стимулированного кортизола в сыворотке ≥ 18 мкг/дл при скрининге.

Критерии исключения:

[191] Субъекты будут исключены на основании следующих критериев: беременные или кормящие женщины; предшествующее лечение Соединением 1; использование местных, назальных, ингаляционных или пероральных кортикостероидов в течение 3 дней или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше, до дня рандомизации или при ожидаемой необходимости такого использования во время исследования; использование запрещенных или непрописанных лекарств и/или нелекарственных средств/альтернативных лекарственных средств в течение 7 дней до скрининга и при нежелании отказаться от использования таких веществ во время исследования (если не

указано иное); использование лекарств, которые являются сильными индукторами цитохрома P450 CYP3A4, в течение 30 дней до скрининга данного исследования или сильных ингибиторов CYP3A4 в течение 14 дней до скрининга; использование любого исследуемого препарата в течение последних 60 дней или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше, до скрининга; любое состояние, которое, по мнению исследователя, поставило бы под угрозу надлежащее участие субъекта в данном исследовании.

Критерии эффективности:

[192] Оценка безопасности и переносимости однократных и многократных доз Соединения 1.

[193] Оценка ФК однократных и многократных доз Соединения 1.

[194] Оценка ФД-эффекта Соединения 1, включая подавление АКТГ-стимулированной выработки кортизола в сыворотке и андрогенов надпочечников, кортизола в сыворотке рано утром и выработки андрогенов надпочечников.

[195] В фазе MAD будет оцениваться уровень свободного кортизола в суточной моче (UFC) для сбора начальных данных о зависимости ответа от дозы, которые могут быть использованы для получения информации о дозировке для последующих исследований при болезни Кушинга (CD) и эктопическом синдроме АКТГ (EAS).

[196] Кроме того, влияние Соединения 1 на секрецию андрогенов и предшественников кортизола надпочечниками (включая А4 и 17-ОНР, соответственно) будет оцениваться как при SAD, так и при MAD, что может быть использовано для обоснования дозирования для более поздних исследований при врожденной гиперплазии надпочечников (САН).

[197] АКТГ(1-39), который повышен в популяциях потенциальных пациентов, будет измеряться в указанные моменты времени, чтобы получить представление о влиянии лекарственного средства на эндогенный АКТГ.

Тест на стимуляцию АКТГ

[198] Тест на стимуляцию АКТГ проводится в течение нескольких дней исследования на обоих этапах данного исследования. Такой тест считается диагностическим «золотым стандартом» для диагностики надпочечниковой недостаточности ввиду частоты его использования и валидации.

[199] Первоначально тест на стимуляцию АКТГ проводится при скрининге для оценки оси гипоталамус - гипофиз - надпочечники (ГГН) в качестве элемента безопасности, то есть для обеспечения у субъекта достаточной функции надпочечников (согласно оценке пиковой секреции кортизола, стимулированной АКТГ) до начала исследования. Дополнительные тесты на стимуляцию АКТГ проводят во время исследования для получения экзогенных повышений АКТГ и результирующего повышения кортизола и андрогенов.

[200] Тесты на стимуляцию АКТГ проводят натощак. Для анализа ФД берут образцы крови для измерения кортизола в сыворотке, А4, 17-ОНР, альдостерона и DHEA. Краткое

описание процедуры выглядит следующим образом: В тесте «высокой дозы» каждому субъекту вводят в/в дозу 250 мкг (для субъектов >37 фунтов (16,78 кг)) косинтропина (АКТГ(1-24)) в начале каждого теста; в тесте «низкой дозы» вместо этого вводят 1 мкг. Через 2 часа после введения дозы исследуемого препарата/время 0 (± 5 минут) берут образец крови. Не позднее, чем через 5 минут вводят в/в инфузию косинтропина в течение 2 минут. Берут образец крови через 30 минут (± 5 минут). Берут образец крови через 60 минут (± 5 минут).

Биомаркеры крови при SAD

[201] Эндокринные биомаркеры оцениваются на протяжении всего исследования.

[202] Утренние биомаркеры:

[203] Начиная с -1 дня до EOS (окончания исследования) (или ЕТ), берут образцы крови натощак перед введением дозы за < 15 минут до введения дозы (~ 08.00 ч) для измерения уровня кортизола, А4, 17-ОНР, альдостерона, АКТГ(1-39), ренина и DHEAS в сыворотке. В дни, в которые проводят тесты на стимуляцию АКТГ, такие тесты проводят примерно через 2 часа после введения исследуемого препарата. Перед введением косинтропина через 2 часа (± 15 минут) после введения дозы берут образцы крови для измерения кортизола, А4, 17-ОНР, альдостерона и DHEA. Затем вводят косинтропин для определения времени 0 для теста на стимуляцию АКТГ. Через 2,5 часа (± 15 минут) после введения дозы/30 минут после косинтропина берут образцы крови для измерения кортизола. Через 3 часа (± 15 минут) после введения дозы/60 минут после косинтропина берут образцы крови для измерения кортизола, А4, 17-ОНР, альдостерона и DHEA.

[204] Полуденный биомаркер:

[205] В дни -1, 1 и 2 берут образцы крови натощак для измерения уровня кортизола в сыворотке через 4 часа (± 15 минут) после введения дозы (~ 12.00 часов). В дни, в которые проводится тест на стимуляцию АКТГ, такой отбор проводят через 120 минут после введения косинтропина, так что время сбора кортизола после косинтропина составляет: Время 30 минут (± 5 минут), Время 60 минут (± 5 минут) и Время 120 минут (± 5 минут).

Биомаркеры крови при MAD

[206] Эндокринные биомаркеры оценивают на протяжении всего исследования, чтобы оценить, какую роль играет циркадный цикл, и играет ли он ее вообще.

[207] Утренние биомаркеры:

[208] Начиная с -1 дня до EOS (или ЕТ), образцы крови натощак берут за < 15 минут до введения дозы для измерения кортизола в сыворотке, А4, 17-ОНР, альдостерона, АКТГ(1-39), ренина и DHEAS. В дни, в которые проводят тесты на стимуляцию АКТГ, такие тесты проводят примерно через 2 часа после введения исследуемого препарата. Перед введением косинтропина через 2 часа (± 15 минут) после введения дозы берут образцы крови для измерения кортизола, А4, 17-ОНР, альдостерона и DHEA. Затем вводят косинтропин (250 мкг в тесте «высокой дозы»; 1 мкг в тесте «низкой дозы») для определения времени 0 теста на стимуляцию АКТГ. Через 2,5 часа (± 15 минут) после введения дозы/30 минут после косинтропина берут образцы крови для измерения кортизола. Через 3 часа (± 15 минут)

после введения дозы/60 минут после косинтропина берут образцы крови для измерения кортизола, А4, 17-ОНР, альдостерона и DHEA.

[209] Полуденный биомаркер:

[210] На скрининге и в дни 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 11 и 12 берут образцы крови натощак для измерения уровня кортизола в сыворотке через 4 часа (± 15 минут) после введения дозы (~ 12.00 часов). В дни, в которые проводится тест на стимуляцию АКТГ, такой отбор проводят через 120 минут после введения косинтропина, так что время сбора кортизола после косинтропина составляет: Время 30 минут (± 5 минут), Время 60 минут (± 5 минут) и Время 120 минут (± 5 минут).

[211] 24-часовой биомаркер:

[212] 24-часовой профиль биомаркеров крови измеряют с -1-го дня до 1-го дня до введения дозы, с 1-го дня после введения дозы до 2-го дня до введения дозы, с 4-го дня после введения дозы до 5-го дня до введения дозы и с 9-го дня после введения дозы до 10-го дня до введения дозы.

[213] Первый образец крови профиля берут в рамках утренней оценки биомаркеров крови в 08.00 ч (натощак), остальные 5 образцов берут каждые 4 часа (± 15 минут), например, 4 часа/12.00 ч (натощак), 8 часов/16.00 ч, 12 часов/20.00 ч, 16 часов (натощак) 24.00 ч (полночь) и 20 часов/04.00 ч (натощак) после введения дозы. В каждый момент времени измеряют уровень кортизола, А4, 17 ОНР и АКТГ(1-39) в сыворотке.

Кортизол в слюне

[214] Для оценки суточного кортизола в слюне в MAD образцы слюны собирают каждые 4 часа (± 15 минут), например, 4 часа/12.00 часов (натощак), 8 часов/16.00 часов, 12 часов/20.00 часов, 16 часов (натощак) 24.00 часов (полночь) и 20 часов/04.00 часа (натощак) после введения дозы, начиная со времени до введения дозы.

Свободный кортизол в моче (UFC)

[215] Для оценки суточного UFC в MAD образцы мочи собирают в течение 24 часов в 3 объединенных порциях с шагом 8 часов (± 15 минут) (то есть от 0 до 8 часов, от 8 до 16 часов, от 16 до 24 часов). Субъект должен опорожнить мочевой пузырь не позднее, чем за 30 минут до приема исследуемого препарата. Измеряют уровень креатинина в моче и объем мочи после каждой порции мочи.

Результаты исследования SAD

[216] Фармакокинетические результаты исследования SAD показаны на **Фиг. 7**. Представленные данные представляют собой среднее $\pm$ SEM. Все дозы n=6. Когорту 4 (n=6, 80 мг) оценивали в тесте на стимуляцию высокой дозой АКТГ, в то время как когорту 5 (n=6, 80 мг) оценивали в тесте на стимуляцию низкой дозой АКТГ. Наблюдали период полувыведения ~ 24 часа и $t_{max} \sim 1$ час при эффективных дозах.

[217] Соединение 1 продемонстрировало пероральную биодоступность при дозопропорциональном воздействии.

[218] Соединение 1 также оценивали в контексте теста на стимуляцию АКТГ, при этом пероральное Соединение 1 или плацебо вводили до внутривенного (в/в) введения

косинтропина (АКТГ(1-24)). При отсутствии фармакологического вмешательства в/в введение АКТГ приводит к секреции кортизола; тогда как фармакологическое вмешательство может подавлять секрецию нестимулированных уровней базального кортизола.

[219] Пероральное введение Соединения 1 быстро снижало выход базального кортизола из надпочечников. Наблюдали острое снижение базального кортизола (56% при 80 мг) через 2 часа после введения Соединения 1, как показано на **фигуре 8**. Полное подавление выработки кортизола предполагает, что во время введения дозы Соединения 1 кортизол больше не вырабатывается, а период полувыведения кортизола составляет 66 ± 18 минут (см. McKay Li, Cidlowski, JA. Pharmacokinetics of Corticosteroids in Kufe DW et al, editors, Holland-Frei Cancer Medicine 6th edition. Hamilton (ON) 2003). Представленные данные представляют собой среднее $\pm$ SEM.

[220] Пероральное введение Соединения 1 перед введением косинтропина (АКТГ(1-24)) показало дозозависимое сильное подавление кортизола (41%) после теста с нагрузкой супрапатофизиологически высокой дозой АКТГ (250 мкг) (**Фигура 9**). Измеренный % подавления AUC кортизола составлял примерно 9%, примерно 22%, примерно 36% и примерно 41%, соответственно, для дозы 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг.

[221] Пероральное введение Соединения 1 (80 мг) также продемонстрировало поддержание нормальных уровней кортизола при более релевантной для заболевания стимуляции низкой дозой АКТГ (1 мкг), демонстрируя снижение уровней кортизола на 48% (**Фигура 10**). Секреция кортизола подавлялась как в тестах с нагрузкой высокой дозой (250 мкг), так и в тестах с нагрузкой низкой дозой (1 мкг) косинтропина у субъектов, получавших 80 мг Соединения 1 (**Фигура 11**). РВО=плацебо.

Результаты исследования MAD

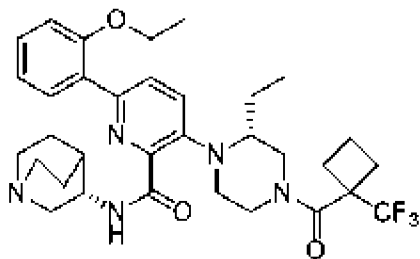
[222] Фармакокинетические результаты для дня 1 и дня 10 исследования MAD с использованием суточной дозы 40 мг Соединения 1 в течение 10 дней показаны на **Фигуре 12**. Представленные данные представляют собой среднее $\pm$ SEM. ФК профиль и экспозиция в день 1 были сопоставимы с однократной дозой 40 мг из исследования SAD. Средний период полувыведения составлял ~30 часов. Из-за снижения клиренса накопление при хроническом введении было примерно в 2,4 раза выше, чем прогнозировалось по результатам исследования SAD.

[223] В тесте на стимуляцию высокой дозой АКТГ Соединение 1 подавляло базальные и стимулированные АКТГ уровни кортизола после 10 дней введения дозы (**Фигура 13**). Соединение 1 также подавляло базальную и стимулированную АКТГ секрецию кортизола через 4 ч после введения дозы на протяжении всего исследования MAD; однако, супрессии базального нестимулированного кортизола не наблюдали через 24 часа (до введения следующей дозы) (**Фигура 14**). Соответственно, максимальное подавление кортизола происходит раньше в суточном цикле на протяжении всего исследования MAD, что наблюдается при суточном циркадном отборе проб (**Фигура 15**). ПБО=плацебо

[224] Хотя предпочтительные варианты реализации настоящего изобретения были показаны и описаны в настоящем документе, специалистам в данной области техники будет очевидно, что такие варианты реализации представлены исключительно в качестве примера. Многочисленные вариации, изменения и замены далее будут очевидны для специалистов в данной области техники без отклонения от настоящего изобретения. Следует понимать, что для практической реализации настоящего изобретения могут быть использованы различные альтернативы вариантам реализации настоящего изобретения, описанным в настоящем документе. Предполагается, что нижеследующая формула изобретения определяет объем настоящего изобретения, и она охватывает способы и структуры, входящие в объем настоящей формулы изобретения, и их эквиваленты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения болезни Кушинга, врожденной гиперплазии надпочечников (САН), эктопического АКТГ-синдрома (EAS) или их комбинации у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в этом, соединения, имеющего структуру Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата:



(Соединение 1).

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что у указанного человека продуцируется избыток АКТГ.

3. Способ по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что указанный человек имеет аденому гипофиза или кортикотропиному.

4. Способ по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что указанный человек имеет эктопическую опухоль, секретирующую АКТГ.

5. Способ по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что указанный человек имеет генетическую мутацию в надпочечнике, которая приводит к нарушению синтеза кортизола.

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что указанный человек имеет мутацию в гене, кодирующем 21 β -гидроксилазу, 11 β -гидроксилазу, 17 α -гидроксилазу, 3 β -гидроксистероиддегидрогеназу и р450-оксидоредуктазу, или их комбинацию.

7. Способ по п. 5 или п. 6, отличающийся тем, что указанному человеку вводили или в настоящее время вводят экзогенный кортикостероид.

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что указанный экзогенный кортикостероид представляет собой глюкокортикоид.

9. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что лечение болезни Кушинга, САН, EAS или их комбинации включает снижение уровней кортизола, стимулированного АКТГ, андростендиона (A4), 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР), альдостерона, дегидроэпиандростерон-сульфата (DHEAS), дегидроэпиандростерона (DHEA) или их комбинации у человека.

10. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что лечение болезни Кушинга или EAS или их комбинации включает снижение уровней кортизола у человека.

11. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что лечение болезни Кушинга или EAS или их комбинации включает снижение уровней кортизола в крови, сыворотке, слюне или моче человека.

12. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что лечение болезни Кушинга или EAS или их комбинации включает снижение уровней кортизола до среднего уровня у человека без болезни Кушинга или EAS или их комбинации.

13. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что лечение САН включает

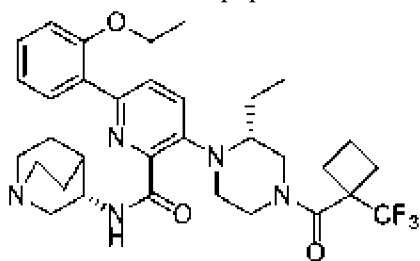
снижение уровней стероидов, андрогенов, стероидных предшественников или их комбинаций у человека.

14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что лечение САН включает снижение уровней А4, 17-ОНР или их комбинации у человека.

15. Способ по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что человек с болезнью Кушинга или эктопическим АКТГ-синдромом (EAS) имеет негипофизарную опухоль, которая секретирует чрезмерное количество АКТГ, при этом негипофизарная опухоль находится в легких, поджелудочной железе, щитовидной железе, тимусе, кишечнике, надпочечниках или параганглиях.

16. Способ по любому из пп. 1-15, отличающийся тем, что лечение болезни Кушинга или EAS включает уменьшение роста жировых отложений (ключица, задняя часть шеи, лицо и туловище), чрезмерного потоотделения, расширения капилляров, истончения кожи, мышечной слабости, гирсутизма, депрессии/тревоги, гипертонии, остеопороза, инсулинорезистентности, гипергликемии, сердечных заболеваний, вялости, ожирения, нарушения менструального цикла или их комбинаций.

17. Способ лечения врожденной гиперплазии надпочечников (САН) у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в этом, соединения, имеющего структуру Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата:



(Соединение 1).

18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что указанный человек имеет генетическую мутацию, которая приводит к нарушению синтеза кортизола.

19. Способ по п. 17 или п. 18, отличающийся тем, что указанный человек имеет мутацию в гене, кодирующем 21 β -гидроксилазу, 11 β -гидроксилазу, 17 α -гидроксилазу, 3 β -гидроксистероиддегидрогеназу и р450-оксидоредуктазу, или их комбинацию.

20. Способ по любому из пп. 17-19, отличающийся тем, что САН представляет собой классическую САН.

21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что классическая САН включает САН, сопровождающуюся потерей соли, или САН с простой вирилизацией.

22. Способ по любому из пп. 17-19, отличающийся тем, что САН представляет собой неклассическую САН.

23. Способ по любому из пп. 17-22, отличающийся тем, что лечение САН включает снижение уровней андростендиона, стимулированного АКТГ (А4), 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР), альдостерона, дегидроэпиандростерон-сульфата (DHEAS), дегидроэпиандростерона (DHEA) или их комбинации у человека.

24. Способ по любому из пп. 17-22, отличающийся тем, что лечение САН включает

снижение уровней андрогенов, стимулированных АКТГ, или предшественников кортизола у человека.

25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что указанные андрогены включают андростендион (А4).

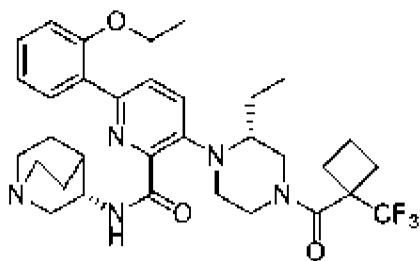
26. Способ по п. 24, отличающийся тем, что указанные предшественники кортизола включают 17-гидроксипрогестерон (17-ОНР).

27. Способ по любому из пп. 17-26, отличающийся тем, что лечение САН включает снижение секреции андрогенов.

28. Способ по любому из пп. 17-27, отличающийся тем, что лечение САН включает снижение частоты неправильного развития гонад, гиперандрогении и замены минералокортикоидов.

29. Способ по любому из пп. 17-28, отличающийся тем, что введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата включает снижение требуемой экзогенной дозы глюкокортикоидов для человека.

30. Способ снижения роста жировых отложений (ключица, задняя часть шеи, лицо и туловище), чрезмерного потоотделения, расширения капилляров, истончения кожи, мышечной слабости, гирсутизма, депрессии/тревоги, гипертонии, остеопороза, инсулинорезистентности, гипергликемии, сердечных заболеваний, вялости, ожирения, нарушения менструального цикла или их комбинаций у человека с врожденной гиперплазией надпочечников (САН), который включает введение человеку, нуждающемуся в этом, соединения, имеющего структуру Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата:

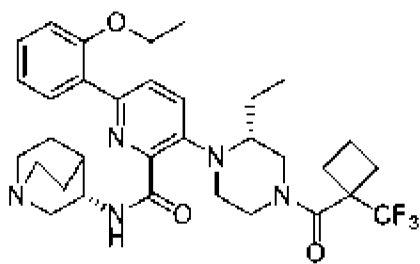


(Соединение 1).

31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата включает снижение требуемой экзогенной дозы глюкокортикоидов для человека с САН.

32. Способ по п. 31, отличающийся тем, что экзогенный глюкокортикоид содержит беклометазон, бетаметазон, будесонид, кортизон, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизолон, преднизон, триамцинолон или их комбинацию.

33. Способ снижения уровней кортизола, стимулированного АКТГ, андростендиона (А4), 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР), альдостерона, дегидроэпиандростерон-сульфата (DHEAS), дегидроэпиандростерона (DHEA) или их комбинации у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в этом, соединения, имеющего структуру Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата:



(Соединение 1).

34. Способ по п. 33, отличающийся тем, что указанный человек имеет болезнь Кушинга, врожденную гиперплазию надпочечников (САН), эктопический АКТГ-синдром (EAS) или их комбинацию.

35. Способ по п. 33 или п. 34, отличающийся тем, что снижение уровней кортизола, стимулированного АКТГ, А4, 17-ОНР, альдостерона, DHEAS, DHEA или их комбинации включает лечение болезни Кушинга, САН, EAS или их комбинации.

36. Способ по любому из пп. 1-35, отличающийся тем, что Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят перорально один раз в сутки или два раза в сутки.

37. Способ по любому из пп. 1-36, отличающийся тем, что Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в количестве, эквивалентном от примерно 5 мг до примерно 300 мг Соединения 1.

38. Способ по любому из пп. 1-36, отличающийся тем, что Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в количестве, эквивалентном от примерно 10 мг до примерно 250 мг Соединения 1.

39. Способ по любому из пп. 1-36, отличающийся тем, что Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в количестве, эквивалентном примерно: 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг, 200 мг, 205 мг, 210 мг, 215 мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 235 мг, 240 мг, 245 мг, 250 мг, 255 мг, 260 мг, 265 мг, 270 мг, 275 мг, 280 мг, 285 мг, 290 мг, 295 мг или 300 мг Соединения 1.

40. Способ лечения заболевания или состояния, связанного с избытком АКТГ, у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в этом, селективного непептидного низкомолекулярного антагониста рецептора меланокортина 2 (MC2R), где указанный непептидный низкомолекулярный антагонист MC2R примерно в 100 раз более селективен в отношении MC2R, чем в отношении MC1R, MC3R, MC4R, MC5R или любой их комбинации.

41. Способ по п. 40, отличающийся тем, что введение указанного селективного непептидного низкомолекулярного антагониста MC2R человеку с избытком АКТГ включает подавление или снижение опосредованного АКТГ патологического повышения уровня стероидных гормонов надпочечников.

42. Способ по п. 41, отличающийся тем, что введение указанного селективного

непептидного низкомолекулярного антагониста MC2R человеку с избытком АКТГ включает подавление или снижение кортизола и андрогенов, полученных из надпочечников.

43. Способ по п. 41, отличающийся тем, что введение указанного селективного непептидного низкомолекулярного антагониста MC2R человеку с избытком АКТГ включает подавление или снижение кортизола и андрогенов, полученных из надпочечников, и по существу не влияет на выработку минералокортикоидов.

44. Способ по любому из пп. 40-43, отличающийся тем, что указанный человек имеет повышенные уровни кортизола.

45. Способ по п. 44, отличающийся тем, что указанные повышенные уровни кортизола являются АКТГ-зависимыми.

46. Способ по любому из пп. 40-45, отличающийся тем, что указанный человек имеет аденому гипофиза или кортикотропиному.

47. Способ по любому из пп. 40-46, отличающийся тем, что указанный человек имеет эктопическую опухоль, секретирующую АКТГ.

48. Способ по любому из пп. 40-47, отличающийся тем, что лечение заболевания или состояния, связанного с избытком АКТГ, включает снижение уровней кортизола, стимулированного АКТГ, андростендиона (А4), 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР), альдостерона, дегидроэпиандростерон-сульфата (DHEAS), дегидроэпиандростерона (DHEA) или их комбинации у человека.

49. Способ по любому из пп. 40-47, отличающийся тем, что лечение заболевания, связанного с избытком АКТГ, включает снижение уровней кортизола у человека.

50. Способ по любому из пп. 40-49, отличающийся тем, что указанное заболевание или состояние, связанное с избытком АКТГ, включает болезнь Кушинга, врожденную гиперплазию надпочечников (САН), эктопический АКТГ-синдром (ЕАС) или их комбинацию.

51. Способ лечения болезни Кушинга, врожденной гиперплазии надпочечников (САН), эктопического АКТГ-синдрома (ЕАС) или их комбинации у человека, включающий введение указанному человеку терапевтически эффективного количества селективного непептидного низкомолекулярного антагониста MC2R или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где уровень кортизола у человека снижается по меньшей мере на 10% от исходного уровня.

52. Способ по п. 51, отличающийся тем, что указанный уровень кортизола у человека снижается по меньшей мере на 10% от исходного уровня и поддерживается на пониженном уровне в течение по меньшей мере 4 часов.

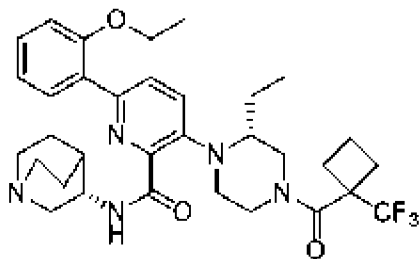
53. Способ по п. 51 или п. 52, отличающийся тем, что указанная САН представляет собой классическую САН.

54. Способ по п. 53, отличающийся тем, что классическая САН включает САН, сопровождающуюся потерей соли, или САН с простой вирилизацией.

55. Способ по п. 51 или п. 52, отличающийся тем, что указанная САН представляет

собой неклассическую САН.

56. Способ по любому из пп. 40-55, отличающийся тем, что указанный селективный непептидный низкомолекулярный антагонист MC2R представляет собой соединение, имеющее структуру Соединения 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват:



(Соединение 1).

57. Способ по п. 56, отличающийся тем, что Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят перорально один раз в сутки или два раза в сутки.

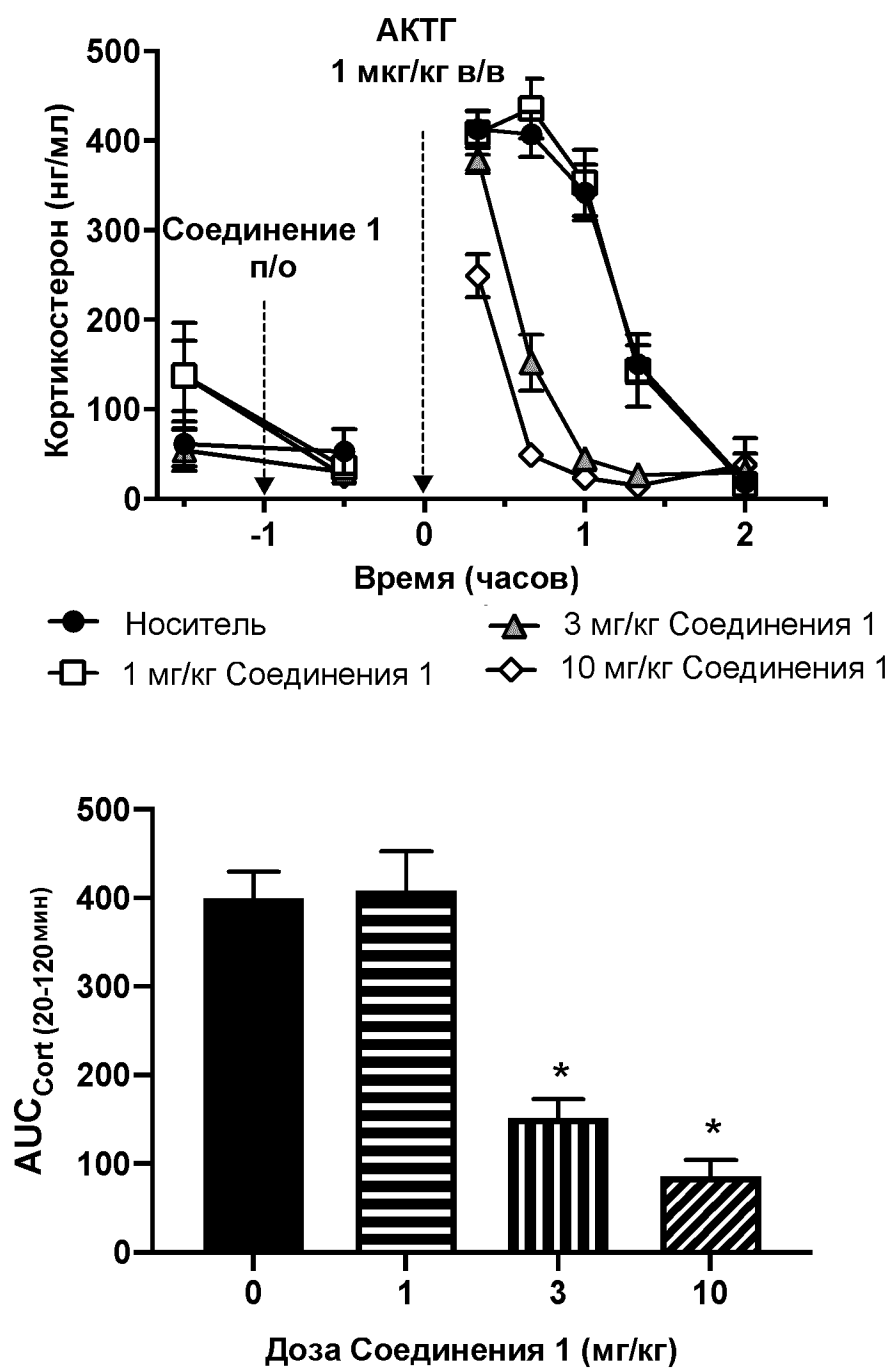
58. Способ по п. 56 или п. 57, отличающийся тем, что Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в количестве, эквивалентном от примерно 5 мг до примерно 300 мг Соединения 1.

59. Способ по п. 56 или п. 57, отличающийся тем, что Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в количестве, эквивалентном от примерно 10 мг до примерно 250 мг Соединения 1.

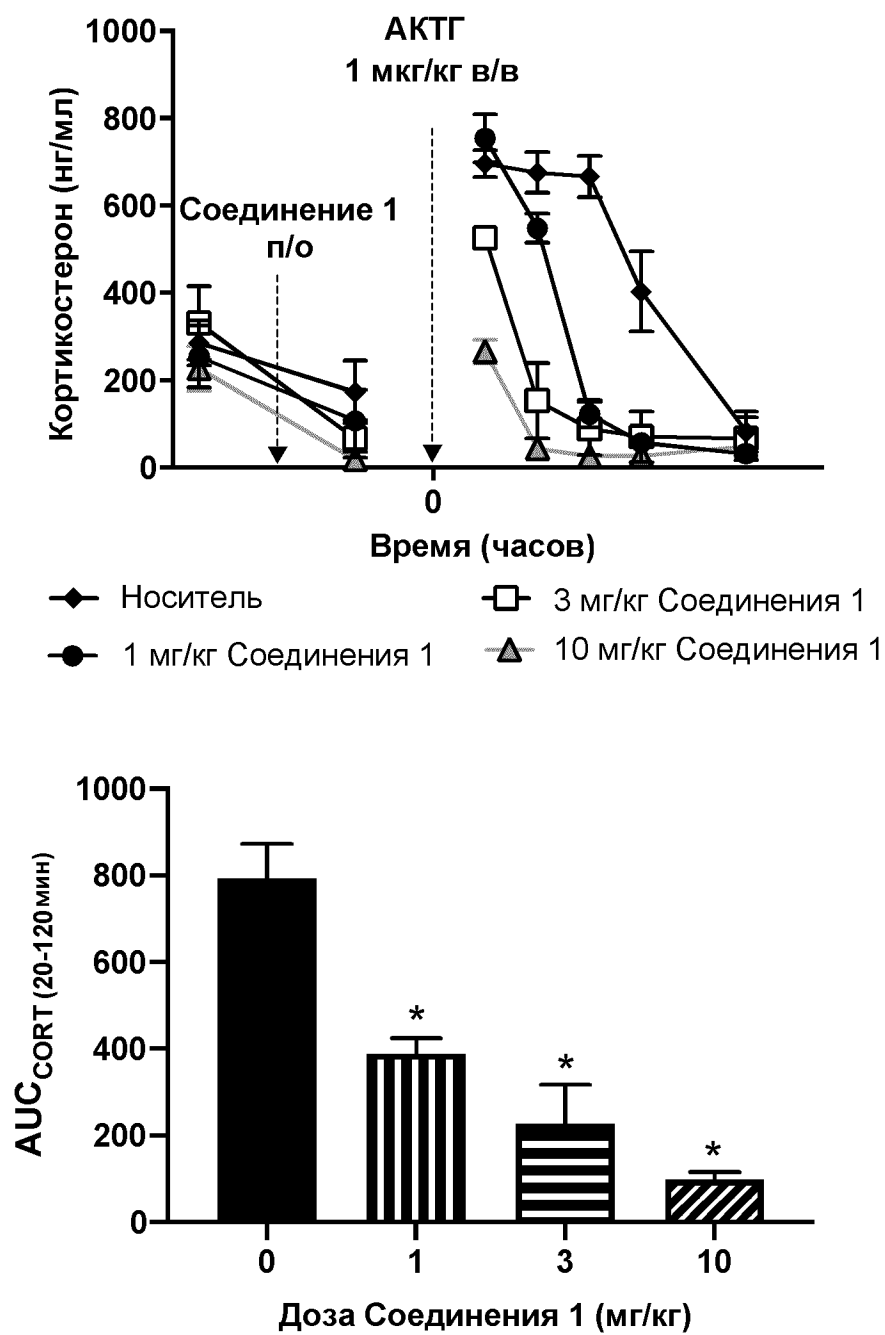
60. Способ по п. 56 или п. 57, отличающийся тем, что Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в количестве, эквивалентном примерно: 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг, 200 мг, 205 мг, 210 мг, 215 мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 235 мг, 240 мг, 245 мг, 250 мг, 255 мг, 260 мг, 265 мг, 270 мг, 275 мг, 280 мг, 285 мг, 290 мг, 295 мг или 300 мг Соединения 1.

По доверенности

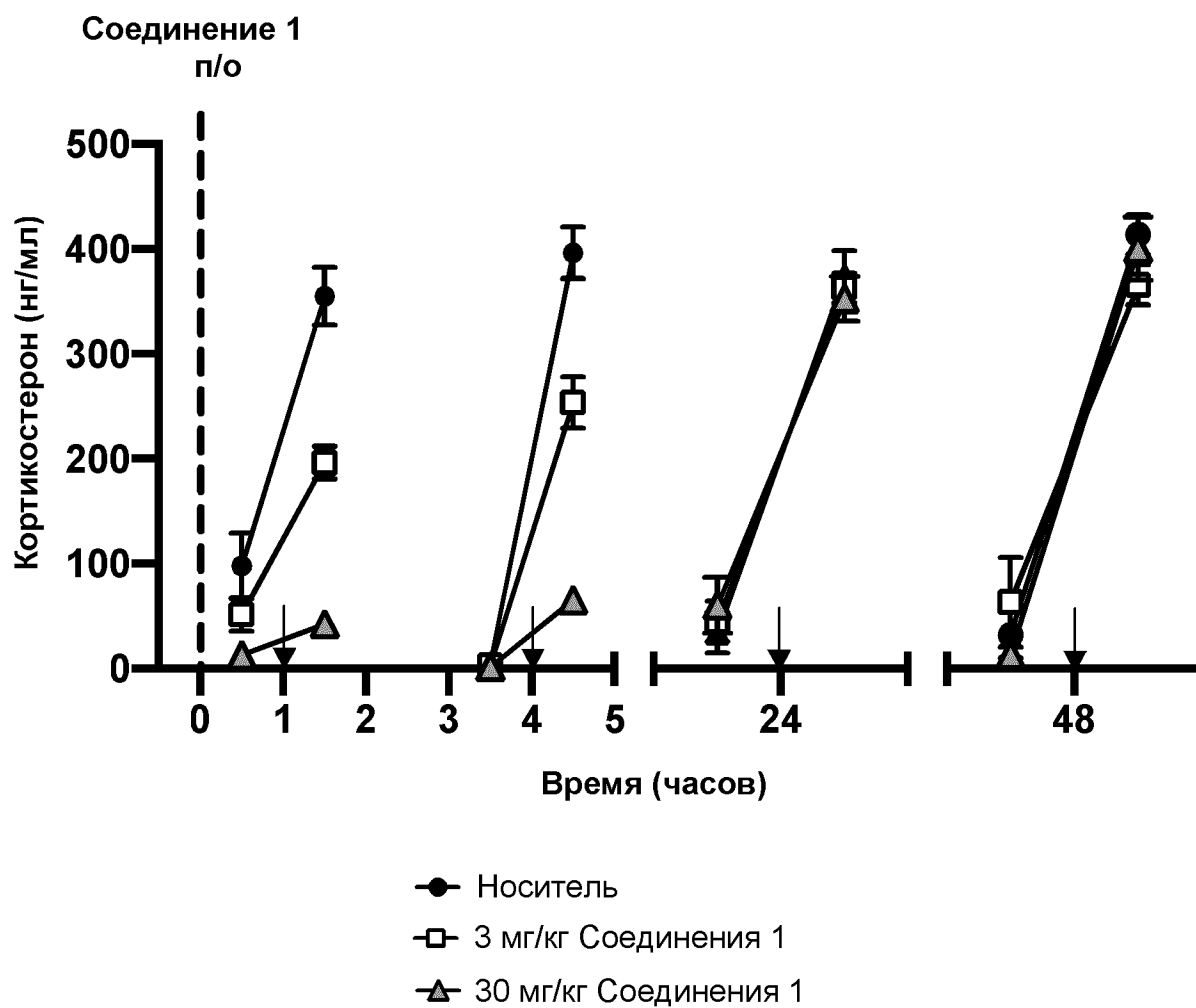
ФИГ. 1



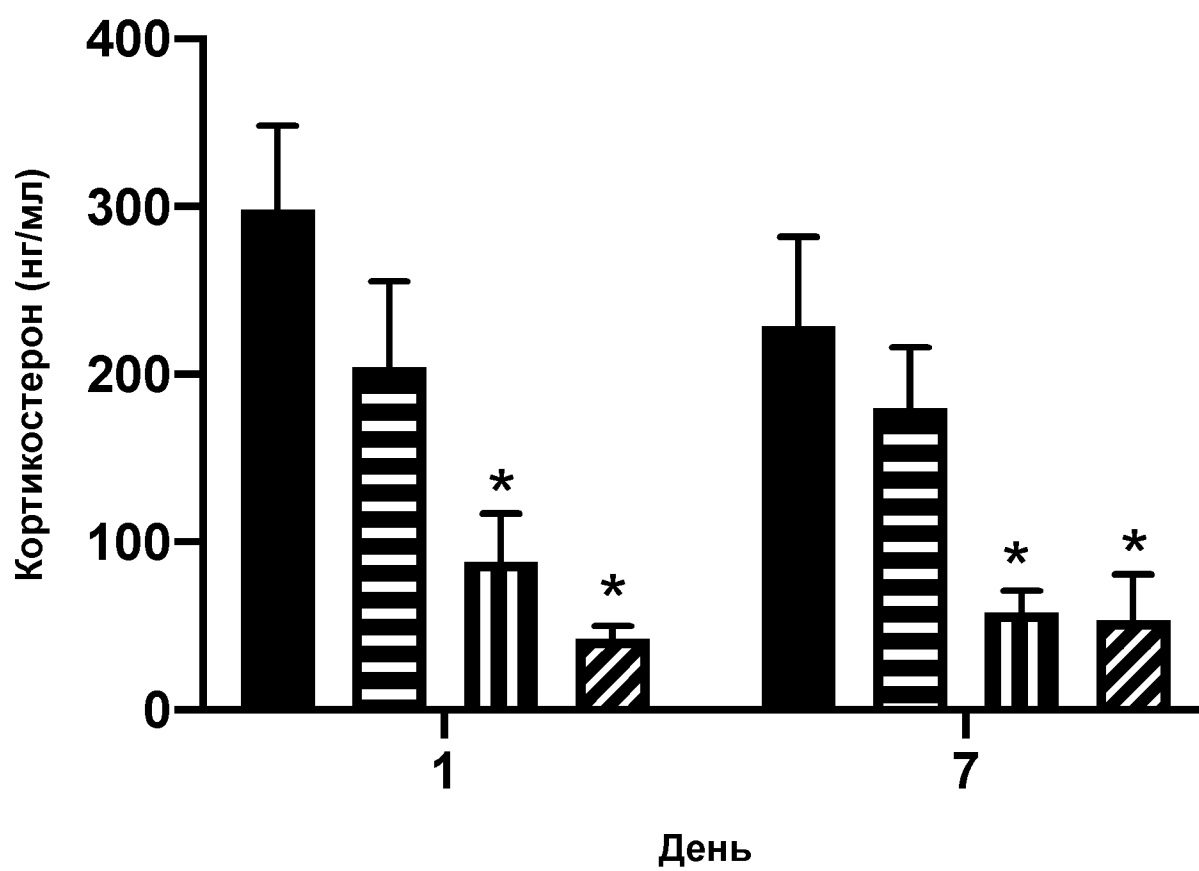
ФИГ. 2



ФИГ. 3

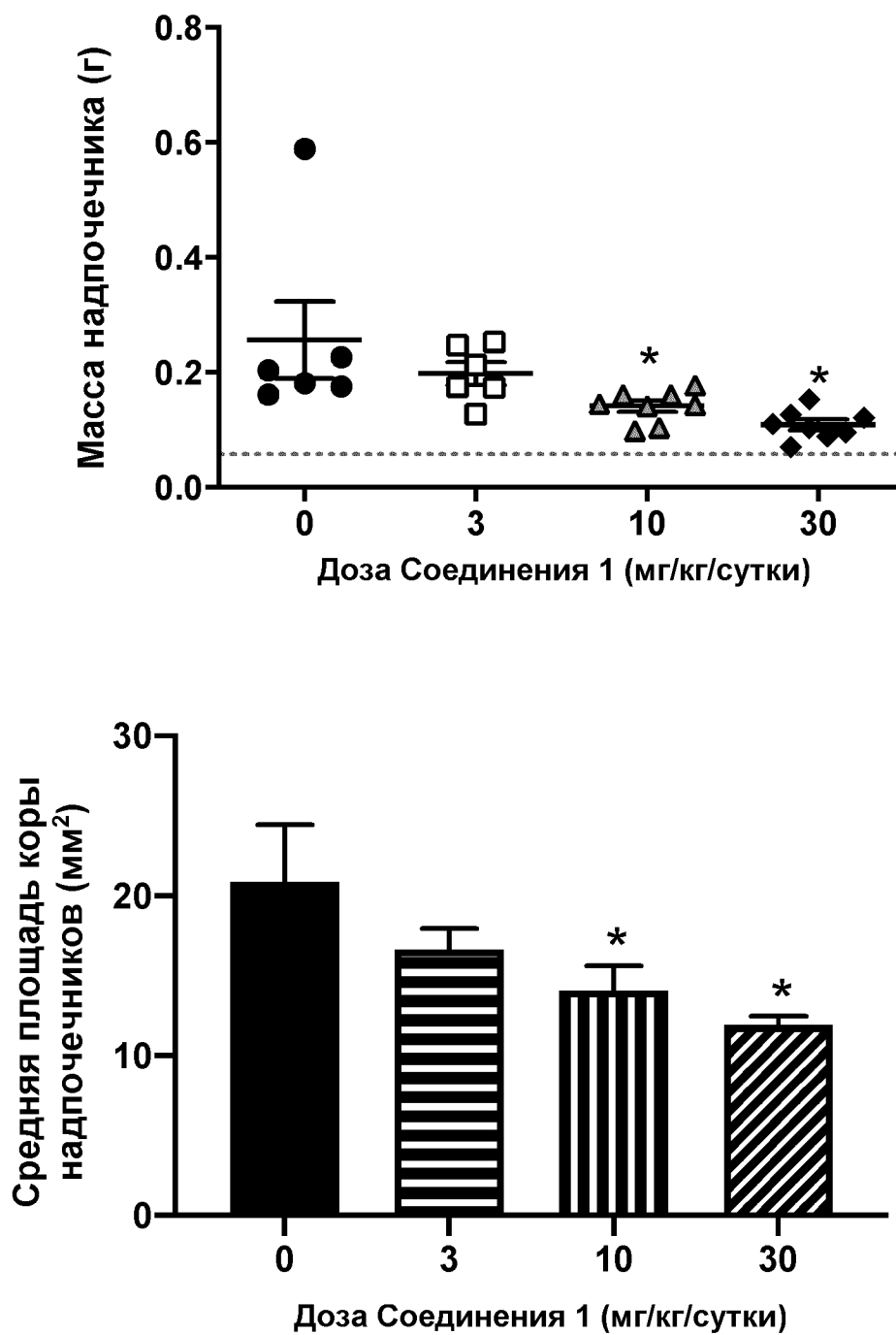


ФИГ. 4

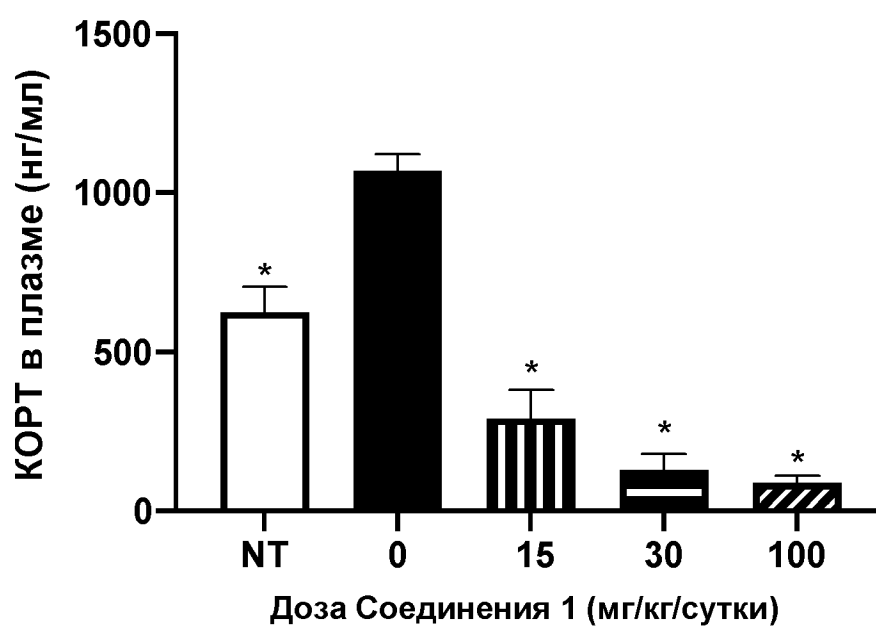
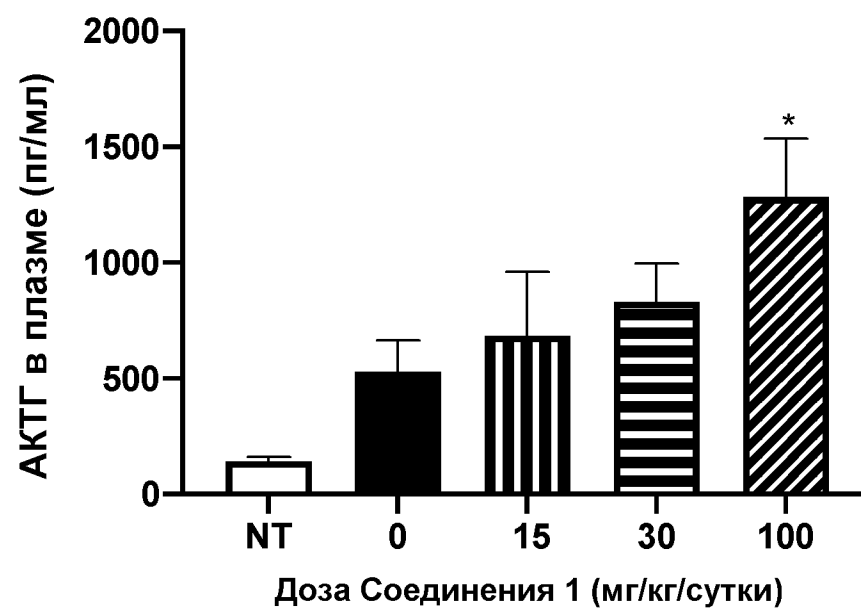


- Носитель
- ▨ 3 мг/кг Соединения 1
- ▤ 10 мг/кг Соединения 1
- ▧ 30 мг/кг Соединения 1

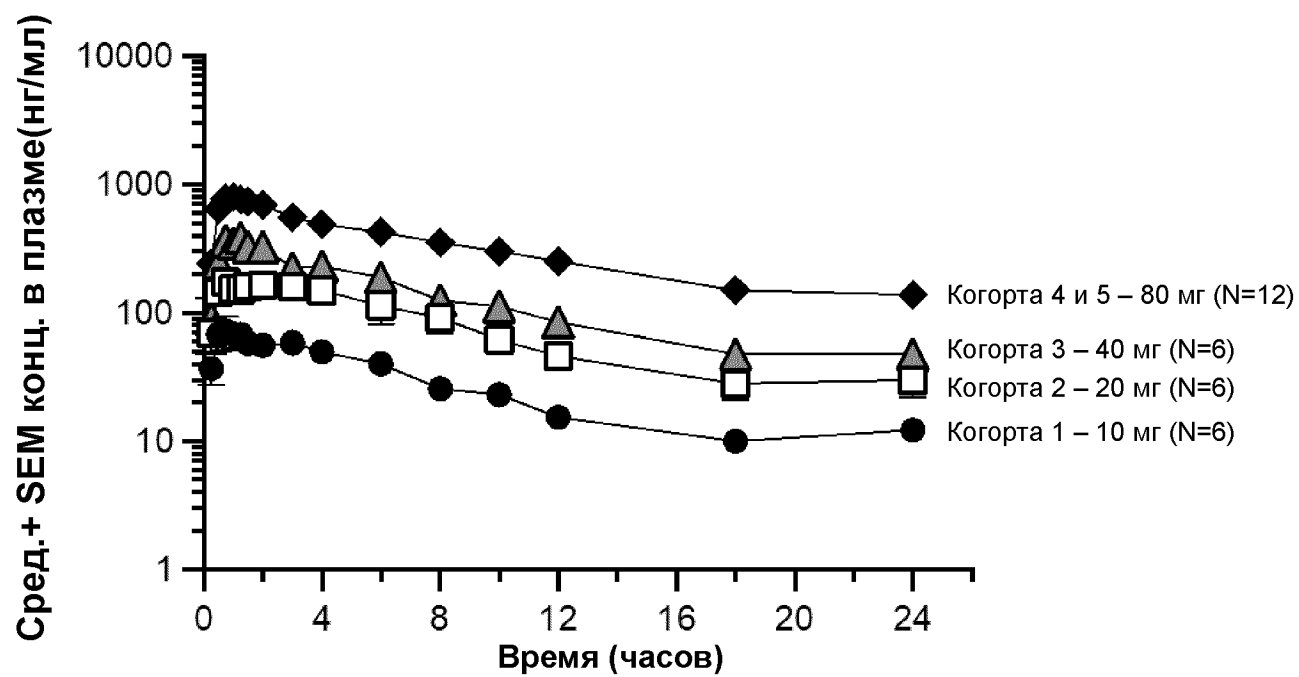
ФИГ. 5



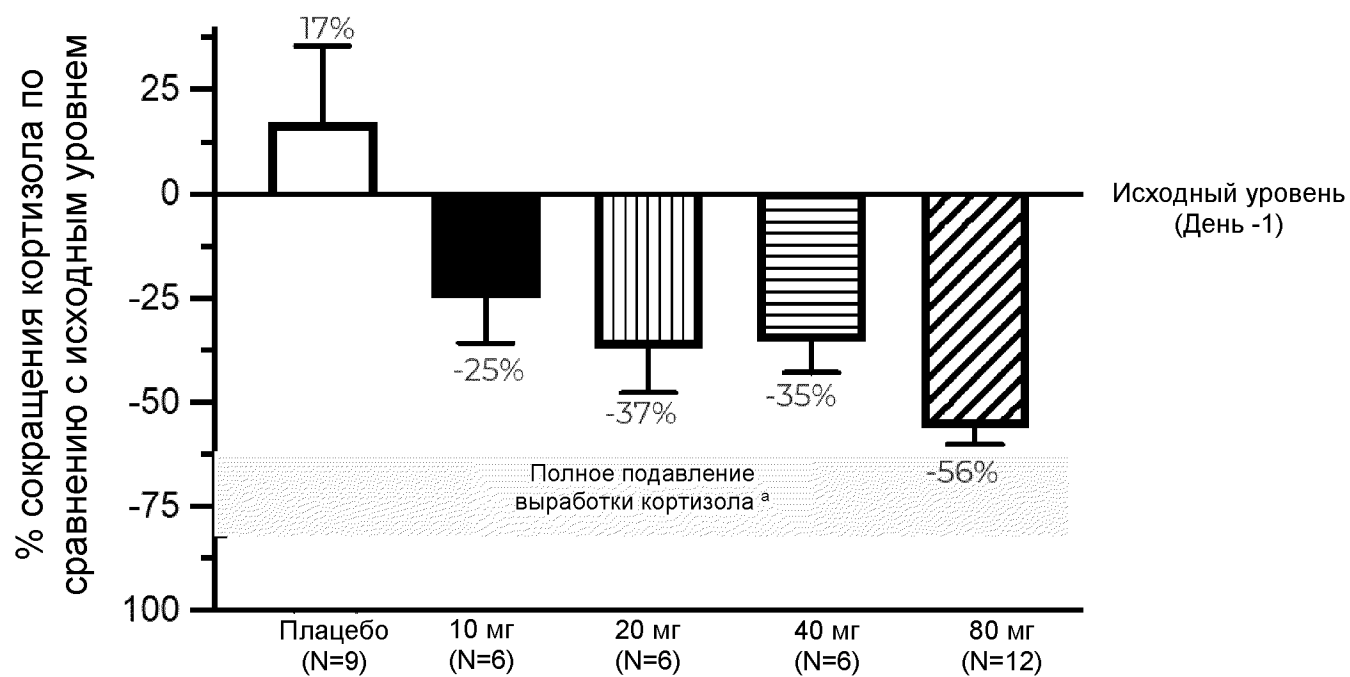
ФИГ. 6



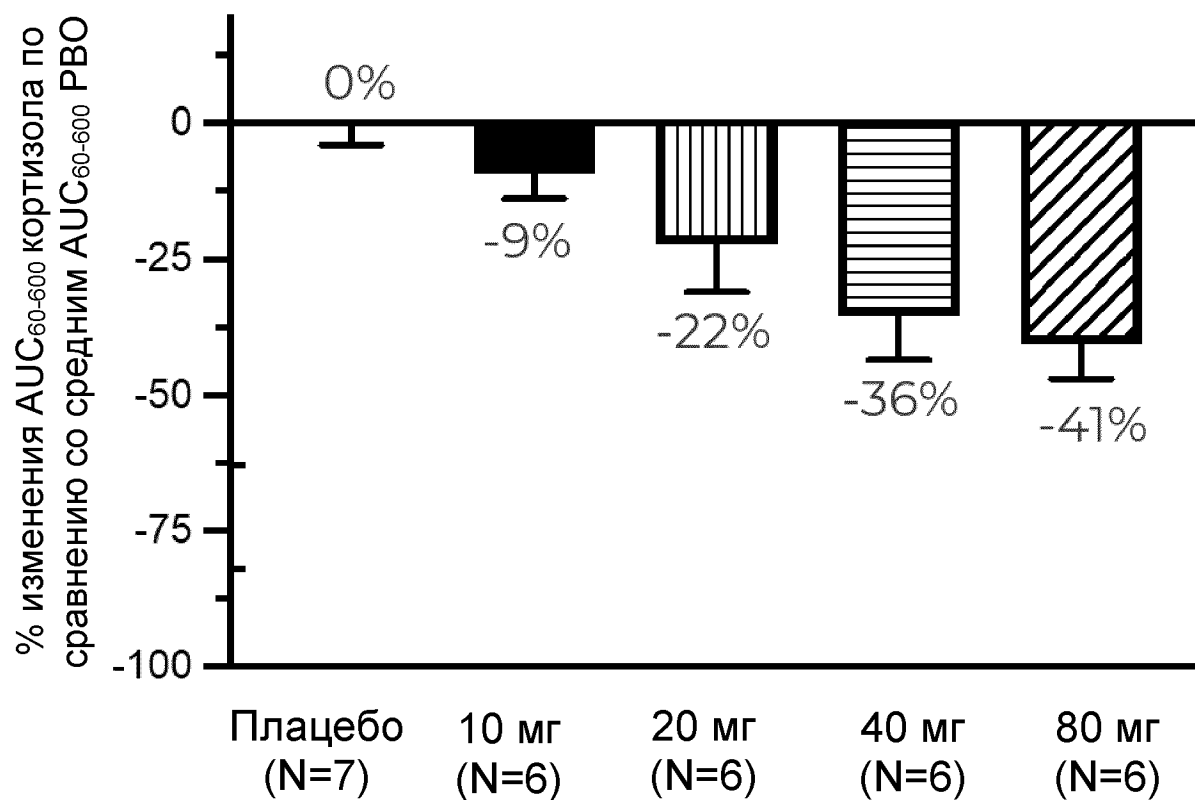
ФИГ. 7



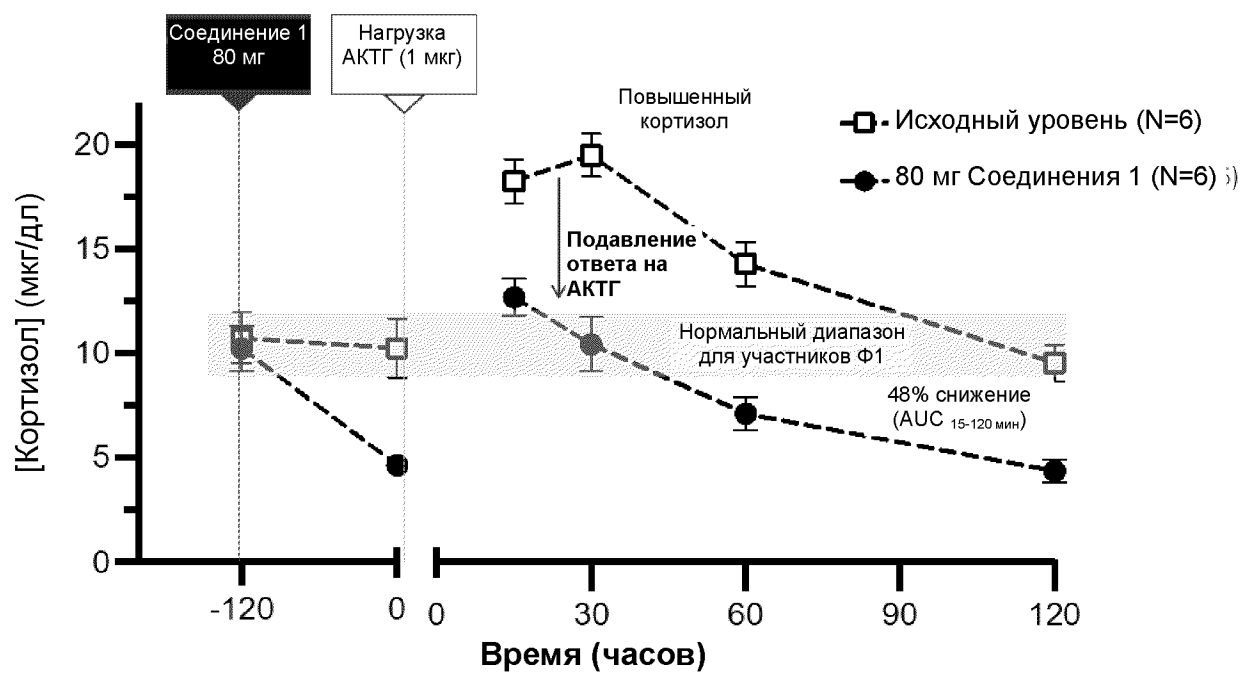
ФИГ. 8



ФИГ. 9

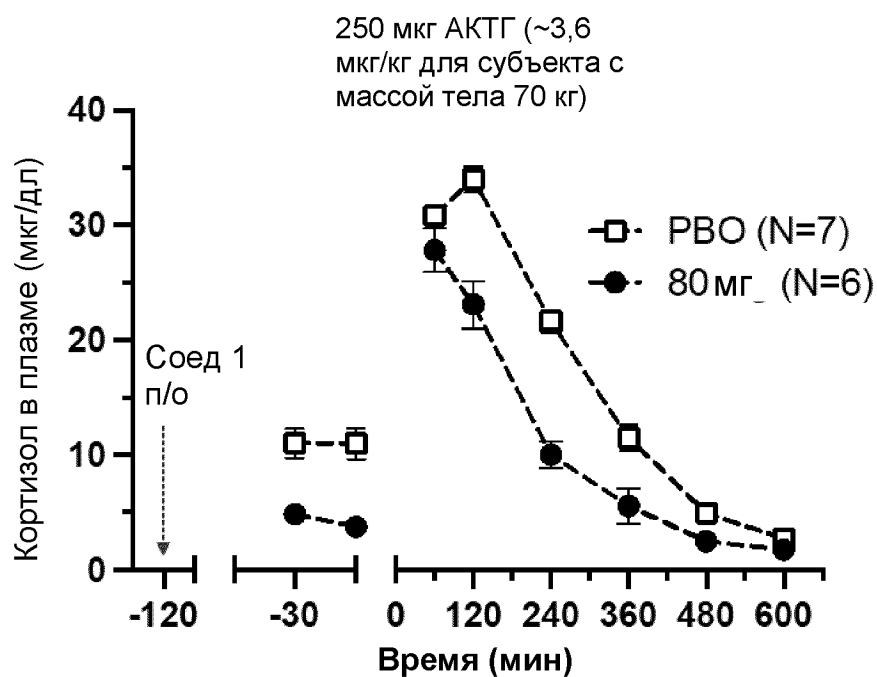


ФИГ. 10

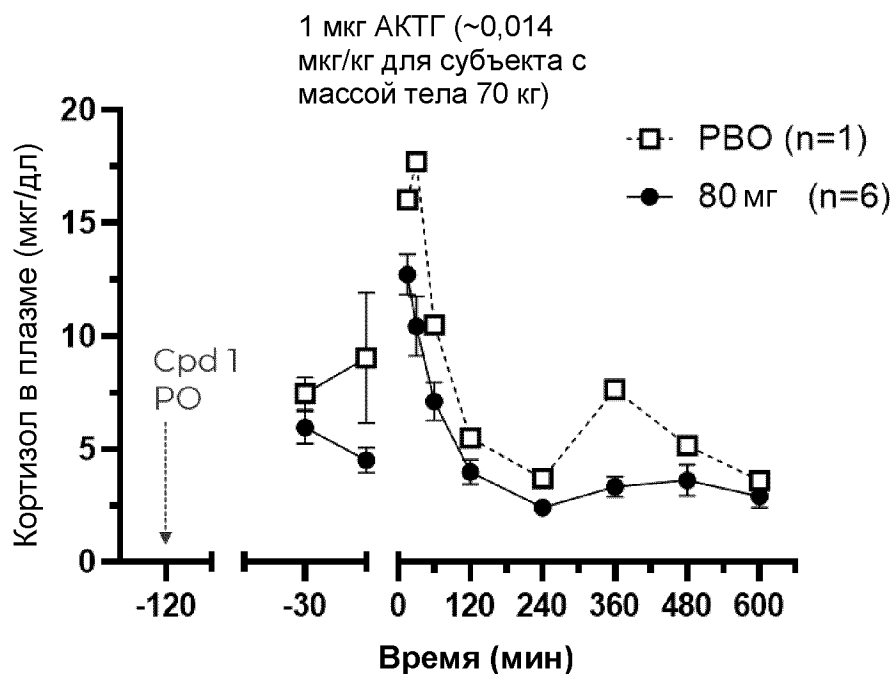


ФИГ. 11

Тест с высокой нагрузкой АКТГ (250 мкг)

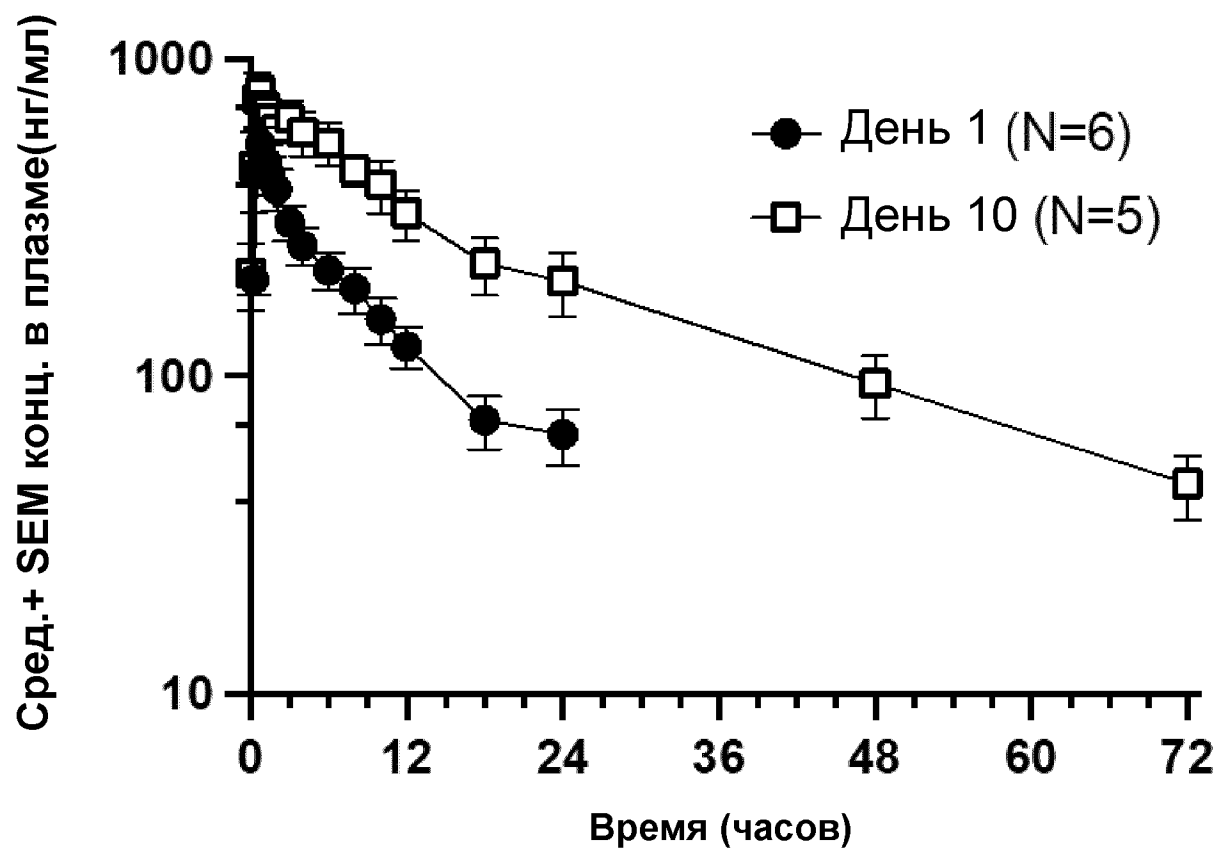


Тест с низкой нагрузкой АКТГ (1 мкг)



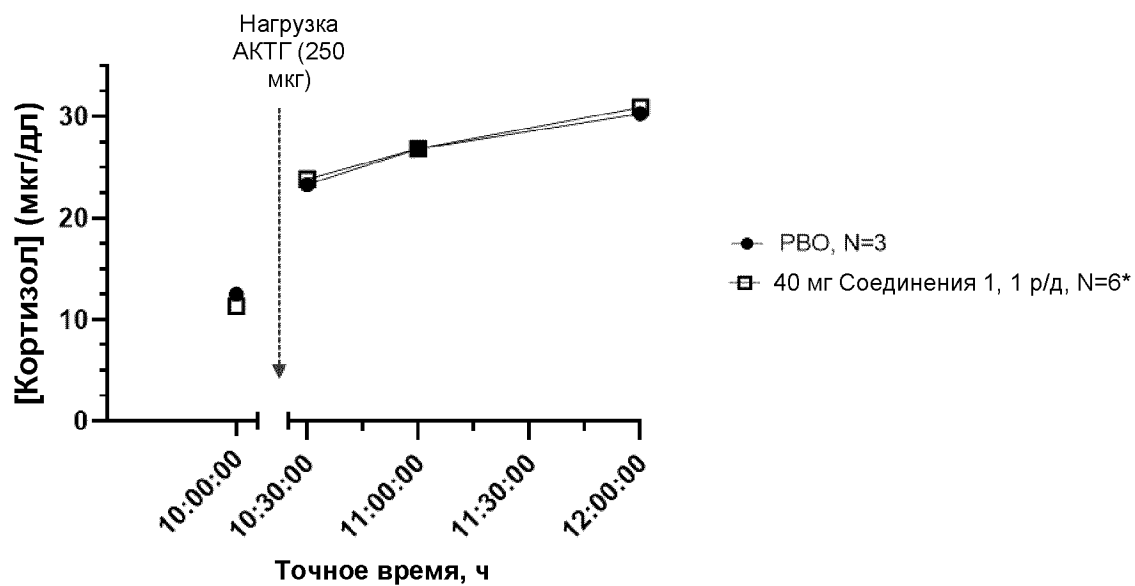
ФИГ. 12

MAD1 Соединения 1
(40 мг 1 р/д x 10 дней)

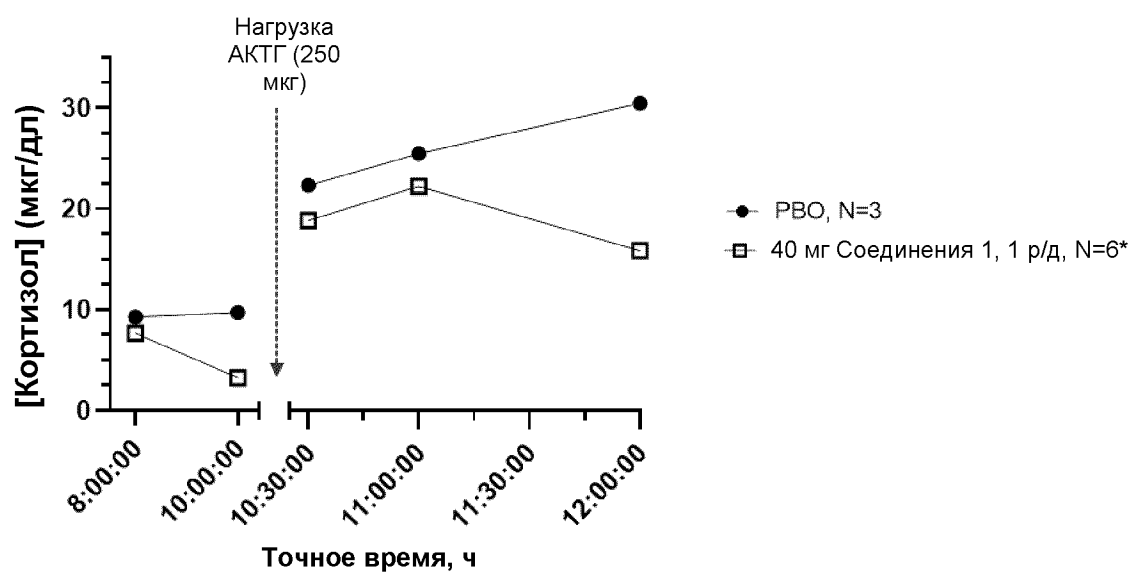


ФИГ. 13

День -3

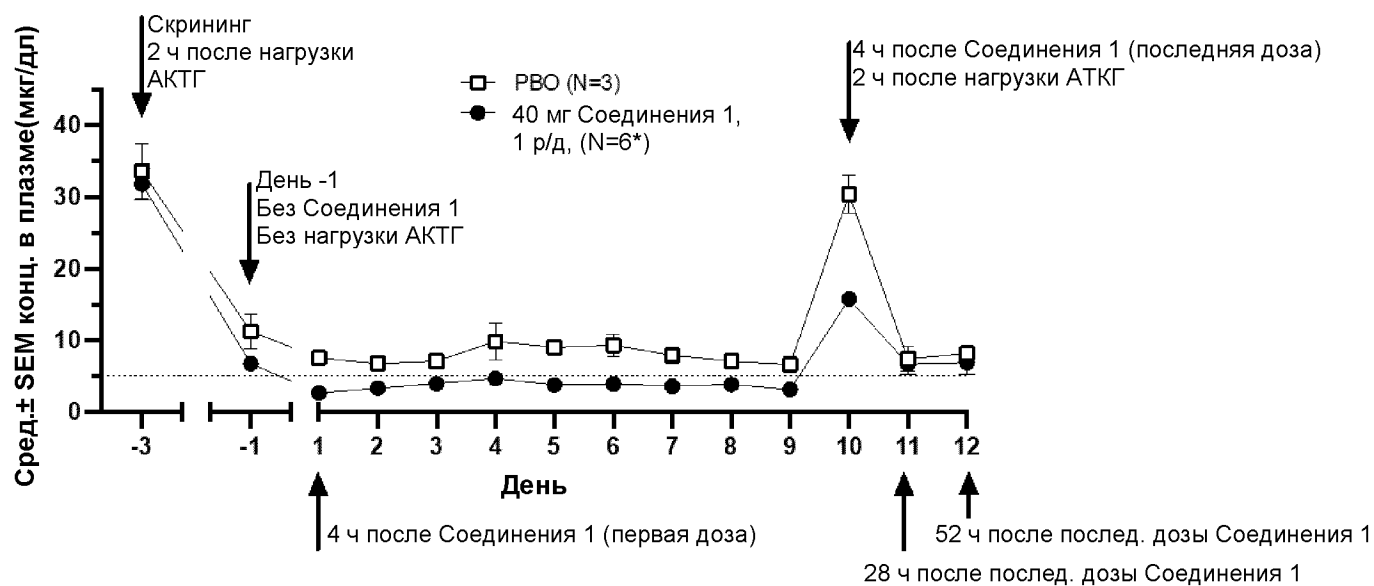
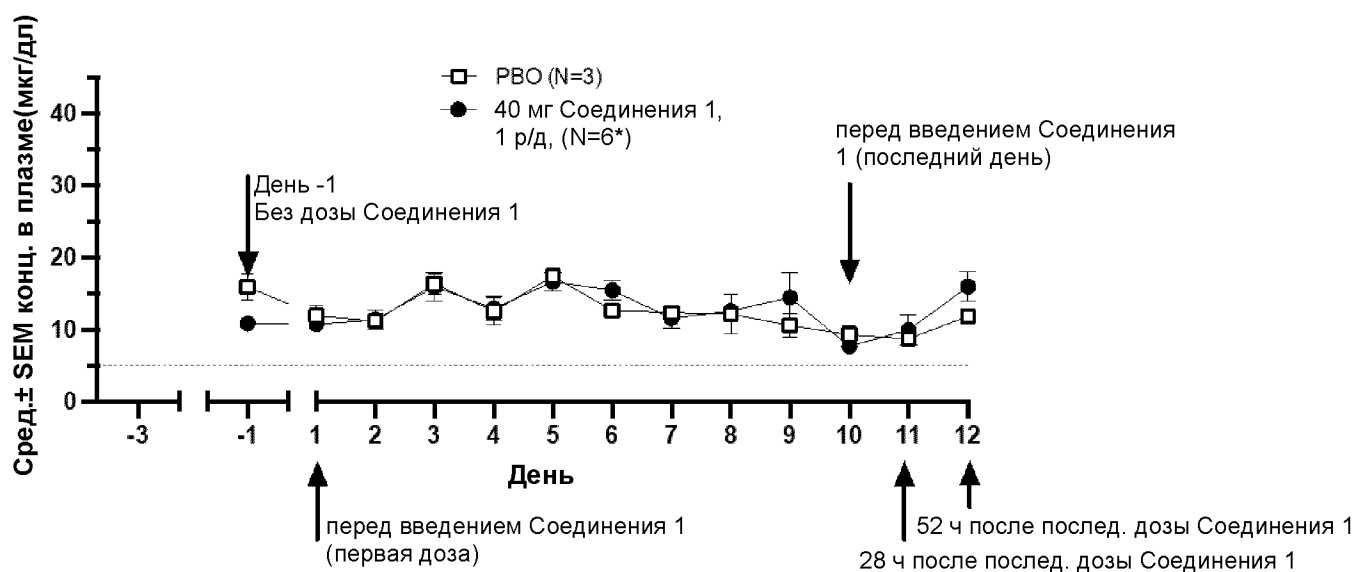


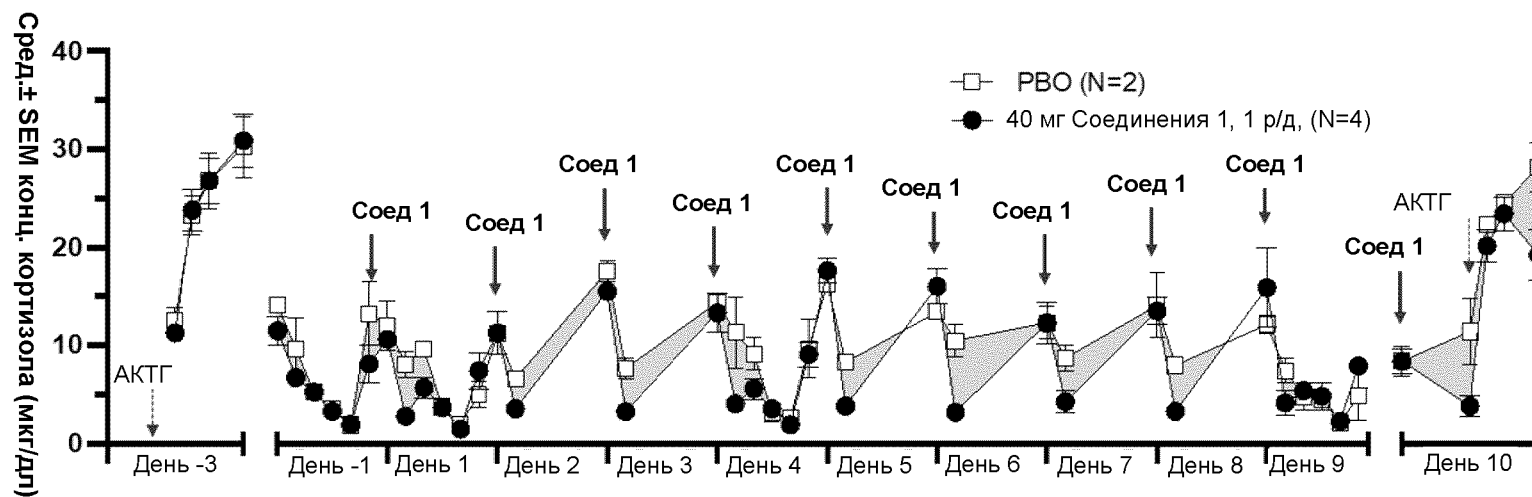
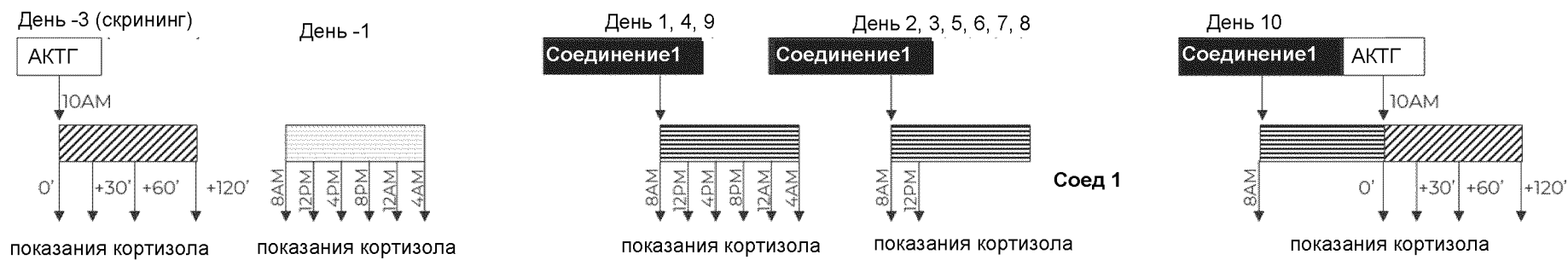
День 10



ФИГ. 14

4 ч после дозы Соединения 1

24 ч после дозы Соединения 1
(перед следующим днем)



ФИГ. 15

AM – утра
PM – вечера