(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104797271 B
(45)授权公告日 2020.03.06

(21)申请号 201380054623.0

(22)申请日 2013.09.26

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104797271 A

(43)申请公布日 2015.07.22

(30)优先权数据
61/705,790 2012.09.26 US
61/871,662 2013.08.29 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.04.20

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2013/070106 2013.09.26

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2014/049071 EN 2014.04.03

(73)专利权人 坦吉特雷普罗菲林有限公司
地址 英国伦敦

(72)发明人 苏珊妮·简·迪利
格雷戈里·艾伦·斯托洛弗
保罗·克里斯多佛·泰勒

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
代理人 刘小立 郑霞

(51)Int.Cl.
A61K 45/06(2006.01)
A61K 47/30(2006.01)
A61K 31/20(2006.01)
A61K 31/201(2006.01)
A61K 31/202(2006.01)
A61K 31/454(2006.01)
A61K 31/473(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 31/58(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 17/10(2006.01)
A61P 5/28(2006.01)

(56)对比文件
WO 2008034129 A2,2008.03.20,
Jun-Sheng Wang,et al..“Antipsychotic Drugs Inhibit the Function of Breast Cancer Resistance Protein”.《Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology》.2008,第103卷(第4期),

审查员 段洁

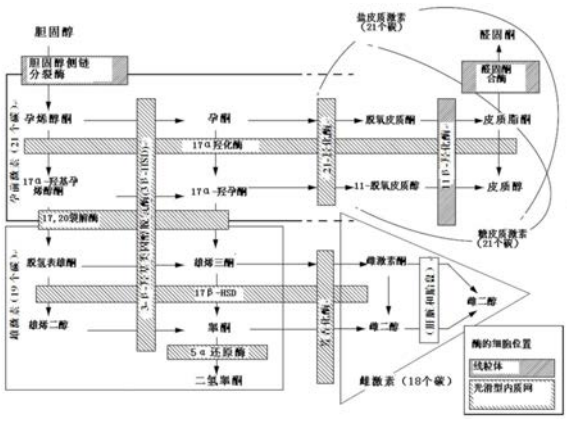
权利要求书2页 说明书44页 附图2页

(54)发明名称

雄激素合成调节剂

(57)摘要

本说明书公开了包含能够调节雄激素产生的至少一种治疗性化合物的组合物以及使用这样的组合物和/或化合物治疗与雄激素产生有关的疾病的方法和用途。



CN 104797271 B

1.一种药物组合物,其包括治疗有效量的利培酮和治疗有效量的9Z,11E共轭亚油酸,

其中所述治疗有效量的利培酮和所述治疗有效量的9Z,11E共轭亚油酸之间存在协同作用;

其中所述利培酮的治疗有效量为0.1mg/天至5mg/天;并且

其中所述9Z,11E共轭亚油酸的治疗有效量为0.1mg/天至5mg/天。

2.根据权利要求1所述的药物组合物,其中,所述治疗有效量的9Z,11E共轭亚油酸和所述治疗有效量的利培酮被配制为口服剂型。

3.根据权利要求2所述的药物组合物,其中,所述口服剂型用于每天两次施用。

4.根据权利要求1-3中的任一项所述的药物组合物,其中,所述药物组合物进一步包括5α还原酶抑制剂、化疗剂、抗增殖剂,或它们的任意组合。

5.根据权利要求4所述的药物组合物,其中,所述5α还原酶抑制剂为阿法雌二醇、贝氯特来、度他雄胺、依立雄胺、非那雄胺、异维甲酸、拉匹雄胺、妥罗雄脲,或它们的任意组合。

6.根据权利要求4所述的药物组合物,其中,所述化疗剂或抗增殖剂为烷化剂、铂药剂、抗代谢物、拓扑异构酶抑制剂、抗肿瘤抗生素、芳香酶抑制剂、胸苷酸合成酶抑制剂、DNA拮抗剂、法尼酰基转移酶抑制剂、泵抑制剂、组蛋白乙酰转移酶抑制剂、金属蛋白酶抑制剂、核糖核苷还原酶抑制剂、TNFα激动剂、TNFα拮抗剂、内皮素A受体拮抗剂、维甲酸受体激动剂、免疫调节剂、激素和抗激素药剂、光动力学药剂、酪氨酸激酶抑制剂,或它们的任意组合。

7.根据权利要求5所述的药物组合物,其中,所述化疗剂或抗增殖剂为烷化剂、铂药剂、抗代谢物、拓扑异构酶抑制剂、抗肿瘤抗生素、芳香酶抑制剂、胸苷酸合成酶抑制剂、DNA拮抗剂、法尼酰基转移酶抑制剂、泵抑制剂、组蛋白乙酰转移酶抑制剂、金属蛋白酶抑制剂、核糖核苷还原酶抑制剂、TNFα激动剂、TNFα拮抗剂、内皮素A受体拮抗剂、维甲酸受体激动剂、免疫调节剂、激素和抗激素药剂、光动力学药剂、酪氨酸激酶抑制剂,或它们的任意组合。

8.根据权利要求1-3和5-7中的任一项所述的药物组合物,所述药物组合物还包括药物上可接受的载体。

9.根据权利要求4所述的药物组合物,所述药物组合物还包括药物上可接受的载体。

10.根据权利要求1-9中的任一项所定义的药物组合物在生产用于治疗与雄激素产生有关的疾病的药剂中的用途。

11.根据权利要求10所述的用途,其中,所述与雄激素产生有关的疾病为与类固醇羟基脱氢酶活性有关的疾病。

12.根据权利要求10所述的用途,其中,所述与雄激素产生有关的疾病为与11β-羟基类固醇脱氢酶活性、3β-羟基类固醇脱氢酶活性、17β-羟基类固醇脱氢酶活性、20β-羟基类固醇脱氢酶活性,或它们的任意组合有关的疾病。

13.根据权利要求10-12中的任一项所述的用途,其中,所述药剂降低了双氢睾酮的水平,降低了睾酮的水平、雄烯二酮的水平、雄烯二醇的水平、脱氢表雄酮的水平,或它们的任意组合。

14.根据权利要求10-12中的任一项所述的用途,其中,所述药剂降低了雌激素的水平。

15.根据权利要求13所述的用途,其中,所述药剂降低了雌激素的水平。

16.根据权利要求10-12和15中的任一项所述的用途,其中,所述与雄激素产生有关的疾病为激素依赖性疾病。

17.根据权利要求13所述的用途，其中，所述与雄激素产生有关的疾病为激素依赖性疾病。

18.根据权利要求14所述的用途，其中，所述与雄激素产生有关的疾病为激素依赖性疾病。

19.根据权利要求16所述的用途，其中，所述激素依赖性疾病为激素依赖性增殖性疾病或激素依赖性非增殖性疾病。

20.根据权利要求17或18所述的用途，其中，所述激素依赖性疾病为激素依赖性增殖性疾病或激素依赖性非增殖性疾病。

21.根据权利要求19所述的用途，其中，所述激素依赖性增殖性疾病为癌症、良性前列腺增生(BPH)或多囊卵巢综合症。

22.根据权利要求20所述的用途，其中，所述激素依赖性增殖性疾病为癌症、良性前列腺增生(BPH)或多囊卵巢综合症。

23.根据权利要求21或22所述的用途，其中，所述癌症为前列腺癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、睾丸癌或激素难治性癌症。

24.根据权利要求16所述的用途，其中，所述激素依赖性疾病为寻常痤疮、皮脂溢、女性多毛症或雄激素性脱发。

25.根据权利要求17或18所述的用途，其中，所述激素依赖性疾病为寻常痤疮、皮脂溢、女性多毛症或雄激素性脱发。

雄激素合成调节剂

背景技术

[0001] 本申请要求于2012年9月26日提交的美国临时专利申请61/705,790和2013年8月29日提交的美国临时专利申请61/871,662的优先权的权益，其中每一篇在此全文引入作为参考。

[0002] 雄激素是任何天然的或合成的化合物(通常为类固醇激素)的通用术语。雄激素通过与雄激素受体结合来刺激或控制脊椎动物的男性特征的发育和维持。这包括附属男性性器官的活性和男性第二性特征的发育。雄激素也是原始的合成代谢类固醇以及雌激素、女性性激素的前体。雄激素包括二氢睾酮、睾酮、雄烯二酮、雄烯二醇和脱氢表雄酮。

[0003] 某些疾病或病症症状因雄激素的存在而恶化。一个这样的实例是激素敏感性或激素依赖性癌症。激素敏感性或激素依赖性癌症是一种其中肿瘤细胞的增殖依赖于激素的存在或其活性的癌症。激素依赖性癌症的非限制性实例包括乳腺癌、子宫内膜癌、前列腺癌、卵巢癌、睾丸癌、甲状腺癌和骨癌。激素敏感性或激素依赖性疾病的其他实例包括但不限于，非癌性细胞增殖性疾病(如子宫肌瘤、乳房纤维囊肿病、卵巢囊肿和前列腺肥大)；异常子宫出血、闭经、经前综合症(PMS)、子宫内膜异位症、子宫腺肌症和秃头症。

[0004] 激素消耗疗法是当前可用于经诊断患有某些激素敏感性或激素依赖性疾病(例如激素依赖性癌症)的人们的治疗方案。这种疗法的基础是通过饿养激素诱导细胞增殖的肿瘤细胞可以减小或停止癌症的生长。通常，这通过降低全身系统激素水平、通过防止内源激素与其同源受体相互作用或者通过这两者来实现。虽然最初是有效的，但是尽管继续进行激素消耗疗法，大多数激素依赖性癌症在1-3年之后也变得难治并且恢复生长。一旦激素敏感性或激素依赖性疾病变为激素难治的，那么患者可用的治疗方案就有限。

[0005] 因此，仍然存在对有效治疗与雄激素产生有关的疾病的药物组合物和/或治疗性化合物的研发的需要。

发明内容

[0006] 本说明书的各方面公开了包括能够调节雄激素产生的治疗性化合物的组合物。治疗性化合物包括但不限于，苯并(异)恶唑哌啶、脂肪酸、5α还原酶抑制剂、化疗剂、抗增殖剂，或它们的任意组合。本文所公开的组合物可以减少不希望的副作用和/或减轻与雄激素产生有关的疾病的症状。

[0007] 本说明书的各方面还公开了治疗患有与雄激素产生有关的疾病的个体的方法。所公开的方法包括向有此需要的个体施用本文所公开的药物组合物的步骤，其中施用减轻了与雄激素产生有关的疾病的症状。与雄激素产生有关的疾病可以为与类固醇羟基脱氢酶活性有关的疾病，与HSD17B活性、与HSD17B10活性，或它们的任意组合有关的疾病。与雄激素产生有关的疾病可以为激素依赖性疾病，如激素依赖性增殖性疾病或激素依赖性非增殖性疾病。与雄激素产生有关的疾病可以为癌症、激素难治性癌症、良性前列腺增生(BPH)、多囊卵巢综合症、寻常痤疮、皮脂溢、女性多毛症或雄激素性脱发。药物组合物的施用可以减小症状的频率、症状的数目、症状的严重程度，或它们的任意组合。药物组合物的施用还可以

减少个体中不希望的副作用。

[0008] 本说明书的各方面公开了所公开的组合物和/或治疗性化合物在生产用于治疗与雄激素产生有关的疾病的药剂中的用途。

[0009] 本说明书的各方面公开了所公开的组合物和/或治疗性化合物在治疗与雄激素产生有关的疾病中的用途。

附图说明

[0010] 图1示出了用于性激素的类固醇生成途径，所述性激素包括所述途径中涉及的酶。

[0011] 图2示出了用不同的药物和药物组合治疗的动物组的存活率。

[0012] 图3示出了用不同的药物和药物组合治疗的动物组的肿瘤生长抑制率。

具体实施方式

[0013] 用激素消耗疗法治疗的许多患者变得对这种疗法产生抗性。本说明书公开了对于为什么某些激素敏感性或激素依赖性疾病变得难治的一种可能机理是存在产生用于消耗的激素或激素活性的辅助途径。例如，前列腺癌是激素依赖性癌症并且通常使用雄激素消耗疗法治疗经诊断患有这种癌症的患者。然而，许多这样的患者在1-3年之后变得对这种治疗不显疗效。对这种治疗抵抗性的一种可能的解释是存在附加途径，该附加途径变得对以用于支持前列腺肿瘤细胞的增殖的方式产生睾酮(或二氢睾酮)负责。

[0014] 本说明书公开了在减轻与雄激素产生有关的疾病的症状方面产生治疗效果的化合物和包含化合物的药物组合物。在该实施方案的各方面中，通过减少或抑制由负责雄激素产生的替代途径或辅助途径促进的活性来实现治疗效果。在该实施方案的各方面中，除了减少或抑制由负责雄激素产生的替代途径或辅助途径促进的活性，还通过减少或抑制由负责雄激素产生的主要途径促进的活性来实现治疗效果。

[0015] 本说明书的各方面部分地公开了药物组合物。如本文所用，术语“药物组合物”与“药物上可接受的组合物”同义，是指治疗有效浓度的活性成分，例如本文所公开的治疗性化合物中的任何一种。如本文所用，术语“药物上可接受的”是指在施用给个体时不产生有害反应、过敏反应或其他不良反应或不希望的反应的任何分子实体或组合物。本文所公开的药物组合物用于医学和兽医学应用。药物组合物可以单独或与其他补充的活性成分、药剂、药物或激素相结合来施用给个体。

[0016] 本文所公开的药物组合物可包括本文所公开的一种或多种治疗性化合物。在一个实施方案中，本文所公开的药物组合物可仅包括单一本文所公开的治疗性化合物。在另一个实施方案中，本文所公开的药物组合物可包括本文所公开的多种治疗性化合物。在该实施方案的各方面中，本文所公开的药物组合物包括至少一种治疗性化合物、至少两种治疗性化合物、至少三种治疗性化合物或至少四种治疗性化合物。在该实施方案的其他方面中，本文所公开的药物组合物包括最多两种治疗性化合物、最多三种治疗性化合物或最多四种治疗性化合物。在该实施方案的另外的其他方面中，本文所公开的药物组合物包括一至三种治疗性化合物、二至四种治疗性化合物、二至五种治疗性化合物、三至五种治疗性化合物或二至三种治疗性化合物。

[0017] 本文所公开的药物组合物可减少施用包含在药物组合物中的治疗性化合物中的

一种或多种引起的不希望的副作用的发生。不希望的副作用的实例包括但不限于男性女性化和女性男性化。男性女性化的实例包括但不限于化学阉割、勃起减少、性欲减少、骨痛、乳房触痛、男性乳房发育、热潮红、增重、肠胃疾病、疲倦、头痛、抑郁、恶心、肝变化(包括升高的转氨酶水平和黄疸水平)。女性男性化的实例包括但不限于不希望的毛发生长、风险增加的发生骨质疏松症和关节疾病(例如关节炎、关节病和关节痛)、不孕、攻击性行为、肾上腺机能不全、肾功能衰竭和肝功能不全。

[0018] 本说明书的各方面部分地公开了一种治疗性化合物。治疗性化合物是在病症的诊断、治愈、缓解、治疗或预防方面提供药理活性或其他直接效果,或者影响人或动物的身体的结构或任何功能的化合物。可以选择任何适当形式的治疗性化合物。可以以药物上可接受的盐、溶剂化物或盐的溶剂化物(例如盐酸盐)的形式使用本文所公开的治疗性化合物。另外,本文所公开的治疗性化合物可以作为外消旋体,或作为单独的对映体(包括R-对映体或S-对映体)而被提供。因此,本文所公开的治疗性化合物可以仅包含R-对映体、仅包含S-对映体,或包含治疗性化合物的R-对映体和S-对映体的组合。本文所公开的治疗性化合物还可以作为前药或活性代谢物而被提供。

[0019] 本文所公开的治疗性化合物可以通过例如降低类固醇羟基脱氢酶活性、降低11β-羟基类固醇脱氢酶活性、减轻与3β-羟基类固醇脱氢酶活性有关的疾病的症状、降低17β-羟基类固醇脱氢酶活性、降低20β-羟基类固醇脱氢酶活性,或它们的任意组合来减轻与雄激素产生有关的疾病的症状。本文所公开的治疗性化合物可以通过例如降低二氢睾酮的水平或活性、降低睾酮的水平或活性、降低雄烯二酮的水平或活性、降低雄烯二醇的水平或活性、降低脱氢表雄酮的水平或活性,或它们的任意组合来减轻与雄激素产生有关的疾病的症状。

[0020] 在一个实施方案中,本文所公开的治疗性化合物减轻了与雄激素产生有关的疾病的症状。在该实施方案的各方面中,本文所公开的治疗性化合物使与雄激素产生有关的疾病的症状减轻了例如至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在该实施方案的其他方面中,本文所公开的治疗性化合物使与雄激素产生有关的疾病的症状减轻了例如约10%至约100%、约20%至约100%、约30%至约100%、约40%至约100%、约50%至约100%、约60%至约100%、约70%至约100%、约80%至约100%、约10%至约90%、约20%至约90%、约30%至约90%、约40%至约90%、约50%至约90%、约60%到约90%、约70%至约90%、约10%至约80%、约20%至约80%、约30%至约80%、约40%至约80%、约50%至约80%、或约60%至约80%、约10%至约70%、约20%至约70%、约30%至约70%、约40%至约70%或约50%至约70%。

[0021] 在另一个实施方案中,本文所公开的治疗性化合物降低了在给定时间段上所出现的与雄激素产生有关的疾病的症状的频率。在该实施方案的各方面中,本文所公开的治疗性化合物使在给定时间段上所出现的与雄激素产生有关的疾病的症状的频率降低了例如至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在该实施方案的其他方面中,本文所公开的治疗性化合物使在给定时间段上所出现的与雄激素产生有关的疾病的症状的频率降低了例如约10%至约100%、约20%至

约100％、约30％至约100％、约40％至约100％、约50％至约100％、约60％至约100％、约70％至约100％、约80％至约100％、约10％至约90％、约20％至约90％、约30％至约90％、约40％至约90％、约50％至约90％、约60％至约90％、约70％至约90％、约10％至约80％、约20％至约80％、约30％至约80％、约40％至约80％、约50％至约80％、或约60％至约80％、约10％至约70％、约20％至约70％、约30％至约70％、约40％至约70％或约50％至约70％。

[0022] 在另一个实施方案中，本文所公开的治疗性化合物减少了在给定时间段上所出现的与雄激素产生有关的疾病的症状的数目。在该实施方案的各方面中，本文所公开的治疗性化合物使在给定时间段上所出现的与雄激素产生有关的疾病的症状的数目减少了例如至少10％、至少15％、至少20％、至少25％、至少30％、至少35％、至少40％、至少45％、至少50％、至少55％、至少60％、至少65％、至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％或至少95％。在该实施方案的其他方面中，本文所公开的治疗性化合物使在给定时间段上所出现的与雄激素产生有关的疾病的症状的数目减少了例如约10％至约100％、约20％至约100％、约30％至约100％、约40％至约100％、约50％至约100％、约60％至约100％、约70％至约100％、约80％至约100％、约10％至约90％、约20％至约90％、约30％至约90％、约40％至约90％、约50％至约90％、约60％至约90％、约70％至约90％、约10％至约80％、约20％至约80％、约30％至约80％、约40％至约80％、约50％至约80％、或约60％至约80％、约10％至约70％、约20％至约70％、约30％至约70％、约40％至约70％或约50％至约70％。

[0023] 在另一个实施方案中，本文所公开的治疗性化合物降低了与雄激素产生有关的疾病的症状的严重程度。在该实施方案的各方面中，本文所公开的治疗性化合物使与雄激素产生有关的疾病的症状的严重程度降低了例如至少10％、至少15％、至少20％、至少25％、至少30％、至少35％、至少40％、至少45％、至少50％、至少55％、至少60％、至少65％、至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％或至少95％。在该实施方案的其他方面中，本文所公开的治疗性化合物使与雄激素产生有关的疾病的症状的严重程度降低了例如约10％至约100％、约20％至约100％、约30％至约100％、约40％至约100％、约50％至约100％、约60％至约100％、约70％至约100％、约80％至约100％、约10％至约90％、约20％至约90％、约30％至约90％、约40％至约90％、约50％至约90％、约60％至约90％、约70％至约90％、约10％至约80％、约20％至约80％、约30％至约80％、约40％至约80％、约50％至约80％、或约60％至约80％、约10％至约70％、约20％至约70％、约30％至约70％、约40％至约70％或约50％至约70％。

[0024] 在一个实施方案中，本文所公开的治疗性化合物减轻了与类固醇羟基脱氢酶活性有关的疾病的症状。在该实施方案的各方面中，本文所公开的治疗性化合物使与类固醇羟基脱氢酶活性有关的疾病的症状减轻了例如至少10％、至少15％、至少20％、至少25％、至少30％、至少35％、至少40％、至少45％、至少50％、至少55％、至少60％、至少65％、至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％或至少95％。在该实施方案的其他方面中，本文所公开的治疗性化合物使与类固醇羟基脱氢酶活性有关的疾病的症状减轻了例如约10％至约100％、约20％至约100％、约30％至约100％、约40％至约100％、约50％至约100％、约60％至约100％、约70％至约100％、约80％至约100％、约10％至约90％、约20％至约90％、约30％至约90％、约40％至约90％、约50％至约90％、约60％至约90％、约70％至约90％、约10％至约80％、约20％至约80％、约30％至约80％、约40％至约80％、约50％至约

80％、或约60％至约80％、约10％至约70％、约20％至约70％、约30％至约70％、约40％至约70％或约50％至约70％。

[0025] 在另一个实施方案中，本文所公开的治疗性化合物降低了在给定时间段上所出现的与类固醇羟基脱氢酶活性有关的疾病的症状的频率。在该实施方案的各方面中，本文所公开的治疗性化合物使在给定时间段上所出现的与类固醇羟基脱氢酶活性有关的疾病的症状的频率降低了例如至少10％、至少15％、至少20％、至少25％、至少30％、至少35％、至少40％、至少45％、至少50％、至少55％、至少60％、至少65％、至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％或至少95％。在该实施方案的其他方面中，本文所公开的治疗性化合物使在给定时间段上所出现的与类固醇羟基脱氢酶活性有关的疾病的症状的频率降低了例如约10％至约100％、约20％至约100％、约30％至约100％、约40％至约100％、约50％至约100％、约60％至约100％、约70％至约100％、约80％至约100％、约10％至约90％、约20％至约90％、约30％至约90％、约40％至约90％、约50％至约90％、约60％至约90％、约70％至约90％，约10％至约80％、约20％至约80％、约30％至约80％、约40％至约80％、约50％至约80％、或约60％至约80％、约10％至约70％、约20％至约70％、约30％至约70％、约40％至约70％或约50％至约70％。

[0026] 在另一个实施方案中，本文所公开的治疗性化合物减少了在给定时间段上所出现的与类固醇羟基脱氢酶活性有关的疾病的症状的数目。在该实施方案的各方面中，本文所公开的治疗性化合物使在给定时间段上所出现的与类固醇羟基脱氢酶活性有关的疾病的症状的数目减少了例如至少10％、至少15％、至少20％、至少25％、至少30％、至少35％、至少40％、至少45％、至少50％、至少55％、至少60％、至少65％、至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％或至少95％。在该实施方案的其他方面中，本文所公开的治疗性化合物使在给定时间段上所出现的与类固醇羟基脱氢酶活性有关的疾病的症状的数目减少了例如约10％至约100％、约20％至约100％、约30％至约100％、约40％至约100％、约50％至约100％、约60％至约100％、约70％至约100％、约80％至约100％、约10％至约90％、约20％至约90％、约30％至约90％、约40％至约90％、约50％至约90％、约60％至约90％、约70％至约90％、约10％至约80％、约20％至约80％、约30％至约80％、约40％至约80％、约50％至约80％、或约60％至约80％、约10％至约70％、约20％至约70％、约30％至约70％、约40％至约70％或约50％至约70％。

[0027] 在另一个实施方案中，本文所公开的治疗性化合物降低了与类固醇羟基脱氢酶活性有关的疾病的症状的严重程度。在该实施方案的各方面中，本文所公开的治疗性化合物使与类固醇羟基脱氢酶活性有关的疾病的症状的严重程度降低了例如至少10％、至少15％、至少20％、至少25％、至少30％、至少35％、至少40％、至少45％、至少50％、至少55％、至少60％、至少65％、至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％或至少95％。在该实施方案的其他方面中，本文所公开的治疗性化合物使与类固醇羟基脱氢酶活性有关的疾病的症状的严重程度降低了例如约10％至约100％、约20％至约100％、约30％至约100％、约40％至约100％、约50％至约100％、约60％至约100％、约70％至约100％、约80％至约100％、约10％至约90％、约20％至约90％、约30％至约90％、约40％至约90％、约50％至约90％、约60％至约90％、约70％至约90％、约10％至约80％、约20％至约80％、约30％至约80％、约40％至约80％、约50％至约80％、或约60％至约80％、约10％至约70％、约20％至约

70％、约30％至约70％、约40％至约70％或约50％至约70％。

[0028] 本文所公开的治疗性化合物能够调节17β-羟基类固醇脱氢酶(HSD17B)活性。如本文所用，术语“能够调节HSD17B活性”是指本文所公开的治疗性化合物直接或间接地改变HSD17B的氧化活性、直接或间接地改变HSD17B的还原活性、直接或间接地降低个体中的孕酮的水平、直接或间接地降低个体中的雄激素的水平、直接或间接地降低个体中的雌激素的水平，或它们的任意组合的能力。类固醇羟基脱氢酶是一类参与雄激素产生的酶。17β-羟基类固醇脱氢酶(17βHSD或HSD17B)负责经由该生物合成途径氧化和还原雄激素。这些酶中的大多数能够工作在氧化还原两个方向，但是在体内主要执行一种反应。HSD17β10(HSD17B10或HSD10)已知在某些癌症以及已变得激素难治的癌症中被上调。

[0029] 在该实施方案的各方面中，能够调节HSD17B活性的治疗性化合物包括但不限于能够调节HSD17B亚型1(HSD17B1)活性的治疗性化合物、能够调节HSD17B亚型2(HSD17B2)活性的治疗性化合物、能够调节HSD17B亚型3(HSD17B3)活性的治疗性化合物、能够调节HSD17B亚型4(HSD17B4)活性的治疗性化合物、能够调节HSD17B亚型5(HSD17B5)活性的治疗性化合物、能够调节HSD17B亚型6(HSD17B6)活性的治疗性化合物、能够调节HSD17B亚型7(HSD17B7)活性的治疗性化合物、能够调节HSD17B亚型8(HSD17B8)活性的治疗性化合物、能够调节HSD17B亚型9(HSD17B9)活性的治疗性化合物、能够调节HSD17B亚型10(HSD17B10)活性的治疗性化合物、能够调节HSD17B亚型11(HSD17B11)活性的治疗性化合物、能够调节HSD17B亚型12(HSD17B12)活性的治疗性化合物、能够调节HSD17B亚型13(HSD17B13)活性的治疗性化合物、能够调节HSD17B亚型14(HSD17B14)活性的治疗性化合物或能够调节HSD17B亚型15(HSD17B15)活性的治疗性化合物。

[0030] 在一个实施方案中，本文所公开的治疗性化合物减轻了与HSD17B活性有关的疾病的症状。在该实施方案的各方面中，本文所公开的治疗性化合物使与HSD17B活性有关的疾病的症状减轻了例如至少10％、至少15％、至少20％、至少25％、至少30％、至少35％、至少40％、至少45％、至少50％、至少55％、至少60％、至少65％、至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％或至少95％。在该实施方案的其他方面中，本文所公开的治疗性化合物使与HSD17B活性有关的疾病的症状减轻了例如约10％至约100％、约20％至约100％、约30％至约100％、约40％至约100％、约50％至约100％、约60％至约100％、约70％至约100％、约80％至约100％、约10％至约90％、约20％至约90％、约30％至约90％、约40％至约90％、约50％至约90％、约60％至约90％、约70％至约90％、约10％至约80％、约20％至约80％、约30％至约80％、约40％至约80％、约50％至约80％、或约60％至约80％、约10％至约70％、约20％至约70％、约30％至约70％、约40％至约70％或约50％至约70％。

[0031] 在另一个实施方案中，本文所公开的治疗性化合物降低了在给定时间段所出现的与HSD17B活性有关的疾病的症状的频率。在该实施方案的各方面中，本文所公开的治疗性化合物使在给定时间段所出现的与HSD17B活性有关的疾病的症状的频率降低了例如至少10％、至少15％、至少20％、至少25％、至少30％、至少35％、至少40％、至少45％、至少50％、至少55％、至少60％、至少65％、至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％或至少95％。在该实施方案的其他方面中，本文所公开的治疗性化合物使在给定时间段所出现的与HSD17B活性有关的疾病的症状的频率降低了例如约10％至约100％、约20％至约100％、约30％至约100％、约40％至约100％、约50％至约100％、约60％至约100％、约70％至约

100％、约80％至约100％、约10％至约90％，约20％至约90％、约30％至约90％、约40％至约90％、约50％至约90％、约60％至约90％、约70％至约90％、约10％至约80％、约20％至约80％、约30％至约80％、约40％至约80％、约50％至约80％、或约60％至约80％、约10％至约70％、约20％至约70％、约30％至约70％、约40％至约70％或约50％至约70％。

[0032] 在另一个实施方案中，本文所公开的治疗性化合物减少了在给定时间段所出现的与HSD17B活性有关的疾病的症状的数目。在该实施方案的各方面中，本文所公开的治疗性化合物使在给定时间段所出现的与HSD17B活性有关的疾病的症状的数目减少了例如至少10％、至少15％、至少20％、至少25％、至少30％、至少35％、至少40％、至少45％、至少50％、至少55％、至少60％、至少65％、至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％或至少95％。在该实施方案的其他方面中，本文所公开的治疗性化合物使在给定时间段所出现的与HSD17B活性有关的疾病的症状的数目减少了例如约10％至约100％、约20％至约100％、约30％至约100％、约40％至约100％、约50％至约100％、约60％至约100％、约70％至约100％、约80％至约100％、约10％至约90％、约20％至约90％、约30％至约90％、约40％至约90％、约50％至约90％、约60％至约90％、约70％至约90％、约10％至约80％、约20％至约80％、约30％至约80％、约40％至约80％、约50％至约80％、或约60％至约80％、约10％至约70％、约20％至约70％、约30％至约70％、约40％至约70％或约50％至约70％。

[0033] 在另一个实施方案中，本文所公开的治疗性化合物降低了与HSD17B活性有关的疾病的症状的严重程度。在该实施方案的各方面中，本文所公开的治疗性化合物使与HSD17B活性有关的疾病的症状的严重程度降低了例如至少10％、至少15％、至少20％、至少25％、至少30％、至少35％、至少40％、至少45％、至少50％、至少55％、至少60％、至少65％、至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％或至少95％。在该实施方案的其他方面中，本文所公开的治疗性化合物使与HSD17B活性有关的疾病的症状的严重程度降低了例如约10％至约100％、约20％至约100％、约30％至约100％、约40％至约100％、约50％至约100％、约60％至约100％、约70％至约100％、约80％至约100％、约10％至约90％、约20％至约90％、约30％至约90％、约40％至约90％、约50％至约90％、约60％至约90％、约70％至约90％、约10％至约80％、约20％至约80％、约30％至约80％、约40％至约80％、约50％至约80％、或约60％至约80％、约10％至约70％、约20％至约70％、约30％至约70％、约40％至约70％或约50％至约70％。

[0034] 在另一个实施方案中，本文所公开的治疗性化合物降低了与HSD17B10(或HSD10)酶活性有关的疾病的症状的严重程度。在该实施方案的各方面中，本文所公开的治疗性化合物使与HSD17B10酶活性有关的疾病的症状的严重程度降低了例如至少10％、至少15％、至少20％、至少25％、至少30％、至少35％、至少40％、至少45％、至少50％、至少55％、至少60％、至少65％、至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％或至少95％。在该实施方案的其他方面中，本文所公开的治疗性化合物使与HSD17B10酶活性有关的疾病的症状的严重程度降低了例如约10％至约100％、约20％至约100％、约30％至约100％、约40％至约100％、约50％至约100％、约60％至约100％、约70％至约100％、约80％至约100％、约10％至约90％、约20％至约90％、约30％至约90％、约40％至约90％、约50％至约90％，约60％至约90％、约70％至约90％、约10％至约80％、约20％至约80％、约30％至约80％、约40％至约80％、约50％至约80％、或约60％至约80％、约10％至约70％、约20％至约70％，约30％至约

70％、约40％至约70％或约50％至约70％。

[0035] 在另一个实施方案中，本文所公开的治疗性化合物调节雄激素的产生。在该实施方案的各方面中，本文所公开的治疗性化合物调节雄激素的产生例如至少10％、至少15％、至少20％、至少25％、至少30％、至少35％、至少40％、至少45％、至少50％、至少55％、至少60％、至少65％、至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％或至少95％。在该实施方案的其他方面中，本文所公开的治疗性化合物调节雄激素的产生例如约10％至约100％、约20％至约100％、约30％至约100％、约40％至约100％、约50％至约100％、约60％至约100％、约70％至约100％、约80％至约100％、约10％至约90％、约20％至约90％、约30％至约90％、约40％至约90％、约50％至约90％、约60％至约90％、约70％至约90％、约10％至约80％、约20％至约80％、约30％至约80％、约40％至约80％、约50％至约80％、或约60％至约80％、约10％至约70％、约20％至约70％、约30％至约70％、约40％至约70％或约50％至约70％。在该实施方案的另外的其他方面中，调节雄激素产生可包括调节类固醇羟基脱氢酶活性。在该实施方案的又一些其他方面中，调节雄激素产生可以包括调节11β-羟基类固醇脱氢酶活性、3β-羟基类固醇脱氢酶活性、17β-羟基类固醇脱氢酶活性、20β-羟基类固醇脱氢酶活性，或它们的任意组合。

[0036] 在另一个实施方案中，本文所公开的治疗性化合物降低了二氢睾酮的水平。在该实施方案的各方面中，本文所公开的治疗性化合物使二氢睾酮的水平降低了例如至少10％、至少15％、至少20％、至少25％、至少30％、至少35％、至少40％、至少45％、至少50％、至少55％、至少60％、至少65％、至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％或至少95％。在该实施方案的其他方面中，本文所公开的治疗性化合物使二氢睾酮的水平降低了例如约10％至约100％、约20％至约100％、约30％至约100％、约40％至约100％、约50％至约100％、约60％至约100％、约70％至约100％、约80％至约100％、约10％至约90％、约20％至约90％、约30％至约90％、约40％至约90％、约50％至约90％、约60％至约90％、约70％至约90％、约10％至约80％、约20％至约80％、约30％至约80％、约40％至约80％、约50％至约80％、或约60％至约80％、约10％至约70％、约20％至约70％、约30％至约70％、约40％至约70％或约50％至约70％。

[0037] 在另一个实施方案中，本文所公开的治疗性化合物降低了睾酮的水平。在该实施方案的各方面中，本文所公开的治疗性化合物使睾酮的水平降低了例如至少10％、至少15％、至少20％、至少25％、至少30％、至少35％、至少40％、至少45％、至少50％、至少55％、至少60％、至少65％、至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％或至少95％。在该实施方案的其他方面中，本文所公开的治疗性化合物使睾酮的水平降低了例如约10％至约100％、约20％至约100％、约30％至约100％、约40％至约100％、约50％至约100％、约60％至约100％、约70％至约100％、约80％至约100％、约10％至约90％、约20％至约90％、约30％至约90％、约40％至约90％、约50％至约90％、约60％至约90％、约70％至约90％、约10％至约80％、约20％至约80％、约30％至约80％、约40％至约80％、约50％至约80％、或约60％至约80％、约10％至约70％、约20％至约70％、约30％至约70％、约40％至约70％或约50％至约70％。

[0038] 在另一个实施方案中，本文所公开的治疗性化合物降低了雄烯二酮的水平。在该实施方案的各方面中，本文所公开的治疗性化合物使雄烯二酮的水平降低了例如至少

10％、至少15％、至少20％、至少25％、至少30％、至少35％、至少40％、至少45％、至少50％、至少55％、至少60％、至少65％、至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％或至少95％。在该实施方案的其他方面中，本文所公开的治疗性化合物使雄烯二酮的水平降低了例如约10％至约100％、约20％至约100％、约30％至约100％、约40％至约100％、约50％至约100％、约60％至约100％、约70％至约100％、约80％至约100％、约10％至约90％，约20％至约90％、约30％至约90％、约40％至约90％、约50％至约90％、约60％至约90％、约70％至约90％、约10％至约80％、约20％至约80％、约30％至约80％、约40％至约80％、约50％至约80％、或约60％至约80％、约10％至约70％、约20％至约70％、约30％至约70％、约40％至约70％或约50％至约70％。

[0039] 在另一个实施方案中，本文所公开的治疗性化合物降低了雄烯二醇的水平。在该实施方案的各方面中，本文所公开的治疗性化合物使雄烯二醇的水平降低了例如至少10％、至少15％、至少20％、至少25％、至少30％、至少35％、至少40％、至少45％、至少50％、至少55％、至少60％、至少65％、至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％或至少95％。在该实施方案的其他方面中，本文所公开的治疗性化合物使雄烯二醇的水平降低了例如约10％至约100％、约20％至约100％、约30％至约100％、约40％至约100％、约50％至约100％、约60％至约100％、约70％至约100％、约80％至约100％、约10％至约90％、约20％至约90％、约30％至约90％、约40％至约90％、约50％至约90％、约60％至约90％、约70％至约90％、约10％至约80％、约20％至约80％、约30％至约80％、约40％至约80％、约50％至约80％、或约60％至约80％、约10％至约70％、约20％至约70％，约30％至约70％、约40％至约70％或约50％至约70％。

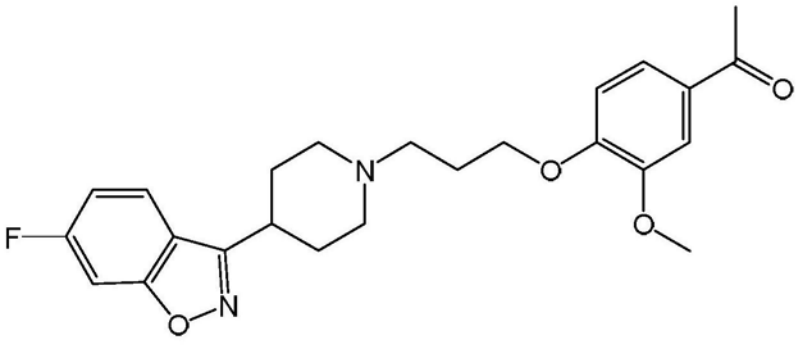
[0040] 在另一个实施方案中，本文所公开的治疗性化合物降低了脱氢表雄酮(DHEA)的水平。在该实施方案的各方面中，本文所公开的治疗性化合物使DHEA的水平降低了例如至少10％、至少15％、至少20％、至少25％、至少30％、至少35％、至少40％、至少45％、至少50％、至少55％、至少60％、至少65％、至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％或至少95％。在该实施方案的其他方面中，本文所公开的治疗性化合物使DHEA的水平降低了例如约10％至约100％、约20％至约100％、约30％至约100％、约40％至约100％、约50％至约100％、约60％至约100％、约70％至约100％、约80％至约100％、约10％至约90％、约20％至约90％、约30％至约90％、约40％至约90％、约50％至约90％、约60％至约90％、约70％至约90％、约10％至约80％、约20％至约80％、约30％至约80％、约40％至约80％、约50％至约80％、或约60％至约80％、约10％至约70％、约20％至约70％、约30％至约70％、约40％至约70％或约50％至约70％。

[0041] 在另一个实施方案中，本文所公开的治疗性化合物降低了雌激素的水平。在该实施方案的各方面中，本文所公开的治疗性化合物使雌激素的水平降低了例如至少10％、至少15％、至少20％、至少25％、至少30％、至少35％、至少40％、至少45％、至少50％、至少55％、至少60％、至少65％、至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％或至少95％。在该实施方案的其他方面中，本文所公开的治疗性化合物使雌激素的水平降低了例如约10％至约100％、约20％至约100％、约30％至约100％、约40％至约100％、约50％至约100％、约60％至约100％、约70％至约100％、约80％至约100％、约10％至约90％、约20％至约90％、约30％至约90％、约40％至约90％、约50％至约90％、约60％至约90％、约70％至约

90％、约10％至约80％、约20％至约80％、约30％至约80％、约40％至约80％、约50％至约80％、或约60％至约80％、约10％至约70％、约20％至约70％、约30％至约70％、约40％至约70％或约50％至约70％。

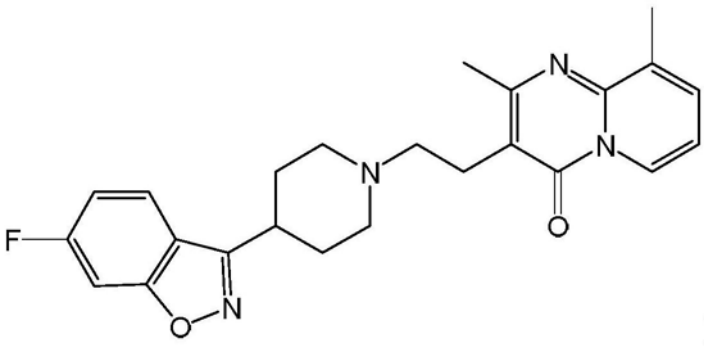
[0042] 在一个实施方案中，本文所公开的治疗性化合物为苯并(异)恶唑哌啶。苯并(异)恶唑哌啶是一类抗精神病药物。在该实施方案的各方面中，苯并(异)恶唑哌啶可以是伊潘立酮{1-[4-[3-[4-(6-氟-1,2-苯并唑-3-基)哌啶-1-基]丙氧基]-3-甲氧基苯基]乙酰基}，奥卡哌酮{3-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并唑-3-基)哌啶-1-基]乙基]-2,9-二甲基吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮}、帕潘立酮或9-羟基利培酮{3-[2-[4-(6-氟苯并[d]异恶唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]-7-羟基-4-甲基-1,5-二氮杂双环[4.4.0]癸-3,5-二烯-2-酮}，以及利培酮{3-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并唑-3-基)哌啶-1-基]乙基]-2-甲基-6,7,8,9-四氢吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮}。

[0043] 在一些实施方案中，本文所公开的治疗性化合物是化合物I或可任选被取代的化合物I。

[0044] 

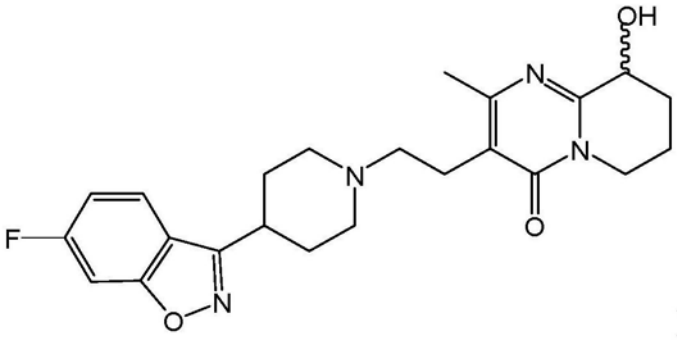
I

[0045] 在一些实施方案中，本文所公开的治疗性化合物是化合物II或可任选被取代的化合物II。

[0046] 

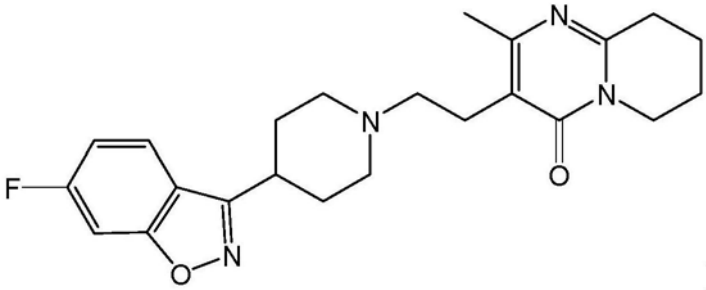
II

[0047] 在一些实施方案中，本文所公开的治疗性化合物是化合物III或可任选被取代的化合物III。

[0048] 

III

[0049] 在一些实施方案中，本文所公开的治疗性化合物是化合物IV或可任选被取代的化合物IV。

[0050] 

IV

[0051] 除非另有说明，否则当本文所公开的化合物或化学结构特征被称为是“可任选被取代的，”它包括没有取代基(即未被取代的)的特征或者“被取代的”特征，意味着该特征具有一个或多个取代基。术语“取代基”具有本领域的普通技术人员已知的最广泛的含义，并包括置换了连接到母体化合物或结构特征的一个或多个氢原子的部分。在一些实施方案中，取代基可以是本领域已知的普通有机部分，其可具有以下分子量(例如取代基的原子的原子量之和)：15g/mol至50g/mol、15g/mol至100g/mol、15g/mol至150g/mol、15g/mol至200g/mol、15g/mol至300g/mol或15g/mol至500g/mol。在一些实施方案中，取代基包括以下各项或由以下各项组成：0-30、0-20、0-10或0-5个碳原子；以及0-30、0-20、0-10或0-5个杂原子，其中每个杂原子可以独立地为：N、O、S、Si、F、Cl、Br或I；前提条件是取代基包括一个C、N、O、S、Si、F、Cl、Br或I原子。取代基的实例包括但不限于烷基、链烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、酰基、酰氧基、烷基羧酸酯、硫醇、烷硫基、氰基、卤素、硫代羰基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、O-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、C-酰氨基、N-酰氨基、S-亚磺酰氨基、N-亚磺酰氨基、异氰酸基、氰硫基、异硫氰基、硝基、甲硅烷基、氧硫基、亚磺酰基、磺酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、三卤代甲基磺酰基、三卤甲烷亚磺酰氨基、氨基等。

[0052] 为方便起见，相对于一部分或局部的分子而言使用术语“分子量”来指示这部分或局部的分子中的原子的原子量之和，即使所述分子可能不是完整的分子。

[0053] 如本文所用，术语“烷基”具有本领域通常理解的最广泛的含义，并且可以包括不含双键或三键的由碳和氢组成的部分。烷基可以是直链烷基、支链烷基、环烷基，或它们的组合，并且在一些实施方案中，可以含有1-35个碳原子。在一些实施方案中，烷基可以包括C_{1-10}直链烷基，例如甲基($-CH_3$)、乙基($-CH_2CH_3$)、正丙基($-CH_2CH_2CH_3$)、正丁基($-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、正戊基($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、正己基($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)等；$C_{3-10}$支链烷基，例如$C_3H_7$(例如异丙基)、$C_4H_9$(例如支链丁基异构体)、$C_5H_{11}$(例如支链戊基异构体)、$C_6H_{13}$(例

如支链己基异构体)、C_7H_{15}(例如庚基异构体)等;C_{3-10}环烷基,例如C_3H_5(例如环丙基)、C_4H_7(例如环丁基异构体(例如环丁基、甲基环丙基等))、C_5H_9(例如环戊基异构体(例如环戊基、甲基环丁基、二甲基环丙基等))C_6H_{11}(例如环己基异构体)、C_7H_{13}(例如环庚基异构体)等;等。

[0054] 在一个实施方案中,本文所公开的治疗性化合物是药物上可接受的脂肪酸。脂肪酸包括具有可以是饱和的或不饱和的长的非支链的烃链的羧酸。这种布置赋予脂肪酸以极性亲水端和不溶于水的非极性疏水端。大多数天然存在的脂肪酸具有偶数个碳原子(通常为4-24个碳)的烃链,且可以连接到含有氧、卤素、氮、和硫的官能团。合成的或非天然的脂肪酸可以具有在3-40个碳之间的任意数目的碳原子的烃链。在存在双键的情况下,可能存在顺式或反式几何异构,这极大地影响了分子的分子构型。顺式-双键使得脂肪酸链弯曲,链中存在的双键越多,这种效果越明显。大多数天然存在的脂肪酸是顺式构型,但是反式形式确实存在于一些天然和部分氢化的脂肪和油中。脂肪酸的实例包括但不限于辛酸、壬酸、癸酸、十一酸、月桂酸、十三酸、肉豆蔻酸、十四碳烯酸、十五烷酸、棕榈酸、棕榈油酸、十六碳烯酸、十七烷酸、硬脂酸、油酸、反油酸、十八碳烯酸、亚油酸、亚麻酸、α-亚麻酸、γ-亚麻酸、十八碳四烯酸、十九酸、花生酸、二十碳烯酸、双高-γ-亚麻酸、二十碳三烯酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸、二十一酸、二十二酸、芥酸、二十二碳六烯酸、二十三酸、二十四酸、神经酸、二十五酸、蜡酸、二十七酸、二十八酸、二十九酸、蜂花酸、三十一酸、虫漆醋酸、叶虱酸、格地酸、蜡塑酸和三十六酸。

[0055] 在该实施方案的各方面中,饱和的或不饱和的脂肪酸包括例如至少8个、至少10个、至少12个、至少14个、至少16个、至少18个、至少20个、至少22个、至少24个、至少26个、至少28个或至少30个碳原子。在该实施方案的其他方面中,饱和的或不饱和的脂肪酸包括例如4-24个碳原子、6-24个碳原子、8-24个碳原子、10-24个碳原子、12-24个碳原子、14-24个碳原子、或16-24碳原子、4-22个碳原子、6-22个碳原子、8-22个碳原子、10-22个碳原子、12-22个碳原子、14-22个碳原子、或16-22个碳原子、4-20个碳原子、6-20个碳原子、8-20个碳原子、10-20个碳原子、12-20个碳原子、14-20个碳原子或16-20个碳原子。如果不饱和,脂肪酸可以具有例如1个或更多、2个或更多、3个或更多、4个或更多、5个或更多或6个或更多的双键。

[0056] 在另一个实施方案中,佐剂可以包括一种类型的药物上可接受的脂肪酸。在另一个实施方案中,佐剂可以包括多种不同的药物上可接受的脂肪酸。在该实施方案的各方面中,佐剂可以包括例如两种或更多种不同的脂肪酸、三种或更多种不同的脂肪酸、四种或更多种不同的脂肪酸、五种或更多种不同的脂肪酸,或六种或更多种不同的脂肪酸。

[0057] 用于本文所公开的药物组合物中的药物上可接受的脂肪酸可以是药物上可接受的ω(Omega)脂肪酸。ω脂肪酸的非限制性实例包括ω-3脂肪酸、ω-6脂肪酸、ω-7脂肪酸、ω-9脂肪酸。ω(Omega)-3脂肪酸(也称作n-3脂肪酸或ω-3脂肪酸)是一类必需的不饱和脂肪酸,它们的共同之处在于在从脂肪酸的甲基端开始计数的n-3位置(即第三个键)处具有最终的碳-碳双键。ω-3脂肪酸是"必需的"脂肪酸,因为它们对正常代谢至关重要并且不能由人体合成。ω-3脂肪酸包括但不限于十六碳三烯酸(16:3)、α-亚麻酸(18:3)、十八碳四烯酸(18:4)、二十碳三烯酸(20:3)、二十碳四烯酸(20:4)、二十碳五烯酸(20:5)、二十一碳五烯酸(21:5)、二十二碳五烯酸(鲸鱼酸)(22:5)、二十二碳六烯酸(22:6)、二十四碳五烯酸

(24:5)、二十四碳六烯酸(鲱油酸)(24:6)。

[0058] ω(Omega)-6脂肪酸(也称作n-6脂肪酸或ω-6脂肪酸)是一类不饱和脂肪酸,它们的共同之处在于在从脂肪酸的甲基端开始计数的n-6位置(即第六个键)处具有最终的碳-碳双键。ω-6脂肪酸包括但不限于亚油酸(18:2)、γ-亚麻酸(18:3)、十八碳三烯酸(18:3)、二十碳二烯酸(20:2)、双高-γ-亚麻酸(20:3)、花生四烯酸(20:4)、二十二碳二烯酸(22:2)、二十二碳四烯酸(22:4)、二十二碳五烯酸(22:5)、二十四碳四烯酸(24:4),以及二十四碳五烯酸(24:5)。

[0059] ω(Omega)-7脂肪酸(也称作n-7脂肪酸或ω-7脂肪酸)是一类不饱和脂肪酸,它们的共同之处在于在从脂肪酸的甲基端开始计数的n-7位置(即第七个键)处具有最终的碳-碳双键。ω-7脂肪酸包括但不限于5-十二碳烯酸(12:1)、7-十四碳烯酸(14:1)、9-十六碳烯酸(棕榈油酸)(16:1)、11-癸烯酸(十八碳烯酸)(18:1)、9Z,11E共轭亚油酸(瘤胃酸)(18:2)、13-二十碳烯酸(二十烯酸)(20:1)、15-二十二碳烯酸(22:1),以及17-二十四烯酸(24:1)。

[0060] ω(Omega)-9脂肪酸(也称作n-9脂肪酸或ω-9脂肪酸)是一类不饱和脂肪酸,它们的共同之处在于在从脂肪酸的甲基端开始计数的n-9位置(即第九个键)处具有最终的碳-碳双键。ω-9脂肪酸包括但不限于油酸(18:1)、反油酸(18:1)、二十碳烯酸(20:1)、二十碳三烯酸(20:3)、芥酸(22:1)、神经酸(24:1)以及蓖麻油酸。

[0061] 用于本文所公开的药物组合物中的药物上可接受的脂肪酸可以是药物上可接受的共轭亚油酸(CLA)。共轭亚油酸(CLA)是指一组ω-6必需脂肪酸亚油酸的至少28个位置异构体和几何异构体(顺式-9,顺式-12,十八碳二烯酸)。CLA的双键是共轭的,其中在它们之间只有一个单键。事实上,已经鉴定了CLA的所有顺式和反式异构组合。CLA包括但不限于顺式-9,反式-11,十八碳二烯酸(顺式-9,反式-11CLA)、顺式-9,顺式-11,十八碳二烯酸(顺式-9,顺式-11CLA)、反式-9,反式-11,十八碳二烯酸(反式-9,反式-11CLA)和反式-9,顺式-11,十八碳二烯酸(反式-9,顺式-11CLA),以及它们的任意组合。

[0062] 在一个实施方案中,本文所公开的治疗性化合物是5α还原酶抑制剂。酶5α还原酶通过还原Δ4,5双键参与睾酮到活化型二氢睾酮(DHT)的转化。在良性前列腺增生方面,二氢睾酮作为有效的细胞雄激素并促进前列腺生长;因此,抑制酶降低了过度的前列腺生长。在秃头症方面,男性型秃发是雄激素受体活化的作用之一。因此,降低二氢睾酮的水平减少了秃发。这些抑制剂在睾酮与酶结合之前降低了可用的5α还原酶的水平,从而降低了源自这样一个键的二氢睾酮的水平。5α还原酶抑制剂包括但不限于阿法雌二醇、贝氯特来、度他雄胺、依立雄胺、非那雄胺、异维甲酸、拉匹雄胺、妥罗雄脲。

[0063] 在一个实施方案中,本文所公开的治疗性化合物是化疗剂或抗增殖剂。化疗剂或其他抗增殖剂包括但不限于,烷化剂,例如环磷酰胺、洛莫司汀、白消安、丙卡巴肼、异环磷酰胺、六甲蜜胺、美法仑、雌莫司汀磷酸盐、六甲基三聚氰胺、氮芥、噻替派、链佐星、苯丁酸氮芥、替莫唑胺、氮烯咪胺、司莫司汀,或卡莫司汀;铂药剂,例如顺铂、卡铂、奥沙利铂、ZD-0473(AnorMED)、顺螺铂、洛铂(Aeterna)、羧邻苯二甲酸铂、赛特铂(Johnson Matthey)、四铂BBR-3464(Hoffmann-LaRoche)、奥米铂、SM-11355(Sumitomo)、异丙铂或AP-5280(Access);抗代谢物,例如氮杂胞苷、雷替曲塞、吉西他滨、三甲曲沙、卡培他滨、脱氧助间型霉素、5-氟尿嘧啶、氟达拉滨、氟脲苷、喷司他丁、2-氯脱氧腺苷、雷替曲塞、6-巯嘌呤、羟基

脲、6-硫鸟嘌呤、地西他滨(SuperGen)、胞嘧啶阿拉伯糖苷、氯法拉滨(Bioenvision)、2-氟代脱氧胞苷、伊洛福芬(MGI Pharma)、甲氨碟呤、DMDC(Hoffmann-La Roche)、依达曲沙、或乙炔基胞苷(Taiho)；拓扑异构酶抑制剂，例如安吖啶、鲁比替康(SuperGen)、表柔比星、甲磺酸依沙替康(Daiichi)、依托泊苷、quinamed(ChemGenec)、替尼泊苷、米托蒽醌、吉马替康(Sigma-Tau)、伊立替康(CPT-11)、二氟替康(Beaufour-Ipsen)、7-乙基-10-羟基-喜树碱、TAS-103(Taiho)、托泊替康、依沙芦星(Spectrum)、右雷佐生(TopoTarget)、J-107088(Merck&Co)、匹克生琼(Novuspharma)、BNP-1350(BioNumerik)、蝴蝶霉素类似物(Exelixis)、CKD-602(Chong Kun Dang)、BBR-3576(Novuspharma)或KW-2170(Kyowa Hakko)；抗肿瘤抗生素，例如更生霉素(放线菌素D)、氨萘非特、多柔比星(亚德里亚霉素)、azonafide、脱氧柔比星、蒽吡唑类、戊柔比星、吡罗蒽醌、柔红霉素(道诺霉素)、洛索蒽醌、表阿霉素、博来霉素、硫酸盐(硫酸博莱霉素)、四氢吡喃阿霉素、博来霉素酸、伊达比星、博来霉素A、正定苯酰肼、博来霉素B、普卡霉素、丝裂霉素C、泊非霉素、MEN-10755(Menarini)、氰基吗啉代阿霉素、GPX-100(Gem Pharmaceuticals)或二羟蒽二酮(米托蒽醌)；抗有丝分裂剂，例如紫杉醇、SB 408075(GlaxoSmithKline)、多西他赛、E7010(Abbott)、秋水仙碱、PG-TXL(Cell Therapeutics)、长春碱、IDN 5109(Bayer)、长春新碱A、105972(Abbott)、长春瑞宾、A 204197(Abbott)、长春地辛、LU 223651(BASF)、尾海兔素10(NCI)、D 24851(ASTAMedica)、根霉素(Fujisawa)、ER-86526(Eisai)、米伏布林(Warner-Lambert)、考布他汀A4(BMS)、西马多丁(BASF)、异高软海绵素-B(PharmaMar)、RPR 109881A(Aventis)、ZD 6126(AstraZeneca)、TXD 258(Aventis)、PEG-紫杉醇(Enzon)、埃博霉素B(Novartis)、AZ10992(Asahi)、T 900607(Tularik)、IDN-5109(Indena)、T 138067(Tularik)、AVLB(Prescient NeuroPharma)、念珠藻素52(Eli Lilly)、氮杂埃坡霉素B(BMS)、长春氟宁(Fabre)、BNP-7787(BioNumerik)、奥瑞斯他汀PE(Teikoku Hormone)、CA-4前药(OXiGENE)、BMS 247550(BMS)、多拉司他汀-10(NIH)、BMS 184476(BMS)、CA-4(OXiGENE)、BMS 188797(BMS)或二十二碳六烯酸紫杉醇(Protarga)；芳香化酶抑制剂，例如氨鲁米特、依西美坦、来曲唑、阿他美坦(BioMedicines)、阿那曲唑、YM-511(Yamanouchi)或福美司坦；胸苷酸合成酶抑制剂，例如培美曲塞(Eli Lilly)、洛拉曲克(Eximias)、ZD-9331(BTG)或CoFactor.TM.(BioKeys)；脱氧核糖核酸拮抗剂，例如曲贝替定(PharmMar)、马磷酰胺(Baxter International)、葡磷酰胺(Baxter International)、阿帕兹醌(Spectrum Pharmaceuticals)、白蛋白+.sup.32P(Isotope Solutions)、O6苄基鸟嘌呤(Paligent)、塞美他新(NewBiotics)或依多曲肽(Novartis)；法尼基转移酶抑制剂，例如阿格拉宾(NuOncology Labs)、替吡法尼(Johnson&Johnson)、洛那法尼(Schering-Plough)、紫苏醇(DOR BioPharma)或BAY-43-9006(Bayer)；泵抑制剂，例如CBT-1(CBA Pharma)、唑喹达三盐酸盐(EliLilly)、他立喹达(Xenova)、双柠檬酸比立可达(Vertex)或MS-209(Schering AG)；组蛋白乙酰转移酶抑制剂，例如泰克地那林(Pfizer)、丁酸新戊酰基氧基甲基酯(Titan)、SAHA(Aton Pharma)、缩酚酸肽(Fujisawa)或MS-275(Schering AG)；金属蛋白酶抑制剂，例如癌立消(Aeterna Laboratories)、CMT-3(CollaGenec)、马立马司他(British Biotech)或BMS-275291(Celltech)；核苷还原酶抑制剂，例如麦芽糖镓(Titan)、替扎他滨(Aventis)、半硫卡巴腙泰平(Vion)或didox(3,4-二羟基苯并氧肟酸)(Molecules for Health)；TNFα激动剂/拮抗剂，例如维如利金(Lorus Therapeutics)、沙利度胺类似物

(Celgene)、CDC-394(Celgene)、依那西普(Immunex Corp.)、英夫利昔(Centocor,Inc.)或阿达木单抗(Abbott Laboratories);内皮素A受体拮抗剂,例如阿曲生坦(Abbott)、YM-598(Yamanouchi)或ZD-4054(AstraZeneca);维甲酸受体激动剂,例如芬维A胺(Johnson&Johnson)、阿利维a酸(Ligand)或LGD-1550(Ligand);免疫调节剂,例如干扰素帝萨体疗法(Anosys)、oncophage(Antigenics)、pentrix(Australian Cancer Technology)、GMK(Progenics)、ISF-154(Tragen)、腺癌疫苗(Biomira)、癌症疫苗(Intercell)、CTP-37(AVI BioPharma)、norelin(Biostar)、IRX-2(Immuno-Rx)、BLP-25(Biomira)、PEP-005(Peplin Biotech)、MGV(Progenics)、synchrovax疫苗(CTL Immuno)、β-阿里辛(Dovetail)、黑素瘤疫苗(CTL Immuno)、CLL疗法(Vasogen)或p21RAS疫苗(GemVax);激素和抗激素药剂,例如雌激素、泼尼松、共轭雌激素、甲泼尼龙、乙炔雌二醇、泼尼松龙、氯烯雌醚、氨鲁米特、双烯雌醚、亮丙瑞林、己酸孕酮、戈舍瑞林、甲羟孕酮、亮丙瑞林、睾酮、比卡鲁胺、丙酸睾酮、氟甲睾酮、氟他胺、甲睾酮、奥曲肽、己烯雌酚、尼鲁米特、甲地孕酮、米托坦、三苯氧胺、P-04(Novogen)、托瑞米芬、2-甲氧雌二醇(EntreMed)、地塞米松或阿佐昔芬(Eli Lilly);光动力药剂,例如他拉泊芬(Light Sciences)、Pd-脱镁细菌叶绿甲酯一酸(Yeda)、Theralux(Theratechnologies)、德卟啉镥(Pharmacyclics)、莫特沙芬(Pharmacyclics)或金丝桃素;以及酪氨酸激酶抑制剂,例如伊马替尼(Novartis)、环缩肽KF(PharmaMAr)、来氟米特(Sugen/Pharmacia)、CEP-701(Cephalon)、ZD1839(AstraZeneca)、CEP-751(Cephalon)、埃罗替尼(Oncogene Science)、MLN518(Millenium)、卡奈替尼(Pfizer)、PKC412(Novartis)、角鲨胺(Genaera)、苯妥帝尔、SU5416(Pharmacia)、曲妥单抗(Genentech)、SU6668(Pharmacia)、C225(ImClone)、ZD4190(AstraZeneca)、rhu-Mab(Genentech)、ZD6474(AstraZeneca)、MDX-H210(Medarex)、瓦他拉尼(Novartis)、2C4(Genentech)、PKI166(Novartis)、MDX-447(Medarex)、GW2016(GlaxoSmithKline)、ABX-EGF(Abgenix)、EKB-509(Wyeth)IMC-1C11(ImClone)或EKB-569(Wyeth)。

[0064] 根据待治疗的具体病况或病症,正常地施用以治疗这种病况的其他治疗剂还可以存在于本文所公开的组合物中。如本文所用,正常地施用以治疗特殊病症或病况的其他治疗剂被称为“适于所治疗的病症或病况”。

[0065] 在一个实施方案中,药物组合物包含苯并(异)恶唑哌啶和脂肪酸。在该实施方案的一个方面中,药物组合物包含苯并(异)恶唑哌啶和ω-3脂肪酸。在该实施方案的另一个方面中,药物组合物包含苯并(异)恶唑哌啶和ω-6脂肪酸。在该实施方案的又一方面中,药物组合物包含苯并(异)恶唑哌啶和ω-7脂肪酸。在本实施方案的再一方面中,药物组合物包含苯并(异)恶唑哌啶和ω-9脂肪酸。在其他方面中,药物组合物包含利培酮和ω-3脂肪酸、ω-6脂肪酸、ω-7脂肪酸、ω-9脂肪酸,或它们的任意组合。在另外的其他方面中,药物组合物包含利培酮和α-亚麻酸、花生四烯酸、二十二碳六烯酸、瘤胃酸,或它们的任意组合。

[0066] 本文所公开的药物组合物可任选地包括药物上可接受的载体,该载体促进活性成分加工成药物上可接受的组合物。如本文所用,术语“药物上可接受的载体(pharmacologically-acceptable carrier)”与“药物载体(pharmacological carrier)”同义,并且指当施用时基本上没有长期的或永久的有害作用的任何载体,并且包含术语如“药物上可接受的媒剂、稳定剂、稀释剂、添加剂、助剂或赋形剂。”这种载体通常与活性化合物混合或可稀释或封装活性化合物,并且可以是固体、半固体或液体药剂。应当理解的是,

活性成分在所需载体或稀释剂中可以是可溶性的或可作为混悬剂递送。可以使用多种药物上可接受的载体中的任何一种，包括但不限于水性介质，例如水、生理盐水、氨基乙酸、玻尿酸等；固体载体，例如甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石粉、纤维素、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁等；溶剂；分散介质；包衣；抗细菌和抗真菌剂；等渗剂和延缓吸收剂；或任何其他非活性成分。药物上可接受的载体的选择可以取决于施用的方式。除非任何药物上可接受的载体与活性成分不相容，否则考虑将其用于药物上可接受的组合物中。这些药物载体的具体用途的非限制性实例可以在Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems(Howard C.Ansel等编，Lippincott Williams&Wilkins出版社，第7版，1999)；REMINGTON:THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY(Alfonso R.Gennaro编著，Lippincott，Williams&Wilkins，第20版，2000)；Goodman&Gilman的The Pharmacological Basis of Therapeutics(Joel G.Hardman等编，McGraw-Hill Professional，第10版，2001)；以及Handbook of Pharmaceutical Excipients(Raymond C.Rowe等人，APhA出版，第4版，2003)中找到。这些协议是例行程度并且任何修改都在本领域技术人员通过本文的教导所获知的范围之内。

[0067] 本文公开的药物组合物可以任选地包括但不限于其他药物上可接受的组分(或药物组分)，包括但不限于缓冲剂、防腐剂、张力调节剂、盐、抗氧化剂、重量克分子渗透浓度调节剂、生理物质、药理物质、疏松剂、乳化剂、润湿剂、调味剂、着色剂等。调节pH的各种缓冲剂和方法可用于制备本文所公开的药物组合物，前提条件是所得制剂是药物上可接受的。这类缓冲剂包括但不限于醋酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂、中性缓冲盐水、磷酸盐缓冲盐水和硼酸盐缓冲剂。应当理解的是，酸或碱可以按需要用来调节组合物的pH。药物上可接受的抗氧化剂包括但不限于焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠、乙酰半胱氨酸、丁羟茴醚和丁羟甲苯。有用的防腐剂包括但不限于苯扎氯铵、三氯叔丁醇、硫柳汞、醋酸苯汞、硝酸苯汞、稳定的氯氧组合物和螯合剂(例如，DTPA或DTPA-双酰胺、钙DTPA和CaNaDTPA-双酰胺)。用于药物组合物中的张力调节剂包括但不限于，盐(例如氯化钠、氯化钾)、甘露醇或丙三醇和其他药物上可接受的张力调节剂。药物组合物可以作为盐而被提供并可用许多种酸来形成，所述许多种酸包括但不限于盐酸、硫酸、乙酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、琥珀酸等。盐比相应的游离碱形式更易溶于水或其他质子溶剂中。应当理解的是，药物学领域中已知的这些物质和其他物质可以包括在药物组合物中。

[0068] 本文所公开的治疗性化合物，或包含这种治疗性化合物的组合物，可被配制为用于使用局部、肠内或肠道外施用途径进行局部或全身递送。另外，本文所公开的治疗性化合物本身可以被配制在药物组合物中，或者可以与本文所公开的一种或多种其他治疗性化合物一起被配制在单一药物组合物中。

[0069] 本文所公开的治疗性化合物，或包含这种治疗性化合物的组合物，可以被制成吸入制剂。适合于肠内或肠道外施用的吸入制剂包括但不限于，气雾剂、干粉。可以根据本领域已知的用于生产药物组合物的任何方法制备用于这种施用的本文所公开的治疗性化合物或组合物。

[0070] 在这类吸入剂型中，治疗性化合物可被制备成在液体推进剂中作为气雾剂递送，所述液体推进剂用于加压剂量吸入器(PDI)或其他计量剂量吸入器(MDI)中。适用于PDI或MDI中的推进剂包括但不限于CFC-12、HFA-134a、HFA-227、HCFC-22(二氟氯甲烷)、HFA-152

(二氟乙烷和异丁烷)。还可以使用喷雾器或其他气雾剂递送系统递送治疗性化合物。治疗性化合物可以被制备成作为干粉递送,所述干粉用于干粉吸入器(DPI)中。用于吸入器中的干粉通常将具有小于30pm、优选小于20pm且更优选小于10pm的质量中值空气动力学直径。具有在约5pm至约0.5pm范围内的空气动力学直径的微粒通常将沉积在呼吸性细支气管中,而具有在约2pm至约0.05pm范围内的空气动力学直径的较小颗粒很可能沉积在肺泡中。DPI可以是被动递送机构,或者为主动递送机构,所述被动递送机构依靠个体的吸气来将颗粒引入到肺内,所述主动递送机构需要一种用于将粉末递送到所述个体的机构。在吸入制剂中,用于吸入制剂的治疗有效量的本文所公开的治疗性化合物可为约0.0001%(w/v)至约60%(w/v)、约0.001%(w/v)至约40.0%(w/v),或约0.01%(w/v)至约20.0%(w/v)。在吸入制剂中,用于吸入制剂的治疗有效量的本文所公开的治疗性化合物也可以为约0.0001%(w/w)至约60%(w/w)、约0.001%(w/w)至约40.0%(w/w),或约0.01%(w/w)至约20.0%(w/w)。

[0071] 本文所公开的治疗性化合物,或包含这种治疗性化合物的组合物,可以被制成固体制剂。适合于肠内或肠道外施用的固体制剂包括但不限于,胶囊、片剂、丸剂、锭剂、糖锭剂、适于吸入或用于重新组成无菌注射溶液或分散液的粉剂和粒剂。可以根据本领域已知的用于生产药物组合物的任何方法制备用于这种施用的本文所公开的治疗性化合物或组合物。在这类固体剂型中,治疗性化合物可以与以下各项混合:(a)至少一种惰性常规赋形剂(或载体),例如柠檬酸钠或磷酸二钙;或(b)填充剂或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、异麦芽糖醇和硅酸;(c)粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;(d)湿润剂,例如甘油;(e)崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、玉米淀粉、马铃薯淀粉、木薯淀粉、海藻酸、某些复合硅酸盐和碳酸钠;(f)溶液缓凝剂,例如石蜡;(g)吸收加速剂,例如季铵化合物;(h)润湿剂,例如十六烷醇和单硬脂酸甘油酯;(i)吸附剂,例如白陶土和膨润土;(j)润滑剂,例如滑石、硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二醇硫酸钠或它们的混合物;以及(k)缓冲剂。片剂可以是未包衣的,或者可以通过已知技术对它们进行包衣以延迟胃肠道的崩解和吸收,从而提供较长时间的持续作用。例如,可以采用一种时间延迟材料(例如单硬脂酸甘油脂或甘油二硬脂酸酯)。在固体制剂中,治疗有效量的本文所公开的治疗性化合物通常可以为约0.0001%(w/w)至约60%(w/w)、约0.001%(w/w)至约40.0%(w/w),或约0.01%(w/w)至约20.0%(w/w)。

[0072] 本文所公开的治疗性化合物,或包含这种治疗性化合物的组合物,可以被制成半固体制剂。适合于局部施用的半固体制剂包括但不限于,软膏、乳膏、油膏和凝胶。可以根据本领域已知的用于生产药物组合物的任何方法制备用于这种施用的本文所公开的治疗性化合物或组合物。在半固体制剂中,治疗有效量的本文所公开的治疗性化合物通常可以为约0.0001%(w/v)至约60%(w/v)、约0.001%(w/v)至约40.0%(w/v),或约0.01%(w/v)至约20.0%(w/v)。在半固体制剂中,治疗有效量的本文所公开的治疗性化合物通常也可以为约0.0001%(w/w)至约60%(w/w)、约0.001%(w/w)至约40.0%(w/w),或约0.01%(w/w)至约20.0%(w/w)。

[0073] 本文所公开的治疗性化合物,或包含这种治疗性化合物的组合物,可以被制成液体制剂。适合于肠内或肠胃外施用的液体制剂包括但不限于,溶液、糖浆、酏剂、分散剂、乳剂和混悬剂。可以根据本领域已知的用于生产药物组合物的任何方法制备用于这种施用的

本文所公开的治疗性化合物或组合物。在这类液体剂型中，可以将本文所公开的治疗性化合物或组合物与以下各项混合：(a)适当的水性和非水性载体；(b)稀释剂；(c)溶剂，例如水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇、甘油、植物油(例如菜籽油和橄榄油)，以及可注射的有机酯(例如油酸乙酯)，和/或流动剂(例如，表面活性剂或包衣剂(如卵磷酯))。在分散剂和混悬剂的情况下，也可以通过保持特定的颗粒大小控制流动性。在液体制剂中，治疗有效量的本文所公开的治疗性化合物通常可以为约0.0001％(w/v)至约60％(w/v)、约0.001％(w/v)至约40.0％(w/v)，或约0.01％(w/v)至约20.0％(w/v)。

[0074] 糖浆剂和酏剂可以用甜味剂(例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖)来配制。这些制剂也可含有缓和剂、防腐剂、调味剂和着色剂。

[0075] 液体混悬剂可以通过将本文所公开的治疗性化合物与适合于生产水性混悬剂的赋形剂混合而配制。这样的赋形剂是悬浮剂，例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、褐藻酸钠、果胶、聚烯吡酮、聚乙烯醇、天然树胶、琼脂、黄耆胶和阿拉伯树胶；分散剂或润湿剂可以是天然存在的磷脂，例如卵磷脂或环氧烷烃与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)，或环氧乙烯与长链脂肪醇的缩合产物(例如十七乙烯氧基鲸蜡醇)，或环氧乙烯与源自脂肪酸的部分酯类的缩合产物(例如聚氧乙烯山梨醇酐单油酸酯)。

[0076] 油性混悬剂可以通过将本文所公开的治疗性化合物与以下各项混合而配制：(a)植物油，例如杏仁油、落花生油、鳄梨油、芥花油、蓖麻油、椰子油、玉米油、棉籽油、葡萄籽油、榛果油、麻油、亚麻籽油、橄榄油、棕榈油、花生油、菜籽油、米糠油、红花籽油、芝麻油、大豆油、豆油、葵花油、核桃油、麦胚油，或它们的组合；(b)饱和脂肪酸、不饱和脂肪酸，或它们的组合，例如棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、亚麻酸，或它们的组合；(c)矿物油，例如液体石蜡；(d)表面活性剂或去垢剂。油性混悬剂可含有增稠剂，例如蜂蜡、固体石蜡或十六醇。可以添加甜味剂(例如上面所述的那些)和调味剂以提供可口的口服制剂。可通过添加抗氧化剂(例如抗坏血酸)保存这些组合物。

[0077] 适合于通过加入水制备水性混悬剂的可分散粉剂和颗剂提供与分散剂或湿润剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂混合的合并的治疗性化合物。

[0078] 本文所公开的治疗性化合物可以是水包油乳剂的形式。所述油相可为如本文所公开的植物油或如本文所公开的矿物油或它们的混合物。合适的乳化剂可以为天然存在的树胶(例如阿拉伯树胶或黄耆胶)、天然存在的磷脂(例如大豆、卵磷酯或源自脂肪酸和己糖醇酐(例如失水山梨醇单油酸酯和所述偏酯与环氧乙烷(例如聚氧乙烯山梨醇酐单油酸酯)的缩合产物)的酯或偏酯)。

[0079] 本文所公开的治疗性化合物，或包含这种治疗性化合物的组合物，也可结合到药物递送平台中，以实现释放时间受控的分布。这种药物递送平台包括分散在聚合物基质(通常为可生物降解的、可生物腐蚀的和/或可生物再吸收的聚合物基质)中的本文所公开的治疗性化合物。如本文所用，术语“聚合物”是指合成的均聚物或共聚物、天然存在的均聚物或共聚物，以及具有直链、支链或星型结构的其合成修饰物或衍生物。共聚物可以设置成任何形式，例如无规、嵌段、片段、锥形嵌段、接枝、三嵌段。聚合物通常是缩合聚合物。通过引入交联剂或改变侧残基的疏水性可以进一步修饰聚合物以增强其机械性能或降解性能。如果是交联的，则交联的聚合物通常小于5％，通常小于1％。

[0080] 合适的聚合物包括但不限于，藻酸盐、脂肪族聚酯、聚亚烷基草酸酯、聚酰胺、聚酰

胺酯、聚酸酐、聚碳酸酯、聚酯、聚乙二醇、多羟基脂族羧酸、聚原酸酯、聚氧杂酯、多肽、聚磷腈、多糖和聚氨酯。聚合物通常包含药物递送平台的至少约10％(w/w)、至少约20％(w/w)、至少约30％(w/w)、至少约40％(w/w)、至少约50％(w/w)、至少约60％(w/w)，至少约70％(w/w)、至少约80％(w/w)或至少约90％(w/w)。用于制作药物递送平台的可生物降解的、可生物腐蚀的和/或可生物再吸收的聚合物和方法的实例在以下文献中有所描述：例如，Drost等人，Controlled Release Formulation，美国专利4,756,911；Smith等人，Sustained Release Drug Delivery Devices，美国专利5,378,475；Wong和Kochinke，Formulation for Controlled Release of Drugs by Combining Hyrophilic and Hydrophobic Agents，美国专利7,048,946；Hughes等人，Compositions and Methods for Localized Therapy of the Eye，美国专利公开2005/0181017；Hughes，Hypotensive Lipid-Containing Biodegradable Intraocular Implants and Related Methods，美国专利公开2005/0244464；Altman等人，Silk Fibroin Hydrogels and Uses Thereof，美国专利公开2011/0008437；其中每一篇全文引入作为参考。

[0081] 在该实施方案的各方面中，组成基质的聚合物为多肽，例如丝纤蛋白、角蛋白或胶原蛋白。在该实施方案的其他方面中，组成基质的聚合物为多聚糖(例如纤维素、琼脂糖、弹性蛋白、壳聚糖、甲壳素)，或糖胺聚糖(例如硫酸软骨素、硫酸皮肤素、硫酸角质素，或玻尿酸)。在该实施方案的另外的其他方面中，组成基质的聚合物为聚酯，例如D-乳酸、L-乳酸、外消旋乳酸、甘醇酸、己内酯，以及它们的组合。

[0082] 本领域的普通技术人员应该理解的是，用于形成适当的所公开的药物递送平台的适当聚合物的选择取决于几个因素。在选择合适的聚合物方面最相关的因素包括但不限于，聚合物与药物的相容性、理想的药物释放动力学、在植入位置处的平台的理想的生物降解动力学、在植入位置处的平台的理想的可生物腐蚀动力学、在植入位置处的平台的理想的可生物再吸收动力学、在体内平台的机械性能、处理温度、平台的生物相容性，以及患者的耐受性。在某种程度上决定了聚合物的体内外行为的其他相关因素包括化学组成、成分的空间分布，聚合物的分子量和结晶度。

[0083] 药物递送平台包括持续释放药物递送平台和延长释放药物递送平台。如本文所用，术语“持续释放”是指本文所公开的治疗性化合物在约7天或更长一段时间内的释放。如本文所用，术语“延长释放”是指本文所公开的治疗性化合物在少于约7天的一段时间内的释放。

[0084] 在该实施方案的各方面中，持续释放药物递送平台以基本上零级释放动力学在例如施用后约7天、施用后约15天、施用后约30天、施用后约45天、施用后约60天、施用后约75天，或者施用后约90天的时间内释放本文所公开的治疗性化合物。在该实施方案的其他方面中，持续释放药物递送平台以基本上零级释放动力学在例如施用后至少7天、施用后至少15天、施用后至少30天、施用后至少45天、施用后至少60天、施用后至少75天，或者施用后至少90天的时间内释放本文所公开的治疗性化合物。

[0085] 在该实施方案的各方面中，持续释放药物递送平台以基本上一级释放动力学在例如施用后约7天、施用后约15天、施用后约30天、施用后约45天、施用后约60天、施用后约75天，或者施用后约90天的时间内释放本文所公开的治疗性化合物。在该实施方案的其他方面中，持续释放药物递送平台以基本上一级释放动力学在例如施用后至少7天、施用后至少

15天、施用后至少30天、施用后至少45天、施用后至少60天、施用后至少75天，或者施用后至少90天的时间内释放本文所公开的治疗性化合物。

[0086] 在该实施方案的各方面中，药物递送平台以基本上零级释放动力学在例如施用后约1天、施用后约2天、施用后约3天、施用后约4天、施用后约5天，或施用后约6天的时间内释放本文所公开的治疗性化合物。在该实施方案的其他方面中，药物递送平台以基本上零级释放动力学在例如施用后至多1天、施用后至多2天、施用后至多3天、施用后至多4天、施用后至多5天，或施用后至多6天的时间内释放本文所公开的治疗性化合物。

[0087] 在该实施方案的各方面中，药物递送平台以基本上一级释放动力学在例如施用后约1天、施用后约2天、施用后约3天、施用后约4天、施用后约5天，或施用后约6天的时间内释放本文所公开的治疗性化合物。在该实施方案的其他方面中，药物递送平台以基本上一级释放动力学在例如施用后至多1天、施用后至多2天、施用后至多3天、施用后至多4天、施用后至多5天，或施用后至多6天的时间内释放本文所公开的治疗性化合物。

[0088] 本说明书的各方面部分地公开了治疗患有与雄激素产生有关的疾病的个体的方法。在一个实施方案中，该方法包括向有此需要的个体施用本文所公开的药物组合物的步骤，其中施用减轻了与雄激素产生有关的疾病的症状，从而治疗所述个体。在该实施方案的各方面中，与雄激素产生有关的疾病包括但不限于，与类固醇羟基脱氢酶活性有关的疾病、与HSD17B活性有关的疾病，以及与HSD17B10活性有关的疾病。

[0089] 在一个实施方案中，与雄激素产生有关的疾病可以为激素敏感性或激素依赖性疾病，例如激素敏感性或激素依赖性癌症、激素敏感性或激素依赖性非癌性细胞增殖性疾病，或激素敏感性或激素依赖性非细胞增殖性疾病。激素敏感性或激素依赖性癌症的实例包括但不限于前列腺癌、睾丸癌、乳腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌、肺癌、甲状腺癌和骨癌。激素敏感性或激素依赖性非癌性细胞增殖性疾病的实例包括但不限于子宫肌瘤、乳房纤维囊肿病、卵巢囊肿、多囊卵巢综合症以及前列腺肥大(例如良性前列腺增生(BPH))。激素敏感性或激素依赖性非细胞增殖性疾病的实例包括但不限于，寻常痤疮、皮脂溢、女性多毛症、异常子宫出血、闭经、经前综合症(PMS)、子宫内膜异位症、子宫腺肌症和秃头症。

[0090] 本说明书的各方面部分地公开了如何治疗患有与雄激素产生有关的疾病的个体。如本文所用，术语“治疗”是指减轻或消除个体中的与雄激素产生有关的疾病的临床症状；或者延缓或防止个体中与雄激素产生有关的疾病的临床症状的发作。例如，术语“治疗”可以指使与雄激素产生有关的疾病的症状减轻例如至少20％、至少25％、至少30％、至少35％、至少40％、至少45％、至少50％、至少55％、至少60％、至少65％、至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％、至少95％或至少100％。作为另一个实例，术语“治疗”可以指控制与雄激素产生有关的疾病的症状，例如减少每给定时间周期内的症状的数目和/或降低症状的严重程度。和与雄激素产生有关的疾病有关的实际症状是本领域的普通技术人员所熟知的并且可以通过考虑以下因素而确定，所述因素包括但不限于，与雄激素产生有关的疾病的位置、与雄激素产生有关的疾病的原因、与雄激素产生有关的疾病的严重程度，和/或受与雄激素产生有关的疾病影响的细胞、组织或器官。本领域的技术人员将了解和与雄激素产生有关的疾病的特定类型有关的适当症状或指标并且将知道如何确定个体是否是如本文所公开的治疗的候选人。

[0091] 与雄激素产生有关的疾病的实际症状是本领域的普通技术人员所熟知的并且可

以通过考虑以下因素而确定，所述因素包括但不限于，与雄激素产生有关的疾病的位置、与雄激素产生有关的疾病的原因、与雄激素产生有关的疾病的严重程度，和/或受与雄激素产生有关的疾病影响的细胞、组织或器官。例如，与雄激素产生有关的疾病可引起以下症状中的一个或多个：排尿踌躇、尿频、排尿困难(尿痛)、风险增加的尿路感染，以及尿潴留、异常出血、炎症、异常毛发生长、疼痛、性功能障碍。

[0092] 本发明的各方面部分地提供了如何减轻与激素敏感性或激素依赖性癌症有关的症状。使用所公开的治疗性化合物和本文所公开的组合物进行治疗可降低肿瘤细胞的生长速率、降低肿瘤细胞的细胞分裂速率、降低肿瘤细胞侵入邻近组织或器官的程度、降低转移的程度、降低血管新生、增加细胞凋亡、增加肿瘤细胞死亡、增加肿瘤细胞坏死，或它们的任意组合。

[0093] 本发明的各方面部分地提供了如何减轻与激素敏感性或激素依赖性非癌性细胞增殖性疾病有关的症状。使用所公开的治疗性化合物和本文所公开的组合物进行治疗可降低增生、降低过度增生细胞的生长速率、降低过度增生细胞的细胞分裂速率、降低过度增生细胞变为癌性的程度、降低血管新生、降低根瘤形成、降低囊肿形成、增加细胞凋亡、增加肿瘤细胞死亡和/或增加肿瘤细胞坏死，或它们的任意组合。

[0094] 本发明的各方面部分地提供了如何减轻与激素敏感性或激素依赖性非癌性细胞增殖性疾病有关的症状。使用所公开的治疗性化合物和本文所公开的组合物进行治疗可改善至少一种毛发属性，包括但不限于，增加毛发长度、增加毛发厚度，增加新毛发生长、增加毛发生长速率、增加毛发数目、增加中间毛发到末端毛发的转化、增加毛发密度、增加每个毛囊的毛发的数目，和/或增加毛发色素沉积，增加毛发黑化，或它们的任意组合。

[0095] 组合物或化合物被施用给个体。个体通常是人。通常，为常规治疗的候选人的任何个体是本文所公开的与雄激素产生有关的疾病治疗的候选人。除了全面知情同意公开过程的所有相关风险和益处以外，术前评估通常包括例行病史和身体检查。

[0096] 本文所公开的药物组合物可包含治疗有效量的治疗性化合物。如本文所用，术语“有效量”与“治疗有效量”、“有效剂量”或“治疗有效剂量”同义并且当用于参与治疗与雄激素产生有关的疾病时是指实现所需的治疗效果所必需的本文所公开的治疗性化合物的最小剂量并且包括足以减轻与雄激素产生有关的疾病的症状的剂量。可基于一种或多种临床症状和/或和与雄激素产生有关的疾病有关的生理指示通过观察确定个体中的改进确定本文所公开的治疗性化合物在治疗与雄激素产生有关的疾病方面的效力。对于联合疗法，也可通过减小的需求来指示在与雄激素产生有关的疾病方面的改进。

[0097] 对于与雄激素产生有关的特定疾病，要被施用给个体的本文所公开的治疗性化合物的合适的有效量可由本领域的普通技术人员通过考虑以下因素而确定，所述因素包括但不限于，与雄激素产生有关的疾病的类型、与雄激素产生有关的疾病的位置，与雄激素产生有关的疾病的原因、与雄激素产生有关的疾病的严重程度、所需的缓解程度、所需的缓解持续时间、所使用的特定治疗性化合物、所使用的治疗性化合物的排出速率、所使用的治疗性化合物的药效动力学、要包括在所述组合物中的其他化合物的性质、所需的特定制剂、具体的施用途径、患者的具体特征、病史和危险因素(例如年龄、体重、一般健康状况等)，或它们的任意组合。此外，在使用重复施用的治疗性化合物的情况下，治疗性化合物的有效量将进一步取决于多种因素，所述因素包括但不限于，施用的频率、治疗性化合物的半衰期，或它

们的任意组合。本领域的普通技术人员已知的是，本文所公开的治疗性化合物的有效量可以在施用给人之前使用动物模型从体外试验和体内施用研究中推断出来。

[0098] 考虑到各种施用途径的不同效率，可以预期所需有效量的广泛变化。例如，本文所公开的治疗性化合物的口服施用通常预期比通过吸入施用需要更高的剂量水平。类似地，本文所公开的治疗性化合物的全身施用预期比局部施用需要更高的剂量水平。可以使用最优化的标准经验途径调节这些剂量水平的变化，这是本领域的普通技术人员所熟知的。精确的有效剂量水平和模式优选地由主治医生考虑上述因素来确定。本领域的技术人员将认识到的是，可以监测整个疗程中所述个体的状况，并且所施用的本文所公开的治疗性化合物的有效量可以被相应地调整。

[0099] 在该实施方案的各方面中，治疗有效量的本文所公开的治疗性化合物使与雄激素产生有关的疾病的症状减轻了例如至少10％、至少15％、至少20％、至少25％、至少30％、至少35％、至少40％、至少45％、至少50％、至少55％、至少60％、至少65％、至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％、至少95％或至少100％。在该实施方案的其他方面中，治疗有效量的本文所公开的治疗性化合物使与雄激素产生有关的疾病的症状减轻了例如至多10％、至多15％、至多20％、至多25％、至多30％、至多35％、至多40％、至多45％、至多50％、至多55％、至多60％、至多65％、至多70％、至多75％、至多80％、至多85％、至多90％、至多95％或至多100％。在该实施方案的另外的其他方面中，治疗有效量的本文所公开的治疗性化合物使与雄激素产生有关的疾病的症状减轻了例如约10％至约100％、约10％至约90％、约10％至约80％、约10％至约70％、约10％至约60％、约10％至约50％、约10％至约40％、约20％至约100％、约20％至约90％、约20％至约80％、约20％至约70％、约20％至约60％、约20％至约50％、约20％至约40％、约30％至约100％、约30％至约90％、约30％至约80％、约30％至约70％、约30％至约60％或约30％至约50％。

[0100] 在该实施方案的各方面中，治疗有效量的本文所公开的治疗性化合物通常范围为约0.01mg/kg/天至约50mg/kg/天。在该实施方案的其他方面中，有效量的本文所公开的治疗性化合物可以为例如至少0.01mg/kg/天、至少0.025mg/kg/天、至少0.05mg/kg/天、至少0.075mg/kg/天、至少0.1mg/kg/天、至少0.25mg/kg/天、至少0.5mg/kg/天、至少0.75mg/kg/天、至少1.0mg/kg/天、至少2.5mg/kg/天、至少5.0mg/kg/天、至少7.5mg/kg/天、至少10mg/kg/天、至少25mg/kg/天或至少50mg/kg/天。在该实施方案的另外的其他方面中，有效量的本文所公开的治疗性化合物可以为例如至少0.1mg/kg/天、至少0.2mg/kg/天、至少0.3mg/kg/天、至少0.4mg/kg/天、至少0.5mg/kg/天、至少0.6mg/kg/天、至少0.7mg/kg/天、至少0.8mg/kg/天、至少0.9mg/kg/天、至少1.0mg/kg/天、至少1.25mg/kg/天、至少1.5mg/kg/天、至少1.75mg/kg/天、至少2.0mg/kg/天、至少2.25mg/kg/天、至少2.5mg/kg/天、至少2.75mg/kg/天、至少3.0mg/kg/天、至少3.25mg/kg/天、至少3.5mg/kg/天、至少3.75mg/kg/天、至少4.0mg/kg/天、至少4.25mg/kg/天、至少4.5mg/kg/天、至少4.75mg/kg/天或至少5.0mg/kg/天。在该实施方案的另外的其他方面中，有效量的本文所公开的治疗性化合物可以为例如约0.01mg/kg/天至约0.1mg/kg/天、约0.01mg/kg/天至约0.5mg/kg/天、约0.01mg/kg/天至约1mg/kg/天、约0.01mg/kg/天至约5mg/kg/天、约0.01mg/kg/天至约10mg/kg/天、约0.1mg/kg/天至约0.1mg/kg/天、约0.1mg/kg/天至约0.5mg/kg/天、约0.1mg/kg/天至约1mg/kg/天、约0.1mg/kg/天至约5mg/kg/天，或约0.1mg/kg/天至约10mg/kg/天。

[0101] 在该实施方案的各方面中，治疗有效量的本文所公开的治疗性化合物通常范围为约1mg/天至约500mg/天。在该实施方案的其他方面中，有效量的本文所公开的治疗性化合物可以为例如至少1mg/天、至少5mg/天、至少10mg/天、至少25mg/天、至少50mg/天、至少75mg/天、至少100mg/天、至少150mg/天、至少200mg/天、至少250mg/天、至少300mg/天、至少350mg/天、至少400mg/天、至少450mg/天或至少500mg/天。在该实施方案的另外的其他方面中，有效量的本文所公开的治疗性化合物可以为例如约1mg/天至约100mg/天、约1mg/天至约150mg/天、约1mg/天至约200mg/天，约1mg/天至约250mg/天，约1mg/天至约300mg/天、约1mg/天至约350mg/天、约1mg/天至约400mg/天，约1mg/天至约450mg/天、约1mg/天至约500mg/天、约10mg/天至约100mg/天，约10mg/天至约150mg/天、约10mg/天至约200mg/天、约10mg/天至约250mg/天、约10mg/天至约300mg/天、约10mg/天至约350mg/天、约10mg/天至约400mg/天、约10mg/天至约450mg/天，或约10mg/天至约500mg/天。

[0102] 在该实施方案的各方面中，治疗有效量的本文所公开的治疗性化合物通常范围为约1μM/天至约1,000μM/天。在该实施方案的其他方面中，有效量的本文所公开的治疗性化合物可以为例如至少1μM/天、至少5μM/天、至少10μM/天、至少50μM/天、至少100μM/天、至少200μM/天、至少300μM/天、至少400μM/天、至少500μM/天、至少600μM/天、至少700μM/天、至少800μM/天、至少900μM/天或至少1,000μM/天。在该实施方案的另外的其他方面中，有效量的本文所公开的治疗性化合物可以为例如约1μM/天至约100μM/天、约1μM/天至约200μM/天、约1μM/天至约400μM/天、约1μM/天至约600μM/天、约1μM/天至约800μM/天、约1μM/天至约1,000μM/天、约10μM/天至约100μM/天、约10μM/天至约200μM/天、约10μM/天至约400μM/天、约10μM/天至约600μM/天、约10μM/天至约800μM/天、约10μM/天至约1,000μM/天、约25μM/天至约100μM/天、约25μM/天至约200μM/天、约25μM/天至约400μM/天、约25μM/天至约600μM/天、约25μM/天至约800μM/天，或约25μM/天至约1,000μM/天。

[0103] 在该实施方案的各方面中，治疗有效量的本文所公开的苯并(异)恶唑哌啶通常范围为约0.01mg/kg/天至约10mg/kg/天。在该实施方案的其他方面中，有效量的本文所公开的苯并(异)恶唑哌啶可以为例如至少0.01mg/kg/天、至少0.025mg/kg/天、至少0.05mg/kg/天、至少0.075mg/kg/天、至少0.1mg/kg/天、至少0.25mg/kg/天、至少0.5mg/kg/天、至少0.75mg/kg/天、至少1.0mg/kg/天、至少2.5mg/kg/天、至少5.0mg/kg/天、至少7.5mg/kg/天或至少10mg/kg/天。在该实施方案的另外的其他方面中，有效量的本文所公开的苯并(异)恶唑哌啶可以为例如约0.01mg/kg/天至约0.1mg/kg/天、约0.01mg/kg/天至约0.5mg/kg/天、约0.01mg/kg/天至约1mg/kg/天、约0.01mg/kg/天至约5mg/kg/天、约0.01mg/kg/天至约10mg/kg/天、约0.1mg/kg/天至约0.1mg/kg/天、约0.1mg/kg/天至约0.5mg/kg/天、约0.1mg/kg/天至约1mg/kg/天、约0.1mg/kg/天至约5mg/kg/天或约0.1mg/kg/天至约10mg/kg/天。

[0104] 在该实施方案的各方面中，治疗有效量的本文所公开的苯并(异)恶唑哌啶通常范围为约0.1mg/天至约100mg/天。在该实施方案的其他方面中，有效量的本文所公开的苯并(异)恶唑哌啶可以为例如至少0.1mg/天、至少0.5mg/天、至少1mg/天、至少5mg/天、至少10mg/天、至少20mg/天、至少30mg/天、至少40mg/天、至少50mg/天、至少60mg/天、至少70mg/天、至少80mg/天、至少90mg/天或至少100mg/天。在该实施方案的另外的其他方面中，有效量的本文所公开的苯并(异)恶唑哌啶可以为例如约0.1mg/天至约10mg/天、约0.1mg/天至约20mg/天、约0.1mg/天至约40mg/天、约0.1mg/天至约60mg/天、约0.1mg/天至约80mg/天、

约0.1mg/天至约100mg/天、约1mg/天至约10mg/天、约1mg/天至约20mg/天、约1mg/天至约40mg/天、约1mg/天至约60mg/天、约1mg/天至约80mg/天、约1mg/天至约100mg/天、约2.5mg/天至约10mg/天、约2.5mg/天至约20mg/天、约2.5mg/天至约40mg/天、约2.5mg/天至约60mg/天、约2.5mg/天至约80mg/天，或约2.5mg/天至约100mg/天。

[0105] 在该实施方案的各方面中，治疗有效量的本文所公开的苯并(异)恶唑哌啶通常范围为约1μM/天至约1,000μM/天。在该实施方案的其他方面中，有效量的本文所公开的苯并(异)恶唑哌啶可以为例如至少1μM/天、至少5μM/天、至少10μM/天、至少50μM/天、至少100μM/天、至少200μM/天、至少300μM/天、至少400μM/天、至少500μM/天、至少600μM/天、至少700μM/天、至少800μM/天，至少900μM/天或至少1,000μM/天。在该实施方案的另外的其他方面中，有效量的本文所公开的苯并(异)恶唑哌啶可以为例如约1μM/天至约100μM/天、约1μM/天至约200μM/天、约1μM/天至约400μM/天、约1μM/天至约600μM/天、约1μM/天至约800μM/天、约1μM/天至约1,000μM/天、约10μM/天至约100μM/天、约10μM/天至约200μM/天、约10μM/天至约400μM/天、约10μM/天至约600μM/天、约10μM/天至约800μM/天、约10μM/天至约1,000μM/天、约25μM/天至约100μM/天、约25μM/天至约200μM/天、约25μM/天至约400μM/天、约25μM/天至约600μM/天、约25μM/天至约800μM/天，或约25μM/天至约1,000μM/天。

[0106] 在该实施方案的各方面中，结合本文所公开的苯并(异)恶唑哌啶，治疗有效量的本文所公开的脂肪酸通常范围为约0.01mg/kg/天至约10mg/kg/天。在该实施方案的其他方面中，结合本文所公开的苯并(异)恶唑哌啶，有效量的本文所公开的脂肪酸可以为例如至少0.01mg/kg/天、至少0.025mg/kg/天、至少0.05mg/kg/天、至少0.075mg/kg/天、至少0.1mg/kg/天、至少0.25mg/kg/天、至少0.5mg/kg/天、至少0.75mg/kg/天、至少1.0mg/kg/天、至少2.5mg/kg/天、至少5.0mg/kg/天、至少7.5mg/kg/天或至少10mg/kg/天。在该实施方案的另外的其他方面中，结合本文所公开的苯并(异)恶唑哌啶，有效量的本文所公开的脂肪酸可以为例如约0.01mg/kg/天至约0.1mg/kg/天、约0.01mg/kg/天至约0.5mg/kg/天、约0.01mg/kg/天至约1mg/kg/天、约0.01mg/kg/天至约5mg/kg/天、约0.01mg/kg/天至约10mg/kg/天、约0.1mg/kg/天至约0.1mg/kg/天、约0.1mg/kg/天至约0.5mg/kg/天、约0.1mg/kg/天至约1mg/kg/天、约0.1mg/kg/天至约5mg/kg/天，或约0.1mg/kg/天至约10mg/kg/天。

[0107] 在该实施方案的各方面中，结合本文所公开的苯并(异)恶唑哌啶，治疗有效量的本文所公开的脂肪酸通常范围为约0.1mg/天至约100mg/天。在该实施方案的其他方面中，有效量的本文所公开的脂肪酸可以为例如至少0.1mg/天、至少0.5mg/天、至少1mg/天、至少5mg/天、至少10mg/天、至少20mg/天、至少30mg/天、至少40mg/天、至少50mg/天、至少60mg/天、至少70mg/天、至少80mg/天、至少90mg/天或至少100mg/天。在该实施方案的另外的其他方面中，结合本文所公开的苯并(异)恶唑哌啶，有效量的本文所公开的脂肪酸可以为例如约0.1mg/天至约10mg/天、约0.1mg/天至约20mg/天、约0.1mg/天至约40mg/天、约0.1mg/天至约60mg/天、约0.1mg/天至约80mg/天、约0.1mg/天至约100mg/天、约1mg/天至约10mg/天、约1mg/天到约20mg/天、约1mg/天至约40mg/天、约1mg/天至约60mg/天、约1mg/天至约80mg/天、约1mg/天至约100mg/天、约2.5mg/天至约10mg/天、约2.5mg/天至约20mg/天、约2.5mg/天至约40mg/天、约2.5mg/天至约60mg/天、约2.5mg/天至约80mg/天，或约2.5mg/天至约100mg/天。

[0108] 在该实施方案的各方面中，结合本文所公开的苯并(异)恶唑哌啶，治疗有效量的

本文所公开的脂肪酸通常范围为约1μM/天至约1,000μM/天。在该实施方案的其他方面中，有效量的本文所公开的脂肪酸可以为例如至少1μM/天、至少5μM/天、至少10μM/天、至少50μM/天、至少100μM/天、至少200μM/天、至少300μM/天、至少400μM/天、至少500μM/天、至少600μM/天、至少700μM/天、至少800μM/天、至少900μM/天或至少1,000μM/天。在该实施方案的另外的其他方面中，结合本文所公开的苯并(异)恶唑哌啶，有效量的本文所公开的脂肪酸可以为例如约1μM/天至约100μM/天、约1μM/天至约200μM/天、约1μM/天至约400μM/天、约1μM/天至约600μM/天、约1μM/天至约800μM/天、约1μM/天至约1,000μM/天、约10μM/天至约100μM/天、约10μM/天至约200μM/天、约10μM/天至约400μM/天、约10μM/天至约600μM/天、约10μM/天至约800μM/天、约10μM/天至约1,000μM/天、约25μM/天至约100μM/天、约25μM/天至约200μM/天、约25μM/天至约400μM/天、约25μM/天至约600μM/天、约25μM/天至约800μM/天，或约25μM/天至约1,000μM/天。

[0109] 在该实施方案的各方面中，结合本文所公开的苯并(异)恶唑哌啶，治疗有效量的本文所公开的5α还原酶抑制剂通常范围为约0.01mg/kg/天至约10mg/kg/天。在该实施方案的其他方面中，结合本文所公开的苯并(异)恶唑哌啶，有效量的本文所公开的5α还原酶抑制剂可以为例如至少0.01mg/kg/天、至少0.025mg/kg/天、至少0.05mg/kg/天、至少0.075mg/kg/天、至少0.1mg/kg/天、至少0.25mg/kg/天、至少0.5mg/kg/天、至少0.75mg/kg/天、至少1.0mg/kg/天、至少2.5mg/kg/天、至少5.0mg/kg/天、至少7.5mg/kg/天或至少10mg/kg/天。在该实施方案的另外的其他方面中，结合本文所公开的苯并(异)恶唑哌啶，有效量的本文所公开的5α还原酶抑制剂可以为例如约0.01mg/kg/天至约0.1mg/kg/天、约0.01mg/kg/天至约0.5mg/kg/天、约0.01mg/kg/天至约1mg/kg/天、约0.01mg/kg/天至约5mg/kg/天、约0.01mg/kg/天至约10mg/kg/天、约0.1mg/kg/天至约0.1mg/kg/天、约0.1mg/kg/天至约0.5mg/kg/天、约0.1mg/kg/天至约1mg/kg/天、约0.1mg/kg/天至约5mg/kg/天，或约0.1mg/kg/天至约10mg/kg/天。

[0110] 在该实施方案的各方面中，结合本文所公开的苯并(异)恶唑哌啶，治疗有效量的本文所公开的5α还原酶抑制剂通常范围为约0.1mg/天至约100mg/天。在该实施方案的其他方面中，结合本文所公开的苯并(异)恶唑哌啶，有效量的本文所公开的5α还原酶抑制剂可以为例如至少0.1mg/天、至少0.5mg/天、至少1mg/天、至少5mg/天、至少10mg/天、至少20mg/天、至少30mg/天、至少40mg/天、至少50mg/天，至少60mg/天、至少70mg/天、至少80mg/天、至少90mg/天或至少100mg/天。在该实施方案的另外的其他方面中，结合本文所公开的苯并(异)恶唑哌啶，有效量的本文所公开的5α还原酶抑制剂可以为例如约0.1mg/天至约10mg/天、约0.1mg/天至约20mg/天、约0.1mg/天至约40mg/天、约0.1mg/天至约60mg/天、约0.1mg/天至约80mg/天、约0.1mg/天至约100mg/天、约1mg/天至约10mg/天、约1mg/天到约20mg/天、约1mg/天至约40mg/天、约1mg/天至约60mg/天、约1mg/天至约80mg/天、约1mg/天至约100mg/天、约2.5mg/天至约10mg/天、约2.5mg/天至约20mg/天、约2.5mg/天至约40mg/天、约2.5mg/天至约60mg/天、约2.5mg/天至约80mg/天，或约2.5mg/天至约100mg/天。

[0111] 在该实施方案的各方面中，结合本文所公开的苯并(异)恶唑哌啶，治疗有效量的本文所公开的5α还原酶抑制剂通常范围为约1μM/天至约1,000μM/天。在该实施方案的其他方面中，结合本文所公开的苯并(异)恶唑哌啶，有效量的本文所公开的5α还原酶抑制剂可以为例如至少1μM/天、至少5μM/天、至少10μM/天、至少50μM/天、至少100μM/天、至少200μM/

天、至少300μM/天、至少400μM/天、至少500μM/天、至少600μM/天、至少700μM/天、至少800μM/天、至少900μM/天或至少1,000μM/天。在该实施方案的另外的其他方面中，结合本文所公开的苯并(异)恶唑哌啶，有效量的本文所公开的5α还原酶抑制剂可以为例如约1μM/天至约100μM/天、约1μM/天至约200μM/天、约1μM/天至约400μM/天、约1μM/天至约600μM/天、约1μM/天至约800μM/天、约1μM/天至约1,000μM/天、约10μM/天至约100μM/天、约10μM/天至约200μM/天、约10μM/天至约400μM/天、约10μM/天至约600μM/天、约10μM/天至约800μM/天、约10μM/天至约1,000μM/天、约25μM/天至约100μM/天、约25μM/天至约200μM/天、约25μM/天至约400μM/天、约25μM/天至约600μM/天、约25μM/天至约800μM/天，或约25μM/天至约1,000μM/天。

[0112] 给药可以为单剂量或累积性的(连续给药)，并且可以由本领域技术人员容易地确定。例如，治疗与雄激素产生有关的疾病可以包括一次性施用有效剂量的本文所公开的药物组合物。可选地，治疗与雄激素产生有关的疾病可以包括在时间周期范围内进行多次施用有效剂量的药物组合物，例如每天一次、每天两次、每天三次、每隔几天一次或每周一次。施用时间可因人而异，这取决于诸如个体的症状的严重程度这样的因素。例如，有效剂量的本文所公开的药物组合物可以每天一次地施用给个体一段不确定的时间，或者直到个体不再需要治疗。本领域的普通技术人员将认识到，在整个治疗过程中可以监测个体的状态，并且所施用的本文所公开的药物组合物的有效量可被相应地调整。

[0113] 根据本文所公开的治疗与雄激素产生有关的疾病的方法，有多种给药途径可用于施用本文所公开的治疗性化合物。根据例如要治疗的与雄激素产生有关的疾病的类型、要治疗的与雄激素产生有关的疾病的位置、所使用的具体治疗性化合物或组合物，或要包含在组合物中的其他化合物，以及该个体的病史、风险因素和症状，可通过多种方法中的任一种将药物组合物施用给个体。这样，局部、肠内或肠道外施用途径也可以适用于治疗本文所公开的与雄激素产生有关的疾病并且这些途径包括本文所公开的治疗性化合物或组合物的局部和全身递送。可以根据本领域已知的用于生产药物组合物的任何方法，制备包含本文所公开的单一治疗性化合物或本文所公开的两种或多种治疗性化合物的用于吸入、局部、鼻内、舌下、注射、输液、滴注、直肠和/或阴道用途的组合物。

[0114] 本文所公开的药物组合物可以以单一制剂或以分开的制剂形式施用给个体，以便联合、同时或顺序施用。在一个实施方案中，向个体施用包含苯并(异)恶唑哌啶的第一组合物和包含另一种治疗性化合物(如脂肪酸、5α还原酶抑制剂、化疗剂或抗增殖剂)的第二组合物。在该实施方案的各方面中，向个体施用包含至少一种苯并(异)恶唑哌啶的第一组合物和包含至少一种其他治疗性化合物(如脂肪酸、5α还原酶抑制剂、化疗剂或抗增殖剂)的第二组合物。

[0115] 在另一个实施方案中，向个体施用包含苯并(异)恶唑哌啶的组合物和如脂肪酸、5α还原酶抑制剂、化疗剂或抗增殖剂的另一种组合物。在该实施方案的各方面中，向个体施用包含至少一种苯并(异)恶唑哌啶的组合物和如脂肪酸、5α还原酶抑制剂、化疗剂或抗增殖剂的至少一种其他治疗性化合物。

[0116] 本文所公开的药物组合物也可以与其他治疗性化合物相结合施用给个体以增加治疗的整体治疗效果。使用多种化合物治疗适应症可以增加有益效果同时减少副作用的存在。

[0117] 本说明书的各方面也可以描述如下：

[0118] 1.一种包含能够调节雄激素产生的治疗性化合物的组合物。

[0119] 2.根据实施方案1所述的组合物，其中，所述治疗性化合物减轻了与雄激素产生有关的疾病的症状。

[0120] 3.根据实施方案1或2所述的组合物，其中，所述治疗性化合物使与雄激素产生有关的疾病的症状减轻了至少10％。

[0121] 4.根据实施方案1-3中的任一项所述的组合物，其中，所述治疗性化合物降低了在给定时间段上所出现的与雄激素产生有关的疾病的症状的频率。

[0122] 5.根据实施方案1-4中的任一项所述的组合物，其中，所述治疗性化合物使在给定时间段上所出现的与雄激素产生有关的疾病的症状的频率降低了至少10％。

[0123] 6.根据实施方案1-5中的任一项所述的组合物，其中，所述治疗性化合物减少了在给定时间段上所出现的与雄激素产生有关的疾病的症状的数目。

[0124] 7.根据实施方案1-6中的任一项所述的组合物，其中，所述治疗性化合物使在给定时间段上所出现的与雄激素产生有关的疾病的症状的数目减少了至少10％。

[0125] 8.根据实施方案1-7中的任一项所述的组合物，其中，所述治疗性化合物降低了与雄激素产生有关的疾病的症状的严重程度。

[0126] 9.根据实施方案1-8中的任一项所述的组合物，其中，所述治疗性化合物使与雄激素产生有关的疾病的症状的严重程度降低了至少10％。

[0127] 10.根据实施方案1-9中的任一项所述的组合物，其中，所述与雄激素产生有关的疾病为与类固醇羟基脱氢酶活性有关的疾病。

[0128] 11.根据实施方案1-9中的任一项所述的组合物，其中，所述与雄激素产生有关的疾病为与11β-羟基类固醇脱氢酶活性、3β-羟基类固醇脱氢酶活性、17β-羟基类固醇脱氢酶活性、20β-羟基类固醇脱氢酶活性，或它们的任意组合有关的疾病。

[0129] 12.根据实施方案11所述的组合物，其中，所述与17β-羟基类固醇脱氢酶活性有关的疾病为17β-羟基类固醇脱氢酶亚型10活性。

[0130] 13.根据实施方案1-12中的任一项所述的组合物，其中，所述治疗性化合物降低了二氢睾酮的水平。

[0131] 14.根据实施方案1-13中的任一项所述的组合物，其中，所述治疗性化合物使二氢睾酮的水平降低了至少10％。

[0132] 15.根据实施方案1-14中的任一项所述的组合物，其中，所述治疗性化合物降低了睾酮的水平、雄烯二酮的水平、雄烯二醇的水平、脱氢表雄酮的水平，或它们的任意组合。

[0133] 16.根据实施方案1-15中的任一项所述的组合物，其中，所述治疗性化合物使睾酮的水平、雄烯二酮的水平、雄烯二醇的水平、脱氢表雄酮的水平，或它们的任意组合降低了至少10％。

[0134] 17.根据实施方案1-16中的任一项所述的组合物，其中，所述治疗性化合物降低了雌激素的水平。

[0135] 18.根据实施方案1-17中的任一项所述的组合物，其中，所述治疗性化合物使雌激素的水平降低了至少10％。

[0136] 19.根据实施方案1-18中的任一项所述的组合物，其中，所述治疗性化合物包括苯

并(异)恶唑哌啶、脂肪酸、5α还原酶抑制剂、化疗剂、抗增殖剂,或它们的任意组合。

[0137] 20.根据实施方案19所述的组合物,其中,所述苯并(异)恶唑哌啶为可任选被取代的伊潘立酮、可任选被取代的奥卡哌酮、可任选被取代的帕潘立酮、可任选被取代的利培酮,或它们的任意组合。

[0138] 21.根据实施方案19所述的组合物,其中,所述脂肪酸为ω-3脂肪酸、ω-6脂肪酸、ω-7脂肪酸、ω-9脂肪酸,或它们的任意组合。

[0139] 22.根据实施方案21所述的组合物,其中,所述ω-3脂肪酸为十六碳三烯酸(16:3)、α-亚麻酸(18:3)、十八碳四烯酸(18:4)、二十碳三烯酸(20:3)、二十碳四烯酸(20:4)、二十碳五烯酸(20:5)、二十一碳五烯酸(21:5)、二十二碳五烯酸(鲡鱼酸)(22:5)、二十二碳六烯酸(22:6)、二十四碳五烯酸(24:5)、二十四碳六烯酸(鲭油酸)(24:6),或它们的任意组合。

[0140] 23.根据实施方案21所述的组合物,其中,所述ω-6脂肪酸为亚油酸(18:2)、γ-亚麻酸(18:3)、十八碳三烯酸(18:3)、二十碳二烯酸(20:2)、双高-γ-亚麻酸(20:3)、花生四烯酸(20:4)、二十二碳二烯酸(22:2)、二十二碳四烯酸(22:4)、二十二碳五烯酸(22:5)、二十四碳四烯酸(24:4)和二十四碳五烯酸(24:5),或它们的任意组合。

[0141] 24.根据实施方案21所述的组合物,其中,所述ω-7脂肪酸为5-十二碳烯酸、7-十四碳烯酸、9-十六碳烯酸(棕榈油酸)、11-癸烯酸(十八碳烯酸)、13-二十碳烯酸(二十烯酸)、15-二十二碳烯酸、17-二十四烯酸和9Z,11E共轭亚油酸(瘤胃酸),或它们的任意组合。

[0142] 25.根据实施方案21所述的组合物,其中,所述ω-9脂肪酸为油酸、反油酸、二十碳烯酸、二十碳三烯酸、芥酸、神经酸和蓖麻油酸,或它们的任意组合。

[0143] 26.根据实施方案19所述的组合物,其中,所述5α还原酶抑制剂为阿法雌二醇、贝氯特来、度他雄胺、依立雄胺、非那雄胺、异维甲酸、拉匹雄胺、妥罗雄脲,或它们的任意组合。

[0144] 27.根据实施方案19所述的组合物,其中,所述化疗剂或抗增殖剂为烷化剂、铂药剂、抗代谢物、拓扑异构酶抑制剂、抗肿瘤抗生素、芳香酶抑制剂,胸苷酸合成酶抑制剂、脱氧核糖核酸(DNA)拮抗剂、法尼酰基转移酶抑制剂、泵抑制剂、组蛋白乙酰转移酶抑制剂、金属蛋白酶抑制剂、核糖核苷还原酶抑制剂、TNFα激动剂、TNFα拮抗剂、内皮素A受体拮抗剂、维甲酸受体激动剂、免疫调节剂、激素和抗激素药剂、光动力学药剂、酪氨酸激酶抑制剂,或它们的任意组合。

[0145] 28.根据实施方案1-27中的任一项所述的组合物,其中,所述药物组合物减少了不希望的副作用。

[0146] 29.根据实施方案28所述的组合物,其中,所述不希望的副作用包括男性女性化或女性男性化。

[0147] 30.根据实施方案1-29中的任一项所述的组合物,其中,所述治疗性化合物的调节活性减轻了与雄激素产生有关的疾病的症状。

[0148] 31.根据实施方案30所述的组合物,其中,所述治疗性化合物的调节活性使与雄激素产生有关的疾病的症状减轻了至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。

[0149] 32.根据实施方案31所述的组合物，其中，所述症状包括症状的频率、症状的数目、症状的严重程度，或它们的任意组合。

[0150] 33.根据实施方案1-32中的任一项所述的组合物，其中，所述与雄激素产生有关的疾病为激素依赖性疾病。

[0151] 34.根据实施方案33所述的组合物，其中，所述激素依赖性疾病为激素依赖性增殖性疾病。

[0152] 35.根据实施方案33所述的组合物，其中，所述激素依赖性疾病为激素依赖性非增殖性疾病。

[0153] 36.根据实施方案33所述的组合物，其中，所述激素依赖性疾病为癌症。

[0154] 37.根据实施方案36所述的组合物，其中，所述癌症为前列腺癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、睾丸癌。

[0155] 38.根据实施方案36所述的组合物，其中，所述癌症为激素难治性癌症。

[0156] 39.根据实施方案33所述的组合物，其中，所述激素依赖性疾病为良性前列腺增生(BPH)或多囊卵巢综合症。

[0157] 40.根据实施方案33所述的组合物，其中，所述激素依赖性疾病为寻常痤疮、皮脂溢、女性多毛症。

[0158] 41.根据实施方案33所述的组合物，其中，所述激素依赖性疾病为雄激素性脱发。

[0159] 42.根据实施方案1-41中的任一项所述的组合物，其中，所述组合物包括苯并(异)恶唑哌啶和脂肪酸。

[0160] 43.根据实施方案42所述的组合物，其中，所述苯并(异)恶唑哌啶为可任选被取代的伊潘立酮、可任选被取代的奥卡哌酮、可任选被取代的帕潘立酮、可任选被取代的利培酮，或它们的任意组合。

[0161] 44.根据实施方案42或43所述的组合物，其中，所述脂肪酸为ω-3脂肪酸、ω-6脂肪酸、ω-7脂肪酸、ω-9脂肪酸，或它们的任意组合。

[0162] 45.根据实施方案42-44中的任一项所述的组合物，其中，所述ω-3脂肪酸为十六碳三烯酸(16:3)、α-亚麻酸(18:3)、十八碳四烯酸(18:4)、二十碳三烯酸(20:3)、二十碳四烯酸(20:4)、二十碳五烯酸(20:5)、二十一碳五烯酸(21:5)、二十二碳五烯酸(鲡鱼酸)(22:5)、二十二碳六烯酸(22:6)、二十四碳五烯酸(24:5)、二十四碳六烯酸(鲱油酸)(24:6)，或它们的任意组合。

[0163] 46.根据实施方案42-45中的任一项所述的组合物，其中，所述ω-6脂肪酸为亚油酸(18:2)、γ-亚麻酸(18:3)、十八碳三烯酸(18:3)、二十碳二烯酸(20:2)、双高-γ-亚麻酸(20:3)、花生四烯酸(20:4)、二十二碳二烯酸(22:2)、二十二碳四烯酸(22:4)、二十二碳五烯酸(22:5)、二十四碳四烯酸(24:4)和二十四碳五烯酸(24:5)，或它们的任意组合。

[0164] 47.根据实施方案42-46中的任一项所述的组合物，其中，所述ω-7脂肪酸为5-十二碳烯酸、7-十四碳烯酸、9-十六碳烯酸(棕榈油酸)、11-癸烯酸(十八碳烯酸)、13-二十碳烯酸(二十烯酸)、15-二十二碳烯酸、17-二十四烯酸和9Z,11E共轭亚油酸(瘤胃酸)，或它们的任意组合。

[0165] 48.根据实施方案42-47中的任一项所述的组合物，其中，所述ω-9脂肪酸为油酸、反油酸、二十碳烯酸、二十碳三烯酸、芥酸、神经酸和蓖麻油酸，或它们的任意组合。

[0166] 49.根据实施方案1-48中的任一项所述的组合物，其中，所述组合物包含苯并(异)恶唑哌啶和5α还原酶抑制剂。

[0167] 50.根据实施方案49所述的组合物，其中，所述苯并(异)恶唑哌啶为可任选被取代的伊潘立酮、可任选被取代的奥卡哌酮、可任选被取代的帕潘立酮、可任选被取代的利培酮，或它们的任意组合。

[0168] 51.根据实施方案49或50所述的组合物，其中，所述5α还原酶抑制剂为阿法雌二醇、贝氯特来、度他雄胺、依立雄胺、非那雄胺、异维甲酸、拉匹雄胺、妥罗雄脲，或它们的任意组合。

[0169] 52.根据实施方案1-48中的任一项所述的组合物，其中，所述组合物包含苯并(异)恶唑哌啶和化疗剂或抗增殖剂。

[0170] 53.根据实施方案54所述的组合物，其中，所述苯并(异)恶唑哌啶为可任选被取代的伊潘立酮、可任选被取代的奥卡哌酮、可任选被取代的帕潘立酮、可任选被取代的利培酮，或它们的任意组合。

[0171] 54.根据实施方案52或53所述的组合物，其中，所述化疗剂或抗增殖剂为烷化剂、铂药剂、抗代谢物、拓扑异构酶抑制剂、抗肿瘤抗生素、芳香酶抑制剂，胸苷酸合成酶抑制剂、脱氧核糖核酸(DNA)拮抗剂、法尼酰基转移酶抑制剂、泵抑制剂、组蛋白乙酰转移酶抑制剂、金属蛋白酶抑制剂、核糖核苷还原酶抑制剂、TNFα激动剂、TNFα拮抗剂、内皮素A受体拮抗剂、维甲酸受体激动剂、免疫调节剂、激素和抗激素药剂、光动力学药剂、酪氨酸激酶抑制剂，或它们的任意组合。

[0172] 55.一种治疗患有与雄激素产生有关的疾病的个体的方法，所述方法包含向有此需要的个体施用实施方案1-54所定义的药物组合物的步骤，其中施用减轻了与雄激素产生有关的疾病的症状，从而治疗所述个体。

[0173] 56.根据实施方案55所述的方法，其中，所述药物组合物的施用减少了不希望的副作用的发生。

[0174] 57.根据实施方案56所述的方法，其中，所述不希望的副作用包括男性女性化或女性男性化。

[0175] 58.根据实施方案55-57中的任一项所述的方法，其中，所述症状被减轻了至少10％、至少15％、至少20％、至少25％、至少30％、至少35％、至少40％、至少45％、至少50％、至少55％、至少60％、至少65％、至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％或至少95％。

[0176] 59.根据实施方案55-58中的任一项所述的方法，其中，所述症状包括症状的频率、症状的数目、症状的严重程度，或它们的任意组合。

[0177] 60.根据实施方案55-59中的任一项所述的方法，其中，所述治疗有效量的治疗性化合物的范围为约0.01mg/kg/天至约50mg/kg/天。

[0178] 61.根据实施方案55-60中的任一项所述的方法，其中，所述治疗有效量的治疗性化合物的范围为约1mg/天至约500mg/天。

[0179] 62.根据实施方案55-60中的任一项所述的方法，其中，所述治疗有效量的治疗性化合物的范围为约1μM/天至约1,000μM/天。

[0180] 63.根据实施方案55-62中的任一项所述的方法，其中，所述疾病与雄激素产生有

关。

[0181] 64.根据实施方案63所述的方法，其中，所述与雄激素产生有关的疾病为与类固醇羟基脱氢酶活性有关的疾病、与HSD17B活性有关的疾病、与HSD17B10活性有关的疾病，或它们的任意组合。

[0182] 65.根据实施方案63所述的方法，其中，所述与雄激素产生有关的疾病为激素依赖性疾病。

[0183] 66.根据实施方案65所述的方法，其中，所述激素依赖性疾病为激素依赖性增殖性疾病。

[0184] 67.根据实施方案65所述的方法，其中，所述激素依赖性疾病为激素依赖性非增殖性疾病。

[0185] 68.根据实施方案65所述的方法，其中，所述激素依赖性疾病为癌症。

[0186] 69.根据实施方案68所述的方法，其中，所述癌症为前列腺癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、睾丸癌。

[0187] 70.根据实施方案68所述的方法，其中，所述癌症为激素难治性癌症。

[0188] 71.根据实施方案65所述的方法，其中，所述激素依赖性疾病为良性前列腺增生(BPH)或多囊卵巢综合症。

[0189] 72.根据实施方案65所述的方法，其中，所述激素依赖性疾病为寻常痤疮、皮脂溢、女性多毛症。

[0190] 73.根据实施方案65所述的方法，其中，所述激素依赖性疾病为雄激素性脱发。

[0191] 74.根据实施方案1-54所定义的药物组合物在生产用于治疗与雄激素产生有关的疾病的药剂中的用途。

[0192] 75.根据实施方案1-54所定义的药物组合物在治疗与雄激素产生有关的疾病中的用途。

[0193] 76.根据实施方案74或75所述的用途，其中，所述药物组合物的施用减少了不希望的副作用的发生。

[0194] 77.根据实施方案76所述的用途，其中，所述不希望的副作用包括男性女性化或女性男性化。

[0195] 78.根据实施方案74-77中的任一项所述的用途，其中，所述症状被减轻了至少10％、至少15％、至少20％、至少25％、至少30％、至少35％、至少40％、至少45％、至少50％、至少55％、至少60％、至少65％、至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％或至少95％。

[0196] 79.根据实施方案74-78中的任一项所述的用途，其中，所述症状包括症状的频率、症状的数目、症状的严重程度，或它们的任意组合。

[0197] 80.根据实施方案74-79中的任一项所述的用途，其中，所施用的治疗性化合物的量的范围为约0.01mg/kg/天至约50mg/kg/天。

[0198] 81.根据实施方案74-79中的任一项所述的用途，其中，所施用的治疗性化合物的量的范围为约1mg/天至约500mg/天。

[0199] 82.根据实施方案74-79中的任一项所述的用途，其中，所施用的治疗性化合物的量的范围为约1μM/天至约1,000μM/天。

[0200] 实例

[0201] 以下非限制性实例被提供仅用于说明性目的，以便有助于更完整地理解现在设想的代表性实施方案。这些实例不应当被解释为限制本说明书中描述的实施方案中的任何一个，包括关于本文所公开的治疗疾病的化合物、药物组合物，或者方法或用途的那些实施方案。

[0202] 实例1

[0203] HSD10酶抑制试验

[0204] 进行HSD10抑制试验以测定几种抗精神病药物对酶活性的影响。

[0205] PC3细胞来自源自激素难治性前列腺癌的细胞系并且已知过度表达HSD10。将PC3细胞以4,000个细胞/孔的密度接种于96孔板中，并且在37℃、5％CO_2下在标准生长培养基(F12K营养培养基、7％胎牛血清、2mM L-谷氨酰胺、45mg/L抗坏血酸)中培养48小时。然后用移液管除去培养基并替换为适当的药物治疗，如下：在PC3治疗培养基(F12K营养培养基、125μM无脂肪酸的BSA、2mM L-谷氨酰胺、45mg/L抗坏血酸)中的50μM氯丙嗪(典型的抗精神病药)；在PC3治疗培养基中的50μM氯氮平(非典型的抗精神病药)；在PC3治疗培养基中的50μM氯丙咪嗪(三环抗抑郁剂)；在PC3治疗培养基中的50μM利培酮(非典型的抗精神病药)；在PC3治疗培养基中的50μM苯海拉明(镇静剂)。为了比较，在存在和不存在睾酮的情况下进行细胞系测试。在药物治疗下在37℃、5％CO_2下培养96小时后，从所有孔的细胞中除去上清液，并且用200μL PBS洗涤细胞。

[0206] 在除去PBS之后，使用裂解细胞LDH试验(CytoTox96非放射性细胞毒性试验(LDH试验)；Promega，Co.，Madison，WI)测定细胞数目。用0.9％Triton-X在PBS中在37℃、5％CO_2下裂解细胞2小时并且将50μL的该细胞裂解物转移到新的96孔板中。将约50μL的CytoTox 96试验试剂添加到转移的细胞裂解物中并且在黑暗中常温下培养该混合物20分钟。在添加50μL终止试剂之后，测定每份培养的混合物在492nm下的吸光度。通过对实验计数进行归一化计算细胞数目百分比，其中100％被设定为没有接受药物治疗的细胞，以及0％被设定为来自不含细胞的孔的读数。根据至少3个孔计算平均值和标准误差。

[0207] 如表1所示，利培酮显示出对HSD10的氧化(88％抑制)和还原(63％抑制)性能的抑制作用。没有其他测试的药物显现出对HSD10的氧化和还原性能具有有效的抑制。

[0208]

表 1. 在不同的药物的存在下的 HSD10 酶活性

药物	氧化活性		还原活性	
	速率 (μM/min)	药物抑制	速率 (μM/min)	药物抑制
没有药物	8.4	0%	8.8	0%
氯丙嗪	7.7	8%	7.2	18%
氯氮平	4.8	43%	7.5	15%
氯丙咪嗪	2.3	73%	7.5	15%
利培酮	1.0	88%	3.3	63%

[0209]

苯海拉明	8.0	5%	8.3	6%

[0210] 进行细胞代谢抑制试验以测定不同的脂肪酸对细胞代谢速率的影响。所测试的脂肪酸为α-亚麻酸、ω3脂肪酸(ALA)、花生四烯酸、ω6脂肪酸(AA)、9Z,11E共轭亚油酸、ω7脂肪酸(CLA)、二十二碳六烯酸、ω3脂肪酸(DHA)、二十碳五烯酸、ω3脂肪酸(EPA)、油酸、ω9脂肪酸(OA)、蓖麻油酸、ω9羟基化脂肪酸(RA)。

[0211] PC3细胞来自源自激素难治性前列腺癌的细胞系并且已知过度表达HSD10。将PC3细胞以4,000个细胞/孔的密度接种在96孔板中,并且在37℃、5%CO_2下在标准生长培养基(F12K营养培养基、7%胎牛血清、2mM L-谷氨酰胺、45mg/L抗坏血酸)中培养48小时。然后,用移液管除去培养基并替换为适当的药物治疗,如下:在PC3治疗培养基(F12K营养培养基、125μM无脂肪酸的BSA、2mM L-谷氨酰胺、45mg/L抗坏血酸)中的20μM、或40μM、或60μM、或80μM,或100μM ALA;在PC3中治疗培养基中的20μM、或40μM、或60μM、或80μM,或100μM AA;在PC3治疗培养基中的20μM、或40μM、或60μM、或80μM,或100μM CLA;在PC3治疗培养基中的20μM、或40μM、或60μM、或80μM,或100μM DHA;在PC3治疗培养基中的20μM、或40μM、或60μM、或80μM,或100μM EPA;在PC3治疗培养基中的20μM、或40μM、或60μM、或80μM,或100μM OA;以及在PC3治疗培养基中的20μM、或40μM、或60μM或80μM、或100μM RA。在药物治疗下在37℃、5%CO_2下培养72小时后,将50μL细胞滴定蓝色试验试剂添加到每个孔中,并将板返回到37℃、5%CO_2下培养另外的24小时,在该时间记录在620nm下的吸光度。在620nm下的吸光度的降低表示较高的代谢速率,并且将以下数据进行归一化,使得100%表示在无药物的培养基存在下生长的细胞,而0%表示不含细胞的孔。

[0212] 如表2所示,AA、CLA、DHA和EPA显示出对细胞代谢活性的显著抑制作用。AA在80-100μM范围内显示出约35-40%的代谢抑制。CLA在60-100μM范围内显示出至少约35-40%的

代谢抑制。DHA在60-100μM范围内显示出约40-65％的代谢抑制。EPA在80-100μM范围内显示出约50-65％的代谢抑制。

[0213]

表 2. 在不同的脂肪酸的存在下的细胞代谢活性

脂肪酸	20 μM	40 μM	60 μM	80 μM	100 μM
ALA	118 ±0.5	118 ±0.9	118 ±0.2	117 ±0.9	114 ±1.2
AA	107 ±3.9	90 ±5.6	78 ±6.4	66 ±7.2	60 ±5.9
CLA	86 ±2.4	71 ±3.8	59 ±2.8	63 ±4.0	67 ±5.0
DHA	90 ±8.2	74 ±7.6	58 ±5.9	49 ±7.7	34 ±7.0
EPA	94 ±9.4	71 ±8.2	67 ±7.4	49 ±7.4	37 ±5.9
OA	109 ±2.7	108 ±0.9	111 ±2.2	110 ±2.2	111 ±2.0
RA	91 ±6.0	94 ±4.7	90 ±6.2	90 ±6.0	94 ±3.1

[0214] 实例2

[0215] 细胞生长抑制试验

[0216] 为了测定利培酮是否可以有效地抑制过度表达HSD10的癌细胞的生长，使用来自PC3细胞系的细胞进行裂解细胞LDH试验。

[0217] PC3细胞来自源自激素难治性前列腺癌的细胞系并且已知过度表达HSD10。将PC3细胞以4,000个细胞/孔的密度接种于96孔板中，并且在37℃、5％CO_2下在标准生长培养基(F12K营养培养基、7％胎牛血清、2mM L-谷氨酰胺、45mg/L抗坏血酸)中培养48小时。然后用移液管除去培养基并替换为适当的药物治疗，如下：在PC3治疗培养基(F12K营养培养基、125μM无脂肪酸的BSA、2mM L-谷氨酰胺、45mg/L抗坏血酸)中的12.5μM、25μM或50μM利培酮；在PC3治疗培养基中的12.5μM、25μM或50μM CLA；在PC3治疗培养基中的12.5μM、25μM或50μM DHA；在PC3治疗培养基中的12.5μM利培酮和12.5μM CLA、DHA、或CLA和DHA；在PC3治疗培养基中的25μM利培酮和25μM CLA、DHA、或CLA和DHA；在PC3治疗培养基中的50μM利培酮和50μM CLA、DHA、或CLA和DHA。为了比较，在存在和不存在睾酮的情况下进行细胞系测试。在药物治疗下在37℃、5％CO_2下培养96小时后，从所有孔的细胞中除去上清液，并且用200μL PBS洗涤细胞。

[0218] 在除去PBS后，使用裂解细胞LDH试验(CytoTox 96非放射性细胞毒性试验(LDH试验)；Promega，Co.，Madison，WI)测定细胞数目。用0.9％Triton-X在PBS中在37℃、5％CO_2下裂解细胞2小时并且将50μL的该细胞裂解物转移到新的96孔板中。将约50μL的CytoTox 96试验试剂添加到转移的细胞裂解物中并且在黑暗中常温下培养该混合物20分钟。在添加50μL终止试剂之后，测定每份培养的混合物在492nm下的吸光度。通过对实验计数进行归一化

计算细胞数目百分比，其中100％被设定为没有接受药物治疗的细胞，并且0％被设定为来自不含细胞的孔的读数。根据至少3个孔计算平均值和标准误差。

[0219] 结果显示，50μM利培酮表现出对PC3细胞的约50％的生长抑制(表3)。另外，尽管CLA单独时没有影响，但结合利培酮的CLA具有协同作用，抑制PC3细胞生长超过60％。

[0220]

表 3:利培酮在 PC3 细胞中的抗癌活性						
浓度	裂解细胞的百分比 (%)					
	利培酮	利培酮 +CLA	利培酮+ DHA	利培酮+ DHA/CLA	CLA	DHA
12.5 μM	102 ±5.4	104 ±3.2	114 ±5.5	113 ±1.6	109±0.56	109 ±1.1

[0221]

25 μM	93 ±0.51	85 ±1.7	102 ±0.12	88 ±1.9	112 ±1.1	102 ±3.5
50 μM	52 ±0.22	38 ±1.8	66 ±3.4	36 ±0.47	107 ±2.4	95 ±3.8

[0222] 为了测定抑制细胞生长所需的利培酮和CLA的最佳浓度，使用各种浓度的利培酮和CLA进行裂解细胞LDH试验。如上所述培养PC3细胞并进行裂解细胞LDH试验，不同之处在于所评估的各种药物治疗包含结合0μM、6.25μM、12.5μM、25μM、50μM或100μM CLA的0μM、12.5μM、25μM或50μM利培酮(见表3)。

[0223] 数据表明，包含50μM利培酮和50或100μM的CLA的组合治疗表现出对PC3细胞的约65％的生长抑制(表4)。另外，50μM利培酮和25μM CLA或25μM利培酮和50μM CLA都表现出对PC3细胞的约50％的生长抑制(表4)。这些抑制作用本质上都是协同的，因为含有25μM或50μM利培酮的单独治疗仅抑制细胞生长约20-30％。

[0224]

表 4. 利培酮和 CLA 组合在 PC3 细胞中的抗癌活性						
利培酮浓度	裂解细胞的百分比 (%)					
	CLA 浓度					
	0 μM	6.25 μM	12.5 μM	25 μM	50 μM	100 μM
0 μM	100	96 ±0.7	90 ±2.7	112 ±9.5	103 ±9.3	66 ±11.8
12.5 μM	81 ±3.6	114 ±.2.2	112 ±7.1	95 ±2.5	—	—
25 μM	73 ±2.2	—	94 ±1.8	89 ±6.8	54 ±2.8	—
50 μM	79 ±0.7	—	—	55 ±2.6	36 ±0.81	34 ±1.2

[0225] 实例3

[0226] 细胞生长抑制试验

[0227] 为了测定利培酮是否可以有效地抑制过度表达HSD10的癌细胞的生长，使用取自前列腺癌细胞系、肺癌细胞系、乳腺癌细胞系、卵巢癌细胞系(其中每个细胞系已知过度表达HSD10)，以及非癌性细胞系的细胞进行裂解细胞LDH试验。

[0228] 为了测定利培酮单独或结合CLA使用是否可抑制取自过度表达HSD10的前列腺癌细胞系的细胞的细胞生长，在如实例2中描述的PC3细胞上进行裂解细胞LDH试验，不同的是所评估的各种药物治疗包含：在PC3治疗培养基中的50μM利培酮；在PC3治疗培养基中的50μM CLA；在PC3治疗培养基中的50μM利培酮和50μM CLA；在PC3治疗培养基中的50μM利培酮和1μM睾酮(T)；在PC3治疗培养基中的50μM利培酮、50μM CLA和1μM睾酮。

[0229] 为了测定利培酮单独或结合CLA使用是否可抑制取自过度表达HSD10的肺癌细胞系的细胞的细胞生长，将A549细胞以2,000个细胞/孔的密度接种于96孔板中，并在37℃、5％CO_2下在标准生长培养基(DMEM营养培养基、10％胎牛血清、2mM L-谷氨酰胺)中培养48小时。然后用移液管除去培养基并替换为适当的药物治疗，如下：在A459治疗培养基(DMEM营养培养基、125μM无脂肪酸的BSA、2mM L-谷氨酰胺)中的50μM利培酮；在A459治疗培养基中的50μM CLA；在A459治疗培养基中的50μM利培酮和50μM CLA；在A459治疗培养基中的50μM利培酮和1μM睾酮；在A459治疗培养基中的50μM利培酮、50μM CLA和1μM睾酮。在药物治疗下在37℃、5％CO_2下培养96小时后，从所有孔的细胞中除去上清液，并且用200μL PBS洗涤细胞。

[0230] 为了测定利培酮单独或结合CLA使用是否可抑制取自过度表达HSD10的乳腺癌细胞系的细胞的细胞生长，将MCF7细胞以4,000个细胞/孔的密度接种于96孔板中，并在37℃、5％CO_2下在标准生长培养基(EMEM营养培养基、10％胎牛血清、2mM L-谷氨酰胺、0.1mM非必需氨基酸)中培养48小时。然后用移液管除去培养基并替换为适当的药物治疗，如下：在MCF7治疗培养基(EMEM营养培养基、125μM无脂肪酸的BSA、2mM L-谷氨酰胺、0.1mM非必需氨

基酸)中的50μM利培酮;在MCF7治疗培养基中的50μM CLA;在MCF7治疗培养基中的50μM利培酮和50μM CLA;在MCF7治疗培养基中的50μM利培酮和1μM睾酮;在MCF7治疗培养基中的50μM利培酮、50μM CLA和1μM睾酮。在药物治疗下在37℃、5%CO_2下培养96小时后,从所有孔的细胞中除去上清液,并且用200μL PBS洗涤细胞。

[0231] 为了测定利培酮单独或结合CLA使用是否可抑制取自过度表达HSD10的卵巢癌细胞系的细胞的细胞生长,将OVCAR-3细胞以8,000个细胞/孔的密度接种于96孔板中,并在37℃、5%CO_2下在标准生长培养基(RPMI-1640营养培养基、20%胎牛血清、2mM L-谷氨酰胺、0.01mg/mL胰岛素、4.5g/L葡萄糖、10mM HEPES、1mM丙酮酸钠)中培养48小时。然后用移液管除去培养基并替换为适当的药物治疗,如下:在OVCAR-3治疗培养基(RPMI-1640营养培养基、0.5%胎牛血清、125μM无脂肪酸的BSA、2mM L-谷氨酰胺、0.01mg/mL胰岛素、4.5g/L葡萄糖、10mM HEPES、1mM丙酮酸钠)中的50μM利培酮;在OVCAR-3治疗培养基中的50μM CLA;在OVCAR-3治疗培养基中的50μM利培酮和50μM CLA;在OVCAR-3治疗培养基中的50μM利培酮和1μM睾酮;在OVCAR-3治疗培养基中的50μM利培酮、50μM CLA和1μM睾酮。在药物治疗下在37℃、5%CO_2下培养96小时后,从所有孔的细胞中除去上清液,并且用200μL PBS洗涤细胞。

[0232] 为了测定利培酮单独或结合CLA使用是否可抑制取自非癌性细胞系的细胞的细胞生长,将源自肾脏细胞的VERO细胞以2,000个细胞/孔的密度接种于96孔板中,并在37℃、5%CO_2下在标准生长培养基(EMEM营养培养基、10%胎牛血清、2mM L-谷氨酰胺,1mM丙酮酸钠)中培养48小时。然后用移液管除去培养基并替换为适当的药物治疗,如下:在VERO治疗培养基(EMEM营养培养基、125μM无脂肪酸的BSA、2mM L-谷氨酰胺、1mM丙酮酸钠)中的50μM利培酮;在VERO治疗培养基中的50μM CLA;在VERO治疗培养基中的50μM利培酮和50μM CLA;在VERO治疗培养基中的50μM利培酮和1μM睾酮;在VERO治疗培养基中的50μM利培酮、50μM CLA和1μM睾酮。在药物治疗下在37℃、5%CO_2下培养96小时后,从所有孔的细胞中除去上清液,并且用200μL PBS洗涤细胞。

[0233] 在从上述细胞培养物中除去PBS之后,使用裂解细胞LDH试验测定细胞数目。用0.9%Triton-X在PBS中在37℃、5%CO_2下将细胞裂解2小时并且将50μL的该细胞裂解物转移到新的96孔板中。将约50μL的CytoTox 96试验试剂添加到转移的细胞裂解物中并且在黑暗中常温下培养该混合物20分钟。在添加50μL终止试剂之后,测定每份培养的混合物在492nm下的吸光度。通过对实验计数进行归一化计算细胞数目百分比,其中100%被设定为没有接受药物治疗的细胞,以及0%被设定为来自不含细胞的孔的读数。根据至少3个孔计算平均值和标准误差。

[0234] 结果显示,50μM利培酮表现出对PC3细胞的约50%的生长抑制、对A549细胞的超过60%的生长抑制、对MCF7细胞的约65%的生长抑制,以及对OVCAR-3细胞的约35%的生长抑制(表3)。另外,结合利培酮的CLA证实对所测试的大多数癌症细胞系有协同生长抑制作用。因此,结合CLA的50μM利培酮表现出对PC3细胞的超过60%的生长抑制、对A549细胞的几乎100%的生长抑制,以及对MCF7细胞的超过70%的生长抑制(表3)。重要的是,利培酮和CLA对来自非癌性细胞系VERO的细胞的生长没有任何可测定的影响。

[0235] 结果还显示了利培酮的作用机理与睾酮相关,因为将睾酮的外源添加到用利培酮处理的细胞部分地抵消了单独使用利培酮的影响。然而,在存在CLA的情况下,睾酮不能抵消利培酮的影响。这表明CLA对一个睾酮途径起作用而利培酮对另一个睾酮途径起作用。在

没有药物存在的情况下，来自被测试的细胞系的细胞没有响应1μM睾酮治疗。

[0236]

表 5.利培酮在各种癌细胞中的抗癌活性

细胞系	裂解细胞的百分比 (%)				
	利培酮	CLA	利培酮 +CLA	利培酮+ T	利培酮+ CLA/T
PC3	52 ±1.7	107 ±2.4	38 ±1.8	67 ±2.8	41 ±4.3
A549	38 ±1.9	4.5 ±0.3	1 ±0.1	48 ±4.1	1 ±0.1
MCF7	35 ±2.4	56 ±2.6	28 ±0.6	54 ±3.6	26 ±1.1
OVCAR-3	64 ±0.4	87 ±6.0	69 ±2.1	84 ±4.0	70 ±1.8
VERO	94 ±1.7	98 ±2.7	94 ±3.5	96 ±0.9	98 ±1.8

[0237]

[0238] 实例4

[0239] 体内动物模型研究

[0240] 进行体内研究来测定结合瘤胃酸的利培酮对前列腺癌同位异种移植的影响。在肿瘤植入之前，使雄性裸小鼠至少有一周的时间来适应实验室环境。然后，在第0天将直接从体外培养物中获得的PC-3M-luc细胞注射到前列腺中。将动物分成6组，每组12只小鼠。在第6、13、20、27、34和40天通过生物发光测量来评估原发性肿瘤的大小和转移。在第7天，开始5周治疗方案。通过使用剂量递增协议在个体体重基础上每天两次地施用药物来检测单独的药物和高剂量和低剂量组合(表6)。如果肿瘤生长得高于预定水平，或者小鼠损失体重的10％以上，它们被处死。切除原发性肿瘤，并对其进行称重和测量。对各个器官进行成像来评估转移负荷。

[0241]

表 6.动物组的给药方案

天	动物组					
	1	2	3	4	5	6

[0242]

	媒剂	利培酮	瘤胃酸	低剂量组合*	高剂量组合*	多西他赛
7	—	0.25 mg/kg 口服 BID	0.18 mg/kg 口服 BID	0.25 mg/kg 1:1 组合口服 BID	0.25 mg/kg 1:1 组合口服 BID	5 mg/kg 静脉内，每周两次，BID 口服媒剂 (作为第 1 组)
11	—	0.5 mg/kg 口服 BID	0.35 mg/kg 口服 BID	0.5 mg/kg1:1 组合口服 BID	0.5 mg/kg1:1 组合口服 BID	5 mg/kg 静脉内，每周两次，BID 口服媒剂 (作为第 1 组)
15	—	1.0 mg/kg 口服 BID	0.70 mg/kg 口服 BID	0.5 mg/kg1:1 组合口服 BID	1.0 mg/kg1:1 组合口服 BID	5 mg/kg 静脉内，每周两次，BID 口服媒剂 (作为第 1 组)
*根据利培酮的剂量计算组合给药量；将瘤胃酸添加到等摩尔水平。						

[0243] 就研究结束时的总体存活以及存活率而言，所测得的增加的功效的一个参数是每组中的动物的存活。给第1组动物施用媒剂并用作阴性对照且表现出45％的总体存活率(表7)。给第6组动物施用多西他赛并用作阳性对照；在第40天，该组显示出100％的存活率(表7)。观察这些组，在仅施用单一药物的情况下，第2组(利培酮)显示出33％的总体存活率，而第3组(瘤胃酸)显示出45％的总体存活率(表7)。这些结果表明单独施用单一药物不能有效

地治疗前列腺癌。另一方面，施用药物组合的组显示出增加的动物的总体存活率。给第4组和第5组动物施用低剂量和高剂量的利培酮和瘤胃酸组合。第4组动物显示出70％的总体存活率，而第5组动物显示出64％的总体存活率(表6)。这些结果表明利培酮与瘤胃酸之间的协同相互作用，因为这两者药物单独使用时是有效的，而这些药物组合使用时使总体存活率增加至少1.4倍并且多达2.1倍。因此，低剂量和高剂量药物组合通过提高治疗的动物的总体存活率表现出增加的功效。

[0244]

表 7.动物组的给药方案

组	动物存活率	肿瘤生长抑制*
1	45%	0%
2	33%	16%
3	45%	21%
4	70%	70%
5	64%	65%
6	100%	94%

* 计算第 34 天的肿瘤生长抑制数据，除此之外计算第 40 天的有足够小鼠存活的第 5 组的肿瘤生长抑制数据。

[0245]

[0246] 对于存活率，到第27天观察到第1组(媒剂)动物的存活的降低，其中在整个研究过程中损失几乎20％的动物并继续稳定下降(图2)。第6组(多西他赛)动物在整个研究过程中显示出100％的存活率(图2)。类似于总体存活率，属于只施用了单一药物的组的动物当与第1组动物(阴性对照)相比时显示出没有真实差异。例如，第2组(利培酮)动物显示出肿瘤致命性的发作延迟，因为存活率的降低被推回到仅具有约10％的动物损失的第34天。然而，然后观察到存活率的快速下降，以致于仅有33％动物存活到第40天(图2)。类似地，第3组(瘤胃酸)动物显示出到第27天存活率下降。尽管到第34天存活率保持较高，其中仅有约10％的动物损失，但是到第40天存在存活率的急剧下降，仅有45％的小鼠存活(图2)。相反，肿瘤致命性的发作和存活率在用组合疗法治疗的动物中有所提高。例如，直到第34天才观察到存活率的下降，其中约10％(第5组)或34％(第4组)动物损失(图2)。到第40天，第4组中70％的动物存活，而第5组中64％的动物同样存活(图2)。这些结果表明：就延迟肿瘤致命性

的发作以及提高治疗的动物的存活率而言，低剂量和高剂量药物组合通过增加存活率显示出增加的效力。

[0247] 所测得的增加的效力的另一个参数是前列腺肿瘤的生长抑制。作为阴性对照的第1组(媒剂)动物没有显示出对肿瘤生长的抑制，而作为阳性对照的第6组(多西他赛)动物显示出94％的肿瘤生长抑制(表7)。用单一药物方案治疗的动物组显示出对肿瘤生长抑制有很小的影响。第2组(利培酮)动物显示出仅有16％的肿瘤生长抑制(表7)。类似地，第3组(瘤胃酸)动物仅显示出21％的肿瘤生长抑制(表7)。相反，用低剂量和高剂量药物组合治疗的动物组表现出显著的肿瘤生长抑制。例如，第4组(低剂量)动物显示出70％的肿瘤生长抑制，而第5组(高剂量)动物显示出65％的肿瘤生长抑制(表7)。对整个研究过程中的肿瘤生长抑制的分析表明肿瘤生长抑制的速率是恒定的(图3)。这些结果证实了低剂量和高剂量药物组合通过显著抑制肿瘤生长显示出增加的效力。

[0248] 最后，通过监测在整个研究中的体重来评价每组中的动物的一般健康状况和总体状况。第1组(媒剂)和第6组(多西他赛)动物到第40天有体重减轻的趋势，而第4组动物体重增加且第2、3、5组动物保持恒定体重。这些结果表明，低剂量和高剂量药物组合不会对动物的一般健康状况和总体状况造成不利影响。相反，尽管证实了效力，但是多西他赛给药对动物的一般健康状况和总体状况已经造成不利后果。

[0249] 实例5

[0250] 与雄激素产生有关的疾病的治疗

[0251] 一位58岁的男性抱怨排尿困难。在例行病史和身体检查之后，医生诊断该男性患有前列腺癌。通过静脉内施用如本文所公开的包含利培酮和瘤胃酸的药物组合物对该男性进行全身性地治疗。监控该患者的状况并且在治疗后的约一个月之后，医生确定前列腺的大小变得更小。在三个月和六个月检查时，医生确定肿瘤的大小存在进一步减小并且血清PSA水平在正常范围内。肿瘤大小的这种减小和/或减少血清PSA水平表示利用本文所公开的组合物进行了成功的治疗。以类似的方式，包含本文所公开的任何其他苯并(异)恶唑哌啶和/或本文所公开的任何其他脂肪酸(例如ω-3脂肪酸、ω-6脂肪酸、ω-7脂肪酸、ω-9脂肪酸，或它们的任意组合)的药物组合物，可以被配制为药物组合物并如上所述施用给患者。另外，本文所公开的其他治疗性化合物(例如5α还原酶抑制剂、化疗剂、抗增殖剂、或它们的任意组合)的施用可用于治疗这种癌症。

[0252] 一位先前利用激素消耗疗法治疗过前列腺癌的67岁的男性抱怨症状(例如排尿困难)的复发。在例行病史和身体检查之后，医生确定在前列腺中的癌症癌块大小有所增加并且已转移到骨骼中。医生诊断该男性患有激素难治性前列腺癌。通过静脉内施用如本文所公开的包含利培酮和瘤胃酸的药物组合物对该男性进行全身性地治疗。监控该患者的状况并且在治疗后的约一个月之后，医生确定前列腺的大小尚未增加。在三个月和六个月检查时，医生确定肿瘤的大小有所下降并且血清PSA水平在正常范围内。肿瘤大小的这种减少和/或减少血清PSA水平表明利用本文所公开的组合物进行了成功的治疗。以类似的方式，包含本文所公开的任何其他苯并(异)恶唑哌啶和/或本文所公开的任何其他脂肪酸(例如ω-3脂肪酸、ω-6脂肪酸、ω-7脂肪酸、ω-9脂肪酸，或它们的任意组合)的药物组合物，可以被配制为药物组合物并如上所述施用给患者。另外，本文所公开的其他治疗性化合物(例如5α还原酶抑制剂、化疗剂、抗增殖剂，或它们的任意组合)的施用可以用于治疗这种癌症。

[0253] 一位61岁的女性抱怨在她的左侧乳房有实体肿块。在例行病史和身体检查之后，医生诊断该女性患有乳腺癌。通过口服施用如本文所公开的包含利培酮和瘤胃酸的药物组合物对该女性进行全身性地治疗。监控该患者的状况并且在治疗后的约一个月之后，医生注意到肿块的生长已减缓。在三个月和六个月检查时，医生确定肿瘤的大小有所下降。肿瘤大小的这种减少表明利用本文所公开的组合物进行了成功的治疗。以类似的方式，包含本文所公开的任何其他苯并(异)恶唑哌啶和/或本文所公开的任何其他脂肪酸(例如ω-3脂肪酸、ω-6脂肪酸、ω-7脂肪酸、ω-9脂肪酸，或它们的任意组合)的药物组合物，可以被配制为药物组合物并如上所述施用给患者。另外，本文所公开的其他治疗性化合物(例如5α还原酶抑制剂、化疗剂、抗增殖剂，或它们的任意组合)的施用可以用于治疗这种癌症。

[0254] 一位53岁的女性抱怨骨盆痛。在例行病史和身体检查之后，医生诊断该女性患有卵巢癌。通过口服施用如本文所公开的包含利培酮和瘤胃酸的药物组合物对该女性进行全身性地治疗。监控该患者的状况并且在治疗后的约一个月之后，医生注意到恶性肿瘤的生长已减缓。在三个月和六个月检查时，该女性指出骨盆痛大大减少，并且医生确定肿瘤的大小有所下降。疼痛和/或肿瘤大小的减少表明利用本文所公开的组合物进行了成功的治疗。以类似的方式，包含本文所公开的任何其他苯并(异)恶唑哌啶和/或本文所公开的任何其他脂肪酸(例如ω-3脂肪酸、ω-6脂肪酸、ω-7脂肪酸、ω-9脂肪酸，或它们的任意组合)的药物组合物，可以被配制为药物组合物并如上所述施用给患者。另外，本文所公开的其他治疗性化合物(例如5α还原酶抑制剂、化疗剂、抗增殖剂，或它们的任意组合)的施用可以用于治疗这种癌症。

[0255] 一位69岁的男性抱怨胸痛并且难以呼吸和喘息。在例行病史和身体检查之后，医生诊断该男性患有肺癌。通过静脉内施用如本文所公开的包含利培酮和瘤胃酸的药物组合物对该男性进行全身性地治疗。监控该患者的状况并且在治疗后的约一个月之后，医生注意到恶性肿瘤的生长已减缓。在三个月和六个月检查时，该男性指出胸痛减少，正常呼吸恢复，并且医生确定肿瘤的大小有所下降。疼痛和/或肿瘤大小的减少表明利用本文所公开的组合物进行了成功的治疗。以类似的方式，包含本文所公开的任何其他苯并(异)恶唑哌啶和/或本文所公开的任何其他脂肪酸(例如ω-3脂肪酸、ω-6脂肪酸、ω-7脂肪酸、ω-9脂肪酸，或它们的任意组合)的药物组合物，可以被配制为药物组合物并如上所述施用给患者。另外，本文所公开的其他治疗性化合物(例如5α还原酶抑制剂、化疗剂、抗增殖剂，或它们的任意组合)的施用可以用于治疗这种癌症。

[0256] 一位20岁的男性其头皮上开始掉头发。在例行病史和身体检查之后，医生诊断该男性患有雄激素性脱发。通过局部施用如本文所公开的包含利培酮和瘤胃酸的药物组合物对该男性进行局部治疗。监控该患者的状况并且在治疗后的约一个月之后，医生注意到进一步地掉发变慢了。在三个月和六个月检查时，该男性指出他已经注意到他头皮上出现掉发的区域处的再生长并且医生确定掉发会进一步减少。这种掉发的减少和/或新毛发生长表明利用本文所公开的组合物进行了成功的治疗。以类似的方式，包含本文所公开的任何其他苯并(异)恶唑哌啶和/或本文所公开的任何其他脂肪酸(例如ω-3脂肪酸、ω-6脂肪酸、ω-7脂肪酸、ω-9脂肪酸，或它们的任意组合)的药物组合物，可以被配制为药物组合物并如上所述施用给患者。另外，本文所公开的其他治疗性化合物(例如5α还原酶抑制剂)的施用可以用于治疗这种脱发。

[0257] 最后，应当理解的是，尽管通过参照具体的实施方案突出显示了本说明书的各方面，但是本领域技术人员将容易理解的是，这些公开的实施方案仅是本文所公开的主题的原理的说明。因此，应当理解，所公开的主题决不限于如本文所述的特定方法、协议和/或试剂等。这样，可以根据本文的教导而不背离本说明书的精神对所公开的主题进行各种修改或变化或替代配置。最后，本文所使用的术语仅用于描述特定实施方案的目的，并不旨在限制本发明的范围，本发明仅由权利要求书书限定。因此，本发明并非被限制为如精确地所示和所述的。

[0258] 本文描述了本发明的某些实施方案，包括用于实施本发明的本发明人所知的最佳实施方式。当然，在阅读上述说明书后，这些所描述的实施方案的变化对于本领域的普通技术人员将变得显而易见。发明人希望技术人员适当地采用这些变化，并且发明人意欲使得本发明以与本文特定描述的不同的方式被实施。因此，本发明包括适用的法律所允许的所附权利要求书陈述的主题的所有修改和等价物。此外，本发明包括上述实施方案的所有可能变化的任意组合，除非本文另有说明或者与上下文明显矛盾。

[0259] 本发明的可选实施方案、元素或步骤的分组不应被解释为限制。各组成员可被单独提到和要求保护，或与本文所公开的其他群组成员任意组合被提到和要求保护。可以预料到，为了方便和/或可专利性的原因，一组的一个或多个成员可以被包括进一组中或从该组删除。当任何这类包括或删除发生时，本说明书被认为含有经改写的组，由此满足对所附的权利要求书中使用的所有马库什组的书面描述。

[0260] 除非另有说明，用于本说明书和权利要求书中的表示特征、项、数量、参数、特性、术语等所有数字应当被理解为在所有情况下用术语“约”修饰。如本文所用，术语“约”意味着如此限定的特征、项、数量、参数、特性或术语包含所述的特征、项、数量、参数、特性或术语的值以上和以下的正或负10％的范围。因此，除非相反地说明，在说明书和附加权利要求书中所述的数字参数是可以变化的近似值。最起码，并且不企图限制将等效原则应用于权利要求的范围，每个数字指示应该至少依据所报道的有效数字的数值和通过应用普通的四舍五入技术来理解。虽然阐明本发明的宽范围的数值范围和值是近似值，但尽可能精确地报告在具体实例中所述的数值范围和值。然而，任何数值范围或值固有地包含在其各自的试验测量中存在的由标准偏差产生的某些必然误差。对本文值的数值范围的叙述仅意图用作为单独地参考落入该范围内的每个单独数值的速记方法。除非本文另有说明，数值范围的每个单独的值都被并入本说明书中，就像其被单独地并入本文一样。

[0261] 除非本文另有说明或明显地与上下文相矛盾，用于描述本发明的上下文中(尤其在以下权利要求书的上下文中)的术语“一”、“一个”、“该”以及类似的指代应被解释为包括单数和复数。除非本文另有说明或明显地与上下文相矛盾，本文描述的所有方法可以以任何合适的顺序实施。本文提供的任何和所有实例或示例性语言(例如，“例如”)的使用仅旨在更好地说明本发明而不对本发明的范围加以限制，除非另有说明。本说明书中的语言不应被解释为指示任何未要求权利保护的元素对本发明的实施是必要的。

[0262] 可使用“由……组成”或“基本上由……组成”的语言将本文所公开的具体实施方案进一步限制在权利要求书中。当用于权利要求书中时，无论提交或添加每次修改，过渡术语“由……组成”不包含在权利要求书中没有指明的任何元素、步骤或成分。过渡术语“基本上由……组成”将权利要求的范围限制在指定的材料或步骤以及不会对基本特征和新型特

性造成实质影响的那些材料和步骤。如此受权利要求书保护的本发明的实施方案在本文进行了固有地或明确地描述和使用。

[0263] 本说明书中引用和标明的所有专利、专利出版物以及其他出版物被单独且明确地全文引入本文作为参考，目的是描述和公开例如可结合本发明使用的在这些出版物中描述的组合物和方法。这些出版物仅仅提供它们在本申请的提交日之前的公开内容。不应该将这一点视为承认本发明人由于先前发明或任何其他原因而无权占先于这些公开。所有关于日期的陈述或关于这些文献内容的陈述基于申请人可获得的信息，并不意味着承认这些文献的日期或内容的正确性。

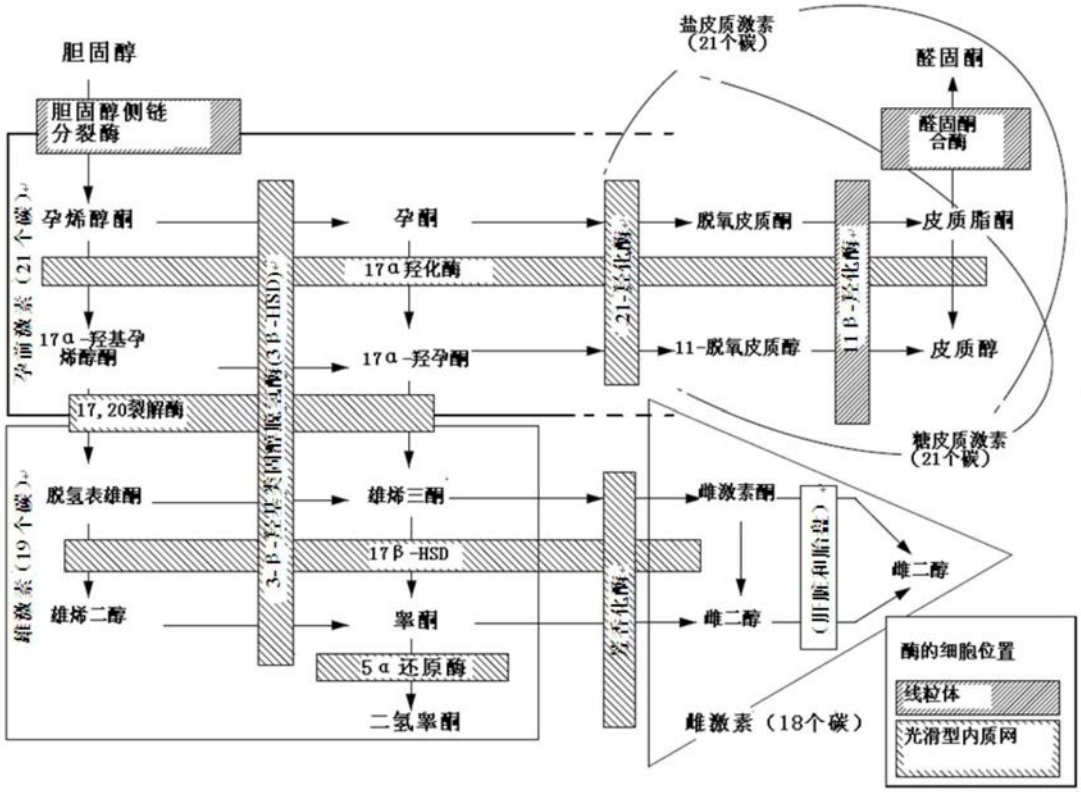

胆固醇
胆固醇侧链分裂酶
孕烯醇酮
孕酮
脱氧皮质酮
皮质脂酮
17α羟化酶
17α-羟基孕烯醇酮
17α-羟孕酮
11-脱氧皮质醇
皮质醇
17,20裂解酶
脱氢表雄酮
雄烯三酮
雌激素酮
17β-HSD
雄烯二醇
睾酮
雌二醇
5α还原酶
二氢睾酮
雄激素（18个碳）
盐皮质激素（21个碳）
醛固酮
醛固酮合酶
糖皮质激素（21个碳）
酶的细胞位置
线粒体
光滑型内质网

图1

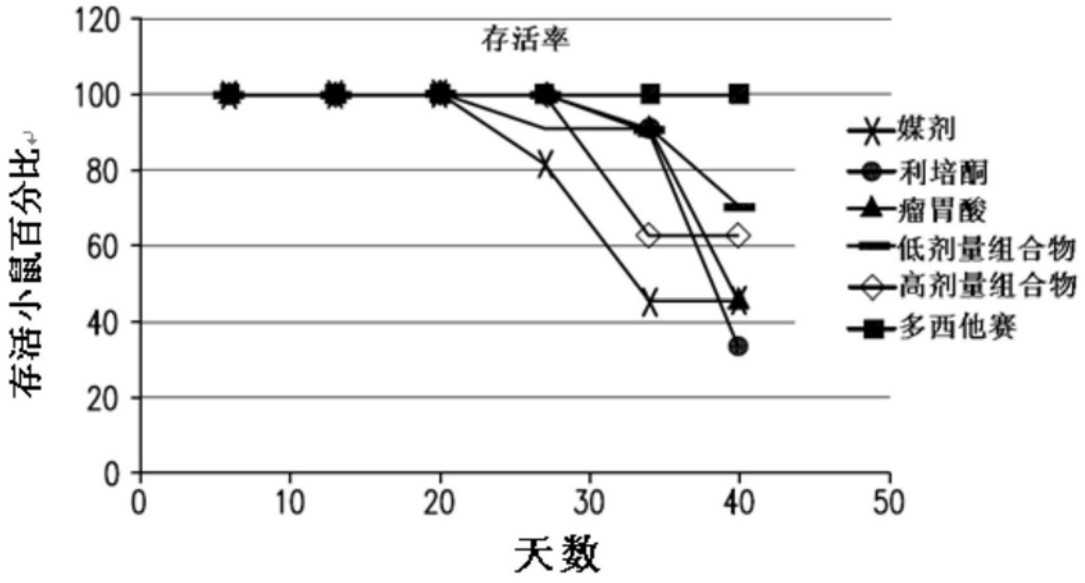

存活率
存活小鼠百分比
天数
媒剂
利培酮
瘤胃酸
低剂量组合物
高剂量组合物
多西他赛

图2

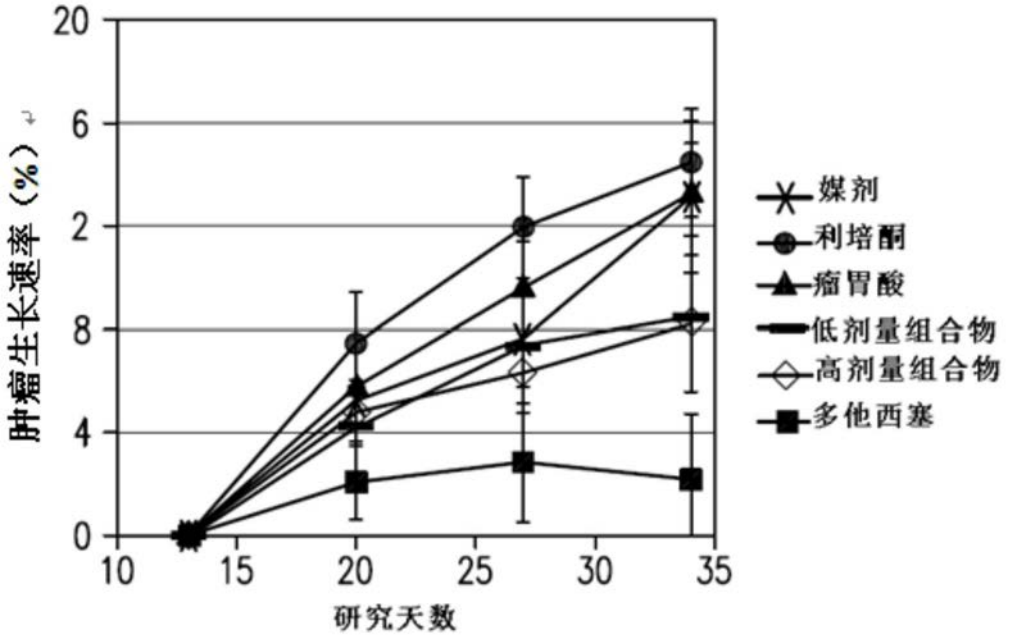

20
6
2
8
4
0
10
15
20
25
30
35
肿瘤生长速率（%）
研究天数
媒剂
利培酮
瘤胃酸
低剂量组合物
高剂量组合物
多他西塞

图3