



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109562116 A

(43)申请公布日 2019.04.02

(21)申请号 201780030526.6

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限

(22)申请日 2017.05.18

公司 11227

(30)优先权数据

代理人 郑斌 尹玉峰

62/338,122 2016.05.18 US

(51)Int.Cl.

A61K 31/58(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 35/00(2006.01)

2018.11.16

A61K 31/436(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61K 31/568(2006.01)

PCT/US2017/033213 2017.05.18

A61K 31/20(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

A61K 31/455(2006.01)

W02017/201217 EN 2017.11.23

A61K 31/55(2006.01)

(71)申请人 迪美公司

地址 美国特拉华州

(72)发明人 史蒂文·霍夫曼

权利要求书2页 说明书9页 附图1页

(54)发明名称

在癌症治疗中的双氢睾酮及双氢睾酮衍生物和促进剂

(57)摘要

本公开内容涉及治疗癌症的方法，其包括向需要治疗的患者施用双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合。



1. 在患者中治疗癌症的方法,其包括向所述患者施用有效量的双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合。
2. 权利要求1所述的方法,其中所述双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合的量足以使得所述癌症的至少一部分产生钙化。
3. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述双氢睾酮衍生物是司坦唑醇。
4. 前述权利要求中任一项所述的方法,其还包括施用有效量的酪氨酸羟化酶抑制剂。
5. 前述权利要求中任一项所述的方法,其还包括施用有效量的黑色素、黑色素促进剂、或其组合;p450 3A4促进剂;亮氨酸氨肽酶抑制剂;或其组合。
6. 前述权利要求中任一项所述的方法,其还包括施用生长激素抑制剂。
7. 权利要求4至6中任一项所述的方法,其中所述酪氨酸羟化酶抑制剂是(2R)-2-氨基-3-(2-氯-4-羟基苯基)丙酸甲酯、D-酪氨酸乙酯盐酸盐、(2R)-2-氨基-3-(2,6-二氯-3,4-二甲氧基苯基)丙酸甲酯、H-D-Tyr (TBU)-烯丙基酯HC1、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4,5-二甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2-氯-3-羟基-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(4-[(2-氯-6-氟苯基) 甲氧基] 苯基) 丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2-氯-3,4-二甲氧基苯基) 丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-5-氟-4-羟基苯基) 丙酸甲酯、2-(乙酰氨基)-2-(4-[(2-氯-6-氟苄基) 氧基] 苄基丙二酸二乙酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-甲氧基苯基) 丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-羟基-5-甲氧基苯基) 丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2,6-二氯-3-羟基-4-甲氧基苯基) 丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-羟基苯基) 丙酸甲酯、H-DL-tyr-OMe HC1、H-3,5-二碘-tyr-OMe HC1、H-D-3,5-二碘-tyr-OMe HC1、H-D-tyr-OMe HC1、D-酪氨酸甲酯盐酸盐、D-酪氨酸-ome HC1、甲基D-酪氨酸酯盐酸盐、H-D-tyr-OMe • HC1、D-酪氨酸甲酯HC1、H-D-Tyr-OMe-HC1、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基) 丙酸、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基) 甲酯盐酸盐、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基) 丙酸甲酯盐酸盐、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基) 丙酸甲酯盐酸盐、3-氯-L-酪氨酸、3-硝基-L-酪氨酸、3-硝基-L-酪氨酸乙酯盐酸盐、DL-m-酪氨酸、DL-o-酪氨酸、Boc-Tyr (3,5-I₂) -OSu、Fmoc-tyr (3-NO₂) -OH、α-甲基-DL-酪氨酸、或其组合。
8. 权利要求5至7中任一项所述的方法,其中所述黑色素促进剂是甲氧沙林或美拉诺坦II。
9. 权利要求5至8中任一项所述的方法,其中所述p4503A4促进剂是5,5-二苯基乙内酰脲、丙戊酸或卡马西平。
10. 权利要求5至9中任一项所述的方法,其中所述亮氨酸氨肽酶抑制剂是N-[(2S,3R)-3-氨基-2-羟基-4-苯基丁酰基]-L-亮氨酸。
11. 权利要求5至9中任一项所述的方法,其中所述亮氨酸氨肽酶抑制剂是雷帕霉素。
12. 权利要求6至11中任一项所述的方法,其中所述生长激素抑制剂是胰腺生长激素抑制剂。
13. 权利要求6至11中任一项所述的方法,其中所述生长激素抑制剂是奥曲肽或促生长素抑制素。
14. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中任何治疗剂的施用是经口、皮下、静脉内、经皮、经阴道、经直肠、或其任意组合。
15. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述癌症是雄激素受体阳性癌症。

16.前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述癌症是非小细胞肺癌、卵巢癌、乳腺癌、宫颈癌、胰腺癌、前列腺癌、胃癌、结肠癌、脑癌、肝癌、睾丸癌、白血病或淋巴瘤。

17.权利要求2至16中任一项所述的方法，其还包括从所述患者中手术切除钙化的癌症。

在癌症治疗中的双氢睾酮及双氢睾酮衍生物和促进剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2016年5月18日提交的美国临时No.62/338,122的权益，其通过引用整体并入本文。

技术领域

[0003] 本公开内容涉及治疗癌症的方法，其包括向需要治疗的患者施用双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合。

背景技术

[0004] 根据美国国家癌症研究所的2008年监测流行病学和最终结果(Surveillance Epidemiology and End Result, SEER)数据库，近1200万美国人患有侵袭性癌症。癌症是美国第二大常见的死亡原因，仅次于心脏病，占死亡的四分之一。据估计，每天约有1600名美国人死于癌症。除了癌症的医疗、情感和心理成本之外，癌症对个人和社会都有巨大的经济成本。据国立卫生研究院估计，在2010年癌症的总成本为2638亿美元。此外，据估计，由于过早死亡，另有1401亿美元的生产力损失。

[0005] 目前癌症治疗包括手术、激素疗法、放射、化学疗法、免疫疗法、靶向疗法、及其组合。手术去除癌症已进展显著；然而，依然有疾病复发的高可能性。使用诸如芳香酶抑制剂和黄体化激素-释放激素类似物和抑制剂的药物的激素疗法在治疗前列腺癌和乳腺癌中已相对有效。放射以及共形质子束放射疗法、立体定向放射手术、立体定向放射疗法、术中放射疗法、化学修饰剂和放射增敏剂的相关技术有效杀伤癌细胞，但也可以杀伤和改变周围的正常组织。单独和组合的化学疗法药物例如氨基蝶呤、顺铂、甲氨蝶呤、阿霉素、柔红霉素等通常通过改变DNA复制过程有效杀伤癌细胞。生物应答调节剂(Biological response modifier, BRM)疗法、生物学治疗、生物疗法或免疫疗法改变癌细胞生长或影响自然免疫应答，并且涉及向患者施用生物药剂，例如干扰素、白细胞介素等细胞因子和抗体如利妥昔单抗和曲妥珠单抗和甚至癌症疫苗例如Sipuleucel-T。

[0006] 最近，已开发了新的靶向疗法来对抗癌症。这些靶向疗法与化学疗法不同，因为化学疗法通过杀伤癌细胞和正常细胞二者起作用，但对癌细胞具有更大的效果。靶向疗法通过影响控制癌细胞生长、分裂和扩散的过程和引起癌细胞自然死亡的信号起作用。一种类型的靶向疗法包括生长信号抑制剂，例如曲妥珠单抗、吉非替尼、伊马替尼、西妥昔单抗、达沙替尼和尼洛替尼。另一类型的靶向疗法包括抑制癌症增加周围的脉管系统和血液供应的血管生成抑制剂，例如贝伐单抗。另一类型的靶向疗法包括能够诱导直接的癌细胞死亡的诱导凋亡的药物。

[0007] 尽管所有这些治疗在某种程度上都有效，但它们都具有缺点和限制。除了许多治疗是昂贵的之外，它们通常也太不精确或者癌症能够适应它们并且变得有抗性。

[0008] 因此，非常需要另外的癌症治疗。特别是需要已经对其他形式的治疗变得有抗性的癌症的治疗。

[0009] 发明概述

[0010] 本公开内容涉及在患者中治疗癌症的方法,其包括向患者施用有效量的双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合。

[0011] 附图简述

[0012] 图1是描绘犬的远端桡骨上的癌性肿瘤的X-射线。

[0013] 图2是描绘根据本公开内容的一个优选方面治疗后的图1中所示癌性肿瘤的钙化的X-射线。

具体实施方式

[0014] 通过参考形成本公开内容的一部分的以下详细描述可更容易地理解本主题。应理解,本发明不限于本文中描述和/或示出的特定产品、方法、条件或参数,并且本文使用的术语仅是为了通过实例的方式对特定实施方案进行描述,并非旨在对所要求保护的发明进行限制。

[0015] 除非本文另有定义,否则与本申请结合使用的科学和技术术语应具有本领域普通技术人员通常理解的含义。此外,除非上下文另有要求,否则单数术语应包括复数并且复数术语应包括单数。

[0016] 如上文和本公开内容通篇使用的,除非另有说明,否则以下术语和缩写应理解为具有以下含义。

[0017] 在本公开内容中,除非上下文另有明确说明,否则没有数量词修饰的单数形式包括复数形式,并且对特定数值的提及包括至少该特定值。因此,例如,提及“化合物”是指一个/种或更多个/种这样的化合物和本领域技术人员已知的其等同物等。本文使用的术语“多个/种”意指多于一个/种。当表达值的范围时,另一个实施方案包括从一个特定值和/或到另一个特定值。类似地,当值通过使用在前的“约”表示为近似值时,应理解特定值形成另一个实施方案。所有范围都包括端值并且可组合。

[0018] 如本文所用,术语“组分”、“组合物”、“化合物的组合物”、“化合物”、“药物”、“药理学活性剂”、“活性剂”、“治疗剂”、“疗法”、“治疗”或“药剂”在本文中可互换使用,是指当向对象(人或动物)施用时通过局部和/或全身作用诱导期望的药理学和/或生理学效果的化合物或物质的组合物。

[0019] 如本文所用,术语“治疗”或“疗法”(以及其不同形式)包括预防性(例如预防疾病的)、治愈性或缓解性治疗。如本文所用,术语“治疗”包括减轻或降低病症、疾病或障碍的至少一种不利或消极的效果或症状。这种病症、疾病或障碍可以是癌症。这种病症、疾病或障碍也可以是癌症的症状或副作用。

[0020] 如上文和本公开内容通篇使用的,术语“有效量”或“治疗有效量”是指在剂量和所需的时间段内有效实现关于治疗相关障碍、病症或副作用的期望结果的量。应理解,本发明组分的有效量将因患者而异,不仅因所选择的特定化合物、组分或组合物,施用的途径,以及组分在个体中引发期望的结果的能力而不同;而且因诸如以下的因素而不同:疾病状态或待减轻的病症的严重程度,个体的激素水平、年龄、性别、体重,患者的状态,所治疗的病理病症的严重程度,特定患者随后所进行的同时给药或特殊饮食,以及本领域技术人员将识别的其他因素,合适的剂量由主治医师决定。可调整剂量方案以提供改善的治疗响应。有

效量也是其中治疗有益效果超过组分的任何毒性或有害作用的量。

[0021] “可药用”是指在合理的医学判断范围内,适于与人类和动物的组织接触而没有过度的毒性、刺激性、变态反应或与合理的利益/风险比相称的其他问题并发症的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0022] 在本发明中,公开的化合物(包括描述的促进剂和抑制剂)可以以可药用的盐的形式制备。“可药用的盐”是指公开的化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸或碱盐而被修饰。可药用的盐的实例包括但不限于碱性残基如胺的无机或有机酸盐、酸性残基如羧酸的碱或有机盐等。可药用的盐包括由例如无毒的无机或有机酸形成的母体化合物的常规的无毒盐或季铵盐。例如,这样的常规的无毒盐包括:衍生自无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等的那些;和由有机酸如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、帕莫酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羟乙基磺酸等制备的盐。这些生理学可用的盐通过本领域已知的方法制备,例如通过在含水醇中用过量的酸溶解游离胺碱,或用碱金属碱例如氢氧化物、或用胺中和游离羧酸。

[0023] 取决于试剂、反应条件等,本文描述的化合物可以例如作为其盐酸盐或甲苯磺酸盐使用或制备。同形晶体形式、所有手性和外消旋形式、N-氧化物、水合物、溶剂化物和酸性盐水合物也被考虑在本发明的范围内。

[0024] 本发明的某些酸性或碱性化合物可作为两性离子存在。化合物的所有形式,包括游离酸、游离碱和两性离子,都被考虑在本发明的范围内。包含氨基和羧基二者的化合物通常以其两性离子形式平衡存在是本领域公知的。因此,包含例如氨基和羧基二者的本文描述的任何化合物还包括其对相应的两性离子的提及。

[0025] 术语“立体异构体”是指具有相同的化学组成但是关于原子或基团的空间的排列不同的化合物。

[0026] 术语“施用”意指直接施用本发明的化合物或组合物,或者施用将在体内形成等量的活性化合物或物质的前药、衍生物或类似物。

[0027] 术语“对象”、“个体”和“患者”在本文中可互换使用,并且是指用根据本发明的药物组合物向其提供治疗(包括预防性治疗)的动物,例如人。本文使用的术语“对象”是指人和非人动物。术语“非人动物”和“非人哺乳动物”在本文中可互换使用,并且包括所有脊椎动物,例如哺乳动物,例如非人灵长类动物(特别是高等灵长类动物)、绵羊、狗、啮齿动物(例如小鼠或大鼠)、豚鼠、山羊、猪、猫、兔、牛、马和非哺乳动物,例如爬行动物、两栖动物、鸡和火鸡。

[0028] 本文使用的术语“抑制剂”包括抑制蛋白质、多肽或酶的表达或活性的化合物,并且不一定意指完全抑制表达和/或活性。相反地,抑制包括在足以产生期望的效果的程度和时间内抑制蛋白质、多肽或酶的表达和/或活性。

[0029] 本文使用的术语“促进剂”包括促进蛋白质、多肽或酶的表达或活性的化合物,并且不一定意指完全促进表达和/或活性。相反地,促进包括在足以产生期望的效果的程度和时间内促进蛋白质、多肽或酶的表达和/或活性。

[0030] 术语“钙化(calcify)”和“钙化(calcification)”是指钙盐在组织中,特别是在癌性肿瘤组织中的积累。这些钙盐包括例如磷酸钙、碳酸钙、草酸钙、焦磷酸钙、羟基磷灰石、

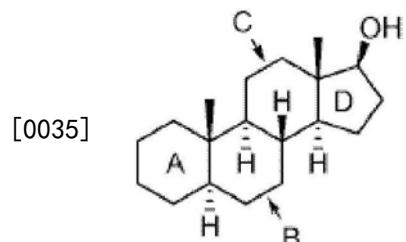
及其组合。钙化可以使用本领域已知的成像方法检测,例如超声、X-射线(包括计算机断层扫描(computed tomography,CT))或磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)。

[0031] 术语“雄激素受体阳性”癌症是指包含与雄激素结合的癌细胞的癌症。具体的癌症是否是雄激素受体阳性可以使用本领域已知的方法确定,例如使用用针对雄激素受体的抗体进行的免疫组织化学测定。

[0032] 本公开内容涉及在患者中治疗癌症的方法,其包括向患者施用有效量的药剂,其导致患者的血液中双氢睾酮(“DHT”或 5α -双氢睾酮或 5α -雄甾烷- 17β -醇-3-酮)的量增加。例如,本公开内容的示例性方面包括向患者施用有效量的DHT、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合。根据本公开内容,双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合的施用通过减缓或停止癌症的进展、通过引发癌症的消退、或通过开始癌症的缓解来产生患者的癌症的治疗。

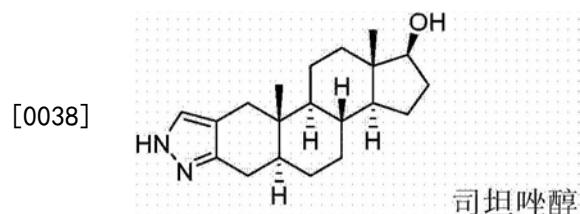
[0033] 在一些方面,本公开内容的方法包括向患者施用有效量的DHT。

[0034] 在另一些方面,本公开内容的方法包括向患者施用有效量的双氢睾酮衍生物。双氢睾酮衍生物是本领域已知的,并且包括例如包含以下A-B-C-D核心结构的甾体化合物:



[0036] 其中A-B-C-D核心结构在任何位置被例如以下的取代基部分取代: C_{1-6} 直链或支链烷基部分, C_{6-10} 芳基部分,或包含选自氮、氧和硫的1或2个杂原子的5-或6-元杂芳基部分。

[0037] 双氢睾酮衍生物包括,例如美睾酮(mesterolone)和屈他雄酮(drostanolone)。一个特别优选的双氢睾酮衍生物是司坦唑醇(stanozolol)。



[0039] 在另一些方面,本公开内容的方法包括向患者施用有效量的双氢睾酮促进剂。双氢睾酮促进剂是本领域已知的,并且包括例如增加患者的血液中DHT的量的化合物。检测血液中DHT的方法是本领域已知的。

[0040] 描述的方法和组合物可以用于治疗癌症。例如,根据本文描述的方法治疗的癌症包括,例如,非小细胞肺癌、卵巢癌、乳腺癌、宫颈癌、胰腺癌、前列腺癌、胃癌、结肠癌、脑癌、肝癌、睾丸癌、白血病和淋巴瘤。描述的方法在治疗乳腺癌中特别有效。

[0041] 在一些优选的方面,癌症是雄激素受体阳性癌症。

[0042] 尽管不希望受任何特定理论的束缚,但是推测向对象施用有效量的双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合引起对象的癌性肿瘤的钙化。描述的方法在引发为雄激素阳性癌症的癌症钙化中特别有效。在一些优选的方法中,有效量的双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合将在癌症的至少一部分中产生钙化。在癌症充分钙

化之后,例如,在肿瘤的至少约20%钙化之后,可以使用本领域已知的方法手术切除钙化的组织。在一些方面,可以在肿瘤的至少约25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或至少约100%已经钙化后手术切除钙化的组织。

[0043] 根据本公开内容,可以向患者经口、皮下、静脉内、经皮、经阴道、经直肠、或以其任意组合施用双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合。在一些方面,经口施用双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合。在另一些方面,皮下施用双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合。在另一些方面,静脉内施用双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合。在另一些方面,经皮施用双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合。在另一些方面,经阴道施用双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合。在另一些方面,经直肠施用双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合。在一些方面,经皮施用双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合。在另一些方面,经口施用双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合。

[0044] 在本公开内容的一些方面,所述方法还包括和有效量的双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合一起,施用有效量的酪氨酸羟化酶抑制剂。酪氨酸羟化酶抑制剂可以与双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合同时或至少同时施用。在另一些方面,酪氨酸羟化酶抑制剂与双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合分开施用。

[0045] 酪氨酸羟化酶抑制剂可以是酪氨酸衍生物。酪氨酸衍生物可以是以下的一种或更多种:(2R)-2-氨基-3-(2-氯-4-羟基苯基)丙酸甲酯、D-酪氨酸乙酯盐酸盐、(2R)-2-氨基-3-(2,6-二氯-3,4-二甲氧基苯基)丙酸甲酯、H-D-Tyr (TBU)-烯丙基酯HC1、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4,5-二甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2-氯-3-羟基-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(4-[2-氯-6-氟苯基]甲氧基)苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2-氯-3,4-二甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-5-氟-4-羟基苯基)丙酸甲酯、2-(乙酰氨基)-2-(4-[2-氯-6-氟苯基]氧基)苄基丙二酸二乙酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-羟基-5-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2,6-二氯-3-羟基-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-羟基苯基)丙酸甲酯、H-DL-tyr-OMe HC1、H-3,5-二碘-tyr-OMe HC1、H-D-3,5-二碘-tyr-OME HC1、H-D-tyr-OMe HC1、D-酪氨酸甲酯盐酸盐、D-酪氨酸-ome HC1、甲基D-酪氨酸酯盐酸盐、H-D-tyr-OMe • HC1、D-酪氨酸甲酯HC1、H-D-Tyr-OMe-HC1、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)甲酯盐酸盐、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯盐酸盐、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯盐酸盐、3-氯-L-酪氨酸、3-硝基-L-酪氨酸、3-硝基-L-酪氨酸乙酯盐酸盐、DL-m-酪氨酸、DL-o-酪氨酸、Boc-Tyr (3,5-I2)-OSu、Fmoc-tyr (3-NO₂)-OH和α-甲基-DL-酪氨酸。一个特别优选的酪氨酸羟化酶抑制剂是α-甲基-DL-酪氨酸。

[0046] 根据本公开内容,可以向患者经口、皮下、静脉内、经皮、经阴道、经直肠、或以其任意组合施用酪氨酸羟化酶抑制剂。在一些方面,经口施用酪氨酸羟化酶抑制剂。在另一些方面,皮下施用酪氨酸羟化酶抑制剂。在另一些方面,静脉内施用酪氨酸羟化酶抑制剂。在另一些方面,经皮施用酪氨酸羟化酶抑制剂。在另一些方面,经阴道施用酪氨酸羟化酶抑制

剂。在另一方面,经直肠施用酪氨酸羟化酶抑制剂。

[0047] 本领域技术人员将能够确定酪氨酸羟化酶抑制剂的治疗有效量。例如,设想每天经口施用约10至2000mg、优选150至300mg的酪氨酸羟化酶抑制剂(例如 α -甲基-DL-酪氨酸)。在一些方面,每天施用约10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975或约1000mg的酪氨酸羟化酶抑制剂(例如 α -甲基-DL-酪氨酸)。酪氨酸羟化酶抑制剂(例如 α -甲基-DL-酪氨酸)的每日剂量可以作为单次剂量施用或以全天基本上相等的剂量施用。例如,可以每天一次、每天两次、每天三次或每天四次向患者施用酪氨酸羟化酶抑制剂。

[0048] 在本公开内容的一些方面,治疗有效量的双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂或其组合(和任选的酪氨酸羟化酶抑制剂)与治疗有效量的黑色素、黑色素促进剂、或其组合组合施用。因此,可以使用黑色素,可以使用一种或更多种黑色素促进剂,并且可以使用黑色素和一种或更多种黑色素促进剂二者(在分开的剂型中或在相同的剂型中)。根据本公开内容的黑色素促进剂是提高黑色素的产生和/或活性的化学化合物。黑色素促进剂是本领域已知的,并且包括例如甲氧沙林和美拉诺坦II。

[0049] 黑色素、黑色素促进剂、或其组合可以与双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合(和任选的酪氨酸羟化酶抑制剂)同时或至少同时施用。在另一方面,黑色素、黑色素促进剂、或其组合与双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合(和任选的酪氨酸羟化酶抑制剂)分开施用。

[0050] 根据本公开内容,可以向患者经口、皮下、静脉内、经皮、经阴道、经直肠、或以其任意组合施用黑色素和/或黑色素促进剂。在一些方面,经口施用黑色素和/或黑色素促进剂。在另一方面,皮下施用黑色素和/或黑色素促进剂。在另一方面,静脉内施用黑色素和/或黑色素促进剂。在另一方面,经皮施用黑色素和/或黑色素促进剂。在另一方面,经阴道施用黑色素和/或黑色素促进剂。

[0051] 本领域技术人员将能够确定黑色素和/或黑色素促进剂的治疗有效量。例如,设想每天经口施用约10至150mcg的黑色素,例如约10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140或约150mcg的黑色素。设想每天施用1至100mg,例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或约100mg的黑色素促进剂(例如甲氧沙林和美拉诺坦)。黑色素和/或黑色素促进剂的每日剂量可以作为单次剂量施用或以全天基本上相等的剂量施用。例如,可以每天一次、每天两次、每天三次或每天四次向患者施用黑色素和/或黑色素促进剂。

[0052] 在本公开内容的一些方面,治疗有效量的双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合(和任选的酪氨酸羟化酶抑制剂、黑色素和/或黑色素促进剂)与治疗有效量的p450 3A4促进剂组合施用。“细胞色素p450 3A4”(其可以缩写为“p450 3A4”)是酶的细胞色素p450超家族的成员,并且是参与体内外源物代谢的混合功能氧化酶。p450 3A4促进剂是本领域已知的,并且包括例如5,5-二苯基乙内酰脲、丙戊酸和卡马西平。

[0053] 根据本公开内容,可以向患者经口、皮下、静脉内、经皮、经阴道、经直肠、或以其任意组合施用p450 3A4促进剂。在一些方面,经口施用p450 3A4促进剂。在另一方面,皮下施用p450 3A4促进剂。在另一方面,静脉内施用p450 3A4促进剂。在另一方面,经皮施

用p450 3A4促进剂。在另一方面,经阴道施用p450 3A4促进剂。在另一方面,经直肠施用p450 3A4促进剂。

[0054] 本领域技术人员将能够确定p450 3A4促进剂的治疗有效量。例如,设想每天施用约1至100mg的p450 3A4促进剂(例如5,5-二苯基乙内酰脲、丙戊酸或卡马西平),例如约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或约100mg的p450 3A4促进剂(例如5,5-二苯基乙内酰脲、丙戊酸或卡马西平)。p450 3A4促进剂的每日剂量可以作为单次剂量施用或以基本上相等的剂量全天施用。例如,可以每天一次、每天两次、每天三次或每天四次向患者施用至p450 3A4促进剂。

[0055] p450 3A4促进剂可以与双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合(和任选的酪氨酸羟化酶抑制剂、黑色素和/或黑色素促进剂)同时或至少同时施用。在另一方面,p450 3A4促进剂与双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合(和任选的酪氨酸羟化酶抑制剂、黑色素和/或黑色素促进剂)分开施用。

[0056] 在本公开内容的一些方面,治疗有效量的双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合(和任选的酪氨酸羟化酶抑制剂、黑色素、黑色素促进剂和/或p450 3A4促进剂)与治疗有效量的生长激素抑制剂组合施用。生长激素(例如胰腺生长激素)诱导细胞复制。生长激素抑制剂是本领域已知的,并且包括例如奥曲肽、促生长素抑制素和司格列肽(seglitide)。

[0057] 根据本公开内容,可以向患者经口、皮下、静脉内、经皮、经阴道、经直肠、或以其任意组合施用生长激素抑制剂。在一些方面,经口施用生长激素抑制剂。在另一方面,皮下施用生长激素抑制剂。在另一方面,静脉内施用生长激素抑制剂。在另一方面,经皮施用生长激素抑制剂。在另一方面,经阴道施用生长激素抑制剂。在另一方面,经直肠施用生长激素抑制剂。

[0058] 本领域技术人员将能够确定生长激素抑制剂的治疗有效量。例如,设想每天经口、皮下或静脉内施用约1mcg至100mg的生长激素抑制剂。生长激素抑制剂的每日剂量可以作为单次剂量施用或以基本上相等的剂量全天施用。例如,可以每天一次、每天两次、每天三次或每天四次向患者施用生长激素抑制剂。

[0059] 在本公开内容的一些方面,治疗有效量的双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合(和任选的酪氨酸羟化酶抑制剂、黑色素、黑色素促进剂、p450 3A4促进剂和/或生长激素抑制剂)与治疗有效量的D-亮氨酸组合施用。认为D-亮氨酸产生模拟亮氨酸不足的生理环境。

[0060] 根据本公开内容,可以向患者经口、皮下、静脉内、经皮、经阴道、经直肠、或以其任意组合施用D-亮氨酸。在一些方面,经口施用D-亮氨酸。在另一方面,皮下施用生长激素抑制剂。在另一方面,静脉内施用D-亮氨酸。在另一方面,经皮施用D-亮氨酸。在另一方面,经阴道施用D-亮氨酸。在另一方面,经直肠施用D-亮氨酸。

[0061] 本领域技术人员将能够确定D-亮氨酸的治疗有效量。例如,设想每天经口施用约1至2000mg的D-亮氨酸。D-亮氨酸的每日剂量可以作为单次剂量施用或以基本上相等的剂量全天施用。例如,可以每天一次、每天两次、每天三次或每天四次向患者施用D-亮氨酸。

[0062] 在本公开内容的一些优选方面,在施用双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合(和任选的酪氨酸羟化酶抑制剂、黑色素、黑色素促进剂、p450 3A4促进剂、生

长激素抑制剂和/或D-亮氨酸)之前评估患者的癌症以确定癌症的阶段。在另一些优选的方面,在施用双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合(和任选的酪氨酸羟化酶抑制剂、黑色素、黑色素促进剂、p450 3A4促进剂、生长激素抑制剂和/或D-亮氨酸)之后评估患者的癌症以确定癌症的进展或消退。

[0063] 本文还提供了用于所描述的方法的药盒(kit)。本公开内容的药盒包含双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合(例如,N-[(2S,3R)-3-氨基-2-羟基-4-苯基丁酰基]-L-亮氨酸或雷帕霉素),以及其包装。药盒可以任选地包含酪氨酸羟化酶抑制剂(例如 α -甲基-DL-酪氨酸)、黑色素和/或黑色素促进剂(例如黑色素、甲氧沙林和/或美拉诺坦II)、p4503A4促进剂(例如5,5-二苯基乙内酰脲、丙戊酸或卡马西平)、亮氨酸氨肽酶抑制剂(例如雷帕霉素和/或N-[(2S,3R)-3-氨基-2-羟基-4-苯基丁酰基]-L-亮氨酸)、生长激素抑制剂(例如胰腺生长激素抑制剂、促生长素抑制素或奥曲肽)和/或D-亮氨酸,以及其包装。药盒可以包含一个或更多个独立的容器、分隔物或隔室以及任选的信息材料,例如施用的说明书。例如,每种抑制剂或促进剂(或其不同的组合)可以包含在瓶、小瓶或注射器中,并且信息材料可以包含在塑料套或包中或在标签中提供。在一些实施方案中,药盒包含多个(例如一包)单独的容器,每个容器包含一种或更多种单位剂量型的本文描述的化合物。例如,药盒可以包含多个注射器、安瓿、箔包或泡罩包装,每个包含单个的单位剂量的本文描述的化合物或其任何不同的组合。药盒的容器可以是气密、防水(例如,水分或蒸发的改变不可渗透)和/或不透光的。药盒任选地包含适于施用组合物的装置,例如注射器、吸入器、移液管、钳子、测量匙、滴管(例如滴眼器)、药签(例如棉签或木签)、或任何这样的递送装置。

[0064] 还提供了与所描述的方法一起使用的药物组合物。该药物组合物包含与一种或更多种可药用赋形剂组合的所描述活性剂的任意组合。可药用赋形剂是本领域已知的。参见,例如Remington的第17版Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Company (1985)。

[0065] 本公开内容的药物组合物可以包含与以下组合的双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合:酪氨酸羟化酶抑制剂;黑色素、黑色素促进剂、或其组合;p450 3A4促进剂、或其组合。另一些药物组合物还可包含生长激素抑制剂,例如胰腺生长激素抑制剂、奥曲肽或促生长素抑制素。另外的药物组合物还可包含D-亮氨酸。

[0066] 在一些方面,药物组合物可以包含以下的组合:双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合,以及酪氨酸羟化酶抑制剂,例如 α -甲基-DL-酪氨酸。

[0067] 在一些方面,药物组合物可以包含以下的组合:双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合,以及黑色素、黑色素促进剂、或其组合。例如,药物组合物可以包含以下的组合:双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合,亮氨酸氨肽酶抑制剂,以及黑色素、甲氧沙林、美拉诺坦II、或其组合。

[0068] 在一些方面,药物组合物可以包含以下的组合:双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合,以及p450 3A4促进剂。例如,药物组合物可以包含以下的组合:双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合,以及5,5-二苯基乙内酰脲、丙戊酸或卡马西平。

[0069] 在一些方面,药物组合物可以包含以下的组合:双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合,以及生长激素抑制剂,例如胰腺生长激素、奥曲肽或促生长素抑制素。

[0070] 在一些方面,药物组合物可以包含以下的组合:双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合,以及亮氨酸。

[0071] 如本文描述的,本公开内容的某些优选的方法包括经皮施用任何描述的活性剂。例如,在一些方面,经皮施用双氢睾酮、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合,任选地与本文描述的任何其他活性剂一起。活性剂可以在相同的经皮制剂中经皮施用。或者,活性剂可以在单独的经皮制剂中施用。经皮制剂是本领域已知的。一些优选的制剂包括在例如2015年12月23日提交的国际申请No.PCT/US2015/000302中描述的那些,其通过引用整体并入本文。例如,用于任何所描述的方法的合适经皮制剂可以包含与任何所描述的活性剂组合的单十二烷基九乙二醇醚、1-甲基-2-吡咯烷酮、乙醇和油酸。用于任何所描述的方法的另一些合适的经皮制剂可以包含与任何所描述的活性剂组合的单十二烷基九乙二醇醚、1-甲基-2-吡咯烷酮、乙醇和亚油酸。

[0072] 提供以下实施例以补充前面的公开内容并且提供对本文描述的主题的更好的理解。这些实施例不应被视为限制所描述的主题。应理解,本文描述的实施例和实施方案仅用于说明的目的,根据其的多种修改或变化对于本领域技术人员而言将是明显的并且包括在本发明的真实范围内且可以不脱离本发明的真实范围进行。

[0073] 实施例

[0074] 实施例1-治疗癌症的方法

[0075] 对患者进行癌症如非小细胞肺癌、卵巢癌、乳腺癌、宫颈癌、胰腺癌、前列腺癌、胃癌、结肠癌、脑癌、肝癌、睾丸癌、白血病和淋巴瘤的筛查。以足以实现治疗效果的量和时间向每一位患者施用DHT、双氢睾酮衍生物、双氢睾酮促进剂、或其组合。优选地,向患者施用双氢睾酮衍生物司坦唑醇。该方法可以任选地包括施用有效量的酪氨酸羟化酶抑制剂(例如 α -甲基-DL-酪氨酸);有效量的黑色素、黑色素促进剂、或其组合(例如黑色素、甲氧沙林或美拉诺坦II);有效量的p450 3A4促进剂(例如5,5-二苯基乙内酰脲、丙戊酸或卡马西平);有效量的生长激素抑制剂(例如胰腺生长激素抑制剂、奥曲肽、促生长素抑制素);有效量的D-亮氨酸;及其任意组合。

[0076] 实施例2-治疗癌症的力法

[0077] 向患有远端桡骨的癌性肿瘤的犬(参见图1)施用司坦唑醇。在施用司坦唑醇之后,癌性肿瘤钙化(参见图2)。

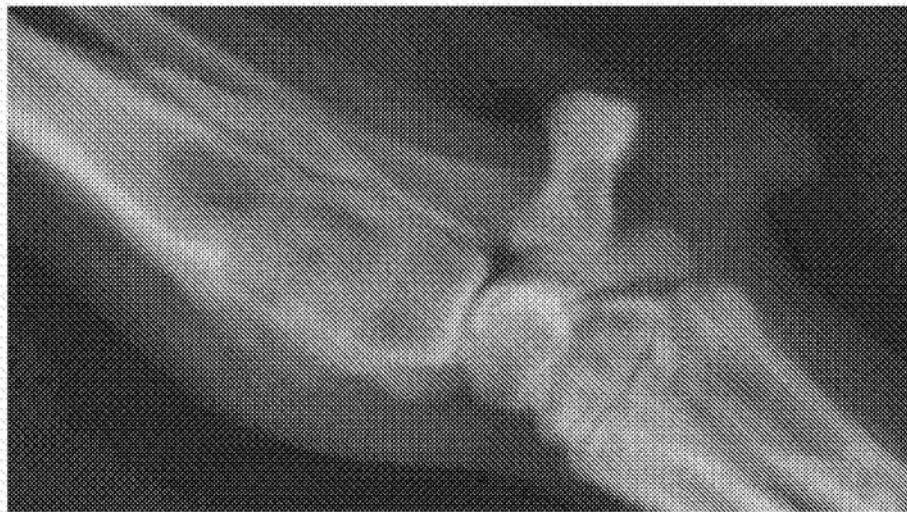


图1

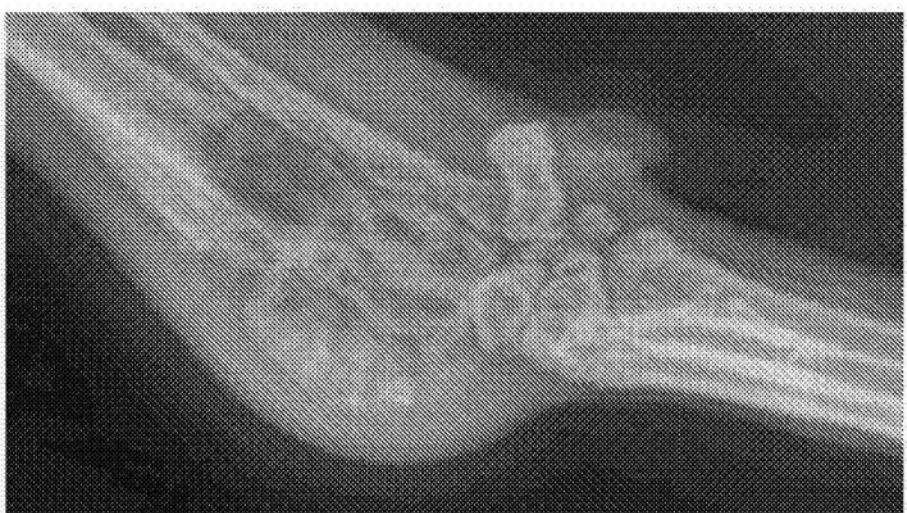


图2