(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 110520121 B
(45)授权公告日 2023.07.04

(21)申请号 201880023127.1
(22)申请日 2018.03.30
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110520121 A
(43)申请公布日 2019.11.29
(30)优先权数据
62/480,226 2017.03.31 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.09.29
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/025547 2018.03.30
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/183947 EN 2018.10.04
(73)专利权人 科赛普特治疗学股份有限公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 H·亨特
(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100
专利代理师 张静 陈文青
(51)Int.Cl.
A61K 31/337(2006.01)
A61K 31/513(2006.01)
A61K 31/7068(2006.01)
A61K 31/4745(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
(56)对比文件
CN 101119970 A,2008.02.06
US 2012142913 A1,2012.06.07
审查员 王晶晶

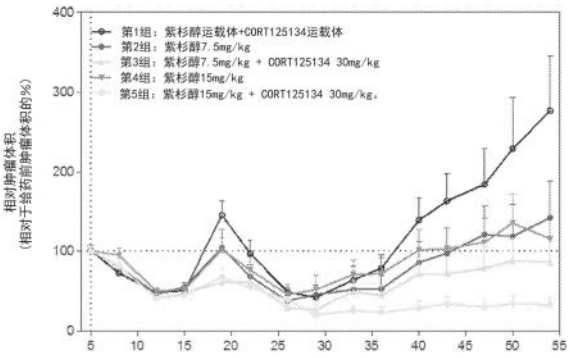
权利要求书1页 说明书28页 附图2页

(54)发明名称

糖皮质激素受体调节剂治疗宫颈癌

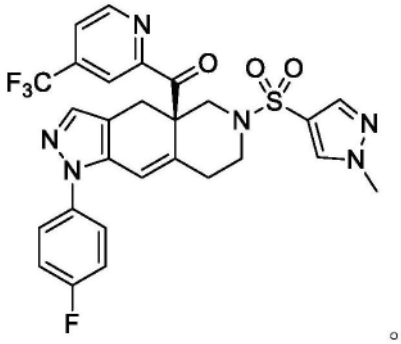
(57)摘要

公开了治疗患有癌性肿瘤的对象的方法。该方法包括给予对象有效量的非类固醇选择性糖皮质激素受体调节剂(SGRM)和有效量的化学治疗剂。肿瘤可能是宫颈癌。SGRM可以是稠合的氮杂萘烷。在实施方案中,SGRM可以是杂芳基酮稠合的氮杂萘烷或八氢稠合的氮杂萘烷。



CN 110520121 B

1.化学治疗剂和有效量的非类固醇选择性糖皮质激素受体调节剂(SGRM)在制备用于治疗癌性肿瘤的药物中的应用,所述应用包括给予对象所述药物以降低癌性肿瘤的肿瘤负荷,其中,所述癌性肿瘤是宫颈癌,其中,所述化学治疗剂是紫杉烷,所述糖皮质激素受体调节剂骨架是杂芳基酮稠合的氮杂萘烷,其中,所述杂芳基酮稠合的氮杂萘烷是:



2.如权利要求1所述的应用,其中,所述紫杉烷是白蛋白结合型紫杉醇。

糖皮质激素受体调节剂治疗宫颈癌

背景技术

[0001] 癌症是美国的主要死因。例如，宫颈癌通常预后不良，即使早期诊断也是如此，并且可能不会出现体征和症状，直至癌症到了非常晚期并且完全的手术切除变得不可能。

[0002] 宫颈癌等癌症的常规治疗选择包括手术，放射治疗和化疗。并非所有癌症，也不是所有宫颈癌，在诊断出来时都是可切除的。处于晚期的诸如宫颈癌肿瘤的肿瘤通常需要放射疗法或化学疗法治疗。

[0003] 放疗要求受影响的组织的最大化暴露，同时不伤害正常的周围组织。将包含放射源的针包埋在肿瘤中的间质疗法已经成为一种有价值的新方法。在这种方式中，可在不伤害周围正常结构的同时，局部地递送大剂量的辐射。手术期间将射束直接置于肿瘤上、同时正常结构被从射束安全地移开的术中放疗是另一种特定化的辐射技术。又一次，其实现了肿瘤的有效的辐照，同时限制了周围结构的暴露。尽管基于辐照的局部控制的方法有显而易见的优势，但患者生存率仍然非常低。

[0004] 化疗依赖于对DNA的普遍损伤和对染色体结构的去稳化，其最终导致癌细胞毁灭。然而，这些治疗的非选择性性质通常导致严重且令人虚弱的副作用。全身性使用这些药物可能会导致对于正常健康器官与组织的损伤，并且影响患者的长期健康。

[0005] 通常而言，癌细胞中糖皮质激素受体(“GR”)介导的信号通路的影响存在争议。一方面，认为激活GR信号传导途径有利地诱导恶性淋巴癌中的细胞凋亡。参见Schlossmacher,J.Endocrino.(2011)211,17-25。另一方面，已报道，阻断GR信号转导途径的试剂能够加强杀伤乳腺癌细胞的化疗。参见美国专利9,149,485。米非司酮是一种阻断GR信号传导途径和其他类固醇信号传导途径(包括孕酮-受体信号传导途径)的类固醇非选择性试剂，已被建议用于治疗宫颈癌(美国专利公开号2004/0102422)。然而，据信GR信号传导在一些其他癌症中具有相反的作用。例如，关于胰腺癌的普遍观点是糖皮质激素(例如地塞米松)可以减轻化学治疗剂的副作用，并且应该与化学治疗剂共同给药以治疗胰腺癌。Zhang等人，BMC Cancer，2006年3月15日6:61。此外，据报道，地塞米松是一种糖皮质激素受体激动剂，可抑制胰腺癌细胞的生长。参见Norman等，J.Surg.Res.1994年7月;57(1):33-8。因此，文献中的报道常常是矛盾的，并且仍然不清楚糖皮质激素信号传导是否会对癌症产生影响，以及这种影响是否可能是积极的或消极的影响。

[0006] 因此，鉴于许多癌症患者缺乏良好的治疗选择，需要针对癌性肿瘤(包括宫颈癌)的改进的治疗。

发明内容

[0007] 本文公开了治疗患有癌性肿瘤的对象的新方法，所述癌性肿瘤例如宫颈癌肿瘤或其他癌性肿瘤(例如，乳腺癌，卵巢癌，前列腺癌)。本申请提供新颖且令人惊讶的组合疗法，其使用抑制GR信号传导的非类固醇化合物以治疗患有癌症的患者(包括患有宫颈癌和其他癌症的患者)。该方法包括向对象给予有效量的化学治疗剂以及有效量的非类固醇选择性糖皮质激素受体添加剂(SGRM)以减少对象中癌性肿瘤的肿瘤负荷。在某些情况下，癌性肿

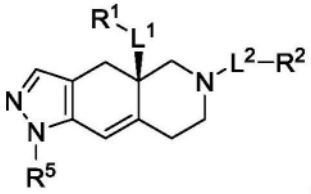
瘤是宫颈癌肿瘤。

[0008] 在一些情形中，所述化学治疗剂选自抗微管剂、烷化剂、拓扑异构酶抑制剂、内质网应激诱导剂、抗代谢物、有丝分裂抑制剂和它们的组合。在一些情形中，所述化学治疗剂是紫杉烷。在一些情形中，所述化学治疗剂选自白蛋白结合型紫杉醇(nab-paclitaxel)、5-氟尿嘧啶(5-FU)、吉西他滨、顺铂和卡培他滨。

[0009] 某些情形中，口服给予糖皮质激素受体调节剂。在一些情形中，所述糖皮质激素受体调节剂通过透皮施用、雾化悬浮液、或气溶胶喷雾被给予。

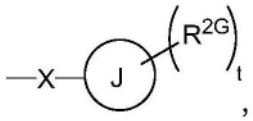
[0010] 在一些情形中，所述有效量的SGRM是1到100mg/kg/天的日剂量，其中SGRM与至少一种化学治疗剂一起给予。在一些实施方式中，SGRM的日剂量为1、2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、30、40、50 60、70、80、90或100mg/kg/天。在一些情形中，糖皮质激素受体调节剂至少给予1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75或80周。

[0011] 在一些情形中，所述糖皮质激素受体调节剂的主链是稠合氮杂萘烷。某些情形中，所述稠合氮杂萘烷是具有如下结构的化合物，或其盐及异构体：

[0012] 

，

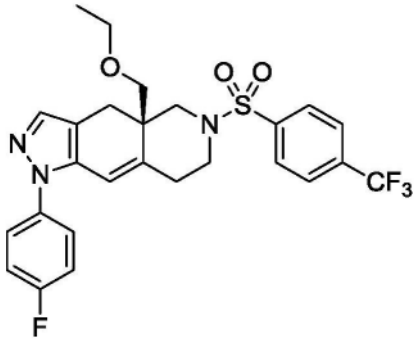
[0013] 其中L^1和L^2独立地选自键和未取代的亚烷基；R^1选自：未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的杂环烷基、$-OR^{1A}$、$NR^{1C}R^{1D}$、$-C(O)NR^{1C}R^{1D}$和$-C(O)OR^{1A}$，其中R^{1A}独立地选自：氢、未取代的烷基和未取代的杂烷基，R^{1C}和R^{1D}独立地选自：未取代的烷基和未取代的杂烷基，其中R^{1C}和R^{1D}任选地与它们所连接的氮连接形成未取代的环，其中所述环任选地包括另外的环氮；R^2具有如下通式：

[0014] 

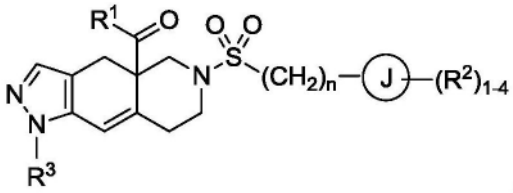
，

[0015] 其中，R^{2G}选自：氢、卤素、未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烃基、未取代的杂环烷基、-CN和$-CF_3$；J是苯基；t是0到5的整数；X是$-S(O_2)-$；R^5是任选地被1至5个R^{5A}基团取代的苯基，其中R^{5A}选自：氢、卤素、$-OR^{5A1}$、$S(O_2)NR^{5A2}R^{5A3}$、-CN和未取代的烷基，其中R^{5A1}选自：氢和未取代的烷基，并且R^{5A2}和R^{5A3}各自独立地选自：氢和未取代的烷基。

[0016] 在一些情形中，所述稠合氮杂萘烷是

[0017] 

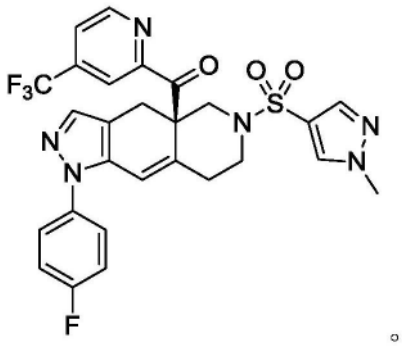
[0018] 某些情形中，所述糖皮质激素受体调节剂骨架是杂芳基酮稠合氮杂萘烷或八氢稠合氮杂萘烷。某些情形中，所述杂芳基酮稠合氮杂萘烷具有如下通式，或其盐及异构体：

[0019] 

，

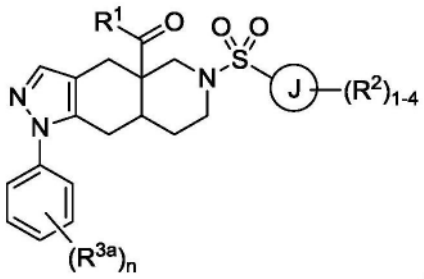
[0020] 其中，R^1是具有5至6个环原子和1至4个杂原子的杂芳基环，任选被1至4个各独立地选自R^{1a}的基团取代，所述杂原子各独立地选自：N、O和S；各R^{1a}独立地选自：氢，C_{1-6}烷基，卤素，C_{1-6}卤代烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-6}卤代烷氧基，CN，N-氧化物，C_{3-8}环烃基，C_{3-8}杂环烷基；环J选自：环烃基环、杂环烷基环、芳基环和杂芳基环，其中杂环烷基环和杂芳基环具有5至6个环原子和1至4个杂原子，所述杂原子各独立地选自：N、O和S；各R^2独立地选自：氢、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}烷基-C_{1-6}烷氧基、CN、OH、$NR^{2a}R^{2b}$、$C(O)R^{2a}$、$C(O)OR^{2a}$、$C(O)NR^{2a}R^{2b}$、SR^{2a}、$S(O)R^{2a}$、$S(O)_2R^{2a}$、C_{3-8}环烃基和C_{3-8}杂环烷基，其中所述杂环烷基可任选被1至4个R^{2c}基团取代；或者，与同一碳相连的两个R^2基团组合形成氧代基(=O)；或者，两个R^2基团组合形成具有5至6个环原子和1至3个杂原子的杂环烷基环，所述杂原子各自独立地选自：N、O和S，其中所述杂环烃基环可任选被1至3个R^{2d}基团取代；R^{2a}和R^{2b}各自独立地选自：氢和C_{1-6}烷基；各R^{2c}各自独立地选自：氢、卤素、羟基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、CN和$NR^{2a}R^{2b}$；各R^{2d}各自独立地选自：氢和C_{1-6}烷基，或者，与同一个环原子相连的两个R^{2d}基团形成(=O)；R3选自：苯基和吡啶基，各自任选被1至4个R^{3a}基团取代；各R^{3a}独立地选自：氢、卤素和C_{1-6}卤代烷基；下标n是0至3的整数。

[0021] 在某些情形中，杂芳基-酮稠合氮杂萘烷是

[0022] 

。

[0023] 某些情形中，所述八氢稠合氮杂萘烷具有如下结构式，或其盐及异构体：

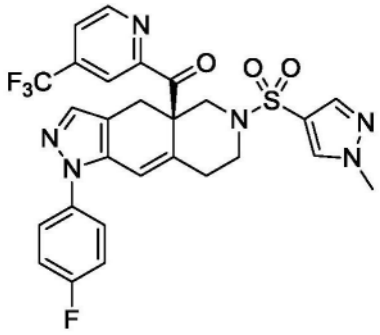
[0024] 

，

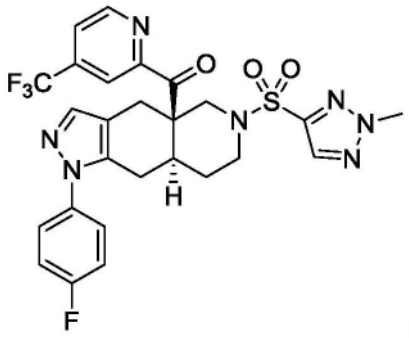
[0025] 其中，R^1是具有5至6个环原子和1至4个杂原子的杂芳基环，任选地被1至4个各自独立地选自R^{1a}的基团取代，所述杂原子各自独立地选自：N、O和S；各R^{1a}独立地选自：氢、C_{1-6}

烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、N-氧化物和C_{3-8}环烃基；环J选自：芳基环和杂芳基环，各自具有5至6个环原子和1至4个杂原子，所述杂原子各自独立地选自：N、O和S；各R^2独立地选自：氢、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}烷基-C_{1-6}烷氧基、CN、OH、$NR^{2a}R^{2b}$、$C(O)R^{2a}$、$C(O)OR^{2a}$、$C(O)NR^{2a}R^{2b}$、SR^{2a}、$S(O)R^{2a}$、$S(O)_2R^{2a}$、C_{3-8}环烃基和具有1至3个杂原子的C_{3-8}杂环烷基，所述杂原子各自独立的选自：N、O和S；或者，相邻环原子上的两个R^2基团组合形成具有5至6个环原子和1至3个杂原子的杂环烃基环，所述杂原子各自独立地选自：N、O和S，其中所述杂环烷基环任选地被1至3个R^{2c}基团取代；R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}各自独立地选自：氢和C_{1-6}烷基；各R^{3a}独立地是卤素；下标n是0至3的整数。

[0026] 在一些情形中，SGRM是CORT 125134，即，(R)-(1-(4-氟苯基)-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8-六氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮，其具有如下结构：

[0027] 

[0028] 在一些情形中，SGRM是CORT125281，即，((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮，其具有如下结构：

[0029] 

附图说明

[0030] 图1显示了用1)静脉内(i.v.)运载体；2)i.v.紫杉醇7.5mg/kg；3)CORT 125134(30mg/kg)和紫杉醇(7.5mg/kg)；4)i.v.紫杉醇15mg/kg；5)CORT125134(30mg/kg)和紫杉醇(15mg/kg)处理的五组小鼠的肿瘤生长数据。

[0031] 图2显示在三阴性乳腺癌(TNBC)小鼠异种移植模型中CORT125134与紫杉醇组合的效果。每组10只小鼠，每天口服给予CORT125134，每4天静脉注射紫杉醇。数据代表平均值±SEM。

[0032] 图3显示了在卵巢癌小鼠异种移植模型中CORT125134与吉西他滨/卡铂组合的效果。每组10只小鼠，在第43、44、50和51天腹膜内(i.p.)给予CORT 125134，并在第44和51天

腹膜内给予吉西他滨/卡铂。数据代表平均值。

[0033] 图4显示了在前列腺癌(CRPC)小鼠异种移植模型中CORT125134与阉割组合的效果。每组10只小鼠,每天口服给予CORT125134,持续21天。数据代表平均值±SEM。

具体实施方式

[0034] A.引言

[0035] 本文公开的该方法可用于通过给予有效量的SGRM和有效量的化疗来治疗患有癌性肿瘤的患者,以减少癌性肿瘤负荷。在实施方案中,癌症是宫颈癌。申请人已经发现,将SGRM与化学治疗剂组合的治疗比单独使用治疗剂的治疗更有效。

[0036] B.定义

[0037] 如本文所用,术语“肿瘤”和术语“癌”可互换使用且均指导致过度细胞分裂的组织的异常生长。侵入周围组织和/或可以转移的肿瘤被称为“恶性”。不转移的肿瘤被称为“良性”。

[0038] 本文所用的术语“对象”或“患者”是指人或非人生物体。因此,本文所述的方法和组合物适用于人和脊椎动物疾病。在某些实施方式中,对象是“患者”,即,接受针对疾病或病症的医疗护理的活人。这包括不具有确定疾病、被调查病理学迹象的人。优选具有已诊断的被本发明的组合物和方法靶向的宫颈癌的对象。在一些情形中,对象可同时患有一种或多种类型的癌症,其中至少一种是被本发明的组合物和方法靶向的宫颈癌。

[0039] 如本文所用,术语“癌性肿瘤”是指任何实体或半实体恶性肿瘤生长。

[0040] 如本文所用,术语“宫颈癌”是指患者的子宫颈中的任何肿瘤,或源自患者的子宫颈的任何肿瘤。

[0041] 本文中所用术语“肿瘤负荷”或“肿瘤负担”一般指任何给定时间处的对象身体中的癌细胞数量、肿瘤尺寸、或癌量。肿瘤负荷可通过,例如,通过本文公开的多种熟知的、生化或成像方法测量肿瘤特异性遗传标志物的表达和测量肿瘤尺寸来检测,见下文。

[0042] 本文中所用术语“有效量”或“治疗量”指药剂有效治疗、消除或减缓被治疗疾病的至少一种症状的量。一些情形中,“治疗有效量”或“有效量”可指能够显示可检测的治疗或抑制作用的功能性物质或药物组合物的量。所述效果可通过本领域已知的任何试验方法检测。有效量可以是有效引起抗肿瘤响应的量。出于本公开目的,有效量的SGRM或有效量的化学治疗剂是分别与化学治疗剂或SGRM组合时将减少肿瘤负荷或产生与癌症改善相关的其他所需有益临床结果的量。

[0043] 本文中所用术语“给予”、“给药”、“给予的”或“被给予”指向对象或患者提供化合物或组合物(例如,本文所述那些)。

[0044] 本文中所用术语“组合治疗”指给予对象至少两种药剂以治疗疾病。这两种药剂可同时给予,或可在整个或部分疗程中以任何顺序依序给予。所述至少两种药剂可按相同或不同给药方案给予。在一些情形中,一种药剂按预定方案给予,而另一种药剂间歇给予。在一些情形中,两种药剂均间歇给予。在一些实施方式中,一种药剂(例如,SGRM)每天给予,而另一种药剂,例如,化学治疗剂,每两、三或四天给予。

[0045] 本文中所用术语“化合物”用于指具有独特、可鉴定的化学结构的分子部分。分子部分(“化合物”)可以游离物质形式存在,其中它不与其它分子相关联。化合物也可作为较

大聚集体的部分存在,其中它与一个或多个其它分子相关联,但仍保留其化学特点。其中具有确定化学结构的分子部分("化合物")与溶剂的分子相关联的溶剂合物是此类相关形式的示例。水合物是其中相关联的溶剂为水的溶剂合物。述及"化合物",指(所述及结构的)分子部分本身,不论其是以游离形式还是缔合形式存在。

[0046] 本文所用术语"药学上可接受的载体"旨在包括与药物给予相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗细菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。药学活性物质的这类介质和试剂的用法是本领域熟知的。除非任何常规介质或试剂都与活性化合物不相容,否则应考虑在组合物中使用这些介质或试剂。补充性活性化合物也可掺入所述组合物。

[0047] 术语"糖皮质类固醇"("GC")或"糖皮质激素"是指与糖皮质激素受体结合的类固醇激素。糖皮质类固醇的通常特征在于其具有21个碳原子、在环A中的α,β-不饱和酮、连接至环D的α-酮醇基团。它们在C-11、C-17和C-19的氧化程度和羟基化程度上存在差异(Rawn,"膜脂质的生物合成和运输,胆固醇衍生物的形成(Biosynthesis and Transport of Membrane Lipids and Formation of Cholesterol Derivatives),"Biochemistry,Daisy等人(编),1989,第567页)。

[0048] 本文中所用术语"糖皮质激素受体"("GR")指特异性结合至皮质醇和/或皮质醇类似物的胞内受体家族。所述糖皮质激素受体也称为皮质醇受体。该术语包括GR的异构体、重组GR和突变GR。"糖皮质激素受体"("GR")指与皮质醇和/或皮质醇类似物(例如地塞米松)特异性结合的II型GR(参见例如,Turner&Muller,J Mol Endocrinol 2005年10月1日,35 283-292)。

[0049] "糖皮质激素受体调节剂"指抑制与GR和激动剂结合相关的任何生物应答的任何化合物。例如,GR激动剂,例如地塞米松,能够增加HepG2细胞(人肝肝细胞癌细胞系;ECACC,英国)中酪氨酸氨基转移酶(TAT)的活性。因此,本发明的GR调节剂可通过检测化合物抑制地塞米松作用的能力来鉴定。可如文献中所述检测TAT活性:A.Ali等,J.Med.Chem.,2004,47,2441-2452。调节剂是IC_{50}(半最大抑制浓度)少于10微摩尔的化合物。参见实施例1,如下所述。

[0050] 本文中所用术语"选择性糖皮质激素受体调节剂"指抑制与GR和激动剂的结合相关联的任何生物响应的任何组合物或化合物。通过"选择性",药物优先结合至GR而非其它核受体,例如黄体酮受体(PR)、盐皮质激素受体(MR)或雄激素受体(AR)。优选选择性糖皮质激素受体调节剂与GR结合的亲和性是其与所述MR、AR或PR,MR和PR两者,MR和AR两者,AR和PR两者,或者MR、AR和PR的结合的亲和性的10倍(K_d值的1/10)。在一个更优选的实施方式中,选择性糖皮质激素受体拮抗剂与GR结合的亲和性是其与MR、AR或PR,MR和PR,MR和AR,AR和PR,或MR、AR和PR的结合的亲和性的100倍(K_d值的1/100)。在另一实施方式中,选择性糖皮质激素受体调节剂与GR结合的亲和性是其与MR、AR或PR,MR和PR,MR和AR,AR和PR,或MR、AR和PR的结合的亲和性的1000倍(K_d值的1/1000)。

[0051] 本文中所用术语"组合物"旨在涵盖包含特定成分的产品,例如所述化合物,其互变异构形式,其衍生物,其类似物,其立体异构体,其多晶型物,其氘化种类,其药学上可接受的盐,酯,醚,代谢物,异构体混合物,其药学上可接受的溶剂合物和特定量的药学上可接受的组合物,以及由特定量的特定成分的组合直接或间接产生的任何产品。对于药物组合物而言,该术语目的是涵盖包括活性成分和构成载体的惰性成分的产品,以及任何直接或

间接从任意两个或更多个成分组合、复合或聚集，或一个或更多成分的分解，或一个或更多成分的其他类型的反应或相互作用形成的任意产品。因此，本发明的药物组合物意在涵盖通过将本发明化合物与其药学上可接受的载体混合而制得的任何组合物。

[0052] 在一些实施方式中，术语“基本由……组成”指制剂中唯一活性成分是所示活性成分的组合物，但也可包括其他化合物，这些其它化合物用于稳定、保存制剂等，但不直接涉及所示活性成分的治疗作用。在一些实施方式中，术语“基本由……组成”可指包含活性成分和促进活性成分释放的组分的组合物。例如，该组合物可包含使活性成分随时间推移缓释至对象的一种或多种组分。在一些实施方式中，术语“由……组成”指包含活性成分和药学上可接受的载体或赋形剂的组合物。

[0053] 在关于SGRM的内容中，本文所用的短语“非类固醇骨架”指不与皮质醇(其类固醇骨架包含17个碳原子，以4个稠合环形式相连)共有结构同源性或非其修饰形式的SGRM。这些化合物包括蛋白质的合成模拟物和类似物，包括部分肽、伪肽和非肽分子实体。

[0054] 非类固醇SGRM化合物包括具有稠合的氮杂萘烷骨架、杂芳基酮稠合氮杂萘烷骨架和八氢稠合氮杂萘烷骨架的SGRM。典型的具有稠合氮杂萘烷骨架的糖皮质激素受体调节剂包括那些在美国专利第7,928,237和8,461,172号中所描述的那些。具有杂芳基酮稠合的氮杂萘烷骨架的示例性糖皮质激素受体调节剂包括专利名称为“杂芳基酮稠合氮杂萘烷糖皮质激素受体调节剂”的美国专利8,859,774中描述的那些。具有八氢稠合氮杂萘烷骨架的示例性糖皮质激素受体调节剂包括2014年11月21日提交的题为“八氢稠合氮杂萘烷糖皮质激素受体调节剂”的美国专利申请公开2015-0148341A1中描述的那些。

[0055] 当取代基基团由其常规化学式从左至右定义时，它们同样包括了从右至左定义该结构所得的化学上相同的取代基，例如-CH_2O-与-OCH_2-等同。

[0056] “烷基”是指具有指定数量碳原子的直链或支链饱和脂族基团。烷基可包括任何数目的碳，例如C_{1-2}、C_{1-3}、C_{1-4}、C_{1-5}、C_{1-6}、C_{1-7}、C_{1-8}、C_{1-9}、C_{1-10}、C_{2-3}、C_{2-4}、C_{2-5}、C_{2-6}、C_{3-4}、C_{3-5}、C_{3-6}、C_{4-5}、C_{4-6}和C_{5-6}。例如，C_{1-6}烷基包括但不限于：甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基和己基。

[0057] “烷氧基”指具有氧原子的烷基基团，所述氧原子将烷基连接至连接点：烷基-O-。就烷基而言，烷氧基可具有任何适当数目的碳原子，如C_{1-6}。烷氧基基团包括例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、2-丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基等。

[0058] “卤素”指氟、氯、溴和碘。

[0059] “卤代烷基”是指其中一些或全部氢原子被卤素原子替代的如上文所定义的烷基。就烷基而言，卤代烷基可具有任何合适数量的碳原子，如C_{1-6}，并且包括三氟甲基、氟甲基等。

[0060] 术语“全氟”可用于表示全部氢被氟替代的化合物或基团。例如，全氟甲烷包括1,1,1-三氟甲基。

[0061] “卤代烷氧基”指一些或全部氢原子被卤素原子取代的烷氧基。就烷基而言，卤代烷氧基可具有任何适当数目的碳原子，如C_{1-6}。所述烷氧基可被1、2、3或更多个卤素取代。当所有氢都被一种卤素取代、例如被氟取代时，该化合物是全取代的，例如全氟化。卤代烷氧基包括但不限于：三氟甲氧基、2,2,2,-三氟乙氧基和全氟乙氧基。

[0062] “环烃基”指饱和的或部分不饱和的、单环的、稠合二环或桥接的多环组合件，其包含从3至12个环原子或指定数量的原子。环烃基可包括任意数量的碳，如C_{3-6}、C_{4-6}、C_{5-6}、C_{3-8}、C_{4-8}、C_{5-8}、C_{6-8}、C_{3-9}、C_{3-10}、C_{3-11}和C_{3-12}。饱和的单环烃基环包括，例如，环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环辛基。饱和的二环和多环环烃基环包括：例如，降冰片烷、[2.2.2]二环辛烷、十氢化萘和金刚烷。环烃基基团还可以是部分不饱和的，在其环中具有一个或多个双键或三键。代表性的部分不饱和的环烃基包括但不限于：环丁烯、环戊烯、环己烯、环己二烯(1,3-和1,4-异构体)、环庚烯、环庚二烯、环辛烯、环辛二烯(1,3-、1,4-和1,5-异构体)、降冰片烯和降冰片二烯。当环烃基是饱和的单环C_{3-8}环烷基时，示例性的基团包括但不限于：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。当环烃基是饱和单环C_{3-6}环烷基时，示例性的基团包括但不限于：环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0063] “杂环烷基”指具有3到12个环原子和1到4个如N、O和S的杂原子的饱和环系统。其他的杂原子也可以是有用的，包括但不限于B，Al，Si和P。所述杂原子也可被氧化，例如但不限于-S(O)-和-$S(O)_2$-。杂环烷基可以包括任何数目的环原子，如3至6、4至6、5至6、3至8、4至8、5至8、6至8、3至9、3至10、3至11或3至12个环原子。任何适当数量的杂原子都可包括在杂环烷基中，如1、2、3或4，或者1至2、1至3、1至4、2至3、2至4或3至4。所述杂环烷基可包括：如氮杂环丙烷、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、氮杂环庚烷、氮杂环辛烷(azocane)、奎宁环、吡唑烷、咪唑烷、哌嗪(1,2-，1,3-和1,4-异构体)、环氧乙烷、氧杂环丁烷、四氢呋喃、噁烷(四氢吡喃)、氧杂环庚烷、硫杂丙环、硫杂环丁烷、四氢硫杂茂(thiolane)(四氢噻吩)、硫杂环己烷(thiane)(四氢噻喃)、噁唑烷、异噁唑烷、噻唑烷、异噻唑烷、二氧戊环、二硫戊环、吗啉、硫代吗啉、二噁烷或二噻烷。所述杂环烷基还可与芳族或非芳族环系统稠合以形成包括但不限于二氢吲哚的基团。

[0064] 当杂环烷基包括3-8个环原子和1-3个杂原子时，代表性的成员包括但不限于：吡咯烷、哌啶、四氢呋喃、噁烷、四氢噻吩、硫杂环己烷、吡唑烷、咪唑烷、哌嗪、噁唑烷、异噁唑烷、噻唑烷、异噻唑烷、吗啉、硫代吗啉、二噁烷和二噻烷。杂环烷基也可形成具有5-6个环原子和1-2个杂原子的环，代表性的成员包括但不限于：吡咯烷、哌啶、四氢呋喃、四氢噻吩、吡唑烷、咪唑烷、哌嗪、噁唑烷、异噁唑烷、噻唑烷、异噻唑烷和吗啉。

[0065] “芳基”指具有任意合适数量的环原子和任意合适数量的环的芳族环系统。芳基基团可包括任何合适数目的环原子，如6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16个环原子，以及6至10、6至12或6至14个环原子。芳基基团可以是单环，稠合以形成双环或三环基团，或由键连接以形成联芳基。代表性的芳基基团包括苯基、萘基和联苯基。其它芳基基团包括具有亚甲基连接基团的苄基。一些芳基基团具有6-12个环原子，如苯基、萘基或联苯基。其它芳基基团具有6-10个环原子，如苯基或萘基。一些其它芳基基团具有6个环原子，如苯基。芳基可以是取代的或未取代的。

[0066] “杂芳基”指具有5个环原子到16个环原子单环、稠合二环或多环组合件，其中1到5个环原子是例如N，O或S的杂原子。其他的杂原子也可以是有用的，包括但不限于B，Al，Si和P。所述杂原子也可被氧化，例如但不限于N-氧化物，-S(O)-和-$S(O)_2$-。杂芳基基团可以包括任何数目的环原子，如3至6、4至6、5至6、3至8、4至8、5至8、6至8、3至9、3至10、3至11或3至12个环原子。杂芳基基团中可包含任何合适数目的(如1、2、3、4或5个，或1至2、1至3、1至4、1至5、2至3、2至4、2至5、3至4或3至5个)杂原子。杂芳基基团可具有5至8个环原子和1至4个杂

原子、或5至8个环原子和1至3个杂原子、或5至6个环原子和1至4个杂原子、或5至6个环原子和1至3个杂原子。所述杂芳基基团可包括如下基团:例如,吡咯、吡啶、咪唑、吡唑、三唑、四唑、吡嗪、嘧啶、哒嗪、三嗪(1,2,3-、1,2,4-和1,3,5-异构体)、噻吩、呋喃、噻唑、异噻唑、噁唑、和异噁唑。所述杂芳基基团也可稠合至芳族环系统(如苯环)以形成包括但不限于:苯并吡咯(如吲哚和异吲哚)、苯并吡啶(如喹啉和异喹啉)、苯并吡嗪(喹喔啉)、苯并嘧啶(喹唑啉)、苯并哒嗪(如酞嗪和噌啉)、苯并噻吩和苯并呋喃。其它杂芳基基团包括由化学键连接的杂芳基环(如联吡啶)。杂芳基可以是取代的或未取代的。

[0067] 杂芳基基团可通过环上的任何位置连接。例如,吡咯包括1-,2-和3-吡咯,吡啶包括2-,3-和4-吡啶,咪唑包括1-,2-,4-和5-咪唑、吡唑包括1-,3-,4-和5-吡唑,三唑包括1-,4-和5-三唑,四唑包括1-和5-四唑,嘧啶包括2-,4-,5-和6-嘧啶,哒嗪包括3-和4-哒嗪,1,2,3-三嗪包括4-和5-三嗪,1,2,4-三嗪包括3-,5-和6-三嗪,1,3,5-三嗪包括2-三嗪,噻吩包括2-和3-噻吩,呋喃包括2-和3-呋喃,噻唑包括2-,4-和5-噻唑,异噻唑包括3-,4-和5-异噻唑,噁唑包括2-,4-和5-噁唑,异噁唑包括3-,4-和5-异噁唑,吲哚包括1-,2-和3-吲哚,异吲哚包括1-和2-异吲哚,喹啉包括2-,3-和4-喹啉,异喹啉包括1-,3-和4-异喹啉,喹唑啉包括2-和4-喹唑啉,噌啉包括3-和4-噌啉,苯并噻吩包括2-和3-苯并噻吩,并且苯并呋喃包括2-和3-苯并呋喃。

[0068] 一些杂芳基基团包括具有5至10个环原子和1至3个包括N、O或S的环原子的基团,例如吡咯、吡啶、咪唑、吡唑、三唑、吡嗪、嘧啶、哒嗪、三嗪(1,2,3-、1,2,4-和1,3,5-异构体)、噻吩、呋喃、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、吲哚、异吲哚、喹啉、异喹啉、喹喔啉、喹唑啉、酞嗪、噌啉、苯并噻吩和苯并呋喃。其它一些杂芳基基团包括具有5至8个环原子和1至3个杂原子的基团,例如吡咯、吡啶、咪唑、吡唑、三唑、吡嗪、嘧啶、哒嗪、三嗪(1,2,3-、1,2,4-和1,3,5-异构体)、噻吩、呋喃、噻唑、异噻唑、噁唑和异噁唑。其它一些杂芳基基团包括具有9至12个环原子和1至3个杂原子的那些基团,例如吲哚、异吲哚、喹啉、异喹啉、喹喔啉、喹唑啉、酞嗪、噌啉、苯并噻吩、苯并呋喃和联吡啶。此外,其它杂芳基包括具有5至6个环原子和包括N、O或S的1至2个环杂原子的那些基团,例如吡咯、吡啶、咪唑、吡唑、吡嗪、嘧啶、哒嗪、噻吩、呋喃、噻唑、异噻唑、噁唑和异噁唑。

[0069] 一些杂芳基基团包含5至10个环原子和仅氮杂原子,例如吡咯、吡啶、咪唑、吡唑、三唑、吡嗪、嘧啶、哒嗪、三嗪(1,2,3-、1,2,4-和1,3,5-异构体)、吲哚、异吲哚、喹啉、异喹啉、喹喔啉、喹唑啉、酞嗪和噌啉。其它一些杂芳基基团包含5-10个环原子和仅氧杂原子,例如呋喃和苯并呋喃。其它一些杂芳基基团包含5-10个环原子和仅硫杂原子,例如噻吩和苯并噻吩。其它一些杂芳基基团包含5-10个环原子和至少2个杂原子,例如咪唑、吡唑、三唑、吡嗪、嘧啶、哒嗪、三嗪(1,2,3-、1,2,4-和1,3,5-异构体)、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、喹喔啉、喹唑啉、酞嗪和噌啉。

[0070] “杂原子”指O、S或N。

[0071] “盐”指本发明方法中使用的化合物的酸或碱盐。药学上可接受的盐的说明性示例有:无机酸(盐酸、氢溴酸、磷酸等)盐,有机酸(乙酸、丙酸、谷氨酸、柠檬酸等)盐,和季铵(甲基碘、乙基碘等)盐。应理解,药学上可接受的盐是无毒的。合适的药学上可接受的盐的其他信息可在Remington's Pharmaceutical Sciences(《雷明顿药物科学》),第17版,马克出版公司(Mack Publishing Company),宾西马尼亚州伊斯顿,1985中找到,其通过引用纳入本

文。

[0072] “异构体”指具有相同化学式但在结构上有区别的化合物。

[0073] “互变异构体”指两种或更多种结构异构体之一，它们以平衡态共存且易于从一种形式转换成另一种形式。

[0074] 本发明的化合物的描述遵循本领域技术人员已知的化学成键原理。因此，当某一基团可被一种或多种取代基取代时，这类取代基的选择应符合化学成键原理并生成非内在不稳定和/或本领域普通技术人员已知其在环境条件(如水性、中性或生理条件)下可能是不稳定的化合物。

[0075] “药学上可接受的赋形剂”和“药学上可接受的载体”指有助于活性剂施用于对象和被对象吸收的物质，且可被包括在本发明的组合物中而不会对患者造成明显的不良毒理作用。药学上可接受的赋形剂的非限制性示例包括水、NaCl、生理盐水、乳酸林格氏溶液、普通蔗糖、普通葡萄糖、粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和着色剂等。本领域普通技术人员应理解，其它药用赋形剂可用于本发明中。

[0076] C.宫颈肿瘤

[0077] 宫颈癌是子宫颈内或源自子宫颈的恶性肿瘤。宫颈癌是全世界女性死亡的第四大常见原因。在美国，每年确定的新病例超过10,000个。患有宫颈癌的患者在疾病的初始阶段可能不会出现症状。女性宫颈癌的风险因素包括：人乳头瘤病毒(HPV)感染史，吸烟和其他因素。然而，并非所有目前公认的风险类别的患者都会患上宫颈癌。

[0078] 宫颈癌症状包括阴道出血异常和骨盆区疼痛。宫颈癌可以是例如鳞状细胞癌，腺癌，腺鳞癌，小细胞癌，神经内分泌肿瘤或其他癌症类型。

[0079] 通常使用视觉造影剂如乙酸对子宫颈进行的视觉筛查通常在常规患者就诊期间进行，但结果不是确定的。虽然“子宫颈抹片检查(Pap smear)”测试用于筛查宫颈癌，但筛查测试的阴性结果往往是不正确的。宫颈组织的活组织检查可用于鉴定或诊断宫颈癌。常在例如基于相关临床症状的展现而怀疑患有宫颈癌的对象上进行一种或多种基于成像的方法，如磁共振成象(MRI)、计算机断层成像(CT)、X-射线、和正电子发射断层(PET)扫描、或超声波检查(US)。这些活组织检查或影像学检查的结果通常与患者的病史，体格检查和实验室检查相结合，以提供准确的诊断以及有关肿瘤起源的信息。

[0080] 宫颈癌的存在、宫颈癌的类型和阶段可通过病理学家进行的肿瘤的组织学分析来确认。组织学决定了宫颈癌临床治疗、管理和预后的许多方面。

[0081] D.癌性肿瘤

[0082] 本文公开的方法适用于治疗癌性肿瘤。在宫颈癌诊断后，可以评估肿瘤以确定阶段和其他肿瘤特征。

[0083] E.糖皮质技术受体调节剂(GRM)

[0084] 通常，癌性肿瘤的治疗可通过与有效量的任何化学结构或作用机制的SGRM一起给予有效量的化学治疗剂来提供。本文例举了示例性GRM的类别及所述类别的具体成员。然而，本领域技术人员将容易地识别能够用于本文所描述的治疗方法的其它相关或不相关的SGRM。

[0085] 非类固醇抗糖皮质激素受体调节剂

[0086] 本文中提供了示例性的非类固醇糖皮质激素受体调节剂(GRM)的类别，以及所述

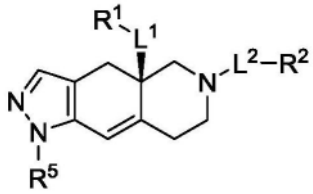
类别中可用于本文公开方法的具体成员。然而，本领域技术人员将容易地识别能够用于本文所描述的治疗方法的其它相关或不相关的糖皮质激素受体调节剂。这些包括：蛋白质的合成模拟物和类似物，包括部分肽、伪肽和非肽分子实体。例如，可用于本发明的寡聚肽模拟物包括：(α-β-不饱和)肽磺酰胺、N-取代的甘氨酸衍生物、寡聚氨基甲酸酯、寡聚脲肽模拟物、肼肽、寡砜等(参见例如Amour,Int.J.Pept.Protein Res.43:297-304,1994和de Bont,Bioorganic&Medicinal Chem.4:667-672,1996)。

[0087] 非类固醇GR调节剂的示例包括：如美国专利5,696,127、6,570,020和6,051,573中所公开的GR拮抗剂化合物；美国专利申请20020077356中公开的GR拮抗剂化合物，Bradley等，J.Med.Chem.45,2417-2424(2002)中公开的糖皮质激素受体拮抗剂(如4α(S)-苄基-2(R)-氯乙炔基-1,2,3,4,4α,9,10,10α(R)-八氢-菲-2,7-二醇(“CP 394531”)和4α(S)-苄基-2(R)-丙-1-炔基-1,2,3,4,4α,9,10,10α(R)-八氢-菲-2,7-二醇(“CP 409069”))；和PCT国际申请WO96/19458中所公开的化合物，该申请描述了作为类固醇受体的高亲和性、高度选择性拮抗剂的非类固醇化合物(例如：6-取代-1,2-二氢-N-保护的喹啉)。

[0088] 对于可用于本发明方法的其它化合物和用于鉴定并制备此类化合物的方法，参见美国专利号4,296,206(参见上文)；4,386,085(参见上文)；4,447,424；4,477,445；4,519,946；4,540,686；4,547,493；4,634,695；4,634,696；4,753,932；4,774,236；4,808,710；4,814,327；4,829,060；4,861,763；4,912,097；4,921,638；4,943,566；4,954,490；4,978,657；5,006,518；5,043,332；5,064,822；5,073,548；5,089,488；5,089,635；5,093,507；5,095,010；5,095,129；5,132,299；5,166,146；5,166,199；5,173,405；5,276,023；5,380,839；5,348,729；5,426,102；5,439,913；和5,616,458；以及WO96/19458，其描述了作为类固醇受体的高亲和性高选择性调节剂(拮抗剂)的非类固醇化合物，例如6-取代的-1,2-二氢N-1保护的喹啉。

[0089] 在一些实施方式中，用于治疗癌症的组合治疗涉及GRM，其具有稠合氮杂萘烷骨架、杂芳基酮稠合氮杂萘烷骨架，或八氢稠合的氮杂萘烷骨架。

[0090] 具有稠合氮杂萘烷骨架的示例性的GRM包含美国专利7,928,237；8,461,172；和8,557,839中所描述的那些，并且可以如其中所公开的那样制备。这些专利整体引入本文。某些情形中，具有稠合氮杂萘烷骨架的GRM具有如下结构：

[0091] 

[0092] 其中

[0093] L^1和L^2独立地选自键和未取代的亚烷基；

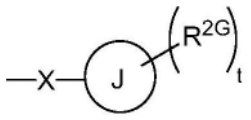
[0094] R^1选自：未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的杂环烷基、-OR^{1A}、$NR^{1C}R^{1D}$、-C(O)$NR^{1C}R^{1D}$和-C(O)OR^{1A}，其中

[0095] R^{1A}选自：氢、未取代的烷基和未取代的杂烷基，

[0096] R^{1C}和R^{1D}各自独立地选自：未取代的烷基和未取代的杂烷基，

[0097] 其中R^{1C}和R^{1D}任选地与它们所连接的氮连接形成未取代的环，所述环任选地含有另外的环氮；

[0098] R^2具有如下通式：

[0099] 

[0100] 其中

[0101] R^{2G}选自：氢、卤素、未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烃基、未取代的杂环烷基、-CN和-CF_3；

[0102] J是苯基；

[0103] t是从0到5的整数；

[0104] X是-S(O_2)-；且

[0105] R^5是苯基，其任选地被1至5个R^{5A}基团取代，其中

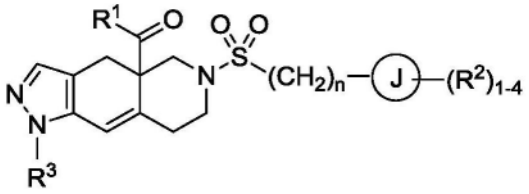
[0106] R^{5A}选自：氢、卤素、-OR^{5A1}、-S(O_2)$NR^{5A2}R^{5A3}$、-CN和未取代的烷基，其中

[0107] R^{5A1}选自：氢和未取代的烷基，并且

[0108] R^{5A2}和R^{5A3}各自选自：氢和未取代的烷基，

[0109] 或其盐及异构体。

[0110] 具有杂芳基酮稠合氮杂萘烷骨架的示例性的GRM包括美国2014/0038926中描述的那些，其可以如其中公开的那样制备，并且整体引入本文。某些情形中，具有杂芳基酮稠合的氮杂萘烷骨架的GRM具有如下结构：

[0111] 

[0112] 其中

[0113] R^1是具有5至6个环原子和1至4个杂原子的杂芳基环，任选地被1至4个各自独立选自R^{1a}的基团取代，所述杂原子各自独立地选自：N、O和S；

[0114] 各R^{1a}独立地选自如下组：氢、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、CN、N-氧化物、C_{3-8}环烃基和C_{3-8}杂环烷基；

[0115] 环J选自下组：环烃基环、杂环烷基环、芳基环和杂芳基环，其中所述杂环烷基和杂芳基环具有5至6个环原子和1至4个杂原子，所述杂原子各自独立地选自：N、O和S；

[0116] 各R^2独立地选自如下组：氢、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1--6}卤代烷氧基、C_{1-6}烷基-C_{1-6}烷氧基、-CN、-OH、-$NR^{2a}R^{2b}$、-C(O)R^{2a}、-C(O)OR^{2a}、-C(O)$NR^{2a}R^{2b}$、-SR^{2a}、-S(O)R^{2a}、-S(O)$_2R^{2a}$、C_{3-8}环烃基和C_{3-8}杂环烷基，其中所述杂环烷基任选地被1-4个R^{2c}基团取代；

[0117] 或者，与同一碳相连的两个R^2基团组合形成氧代基团(=O)；

[0118] 或者，两个R^2基团组合形成具有5至6个环原子和1至3个杂原子的杂环烷基环，所述杂原子各自独立地选自：N、O和S，所述杂环烷基环任选地被1至3个R^{2d}基团取代；

[0119] R^{2a}和R^{2d}各自独立地选自下组：氢和C_{1-6}烷基；

[0120] 各R^{2c}各自独立地选自下组：氢、卤素、羟基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN和-$NR^{2a}R^{2b}$；

[0121] 各R^{2d}各自独立地选自下组:氢和C_{1-6}烷基,或与同一环原子相连的两个R^{2d}基团组合以形成(=O);

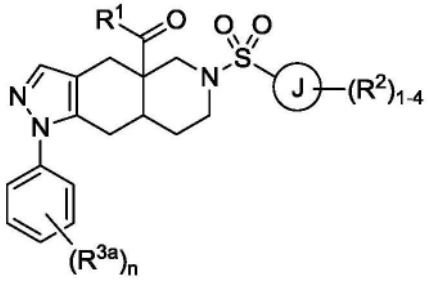
[0122] R^3选自下组:苯基和吡啶基,其各自任选地被1-4个R^{3a}基团取代;

[0123] 各R^{3a}独立地选自下组:氢、卤素和C_{1-6}卤代烷基;和

[0124] 下标n是0至3的整数;

[0125] 或其盐及异构体。

[0126] 具有八氢稠合氮杂萘烷骨架的示例性的GRM包括2014年11月21日提交的美国专利公开第20150148341号中描述的那些,并且可以如其中所述制备。美国专利公开第20150148341号的公开通过引用整体引入本文。某些情形中,具有八氢稠合的氮杂萘烷骨架的GRM具有如下结构:

[0127] 

[0128] 其中

[0129] R^1是具有5至6个环原子和1至4个杂原子的杂芳基环,任选地被1至4个各自独立选自R^{1a}的基团取代,所述杂原子各自独立地选自:N、O和S;

[0130] 各R^{1a}独立地选自下组:氢、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、N-氧化物和C_{3-8}环烃基;

[0131] 环J选自下组:芳基环和杂芳基环,其各自具有5至6个环原子和1至4个杂原子,所述杂原子各自独立地选自:N、O和S;

[0132] 各R^2独立地选自下组:氢、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}烷基-C_{1-6}烷氧基、-CN、-OH、-$NR^{2a}R^{2b}$、-C(O)R^{2a}、-C(O)OR^{2a}、-C(O)$NR^{2a}R^{2b}$、-SR^{2a}、-S(O)R^{2a}、-S(O)$_2R^{2a}$、C_{3-8}环烃基和具有1至3个杂原子的C_{3-8}杂环烷基,所述杂原子各自独立地选自下组:N、O和S;

[0133] 或者,相邻环原子上的两个R^2基团组合形成具有5至6个环原子和1至3个杂原子的杂环烷基环,所述杂原子各自独立地选自:N、O和S,其中所述杂环烷基环任选地被1-3个R^{2c}基团取代;

[0134] R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}各自独立地选自下组:氢和C_{1-6}烷基;

[0135] 各R^{3a}独立地是卤素;且

[0136] 下标n是0至3的整数;

[0137] 或其盐及异构体。

[0138] F.鉴定选择性糖皮质激素受体调节剂(SGRM)

[0139] 为了确定测试化合物是否为SGRM,首先对该化合物进行测定以检测其结合至GR并抑制GR-介导的活性的能力,这确定该化合物是否为糖皮质激素受体调节剂。若该化合物被确认为糖皮质激素受体调节剂,随后对其进行特异性测试,以确定该化合物能否选择性地结合至GR,相较于非GR蛋白,例如雌激素受体、黄体酮受体、雄激素受体或盐皮质激素受体。

在一个实施方式中,SGRM以本质上较高的亲和性(例如相比非GR蛋白质至少10倍更高亲和性)结合至GR。相对于与非GR蛋白质的结合,对于与GR的结合,SGRM可显示100倍、1000倍或更大选择性。

[0140] i.结合

[0141] 测试化合物结合至糖皮质激素受体的能力可采用多种试验检测,例如,通过筛选该测试化合物和糖皮质激素受体配体(例如地塞米松)与糖皮质激素受体竞争性结合的能力。本领域技术人员应知晓,有许多方法来进行这样的竞争性结合试验。在一些实施方式中,糖皮质激素受体与带标记的糖皮质激素受体配体预孵育,随后与测试化合物接触。这种类型的竞争性结合试验在本文中也可被称作结合置换试验(binding displacement assay)。与糖皮质激素受体结合的带标记的配体的减少指示该测试化合物结合至糖皮质激素受体。在一些情形中,带标记的配体是荧光标记的化合物(例如,荧光标记的类固醇或类固醇类似物)。或者,可使用带标记的测试化合物直接检测测试化合物与糖皮质激素受体的结合。后一类型的试验被称为直接结合试验。

[0142] 可采用多种不同的形式的直接结合试验和竞争性结合试验。这些形式可与免疫测定和受体结合试验中使用的那些类似。对于结合试验(包括竞争性结合试验和直接结合试验)的不同形式的描述,参见《基础和临床免疫学》(Basic and Clinical Immunology)第7版(D.Stites和A.Terr编)1991;《酶免疫试验》(Enzyme Immunoassay),E.T.Maggio编,CRC出版社,佛罗里达州博卡拉顿(1980);以及"酶促免疫实验的实践和理论(Practice and Theory of Enzyme Immunoassays)",P.Tijssen,Laboratory《生物化学与分子生物学实验室技术》(Techniques in Biochemistry and Molecular Biology),埃尔斯威尔科学出版社(Elsevier Science Publishers B.V.),阿姆斯特丹(1985),其各自通过引用方式纳入本文。

[0143] 在固相竞争性结合试验中,例如,样品化合物可与带标记的分析物竞争结合于固体表面的结合剂上的特异性结合位点。在此类形式中,带标记的分析物可以是糖皮质激素受体配体,而结合剂可以是与固相结合的糖皮质激素受体。或者,带标记的分析物可以是带标记的糖皮质激素受体,而结合剂可以是固相糖皮质激素受体配体。与捕获剂结合的带标记的分析物的浓度与结合试验中测试化合物的竞争能力呈反比。

[0144] 或者,可在液相中进行竞争性结合试验,且可用各种本领域已知技术将结合的带标记蛋白质与未结合的带标记蛋白质分离。例如,已经开发了用于区分结合配体和过量结合配体或区分结合测试化合物和过量未结合测试化合物的数种操作。这些包括通过如下方式鉴定结合的复合物:蔗糖梯度沉降、凝胶电泳或凝胶等电聚焦,受体-配体复合物的硫酸鱼精蛋白沉淀或羟基磷灰石吸附,以及用葡聚糖包被的活性炭(DCC)吸附或通过固定化抗体结合除去未结合的化合物或配体。分离后,测定结合的配体或测试化合物的量。

[0145] 或者,可进行均质结合试验,其中不需要分离步骤。例如,通过糖皮质激素受体与其配体或测试化合物的结合来改变糖皮质激素受体上的标记物。带标记的糖皮质激素受体中的这一改变导致由该标记物发射的信号的减少或增加,从而使得结合试验结束时,对标记物的度量允许对结合状态下的糖皮质激素受体进行检测或定量。可使用多种标记物。组分可用数种方法中的任一种来标记。有用的放射性标记物包括引入^{3}H、^{125}I、^{35}S、^{14}C或^{32}P的那些。有用的非放射性标记物包括引入荧光团,化学发光剂,磷光剂,电化学发光剂等的那

些。荧光剂在用于检测蛋白质结构偏移的分析技术(如荧光各向异性和/或荧光偏振)中特别有用。标记物的选择取决于所需灵敏度、与化合物偶联的容易程度、稳定性要求和可用的仪器。对于可以使用的各种标记或信号产生系统的综述,参见美国专利号4,391,904,其通过引用全文纳入本文以用于全部目的。标记物可以按照本领域已知方法与试验所需组分直接或间接偶联。某些情形中,在对GR具有已知亲和性的荧光标记的配体(例如类固醇化合物或类固醇化合物类似物)的存在下,使测试化合物与GR接触,并通过检测带标记配体的荧光计划来估计结合与游离的带标记配体的量。

[0146] ii.活性

[0147] 1)HepG2酪氨酸氨基转移酶(TAT)试验

[0148] 测试显示对于GR的所需结合亲和性的化合物在抑制GR介导的活性方面的活性。通常对该化合物进行酪氨酸氨基转移酶测定(TAT试验),其评估测试化合物抑制地塞米松诱导酪氨酸氨基转移酶活性的能力。参见实施例1。适用于本文公开方法的GR调节剂具有少于10微摩尔的IC_{50}(半最大抑制浓度)。也可以使用其他试验,包括但不限于以下描述的试验,以确认化合物的GR调节活性。

[0149] 2)基于细胞的试验

[0150] 涉及全细胞或含糖皮质激素受体的细胞组分的基于细胞的试验也可用于检测测试化合物的结合或对于糖皮质激素受体活性的调节。可用于本发明方法的示例性细胞类型包括,例如,任何哺乳动物细胞,包括白细胞,例如嗜中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、肥大细胞和淋巴细胞,例如T细胞和B细胞、白血病细胞、伯基特淋巴瘤细胞、肿瘤细胞(包括小鼠乳腺肿瘤病毒细胞)、内皮细胞、成纤维细胞、心肌细胞,肌肉细胞,乳腺肿瘤细胞,卵巢癌,宫颈癌,胶质母细胞瘤,肝细胞,肾细胞和神经元细胞,以及真菌细胞,包括酵母。细胞可以是原代细胞或肿瘤细胞或其它类型的永生细胞系。当然,糖皮质激素受体可在不表达糖皮质激素受体的内源性形式的细胞中表达。

[0151] 在一些情况下,糖皮质受体的片段以及蛋白质融合体可用于筛选。当需要与糖皮质激素受体配体竞争结合的分子时,所用的GR片段是能够与配体(如地塞米松)结合的片段。或者,GR的任何片段都可用作靶标以鉴定与糖皮质激素受体相结合的分子。糖皮质激素受体片段可包括糖皮质激素受体的任何片段,例如从其至少20、30、40、50个氨基酸到多达与其全部仅相差一个氨基酸的蛋白质的片段。

[0152] 在一些实施方式中,通过糖皮质激素受体活化触发的信号转导的减少可用于鉴定糖皮质激素受体调节剂。糖皮质激素受体的信号转导活性可用许多方式确定。例如,可监测下游分子事件来确定信号转导活性。下游事件包括作为糖皮质激素受体的刺激的结果而出现的活动或表现。对于未经改变的细胞中的转录活化和拮抗性的功能评价中有用的示例性下游事件包括,多种糖皮质激素响应元件(GRE)-依赖性基因(PEPCK、酪氨酸氨基转移酶、芳香酶)的上调。此外,可以使用对于GR活化易感型的特定类型的细胞,如成骨细胞中骨钙素的表达(其由糖皮质激素下调);显示糖皮质激素介导的PEPCK和葡萄糖-6-磷酸(G-6-Pase)上调的原代肝细胞。已显示,使用熟知的GRE调节的序列(例如,在报告基因构建体的上游转染的小鼠乳房肿瘤病毒启动子(MMTV))的经转染细胞系中的GRE介导的基因表达。有用的报告基因构建体的示例包括萤光素酶(luc),碱性磷酸酶(ALP)和氯霉素乙酰转移酶(CAT)。转录抑制的功能评价可以在细胞系(例如单核细胞或人皮肤成纤维细胞)中进行。有用的功能

试验包括测量转染的细胞系中由NFkB或AP-1转录因子调控的基因表达;IL-1β刺激的IL-6表达;胶原酶、环加氧酶-2和多种趋化因子(MCP-1、RANTES)的下调;或LPS刺激的细胞因子释放(例如TNFα)的那些试验。

[0153] 经全细胞试验测试的化合物还在细胞毒性试验中进行测试。细胞毒性试验用于确定感知效应在何种程度上缘于非糖皮质激素受体结合细胞效应。在示例性的实施方式中,细胞毒性试验包括使组成性活性细胞与测试化合物接触。任何细胞活力降低都指示细胞毒性作用。

[0154] 3)其它试验

[0155] 对于可用于鉴定用于本发明方法的组合物的许多试验的进一步说明性示例是基于体内糖皮质激素活性的试验。例如,可采用评估推定GR调节剂抑制被糖皮质激素刺激的细胞中DNA中3H-胸苷摄取能力的试验。或者,推定GR调节剂可与3H-地塞米松竞争与肝细胞瘤组织培养物GR结合(参见例如,Choi等,Steroids 57:313-318,1992)。作为另一示例,可利用推定GR调节剂阻遏3H-地塞米松-GR复合物的核结合的能力(Alexandrova等,J.Steroid Biochem.Mol.Biol.41:723-725,1992)。为了进一步鉴定推定GR调节剂,还可使用能够通过受体结合性动力学来区分糖皮质激素激动剂和调节剂的动力学试验(描述于Jones,Biochem J.204:721-729,1982)。

[0156] 在另一说明性示例中,Daune,Molec.Pharm.13:948-955,1977;和美国专利第4,386,085号中描述的试验可用于鉴定抗糖皮质激素活性。简言之,切除肾上腺的大鼠的胸腺细胞在包含地塞米松和不同浓度的测试化合物(推定GR调节剂)的营养培养基中孵育。将^{3}H-尿苷添加至细胞培养基,其经进一步孵育,随后检测放射性标记物掺入多核苷酸的程度。糖皮质激素激动剂使掺入的^{3}H-尿苷的量减小。因此,GR调节剂将对抗该作用。

[0157] iii.选择性

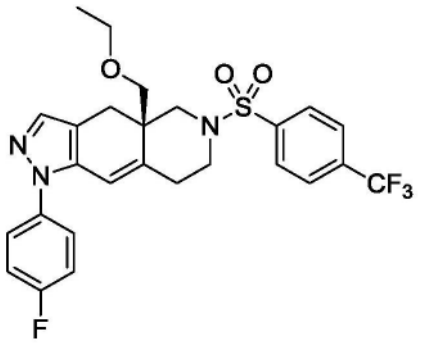
[0158] 然后,使如上选择的GR调节剂经历选择性试验,以确定它们是否是SGRM。选择性试验通常包括,体外测试与糖皮质激素受体相结合的化合物的与非糖皮质激素受体蛋白结合的程度。选择性试验可在体外或基于细胞的系统中进行,如上文所述。可测试针对任何合适的非糖皮质激素受体蛋白的结合,包括抗体、受体、酶等。在示例性的实施方式中,非糖皮质激素受体结合蛋白是细胞表面受体或核受体。在另一个示例性的实施方式中,非糖皮质激素受体蛋白是类固醇受体,如雌激素受体、孕酮受体、雄激素受体或盐皮质激素受体。

[0159] 相对于MR,针对GR的拮抗剂的选择性可采用本领域技术人员已知的多种试验来检测。例如,可通过检测拮抗剂与GR(相较于MR)相结合的能力来鉴定具体拮抗剂(参见例如,美国专利第5,606,021号;第5,696,127号;第5,215,916号;第5,071,773号)。所述分析可采用直接结合试验或通过评估在已知配体存在下与纯化的GR或MR的竞争性结合来进行。在一个示例性试验中,采用以高水平稳定表达糖皮质激素受体或盐皮质激素受体的细胞(参见例如,美国专利第5,606,021号)作为纯化受体的来源。然后直接检测配体对于受体的亲和性。然后选择相对于MR显示对于GR至少10倍、100倍更高亲和性,通常1000倍的那些GR调节剂用于本发明方法。

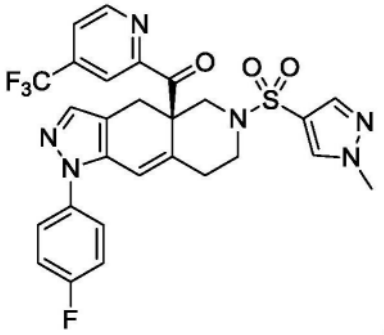
[0160] 选择性试验还可包括测试抑制GR-介导的活性而非MR-介导的活性的能力。鉴定此类GR特异性调节剂的一种方法是采用转染试验评估拮抗剂防止报告构建体活化的能力(参见例如,Bocquel等,J.Steroid Biochem Molec.Biol.45:205-215,1993;美国专利第5,

606,021号、第5,929,058号)。在一个示例性的转染试验中,将编码受体的表达质粒和包含与受体特异性调节元件相连的的报告基因的报告质粒共同转染进入合适的受体阴性宿主细胞。然后,转染的宿主细胞在存在或不存在激素(例如皮质醇或其类似物)的情况下培养,所述激素能够活化报告质粒的激素响应性启动子/增强子元件。随后,监测经转染和培养的宿主细胞的报告基因序列产物的诱导(即,存在)。最后,通过测定在存在或不存在拮抗剂的情况下的报告基因的活性,来监测激素受体蛋白(由表达质粒上的受体DNA序列编码,并在经转染和培养的宿主细胞中产生)的表达和/或类固醇结合能力。可与GR和MR受体的已知拮抗剂相比来确定化合物的拮抗剂活性(参见例如,美国专利第5,696,127号)。然后,以相对于参比拮抗剂化合物,对于各化合物所观察到的最大响应百分比的方式,来报告功效。然后,选择相对于MR、PR或AR,针对GR显示至少100倍,通常1000倍或更高的活性的GR调节剂,用于本文公开的方法。

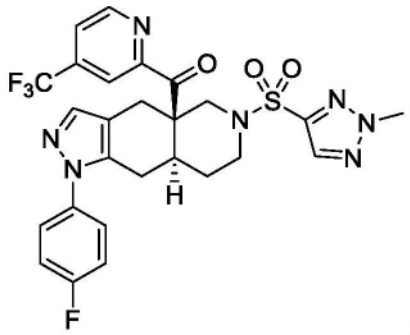
[0161] 可用于本文公开的方法的示例性SGRM是CORT 108297,即,(R)-(4a-乙氧基甲基-1-(4-氟苯基)-6-(4-三氟甲基-苯磺酰基)-4,4a,5,6,7,8-六氢-1H,1,2,6-三氮杂-环戊二烯并[b]萘,具有以下结构:

[0162] 

[0163] 可用于本文公开方法的示例性SGRM是CORT 125134,即,(R)-(1-(4-氟苯基)-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8-六氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮,其具有如下结构:

[0164] 

[0165] 可用于本文公开方法的另一示例性SGRM是CORT125281,即,((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮,其具有如下结构:

[0166] 

[0167] G.药物组合物和给药

[0168] 在一些实施方式中，本发明提供了包含药学上可接受的赋形剂和SGRM的药物组合物。

[0169] SGRM可以以各种口服、胃肠外和局部剂型制备和给药。口服制剂包括适于患者摄取的片剂、丸剂、粉末剂、糖衣丸、胶囊、液体、锭剂、凝胶剂、糖浆、浆料、混悬剂等。SGRM也可通过注射给予，即静脉内、肌内、皮内、皮下、十二指肠内或腹膜内给予。同样，SGRM可通过吸入(例如鼻内吸入)的方式给予。此外，SGRM可经皮给予。因此，本发明还提供药物组合物，其包含药学上可接受的载体或赋形剂以及SGRM。

[0170] 对于从SGRM制备药物组合物而言，药学上可接受的载体可以是固体或液体。固体形式制剂包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊剂、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒剂。固体载体可以是一种或多种物质，其也可起到稀释剂、调味剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或包封材料的作用。关于制剂和给药技术的细节在科学和专利文献中有广泛地描述，参见例如最新版本的《雷明顿药物科学》(Remington's Pharmaceutical Sciences)，宾夕法尼亚州伊斯顿的麦克出版公司(Maack Publishing Co)(“雷明顿”)。

[0171] 在粉末剂中，载体是细碎的固体，其与细碎的活性组分SGRM混合。在片剂中，活性组分与具有所需粘合性质的载体以合适比例混合并压制为所需的形状和大小。

[0172] 所述粉末和片剂优选地包含5％或10％至70％的活性化合物。合适的载体为碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可油等。术语“制剂”旨在包括活性化合物伴有作为载体的包封材料的制剂，所述载体提供胶囊，其中，伴有或不伴有其它载体的活性组分被载体包围，由此与其相联。类似地，包括扁囊剂和锭剂。片剂、粉末剂、胶囊剂、丸剂、扁囊剂和锭剂可用作适合于口服给药的固体剂型。

[0173] 合适的固体赋形剂是碳水化合物或蛋白质填料，包括但不限于：糖，包括乳糖、蔗糖、甘露醇或脱水山梨糖醇；来自玉米、小麦、稻、马铃薯或其它植物的淀粉；纤维素，例如甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素钠；树胶，包括阿拉伯胶和黄蓍胶；以及蛋白质，例如明胶和胶原。必要时，可添加崩解剂或增溶剂，例如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、藻酸，或其盐，例如海藻酸钠。

[0174] 糖衣剂芯体具有合适的包衣剂，如浓缩糖溶液，其中还可包含阿拉伯胶、滑石粉、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。片剂或糖衣剂包衣中可加有染料或颜料，用于产品标示或表征活性化合物的量(即剂量)。本发明的药物制剂还可采用如下形式口服：例如明胶制成的推入式(push-fit)胶囊，

以及明胶和包衣剂(如甘油或山梨糖醇)制成的密封软胶囊。推入式胶囊可含有与填充剂或粘合剂(如乳糖或淀粉)、润滑剂(如滑石粉或硬脂酸镁)以及任选的稳定剂混合的GR调节剂。软胶囊中,所述GR调节剂化合物可溶解或悬浮于合适的液体中,例如含有或不含稳定剂的脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇。

[0175] 液体形式制剂包括溶液、悬浮液和乳液,例如水或水/丙二醇溶液。对于肠胃外注射,可将液体制剂在水性聚乙二醇溶液中配制成溶液。

[0176] 适于口服使用的水溶液可通过将活性组分溶解于水中并如需要添加合适的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂来制备。适用于口服使用的水性悬浮液可通过将细碎活性组分分散在含有粘性物质的水中来制备,所述粘性物质例如,天然或合成的树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯胶;分散剂或润湿剂,例如天然磷脂(例如卵磷脂)、环氧烷与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)、环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物(例如,十七碳亚乙基氧基鲸蜡醇(heptadecaethylene oxycetanol))、环氧乙烷与脂肪酸和己糖醇所成偏酯的缩合产物(例如,聚氧乙烯山梨醇单油酸酯)。所述水性悬浮液还可含有一种或多种防腐剂(如对羟基苯甲酸乙酯或者对羟基苯甲酸正丙酯)、一种或多种着色剂、一种或多种调味剂和一种或多种甜味剂(如蔗糖、阿斯巴甜或糖精)。制剂可经渗透压调节。

[0177] 还包括用于临用前转变为口服液体形式制剂的固体形式制剂。这种液体形式包括溶液、悬浮液和乳液。除活性组分外,制剂还可包含着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人工和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

[0178] 可通过将SGRM悬浮在植物油(如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)或矿物油(如液体石蜡)或其混合物中来配制油性悬浮剂。所述油性混悬剂可含有增稠剂,如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可加入甜味剂以提供适口的口服制剂,例如甘油、山梨醇或蔗糖。可通过加入抗氧化剂如抗坏血酸保存这些制剂。作为可注射油性运载体的例子,参见Minto,J.Pharmacol.Exp.Ther.281:93-102,1997。本发明的药物制剂也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是如上所述的植物油或矿物油或者它们的混合物。合适的乳化剂包括:天然树胶,例如阿拉伯树胶和黄蓍胶,天然磷脂,例如大豆卵磷脂,脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯,例如脱水山梨醇单油酸酯,以及这些偏酯与环氧乙烷的缩合产物,例如聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯。乳剂还可包含甜味剂和调味剂,如糖浆剂和酏剂的情形。这类制剂还可含有缓和剂(demulcent)、防腐剂或着色剂。

[0179] SGRM可以通过局部途径透皮递送,配制成涂抹棒、溶液剂、悬浮液、乳剂、凝胶剂、乳膏剂、软膏剂、糊剂、胶冻剂、涂布剂、粉末剂和气溶胶。

[0180] SGRM也可以作为微球递送,以便在体内缓慢释放。例如,微球可以通过皮内注射含有药物的微球进行给药,其在皮下缓慢释放(参见Rao,J.Biomater.Sci.Polym.Ed.7:623-645,(1995);作为可生物降解和可注射的凝胶制剂(参见例如Gao,Pharm.Res.12:857-863,(1995));或者作为用于口服给药的微球(例如参见Eyles,J.Pharm.Pharmacol.49:669-674,(1997))。透皮和皮内途径均提供几周或几个月的稳定持续递送。

[0181] 本发明的药物制剂可以盐形式提供并能用许多酸,包括但不限于盐酸、硫酸、乙酸、乳酸、酒石酸、苹果酸,琥珀酸等形成。盐倾向于更易溶于相应游离碱形式的水性或其它质子溶剂中。在其他情况下,所述制剂可以是在pH4.5到5.5范围内的1mM-50mM组氨酸,

0.1%-2%蔗糖,2%-7%甘露醇中的冻干粉末,在使用前与缓冲液结合。

[0182] 在另一个实施方式中,本发明的制剂可通过使用与细胞膜融合或内吞的脂质体递送,即通过使用连接至脂质体(或直接连接至寡核苷酸)的配体,其结合细胞的表面膜蛋白受体导致胞吞作用。通过使用脂质体,尤其是在脂质体表面携带有对靶细胞特异性的配体,或者否则优先定向到特定器官的情况下,可以在体内将GR调节剂的递送集中到靶细胞中。(参见例如,Al-Muhammed,J.Microencapsul.13:293-306,1996;Chonn,Curr.Opin.Biotechnol.6:698-708,1995;Ostro,Am.J.Hosp.Pharm.46:1576-1587,1989)。

[0183] 所述药物制剂优选是单位剂型形式。以这种形式将所述制剂细分成含有适量活性组分GRM的单位剂量。所述单位剂型可以是套装制剂,套装包含分散的定量制剂,如小瓶或安瓿瓶中的分装好的片剂、胶囊剂和粉末剂。另外,所述单位剂型本身可以是胶囊剂、片剂、扁囊剂或锭,或是适量的这些剂型的套装形式。

[0184] 单位剂量制剂中的活性组分的量可不同,或在如下范围内调节:0.1mg-10000mg,更典型地,1.0mg-6000mg,最典型地,50mg-500mg。根据具体应用和活性组分的功效,合适的剂量还包括约1mg、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、或2000mg。必要时,所述组合物还可包含其它相容的治疗剂。

[0185] 可根据患者所需并耐受的剂量和频率进行单次或多次制剂给药。所述制剂应提供足量的活性剂以有效治疗疾病状态。因此,在一个实施方式中,用于口服给予GRM的药物制剂的日剂量是每天每千克体重约0.01mg至约150mg之间。在一些实施方式中,日剂量为约1.0-100mg/kg/天、5-50mg/kg/天、10-30mg/kg/天和10-20mg/kg/天。可以使用更低的剂量,特别是当药物给予与口服给药相比在解剖学上隐蔽的部位,如脑脊髓液(CSF)空腔,进入血液,进入体腔或器官内腔。明显较高的剂量可用于局部给药。用于制备可肠胃外给予的制剂的实际方法对本领域技术人员是已知的或显而易见的,并在出版物中有更详细的描述,如雷明顿,同上。还参见Nieman,“受体介导的抗痉挛作用(Receptor Mediated Antisteroid Action)”Agarwal等编,De Gruyter,纽约(1987)。

[0186] 用SGRM治疗以减少癌性肿瘤的肿瘤负荷或改善肿瘤症状的持续时间可根据对象情况的严重程度和对象对SGRM的响应而变化。在一些实施方式中,GRM和SGRM可给予约1周-104周(2年),更典型地,约6周-80周,最典型地,约9-60周的时程。给予的合适时程还包括5-9周、5-16周、9-16周、16-24周、16-32周、24-32周、24-48周、32-48周、32-52周、48-52周、48-64周、52-64周、52-72周、64-72周、64-80周、72-80周、72-88周、80-88周、80-96周、88-96周、和96-104周。给予的合适时程还包括5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、24、25、30、32、35、40、45、48、50、52、55、60、64、65、68、70、72、75、80、85、88、90、95、96、100、和104周。通常SGRM的给予应持续到观察到临床上显著的减轻或改善为止。根据本发明的采用SGRM的治疗可持续长达两年或甚至更久。

[0187] 在一些实施方式中,SGRM的给予是不连续的,并且可中止一个或多个时程,随后进行重新给予的一个或多个时程。其中给予中止的合适时程包括5-9周、5-16周、9-16周、16-24周、16-32周、24-32周、24-48周、32-48周、32-52周、48-52周、48-64周、52-64周、52-72周、64-72周、64-80周、72-80周、72-88周、80-88周、80-96周、88-96周、和96-100周。其中给予中止的合适时程还包括5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、24、25、30、32、35、

40、45、48、50、52、55、60、64、65、68、70、72、75、80、85、88、90、95、96、和100周。

[0188] 所述剂量方案还考虑了本领域众所周知的药代动力学参数，即吸收率，生物利用度，代谢，清除率等（参加，例如，Hidalgo-Aragones(1996)J.Steroid Biochem.Mol.Biol.58:611-617;Groning(1996)Pharmazie 51:337-341;Fotherby(1996)Contraception 54:59-69;Johnson(1995)J.Pharm.Sci.84:1144-1146;Rohatagi(1995)Pharmazie 50:610-613;Brophy(1983)Eur.J.Clin.Pharmacol.24:103-108;最新的雷明顿，同上）。现有技术允许临床医生确定每个患者，GR调节剂和治疗的疾病或病症的剂量方案。

[0189] SGRM可与已知的可用于调节糖皮质激素受体的其它活性剂结合使用，或与单独可能无效但可有助于活性剂功效的辅助剂结合使用。

[0190] 在一些实施方式中，共同给药包括在一种活性剂SGRM的0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20或24小时内给予第二活性剂。共同给药包括同时、大约同时（例如在彼此的约1、5、10、15、20或30分钟内）或以任意顺序依次施用两种活性剂。在一些实施方式中，共同给药可通过共同配制完成，即制备包含两种活性剂的单一药物组合物。在其它实施方式中，所述活性剂可分开配制。在另一个实施方式中，所述活性剂和/或附加剂可彼此连接或偶联。

[0191] 在可接受的载体中制备含有本发明的GR调节剂的药物组合物后，可将其放置于合适的容器中，并贴上用于治疗所示病症的标签。对于SGRM的给予，此标签可包含例如对于给药的量、频率和方法的说明。

[0192] 本发明所述的药物组合物可以盐形式提供，并能用许多酸，包括但不限于盐酸、硫酸、乙酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、琥珀酸等形成。盐倾向于更易溶于相应游离碱形式的水性或其它质子溶剂中。在其它情况下，所述制剂可以是在pH 4.5到5.5范围内的1mM-50mM组氨酸，0.1％-2％蔗糖，2％-7％甘露醇中的冻干粉末，其在使用前与缓冲液合并。

[0193] 在另一个实施方式中，本发明所述的组合物可用于肠胃外给药，如静脉内(IV)给药或给予体腔或器官腔中。用于给药的制剂通常将包含溶解在药学上可接受的载体中的本发明所述的组合物的溶液。可用的可接受的运载体和溶剂包括水和林格氏溶液（等渗氯化钠）。此外，通常采用无菌非挥发油作为溶剂或悬浮介质。为此，可采用各种低刺激非挥发油，包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外，注射剂的制备中也同样可使用脂肪酸如油酸。这些溶液是无菌的并且通常不含不需要的物质。这些制剂可以通过常规公知的灭菌技术灭菌。制剂可含有模拟生理条件如pH调节剂和缓冲剂，毒性调节剂所需的药学上可接受的辅助物质，例如乙酸钠、氯化钠、氯化钾、氯化钙、乳酸钠等。这些制剂中本发明组合物的浓度可在较大范围内调整，主要根据所选定的给药模式和患者的需要，基于流体体积、粘度、体重等来选择。对于静脉注射给药，制剂可以是无菌可注射制剂，如无菌可注射水性或油脂性悬浮液。可利用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂，按照已知方法配制混悬液。无菌可注射制剂也可以是无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂如1,3-丁二醇的溶液配制的无菌可注射溶液或悬浮液。

[0194] H.化学治疗剂

[0195] 适合与本发明的SGRM一起使用的化学治疗剂包括具有杀死癌细胞或抑制癌细胞生长的性质的药剂，如美国专利公开第20150218274号以及http://chemocare.com/chemotherapy/what-is-chemotherapy/types-of-chemotherapy.aspx中公开的那些。这些

治疗剂包括但不限于抗微管剂(例如,紫杉烷和长春花生物碱)、拓扑异构酶抑制剂和抗代谢物(例如,这样的核苷类似物例如吉西他滨)、有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢物、抗肿瘤抗生素、有丝分裂抑制剂、蒽环霉素、插入试剂、能够干扰信号转导途径的药剂、促进细胞凋亡的药剂/蛋白酶体抑制剂等。

[0196] 烷化剂在细胞的静止期最活跃。这些类型的药物是细胞周期非特异性的。可与本发明的SGRM组合使用的示例性烷基化剂包括但不限于氮芥、乙烯亚胺衍生物、烷基磺酸酯/盐、亚硝基脲和三氮杂萘):乌拉莫司汀(Aminouracil Mustard® 、 Chlorethaminacil® 、 Demethyldopan® 、 Desmethyldopan® 、 Haemanthamine® 、 Nordopan® 、Uracil nitrogen Mustard®、Uracillost®、Uracilmostaza®、Uramustin®、Uramustine®)、盐酸氮芥(chlormethine)(Mustargen®)、环磷酰胺(Cytoxan®、Neosar®、Clafen®、Endoxan®、Procytox®、Revimmune™)、异环磷酰胺(Mitoxana®)、美法仑(Alkeran®)、苯丁酸氮芥(Leukeran®)、哌泊溴烷(pipobroman)(Amedel®、Vercyte®)、三乙撑蜜胺(triethylenemelamine)(Hemel® 、 Hexalen® 、Hexastat®)、三乙烯硫代磷酰胺(triethylenethiophosphoramine)、噻替哌(Thioplex®)、白消安(Busilvex®、Myleran®)、卡莫司汀(BiCNU®)、洛莫司汀(CeeNU®)、链脲佐菌素(Zanosar®)、和达卡巴嗪(DTIC-Dome®)。另外的示例性烷化剂包括但不限于奥沙利铂(Eloxatin®);替莫唑胺(Temodar®和Temodal®);更生霉素(也称为放线菌素D、Cosmegen®);美法仑(也称为L-PAM、L-沙可来新、和苯丙氨酸氮芥、Alkeran®);六甲蜜胺(也称为六甲基三聚氰胺(HMM)、Hexalen®);卡莫司汀(BiCNU®);苯达莫司汀(Treanda®);白消安(Busulfex®和Myleran®);卡铂(Paraplatin®);洛莫司汀(也称为CCNU、CeeNU®);顺铂(也称为CDDP、Platinol®和Platinol®-AQ);苯丁酸氮芥(Leukeran®);环磷酰胺(Cytoxan®和Neosar®);达卡巴嗪(也称为DTIC、DIC和咪唑甲酰胺、DTIC-Dome®);六甲蜜胺(也称为六甲基三聚氰胺(HMM)、Hexalen®);异环磷酰胺(Ifex®);Prednumustine;丙卡巴肼(Matulane®);二氯甲基二乙胺(也称为氮芥、啶芥和盐酸氮芥、Mustargen®);链佐星(Zanosar®);噻替哌(也称为thiophosphoamide、TESPA和TSPA、Thioplex®);环磷酰胺(Endoxan®、Cytoxan®、Neosar®、Procytox®、Revimmune®);和苯达莫司汀HCl(Treanda®)。

[0197] 抗肿瘤抗生素是从由土壤真菌链霉菌(Streptomyces)属物种产生的天然产物获得的化学药剂。这些药物在细胞周期的多个阶段起作用,并被认为是细胞周期特异性的。存在几种类型的抗肿瘤抗生素,包括但不限于蒽环类抗生素(例如阿霉素,柔红霉素,表柔比星,米托蒽醌和伊达比星)、色霉素(例如,更生霉素和普鲁卡霉素)、丝裂霉素和博来霉素。

[0198] 抗代谢物是细胞周期特异性的化疗类型。当细胞将这些抗代谢物质结合到细胞代

谢中时，它们不能分裂。这些类型的化疗剂包括叶酸拮抗剂，如甲氨蝶呤；嘧啶拮抗剂，如5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷、卡培他滨、和吉西他滨；嘌呤拮抗剂，如6-巯嘌呤和6-硫鸟嘌呤；腺苷脱氨酶抑制剂，如克拉屈滨、氟达拉滨、奈拉滨和喷司他丁。

[0199] 可以与本发明的SGRM组合使用的示例性蒽环霉素包括，例如，多柔比星(Adriamycin®和Rubex®)；博来霉素(Lenoxane®)；柔红霉素(盐酸柔红霉素、道诺霉素和盐酸伽霉素、Cerubidine®)；柔红霉素脂质体(柔红霉素柠檬酸脂质体、DaunoXome®)；米托蒽醌(DHAD、Novantrone®)；表柔比星(表阿霉素)；伊达比星(Idamycin®、Idamycin PFS®)；丝裂霉素C(Mutamycin®)；格尔德霉素；除莠霉素；Ravidomycin；和Desacetylravidomycin。

[0200] 抗微管剂包括长春花生物碱和紫杉烷。可以与本发明的SGRM组合使用的示例性长春花生物碱包括但不限于酒石酸长春瑞滨(Navelbine®)、长春新碱(Oncovin®)、和长春地辛(Eldisine®))；长春碱(也称为硫酸长春碱、长春花碱和VLB、Alkaban-AQ®and Velban®)；和长春瑞滨(Navelbine®)。可以与本发明的SGRM组合使用的示例性紫杉烷包括但不限于紫杉醇和多西紫杉醇。紫杉醇试剂的非限制性实例包括纳米粒子白蛋白结合紫杉醇("nab-紫杉醇"，ABRAXANE，由阿博利斯生物科学公司(Abraxis Bioscience)销售)、二十二碳六烯酸结合紫杉醇(DHA-紫杉醇、Taxoprexin，由Protarga销售)、聚谷氨酸结合紫杉醇(PG-紫杉醇、聚谷氨酸紫杉醇、CT-2103、XYOTAX，由细胞治疗公司(Cell Therapeutic)销售)、肿瘤活化前药(TAP)、ANG105(Angiopep-2与三分子紫杉醇结合，由免疫原公司(ImmunoGen)销售)、紫杉醇-EC-1(紫杉醇与识别erbB2的肽EC-1结合；参见Li等，Biopolymers(2007)87:225-230)、以及葡萄糖偶联的紫杉醇(例如，2-吡喃葡萄糖基琥珀酸2'-紫杉醇甲基酯，参见Liu等，Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters(2007)17:617-620)。

[0201] 可与本发明的SGRM组合使用的示例性蛋白酶体抑制剂包括但不限于，硼替佐米(Velcade.RTM.)；卡非佐米(PX-171-007，(S)-4-甲基-N--((S)-1-(((S)-4-甲基-1-((R)-2-甲基环氧乙烷-2-基)-1-氧代戊-2-基)氨基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)-2-((S)-2-(2-吗啉代乙酰胺-邻)-4-苯基丁酰氨基)-戊酰胺)；马丽佐米(NPI-0052)；爱卡佐米柠檬酸盐(MLN-9708)；德兰佐米(CEP-18770)；和O-甲基-N-[(2-甲基-5-噻唑基)羰基]-L-丝氨酰-O-甲基-N-[(1S)-2-[(-2R)-2-甲基-2-环氧乙烷]-2-氧代-1-(苯甲基)乙基]-L-丝氨酰胺(ONX-0912)。

[0202] 在一些实施方式中，所述化学治疗剂选自苯丁酸氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、美法仑、链脲佐菌素、卡莫司汀、洛莫司汀、苯达莫司汀、尿嘧啶芥、雌莫司汀、卡莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀、甘露舒凡、白消安、达卡巴嗪、替莫唑胺、噻替哌、六甲蜜胺、5-氟尿嘧啶(5-FU)、6-巯基嘌呤(6-MP)、卡培他滨、阿糖胞苷、氟尿苷、氟达拉滨、吉西他滨、羟基脲、氨甲喋呤、培美曲塞、柔红霉素、多柔比星、表柔比星、伊达比星、SN-38、ARC、NPC、喜树碱、拓扑替康、9-硝基喜树碱、9-氨基喜树碱、盐酸哌甲酯(rubifen)、吉马替康、二氟替康、BN80927、DX-895If、MAG-CPT、安吖啶、依托泊苷、磷酸依托泊苷、替尼泊苷、多柔比星、紫杉醇、多西紫杉醇、吉西他滨、accatin III、10-脱乙酰红豆杉醇、7-木糖基-10-脱乙酰红豆杉醇、三尖杉宁碱、10-脱乙酰-7-表红豆杉醇、7-表红豆杉醇、10-脱乙酰基浆果赤霉素III、10-脱乙酰黄

芩灵甘菊碱、吉西他滨、伊立替康、白蛋白结合紫杉醇、奥沙利铂、卡培他滨、顺铂、多西紫杉醇、伊立替康脂质体、和依托泊苷、和它们的组合。

[0203] 在某些实施方式中，化学治疗剂可以以美国食品和药物管理局(FDA)或其他监管机构批准的剂量和时间表指导的剂量和时间表给予，并受经验优化。在一些情况中，所述化学治疗剂以约100-1000mg，例如约200mg-800mg、约300mg-700mg、或约400mg-600mg，例如约200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、或700mg的剂量给予。给药方案可以从例如每周、每五天、每四天、每隔一天向每天一次、每天两次或每天三次变化。在一个实施方式中，所述化学治疗剂在整个或部分治疗期中以约100mg-600mg每天，例如，约100mg、200mg、260mg、300mg、400mg、或600mg每天、隔天或每四天的口服剂量或静脉剂量给予。在一些实施方式中，所述化学治疗剂是紫杉烷且可以以任何标准剂量使用，例如，根据本发明的方法，由FDA批准的那些紫杉烷剂量。在各个实施方式中，所述紫杉烷是白蛋白结合型紫杉醇，其以每平方米体表面积80mg至125mg的剂量范围在每28天周期的第1、8和15天以30分钟的静脉输注给予。

[0204] 在另外的实施方式中，可以同时给予一种以上的化学治疗剂，或可在整个或部分疗程中以任何顺序依序给予。这两种药剂可按相同或不同给药方案给予。

[0205] I.组合疗法

[0206] 可以使用SGRM与化学治疗剂(或这些药剂和化合物的组合)的各种组合来降低患者的肿瘤负荷。对于“组合疗法”或“组合使用”，并不意味着必须同时给予治疗剂和/或配制用于一起递送，尽管这些递送方法在本文所述的范围内。SGRM与化学治疗剂可按相同或不同给药方案给予。在一些实施方式中，SGRM与化学治疗剂在整个或部分治疗期间以任何顺序依次给予。在一些实施方式中，SGRM与抗癌剂被同时或大致同时(例如，彼此相隔约1、5、10、15、20、或30分钟以内)给予。组合疗法的非限制性实例如下，给予SGRM与化学药剂，例如，SGRM是“A”，并且作为化学疗法方案的一部分给予的抗癌剂或化合物是“B”：

[0207] A/B/AB/A/BB/B/AA/A/BA/B/BB/A/AA/B/B/B B/A/B/B

[0208] B/B/B/A B/B/A/B A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/A

[0209] B/B/A/A

[0210] B/A/B/A B/A/A/B A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A

[0211] A/A/B/A

[0212] 将该实施方式的治疗化合物或药剂给予患者需要遵循给予该化合物的一般方案，(必要时)考虑疗法的毒性。外科干预也可以与所述疗法组合应用。

[0213] 涉及的本方法可以与其他治疗手段组合，例如手术、放射、靶向治疗、免疫疗法、使用生长因子抑制剂或抗血管生成因子。

[0214] J.评价减小肿瘤负荷方面的改善

[0215] 本文公开的SGRM疗法可减小肿瘤负荷并为患有癌性肿瘤的患者提供有益的临床结果。用于测量这些响应的方法是癌症治疗领域技术人员所熟知的，例如，描述于实体肿瘤响应评价标准(“RECIST”)指南，可获ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/docs/recist_guideline.pdf。

[0216] 在一个方式中，肿瘤负荷通过检测肿瘤特异性生物标志物的表达来测量。该方法对于转移性肿瘤特别有用。肿瘤特异性生物标志物是癌细胞特有的或相较于非癌细胞在癌细胞中丰度高得多的蛋白质或其它分子。被认为可用于鉴定宫颈癌的生物标志物包括例如

α辅肌动蛋白-4,丙酮酸激酶同工酶M1/M2等(参见例如Van Raemdonck等,PLoS One 2014年9月,http://dx.doi.org/10.1371/jounal.pone.0160488)。

[0217] 测量肿瘤特异性遗传标志物的表达水平的方法是为人熟知的。在一些实施方式中,从血样或肿瘤组织分离遗传标志物的mRNA,并进行实时逆转录酶-聚合酶链式反应(RT-PCR)来定量遗传标志物的表达。在一些实施方式中,进行western印迹或免疫组化分析来评价肿瘤特异性遗传标志物的蛋白质表达。通常检测随本发明联合治疗的时间推移采样的多个样品中的肿瘤特异性遗传标志物的水平,而水平的下降与肿瘤负荷的减小相关联。

[0218] 在另一方式中,由本文公开的联合治疗所致的肿瘤负荷的减小由肿瘤尺寸的减小或身体中癌量的减少显示。对于肿瘤尺寸的测量通常由基于成像的技术实现。例如,计算机断层(CT)扫描可以通过识别现有病灶的生长或新病灶或肿瘤转移的发展,提供关于肿瘤缩小或生长以及疾病进展的准确和可靠的解剖学信息。

[0219] 在又一方法中,肿瘤负荷的减小可通过功能和代谢成像技术来评估。这些技术可以通过观察灌注、氧合和代谢的变化来提供对治疗响应的早期评估。例如,^{18}F-FDG PET利用带放射性标记的葡萄糖类似物分子来评估组织代谢。肿瘤通常具有升高的葡萄糖摄取,对应于肿瘤组织代谢减少的值的变化表明肿瘤负荷减少。类似成像技术公开于Kang等,Korean J.Radiol.(2012)13(4)371-390。

[0220] 接受本文公开的治疗的患者可显示不同程度的肿瘤负荷减小。在一些情况中,患者可显示完全响应(CR),也称作"无疾病迹象(NED)"。CR表示通过测试、体检和扫描指示,所有可检测的肿瘤均已消失。在一些情况中,接受本文公开的联合治疗的患者可能经历部分响应(PR),其大致对应于至少50%的总肿瘤体积减少,但仍存在一些残留疾病的迹象。在一些情况中,深度部分响应中的残留疾病可能实际上是死亡的肿瘤或疤痕,从而被分类为具有PR的少数患者可能实际上具有CR。同样地,在治疗过程中显示缩小的许多患者在持续治疗后显示进一步缩小,并且可达到CR。在一些情况中,接受联合治疗的患者可能经历较小响应(MR),这大致意味着小量的缩小,也即,多于25%但少于50%的总肿瘤体积(那将达到PR)。在一些情况中,接受联合治疗的患者可能显示稳定疾病(SD),这意味着肿瘤大致保持相同尺寸,但可包括小量生长(通常少于20或25%)或小量缩小(少于PR的任何情况,除非打破微小响应。若如此,则SD定义为一般低于25%)。

[0221] 由联合治疗所致的所需益处或所需临床结果还可包括,例如,癌细胞向外周器官的浸润减少(即,减缓至一定程度和/或终止);肿瘤转移的抑制(即,减缓至一定程度和/或终止);响应率(RR)的增加;响应持续时间的增加;与癌症相关联的一种或多种症状减轻至一定程度;治疗疾病所需的其它药物剂量的减少;疾病进展的延迟;和/或患者存活的延长;和/或生活质量的提高。用于评价这些作用的方法是为人熟知的和/或公开于,例如,cancerguide.org/endpoints.html和RECIST指南,同上。

[0222] 本说明书引用的所有发表物和专利申请以其全部内容通过引用纳入本文,就好像各发表物或专利申请特定和单独地通过引用纳入本文那样。

[0223] 虽然出于阐明目的已经通过说明和举例的方式详细描述了本发明,但本领域普通技术人员根据本发明的教导不难了解,可以在不背离所附权利要求书的构思或范围的情况下作出某些改变和修改。

[0224] 实施例

[0225] 以下提供的实施例仅是用于说明，而非限制。本领域技术人员将容易地认识到可以改变或修改各种非关键参数以产生基本相似的结果。

[0226] 实施例1.HepG2酪氨酸氨基转移酶(TAT)试验

[0227] 以下实验方案描述了用于测量HepG2细胞(一种人肝细胞癌细胞系;ECACC，英国)中地塞米松对TAT诱导的试验。在37℃、5％/95％(v/v)CO_2/空气下使用补充了10％(v/v)胎牛血清、2mM L-谷氨酰胺和1％(v/v)NEAA的MEME培养基培养HepG2细胞。然后，HepG2细胞经计数和调节以产生RPMI 1640(无酚红、10％(v/v)活性炭处理的FBS，2mM L-谷氨酰胺)中0.125×10^6细胞/ml的密度，并以200μl中25,000个细胞/孔接种于96孔、无菌组织培养微滴定板中，随后在37℃，5％CO_2孵育24小时。

[0228] 然后，除去生长培养基并使用测试培养基{RPMI 1640，无酚红、2mM L-谷氨酰胺+10μM毛喉素}代替。然后，针对100nM地塞米松攻击对测试化合物进行筛选。随后，将化合物从10mM储液中连续半对数稀释至100％(v/v)二甲亚砜中。然后，生成8-点半对数稀释曲线，随后在试验培养基中1:100稀释以产生10×最终化合物试验浓度，这导致最终化合物试验浓度范围为0.1％(v/v)二甲亚砜中的10-0.003μM。

[0229] 在37℃、5/95(v/v)CO_2/空气下在微量滴定板中将测试化合物与细胞预孵育30分钟，之后加入100nM地塞米松并随后再孵育20小时以使得TAT诱导最优化。

[0230] 然后，HepG2细胞采用包含蛋白酶抑制剂混合物的30μl的细胞裂解缓冲液在4℃裂解15分钟。然后，可添加155μl的底物混合物，其包含0.1M磷酸钾缓冲液(pH 7.4)中的5.4mM酪氨酸钠盐、10.8mMα酮戊二酸和0.06mM吡哆醛5’磷酸。37℃孵育2小时之后，可通过添加15μl的10M氢氧化钾水溶液终止该反应，然后使板在37℃另孵育30分钟。TAT活性产物可通过λ340nm处的吸光度测量。

[0231] 可通过使用抑制百分比(针对100nM地塞米松TAT刺激进行标准化)对比化合物浓度作图并将数据拟合至4参数逻辑方程来计算IC_{50}值。可使用Cheng和Prusoff方程将IC_{50}值转化为Ki(平衡解离常数)，前提是拮抗剂是竞争性抑制剂(相对于地塞米松)。

[0232] 实施例2.使用CORT125134和紫杉醇组合疗法减少小鼠中植入的宫颈癌肿瘤生长

[0233] 将人HeLa宫颈癌细胞的悬浮液皮下注射到5-6周龄免疫抑制的雌性小鼠(BALB/c裸)的右胁腹中，每只小鼠500万个细胞。允许肿瘤生长直至它们达到100-200mm^3的体积。然后将小鼠分成五组，每组十(10)只。第1组每4天静脉内(i.v.)给予紫杉醇运载体(无菌盐水)，且每4天口服(p.o.)给予CORT125134运载体(10％DMSO，0.1％吐温80和89.9％HPMC(0.5％)，10ml/kg)。第2组每4天静脉内给予紫杉醇(7.5mg/kg)。第3组每4天静脉内给予紫杉醇，且紫杉醇给药前一天和紫杉醇给药当天口服给予CORT125134(30mg/kg)。第4组每4天静脉内给予紫杉醇(15mg/kg)。第5组每4天静脉内给予紫杉醇(15mg/kg)，且紫杉醇静脉内给药前一天和给药当天口服给予CORT125134(30mg/kg)。

[0234] 每周采用电子游标卡尺三次测量肿瘤的最长(L)和最短(S)尺寸，并用用于椭球的公式S^2×L×(0.5)计算肿瘤体积。肿瘤生长数据示于图1，其中各组小鼠的平均肿瘤体积针对自处理起始的肿瘤生长天数作图。表1提供了结果摘要。与单独的运载体相比，所有治疗都提供益处。对于任一剂量的紫杉醇，紫杉醇和CORT125134的组合比单独的紫杉醇更有效。

[0235] 表1

[0236]

比较	p

第1组vs(对)第2组	0.0281
第1组vs第4组	0.0006
第2组vs第3组	0.008
第4组vs第5组	<0.0001
第3组vs第5组	0.0009

[0237] 实施例2.用CORT125134与紫杉醇组合治疗三阴性乳腺癌外植体

[0238] 将MDA-MB-231细胞(每只小鼠1000万个细胞)原位注射到雌性Balb/c裸鼠组的右乳房脂肪垫中。当肿瘤达到100-200mm^{3}的体积时,将小鼠随机分成10只/组并开始治疗。如下处理小鼠:第1组每天接受运载体,第2组每4天静脉内接受紫杉醇5mg/kg,第3组每4天静脉内接受紫杉醇5mg/kg且每天口服CORT125134 30mg/kg。使用卡尺每周3次测量二维肿瘤体积,并使用公式V=0.5a x b2以mm^{3}表示体积,其中a和b分别是肿瘤的长径和短径。继续给药28天,但任何状况不佳或肿瘤超过3000mm^{3}的小鼠终止给药。使用独立样本t检验进行两组间的比较;为了在三个或更多个组之间进行比较,进行单向ANOVA,然后进行多个比较程序。p值<0.05被认为是统计学上显著的。CORT125134与紫杉醇组合在三阴性乳腺癌(TNBC)小鼠异种移植模型中的作用显示在图2中。数据代表平均值±SEM。以5mg/kg的剂量给予紫杉醇在该模型中无效,与运载体处理的小鼠相比p=不显著。与运载体处理的小鼠相比(p<0.05)或与单独使用紫杉醇相比(p<0.05),紫杉醇和CORT125134的组合实现了对肿瘤生长的显著抑制。

[0239] 实施例3.用CORT125134与吉西他滨/卡铂组合治疗卵巢癌外植体

[0240] CORT125134与吉西他滨/卡铂组合在卵巢癌小鼠异种移植模型中的作用显示在图3中,呈现的是每组10只小鼠的结果。在第43、44、50和51天腹膜内(i.p.)给予CORT 125134,并在第44和51天腹膜内给予吉西他滨/卡铂。数据代表平均值。将SK-OV-3细胞(每只小鼠5百万个细胞)注射到雌性Balb/c裸鼠的右胁腹中。当肿瘤达到200mm^{3}的体积时,将小鼠随机分成10只/组并开始治疗。如下处理小鼠:第1组在给药日第1,2,8和9天接受运载体,第2组在给药日第2天和第9天接受吉西他滨(80mg/kg i.p.)和卡铂(15mg/kg i.p.),第3组以与第2组相同的方案接受吉西他滨/卡铂+给药日第1,2,8和9天接受CORT125134(20mg/kg i.p.)。每周3次测量肿瘤体积,并如上所述计算肿瘤体积。任何状况不佳或肿瘤超过2000mm^{3}的小鼠都会被终止。如上文实施例2中所示分析结果。在这些剂量下给予吉西他滨/卡铂在SK-OV-3模型中是无效的(相对于运载体处理的小鼠p=NS)。与运载体相比(p<0.001),并且与卡铂/吉西他滨相比(p<0.01),吉西他滨/卡铂与CORT125134的组合实现了对肿瘤生长的显著抑制。

[0241] 实施例4.在阉割小鼠中用CORT125134治疗前列腺癌外植体

[0242] 图4显示了在前列腺癌(CRPC)小鼠异种移植模型中CORT125134与阉割组合的效果。将22Rv1细胞(每只小鼠1000万个细胞)注射到雄性Balb/c裸鼠的右胁腹中。当肿瘤达到100-200mm^{3}的体积时,将小鼠随机分成10只/组,然后3组中的2组阉割。在阉割后第二天开始治疗,如下:第1组(未阉割)接受运载体,第2组(阉割)接受运载体,第3组(阉割)每天口服(p.o.)接受CORT125134 30mg/kg,持续21天。如前所述,每周测量肿瘤体积3次。任何状况不佳或肿瘤超过3000mm^{3}的小鼠都会被终止。如上文实施例2中所示分析结果。数据代表平均值±SEM。与未阉割的小鼠相比,阉割的小鼠表现出肿瘤生长减少(p<0.0001)。与未阉割的

小鼠相比，给予阉割小鼠CORT125134也抑制肿瘤生长($p<0.0001$)。阉割和CORT125134的组合比单独阉割更有效($p<0.05$)。

[0243] 实施例5.用SGRM和化学治疗剂治疗患有宫颈癌的患者

[0244] 一名68岁的女性患者抱怨上腹部疼痛。她正在经历食欲不振，恶心和呕吐发作，并且体重明显减轻。CT扫描显示怀疑是宫颈肿瘤。通过组织学分析证实疑似肿瘤是癌性肿瘤。患者每天一次用剂量为200mg的CORT125134治疗8周并在每28天周期的第1、8和15天静脉输注剂量为80mg/平方米体表面积的静脉输注30分钟白蛋白结合型紫杉醇。可以在这种治疗之前、期间和之后使用增强MRI监测肿瘤负荷。成像表明肿瘤大小正在减小，并且在治疗期结束时减少超过50％。

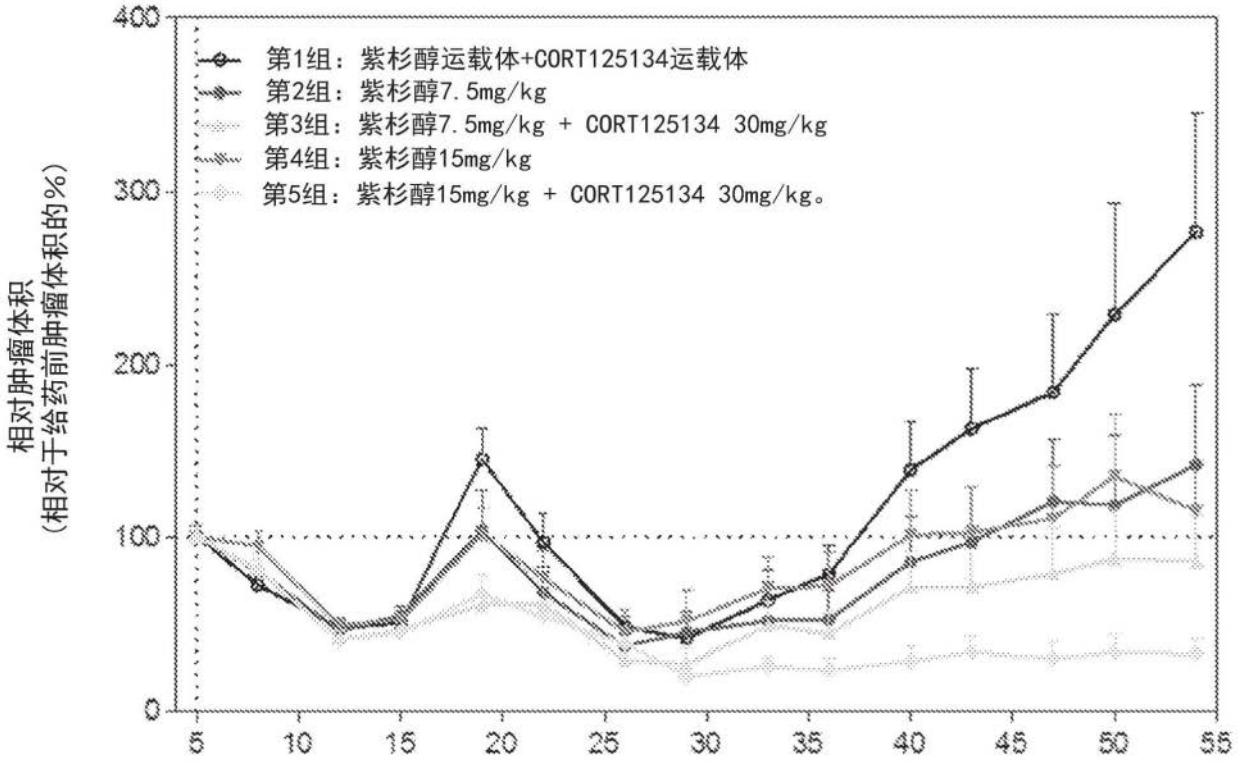

第1组：紫杉醇运载体+CORT125134运载体
第2组：紫杉醇7.5mg/kg
第3组：紫杉醇7.5mg/kg + CORT125134 30mg/kg
第4组：紫杉醇15mg/kg
第5组：紫杉醇15mg/kg + CORT125134 30mg/kg。
相对肿瘤体积
（相对于给药前肿瘤体积的%）
400
300
200
100
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

图1

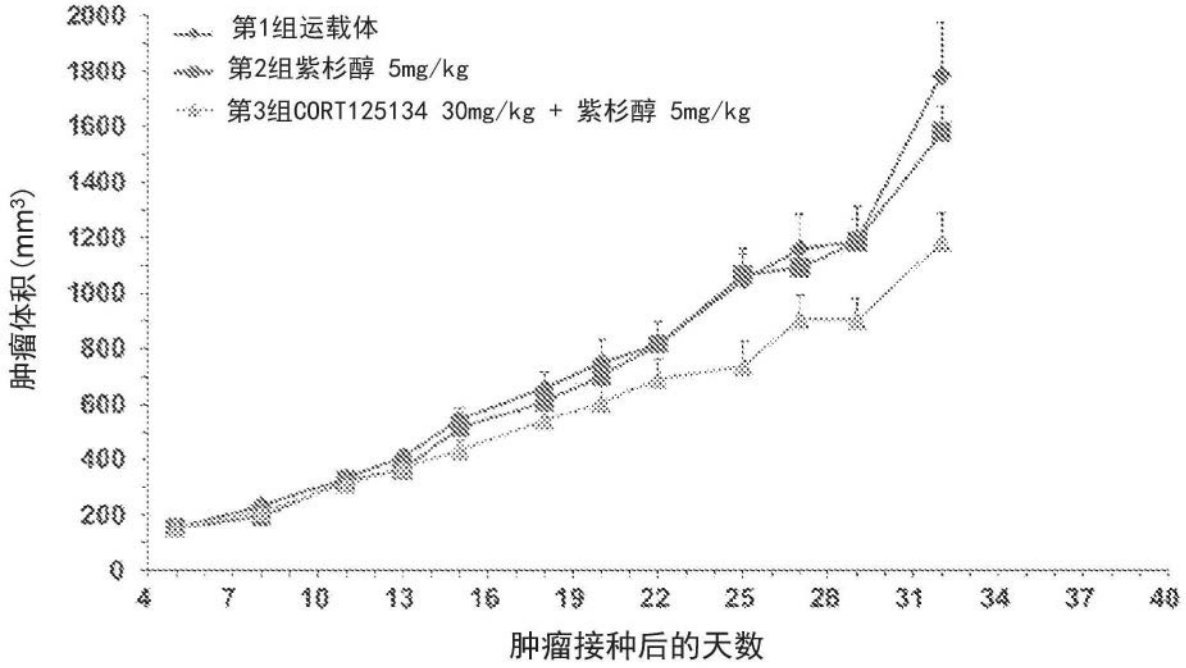

第1组运载体
第2组紫杉醇 5mg/kg
第3组CORT125134 30mg/kg + 紫杉醇 5mg/kg
肿瘤体积 (mm³)
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
4
7
10
13
16
19
22
25
28
31
34
37
40
肿瘤接种后的天数

图2

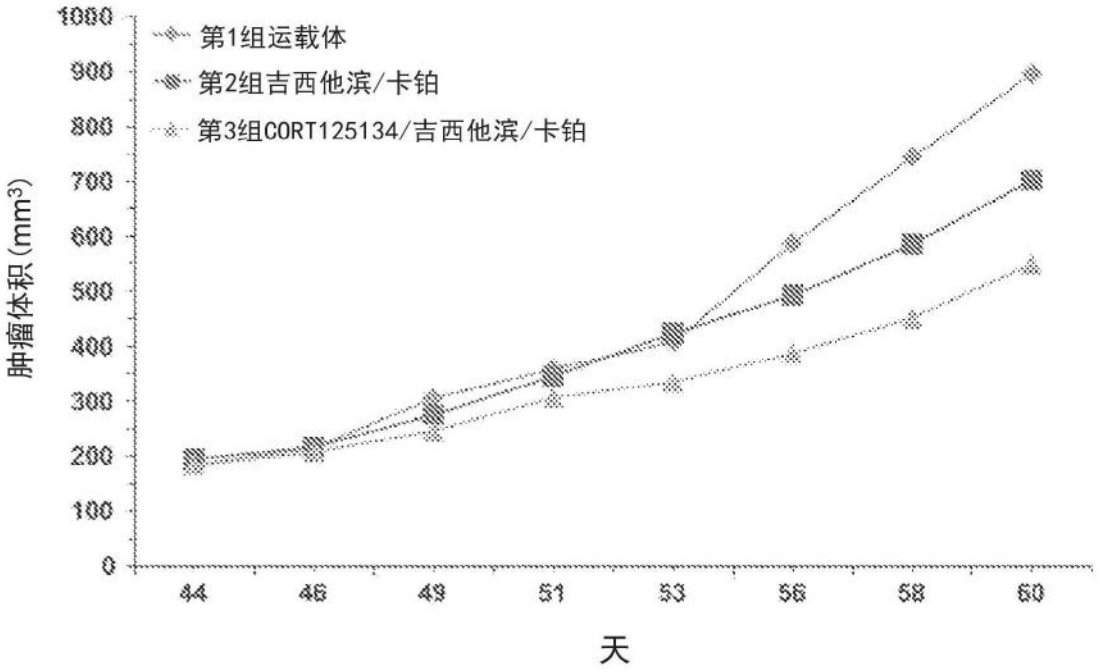

第1组运载体
第2组吉西他滨/卡铂
第3组CORT125134/吉西他滨/卡铂
肿瘤体积(mm3)
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
44
46
49
51
53
56
58
60
天

图3

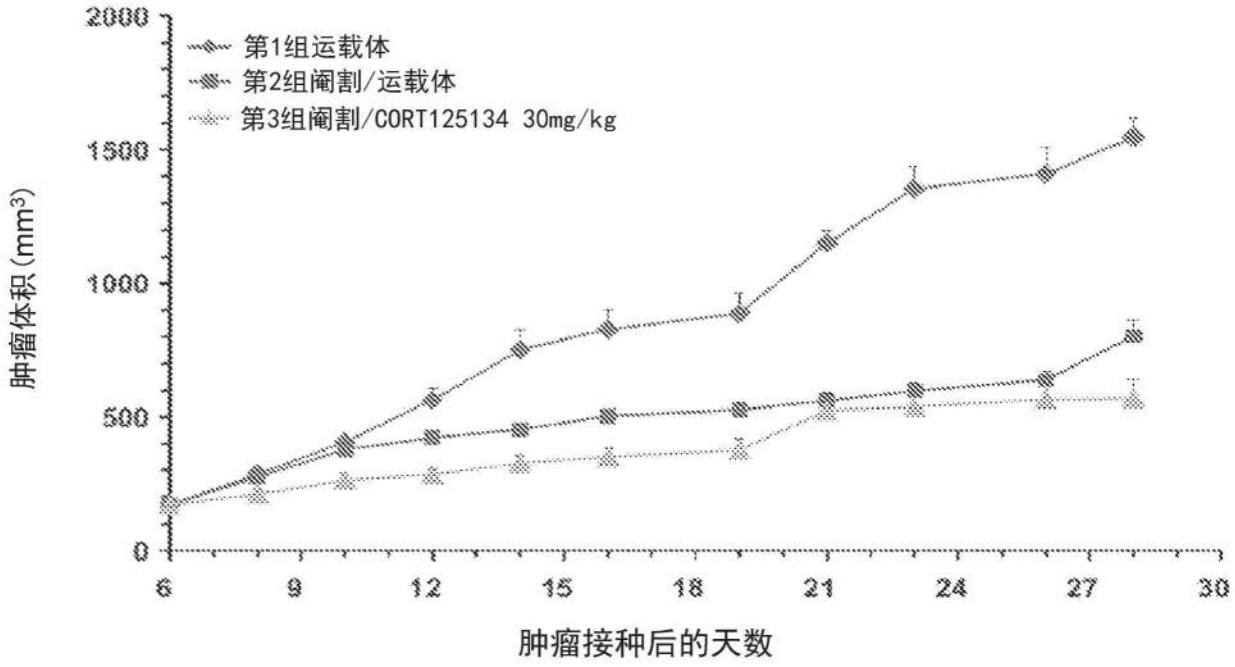

第1组运载体
第2组阉割/运载体
第3组阉割/CORT125134 30mg/kg
肿瘤体积(mm3)
2000
1500
1000
500
0
6
9
12
15
18
21
24
27
30
肿瘤接种后的天数

图4