



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110475558 A

(43)申请公布日 2019.11.19

(21)申请号 201880015928.3

(22)申请日 2018.03.08

(30)优先权数据

62/469,296 2017.03.09 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.09.04

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/021592 2018.03.08

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/165460 EN 2018.09.13

(71)申请人 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 A·G·莫来提斯

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

代理人 张静 陈文青

(51)Int.Cl.

A61K 31/57(2006.01)

A61K 51/08(2006.01)

权利要求书2页 说明书40页

(54)发明名称

糖皮质激素受体调节剂在儿茶酚胺分泌型
肿瘤治疗中的应用

(57)摘要

公开了治疗肿瘤,包括神经内分泌肿瘤(NET),例如儿茶酚胺分泌型肿瘤(CST)的新方法。该方法包括在具有NET(例如CST)的库欣综合征患者中治疗库欣综合征。肿瘤可以用糖皮质激素受体(GR)调节剂(GRM),例如GR拮抗剂(GRA)进行治疗。新型治疗方法在患有CST的患者中可治疗库欣综合征,可以降低肿瘤中儿茶酚胺的产生,可降低儿茶酚胺过量,可缓解儿茶酚胺过量的症状,并可改善 α -或 β -肾上腺素能阻断的功效,生长抑素或生长抑素类似物治疗或成像的功效,或肽受体放射性核素治疗的功效。GRM可减少GR的活化,并且可以以比其与孕酮受体(PR)结合更高的亲和力结合GR。在实施方案中,药物可能仅与PR结合不良,或者不能可测量地与PR结合。

1. 一种在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中降低儿茶酚胺过量的方法,该方法包括:
给予所述患者有效量的糖皮质激素受体调节剂。
2. 如权利要求1所述的方法,其中,所述糖皮质激素受体调节剂是糖皮质激素受体拮抗剂,其与II型糖皮质激素受体结合的亲和力高于与I型糖皮质激素受体结合的亲和力。
3. 如权利要求1或2所述的方法,其中,所述糖皮质激素受体调节剂以1至1000mg/kg/天的日剂量给予。
4. 如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中,所述糖皮质激素受体调节剂是米非司酮。
5. 如权利要求1-4中任一项所述的方法,其中,所述患者不同时给予外源糖皮质激素受体激动剂。
6. 如权利要求1-5中任一项所述的方法,其中,所述患者是库欣综合征患者,并且所述方法治疗患者的库欣综合征。
7. 一种在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中降低儿茶酚胺过量的方法,所述方法包括以0.1至100mg/kg/天的日剂量给予有效量的糖皮质激素受体调节剂,持续至少5周,其中所述患者不需要另外用糖皮质激素受体拮抗剂治疗。
8. 如权利要求7所述的方法,其中,所述糖皮质激素受体调节剂是糖皮质激素受体拮抗剂,其与II型糖皮质激素受体结合的亲和力高于与I型糖皮质激素受体结合的亲和力。
9. 如权利要求7或8所述的方法,其中,所述糖皮质激素受体调节剂以1至1000mg/kg/天的日剂量给予。
10. 如权利要求7-9中任一项所述的方法,其中,所述糖皮质激素受体调节剂是米非司酮。
11. 如权利要求10所述的方法,其中,所述米非司酮的日剂量为0.1至50mg/kg/天,持续至少5周。
12. 如权利要求7-11中任一项所述的方法,其中,所述患者不同时给予外源糖皮质激素受体激动剂。
13. 如权利要求7-12中任一项所述的方法,其中,所述患者是库欣综合征患者,并且所述方法治疗患者的库欣综合征。
14. 一种在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中改善化疗功效的方法,该方法包括:
给予正在接受用于治疗患者中的儿茶酚胺分泌型神经内分泌肿瘤的化疗的患者有效量的糖皮质激素受体调节剂,其中所述患者不需要另外用糖皮质激素受体拮抗剂治疗。
15. 如权利要求14所述的方法,其中,所述糖皮质激素受体调节剂是糖皮质激素受体拮抗剂,其与II型糖皮质激素受体结合的亲和力高于与I型糖皮质激素受体结合的亲和力。
16. 如权利要求14或15所述的方法,其中,所述糖皮质激素受体调节剂以1至1000mg/kg/天的日剂量给予。
17. 如权利要求14-16中任一项所述的方法,其中,所述糖皮质激素受体调节剂是米非司酮。
18. 如权利要求14-17中任一项所述的方法,其中,所述患者不同时给予外源糖皮质激素受体激动剂。
19. 如权利要求14-18中任一项所述的方法,其中,所述患者是库欣综合征患者,并且所

述方法治疗患者的库欣综合征。

20. 一种在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中改善 α 和 β -肾上腺素能受体阻断功效的方法,该方法包括:

给予正在接受用于治疗患者中的儿茶酚胺分泌型神经内分泌肿瘤的 α -肾上腺素能受体阻断剂或 β -肾上腺素能受体阻断剂或两者的患者日剂量0.1至100mg/kg/天的有效量的糖皮质激素受体调节剂持续至少5周,其中所述患者不需要另外用糖皮质激素受体拮抗剂治疗。

21. 如权利要求20所述的方法,其中,所述糖皮质激素受体调节剂是糖皮质激素受体拮抗剂,其与II型糖皮质激素受体结合的亲和力高于与I型糖皮质激素受体结合的亲和力。

22. 如权利要求20或21所述的方法,其中,所述糖皮质激素受体调节剂以1至1000mg/kg/天的日剂量给予。

23. 如权利要求20-22中任一项所述的方法,其中,所述糖皮质激素受体调节剂是米非司酮。

24. 如权利要求20-23中任一项所述的方法,其中,所述患者不同时给予外源糖皮质激素受体激动剂。

25. 如权利要求20-24中任一项所述的方法,其中,所述患者是库欣综合征患者,并且所述方法治疗患者的库欣综合征。

26. 一种在患有儿茶酚胺分泌型神经内分泌肿瘤的患者中改善生长抑素类似物的功效的方法,该方法包括:

给予所述患者有效量的糖皮质激素受体调节剂,其中给予所述患者生长抑素类似物用于治疗患者中的儿茶酚胺分泌型神经内分泌肿瘤,其中,所述患者不需要另外用糖皮质激素受体拮抗剂治疗。

27. 如权利要求26所述的方法,其中,所述糖皮质激素受体调节剂是糖皮质激素受体拮抗剂。

28. 如权利要求26或27所述的方法,其中,所述糖皮质激素受体调节剂是米非司酮。

29. 如权利要求26-28中任一项所述的方法,其中,所述患者不同时给予外源糖皮质激素受体激动剂。

30. 如权利要求26-29中任一项所述的方法,其中,所述患者是库欣综合征患者,并且所述方法治疗患者的库欣综合征。

糖皮质激素受体调节剂在儿茶酚胺分泌型肿瘤治疗中的应用

背景技术

[0001] 库欣综合征的特征是皮质醇水平过高。库欣综合征伴有高皮质醇血症,这是一种长期过量的循环皮质醇的病症。库欣综合征可分为外源性库欣综合征和内源性库欣综合征,外源性库欣综合征由过量使用糖皮质激素药物(例如泼尼松,地塞米松和氢化可的松)导致,内源性库欣综合征由HPA轴的失调性异常引起。患有库欣综合征的患者通常容易瘀伤;腹部肥胖而手臂和腿部瘦;面部臃肿;痤疮;近端肌无力;和/或身体上的红紫色条纹。

[0002] 在内源性库欣中,过量的皮质醇通常是由于产生皮质醇的肿瘤,或者是间接提高皮质醇水平的肿瘤(例如,通过引起促肾上腺皮质激素(ACTH)增加或引起促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)增加)。内源性库欣综合征包括:不依赖ACTH的库欣综合征,其特征是在没有ACTH分泌升高的情况下皮质醇过量产生;ACTH依赖性库欣综合征,其特征是ACTH分泌过多。ACTH依赖性库欣综合征占比大约80%内源性库欣综合征的患者,并且包括两种主要形式:库欣病和异位ACTH综合征。前者是由垂体瘤引起的,后者是由垂体外的肿瘤引起的。由垂体分泌的ACTH过量引起的库欣综合征病例也被称为库欣病。

[0003] 嗜铬细胞瘤(PHEO)和副神经节细胞瘤(PGL)是源自胚胎神经嵴的嗜铬细胞的肿瘤。大多数PHEO/PGL病例被称为散发性肿瘤,而包括VHL(von Hippel-Lindau),RET(2型多发性内分泌肿瘤),NF1(1型神经纤维瘤),SDH(琥珀酸脱氢酶亚基A,B,C和D)和辅因子SDHAF2,MAX(MYC相关因子X),HIF2A(缺氧诱导因子2A),FH(富马酸水合酶)和TMEM127(跨膜蛋白127)的基因突变占约40%的肿瘤。PGL更可能发生转移,其发病率约为总PHEO/PGL病例的10%。由于对CAT合成响应的主要酶:酪氨酸羟化酶(TH)和多巴胺 β -羟化酶(DBH)的上调,两种类型的肿瘤都产生并且通常分泌比肾上腺髓质更大量的儿茶酚胺(CAT)。在嗜铬细胞(chromaffin cells,pheochromocytomas)中,去甲肾上腺素(NE)和肾上腺素(E)存储在囊泡中,它们在被囊泡池中重新捕获之前维持被动渗漏到细胞质中。肾上腺髓质是迄今为止体内E产生最重要的部位,因为苯基乙醇胺N-甲基转移酶(PNMT)(即将NE转化为E的酶)主要限于这种组织,并且不存在交感神经(仅产生NE)。

[0004] 糖皮质激素在儿茶酚胺合成的调节中起主要作用。Wurtman等表明,大鼠垂体切除术与肾上腺重量显著下降和PNMT活性下降有关。

[0005] Grouzmann等(PLoS ONE 10(5):e0125426(2015))测量了糖皮质激素对儿茶酚胺分泌型肿瘤中TH,DBH和PNMT基因转录和蛋白质表达的影响。为了实验评估GC对原代细胞培养物中PNMT,TH和DBH基因表达的影响,将来自4种PGL和9种PHEO(6种混合型 and 3种NorAd肿瘤)的细胞接种在培养皿中,并与或不与地塞米松一起孵育24小时。在PGL细胞中,未检测到对PNMT mRNA的显著影响。DBH和TH mRNA低于定量限,因为手术切除后可获得的材料量较低,并且与PNMT相比,这两种基因的qPCR效率更低。在PHEO细胞中,与非地塞米松孵育的细胞24小时相比,地塞米松引起TH的2.8倍上调,对于DBH和PNMT,没有记录到效果,并且与地塞米松一起孵育24小时后,在混合型和去甲肾上腺素能PHEO之间对于TH,DBH和PNMT的基因转录没有效果。为了将基因与蛋白质表达相关联,在孵育24小时后,从地塞米松孵育的对照细胞中测定了TH,DBH和PNMT蛋白质浓度。与对照细胞相比,在类固醇孵育细胞中证实DBH和

PNMT没有活化,而在蛋白质水平未检测到mRNA的TH上调。

[0006] Goodman等人(J.Cell Biol.78(1):R1-R7(1978))在源自大鼠嗜铬细胞瘤肿瘤连续细胞系中显示,酪氨酸羟化酶合成中糖皮质激素驱动的增加,这是肾上腺素能途径中的限速步骤。

[0007] 糖皮质激素是苯乙醇胺N-甲基转移酶(PNMT)的关键调节剂,苯乙醇胺N-甲基转移酶是肾上腺素生物合成中的最终酶,产生转录和转录后的影响。大鼠的体内研究表明,通过垂体切除术减少皮质类固醇可降低PNMT mRNA和酶的表达。这些变化可通过给予促肾上腺皮质激素或通过给予合成的糖皮质激素地塞米松直接替代皮质类固醇产生逆转,促肾上腺皮质激素刺激内源性糖皮质激素产生。PNMT酶的变化是基因转录和蛋白水解降解的改变的结果。糖皮质激素不仅增加儿茶酚胺的分泌,而且还增加嗜铬细胞中CAT的储存。

[0008] 当向完整大鼠给予地塞米松或糖皮质激素激动剂RU28362时,PNMT mRNA水平显著上升。虽然尚不清楚糖皮质激素是否对PNMT转录活性至关重要,但糖皮质激素受体缺陷型小鼠不表达肾上腺髓质PNMT,尽管嗜铬细胞表面上看是正常的(Schmid等人,J Steroid Biochem Mol Biol.53:33-35(1995);Finotto等人,Development 126:2935-2944(1999))。糖皮质激素诱导的转录变化通过PNMT基因启动子的近端5'-侧接序列中的糖皮质激素反应元件(GRE)介导。已经鉴定了每种物种特异性PNMT基因的至少一种推定的GRE,包括人(Baetge等人,Proc Natl Acad Sci U S A.85(10):3648-3652(1988);Kaneda等人,J Biol Chem.263(16):7672-7677(1988));牛(Baetge等人,Proc Natl Acad Sci USA 83(15):5454-5458(1986);Batter等人,J Neurosci Res.19(3):367-376(1988));大鼠(Ross等人,J Neurosci.10(2):520-30(1990));和小鼠(Morita等人,Brain Res Mol Brain Res.13(4):313-319(1992))。在大鼠PNMT基因的情况下,当首次克隆该基因时,在-533bp处鉴定出GRE(Ross等,1990)。虽然这种GRE似乎有功能,但它对糖皮质激素激活的反应似乎既可变又弱。

[0009] Tai等人(Mol Pharmacol.61(6):1385-1392(2002))在大鼠苯乙醇胺N-甲基转移酶(PNMT)基因的启动子中在-759和-773bp处鉴定出两个重叠的(1bp)糖皮质激素反应元件(GRE),它们主要负责其糖皮质激素敏感性,而不是最初确定的-533-bp GRE。在用野生型PNMT启动子-荧光素酶报告基因构建体转染并用地塞米松处理(0.1 μ M的最大活化)的RS1细胞中观察到PNMT启动子活性的剂量依赖性增加。II型糖皮质激素受体拮抗剂RU486(10 μ M)完全抑制PNMT启动子的地塞米松(1 μ M)活化,与介导皮质类固醇刺激的转录活性的经典糖皮质激素受体一致。与-759-和-773-bp GRE结合的糖皮质激素受体与Egr-1和/或AP-2协同相互作用以刺激用地塞米松处理的RS1细胞中的PNMT启动子活性。相反,与-533-bp GRE结合的糖皮质激素受体似乎仅通过与激活蛋白2的相互作用参与PNMT启动子的协同激活。

[0010] 皮质醇在儿茶酚胺分泌型肿瘤中的作用的进一步证据参见Isobe等(J.Urol.163:357-362(2000))。嗜铬细胞瘤组织中局部皮质醇产生的能力进一步得到肿瘤中糖皮质激素生物合成酶17 α -羟化酶的表达的支持。发现PNMT表达与肿瘤中的17 α -羟化酶表达有关。糖皮质激素受体表达也与肿瘤中的PNMT表达相关。

[0011] 髓质和神经节都是自主神经系统的一部分。先前已详细描述了CNS中糖皮质激素受体样免疫反应性(GR-L1)的分布(Endocrinology 117(5):1803-1812(1985),Gustafsson等人,Endocr Rev.8(2):185-234(1987)),但在所有脑区域中,免疫反应性定位于细胞体的

细胞核。Ceccatelli等(*Acta Physiol. Scand.* 37:559-560 (1989))已经表明GR-LI的存在仅在肾上腺中的嗜铬细胞的细胞质中是出乎意料的。双染色实验(GR和PNMT)显示GR-L1在很大程度上局限于PNMT免疫反应性细胞体,即肾上腺素细胞。这种定位与Wurtman和Axelrod(*J. Biol. Chem.* 241 (10):2301-23015 (1966))的早期工作非常一致,证明了类固醇对PNMT合成的重要性。

[0012] 在外源性糖皮质激素给药后,已报道了几例孤立的嗜铬细胞瘤危象(PC)病例;这些药物引起嗜铬细胞瘤患者不良事件的证据主要是传闻。Rosas等人(*Eur J Endocrinol.* 158 (3):423-429 (2008))报道了4例由外源性糖皮质激素引发的嗜铬细胞瘤危象。在调查偶发性肾上腺肿块时,理想情况下应在给予糖皮质激素之前排除嗜铬细胞瘤。然而,在嗜铬细胞瘤患者中作为DST给药时,没有报道1mg地塞米松的病例;较大剂量,低至2毫克的地塞米松,可能引发PC。在对造影剂过敏的情况下,如果暴露于糖皮质激素作为预处理,嗜铬细胞瘤作为肾上腺偶发瘤的患者也可能存在风险。

[0013] 生长抑素受体1型(ssst1)和2(ssst2)在副神经节瘤和嗜铬细胞瘤中表达。De Bruin等(*J Clin Endocrinol Metab.* 97 (2):455-62 (2012))已经表明,高皮质醇血症下调生长抑素受体2型(ssst2)的表达。与生长抑素受体结合的生长抑素类似物目前正在用于儿茶酚胺分泌型肿瘤患者的临床试验。虽然儿茶酚胺分泌型肿瘤患者通常是正常皮质状态,但肿瘤水平的皮质醇活性增加可能会影响ssst2的表达,因此可能影响生长抑素类似物的功效。

[0014] 目前对转移性儿茶酚胺分泌型肿瘤的治疗包括用环磷酰胺、长春新碱和达卡巴嗪的化疗。目前正在临床试验中的其他可用化学疗法包括酪氨酸激酶抑制剂。最后,没有大病变的转移性疾病患者可能有资格接受MIBG治疗。

[0015] 库欣综合征患者可能患有儿茶酚胺分泌型肿瘤。

[0016] 因此,需要用于治疗患有神经内分泌肿瘤的患者,包括用于治疗患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者,包括用于治疗患有神经内分泌肿瘤的库欣综合征患者,包括用于治疗患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的库欣综合征患者的疗法和组合物。

发明内容

[0017] 本申请公开了治疗肿瘤的新方法,包括神经内分泌肿瘤,例如儿茶酚胺分泌型肿瘤。本申请公开了治疗患有肿瘤的患者,包括患有神经内分泌肿瘤,例如儿茶酚胺分泌型肿瘤。在实施方案中,儿茶酚胺分泌型肿瘤与糖皮质激素受体调节剂接触;在实施方案中,库欣综合征患者中的儿茶酚胺分泌型肿瘤与糖皮质激素受体调节剂接触,从而治疗患者的库欣综合征。例如,本文公开的方法包括向有此需要的患者给予有效量的糖皮质激素受体调节剂(GRM),例如糖皮质激素受体拮抗剂(GRA),从而减少肿瘤引起的儿茶酚胺的产生。例如,本文公开的方法包括向库欣综合征患者给予有效量的GRM,例如GRA(例如米非司酮),从而治疗库欣综合征并减少肿瘤引起的儿茶酚胺的产生。在实施方案中,肿瘤可以是转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤。在实施方案中,肿瘤可以是神经内分泌肿瘤。儿茶酚胺分泌型肿瘤可以是嗜铬细胞瘤,或者可以是副神经节瘤,或其他肿瘤。在某些情况下,儿茶酚胺分泌型肿瘤可能是转移性肿瘤;可能是不可切除的非恶性肿瘤;或者可能是不可切除的多灶性非恶性肿瘤。

[0018] 申请人在此公开了治疗儿茶酚胺分泌型肿瘤的方法,包括给予能够调节糖皮质激素

素受体 (GR) 的化合物, 从而提供有益的治疗效果。在实施方案中, 患者是库欣综合征患者, 并且该方法治疗患者的库欣综合征。该方法的实施方案包括给予患者有效量的糖皮质激素受体调节剂, 所述患者不同时给予外源性糖皮质激素受体激动剂。该方法的实施方案包括给予患者有效量的糖皮质激素受体调节剂 (GRM), 所述患者 i) 不需要另外用糖皮质激素受体拮抗剂治疗, 和 ii) 不同时给予外源性糖皮质激素受体激动剂。在实施方案中, 糖皮质激素受体调节剂是糖皮质激素受体拮抗剂 (GRA)。在实施方案中, GRA 是米非司酮。

[0019] 在实施方案中, 有益的治疗效果包括: 在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中减少过量的儿茶酚胺; 在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中缓解儿茶酚胺过量的症状; 在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中改善 α 和 β -肾上腺素能受体阻断的功效; 在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中改善生长抑素类似物的治疗效果; 当用于成像模式时改善生长抑素类似物的功效; 在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中改善肽受体放射性核素治疗 (PRRT) 的功效; 和其他治疗益处。

[0020] 在实施方案中, 有益的治疗效果包括: 在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的库欣综合征患者中治疗库欣综合征和减少儿茶酚胺过量; 在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的库欣综合征患者中治疗库欣综合征并缓解儿茶酚胺过量症状; 在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的库欣综合征患者中治疗库欣综合征并改善 α 和 β 肾上腺素能受体阻断的功效; 在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的库欣综合征患者中治疗库欣综合征并改善生长抑素类似物的治疗效果; 在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的库欣综合征患者中当用于成像模式时治疗库欣综合征并改善生长抑素类似物的功效; 在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的库欣综合征患者中治疗库欣综合征并改善肽受体放射性核素治疗 (PRRT) 的功效; 和其他治疗益处。

[0021] 在实施方案中, 糖皮质激素受体拮抗剂 (GRA) 可以是类固醇GRA, 一种具有环己基-嘧啶骨架的GRA; 具有稠合的氮杂萘烷骨架的GRA; 具有杂芳基稠合的氮杂萘烷骨架的GRA; 或具有八氢稠合的氮杂萘烷骨架的GRA。在实施方案中, GRA 是米非司酮。

[0022] 本文公开的方法包括在患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中降低儿茶酚胺产生和肿瘤负荷的方法。本文公开的方法包括在患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中治疗库欣综合征和降低儿茶酚胺产生和肿瘤负荷的方法。在实施方案中, 所述方法包括在患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中以以下日剂量给予有效量的GRA: 1-1000mg/kg/天、或1-500mg/kg/天、或0.1-200mg/kg/天、或0.1-100mg/kg/天、或0.1-50mg/kg/天、或0.1-20mg/kg/天、或0.1-15mg/kg/天、或0.1-10mg/kg/天、或0.1-5mg/kg/天、或0.1-3mg/kg/天, 持续至少5周。

[0023] 在实施方案中, GRA 是米非司酮, 并且所述方法包括在患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中以以下日剂量给予有效量的米非司酮: 0.1-100mg/kg/天、或0.1-50mg/kg/天、或0.1-20mg/kg/天、或0.1-15mg/kg/天、或0.1-12mg/kg/天、或0.1-10mg/kg/天、或0.1-5mg/kg/天、或0.1-3mg/kg/天、或0.1-1mg/kg/天, 持续至少5周。在实施方案中, 患者是患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的库欣综合征患者。

[0024] 本文公开的方法包括使用GRA作为单一疗法, 并与其他治疗剂组合, 以在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中控制儿茶酚胺过量, 缓解儿茶酚胺过量的症状或两者兼有。本文公开的方法包括使用GRA作为单一疗法, 并与其他治疗剂组合使用, 在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中 a) 治疗库欣综合征和控制儿茶酚胺过量, b) 治疗库欣综合征和缓解儿茶酚胺

过量的症状,或两者兼有。在实施方案中,与GRA组合使用的其他治疗剂包括:化学治疗剂,肾上腺素能拮抗剂(例如, α -肾上腺素能受体拮抗剂, β -肾上腺素能受体拮抗剂和具有混合的 α -和 β -肾上腺素能拮抗作用的拮抗剂),放射治疗剂(例如,包括放射性部分的化合物,例如用于肽受体放射性核素治疗(PRRT)的肽,生长抑素和生长抑素受体激动剂(例如生长抑素类似物),以在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者(例如库欣综合征患者)中控制儿茶酚胺过量,缓解儿茶酚胺过量的症状,或两者兼有。在实施方案中,生长抑素或生长抑素类似物用于成像(例如,肿瘤成像)。在实施方案中,其他试剂可以与GRA组合给予,或与GRA相伴给予,或者可以在与GRA不同的时间给予。

[0025] 在实施方案中,申请人提供了如本文所讨论的减少儿茶酚胺过量的方法,条件是患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗。在实施方案中,申请人提供了如本文所讨论的减少儿茶酚胺过量的方法,其中一种或多种其他条件选自以下:i)患者不同时给予外源性雌激素受体配体;ii)患者不同时给予外源性选择性雄激素受体调节剂;iii)患者不同时给予外源性选择性雄激素受体调节剂;iv)患者不同时给予外源性D-高雄甾-17-YL-氨基甲酸酯衍生物;v)患者不同时给予外源性糖皮质激素受体激动剂。

[0026] 在实施方案中,将基本上由GRA组成的药物组合物以有效量给予患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者,例如库欣综合征患者,以有效减少肿瘤儿茶酚胺分泌的量,或者有效缓解患者中儿茶酚胺过量的症状。在实施方案中,将基本上由米非司酮组成的药物组合物以有效量给予患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者,例如库欣综合征患者,以有效减少肿瘤儿茶酚胺分泌的量,或者有效缓解患者中儿茶酚胺过量的症状。

[0027] 在实施方案中,将包含GRA和另一种活性剂的药物组合物以有效量给予患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者,例如库欣综合征患者,以有效控制肿瘤儿茶酚胺过量,效缓解儿茶酚胺过量的症状,或两者兼有。在实施方案中,药物组合物中存在的另一种活性剂可包括 α -肾上腺素能受体拮抗剂, β -肾上腺素能受体拮抗剂,生长抑素和生长抑素类似物(例如生长抑素受体激动剂)中的一种或多种。在实施方案中,药物组合物包含米非司酮和一种或多种肾上腺素能拮抗剂(例如, α -肾上腺素能受体拮抗剂, β -肾上腺素能受体拮抗剂和具有混合的 α -和 β -肾上腺素能拮抗剂作用的拮抗剂),生长抑素和生长抑素类似物(例如,生长抑素受体激动剂)。

[0028] 本文公开的方法和组合物为患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者(例如库欣综合征患者)提供了改进的方法和治疗。

具体实施方式

[0029] 申请人提供了本公开中使用的一些术语的定义。

[0030] 定义

[0031] 本文所用的缩写具有其在化学和生物领域内的常规涵义。

[0032] 本文引用的所有范围都是包括性范围,其中本文所述的每个范围包括该范围内的最低和最高剂量。例如,“1至1000mg/kg/天”的范围包括1mg/kg/天的剂量和1000mg/kg/天的剂量。

[0033] 如本文所用,术语“结合”是指两种化合物之间的持久接触或粘附(无论是短暂的还是间歇的)。

[0034] 如本文所用,术语“亲和力”,“结合亲和力”和相关术语是指结合的强度和特异性,例如配体与其受体之间的结合。参考两种配体与受体之间的比较结合使用“更高亲和力”,其中以更高亲和力结合的配体以低于“低亲和力”配体的浓度结合。例如,在竞争性结合实验中,高亲和力配体将与参比配体竞争结合受体的浓度低于低亲和力配体竞争结合受体的浓度。

[0035] 术语“特异性结合”是指比化合物之间的非特异性粘附更具选择性且通常更强的结合。特异性结合可以通过配体与其受体之间发生的结合来举例说明。

[0036] “结合常数”可用于指结合特异性的量度。提供关于结合强度和特异性的有用信息的常数包括平衡解离常数 K_d 及其倒数,平衡缔合常数(或亲和常数) K_a 。

[0037] 如本文所用,术语“抑制常数”是指 K_i ,其类似于简单的可逆抑制剂的平衡解离常数 K_d 。抑制配体与其受体之间的结合,或抑制由配体其受体之间的结合引起的作用,可以采取多种形式,包括竞争性抑制,非竞争性抑制和非竞争性抑制。抑制常数以浓度单位表示,其中具有纳摩尔(nm)范围的 K_i 的抑制剂是比具有微摩尔(μm)范围内的 K_i 的抑制剂更有效的抑制剂。当比较两种抑制剂的抑制作用时,例如,具有在nm范围的 K_i 的抑制剂将被称为“更强的抑制剂”,并且在 μm 范围内的抑制剂 K_i 将被称为“更弱的抑制剂”。类似地,具有在nm范围内的 K_i 的抑制剂将被称为“强抑制剂”,并且在 μm 范围内的抑制剂 K_i 将被称为“弱抑制剂”。

[0038] “患者”或“有此需要的对象”是指患有或怀疑患有儿茶酚胺分泌型肿瘤、神经内分泌肿瘤或儿茶酚胺分泌型神经内分泌肿瘤的人。可通过检测肿瘤,检测儿茶酚胺水平升高,检测由儿茶酚胺分泌型肿瘤引起的症状及其组合来鉴定和/或监测儿茶酚胺分泌型肿瘤。神经内分泌肿瘤可通过检测所述肿瘤或检测所述肿瘤引发的症状予以确定和/或监控。

[0039] 如本文所用,术语“儿茶酚胺”如医学领域的技术人员所理解的那样使用,是指包括多巴胺、去甲肾上腺素和肾上腺素的小分子。

[0040] “治疗”、“处理”和“疗法”指病变或病症的治疗或改善中任何成功的迹象,包括任何客观或主观参数,例如症状的减轻、缓解、消除或使病变或病症对患者而言更可耐受,减慢退化或衰退的速率,使退化的终点不那么衰败,和/或改善患者的身体或精神状态。症状的治疗或改善可基于客观或主观参数;包括身体检查结果;组织病理学检查结果(例如:活检组织分析);尿液、唾液、组织样品、血清、血浆或血液的实验室分析结果(例如:检测皮质醇或儿茶酚胺水平);或成像(例如:儿茶酚胺分泌型肿瘤的成像或可检测标记的生长抑素类似物的成像)。有效治疗是指儿茶酚胺产生减少、儿茶酚胺分泌减少、患者血液中儿茶酚胺或皮质醇水平降低、儿茶酚胺分泌型肿瘤负荷(例如:儿茶酚胺分泌型肿瘤大小、质量、体积、活力或增殖)降低、或儿茶酚胺分泌型肿瘤中肿瘤细胞死亡增加。

[0041] 如本文所用,“相伴用餐或餐后不久”给予是指治疗组合物与膳食一起给予,或在患者开始进餐后约30分钟内给予。

[0042] 如本文所用,术语“同时或先后给予”指给予GRM(例如GRA)化合物和生长抑素受体配体化合物(例如,生长抑素或生长抑素类似物(SSA)),从而使所述两种化合物以能够有效治疗儿茶酚胺分泌型肿瘤的剂量同时存在于体内。

[0043] 本文中,术语“有效量”、“……有效剂量”或“治疗有效量”指有效治疗、消除或减轻被治疗疾病的至少一种症状的一种或多种药物的一种或多种量。某些情形中,“有效量”、

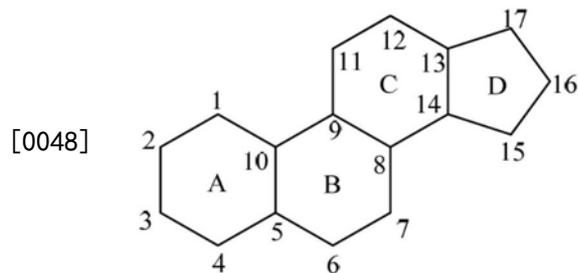
“……有效剂量”或“治疗有效量”指能够展现可检测的治疗效果或抑制作用的功能性成分或药物组合物的量。所述效果可通过本领域已知的任何试验方法检测。某些情形中，所述有效量或类似术语指有效降低儿茶酚胺水平的量。某些情形中，所述有效量或类似术语指有效降低皮质醇(例如：血清皮质醇、唾液皮质醇或尿游离皮质醇)水平的量。某些情形中，所述有效量或类似术语指能够有效降低儿茶酚胺水平或皮质醇水平或此两者至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、75%、90%、99%或更多的量。

[0044] 如本文所用，术语“有效减少儿茶酚胺产生”，“有效减少儿茶酚胺分泌”等是指与在没有方法、治疗、组合物或量的情况下由这种肿瘤产生和/或分泌的一种或多种儿茶酚胺相比，可以减少神经内分泌或其他肿瘤引起的一种或多种儿茶酚胺的产生和/或分泌的方法、治疗、组合物或量。

[0045] 如本文所用，术语“儿茶酚胺分泌型肿瘤”指分泌儿茶酚胺的腺瘤、腺癌、神经内分泌肿瘤、垂体肿瘤或分泌儿茶酚胺的其它肿瘤。通常，儿茶酚胺分泌型肿瘤也会分泌儿茶酚胺。某些情形中，与没有儿茶酚胺分泌型肿瘤的对象相比，在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的对象体内，儿茶酚胺分泌型肿瘤可使得多种儿茶酚胺的血液、血浆或血清水平或一种儿茶酚胺的血液、血浆、血清或尿(例如：游离尿)水平升高。儿茶酚胺分泌型(例如，儿茶酚胺分泌)肿瘤通常可以是产生和/或分泌儿茶酚胺的神经内分泌肿瘤(NET)。

[0046] “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、氯化钠(NaCl)、生理盐水、乳酸林格溶液、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。本领域技术人员应理解，其它药用赋形剂可用于本发明中。

[0047] 如本文所用，术语“类固醇”和短语“类固醇骨架”在糖皮质激素受体拮抗剂中指带修饰包含皮质醇基础结构的糖皮质激素受体拮抗剂，皮质醇是内源性类固醇糖皮质激素受体配体。类固醇骨架的基础结构如式I所示：



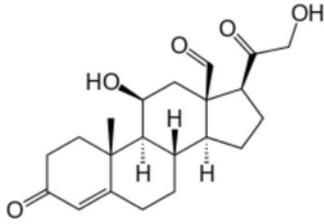
[0049] 式I:类固醇骨架

[0050] 为生成糖皮质激素拮抗剂，皮质醇类固醇骨架最为熟知的两类结构修饰包括：11-β羟基基团的修饰和17-β侧链的修饰(参见例如：Lefebvre(1989) J.Steroid Biochem.33: 557-563)。

[0051] 如本文所用，术语“孕酮受体”和“PR”是指结合黄体酮的天然存在的受体。

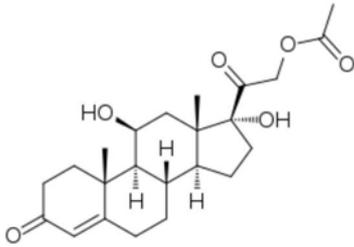
[0052] 术语“醛固酮”是指具有以下结构的天然存在的盐皮质激素：

[0053]



[0054] 盐皮质激素受体 (MR), 也称为I型糖皮质激素受体 (GR I), 被人体内的醛固酮激活。

[0055] 术语“皮质醇”是指具有以下结构的天然存在的糖皮质激素 (也称为氢化可的松):



[0056] 如本文所用, 术语糖皮质激素受体 (GR) 是指结合糖皮质激素的受体, 例如皮质醇, 地塞米松或其他分子。糖皮质激素受体, 也称为皮质类固醇受体或作为II型糖皮质激素受体 (GR II), 并且在人体中作为皮质醇受体, 在人体中被皮质醇激活 (或者例如, 在一些其他动物如大鼠和老鼠中通过皮质酮 (“可的松”) 激活)。人皮质醇受体 (GR II受体, Genbank (基因库): P04150) 特异性结合皮质醇和/或皮质醇类似物 (例如地塞米松)。该术语包括GR II, 重组GRII和突变GRII的同种型。

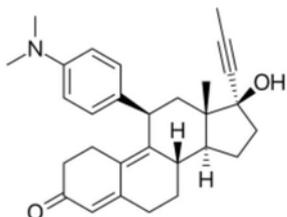
[0057] 如本文所用, 术语糖皮质激素受体调节剂 (GRM) 是指影响糖皮质激素受体 (GR) 作用的试剂。这种调节可以包括激活 (激动作用), 部分激活 (部分激动作用), 抑制 (在其将被激活的条件下, 例如在皮质醇存在下, 减少受体激活) 和阻断 (在其将被激活的条件下, 例如在皮质醇存在下, 完全或接近完全抑制受体的激活)。GRM可通过增加或减少GR的活性来影响GR的活性。GRM包括类固醇, 并且在实施方案中, 包括嘧啶二酮; 氮杂萘烷; 稠环氮杂萘烷; 杂芳基酮稠环氮杂萘烷; 和其他化合物。

[0058] 如本文所用, 术语“糖皮质激素激动剂”, “糖皮质激素受体激动剂”, “糖皮质激素受体II型激动剂”和“GRII激动剂”是指可结合并激活皮质醇受体的化合物或试剂。这些试剂包括, 例如, 皮质醇, 地塞米松, 泼尼松, 以及结合并激活GRII的其他化合物和试剂。

[0059] 如本文所用, 术语“糖皮质激素拮抗剂”, “糖皮质激素受体拮抗剂”, “糖皮质激素拮抗剂”, “糖皮质激素受体II型拮抗剂”, “GRII拮抗剂”和“GRA”是指抑制皮质醇受体作用的试剂; 这种抑制可包括干扰糖皮质激素激动剂如皮质醇、地塞米松或其它可结合并激活皮质醇受体的化合物或试剂的结合。GRA是糖皮质激素受体调节剂。GRA对人皮质醇受体的抑制常数 (K_i) 可在约0.0001nM至约1,000nM之间; 优选地, 可以在约0.0005nM至约10nM之间, 最优选在约0.001nM至约1nM之间。因此, 术语“糖皮质激素受体拮抗剂”和“GRA”指部分或完全抑制 (拮抗) 糖皮质激素受体 (GR) 激动剂 (如合成或天然的皮质醇或皮质醇类似物) 与GR结合的任何组合物或化合物。“特异性糖皮质激素受体拮抗剂”指抑制与GR和激动剂结合相关的任何生物应答的任何组合物或化合物。通过“特异性”, 我们希望药物优先结合GR而不是另一种核受体, 如盐皮质激素受体 (MR) 或孕酮受体 (PR)。

[0060] 通过“特异性”，药物优先结合GR而非其他细胞核受体，如盐皮质激素受体(MR)、雄激素受体(AR)或孕酮受体(PR)。优选特异性糖皮质激素受体拮抗剂以比其对MR,AR或PR的亲和力高10倍(K_d 值的1/10)的亲和力结合GR。在一个更优选的实施方案中，特异性糖皮质激素受体拮抗剂以比其对MR,AR或PR的亲和力高100倍(K_d 值的1/100)的亲和力结合GR。

[0061] 如本文所用，“米非司酮”是指与GRII结合(并且还与孕酮受体结合)的GRA。米非司酮是11 β -(4-二甲基氨基苯基)-17 β -羟基-17 α -(1-丙炔基)-雌-4,9-二烯-3-酮，具有以下结构：



[0062] 米非司酮也称为例如RU486, RU38.486以及17- β -羟基-11-

β -(4-二甲基-氨基苯基)-17- α -(1-丙炔基)-雌-4,9-二烯-3-酮)。

[0063] 如本文所用，“RU28362”是指糖皮质激素受体激动剂11,17-二羟基-6-甲基-17-(1-丙炔基)雄甾-1,4,6-三烯-3-酮]。

[0064] 如本文所用，术语“非类固醇骨架”在糖皮质激素受体拮抗剂中指与皮质醇不具有结构的同源性或者并非带修饰皮质醇的糖皮质激素受体拮抗剂。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。

[0065] 非类固醇GRA化合物还包括具有环己基-嘧啶骨架、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氮杂萘烷骨架的GRA。具有环己基-嘧啶骨架的GRA示例包括在美国专利第8,685,973号中所描述的。具有稠合的氮杂萘烷骨架的糖皮质激素受体拮抗剂的示例包括在美国专利第7,928,237和8,461,172号中所描述的那些。具有杂芳基酮稠合氮杂萘烷骨架的糖皮质激素受体拮抗剂的示例包括在美国专利8,859,774中所描述的。具有八氢稠合氮杂萘烷骨架的示例性GRA包括美国专利申请公开2015-0148341中描述的那些。

[0066] 根据本领域技术人员已知的化学键合原理描述了可用于本文公开的方法并且适用于本文公开的药物组合物的化合物的描述。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。

[0067] 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-CH₂O-与-OCH₂-等同。

[0068] “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C₁₋₂、C₁₋₃、C₁₋₄、C₁₋₅、C₁₋₆、C₁₋₇、C₁₋₈、C₁₋₉、C₁₋₁₀、C₂₋₃、C₂₋₄、C₂₋₅、C₂₋₆、C₃₋₄、C₃₋₅、C₃₋₆、C₄₋₅、C₄₋₆和C₅₋₆。例如，C₁₋₆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、己基等。

[0069] “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C₁₋₆。烷氧基包括例如甲氧基、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。

[0070] “卤素”指氟、氯、溴和碘。

[0071] “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适当数目的碳原子,如 C_{1-6} 。例如,卤代烷基包括三氟甲基,氟甲基等。某些情形中,术语“全氟”可用于表示所有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。

[0072] “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、全氟乙氧基等。

[0073] “环烷基”是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,其包含3至12个环原子或指定数量的原子。环烷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} 。饱和的单环环烷基环包括,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烷基环包括:例如,降冰片烷、[2.2.2]二环辛烷、十氢化萘和金刚烷。环烷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烷基包括但不限于: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。当环烷基是饱和单环 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。当环烷基是饱和单环 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。

[0074] “杂环烷基”是指具有3至12个环原子和1至4个的N、O和S杂原子的饱和环系统。也可以使用其它的杂原子,包括但不限于B、Al、Si和P。所述杂原子还可被氧化,例如但不限于-S(0)-和-S(0)₂-。杂环烷基可以包括任意数量的环原子,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。

[0075] 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。

[0076] “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。芳基基团可包括任意合适数量的环原子,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,稠合以形成二环或三环基团,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

基连接基团的苜基。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。

[0077] “杂芳基”指具有5个环原子到16个环原子单环、稠合二环或多环组成物,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。任何合适数目的杂原子都可包括在杂芳基基团中,如1、2、3、4或5,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。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)、噁吩、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。

[0078] 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,噁吩包括2-和3-噁吩,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。

[0079] 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)、噁吩、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)、噁吩、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、噁吩、呋喃、噻唑、异噻唑、噁唑和异噁唑。

[0080] 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、喹啉、喹唑啉、酞嗪和噌啉。

[0081] “杂原子”指O、S或N。

[0082] “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、季铵(碘甲烷、碘乙烷等)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。

[0083] “异构体”指具有相同化学式但在结构上有区别的化合物。

[0084] “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。

[0085] 如本文所用,术语“化疗”是指通常用于治疗癌症的医学治疗。化疗治疗包括使用对癌组织和细胞有毒的药剂,或者用于减缓或减少癌组织和细胞生长或扩散的药剂。化学治疗剂包括抗肿瘤剂,并且可以衍生自天然化合物(例如紫杉醇);可以是,可以模仿,或可以减少或阻断天然存在的激素,生长因子或免疫活性分子的作用;可以是合成的小分子;可以是抗体或抗体偶联物;并且可以是其他试剂。示例性化学治疗剂包括但不限于:紫杉醇类、紫杉醇(taxol)、多西紫杉醇、紫杉醇(paclitaxel)、放线菌素、蒽环霉素、多柔比星、柔红霉素、戊柔比星、博来霉素、顺铂、曲妥珠单抗爱玛塔新(emtasin)(Herceptin[®])、曲妥珠单抗爱玛塔新(emtasin)(Kadcyla[®])、伊马替尼(Gleevec[®])、艾日布林(Halaven[®])、以及本领域已知的其他药物。

[0086] 如本文所用,术语“药物组合物”和“制剂”是指适于给予患者治疗医学病症或改善医学病症症状的组合物。药物组合物包含活性成分(例如GRA;或GRA和另一种活性剂的组合,例如肾上腺素能拮抗剂,或生长抑素,或生长抑素类似物)和药学上可接受的赋形剂。在实施方案中,药物组合物包含一种或多种活性成分和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0087] 如本文所用,术语“药学上可接受的赋形剂”是指有助于活性剂施用于对象和被对象吸收的物质,且可被包括在药物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。本领域技术人员应理解,其它药用赋形剂可用于本发明中。

[0088] 如本文所用,术语“持续释放”、“缓释”、“长效”、“延释”等指包含至少一种活性成分(例如:GRA,肾上腺素能拮抗剂,生长抑素,生长抑素类似物或其组合)的药物组合物或制剂,相较于并不是设计成可以实现缓释效果的制剂,所述制剂被配制成可以在更长的一段时间内将患者体内的活性物质维持在治疗性浓度。某些情形中,所述持续释放制剂可将一种或多种活性物质维持在治疗性浓度持续或至少持续一周、两周、三周、四周、五周或六周。某些情形中,每一周、两周、三周、四周、五周或六周给予患者所述持续释放制剂。市售的持续释放制剂的实例包括但不限于:生长抑素类似物奥曲肽LAR的持续释放制剂,延长释放的兰瑞肽和兰瑞肽自凝胶。

[0089] 如本文所用,术语“肾上腺素能受体”是指天然存在的受体,其结合肾上腺素能化合物,例如儿茶酚胺(例如多巴胺,去甲肾上腺素和肾上腺素)。肾上腺素能受体可以是几种亚型之一,包括两种一般亚型中的一种,称为“ α -肾上腺素能受体”和“ β -肾上腺素能受体”。肾上腺素能激动剂的结合和作用,以及肾上腺素能拮抗剂的结合和作用,在 α -肾上腺素能受体和 β -肾上腺素能受体之间可能不同。 α -肾上腺素能受体激动剂(例如,拟交感神经药)包括例如去氧肾上腺素,胍乙啶和其他化合物。 β -肾上腺素能受体激动剂(例如, β 激动剂)包括例如异丙肾上腺素(isoproterenol)和异丙肾上腺素(isoprenaline)。

[0090] 如本文所用,术语“肾上腺素能拮抗剂”是指降低肾上腺素能受体活化的化合物,并且包括例如 α -肾上腺素能受体拮抗剂, β -肾上腺素能受体拮抗剂和具有混合的 α -和 β -肾上腺素能拮抗作用的拮抗剂。 α -肾上腺素能受体拮抗剂(例如 α 阻断剂)包括例如酚妥拉明,哌唑嗪和育亨宾。 β -肾上腺素能受体拮抗剂(例如, β 阻断剂)包括例如普萘洛尔,噻吗洛尔和艾司洛尔。

[0091] 如本文所用,“生长抑素”和“SST”是指天然存在的肽激素,其任何形式,也称为“生长激素抑制激素(或“因子”)”,“生长激素释放抑制激素(或“因子”)”,“生长激素释放抑制激素(或“因子”)”,或其他名称,如本领域技术人员所理解的。人生长抑素在Uniprot P61278中有描述。生长抑素以至少两种形式发生和起作用(例如,通过减少或阻断生长激素(生长激素)的释放):长形式(例如人体中28个氨基酸)和短形式(例如人体中14个氨基酸)。因此,生长抑素是具有两种主要生物活性形式SST14和SST28的抑制性多肽。某些情形中,配体是前生长抑素或前原生长抑素的形式,或其类似物。

[0092] 如本文所用,术语“生长抑素受体”指一类G-蛋白,其与7个结合了生长抑素的跨膜受体偶联。已知五种生长抑素受体亚型,分别称为SSTR1-SSTR5。

[0093] 如本文所用,术语“生长抑素受体配体”或“生长抑素配体类似物”或“生长抑素类似物”指生长抑素受体亚型(SSTR1至SSTR5)中任意一个亚型的配体。“生长抑素类似物”至少部分地模拟生长抑素的作用。生长抑素类似物的实例包括但不限于帕瑞肽(pasireotide),奥曲肽酸(octreotate),奥曲肽,兰瑞肽及其衍生物,包括例如其标记的(例如放射性标记的和可检测标记的)衍生物。

[0094] 在某些情况下,生长抑素受体配体是生长抑素。某些情形中,所述生长抑素配体是生长抑素类似物。在优选的实施方案中,生长抑素类似物是生长抑素受体的激动剂。某些情形中,所述生长抑素配体优先地结合或激活二型生长抑素受体(SSTR2)。某些情形中,所述生长抑素配体优先地结合或激活五型生长抑素受体(SSTR5)。某些情形中,所述生长抑素配体优先地结合或激活SSTR2和SSTR5。某些情形中,所述生长抑素配体优先地结合或激活SSTR2、SSTR3和SSTR5。所述生长抑素受体配体可以通过长效,延释或缓释制剂的方式提供或给予。

[0095] 示例性的生长抑素受体配体包括但不限于肽类生长抑素受体配体,例如美国专利8,946,154号中所描述的那些。示例性的生长抑素受体的配体还包括但不限于虹鳟(Oncorhynchus mykiss)生长抑素多肽及其类似物或衍生物,例如美国专利6,818,739中所描述的那些。6,818,739.示例性的生长抑素受体配体还包括但不限于结合或结合并激活一个或多个生长抑素受体亚型(例如,SSTR1至5中任意一个或多个)的抗体。示例性的生长抑素受体配体还包括但不限于非肽类生长抑素受体配体,例如美国专利7,189,856号中所描

述的那些。示例性的生长抑素受体配体还包括但不限于美国专利6,358,941号中所描述的生长抑素受体配体。

[0096] 示例性的生长抑素受体配体还包括但不限于选择性生长抑素受体配体。例如,所述生长抑素受体配体可以是对SSTR1至5中任一具有选择性(例如,选择性地结合或选择性地激活)。某些情形中,所述生长抑素受体配体对SSTR1具有选择性(例如,选择性地结合或选择性地激活)。某些情形中,所述生长抑素受体配体对SSTR2具有选择性。在一些典型的情况下,所述生长抑素受体配体对SSTR3具有选择性(例如,选择性地结合或选择性地激活)。某些情形中,所述生长抑素受体配体对SSTR4具有选择性(例如,选择性地结合或选择性地激活)。某些情形中,所述生长抑素受体配体对SSTR5具有选择性(例如,选择性地结合或选择性地激活)。

[0097] 某些情形中,所述生长抑素受体配体对选自SSTR1至5的两种生长抑素受体具有选择性(例如,选择性地结合或选择性地激活)。例如,所述生长抑素受体配体对于SSTR1和4具有选择性。又例如,所述生长抑素受体配体对于SSTR2和5具有选择性。某些情形中,所述生长抑素受体配体对选自SSTR1至5的三种生长抑素受体具有选择性(例如,选择性地结合或选择性地激活)。某些情形中,所述生长抑素受体配体对选自SSTR1至5的四种生长抑素受体具有选择性(例如,选择性地结合或选择性地激活)。示例性选择性生长抑素受体配体包括但不限于Rohrer等,1998,Science 282:737一文中所描述的那些。示例性选择性生长抑素受体配体包括但不限于美国专利申请号2006/0089299中的那些。

[0098] 某些情形中,所述生长抑素受体配体选自:奥曲肽(octreotide)、¹¹¹In-奥曲肽、奥曲肽酸(octreotate),帕瑞肽(pasireotide)、兰瑞肽(lanreotide),及其类似物或衍生物。某些情形中,所述生长抑素受体配体与可检测标记或细胞毒剂偶联。示例性的可检测标记包括:旋转标记,荧光标记和放射性核素。示例性的细胞毒剂包括:放射性核素和细胞毒性化疗药物。

[0099] 如本文所用,术语“生长抑素成像”是指成像方法,其中生长抑素或生长抑素类似物被标记(例如,与放射性,荧光或其他可检测的元素或化合物结合),给予对象,并检测标记物。检测标记物是有用的,例如,用于确定对象中生长抑素受体的位置,并且可以特别用于确定对象中生长抑素受体的异位或其他不适当的位置。

[0100] 在一些实施方式中,所述方法包括给予生长抑素类似物(SSA)。某些情形中,所述生长抑素选自:奥曲肽(octreotide)、奥曲肽酸(octreotate)、帕瑞肽(pasireotide)、兰瑞肽(lanreotide),及其衍生物。某些情形中,所述生长抑素类似物被放射性标记。某些情形中,所述被放射性标记的生长抑素类似物用适合显影的放射性物质标记,例如¹¹¹In或¹²³I。某些情形中,所述生长抑素类似物用适合进行放射性治疗的放射性物质标记,例如¹¹¹In、¹³¹I、⁹⁰Y、¹⁷⁷Lu或²¹³Bi。某些情形中,所述治疗性放射性核素选自:¹¹¹In、⁹⁰Y、¹⁷⁷Lu和²¹³Bi。某些情形中,所述治疗性放射性核素选自:⁹⁰Y、¹⁷⁷Lu和²¹³Bi。某些情形中,所述生长抑素类似物被选自以下所述的放射性核素标记:³²P、⁴⁵Ti、⁴⁸V、⁴⁹V、⁵⁹Fe、⁶⁰Cu、⁶¹Cu、⁶²Cu、⁶⁴Cu、⁶⁵Zn、⁶⁷Cu、⁶⁷Ga、⁶⁸Ga、⁷¹As、⁷²As、⁷⁶As、⁷⁶Br、⁷⁷As、⁸⁹Sr、⁹⁰Y、^{99m}Tc、¹¹¹In、^{117m}Sn、¹²³I、¹²⁵I、¹³¹I、¹⁴⁹Pm、¹⁵³Gd、¹⁵³Pm、¹⁵³Sm、¹⁶⁶Ho、¹⁷⁷Lu、¹⁸⁶Re、¹⁸⁸Re、²⁰¹Tl、²⁰³Pb、²⁰⁹Pb、²⁰⁹Bi、²¹¹At、²¹²Bi、²¹²Pb、²¹³Bi、²²³Ra和²²⁵Ac。某些情形中,所述生长抑素类似物是¹²³碘-酪氨酸³-奥曲肽、¹¹¹In-DTPA-D-苯丙氨酸¹-奥曲肽、¹¹¹In-DTPA⁰奥曲肽、⁹⁰Y-DOTA,酪氨酸³奥曲肽或¹⁷⁷Lu-DOTA,酪氨酸³奥曲

肽酸。某些情形中,所述有需要的对象患有不宜手术或转移性儿茶酚胺分泌型肿瘤,或不宜手术的转移性儿茶酚胺分泌型肿瘤。在一些情况下,所述不宜手术和/或转移性儿茶酚胺分泌型肿瘤是神经内分泌肿瘤。

[0101] 在一些情况下,所述生长抑素类似物以缓释制剂方式给予。在一些情况下,所述生长抑素类似物以奥曲肽LAR、兰瑞肽PR或兰瑞肽自凝胶 (autogel) 的形式给予。

[0102] 如本文所用,短语“肽受体放射性核素治疗”或其首字母缩写“PRRT”是指通过将配体与放射性元素或化合物结合而使配体成为放射性的治疗性干预,并将其给予对象以便放射性配体与其受体结合以递送治疗剂量的辐射。在肿瘤不适当地表达或过表达可能提供放射性配体的受体的情况下,PRRT可能是有效的。在肿瘤不适当地表达或过表达的实施方案中,可以给予患者生长抑素受体,放射性标记的生长抑素或放射性标记的生长抑素类似物。

[0103] 治疗方法

[0104] 本文所述的方法包括治疗肿瘤(例如儿茶酚胺分泌型肿瘤)的方法,包括给予能够调节糖皮质激素受体(GR)的化合物,从而提供有益的治疗效果。在实施方案中,具有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者是库欣综合征患者,并且该方法治疗患者的库欣综合征。例如,本文公开的方法包括向有此需要的患者给予有效量的糖皮质激素受体调节剂(GRM),例如糖皮质激素受体拮抗剂(GRA),从而减少肿瘤引起的儿茶酚胺的产生。在实施方案中,本文公开的方法包括向含有肿瘤的库欣综合征患者给予有效量的糖皮质激素受体调节剂(GRM),例如糖皮质激素受体拮抗剂(GRA),减少肿瘤引起的儿茶酚胺的产生,从而治疗库欣综合征。在实施方案中,肿瘤可以是神经内分泌肿瘤。

[0105] 该方法的实施方案包括给予患者有效量的糖皮质激素受体调节剂,所述患者不同时给予外源性糖皮质激素受体激动剂。该方法的实施方案包括给予患者有效量的糖皮质激素受体调节剂,所述患者i)不需要另外用糖皮质激素受体调节剂治疗,和ii)不同时给予外源性糖皮质激素受体激动剂。在实施方案中,GR调节剂是糖皮质激素受体拮抗剂(GRA)。因此,在实施方案中,该方法包括给予患者有效量的GRA,所述患者i)不需要另外用GRA治疗,和ii)不同时给予外源性糖皮质激素受体激动剂。

[0106] GRA化合物可以与其他治疗剂或药剂一起给药,相伴给药或在时间上密切配合给药。其他治疗或药剂可包括例如化学治疗剂, α -肾上腺素能受体拮抗剂, β -肾上腺素能受体拮抗剂,放射治疗剂(例如,包括放射性部分的化合物,例如用于肽受体放射性核素治疗的肽(PRRT)的肽、生长抑素和生长抑素受体激动剂(例如,生长抑素类似物)。在实施方案中,GRA化合物可以以包括另一种活性剂的药物组合物给予,其中另一种活性剂可以是肾上腺素能拮抗剂、生长抑素和生长抑素类似物中的一种或多种。

[0107] 例如,与肾上腺素能拮抗剂组合给予有效降低皮质醇活性的GRA可与治疗神经内分泌肿瘤的肾上腺素能拮抗剂协同作用,改善这种肾上腺素能拮抗剂治疗的功效。在实施方案中,神经内分泌肿瘤库欣综合征患者,并且该方法治疗患者的库欣综合征。在另一个实例中,肿瘤水平的皮质醇活性增加可能影响生长抑素受体如sst2的表达,因此可能影响生长抑素或生长抑素类似物的功效。因此,给予有效降低肿瘤水平的皮质醇活性的GRA可以改善治疗神经内分泌肿瘤的生长抑素或生长抑素类似物的功效。与其他药剂(如化疗药物, α -肾上腺素能受体拮抗剂, β -肾上腺素能受体拮抗剂,放射治疗药物,生长抑素和生长抑素受体激动剂(例如,生长抑素类似物)相伴给予GRM(如GRA)或者在时间上密切配合给予GRM(如

GRA)产生的其他相伴作用和协同活性与不给予GRM(如GRA)的情况下使用这些其他药剂的方法相比,可改善治疗神经内分泌肿瘤的方法的功效。

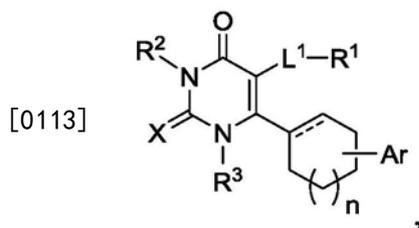
[0108] 在实施方案中,有益的治疗效果包括:在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中减少过量的儿茶酚胺;在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中缓解儿茶酚胺过量的症状;在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中改善 α 和 β -肾上腺素能受体阻断的功效;在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中改善生长抑素类似物的治疗效果;当用于成像模式时改善生长抑素类似物的功效;在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中改善肽受体放射性核素治疗(PRRT)的功效;和其他治疗益处。在实施方案中,有益的治疗效果包括在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的库欣综合征患者中治疗库欣综合征。

[0109] 在实施方案中,糖皮质激素受体调节剂是糖皮质激素受体拮抗剂(GRA)。在实施方案中,GRA是糖皮质激素II型(GRII)受体的拮抗剂。在实施方案中,与其与糖皮质激素I型(GRI)受体的结合相比,GRA优先结合GRII受体。在实施方案中,GRA减少GRII受体的活化。在实施方案中,GRA降低GRII受体的活性。在实施方案中,GRA可以与孕酮受体(PR)结合,并且可以以比其结合PR更高的亲和力结合糖皮质激素受体。在实施方案中,GRA是米非司酮。在实施方案中,GRA是糖皮质激素受体的选择性抑制剂。在实施方案中,GRA可能仅与PR结合不良,或可能不可测量地与PR结合。

[0110] 在一些实施方式中,GRA包括类固醇骨架,所述类固醇骨架在其11- β 位置具有至少一个含苯基基团。某些情形中,所述类固醇骨架11- β 位置的含苯基基团是二甲基氨基苯基。在一些情况中,GRA是米非司酮。在一些实施方式中,GRA选自:11 β -(4-二甲基氨基乙氧基苯基)-17 α -丙炔基-17 β -羟基-4,9雌二烯-3-酮和(17 α)-17-羟基-19-(4-甲基苯基)雄甾-4,9(11)-二烯-3-酮。在一些实施方式中,GRA是(11 β ,17 β)-11-(1,3-苯并二氧戊环-5-基)-17-羟基-17-(1-丙炔基)雌甾-4,9-二烯-3-酮。

[0111] 在实施方案中,GRA包括具有环己基-嘧啶骨架的化合物;(GRA)具有稠合的氮杂萘烷骨架;(GRAs)具有杂芳基稠合的氮杂萘烷骨架;和(GRA)具有八氢稠合的氮杂萘烷骨架。

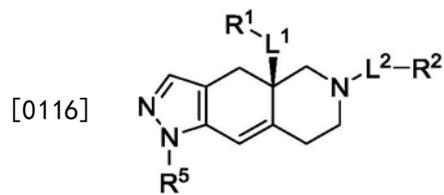
[0112] 在实施方案中,GRA具有非类固醇骨架。某些情形中,所述糖皮质激素受体拮抗剂的骨架是环己基嘧啶。某些情形中,其中,所述环己基嘧啶具有如下通式,或其盐和其异构体:



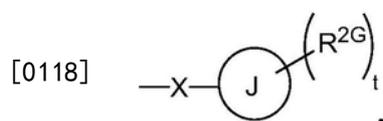
[0114] 其中虚线表示不存在或是键;X选自:O和S; R^1 选自:环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,各自任选地被1到3个 R^{1a} 基团取代;各 R^{1a} 独立地选自:H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基 OR^{1b} 、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 OR^{1b} 、 $NR^{1b}R^{1c}$ 、 $C(O)R^{1b}$ 、 $C(O)OR^{1b}$ 、 $OC(O)R^{1b}$ 、 $C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $NR^{1b}C(O)R^{1c}$ 、 SO_2R^{1b} 、 $SO_2NR^{1b}R^{1c}$ 、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基; R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地选自:H和 C_{1-6} 烷基; R^2 选自:H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- OR^{1b} 、 C_{1-6} 烷基 $NR^{1b}R^{1c}$ 和 C_{1-6} 亚烷基杂环烷基; R^3 选自:H和 C_{1-6} 烷基;Ar是芳基,任选地被1至4个 R^4 基团取代;各 R^4 独立地

选自: H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤素、C₁₋₆卤代烷基和C₁₋₆卤代烷氧基; L¹是化学键或C₁₋₆亚烷基; 下标n是0至3的整数。

[0115] 在一些情况中, 具有非类固醇骨架的GRA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:

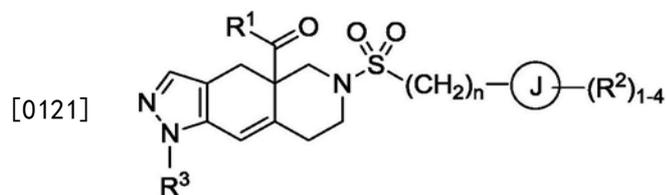


[0117] 其中L¹和L²独立地选自键和未取代的亚烷基; R¹选自: 未被取代的烷基、未被取代的杂烷基、未被取代的杂环烷基、-OR^{1A}、NR^{1C}R^{1D}、-C(O)NR^{1C}R^{1D}和-C(O)OR^{1A}, 其中R^{1A}独立地选自: 氢、未被取代的烷基和未被取代的杂烷基, R^{1C}和R^{1D}独立地选自: 未被取代的烷基和未被取代的杂烷基, 其中R^{1C}和R^{1D}任选地与它们所连接的氮连接形成未被取代的环, 其中所述环任选地包括另外的环氮; R²具有如下通式:



[0119] 其中, R^{2G}选自: 氢、卤素、未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、-CN和-CF₃; J是苯基; t是0到5的整数; X是-S(O₂)-; R⁵是苯基, 任选地被1至5个R^{5A}基团取代, 其中R^{5A}选自: 氢、卤素、-OR^{5A1}、S(O₂)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。

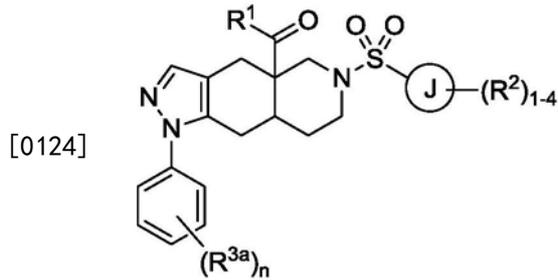
[0120] 某些情形中, 具有非类固醇骨架的GRA是杂芳基酮稠合氮杂萘烷或八氢稠合氮杂萘烷。某些情形中, 所述杂芳基酮稠合氮杂萘烷具有如下通式, 或其盐及异构体:



[0122] 其中, R¹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, C₁₋₆烷基, 卤素, C₁₋₆卤代烷基, C₁₋₆烷氧基, C₁₋₆卤代烷氧基, CN, N-氧化物, C₃₋₈环烷基, C₃₋₈杂环烷基; 环J选自: 环烷基环、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R²独立地选自: 氢、C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆烷基-C₁₋₆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}、C₃₋₈环烷基和C₃₋₈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R²基团组合形成氧代基(=O); 或者, 两个R²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C₁₋₆烷基; 各R^{2c}各自独立地选自: 氢、卤素、羟基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、CN和NR^{2a}R^{2b}; 各R^{2d}各自独立地选自: 氢和C₁₋₆烷基, 或者, 与同一个环原子相连的两个

R^{2d} 基团形成(=O); R^3 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。

[0123] 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:



[0125] 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} 环烷基;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} 环烷基和具有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。

[0126] 在实施方案中,本文公开的方法提供了在患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中降低儿茶酚胺产生和肿瘤负荷的方法,该方法包括以1至1000mg/kg/天的日剂量持续至少5周给予有效量的GRA,附带条件是:i)患者不需要另外用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,和ii)患者不同时给予外源性糖皮质激素受体激动剂。在患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中降低儿茶酚胺产生和肿瘤负荷的这些方法的实施方案中,有效量的GRA通过以下日剂量给予:1-1000mg/kg/天、或1-500mg/kg/天、或0.1-200mg/kg/天、或0.1-100mg/kg/天、或0.1-50mg/kg/天、或0.1-20mg/kg/天、或0.1-15mg/kg/天、或0.1-10mg/kg/天、或0.1-5mg/kg/天、或0.1-3mg/kg/天,持续至少5周,具有相同的附带条件。在实施方案中,转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤在库欣综合征患者中,并且给予GRA治疗患者的库欣综合征。在实施方案中,GRA每天给予一次。在实施方案中,GRA每天一次与进餐一起或在餐后不久给予。

[0127] 在实施方案中,GRA是米非司酮,并且所述方法包括以以下日剂量给予有效量的米非司酮:0.1-100mg/kg/天、或0.1-50mg/kg/天、或0.1-20mg/kg/天、或0.1-15mg/kg/天、或0.1-12mg/kg/天、或0.1-10mg/kg/天、或0.1-5mg/kg/天、或0.1-3mg/kg/天、或0.1-1mg/kg/天,持续至少5周,具有相同的附带条件。

[0128] 在实施方案中,在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中,GRA用作单一疗法以控制儿茶酚胺过量,缓解儿茶酚胺过量的症状,或两者兼有。在实施方案中,在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中,GRA用作单一疗法以治疗库欣综合征,控制儿茶酚胺过量,缓解儿茶酚胺过量的症状,或三者兼有。在实施方案中,在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中,GRA与化学疗法组合使用以控制儿茶酚胺过量,缓解儿茶酚胺过量的症状,治疗库欣综合征,或三者兼

有。在实施方案中,在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中,GRA与生长抑素或生长抑素受体激动剂(例如,生长抑素类似物)组合使用以控制儿茶酚胺过量,缓解儿茶酚胺过量的症状,治疗库欣综合征,或三者兼有。在实施方案中,在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中,GRA与化学疗法、生长抑素或生长抑素受体激动剂(例如,生长抑素类似物)组合使用以控制儿茶酚胺过量,缓解儿茶酚胺过量的症状,治疗库欣综合征,或三者兼有。在实施方案中,生长抑素或生长抑素类似物或受体激动剂用于成像(例如,肿瘤成像)。在实施方案中,GRA每天给予一次。在实施方案中,GRA每天一次与进餐一起或在餐后不久给予。

[0129] 在实施方案中,在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中,GRA与 α -肾上腺素能和/或 β -肾上腺素能受体拮抗剂组合使用以控制儿茶酚胺过量,缓解儿茶酚胺过量的症状,治疗库欣综合征,或三者兼有。在实施方案中,在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中,GRA与化学疗法和 α -或 β -肾上腺素能受体拮抗剂组合使用以控制儿茶酚胺过量,缓解儿茶酚胺过量的症状,治疗库欣综合征,或三者兼有。在实施方案中,在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中,GRA与放射治疗剂(例如,包括放射性部分的化合物,例如用于肽受体放射性核素治疗(PRRT)的肽)组合使用以控制儿茶酚胺过量,缓解儿茶酚胺过量的症状,治疗库欣综合征,或三者兼有。在实施方案中,在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中,GRA与化学疗法和放射治疗剂(例如,包括放射性部分的化合物,例如用于肽受体放射性核素治疗(PRRT)的肽)组合使用以控制儿茶酚胺过量,缓解儿茶酚胺过量的症状,治疗库欣综合征,或三者兼有。在实施方案中,GRA每天给予一次。在实施方案中,GRA每天一次与进餐一起或在餐后不久给予。

[0130] 在一些情况下,给予患者基本上由糖皮质激素受体拮抗剂(GRA)组成的组合物,其量有效地降低患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中儿茶酚胺的分泌。在实施方案中,患者是库欣综合征患者,并且给予基本上由GRA组成的组合物,所述GRA的量有效治疗库欣综合征并降低患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中儿茶酚胺的分泌。在一些情况下,给予患者基本上由GRA组成的组合物,其量有效地缓解患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中儿茶酚胺过量的症状。在实施方案中,给予患者包含GRA的组合物,所述GRA的量有效降低患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中儿茶酚胺产生或儿茶酚胺分泌,并且给予另一种药剂;所述另一种药剂可以与GRA组合给予,或者与GRA相伴给予,或者可以与GRA在不同的时间给予。在实施方案中,给予患者包含GRA的组合物,所述GRA的量有效缓解患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中儿茶酚胺过量的症状,并且给予另一种药剂;所述另一种药剂可以与GRA组合给予,或者与GRA相伴给予,或者可以与GRA在不同的时间给予。在实施方案中,给予患者包含有效治疗库欣综合征的量的GRA的组合物。在实施方案中,给予患者包含GRA的组合物,所述GRA的量有效治疗库欣综合征并提供本文公开的一种或多种其他益处。

[0131] 在实施方案中,另一种药剂可以是化学治疗剂;或肾上腺素能阻断剂(例如,可以是 α -肾上腺素能受体阻断剂,或 β -肾上腺素能受体阻断剂,或对 α -和 β -肾上腺素能受体均有活性的肾上腺素能拮抗剂);或生长抑素或生长抑素类似物;或放射治疗剂(例如,包括放射性部分的化合物,例如用于肽受体放射性核素治疗(PRRT)的肽);及其组合。在实施方案中,包括用GRA和另一种药剂治疗患者的本文公开的方法包括(例如):用于治疗正在接受治疗儿茶酚胺分泌型神经内分泌肿瘤的化疗的患者;用于治疗正在接受治疗儿茶酚胺分泌型神经内分泌肿瘤的化疗的库欣综合征患者的方法;用于治疗正在接受治疗患者中儿

茶酚胺分泌型神经内分泌肿瘤的 α -肾上腺素能受体阻断剂或 β -肾上腺素能受体阻断剂或两者的患者的方法;用于治疗正在接受治疗儿茶酚胺分泌型神经内分泌肿瘤的 α -肾上腺素能受体阻断剂或 β -肾上腺素能受体阻断剂或两者的患者的方法;用于治疗正在接受生长抑素类似物治疗儿茶酚胺分泌型神经内分泌肿瘤的患者;用于治疗正在接受生长抑素类似物用于儿茶酚胺分泌型神经内分泌肿瘤的诊断或治疗相关的成像的患者;和用于治疗正在接受治疗儿茶酚胺分泌型神经内分泌肿瘤的肽受体放射性核素治疗 (PRRT) 的患者。在实施方案中, GRA每天给予一次。在实施方案中, GRA每天一次与进餐一起或在餐后不久给予。

[0132] 在治疗患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者的方法的实施方案中, 给予患者包含另一种活性剂和GRA的组合物, 其量有效降低患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中儿茶酚胺的分泌。在实施方案中, 患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者是库欣综合征患者, 并且给予患者包含另一种活性剂和GRA的组合物, 其量有效治疗库欣综合征并降低患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中儿茶酚胺的分泌。在实施方案中, 给予患者包含另一种活性剂和GRA的组合物, 其量有效地缓解患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中儿茶酚胺过量的症状。在实施方案中, 所述另一种药剂可以是肾上腺素能阻断剂 (例如, 可以是 α -肾上腺素能受体阻断剂, 或 β -肾上腺素能受体阻断剂, 或对 α -和 β -肾上腺素能受体均有活性的肾上腺素能拮抗剂); 可以是生长抑素; 并且可以是生长抑素类似物。在实施方案中, 组合物可包含GRA和两种或更多种其他药剂的组合, 其中其他药剂选自: 肾上腺素能阻断剂 (例如, α -肾上腺素能受体阻断剂和 β -肾上腺素能受体阻断剂), 生长抑素和生长抑素类似物。在实施方案中, GRA每天给予一次。在实施方案中, GRA每天一次与进餐一起或在餐后不久给予。

[0133] 在实施方案中, 本文公开的方法包括在患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中降低儿茶酚胺产生和肿瘤负荷的方法, 该方法包括以0.1至50mg/kg/天的日剂量持续至少5周给予有效量的米非司酮。在实施方案中, 患者是库欣综合征患者, 并且该治疗有效治疗患者的库欣综合征。在实施方案中, 本文公开的方法包括降低患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者 (例如库欣综合征患者) 中儿茶酚胺产生和肿瘤负荷的方法, 该方法包括以0.1至50mg/kg/天的日剂量持续至少5周给予有效量的米非司酮, 附加条件是患者不同时给予外源性糖皮质激素受体激动剂。在实施方案中, 本文公开的方法包括在患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者 (例如库欣综合征患者) 中降低儿茶酚胺产生和肿瘤负荷的方法, 该方法包括以0.1至50mg/kg/天的日剂量持续至少5周给予有效量的米非司酮, 附加条件是: i) 患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗, 和 ii) 患者不同时给予外源性糖皮质激素受体激动剂。在实施方案中, 这些方法包括以以下日剂量给予有效量的米非司酮: 0.1-100mg/kg/天、或0.1-20mg/kg/天、或0.1-15mg/kg/天、或0.1-12mg/kg/天、或0.1-10mg/kg/天、或0.1-5mg/kg/天、或0.1-3mg/kg/天、或0.1-1mg/kg/天, 持续至少5周, 具有相同的附带条件。在实施方案中, GRA每天给予一次。在实施方案中, GRA每天一次与进餐一起或在餐后不久给予。

[0134] 在一些情况下, 给予患者基本上由米非司酮组成的组合物, 其量有效地降低患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中儿茶酚胺的分泌。在实施方案中, 患者是库欣综合征患者。在一些情况下, 给予患者基本上由米非司酮组成的组合物, 其量有效地缓解患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中儿茶酚胺过量的症状。在本文公开的方法的实施方案中, 给予患者包含

另一种活性剂和米非司酮的组合物,其量有效地降低儿茶酚胺分泌型肿瘤患者中儿茶酚胺的分泌。在本文公开的方法的实施方案中,给予患者包含另一种活性剂和米非司酮的组合物,其量有效地缓解儿茶酚胺分泌型肿瘤患者中儿茶酚胺过量的症状。在实施方案中,所述另一种活性剂是肾上腺素能阻断剂(例如,可以是 α -肾上腺素能受体阻断剂,或 β -肾上腺素能受体阻断剂,或对 α -和 β -肾上腺素能受体均有活性的肾上腺素能拮抗剂);或生长抑素;或生长抑素类似物;或可包括其组合。在实施方案中,GRA每天给予一次。在实施方案中,GRA每天一次与进餐一起或在餐后不久给予。

[0135] 在某些情况下,儿茶酚胺分泌型肿瘤是嗜铬细胞瘤。在某些情况下,儿茶酚胺分泌型肿瘤是副神经节瘤。在一些情况下,患者患有转移性儿茶酚胺分泌型肿瘤。在一些实施方案中,患者患有可切除的非恶性肿瘤。在一些实施方案中,患者患有不可切除的多灶性非恶性肿瘤。在实施方案中,患者是患有肿瘤的库欣综合征患者,其中肿瘤是嗜铬细胞瘤,或是副神经节瘤,或者是转移性儿茶酚胺分泌型肿瘤,或者是不可切除的非恶性肿瘤,或者是不可切除的多灶性非恶性肿瘤。在实施方案中,GRM,例如GRA,每天给予一次。在实施方案中,GRM,例如GRA,每天一次与进餐一起或在餐后不久给予。

[0136] 组合物

[0137] 申请人在此公开了包含糖皮质激素受体拮抗剂(GRA)的组合物,其可用于治疗患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者。在实施方案中,包含GRA的组合物可以以有效降低患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中儿茶酚胺分泌的量提供,或者以有效缓解患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中儿茶酚胺过量的症状的量提供,或者以两者兼有的量提供。

[0138] 申请人还在本文中公开了包含糖皮质激素受体拮抗剂(GRA)和另一种活性剂的组合物,其中另一种活性剂可以是肾上腺素能阻断剂(例如,可以是 α -肾上腺素能受体阻断剂,或 β -肾上腺素能受体阻断剂,或对 α -和 β -肾上腺素能受体具有活性的肾上腺素能拮抗剂);或生长抑素;或生长抑素类似物;或可包括其组合。这些包含GRA和另一种活性剂的组合物可用于治疗患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者。在实施方案中,包含GRA和另一种活性剂的组合物可包含有效降低患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中儿茶酚胺分泌的量的GRA、另一种活性剂或两者。在实施方案中,包含GRA和另一种活性剂的组合物可以包含有效缓解儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中儿茶酚胺过量的症状的量的GRA、另一种活性剂或两者。

[0139] 本发明所述的组合物可以制备成各种口服、肠胃外和局部剂型。口服制剂包括片剂、丸剂、粉末、糖锭剂、胶囊、液体、锭剂、扁囊剂、凝胶、糖浆、糊剂、悬液等其适于患者摄取的形式。本发明所述的组合物也可通过注射即静脉内、肌内、皮内、皮下、十二指肠内或腹膜内给药。另外,本文所述的组合物可通过吸入(例如鼻内)的方式给药。此外,本发明所述的组合物可透皮给药。本发明的组合物还可通过眼内、阴道内和直肠内途径给药,包括栓剂、吹入、粉末剂和气溶胶制剂(例如类固醇吸入剂,参见Rohatagi, J. Clin. Pharmacol. 35: 1187-1193, 1995; Tjwa, Ann. Allergy Asthma Immunol. 75: 107-111, 1995)。

[0140] 因此,在本文公开的实施方案中,组合物包括药物组合物,其包含药学上可接受的载体或赋形剂、糖皮质激素受体拮抗剂(GRA)和肾上腺素能拮抗剂。肾上腺素能拮抗剂可以是 α -肾上腺素能拮抗剂,可以是 β -肾上腺素能拮抗剂,并且可以是对 α -肾上腺素能受体和 β -肾上腺素能受体具有拮抗活性的肾上腺素能拮抗剂。在本文公开的其他实施方案中,组合物包括药物组合物,其包含药学上可接受的载体或赋形剂、糖皮质激素受体拮抗剂(GRA)

和生长抑素。在本文公开的其他实施方案中,组合物包括药物组合物,其包含药学上可接受的载体或赋形剂、糖皮质激素受体拮抗剂(GRA)和生长抑素。

[0141] 对于从本发明所述的化合物制备药物组合物而言,药学上可接受的运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《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”)。

[0142] 在粉末剂中,运载体是细碎的固体,其与细碎的活性组分混合。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。所述粉末和片剂优选地包含5%或10%至70%的另一种活性剂和/或GRA。

[0143] 合适的固体赋形剂包括但不限于,碳酸镁;硬脂酸镁;滑石粉;果胶;糊精;淀粉;黄耆胶;低熔点蜡;可可脂;碳水化合物;糖,包括但不限于乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨糖醇,来自玉米、小麦、水稻、土豆或其他植物的淀粉;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,包括阿拉伯胶和黄耆胶;还有蛋白质,包括但不限于,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。

[0144] 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入染料或颜料,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另一种活性剂和/或GRA。软胶囊中,另一种活性剂和/或GRA可溶解或悬浮于合适的液体中,例如含有或不稳定剂的脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇。

[0145] 对于制备栓剂,首先将低熔点蜡例如脂肪酸甘油酯或可可油的混合物熔化,并(例如通过搅拌)将另一种和/或GRA均匀分散在其中。然后将熔化的均匀混合物倒入常规尺寸的模具中,使其冷却,从而固化。

[0146] 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。

[0147] 适于口服使用的水溶液可通过将另一种活性剂和/或GRA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液可通过将细碎的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、黄耆胶和阿拉伯胶;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)、环氧乙烷与脂肪酸和己糖醇酐所成偏酯形成的缩合产物(例如,聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯)。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。

[0148] 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。

[0149] 可通过将另一种活性剂和/或GRA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,如糖浆剂和酞剂的情形。这类制剂还可含有缓和剂(demulcent)、防腐剂或着色剂。

[0150] 本发明的组合物还可以微球的形式递送,用于在体内缓释。例如,可将微球配制成为用以通过皮内注射含有药物的微球的方式进行给药,其在皮下缓慢释放药物(参见Rao, J. Biomater. Sci. Polym. Ed. 7:623-645, 1995);配制成可生物降解、可注射的凝胶制剂(参见例如Gao, Pharm. Res. 12:857-863, 1995);或者,配制成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。

[0151] 在另一个实施方式中,本发明的组合物可以制备成适用于胃肠道外给药,如如静脉内(IV)给药或体腔或器官腔内给药。用于给药的制剂通常将包含溶解在药学上可接受的运载体中的本发明所述的组合物的溶液。可用的可接受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所需的药学上可接受的辅助物质,如pH调节剂和缓冲剂,毒性调节剂,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。

[0152] 在另一个实施方式中,本发明组合物的制剂可用脂质体递送,脂质体与细胞膜融合或被内吞,即利用连接至脂质体或直接连接至寡核苷酸的配体,该配体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时,或者以其他方式偏性定向到特定器官的情况下,可以在体内将GR调节剂的递送聚焦于靶细胞。(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)。

[0153] 给药

[0154] 在实施方案中,组合物每天给予一次。在实施方案中,组合物每天一次与进餐一起或在餐后不久给予。

[0155] 本文公开的组合物可通过任何合适的方式递送,包括口服,胃肠外和局部方法。通过局部途径的经皮递送的给药方法可以通过涂抹棒、溶液剂、混悬剂、乳剂、凝胶剂、乳膏剂、软膏剂、糊剂、胶冻剂、涂布剂、粉末剂和气溶胶形式给药。

[0156] 所述药物制剂优选是单位剂型形式。在这种形式中,制剂细分为含有适当量的GRA和另一种活性剂的单位剂量,其中另一种活性剂选自肾上腺素能拮抗剂、生长抑素和生长抑素类似物。在实施方案中,肾上腺素能拮抗剂可以是 α -肾上腺素能拮抗剂, β -肾上腺素能拮抗剂,并且可以是对 α -和 β -肾上腺素能受体具有活性的肾上腺素能拮抗剂。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。

[0157] GRA和另一种活性剂可以共同给予或分开给予。共同给药包括给予GRA与给予另一种活性剂相隔0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20或24小时以内。共同给药也包括同时、大约同时(例如在彼此的约1、5、10、15、20或30分钟内)或以任意顺序依次给予GRA和另一种活性剂。此外,GRA和另一种活性剂各自可以每天给药一次、或两次、三次或更多次,从而实现最优的日剂量水平。

[0158] 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GRA和另一种活性剂的单一药物组合物。合适的联合制剂包括包含GRA、另一种活性剂和药学上可接受的赋形剂的单一药物组合物。例如,合适的共同制剂包括单一药物组合物,其包含GRA、药学上可接受的赋形剂和选自肾上腺素能受体拮抗剂(例如, α -肾上腺素能拮抗剂, β -肾上腺素能拮抗剂或对 α -和 β -肾上腺素能受体均有活性的肾上腺素能拮抗剂)、生长抑素和生长抑素类似物。

[0159] 在其它实施方式中,GRA和另一种活性剂可以分开配制。

[0160] 所述另一种活性剂可以任何合适的量存在,并且可取决于各种因素,包括但不限于对象的体重和年龄,疾病状态等。与GRA组合的另一种活性剂的合适的剂量范围包括约0.1mg至约10,000mg,或约1mg至约1000mg,或约10mg至约750mg,或约25mg至约500mg,或约50mg至约250mg。与GRA组合的另一种活性剂的适合的剂量包括约0.1mg,1mg,5,10,20,30,40,50,60,70,80,90,100,200,300,400,500,600,700,800,900或1000mg。

[0161] 类似地,GRA可以以任何合适的量与另一种活性剂组合存在。GRA的量可取决于各种因素,包括但不限于对象的体重和年龄,疾病状态等。与另一种活性剂组合的GRA的合适的剂量范围包括约0.1mg至约10,000mg,或约1mg至约1000mg,或约10mg至约750mg,或约25mg至约500mg,或约50mg至约250mg。与另一种活性剂组合的GRA的合适的剂量包括约1mg,5,10,20,30,40,50,60,70,80,90,100,200,300,400,500,600,700,800,900或约1000mg。

[0162] 另一种活性剂和GRA可以任何合适的重量比存在于本发明的组合物中,例如约1:100至约100:1(w/w),或约1:50至约50:1,或约1:25至约25:1,或约1:10至约10:1,或约1:5至约5:1(w/w)。另一种活性剂和GRA可以以任何合适的重量比存在,例如约1:100(w/w),1:50,1:25,1:10,1:5,1:4,1:3,1:2,1:1,2:1,3:1,4:1,5:1,10:1,25:1,50:1或100:1(w/w)。

另一种活性剂和GRA的其他剂量和剂量比适用于本文公开的组合物和方法。

[0163] 所述组合物还可包含其它相容的治疗剂。本文所述的化合物可以彼此组合使用，或与可能不单独有效、但可以有助于活性剂的功效的辅助剂组合使用。

[0164] 示例性实施方式

[0165] 本文公开的方法和组合物的实施方案包括但不限于以下示例性实施方案。根据这些实施方案治疗的患者包括但不限于具有如下实施方案中所述的肿瘤的库欣综合征患者。

[0166] 一种在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中降低儿茶酚胺过量的方法，该方法包括：给予所述患者有效量的糖皮质激素受体调节剂，所述患者i) 不需要另外用糖皮质激素受体拮抗剂治疗，和ii) 不同时给予外源性糖皮质激素受体激动剂。糖皮质激素受体调节剂 (GRM) 可以是糖皮质激素受体拮抗剂 (GRA)。在如本文所公开的在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中降低儿茶酚胺过量的方法中，GRM可以每天给予一次。在如本文所公开的在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中降低儿茶酚胺过量的方法的实施方案中，GRM可以每天给予超过一次。

[0167] 在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中降低儿茶酚胺过量的方法的实施方案中，该方法包括：以0.1至100mg/kg/天的日剂量给予有效量的米非司酮至少5周，其中所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗，并且不同时给予外源性糖皮质激素受体激动剂。在实施方案中，米非司酮的日剂量为0.1至50mg/kg/天，持续至少5周。在实施方案中，米非司酮的日剂量为1至10mg/kg/天，持续至少5周。

[0168] 一种在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中缓解儿茶酚胺过量的症状的方法，该方法包括：给予所述患者有效量的GRM，所述患者不需要用GRM (例如GRA) 治疗，并且不同时给予外源性糖皮质激素受体激动剂。在本文公开的患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中缓解儿茶酚胺过量的症状的方法的实施方案中，GRM可以是GRA。在实施方案中，GRM可以每天给予一次；在实施方案中，GRM可以每天给予超过一次。

[0169] 在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中缓解儿茶酚胺过量的症状的方法的实施方案中，该方法包括：以0.1至100mg/kg/天的日剂量给予有效量的米非司酮至少5周，其中所述患者不需要另外用糖皮质激素受体拮抗剂治疗，也不同时给予外源性糖皮质激素受体激动剂。

[0170] 在本文公开的患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中缓解儿茶酚胺过量的症状的方法的实施方案中，米非司酮的日剂量是每日一次的剂量。在本文公开的患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中缓解儿茶酚胺过量的症状的方法的实施方案中，米非司酮每天给予超过一次。在本文公开的患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中缓解儿茶酚胺过量的症状的方法的实施方案中，米非司酮的日剂量为0.1至20mg/kg/天，持续至少5周。在本文公开的患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中缓解儿茶酚胺过量的症状的方法的实施方案中，米非司酮的日剂量为0.1至10mg/kg/天，持续至少5周。

[0171] 一种在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中改善化疗功效的方法，该方法包括：给予正在接受化疗用于治疗患者中的儿茶酚胺分泌型神经内分泌肿瘤的患者有效量的糖皮质激素受体调节剂，其中所述患者不需要另外用糖皮质激素受体拮抗剂治疗，并且不同时给予外源性糖皮质激素受体激动剂。在本文公开的在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中改善化疗功效的方法的实施方案中，GRM可以是GRA。

[0172] 一种在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中改善化疗功效的方法,该方法包括:给予正在接受化疗用于治疗患者中的儿茶酚胺分泌型神经内分泌肿瘤的患者每日0.1至100mg/kg/天的有效量的米非司酮持续至少5周,其中所述患者不需要另外用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且不同时给予外源性糖皮质激素受体激动剂。在本文公开的患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中改善化疗功效的方法的其他实施方案中,米非司酮每天给予超过一次。在本文公开的患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中改善化疗功效的方法的实施方案中,米非司酮的日剂量为0.1至20mg/kg/天,持续至少5周。在本文公开的患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中改善化疗功效的方法的实施方案中,米非司酮的日剂量为0.1至10mg/kg/天,持续至少5周。

[0173] 一种在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中改善 α 和 β -肾上腺素能受体阻断功效的方法,该方法包括:给予正在接受 α -肾上腺素能受体阻断剂或 β -肾上腺素能受体阻断剂或两者用于治疗患者中的儿茶酚胺分泌型神经内分泌肿瘤的患者有效量的GRM,其中所述患者不需要另外用GRM(例如GRA)治疗,并且不同时给予外源性糖皮质激素受体激动剂。在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中改善 α 和 β -肾上腺素能受体阻断功效的方法的实施方案中,GRM是GRA。

[0174] 一种在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中改善 α 和 β -肾上腺素能受体阻断功效的方法,该方法包括:给予正在接受 α -肾上腺素能受体阻断剂或 β -肾上腺素能受体阻断剂或两者用于治疗患者中的儿茶酚胺分泌型神经内分泌肿瘤的患者每日0.1至100mg/kg/天的有效量的米非司酮持续至少5周,其中所述患者不需要另外用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且不同时给予外源性糖皮质激素受体激动剂。

[0175] 一种在患有儿茶酚胺分泌型神经内分泌肿瘤的患者中改善生长抑素和生长抑素类似物治疗功效的方法,该方法包括:给予所述患者有效量的糖皮质激素受体调节剂,给予所述患者生长抑素或生长抑素类似物用于治疗患者中的儿茶酚胺分泌型神经内分泌肿瘤,其中,所述患者不需要另外用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且不同时给予外源性糖皮质激素受体激动剂。在本文公开的在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中改善生长抑素和生长抑素类似物治疗功效的方法的实施方案中,GRM可以是GRA。

[0176] 一种在患有儿茶酚胺分泌型神经内分泌肿瘤的患者中改善生长抑素和生长抑素类似物治疗功效的方法,该方法包括:给予所述患者有效量的糖皮质激素受体调节剂,给予所述患者生长抑素或生长抑素类似物,用于治疗患者中的儿茶酚胺分泌型神经内分泌肿瘤,给予正在接受用于治疗患者中的儿茶酚胺分泌型神经内分泌肿瘤的生长抑素或生长抑素类似物的患者日剂量0.1至100mg/kg/天的有效量的米非司酮持续至少5周,其中所述患者不需要另外用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且不同时给予外源性糖皮质激素受体激动剂。

[0177] 一种在患有儿茶酚胺分泌型神经内分泌肿瘤的患者中改善生长抑素类似物成像模式的功效的方法,该方法包括:给予正在接受生长抑素类似物用于与儿茶酚胺分泌型神经内分泌肿瘤的诊断或治疗有关的成像的患者有效量的糖皮质激素受体调节剂,其中所述患者不需要另外用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且不同时给予外源性糖皮质激素受体激动剂。在本文公开的在患有儿茶酚胺分泌型神经内分泌肿瘤的患者中改善生长抑素类似物成像模式的功效的方法的实施方案中,GRM可以是GRA。

[0178] 一种在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中改善生长抑素类似物成像模式的功效的方法,该方法包括:给予正在接受生长抑素类似物用于与儿茶酚胺分泌型神经内分泌肿瘤的诊断或治疗有关的成像的患者日剂量0.1至100mg/kg/天的有效量的米非司酮持续至少5周,其中所述患者不需要另外用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且不同时给予外源性糖皮质激素受体激动剂。

[0179] 一种在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中改善生长抑素类似物成像模式的功效的方法,该方法包括:给予正在接受生长抑素类似物用于与儿茶酚胺分泌型神经内分泌肿瘤的诊断或治疗有关的成像的患者日剂量0.1至100mg/kg/天的有效量的米非司酮持续至少5周,其中所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且不同时给予外源性糖皮质激素受体激动剂。

[0180] 一种在患有儿茶酚胺分泌型神经内分泌肿瘤的患者中改善肽受体放射性核素治疗 (PRRT) 功效的方法,该方法包括:给予正在接受肽受体放射性核素治疗 (PRRT) 用于治疗儿茶酚胺分泌型神经内分泌肿瘤的患者有效量的糖皮质激素受体调节剂,其中所述患者不需要用另外糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且不同时给予外源性糖皮质激素受体激动剂。

[0181] 一种在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中改善肽受体放射性核素治疗 (PRRT) 功效的方法,该方法包括:给予正在接受肽受体放射性核素治疗 (PRRT) 用于治疗儿茶酚胺分泌型神经内分泌肿瘤的患者日剂量0.1至100mg/kg/天的有效量的米非司酮持续至少5周,其中所述患者不需要另外用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且不同时给予外源性糖皮质激素受体激动剂。

[0182] 在本文公开的任何或所有方法中,包括例如在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中降低儿茶酚胺过量的方法;在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中缓解儿茶酚胺过量的症状的方法;在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中改善化疗功效的方法;在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中改善 α 和 β -肾上腺素能受体阻断功效的方法;在患有儿茶酚胺分泌型神经内分泌肿瘤的患者中改善生长抑素和生长抑素类似物治疗功效的方法;在患有儿茶酚胺分泌型神经内分泌肿瘤的患者中改善生长抑素类似物成像模式的功效的方法;以及在患有儿茶酚胺分泌型神经内分泌肿瘤的患者中改善肽受体放射性核素治疗 (PRRT) 功效的方法, GRM可以是米非司酮。在实施方案中,GRM可以是GRA,其与II型糖皮质激素受体 (GR-II) 的结合的亲和力高于与I型糖皮质激素受体 (GR-I) 的结合。在实施方案中,GRM可以是GRA,其与GR-II结合的亲和力高于GR-I,并且进一步结合孕酮受体 (PR)。在实施方案中,GRM是结合GR-II的GRA,其结合常数小于约10纳摩尔 (nM)。在实施方案中,GRM是结合GR-II的GRA,其结合常数小于约5nM。在实施方案中,GRM是结合GR-II的GRA,其结合常数小于约2nM。在实施方案中,GRM是结合GR-II的GRA,其结合常数小于约1nM。在实施方案中,GRM是结合GR-II的GRA,其结合常数小于约10纳摩尔 (nM),并且进一步结合PR,其结合常数小于约10nM。在实施方案中,GRM是结合GR-II的GRA,其结合常数小于约10纳摩尔 (nM),并且进一步结合PR,其结合常数大于约500nM。在实施方案中,GRM是结合GR-II的GRA,其结合常数小于约10纳摩尔 (nM),并且进一步结合PR,其结合常数大于约1000nM。在GRM以大于约500nM或大于约1000nM的结合常数结合PR的实施方案中,GRM可以是结合GR-II的GRA,其结合常数小于约5nM,或小于约2nM,或小于约1nM。

[0183] 在本文公开的任何或所有方法中,包括例如在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中

降低儿茶酚胺过量的方法;在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中缓解儿茶酚胺过量的症状的方法;在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中改善化疗功效的方法;在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中改善 α 和 β -肾上腺素能受体阻断功效的方法;在患有儿茶酚胺分泌型神经内分泌肿瘤的患者中改善生长抑素和生长抑素类似物治疗功效的方法;在患有儿茶酚胺分泌型神经内分泌肿瘤的患者中改善生长抑素类似物成像模式的功效的方法;以及在患有儿茶酚胺分泌型神经内分泌肿瘤的患者中改善肽受体放射性核素治疗 (PRRT) 功效的方法, GRM可以每天给予一次。在进一步的实施方案中, GRM可以每天给予超过一次。在实施方案中, GRM可以1至1000mg/kg/天的日剂量给予。在实施方案中, GRM可以每天给予持续至少5周。在实施方案中, GRM可以1至100mg/kg/天的日剂量给予。在实施方案中, GRM可以1至100mg/kg/天的日剂量给予持续至少5周。在实施方案中, GRM可以1至50mg/kg/天的日剂量给予。在实施方案中, GRM可以1至50mg/kg/天的日剂量给予持续至少5周。在实施方案中, GRM可以1至20mg/kg/天的日剂量给予。在实施方案中, GRM可以1至20mg/kg/天的日剂量给予持续至少5周。

[0184] 在实施方案中, 所述方法包括以0.1至100mg/kg/天的日剂量给予有效量的米非司酮持续至少5周, 其中所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗, 并且不同时给予外源性糖皮质激素受体激动剂。在实施方案中, 米非司酮的日剂量为0.1至50mg/kg/天, 持续至少5周。在实施方案中, 米非司酮的日剂量为1至10mg/kg/天, 持续至少5周。

[0185] 在进一步的实施方案中, 申请人在这里公开了药物组合物。

[0186] 例如, 申请人公开了一种药物组合物, 其包含有效量的糖皮质激素受体拮抗剂, 用于治疗患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者; 公开了一种药物组合物, 其包含有效量的糖皮质激素受体拮抗剂, 用于在患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者中降低儿茶酚胺过量的影响。在药物组合物的实施方案中, 用组合物治疗患者可有效降低患者肿瘤中儿茶酚胺的产生, 降低儿茶酚胺过量对患者的影响, 或两者兼而有之。在药物组合物的实施方案中, GRA选自类固醇糖皮质激素受体拮抗剂, 具有环己基-嘧啶骨架的GRA; 具有稠合的氮杂萘烷骨架的GRA; 具有杂芳基稠合的氮杂萘烷骨架的GRA; 或具有八氢稠合的氮杂萘烷骨架的GRA。在药物组合物的实施方案中, GRA是米非司酮。

[0187] 申请人还公开了包含糖皮质激素受体拮抗剂 (GRA) 和另一种活性剂的药物组合物, 其中GRA和另一种药剂能有效降低患者肿瘤中儿茶酚胺的产生, 降低儿茶酚胺过量对患者的影响, 或两者兼而有之。在实施方案中, GRA选自类固醇糖皮质激素受体拮抗剂, 具有环己基-嘧啶骨架的GRA; 具有稠合的氮杂萘烷骨架的GRA; 具有杂芳基稠合的氮杂萘烷骨架的GRA; 或具有八氢稠合的氮杂萘烷骨架的GRA。在实施方案中, GRA是米非司酮。

[0188] 在实施方案中, 另一种药剂是肾上腺素能拮抗剂。在实施方案中, 另一种药剂是肾上腺素能拮抗剂, 其选自 α -肾上腺素能受体阻断剂, 或 β -肾上腺素能受体阻断剂, 或对 α -和 β -肾上腺素能受体均有活性的肾上腺素能拮抗剂。在实施方案中, 另一种药剂包含有效量的肾上腺素能拮抗剂, 以降低患者肿瘤中儿茶酚胺的产生, 降低儿茶酚胺过量对患者的影响, 或两者兼而有之。

[0189] 在实施方案中, 另一种药剂是生长抑素或生长抑素类似物。在实施方案中, 组合物包含有效量的生长抑素或生长抑素类似物, 以降低患者肿瘤中儿茶酚胺的产生, 降低儿茶酚胺过量对患者的影响, 或两者兼而有之。

[0190] 实施例

[0191] 通过举例说明本文公开的方法的实施方案呈现以下实施例,并且用于说明但不限制本发明的治疗患有儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者方法。

[0192] 实施例1

[0193] 一位53岁女性患者参与使用生长抑素类似物的2期研究,该患者患有与异位ACTH分泌有关的转移性嗜铬细胞瘤,对CVD(环磷酰胺,长春新碱和达卡巴嗪)和舒尼替尼(酪氨酸激酶抑制剂)的常规化疗无反应。治疗3个月后,尽管使用了高剂量的阿替洛尔(β 受体阻断剂)和苯氧苄胺(α 受体阻断剂),但她的甲氧基肾上腺素水平仍然显著升高并继续出现显著的儿茶酚胺过量症状(心悸,震颤和惊恐发作)。同时进行库欣综合征的诊断,并在其治疗方案中加入300mg米非司酮,两周后剂量进一步增加至每日600mg。服用米非司酮一周后,注意到皮质醇过量和儿茶酚胺过量症状的显著改善。米非司酮治疗2周后血浆肾上腺素水平降低50%,治疗9周后血浆甲氧基肾上腺素水平降低25%。用米非司酮治疗3个月后,儿茶酚胺过量症状得到控制,甲氧基肾上腺素水平略有升高,但出现阴道出血,米非司酮暂时停用。停用米非司酮后一周,出现儿茶酚胺过量的恶化症状。与米非司酮给药期间获得的甲氧基肾上腺素测量值相比,甲氧基肾上腺素测量显示增加了四倍。

[0194] 实施例2

[0195] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予有效量的米非司酮,日剂量为50mg/kg/天,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0196] 实施例3

[0197] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予有效量的米非司酮,日剂量为20mg/kg/天,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0198] 实施例4

[0199] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予有效量的米非司酮,日剂量为15mg/kg/天,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0200] 实施例5

[0201] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予有效量的米非司酮,日剂量为10mg/kg/天,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0202] 实施例6

[0203] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予有效量的米非司酮,日剂量为5mg/kg/天,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较

低。

[0204] 实施例7

[0205] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予有效量的米非司酮,日剂量为50mg/kg/天,并且还给予化疗,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0206] 实施例8

[0207] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予有效量的米非司酮,日剂量为20mg/kg/天,并且还给予化疗,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0208] 实施例9

[0209] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予有效量的米非司酮,日剂量为15mg/kg/天,并且还给予化疗,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0210] 实施例10

[0211] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予有效量的米非司酮,日剂量为10mg/kg/天,并且还给予化疗,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0212] 实施例11

[0213] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予有效量的米非司酮,日剂量为5mg/kg/天,并且还给予化疗,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0214] 实施例12

[0215] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予有效量的米非司酮,日剂量为50mg/kg/天,并且还给予肾上腺素能拮抗剂,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0216] 实施例13

[0217] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予有效量的米非司酮,日剂量为20mg/kg/天,并且还给予肾上腺素能拮抗剂,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0218] 实施例14

[0219] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予有效量的米非司酮,日剂量为10mg/kg/天,并且还给予肾上腺素能拮抗剂,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮

抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0220] 实施例15

[0221] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予有效量的米非司酮,日剂量为5mg/kg/天,并且还给予肾上腺素能拮抗剂,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0222] 实施例16

[0223] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予有效量的米非司酮,日剂量为20mg/kg/天,并且还给予化疗和肾上腺素能拮抗剂,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0224] 实施例17

[0225] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予有效量的米非司酮,日剂量为20mg/kg/天,并且还给予生长抑素,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0226] 实施例18

[0227] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予有效量的米非司酮,日剂量为10mg/kg/天,并且还给予生长抑素,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0228] 实施例19

[0229] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予有效量的米非司酮,日剂量为5mg/kg/天,并且还给予生长抑素,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0230] 实施例20

[0231] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予有效量的米非司酮,日剂量为1mg/kg/天,并且还给予生长抑素,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0232] 实施例21

[0233] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予有效量的米非司酮,日剂量为20mg/kg/天,并且还给予化疗和生长抑素,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0234] 实施例22

[0235] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予有效量的米非司酮,日

剂量为20mg/kg/天,并且还给予生长抑素类似物,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0236] 实施例23

[0237] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予有效量的米非司酮,日剂量为15mg/kg/天,并且还给予生长抑素类似物,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0238] 实施例24

[0239] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予有效量的米非司酮,日剂量为10mg/kg/天,并且还给予生长抑素类似物,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0240] 实施例25

[0241] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予有效量的米非司酮,日剂量为5mg/kg/天,并且还给予生长抑素类似物,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0242] 实施例26

[0243] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予有效量的米非司酮,日剂量为20mg/kg/天,并且还给予化疗和生长抑素类似物,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0244] 实施例27

[0245] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予有效量的米非司酮,日剂量为20mg/kg/天,并且还接受肽受体放射性核素治疗,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0246] 实施例28

[0247] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予有效量的米非司酮,日剂量为15mg/kg/天,并且还接受肽受体放射性核素治疗,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0248] 实施例29

[0249] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予有效量的米非司酮,日剂量为10mg/kg/天,并且还接受肽受体放射性核素治疗,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0250] 实施例30

[0251] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予有效量的米非司酮,日剂量为5mg/kg/天,并且还接受肽受体放射性核素治疗,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0252] 实施例31

[0253] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予有效量的米非司酮,日剂量为20mg/kg/天,并且还给予肾上腺素能拮抗剂,并进一步接受肽受体放射性核素治疗,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0254] 实施例32

[0255] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予日剂量为100mg/kg/天的糖皮质激素受体拮抗剂(GRA),所述糖皮质激素受体拮抗剂(GRA)选自:具有环己基-嘧啶骨架的GRA;具有稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;具有杂芳基酮稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;和具有八氢稠合的氮杂萘烷骨架的GRA,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0256] 实施例33

[0257] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予日剂量为50mg/kg/天的糖皮质激素受体拮抗剂(GRA),所述糖皮质激素受体拮抗剂(GRA)选自:具有环己基-嘧啶骨架的GRA;具有稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;具有杂芳基酮稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;和具有八氢稠合的氮杂萘烷骨架的GRA,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0258] 实施例34

[0259] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予日剂量为20mg/kg/天的糖皮质激素受体拮抗剂(GRA),所述糖皮质激素受体拮抗剂(GRA)选自:具有环己基-嘧啶骨架的GRA;具有稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;具有杂芳基酮稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;和具有八氢稠合的氮杂萘烷骨架的GRA,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0260] 实施例35

[0261] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予日剂量为15mg/kg/天的糖皮质激素受体拮抗剂(GRA),所述糖皮质激素受体拮抗剂(GRA)选自:具有环己基-嘧啶骨架的GRA;具有稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;具有杂芳基酮稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;和具有八氢稠合的氮杂萘烷骨架的GRA,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0262] 实施例36

[0263] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予日剂量为10mg/kg/天

的糖皮质激素受体拮抗剂 (GRA), 所述糖皮质激素受体拮抗剂 (GRA) 选自: 具有环己基-嘧啶骨架的GRA; 具有稠合的氮杂萘烷骨架的GRA; 具有杂芳基酮稠合的氮杂萘烷骨架的GRA; 和具有八氢稠合的氮杂萘烷骨架的GRA, 所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗, 并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明, 与初始水平相比, 治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0264] 实施例37

[0265] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予日剂量为100mg/kg/天的糖皮质激素受体拮抗剂 (GRA), 并且还给予化疗, 其中所述糖皮质激素受体拮抗剂 (GRA) 选自: 具有环己基-嘧啶骨架的GRA; 具有稠合的氮杂萘烷骨架的GRA; 具有杂芳基酮稠合的氮杂萘烷骨架的GRA; 和具有八氢稠合的氮杂萘烷骨架的GRA, 其中所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗, 并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明, 与初始水平相比, 治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0266] 实施例38

[0267] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予日剂量为50mg/kg/天的糖皮质激素受体拮抗剂 (GRA), 并且还给予化疗, 其中所述糖皮质激素受体拮抗剂 (GRA) 选自: 具有环己基-嘧啶骨架的GRA; 具有稠合的氮杂萘烷骨架的GRA; 具有杂芳基酮稠合的氮杂萘烷骨架的GRA; 和具有八氢稠合的氮杂萘烷骨架的GRA, 其中所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗, 并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明, 与初始水平相比, 治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0268] 实施例39

[0269] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予日剂量为20mg/kg/天的糖皮质激素受体拮抗剂 (GRA), 并且还给予化疗, 其中所述糖皮质激素受体拮抗剂 (GRA) 选自: 具有环己基-嘧啶骨架的GRA; 具有稠合的氮杂萘烷骨架的GRA; 具有杂芳基酮稠合的氮杂萘烷骨架的GRA; 和具有八氢稠合的氮杂萘烷骨架的GRA, 其中所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗, 并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明, 与初始水平相比, 治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0270] 实施例40

[0271] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予日剂量为15mg/kg/天的糖皮质激素受体拮抗剂 (GRA), 并且还给予化疗, 其中所述糖皮质激素受体拮抗剂 (GRA) 选自: 具有环己基-嘧啶骨架的GRA; 具有稠合的氮杂萘烷骨架的GRA; 具有杂芳基酮稠合的氮杂萘烷骨架的GRA; 和具有八氢稠合的氮杂萘烷骨架的GRA, 其中所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗, 并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明, 与初始水平相比, 治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0272] 实施例41

[0273] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予日剂量为10mg/kg/天的糖皮质激素受体拮抗剂 (GRA), 并且还给予化疗, 其中所述糖皮质激素受体拮抗剂 (GRA) 选自: 具有环己基-嘧啶骨架的GRA; 具有稠合的氮杂萘烷骨架的GRA; 具有杂芳基酮稠合的氮杂萘烷骨架的GRA; 和具有八氢稠合的氮杂萘烷骨架的GRA, 其中所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗, 并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明, 与初始

水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0274] 实施例42

[0275] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予日剂量为50mg/kg/天的糖皮质激素受体拮抗剂(GRA),并且还给予肾上腺素能拮抗剂,其中所述糖皮质激素受体拮抗剂(GRA)选自:具有环己基-嘧啶骨架的GRA;具有稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;具有杂芳基酮稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;和具有八氢稠合的氮杂萘烷骨架的GRA,其中所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0276] 实施例43

[0277] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予日剂量为20mg/kg/天的糖皮质激素受体拮抗剂(GRA),并且还给予肾上腺素能拮抗剂,其中所述糖皮质激素受体拮抗剂(GRA)选自:具有环己基-嘧啶骨架的GRA;具有稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;具有杂芳基酮稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;和具有八氢稠合的氮杂萘烷骨架的GRA,其中所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0278] 实施例44

[0279] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予日剂量为15mg/kg/天的糖皮质激素受体拮抗剂(GRA),并且还给予肾上腺素能拮抗剂,其中所述糖皮质激素受体拮抗剂(GRA)选自:具有环己基-嘧啶骨架的GRA;具有稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;具有杂芳基酮稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;和具有八氢稠合的氮杂萘烷骨架的GRA,其中所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0280] 实施例45

[0281] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予日剂量为10mg/kg/天的糖皮质激素受体拮抗剂(GRA),并且还给予肾上腺素能拮抗剂,其中所述糖皮质激素受体拮抗剂(GRA)选自:具有环己基-嘧啶骨架的GRA;具有稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;具有杂芳基酮稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;和具有八氢稠合的氮杂萘烷骨架的GRA,其中所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0282] 实施例46

[0283] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予日剂量为50mg/kg/天的糖皮质激素受体拮抗剂(GRA),并且还给予化疗和肾上腺素能拮抗剂,其中所述糖皮质激素受体拮抗剂(GRA)选自:具有环己基-嘧啶骨架的GRA;具有稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;具有杂芳基酮稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;和具有八氢稠合的氮杂萘烷骨架的GRA,其中所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0284] 实施例47

[0285] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予日剂量为50mg/kg/天的糖皮质激素受体拮抗剂(GRA),并且还给予生长抑素,其中所述糖皮质激素受体拮抗剂

(GRA)选自:具有环己基-嘧啶骨架的GRA;具有稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;具有杂芳基酮稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;和具有八氢稠合的氮杂萘烷骨架的GRA,其中所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0286] 实施例48

[0287] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予日剂量为20mg/kg/天的糖皮质激素受体拮抗剂(GRA),并且还给予生长抑素,其中所述糖皮质激素受体拮抗剂(GRA)选自:具有环己基-嘧啶骨架的GRA;具有稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;具有杂芳基酮稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;和具有八氢稠合的氮杂萘烷骨架的GRA,其中所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0288] 实施例49

[0289] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予日剂量为15mg/kg/天的糖皮质激素受体拮抗剂(GRA),并且还给予生长抑素,其中所述糖皮质激素受体拮抗剂(GRA)选自:具有环己基-嘧啶骨架的GRA;具有稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;具有杂芳基酮稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;和具有八氢稠合的氮杂萘烷骨架的GRA,其中所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0290] 实施例50

[0291] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予日剂量为10mg/kg/天的糖皮质激素受体拮抗剂(GRA),并且还给予生长抑素,其中所述糖皮质激素受体拮抗剂(GRA)选自:具有环己基-嘧啶骨架的GRA;具有稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;具有杂芳基酮稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;和具有八氢稠合的氮杂萘烷骨架的GRA,其中所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0292] 实施例51

[0293] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予日剂量为50mg/kg/天的糖皮质激素受体拮抗剂(GRA),并且还给予化疗和生长抑素,其中所述糖皮质激素受体拮抗剂(GRA)选自:具有环己基-嘧啶骨架的GRA;具有稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;具有杂芳基酮稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;和具有八氢稠合的氮杂萘烷骨架的GRA,其中所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0294] 实施例52

[0295] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予日剂量为50mg/kg/天的糖皮质激素受体拮抗剂(GRA),并且还给予生长抑素类似物,其中所述糖皮质激素受体拮抗剂(GRA)选自:具有环己基-嘧啶骨架的GRA;具有稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;具有杂芳基酮稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;和具有八氢稠合的氮杂萘烷骨架的GRA,其中所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0296] 实施例53

[0297] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予日剂量为20mg/kg/天的糖皮质激素受体拮抗剂(GRA),并且还给予生长抑素类似物,其中所述糖皮质激素受体拮抗剂(GRA)选自:具有环己基-嘧啶骨架的GRA;具有稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;具有杂芳基酮稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;和具有八氢稠合的氮杂萘烷骨架的GRA,其中所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0298] 实施例54

[0299] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予日剂量为15mg/kg/天的糖皮质激素受体拮抗剂(GRA),并且还给予生长抑素类似物,其中所述糖皮质激素受体拮抗剂(GRA)选自:具有环己基-嘧啶骨架的GRA;具有稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;具有杂芳基酮稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;和具有八氢稠合的氮杂萘烷骨架的GRA,其中所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0300] 实施例55

[0301] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予日剂量为10mg/kg/天的糖皮质激素受体拮抗剂(GRA),并且还给予生长抑素类似物,其中所述糖皮质激素受体拮抗剂(GRA)选自:具有环己基-嘧啶骨架的GRA;具有稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;具有杂芳基酮稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;和具有八氢稠合的氮杂萘烷骨架的GRA,其中所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0302] 实施例56

[0303] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予日剂量为20mg/kg/天的糖皮质激素受体拮抗剂(GRA),并且还给予化疗和生长抑素类似物,其中所述糖皮质激素受体拮抗剂(GRA)选自:具有环己基-嘧啶骨架的GRA;具有稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;具有杂芳基酮稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;和具有八氢稠合的氮杂萘烷骨架的GRA,其中所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0304] 实施例57

[0305] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予日剂量为50mg/kg/天的糖皮质激素受体拮抗剂(GRA),并且还接受肽受体放射性核素治疗,其中所述糖皮质激素受体拮抗剂(GRA)选自:具有环己基-嘧啶骨架的GRA;具有稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;具有杂芳基酮稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;和具有八氢稠合的氮杂萘烷骨架的GRA,其中所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0306] 实施例58

[0307] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予日剂量为20mg/kg/天的糖皮质激素受体拮抗剂(GRA),并且还接受肽受体放射性核素治疗,其中所述糖皮质激素受体拮抗剂(GRA)选自:具有环己基-嘧啶骨架的GRA;具有稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;具有

杂芳基酮稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;和具有八氢稠合的氮杂萘烷骨架的GRA,其中所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0308] 实施例59

[0309] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予日剂量为15mg/kg/天的糖皮质激素受体拮抗剂(GRA),并且还接受肽受体放射性核素治疗,其中所述糖皮质激素受体拮抗剂(GRA)选自:具有环己基-嘧啶骨架的GRA;具有稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;具有杂芳基酮稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;和具有八氢稠合的氮杂萘烷骨架的GRA,其中所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0310] 实施例60

[0311] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予日剂量为10mg/kg/天的糖皮质激素受体拮抗剂(GRA),并且还接受肽受体放射性核素治疗,其中所述糖皮质激素受体拮抗剂(GRA)选自:具有环己基-嘧啶骨架的GRA;具有稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;具有杂芳基酮稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;和具有八氢稠合的氮杂萘烷骨架的GRA,其中所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0312] 实施例61

[0313] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者给予日剂量为50mg/kg/天的糖皮质激素受体拮抗剂(GRA),并且还给予肾上腺素能拮抗剂,同时进一步接受肽受体放射性核素治疗,其中所述糖皮质激素受体拮抗剂(GRA)选自:具有环己基-嘧啶骨架的GRA;具有稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;具有杂芳基酮稠合的氮杂萘烷骨架的GRA;和具有八氢稠合的氮杂萘烷骨架的GRA,其中所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0314] 实施例62

[0315] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者每天给予包含300mg米非司酮和肾上腺素能拮抗剂的单一药物组合物持续5周,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0316] 实施例63

[0317] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者每天给予包含100mg米非司酮和肾上腺素能拮抗剂的单一药物组合物持续5周,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0318] 实施例64

[0319] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者每天给予包含300mg米非司酮和肾上腺素能拮抗剂的单一药物组合物持续5周,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治

疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0320] 实施例65

[0321] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者每天给予包含300mg米非司酮和肾上腺素能拮抗剂的单一药物组合物持续5周,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0322] 实施例66

[0323] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者每天给予包含100mg米非司酮和肾上腺素能拮抗剂的单一药物组合物持续5周,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0324] 实施例67

[0325] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者每天给予包含300mg米非司酮和肾上腺素能拮抗剂的单一药物组合物持续5周,并且还给予化疗,其中所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0326] 实施例68

[0327] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者每天给予包含100mg米非司酮和肾上腺素能拮抗剂的单一药物组合物持续5周,并且还给予化疗,其中所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0328] 实施例69

[0329] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者每天给予包含300mg米非司酮和肾上腺素能拮抗剂的单一药物组合物持续5周,并且还给予化疗,其中所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0330] 实施例70

[0331] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者每天给予包含100mg米非司酮和肾上腺素能拮抗剂的单一药物组合物持续5周,并且还给予化疗,其中所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0332] 实施例71

[0333] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者每天给予包含50mg米非司酮和肾上腺素能拮抗剂的单一药物组合物持续5周,并且还给予化疗,其中所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0334] 实施例72

[0335] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者每天给予包含300mg米非司酮和生长抑素的单一药物组合物持续5周,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,

并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0336] 实施例73

[0337] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者每天给予包含100mg米非司酮和生长抑素的单一药物组合物持续5周,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0338] 实施例74

[0339] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者每天给予包含50mg米非司酮和生长抑素的单一药物组合物持续5周,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0340] 实施例75

[0341] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者每天给予包含300mg米非司酮和生长抑素类似物的单一药物组合物持续5周,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0342] 实施例76

[0343] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者每天给予包含100mg米非司酮和生长抑素类似物的单一药物组合物持续5周,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0344] 实施例77

[0345] 患有转移性或不可切除的儿茶酚胺分泌型肿瘤的患者每天给予包含50mg米非司酮和生长抑素类似物的单一药物组合物持续5周,所述患者不需要用糖皮质激素受体拮抗剂治疗,并且未接受外源性糖皮质激素受体激动剂治疗。测量表明,与初始水平相比,治疗五周后儿茶酚胺的血液水平较低。

[0346] 本申请中讨论的所有参考文献,包括本文引用的所有专利,专利申请和出版物,均通过引用整体明确地并入本文。