(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105012282 A
(43)申请公布日 2015.11.04

(21)申请号 201510367512.6

(22)申请日 2009.07.02

(30)优先权数据
61/129,537 2008.07.02 US

(62)分案原申请数据
200980125734.X 2009.07.02

(71)申请人 不列颠哥伦比亚癌症局分支机构
地址 加拿大不列颠哥伦比亚省
申请人 英属哥伦比亚大学

(72)发明人 玛丽安娜·D·萨达尔
纳斯林·R·穆基 王军
雷蒙德·J·安德森
戴维·E·威廉姆斯 迈克·勒布朗

(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021
代理人 吴小明

(51)Int.Cl.
A61K 31/09(2006.01)
A61K 31/223(2006.01)
A61K 31/222(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 17/14(2006.01)
A61P 17/10(2006.01)
A61P 15/00(2006.01)
A61P 17/00(2006.01)
C07C 43/23(2006.01)
C07C 229/08(2006.01)

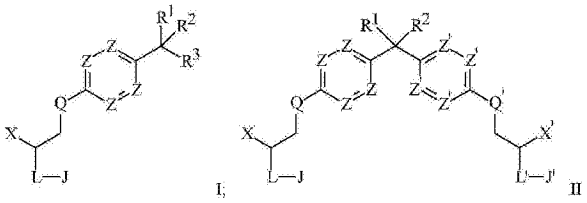
权利要求书27页 说明书65页 附图10页

(54)发明名称

二缩水甘油醚衍生物治疗剂和它们的使用方法

(57)摘要

本发明提供具有式I或式II结构的化合物。还提供了这些化合物用于治疗各种适应证(包括前列腺癌)的应用和涉及这些化合物的治疗方法。

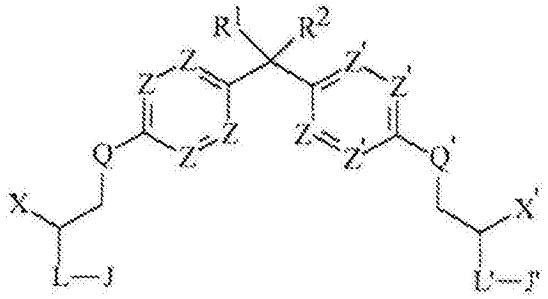


I

II

CN 105012282 A

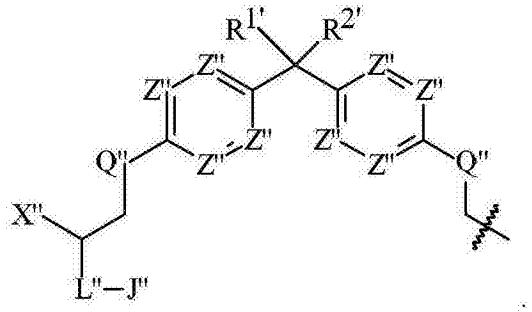
1.具有下式结构的化合物在制备用于通过调节雄激素受体活性从而治疗至少一种选自由以下组成的组的适应证的药物中的应用：前列腺癌，乳腺癌，卵巢癌，子宫内膜癌，脱发，痤疮，多毛症，卵巢囊肿，多囊卵巢病，性早熟，和年龄相关的黄斑变性，



其中

X 是 CH_2F, CH_2Br, CH_2I, CH_2OG, CH_2OGOG' , CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 或 CH_2NG_2;

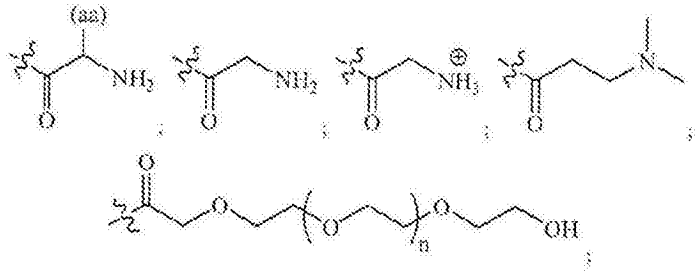
X′ 是 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, CH_2OJ'' , G, CH_2OG, CH_2OGOG' , GOG' , GOG' OG'' , CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 或 CH_2NG_2;或

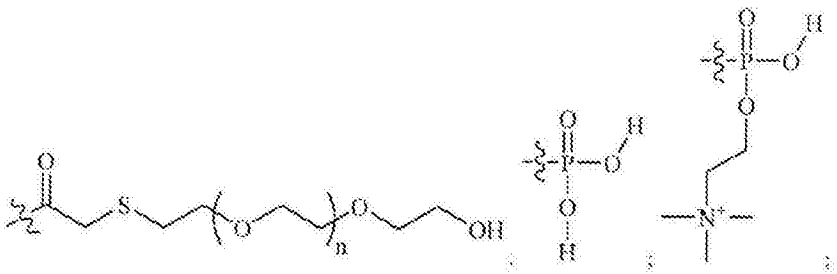


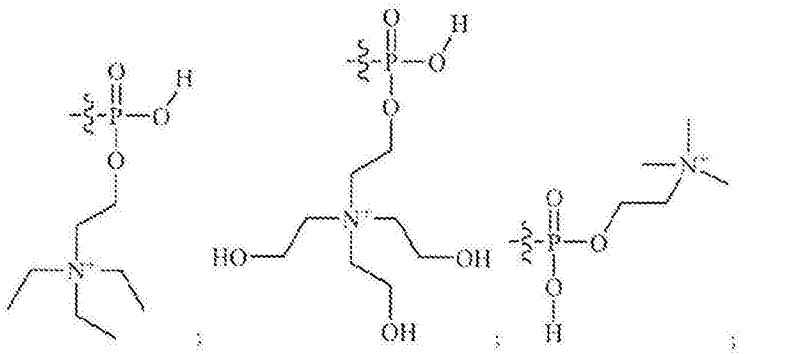
;

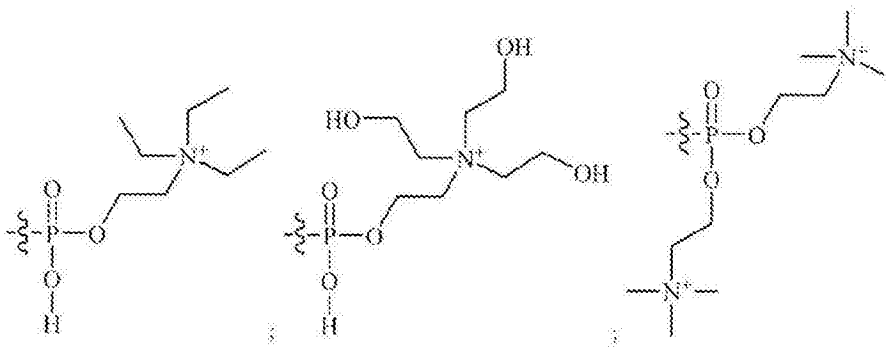
X″ 是H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2OJ'' , G, CH_2OG, CH_2OGOG' , GOG' , GOG' OG'' , CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 或 CH_2NG_2;

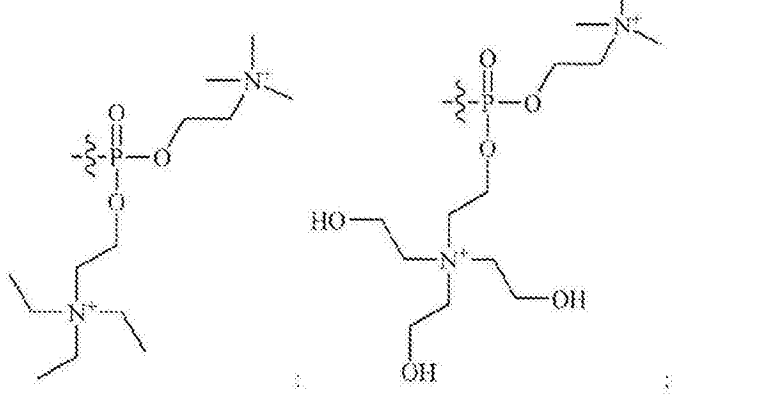
J, J′ , J″ 和 J″′ 各自独立是 H 或选自以下的结构部分；

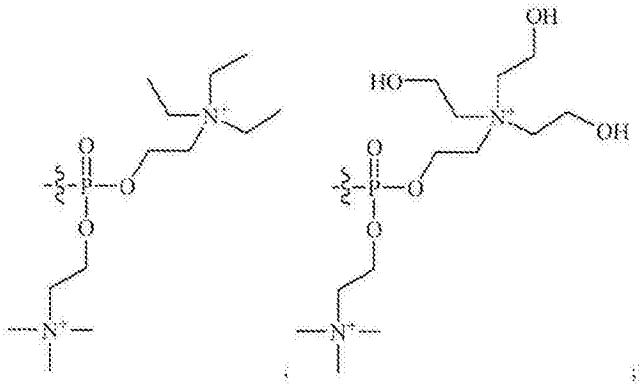




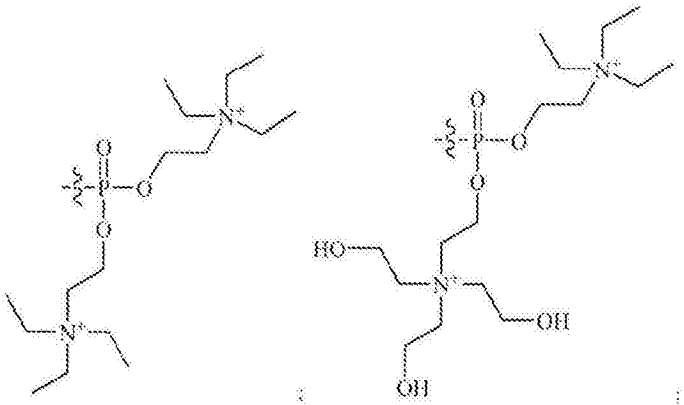




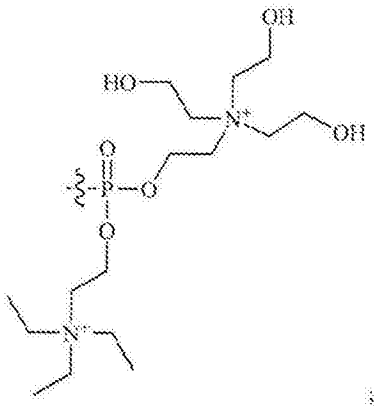




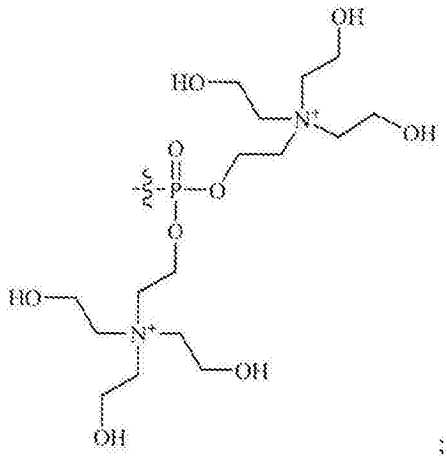
；



；



；和



；

其中，aa 为天然存在的氨基酸侧链，n 是 1-200 的整数；

L，L′ 和 L″ 各自独立是 O，S，NH，NG，N^+H_2，或 N^+HG；

Q,Q′ 和 Q″ 各自是 O ;

Z,Z′ 和 Z″ 各自独立地为 N,CH,CF,CCl,CBr,CI,COH,CG,COG,CNH_2,CNHG,CNG_2,$COSO_3H$,$COPO_3H_2$;CSG,CSOG, 或 CSO_2G ;

R^1,R^2,$R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 各自独立地为 H, 或支链、直链、取代或未取代的 C_1-C_{10}烷基,或 R^1和 R^2一起形成取代或未取代的饱和芳环或非芳环 C_3-C_{10}烷基,或 $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 一起形成取代或未取代的饱和芳环或非芳环 C_3-C_{10}烷基 ;

每个 G,G′ 和 G″ 独立地为支链、直链、环状的取代或未取代的 C_1-C_{10}烷基或独立地为支链、直链、芳环或非芳环的取代或未取代的不饱和 C_1-C_{10};

其中取代的基团中的取代基选自以下组成的组 :氧代,OJ″′ ,COOH,R,OH,OR,F,Cl,Br,I,NH_2,NHR,NR_2,CN,SH,SR,SO_3H,SO_3R,SO_2R,OSO_3R, 和 NO_2,其中 R 是未取代的 C_1-C_{10}烷基 ;

其中所述调节雄激素受体活性是用于抑制雄激素受体 N- 末端结构域活性。

2. 权利要求 1 的应用,其中雄激素受体活性的调节是在哺乳动物细胞中。

3. 权利要求 1 或 2 的应用,其中每个 X′ 和 X″ 独立地为 H,CH_3,CH_2F,CH_2Cl,CH_2Br,CH_2I,CH_2OJ'' ,CH_2OG,CH_2OGOG' ,GOG′ ,GOG′ OG″ ,CH_2SG,CH_2NH_2,CH2NHG, 或 CH_2NG_2;且

每个 Z,Z′ , 和 Z″ 独立地为 N,CH,CF,CCl,CBr,CI 或 COH。

4. 权利要求 1-2 中任一项的应用,其中每个 Z,Z′ 和 Z″ 独立地为 CH,CF,CCl,CBr, 或 CI。

5. 权利要求 1-2 中任一项的应用,其中每个 Z,Z′ , 和 Z″ 是 CH。

6. 权利要求 1-2 中任一项的应用,其中每个 R^1,$R^{1'}$,R^2和 $R^{2'}$ 独立地为 H, 或支链或直链的、取代或未取代的 C_1-C_{10}烷基。

7. 权利要求 1-2 中任一项的应用,其中每个 R^1,$R^{1'}$,R^2和 $R^{2'}$ 是 CH_3。

8. 权利要求 1-2 中任一项的应用,其中 X 是 CH_2F,CH_2Br,CH_2I,CH_2OG, 或 CH_2OGOG' 。

9. 权利要求 1-2 中任一项的应用,其中 X 是 CH_2F,CH_2I,CH_2Br,CH_2OCH_3,CH_2O(异丙基), 或 $CH_2OC_2H_4OC_4H_9$。

10. 权利要求 1-2 中任一项的应用,其中 X′ 是 H,CH_3,CH_2F,CH_2Cl,CH_2Br,CH_2I,CH_2OJ'' ,CH_2OG,CH_2OGOG' ,GOG′ ,GOG′ OG″ ,CH_2SG,CH_2NH_2,CH2NHG, 或 CH_2NG_2。

11. 权利要求 1-2 中任一项的应用,其中 X′ 是 H,CH_3,CH_2F,CH_2Cl,CH_2Br,CH_2I,CH_2OJ'' ,CH_2OG, 或 CH_2OGOG' 。

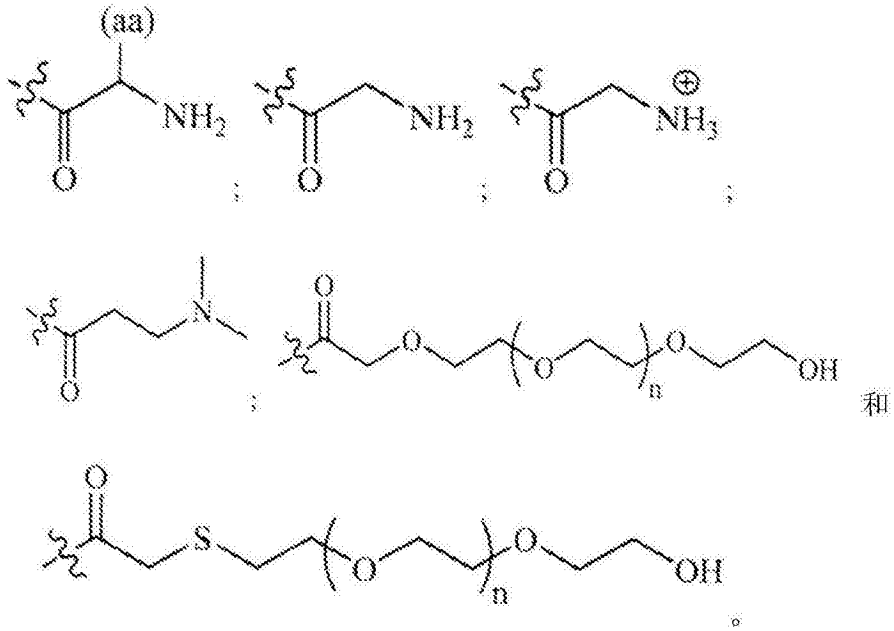
12. 权利要求 1-2 中任一项的应用,其中 X′ 是 CH_2Cl,CH_2F,CH_2I,CH_2Br,CH_2OH,CH_2OCH_3,CH_2O(异丙基), 或 $CH_2OC_2H_4OC_4H_9$。

13. 权利要求 1-2 中任一项的应用,其中 X″ 是 H,CH_3,CH_2F,CH_2Cl,CH_2Br,CH_2F,CH_2OJ'' ,CH_2OG 或 CH_2OGOG' 。

14. 权利要求 1-2 中任一项的应用,其中 X″ 是 CH_2Cl,CH_2F,CH_2I,CH_2Br,CH_2OH,CH_2OCH_3,CH_2O(异丙基), 或 $CH_2OC_2H_4OC_4H_9$。

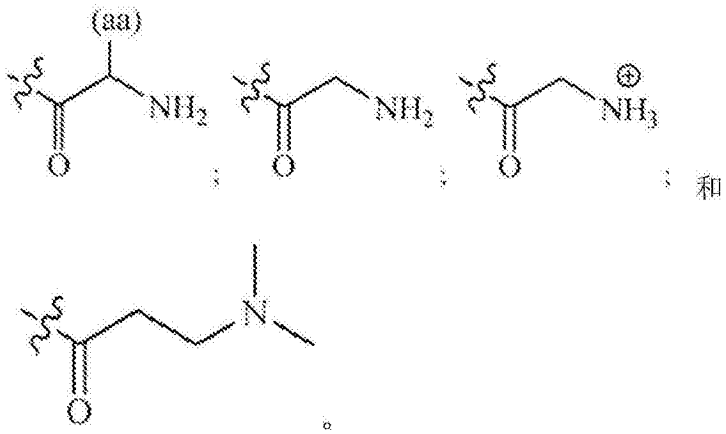
15. 权利要求 1-2 中任一项的应用,其中 X″ 是 CH_2OCH_3并且 X 是 CH_2OCH_3。

16. 权利要求 1-2 中任一项的应用,其中每个 J,J′ ,J″ , 和 J″′ 当存在时独立地为选自以下的基于氨基酸的结构部分或基于聚乙二醇的结构部分 :



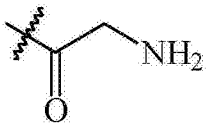
。

17. 权利要求 1-2 中任一项的应用，其中每个 J, J′ , J″ , 和 J″′ 当存在时独立地为选自以下的基于氨基酸的结构部分：



。

18. 权利要求 1-2 中任一项的应用，其中每个 J, J′ , J″ , 和 J″′ 当存在时是



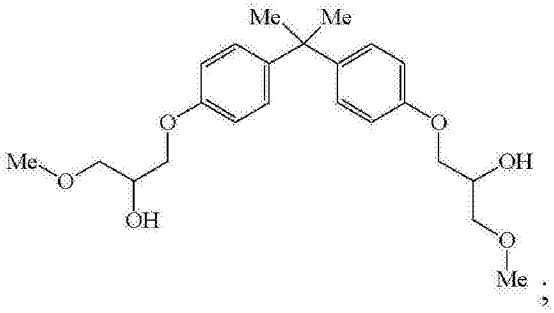
。

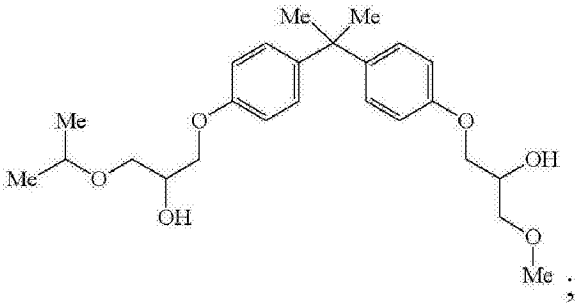
19. 权利要求 1-2 中任一项的应用，其中每个 J, J′ J″ , J″′ 当存在时是 H。

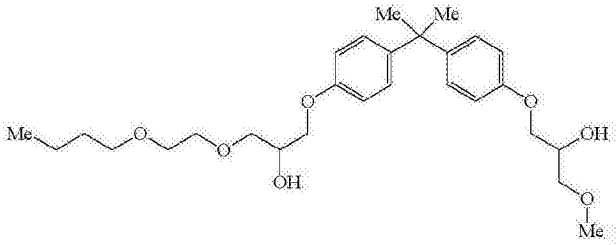
20. 权利要求 1-2 中任一项的应用，其中每个 L, L′ 和 L″ 当存在时独立地为 O, 或 S。

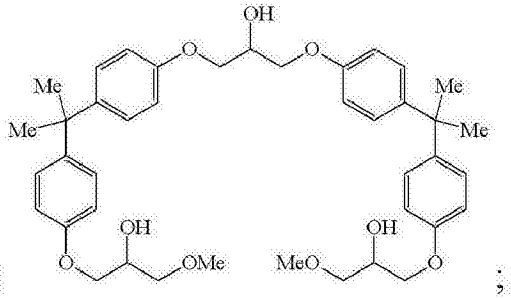
21. 权利要求 1-2 中任一项的应用，其中每个 L, L′ 和 L″ 当存在时是 O。

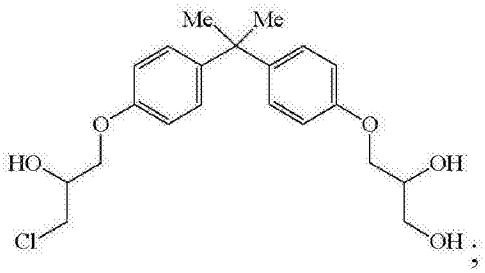
22. 化合物在制备通过调节雄激素受体活性从而治疗非雄激素依赖性癌症的药物中的应用，其中所述调节雄激素受体活性是用于抑制雄激素受体 N- 末端结构域活性，其中所述化合物选自以下中的一种或多种：

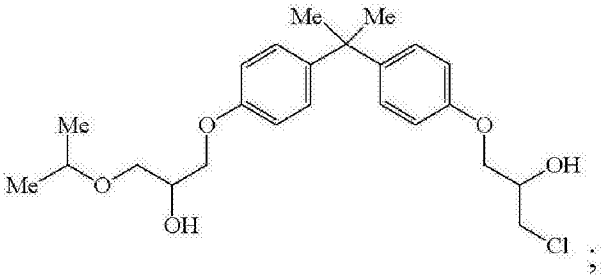

Me
Me
O
Me
O
OH
O
OH
O
Me

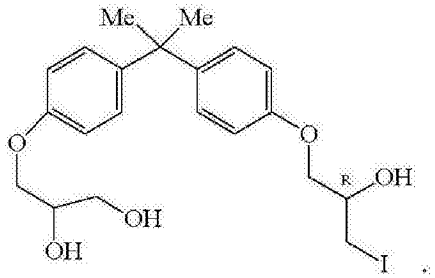

Me
Me
O
Me
Me
O
OH
O
OH
O
Me

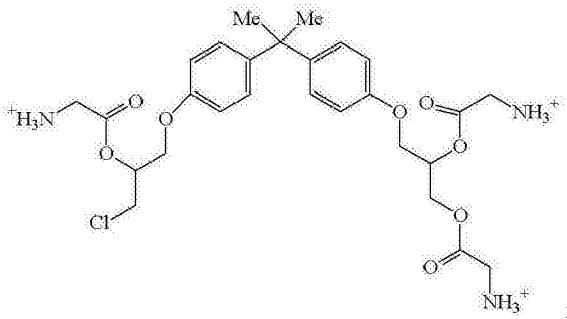

;

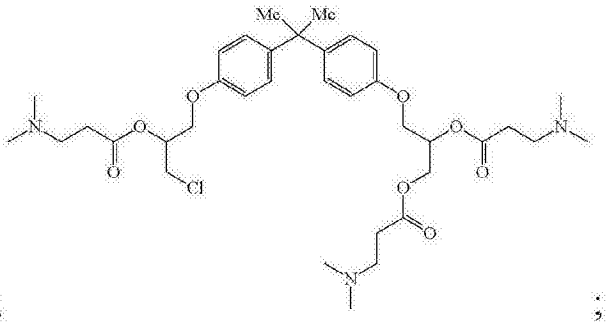

;

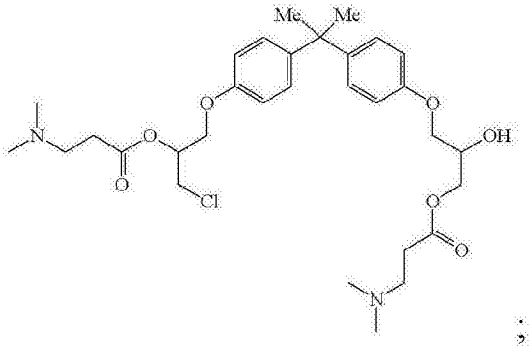

;

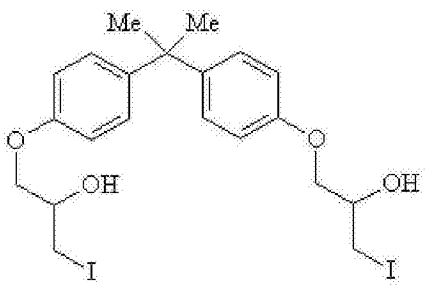

;

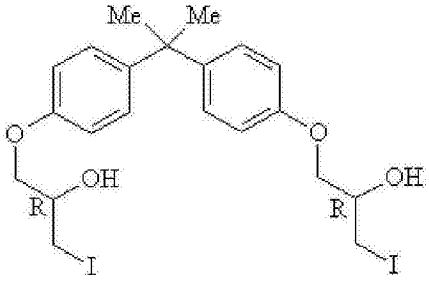

;

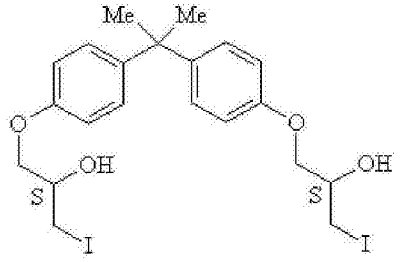

;

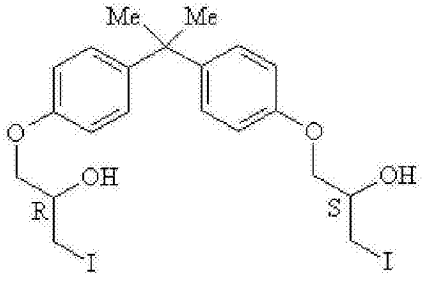

;

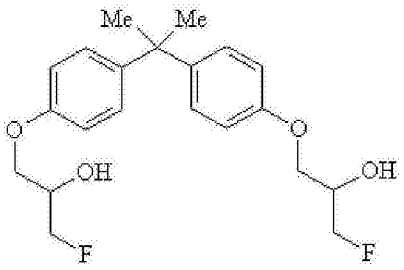

;

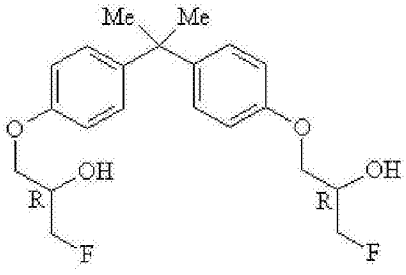

Me
Me
O
OH
I
O
OH
I
;

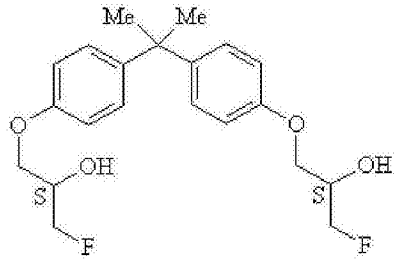

Me
Me
O
R
OH
I
O
R
OH
I
;

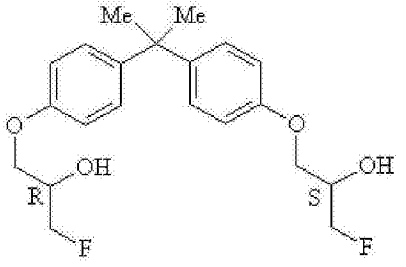

Me
Me
O
S
OH
I
O
S
OH
I
;

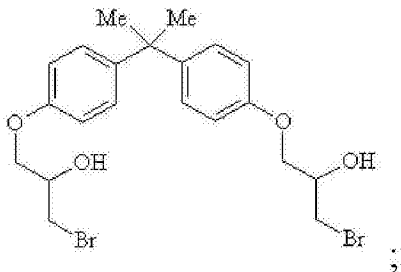

Me
Me
O
R
OH
I
O
S
OH
I
;

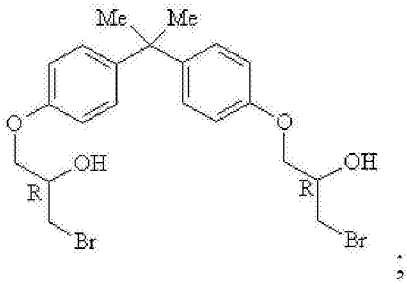

Me
Me
O
OH
F
O
OH
F
;

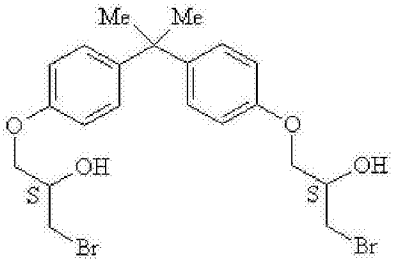

Me
Me
O
R
OH
F
O
R
OH
F
;

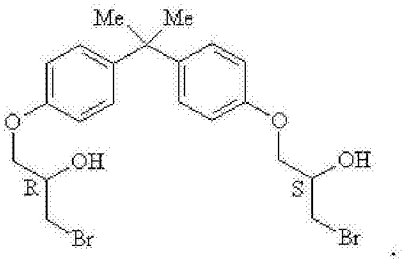

Me
Me
O
S
OH
F
O
S
OH
F
;

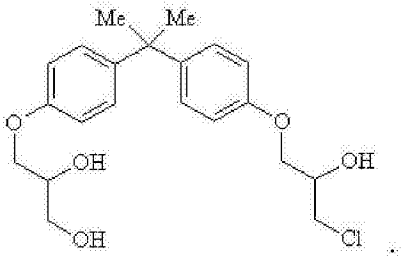

Me
Me
O
R
OH
F
O
S
OH
F
;

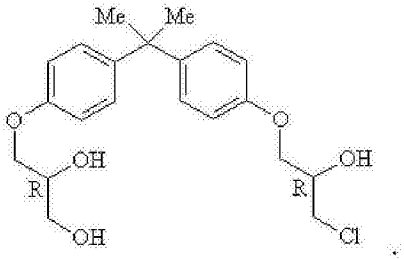

Me
Me
O
OH
Br
O
OH
Br
;

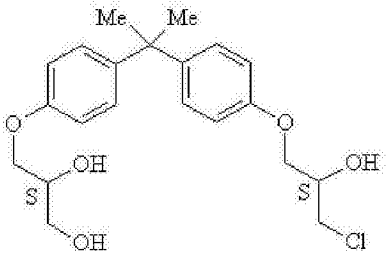

Me
Me
O
R
OH
Br
O
R
OH
Br
;

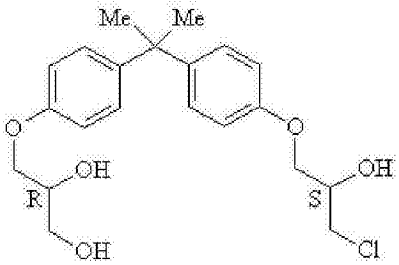

Me
Me
O
O
OH
S
Br
OH
S
Br
;

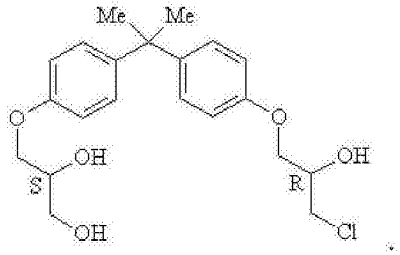

Me
Me
O
O
OH
R
Br
OH
S
Br
;

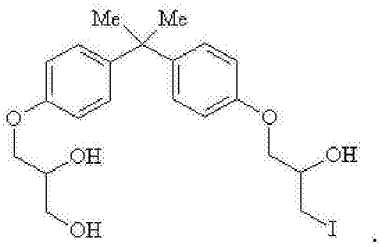

Me
Me
O
O
OH
OH
OH
Cl
;

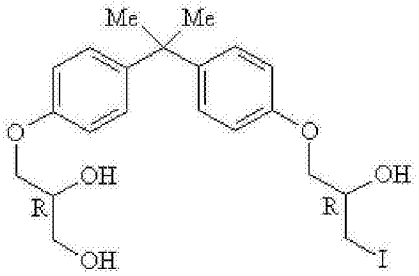

Me
Me
O
O
OH
R
OH
OH
R
Cl
;

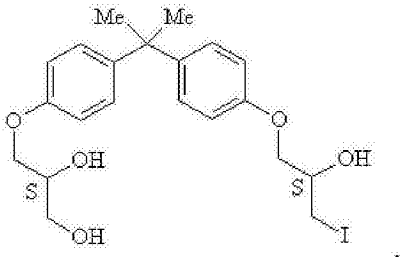

Me
Me
O
O
OH
S
OH
OH
S
Cl
;

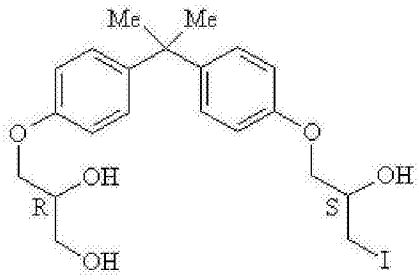

Me
Me
O
O
OH
R
OH
OH
S
Cl
;

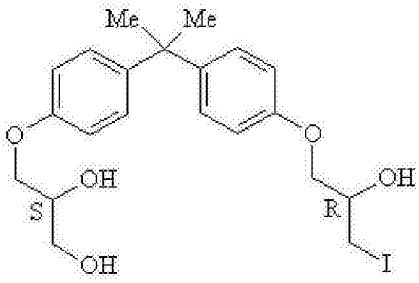

Me
Me
O
O
OH
S
OH
OH
R
Cl
;

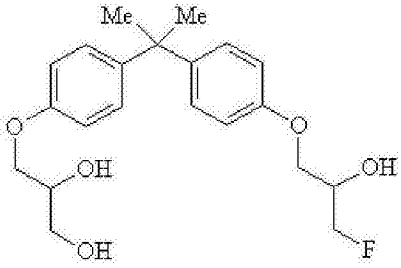

Me
Me
O
O
OH
OH
OH
I
;

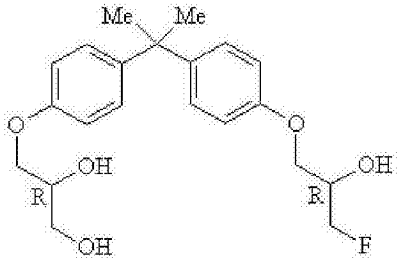

Me
Me
O
O
OH
R
OH
OH
R
I
;

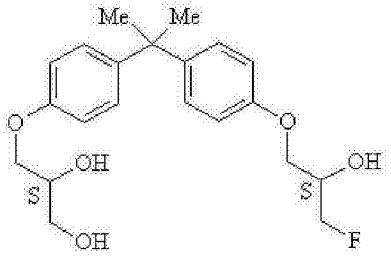

Me
Me
O
O
OH
S
OH
OH
S
I
;

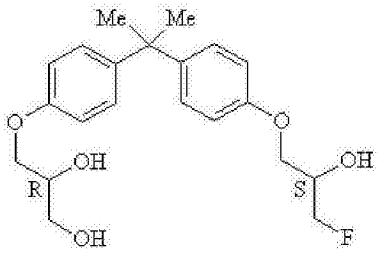

Me
Me
O
OH
R
OH
O
OH
S
I
;

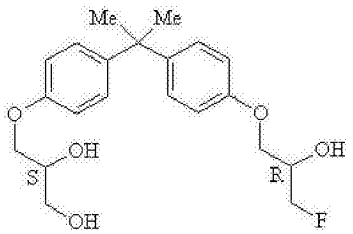

Me
Me
O
OH
S
OH
O
OH
R
I
;

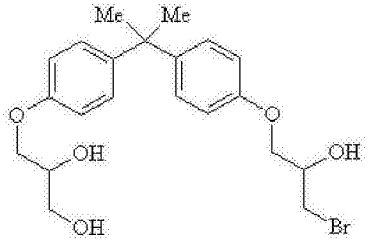

Me
Me
O
OH
OH
O
OH
F
;

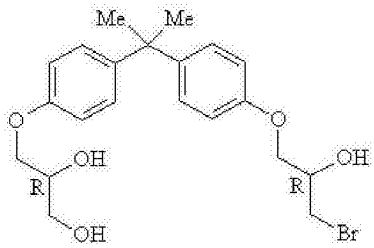

Me
Me
O
OH
R
OH
O
OH
R
F
;

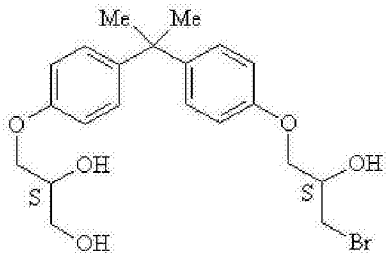

Me
Me
O
OH
S
OH
O
OH
S
F
;

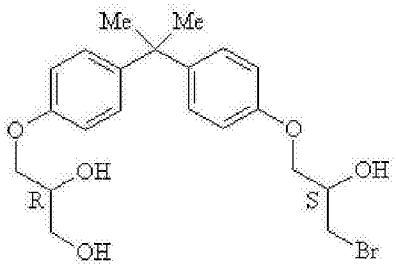

Me
Me
O
OH
R
OH
O
OH
S
F
;


Me
Me
O
OH
S
OH
O
OH
R
F
;

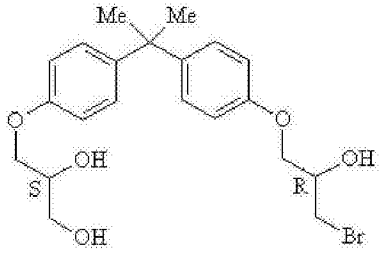

Me
Me
O
OH
OH
O
OH
Br
;


Me
Me
O
OH
R
OH
O
OH
R
Br
;


Me
Me
O
OH
S
OH
O
OH
S
Br
;



；和



。

23. 权利要求 2 的应用，其中所述哺乳动物细胞是人细胞。

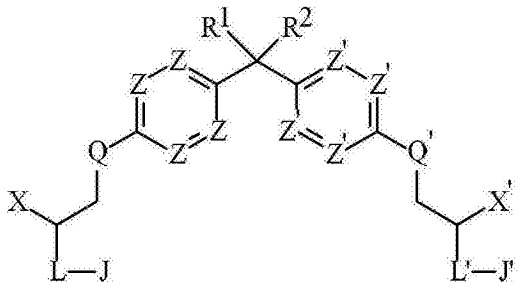
24. 权利要求 1 或 22 的应用，其中所述调节雄激素受体活性是在体内。

25. 权利要求 1 或 22 的应用，其中所述调节雄激素受体活性是用于治疗前列腺癌。

26. 权利要求 1 或 22 的应用，其中所述前列腺癌是非雄激素依赖型前列腺癌。

27. 权利要求 1 或 22 的应用，其中所述前列腺癌是雄激素依赖型前列腺癌。

28. 具有式 II 结构的化合物，

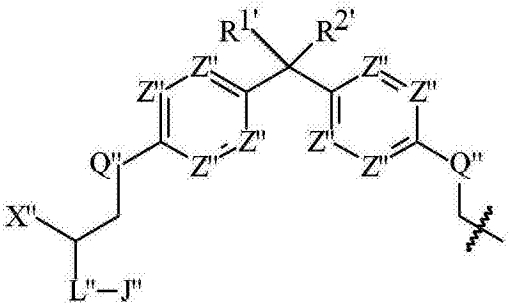


II

其中

X 是 CH_2OG, CH_2OGOG' , CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2I, CH_2Br, CH_2F, 或 CH_2NG_2;

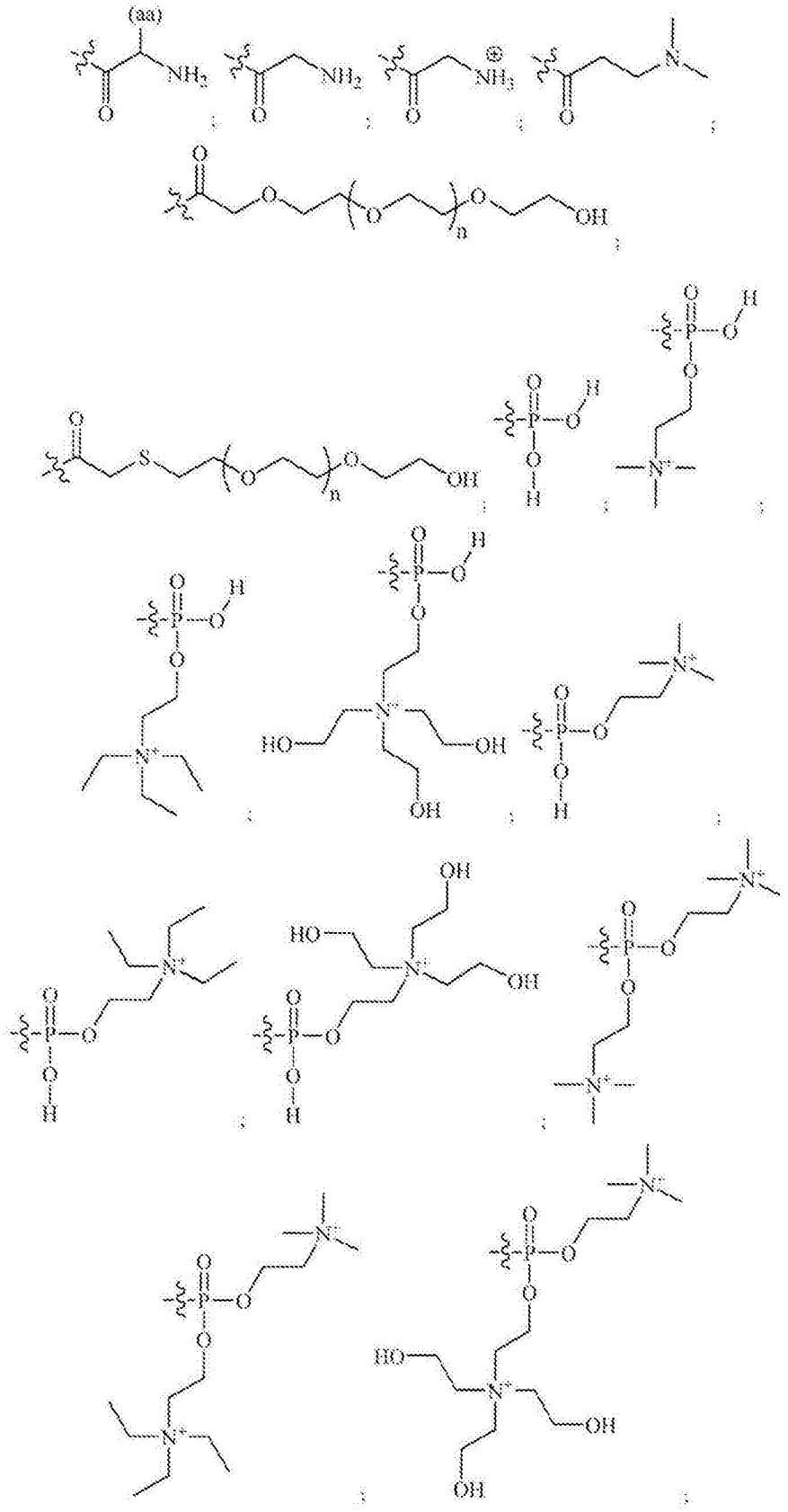
X′ 是 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, CH_2OJ'' , CH_2OG, CH_2OGOG' , GOG' , GOG' OG'' , CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 或 CH_2NG_2;或

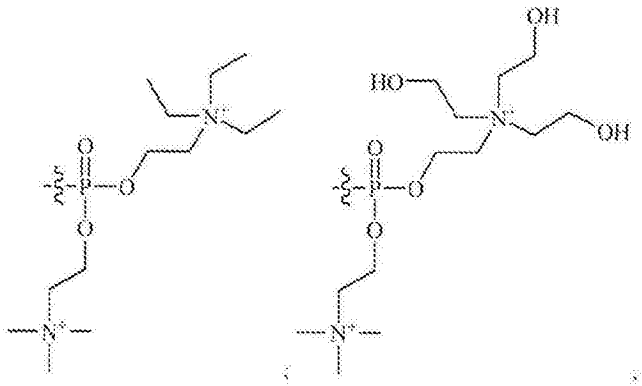


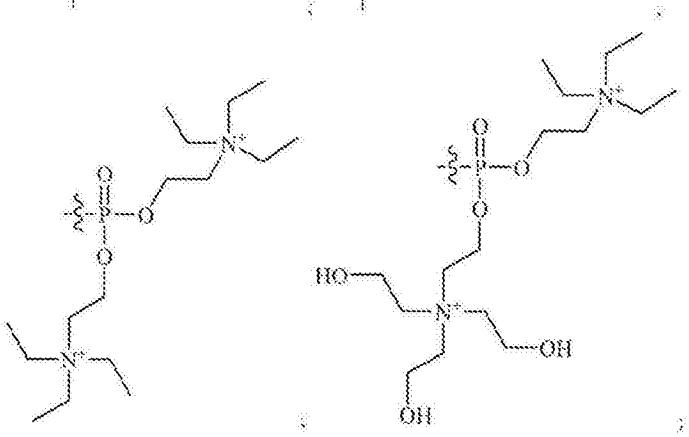
;

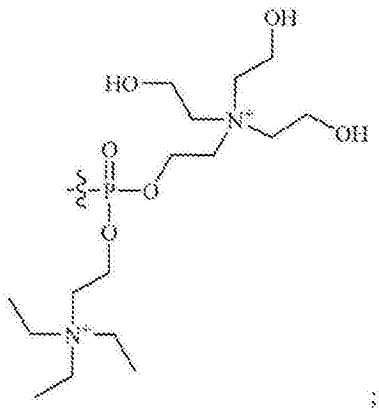
X″ 是H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2OJ'' , G, CH_2OG, CH_2OGOG' , GOG' , GOG' OG'' , CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 或 CH_2NG_2;

每个 J, J′ , J″ 和 J″′ 独立是 H 或选自以下的结构部分：

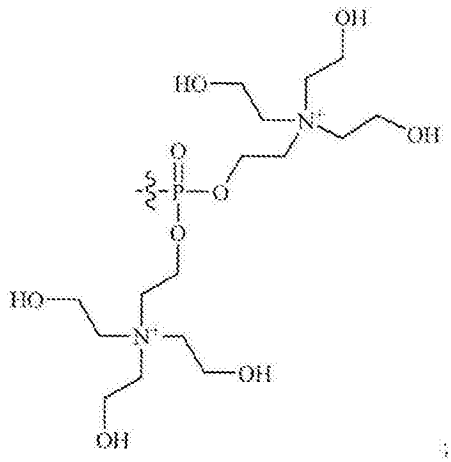








；和



；

其中，aa 为天然存在的氨基酸侧链，n 是 1-200 的整数；

每个 L，L′ 和 L″ 独立地为 O，NH，NG，$N^{+}H_2$或 $N^{+}HG$；

每个 Q,Q′ 和 Q″ 为 O ;

每个 Z,Z′ 和 Z″ 独立地为 N,CH,CF,CCl,CI,COH,CG,COG,CNH_2,CNHG,CNG_2,$COSO_3H$,$COPO_3H_2$;CSG,CSOG, 或 CSO_2G ;

R^1,R^2,$R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 各自独立地为 H ;或支链或直链的、取代或未取代的 C_1-C_{10}烷基,或 R^1和 R^2一起形成取代或未取代的饱和芳环或非芳环 C_3-C_{10}烷基,或 $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 一起形成取代或未取代的饱和芳环或非芳环 C_3-C_{10}烷基 ;且

每个 G,G′ , 和 G″ 独立地是支链或直链的、非芳环取代或未取代的饱和 C_1-C_{10}烷基 ;

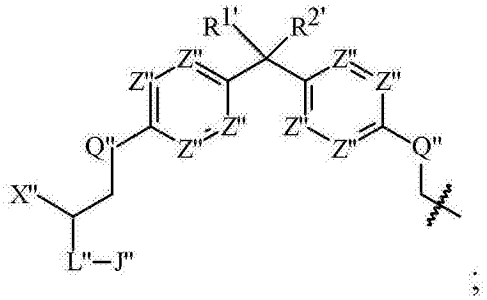
其中取代的基团中的取代基选自以下组成的组 :氧代,OJ″′ ,COOH,R,OH,OR,F,Cl,Br,I,NH_2,NHR,NR_2,CN,SH,SR,SO_3H,SO_3R,SO_2R,OSO_3R, 和 NO_2,其中 R 是未取代的 C_1-C_{10}烷基 ;

其中 G, 当存在于 X = CH_2OG 中时 , 是未取代的 ;

其中 G, 当存在于 X = CH_2OG 或 X′ = CH_2OG 中时 , 不是 -$(CH_2)_2CH_3$, -$(CH_2)_3CH_3$, 或 -$C(CH_3)_3$;并且

其中 GOG', 当存在于 X = CH_2OGOG' 或 X′ = CH_2OGOG' 中时 , 不是 -$(CH_2)_2$-O-CH_3, -$(CH_2)_2$-O-CH_2CH_3或 -$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_3CH_3$。

29. 权利要求 28 的化合物,其中 X′ 是 H,CH_3,CH_2F,CH_2Cl,CH_2Br,CH_2I,CH_2OG,CH_2OGOG',GOG′ ,GOG′ OG″ ,CH_2SG,CH_2NH_2,CH_2NHG,CH_2NG_2, 或



;

X″ 是 H,CH_3,CH_2F,CH_2Cl,CH_2Br,CH_2I,CH_2OG,CH_2OGOG',GOG′ ,GOG′ OG″ ,CH_2SG,CH_2NH_2,CH_2NHG, 或 CH_2NG_2;且

每个 Z,Z′ 和 Z″ 独立地为 N,CH,CF,CCl,CBr,CI 或 COH。

30. 权利要求 28 或 29 的化合物,其中每个 Z,Z′ 和 Z″ 独立地为 CH,CF,CCl,CBr, 或 CI。

31. 权利要求 28-29 中任一项的化合物,其中每个 Z,Z′ , 和 Z″ 是 CH。

32. 权利要求 28-29 中任一项的化合物,其中每个 R^1,$R^{1'}$,R^2和 $R^{2'}$ 独立地为 H, 或支链或直链的、取代或未取代的 C_1-C_{10}烷基。

33. 权利要求 28-29 中任一项的化合物,其中每个 R^1,$R^{1'}$,R^2和 $R^{2'}$ 是 CH_3。

34. 权利要求 28-29 中任一项的化合物, 其中 X 是 CH_2I,CH_2Br,CH_2F,CH_2OG, 或 CH_2OGOG' 。

35. 权利要求 28-29 中任一项的化合物,其中 X 是 CH_2I,CH_2Br,CH_2F,CH_2OCH_3,CH_2O(异丙基), 或 $CH_2OC_2H_4OC_4H_9$。

36. 权利要求 28-29 中任一项的化合物,其中 X′ 是 H,CH_3,CH_2F,CH_2Cl,CH_2Br,CH_2I,CH_2OG,CH_2OGOG' ,GOG′ ,GOG′ OG″ ,CH_2SG,CH_2NH_2,CH_2NHG, 或 CH_2NG_2。

37. 权利要求 28-29 中任一项的化合物,其中 X′ 是 H,CH_3,CH_2F,CH_2Cl,CH_2Br,CH_2I,CH_2

OG，或 CH_2OGOG' 。

38. 权利要求 28-29 中任一项的化合物，其中 X′ 是 CH_2I，CH_2Br，CH_2F，CH_2Cl，CH_2OG，或 CH_2OGOG' 。

39. 权利要求 28-29 中任一项的化合物，其中 X′ 是 CH_2I，CH_2Br，CH_2F，CH_2Cl，CH_2OCH_3，CH_2O（异丙基），或 $CH_2OC_2H_4OC_4H_9$。

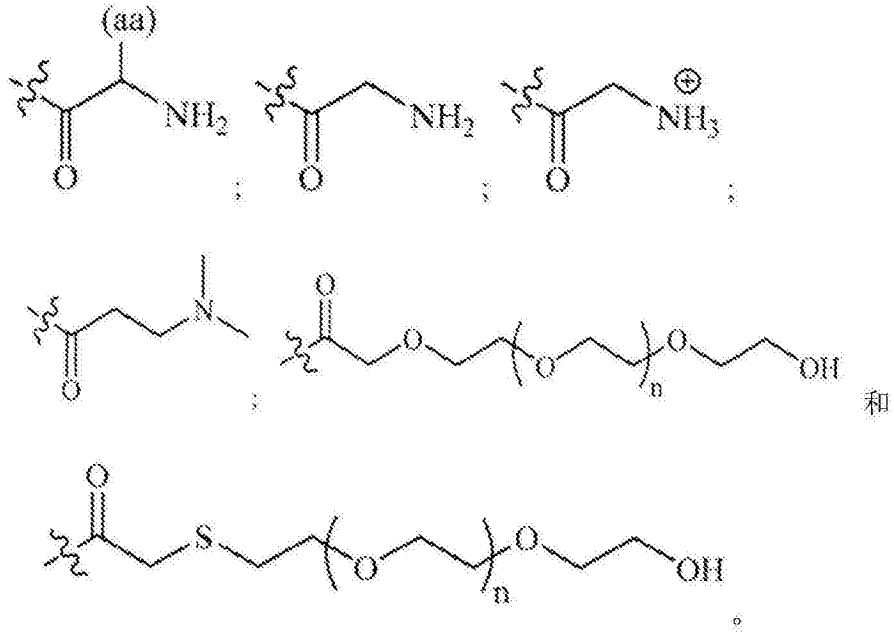
40. 权利要求 28-29 中任一项的化合物，其中 X″ 是 H，CH_3，CH_2F，CH_2Cl，CH_2Br，CH_2I，CH_2OJ''，CH_2OG 或 CH_2OGOG' 。

41. 权利要求 28-29 中任一项的化合物，其中 X″ 是 H，CH_3，CH_2F，CH_2Cl，CH_2Br，CH_2I，或 CH_2OJ'' 。

42. 权利要求 28-29 中任一项的化合物，其中 X″ 是 CH_2Cl，CH_2OH，CH_2OCH_3，CH_2O（异丙基），或 $CH_2OC_2H_4OC_4H_9$。

43. 权利要求 28-29 中任一项的化合物，其中 X″ 是 CH_2OCH_3 并且 X 是 CH_2OCH_3。

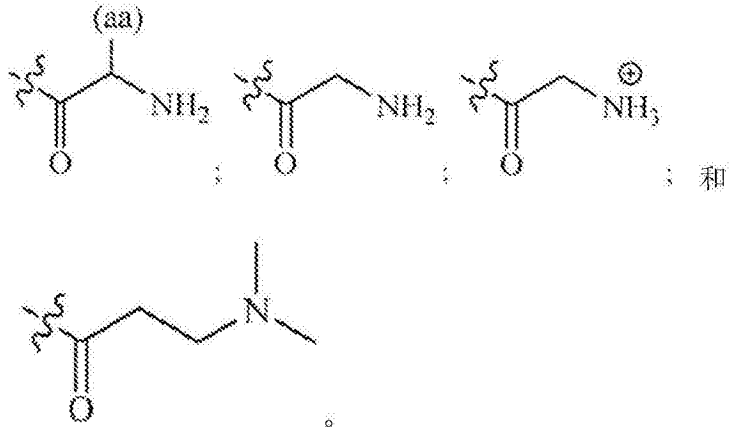
44. 权利要求 28-29 中任一项的化合物，其中每个 J，J′，J″，和 J″′ 当存在时独立地为选自以下的基于氨基酸的结构部分或基于聚乙二醇的结构部分：



和

。

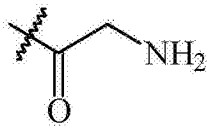
45. 权利要求 28-29 中任一项的化合物，其中每个 J，J′，J″，和 J″′ 当存在时独立地为选自以下的基于氨基酸的结构部分：



和

。

46. 权利要求 28-29 中任一项的化合物，其中每个 J，J′ ，J″ ，和 J″′ 当存在时是



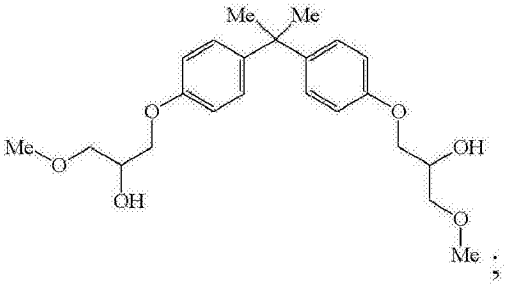
。

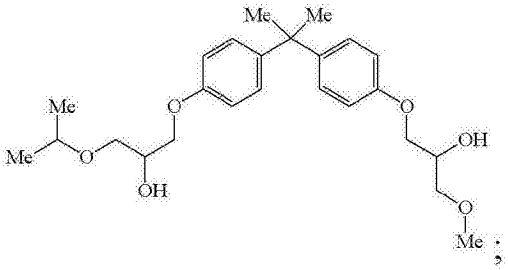
47. 权利要求 28-29 中任一项的化合物，其中每个 J，J′ ，J″ ，和 J″′ 当存在时是 H。

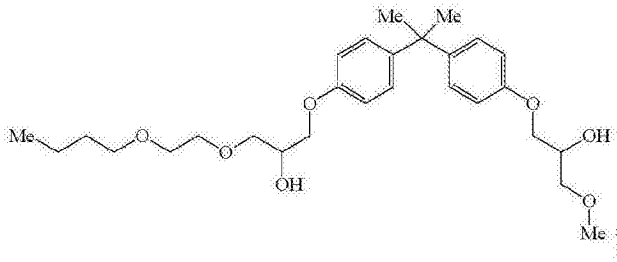
48. 权利要求 28-29 中任一项的化合物，其中每个 L，L′ ，和 L″ 当存在时独立地为 O，NH 或 $N^{+}H_2$。

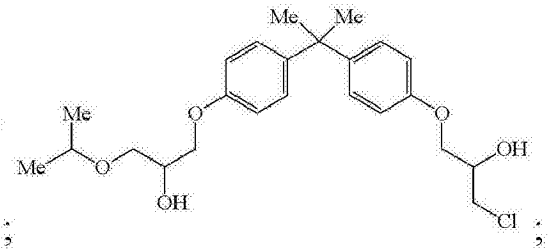
49. 权利要求 28-29 中任一项的化合物，其中每个 L，L′ ，和 L″ 当存在时是 O。

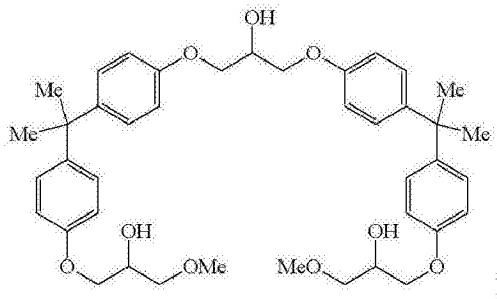
50. 权利要求 28 的化合物，其中所述化合物选自以下中的一种或多种 ：

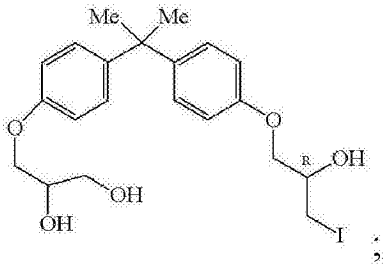

;

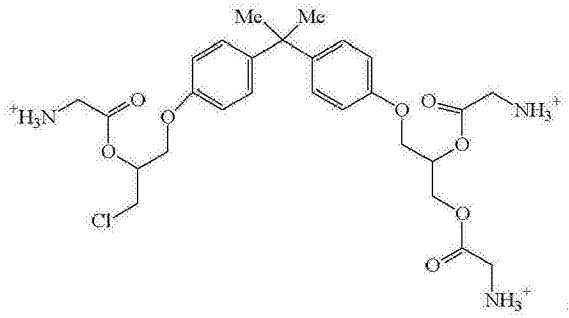

;

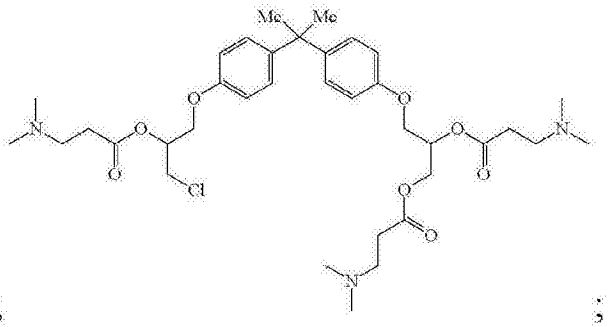

;

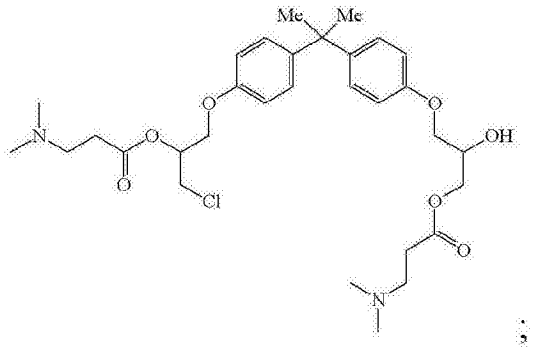

;

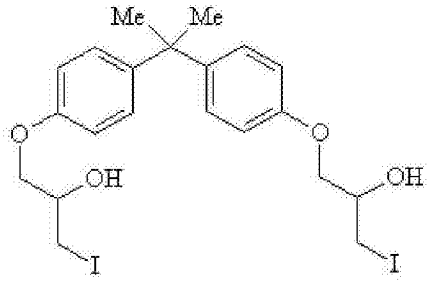

;

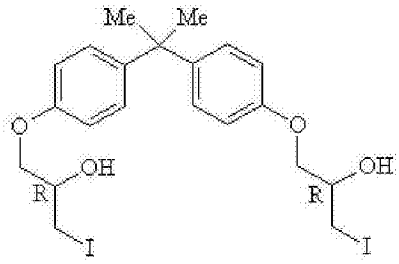

;

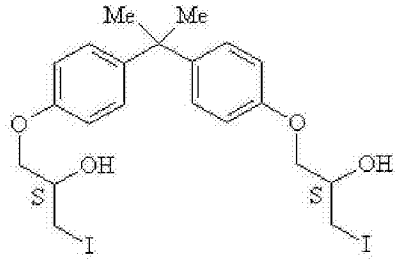

;

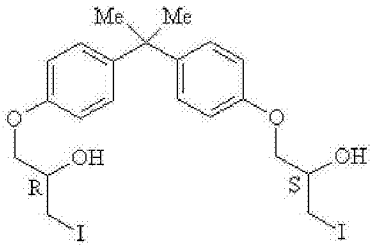

;

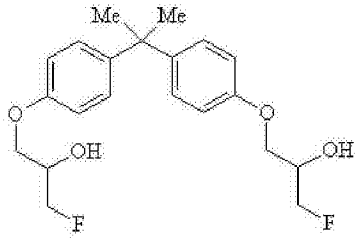

;

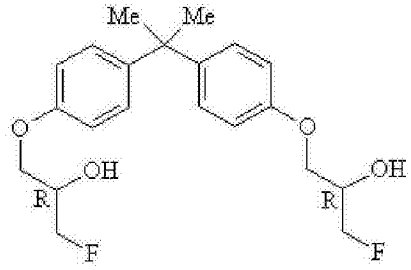

Me
Me
O
OH
I
O
OH
I
;

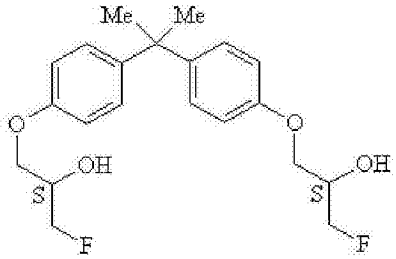

Me
Me
O
R
OH
I
O
R
OH
I
;

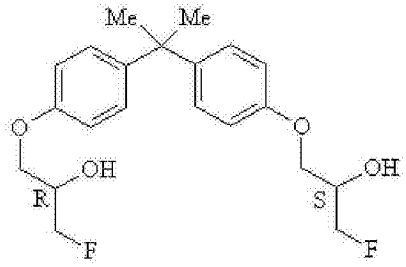

Me
Me
O
S
OH
I
O
S
OH
I
;

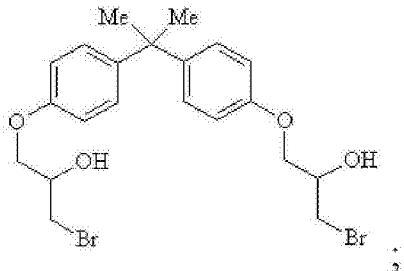

Me
Me
O
R
OH
I
O
S
OH
I
;

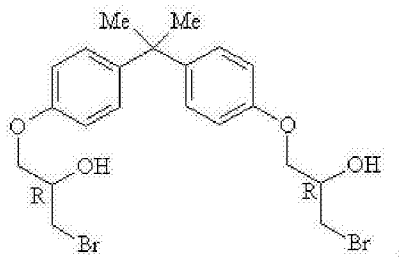

Me
Me
O
OH
F
O
OH
F
;

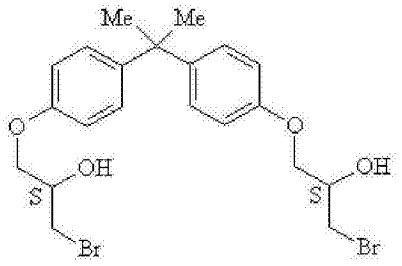

Me
Me
O
R
OH
F
O
R
OH
F
;

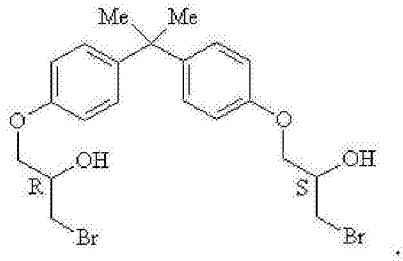

Me
Me
O
S
OH
F
O
S
OH
F
;

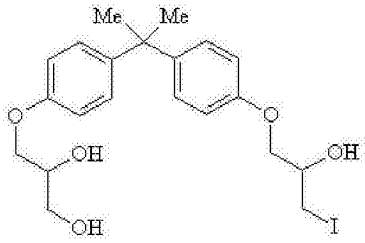

Me
Me
O
R
OH
F
O
S
OH
F
;

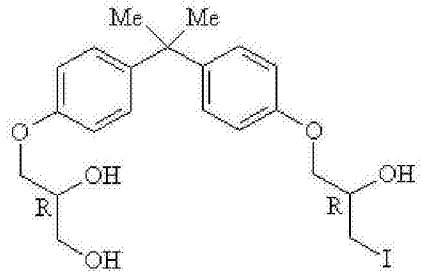

Me
Me
O
OH
Br
O
OH
Br
;

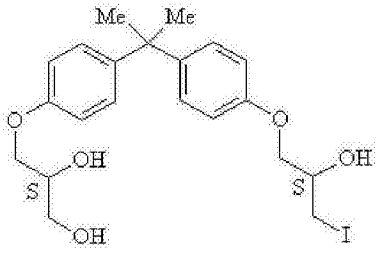

Me
Me
O
OH
R
Br
O
OH
R
Br
;

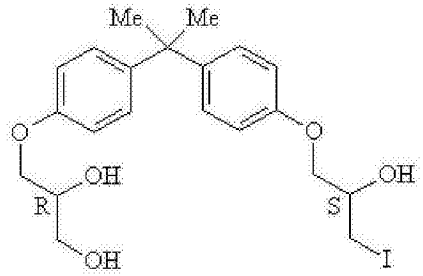

Me
Me
O
OH
S
Br
O
OH
S
Br
;

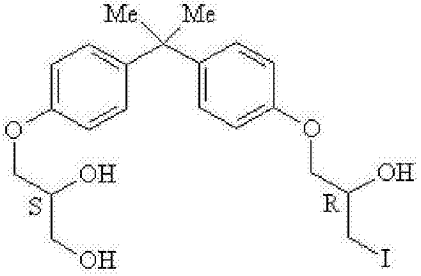

Me
Me
O
OH
R
Br
O
OH
S
Br
;

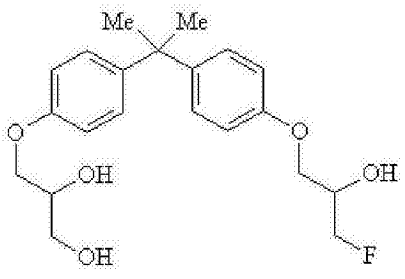

Me
Me
O
OH
OH
O
OH
I
;

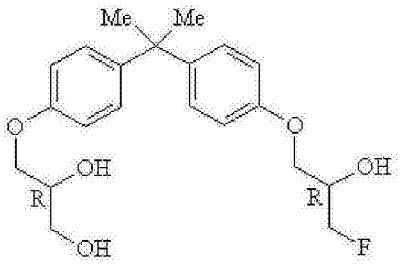

Me
Me
O
OH
R
OH
O
OH
R
I
;

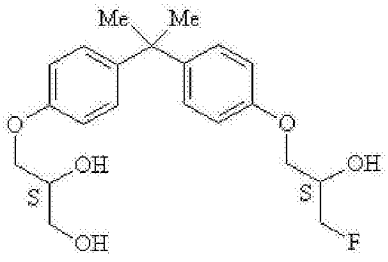
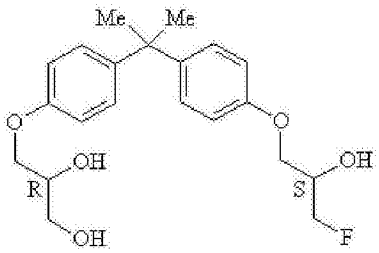
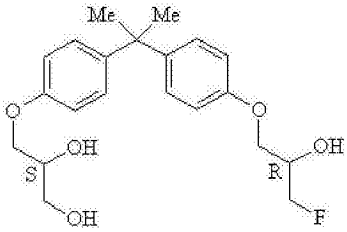
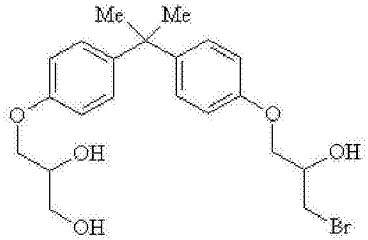
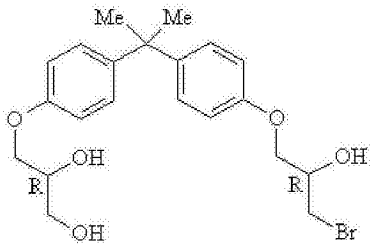
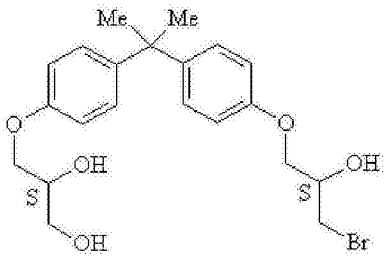
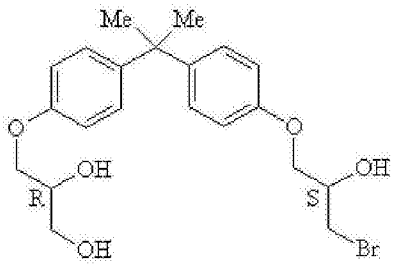
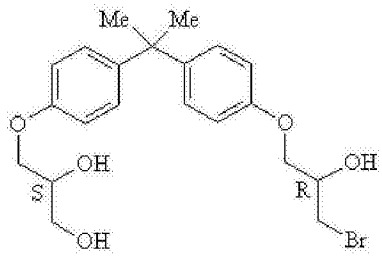

Me
Me
O
OH
S
OH
O
OH
S
I
;


Me
Me
O
OH
R
OH
O
OH
S
I
;


Me
Me
O
OH
S
OH
O
OH
R
I
;

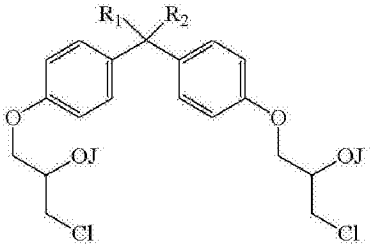

Me
Me
O
OH
OH
O
OH
F
;


Me
Me
O
OH
R
OH
O
OH
R
F
;

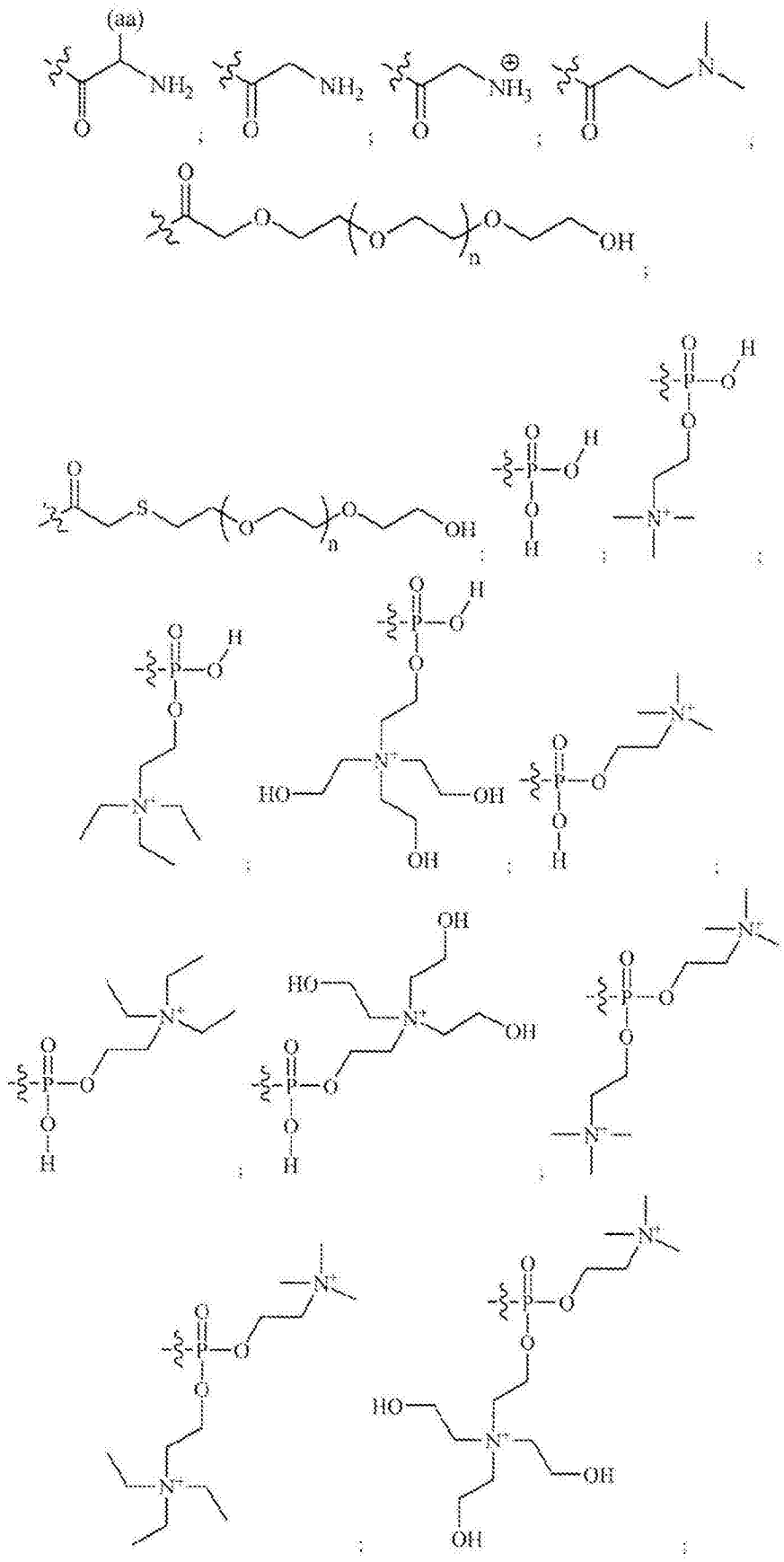
；和 。

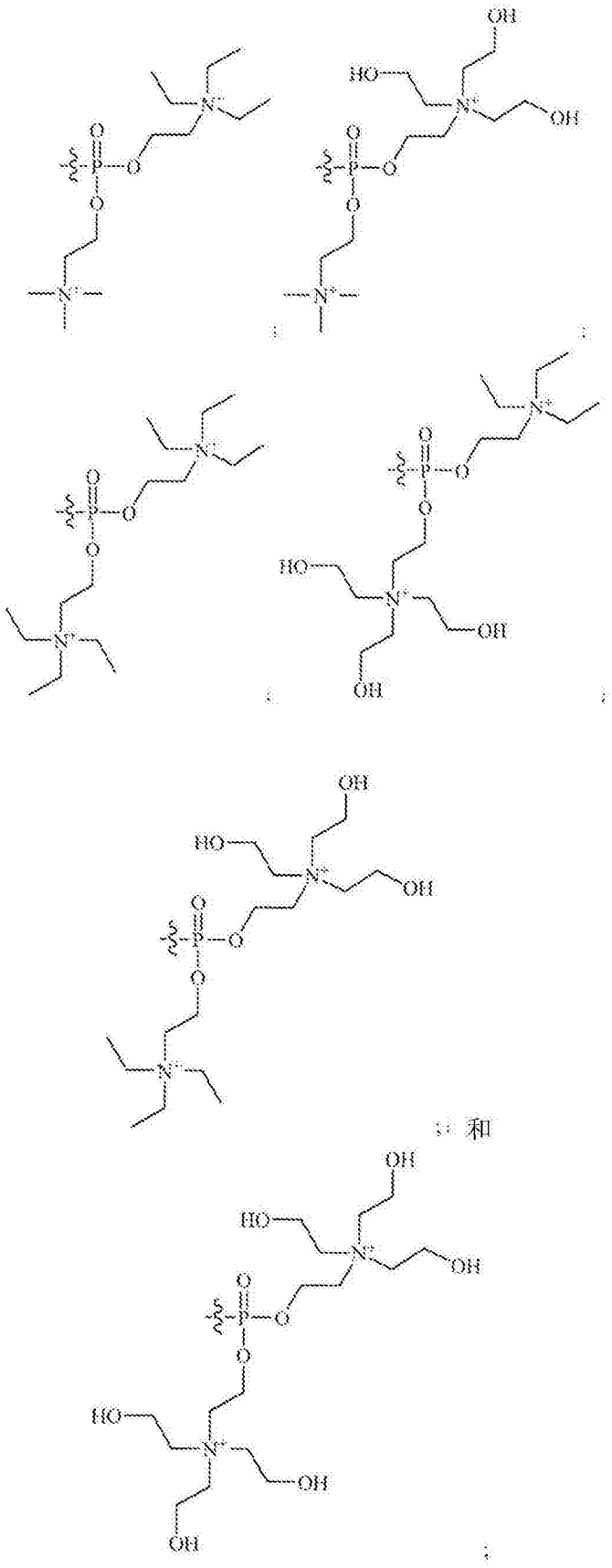
51. 具有下式的化合物：



其中，

J 是选自以下的结构部分：；



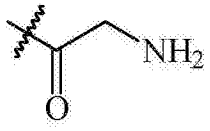


其中，aa 为天然存在的氨基酸侧链，n 是 1-200 的整数；

R^1和 R^2各自独立地为 H，或支链、直链、取代或未取代的 C_1-C_{10}烷基，或一起形成取代或未取代的饱和芳环或非芳环 C_3-C_{10}烷基；且

其中取代的基团中的取代基选自以下组成的组：氧代，OJ″′，COOH，R，OH，OR，F，Cl，Br，I，NH_2，NHR，NR_2，CN，SH，SR，SO_3H，SO_3R，SO_2R，OSO_3R，和 NO_2，其中 R 是未取代的 C_1-C_{10}烷基。

52. 权利要求 51 的化合物，其中 J 是

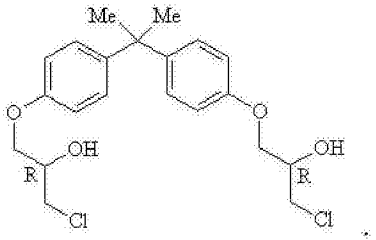


且

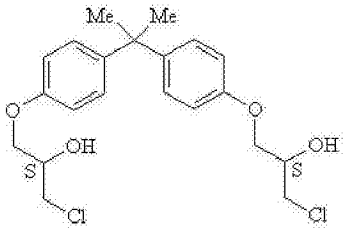
；

每个 R^1和 R^2选自 H 或 CH_3。

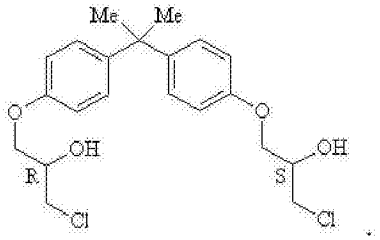
53. 化合物，其选自以下中的一种或多种：



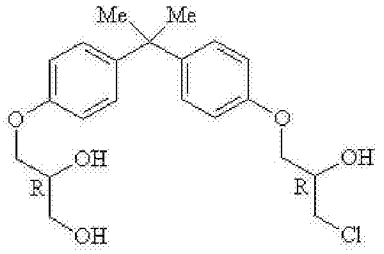
；



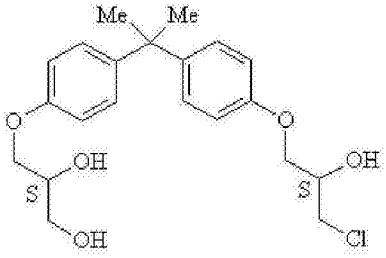
；



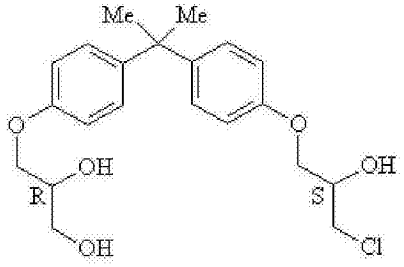
；



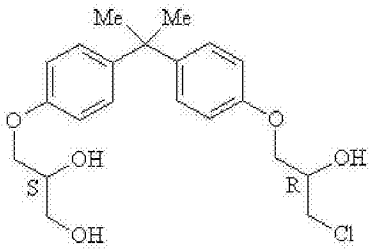
；



；



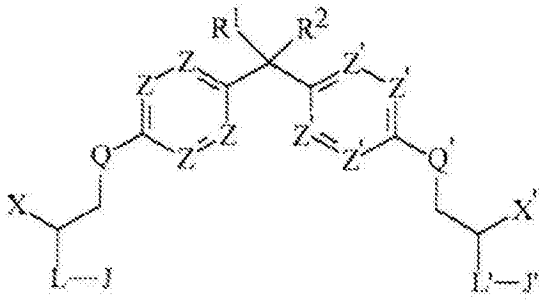
；和



。

54. 药物组合物，其包含根据权利要求 1-53 中任一项的化合物和药用赋形剂。

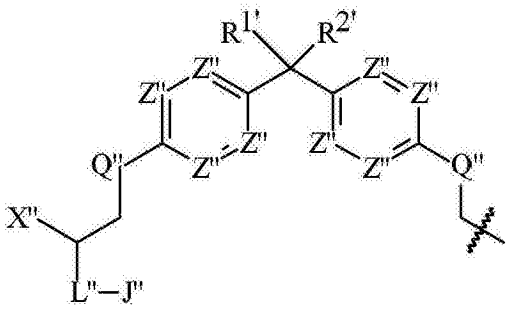
55. 药物组合物，其包含具有以下结构的化合物，



其中

X 是 CH_2F，CH_2Br，CH_2I，CH_2OG，$CH_2OGOG′$，CH_2SG，CH_2NH_2，CH_2NHG，或 CH_2NG_2；

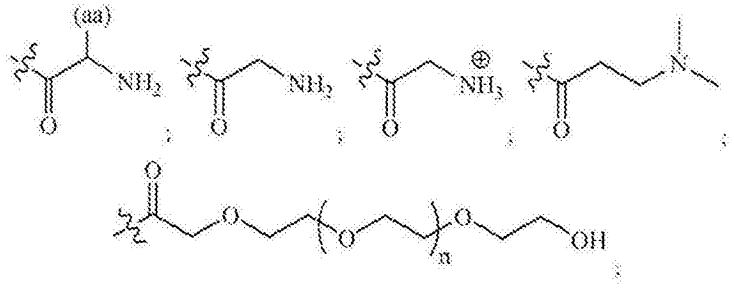
X′ 是 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, $CH_2OJ''′$, G, CH_2OG, $CH_2OGOG′$, GOG′, GOG′ OG″, CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 或 CH_2NG_2;或



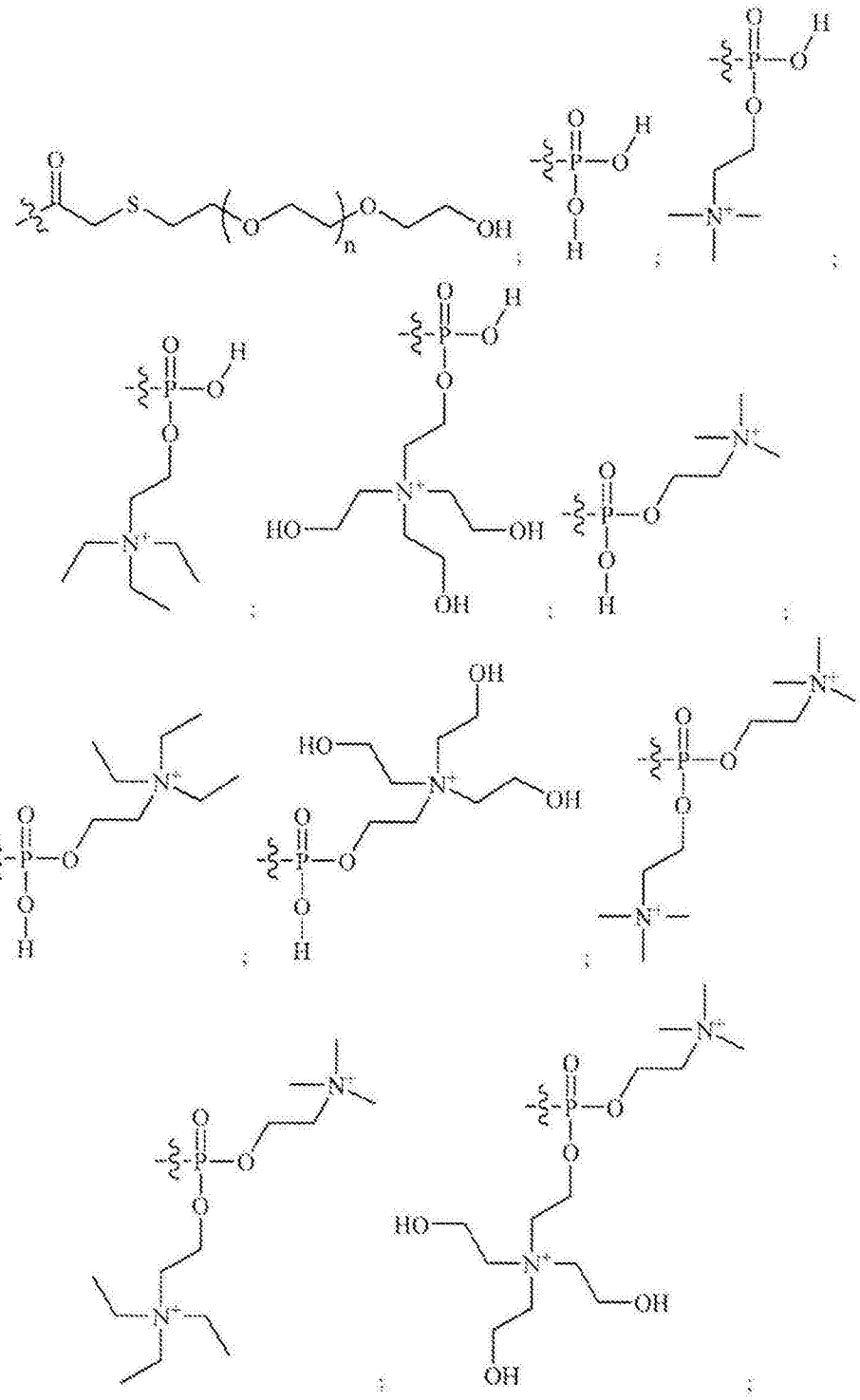
;

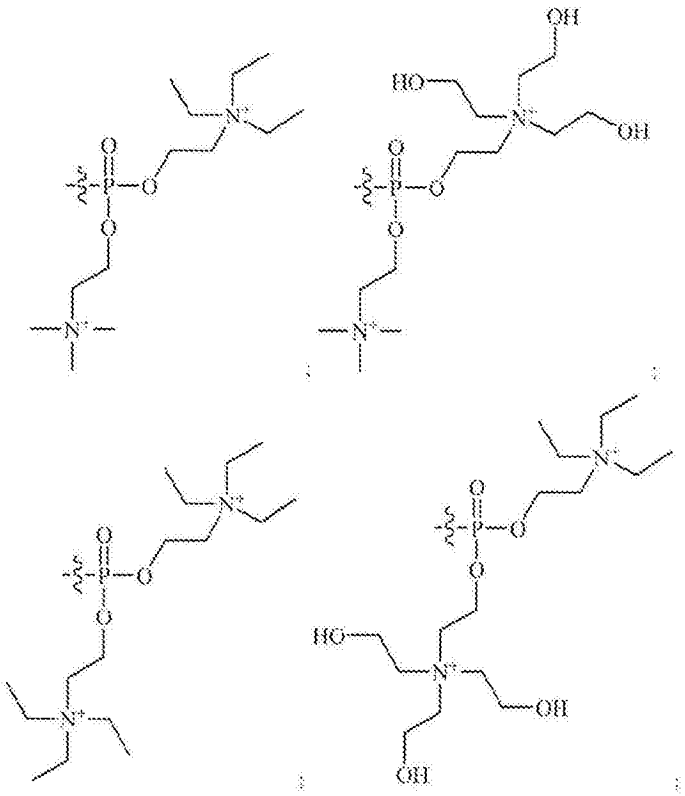
X″ 是H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, $CH_2OJ''′$, G, CH_2OG, $CH_2OGOG′$, GOG′, GOG′ OG″, CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 或 CH_2NG_2;

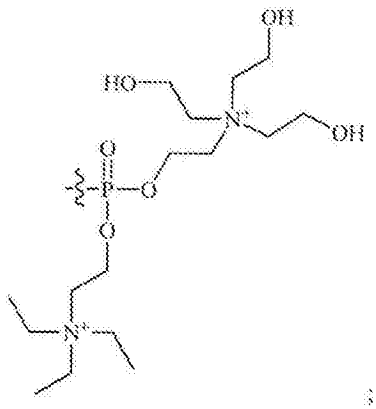
J, J′, J″ 和 J″′ 各自独立是 H 或选自以下的结构部分：



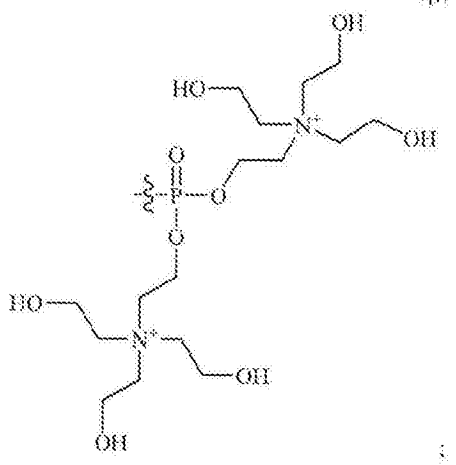
;







；和



其中，aa 为天然存在的氨基酸侧链，n 是 1-200 的整数；

L，L′ 和 L″ 各自独立是 O，S，NH，NG，N^+H_2，或 N^+HG；

Q,Q′ 和 Q″ 各自是 O ;

Z,Z′ 和 Z″ 各自独立地为 N,CH,CF,CCl,CBr,CI,COH,CG,COG,CNH_2,CNHG,CNG_2,$COSO_3H$,$COPO_3H_2$;CSG,CSOG, 或 CSO_2G ;

R^1,R^2,$R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 各自独立地为 H, 或支链、直链、取代或未取代的 C_1-C_{10}烷基,或 R^1和 R^2一起形成取代或未取代的饱和芳环或非芳环 C_3-C_{10}烷基,或 $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 一起形成取代或未取代的饱和芳环或非芳环 C_3-C_{10}烷基 ;

每个 G,G′ 和 G″ 独立地为支链、直链、环状的取代或未取代的 C_1-C_{10}烷基或独立地为支链、直链、芳环或非芳环的取代或未取代的不饱和 C_1-C_{10};

其中取代的基团中的取代基选自以下组成的组 :氧代,OJ″′ ,COOH,R,OH,OR,F,Cl,Br,I,NH_2,NHR,NR_2,CN,SH,SR,SO_3H,SO_3R,SO_2R,OSO_3R, 和 NO_2,其中 R 是未取代的 C_1-C_{10}烷基 ;

和药用赋形剂。

二缩水甘油醚衍生物治疗剂和它们的使用方法

[0001] 本申请是申请日为2009年7月2日、发明名称为“二缩水甘油醚衍生物治疗剂和它们的使用方法”的中国专利申请No.200980125734.X的分案申请。

[0002] 对相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求于2008年7月2日提交的标题为“小分子治疗剂和它们的使用方法”的美国临时专利申请系列号61/129,537的权益，该美国临时专利申请通过引用完整地结合于此。

[0004] 关于联邦资助研究的声明

[0005] 本发明部分是在政府资助下完成的，政府资助许可号为W81XWH-05-1-0058(PC040768)，由美国陆军医学研究与装备司令部授予。政府在本发明中具有某些权利。

技术领域

[0006] 本发明涉及治疗剂，它们治疗各种适应证的应用和方法，所述适应证包括各种癌症。具体地，本发明涉及癌症的疗法和治疗方法，所述癌症如前列腺癌，包括所有阶段和雄激素依赖性、雄激素-敏感型和非雄激素依赖性（也称为激素难治型，抗去势型，抗去雄激素型，抗去除雄激素型，非雄激素缺失依赖性，去势-复发型，抗雄激素-复发型）。

背景技术

[0007] 雄激素通过雄激素受体(AR)介导它们的作用。雄激素在广泛的发育和生理反应中发挥作用并且参与男性性分化，精子发生，和男性促性腺激素调节(R.K.Ross,G.A.Coetzee,C.L.Pearce,J.K.Reichardt,P.Bretsky,L.N.Kolonel,B.E.Henderson,E.Lander,D.Altshuler&G.Daley,Eur Urol(欧洲泌尿学)35,355-361(1999)；A.A.Thomson,Reproduction(生殖)121,187-195(2001)；N.Tanji,K.Aoki&M.Yokoyama,Arch Androl(男科学档案)47,1-7(2001))。数条证据显示雄激素与前列腺癌发生相关。首先，雄激素在啮齿动物中诱导前列腺癌发生(R.L.Noble,Cancer Res(癌症研究)37,1929-1933(1977)；R.L.Noble,Oncology(肿瘤学)34,138-141(1977))，并且以促蛋白合成类固醇形式接受雄激素的男性具有更高的前列腺癌发病率(J.T.Roberts&D.M.Essenhigh,Lancet(柳叶刀)2,742(1986)；J.A.Jackson,J.Waxman&A.M.Spiekerman,Arch Intern Med(内科档案)149,2365-2366(1989)；P.D.Guinan,W.Sadoughi,H.Alsheik,R.J.Ablin,D.Alrenga&I.M.Bush,Am J Surg(美国外科杂志)131,599-600(1976))。第二，如果人或动物在青春期之前阉割，则不会发展前列腺癌(J.D.Wilson&C.Roehrborn,J Clin Endocrinol Metab(临床内分泌代谢杂志)84,4324-4331(1999)；G.Wilding,Cancer Surv(癌症研究)14,113-130(1992))。成年男性的去势导致前列腺退化和前列腺上皮细胞凋亡，而没有引发对其它男性外部生殖器的影响(E.M.Bruckheimer&N.Kyprianou,Cell Tissue Res(细胞组织研究)301,153-162(2000)；J.T.Isaacs,Prostate(前列腺)5,545-557(1984))。这种对于雄

激素的依赖性提供了用化学或外科去势（雄激素去除(ablation)）治疗前列腺癌的理论基础。

[0008] 雄激素还在女性癌症中发挥作用。一个实例是卵巢癌，其中升高水平的雄激素与发展卵巢癌的增加风险相关(K.J.Helzlsouer,A.J.Alberg,G.B.Gordon,C.Longcope,T.L.Bush,S.C.Hoffman&G.W.Comstock,JAMA274,1926-1930(1995)；R.J.Edmondson,J.M.Monaghan&B.R.Davies,Br J Cancer(英国癌症杂志)86,879-885(2002))。已经在大多数卵巢癌中检测到AR(H.A.Risch,J Natl Cancer Inst(国家癌症研究所杂志)90,1774-1786(1998)；B.R.Rao&B.J.Slotman,Endocr Rev(内分泌学综述)12,14-26(1991)；G.M.Clinton&W.Hua,Crit Rev Oncol Hematol(肿瘤血液学文献评论)25,1-9(1997))，而雌激素受体-α(ERa)和孕酮受体在少于50％的卵巢肿瘤中检测到。

[0009] 对于晚期前列腺癌而言唯一可用的有效治疗是撤回雄激素，雄激素对于前列腺上皮细胞的存活是关键性的。雄激素去除治疗导致肿瘤负荷的暂时减轻，伴随着血清前列腺特异性抗原(PSA)的减少。不幸地是，前列腺癌可以最终在缺乏雄激素的情况下再次生长（雄激素独立型疾病）(Huber等，1987Scand J.Urol Nephrol.(Scand泌尿肾脏学杂志)104,33-39)。雄激素独立型疾病在生物化学上的特征在于在症状发生前血清PSA效价升高(Miller等1992J.Urol.(泌尿学杂志)147,956-961)。一旦该疾病变成雄激素独立型，大多数患者在两年内死于他们的疾病。

[0010] AR具有清楚的功能结构域，包括羧基末端配体结合结构域(LBD)，包括两个锌指基序的DNA结合结构域(DBD)，和含有一个或多个转录激活结构域的N-末端结构域(NTD)。雄激素（配体）与AR的LBD的结合导致其活化，使得该受体可以有效地与“正常”雄激素调节基因（如PSA)的启动子和增强子区域上的它的特异性DNA共有位点（命名为雄激素应答元件(ARE)）结合，以引发转录。在缺乏雄激素的情况下，通过刺激依赖于cAMP的蛋白激酶(PKA)途径，用白介素-6(IL-6)和通过各种生长因子，可以激活AR(Culig等1994Cancer Res.(癌症研究)54,5474-5478；Nazareth等1996J.Biol.Chem.(生物化学杂志)271,19900-19907；Sadar1999J.Biol.Chem.(生物化学杂志)274,7777-7783；Ueda等2002A J.Biol.Chem.(生物化学杂志)277,7076-7085；且Ueda等2002B J.Biol.Chem.(生物化学杂志)277,38087-38094)。已经表明AR的非配体依赖性转化的机制涉及：1)增加的核AR蛋白，提示核易位；2)增加的AR/ARE复合物形成；和3)AR-NTD(Sadar 1999J.Biol.Chem.(生物化学杂志)274,7777-7783；Ueda等2002A J.Biol.Chem.(生物化学杂志)277,7076-7085；且Ueda等2002B J.Biol.Chem.(生物化学杂志)277,38087-38094)。在雄激素独立型疾病中，AR可以在缺乏睾丸雄激素的情况下通过备选的信号转导途径活化，这与以下发现一致：核AR蛋白存在于继发性前列腺癌症肿瘤中(Kim等2002Am.J.Pathol.(美国病理学杂志)160,219-226；和van der Kwast等1991Inter.J.Cancer(国际癌症杂志)48,189-193)。

[0011] 可用的AR抑制剂包括非甾类抗雄激素药，如比卡鲁胺(Casodex™)，尼鲁米特，和氟他米特，和甾类抗雄激素药，醋酸环丙孕酮。这些抗雄激素药靶向AR的LBD并且推测主要由于亲和力差和突变而失效，所述突变导致AR被这些相同的抗雄激素药活化(Taplin,M.E.,Bubley,G.J.,Kom Y.J.,Small E.J.,Uptonm M.,Rajeshkumarm B.,Balkm S.P.,Cancer Res.(癌症研究),59,2511-2515(1999))。这些抗雄激素药对于最近发现的AR剪接变体也

没有作用，所述 AR 剪接变体缺乏配体结合结构域 (LBD) 而导致组成型活性的受体，其促进雄激素独立型前列腺癌的进展 (Dehm SM, Schmidt LJ, Heemers HV, Vessella RL, Tindall DJ., Cancer Res（癌症研究）68, 5469-77, 2008 ; Guo Z, Yang X, Sun F, Jiang R, Linn DE, Chen H, Chen H, Kong X, Melamed J, Tepper CG, Kung HJ, Brodie AM, Edwards J, Qiu Y., Cancer Res.（癌症研究）69, 2305-13, 2009)。

[0012] 常规治疗集中在 AR 通过其 C- 末端结构域的雄激素依赖性活化。最近开发针对 AR 的拮抗剂的研究集中在该 C- 末端，并且具体地 :1) 变构袋和 AF-2 活性（Estébanez-Perpiñá 等 2007, PNAS 104, 16074-16079) ;2) 计算机 (in silico) “药物转用 (repurposing)”程序，用于鉴定非甾类拮抗剂 (Bisson 等 2007, PNAS 104, 11927 - 11932) ; 和辅激活物或辅阻遏物相互作用 (Chang 等 2005, Mol Endocrinology（分子内分泌学）19, 2478-2490 ; Hur 等 2004, PLoS Biol（公共科学图书馆，生物学）2, E274 ; Estébanez-Perpiñá 等 2005, JBC（生物化学杂志）280, 8060-8068 ; He 等 2004, Mol Cell（分子细胞）16, 425-438)。

[0013] AR-NTD 也是药物开发的靶标（例如 WO 2000/001813)，因为 NTD 在缺乏雄激素的情况下在 AR 活化中发挥作用 (Sadar, M. D. 1999J. Biol. Chem（生物化学杂志）274, 7777-7783 ; Sadar MD 等 1999Endocr Relat Cancer.（内分泌相关癌症）6, 487-502 ; Ueda 等 2002J. Biol. Chem.（生物化学杂志）277, 7076-7085 ; Ueda 2002J. Biol. Chem.（生物化学杂志）277, 38087-38094 ; Blaszczyk 等 2004Clin Cancer Res.（临床癌症研究）10, 1860-9 ; Dehm 等 2006J Biol Chem.（生物化学杂志）28, 27882-93 ; Gregory 等 2004J Biol Chem.（生物化学杂志）279, 7119-30)。AR-NTD 在前列腺癌的激素进展中是重要的，如通过施用诱饵分子所显示 (Quayle 等 2007, Proc Natl Acad Sci U S A.（美国科学院院报）104, 1331-1336)。

[0014] 尽管 AR C- 末端 LBD 的晶体结构已经得到解析，但是 NTD 的晶体结构还未解析，这是因为它在溶液中具有高柔性和内在无序性 (Reid 等 2002J. Biol. Chem.（生物化学杂志）277, 20079-20086)，由此阻碍了虚拟对接药物开发方法 (virtual docking drug discovery approaches)。

[0015] 发明概述

[0016] 本发明部分是基于以下偶然发现，即本文所述的化合物调节雄激素受体 (AR) 活性。具体地，本文鉴定的化合物显示对 AR N- 末端结构域 (NTD) 反式激活的抑制，这可以用于阻断在存在和缺乏雄激素的情况下体内肿瘤生长。该发现是特别偶然的，因为最初筛选海洋无脊椎动物提取物，测试它们抑制 AR NTD 反式激活至少 50％，最初筛选鉴定的一些化合物据测定具有与 BADGE（双酚 A 二缩水甘油醚）的结构类似性。与 BADGE 的类似性提示这些化合物最可能是工业来源的和被海绵从污染海水中生物积累。因此，由于 Badge 化合物的已知活性，所以本申请的 BADGE 衍生物极不可能已经在任何其它情形中在测定中筛选过。

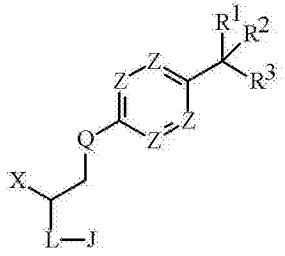
[0017] 本文所述的化合物可以用于体内或体外研究应用（即非临床），以研究孤儿受体和核受体（包括类固醇受体如雄激素受体）的机制。此外，使用重组蛋白、保持在培养物中的细胞、和 / 或动物模型，这些化合物可以单独地使用或者作为试剂盒的一部分，用于体内

或体外研究以调查信号转导途径和 / 或孤儿受体和核受体的激活。

[0018] 本发明还部分基于以下出人意料的发现，即本文所述的化合物也可以用于调节体内或体外雄激素受体活性，用于研究和治疗应用。这些化合物可以以有效量使用，以便可以调节雄激素受体活性。雄激素受体可以是哺乳动物的。备选地，雄激素受体可以是人的。具体地，这些化合物可以用于抑制 AR N- 末端结构域 (NTD) 的反式激活。这些化合物的调节活性可以用于体内或体外模型以研究至少一种下列适应证 :前列腺癌，乳腺癌，卵巢癌，子宫内膜癌，脱发，痤疮，多毛症，卵巢囊肿，多囊卵巢病，性早熟，和年龄相关的黄斑变性。此外，化合物的调节活性可以用于治疗至少一种下列适应证 :前列腺癌，乳腺癌，卵巢癌，子宫内膜癌，脱发，痤疮，多毛症，卵巢囊肿，多囊卵巢病，性早熟 (睾丸中毒 (testoxicosis))，和年龄相关的黄斑变性。治疗的适应证可以是前列腺癌。前列腺癌可以是雄激素非依赖性前列腺癌。前列腺癌可以是雄激素依赖性前列腺癌。

[0019] 按照一个实施方案，提供具有式 I 结构的化合物用于调节雄激素受体 (AR) 活性的应用，

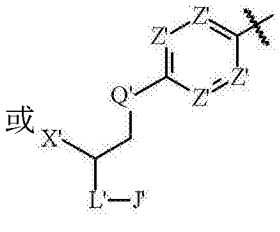
[0020]



I

[0021] 其中，J 可以是 H 或选自表 1 的结构部分 ;L 可以是 O, S, NH, NG, N^+H_2, 或 N^+HG ; X 可以是 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, CH_2O J″′ , G, CH_2OG, CH_2OGOG' , GOG′ , GOG′ OG″ , CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 或 CH_2NG_2;Q 可以是 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 或 NG ;每个 Z 可以独立地是 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$;CSG, CSOG, 或 CSO_2G ;R^1和 R^2可以每个独立地是 H, 或支链或直链的、取代或未取代的 C_1-C_{10}烷基，或一起形成取代或未取代的饱和芳环或非芳环 C_3-C_{10}烷基 ;每个 G G′ 和 G″ 可以独立地是支链、直链的，或芳环或非芳环的，取代或未取代的饱和或不饱和 C_1-C_{10}烷基 ;R^3可以是 H, 支链、直链、取代或未取代的 C_1-C_{10}烷基，

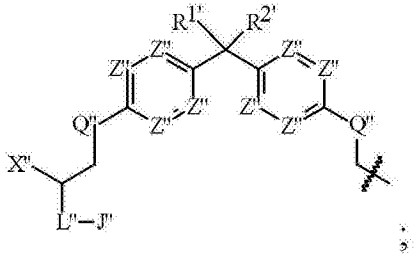
[0022] 或



;

[0023] J′ 可以是 H 或选自表 1 的结构部分 ;L′ 可以是 O, S, NH, NG, N^+H_2, 或 N^+HG ;每个 Z′ 可以独立地是 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, 或 CSO_2G ;Q′ 可以是 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 或 NG ;X′ 可以是 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, CH_2OJ″′ , G, CH_2OG, CH_2OGOG' , GOG′ , GOG′ OG″ , CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2NG_2, 或

[0024]



[0025] $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 可以每个独立地是 H，或支链、直链、取代或未取代的 C_1-C_{10}烷基，或一起形成取代或未取代的饱和芳环或非芳环 C_3-C_{10}烷基；每个 J″ 和 J″′ 可以独立地是 H 或选自表 1 的结构部分；L″ 可以是 O, S, NH, NG, N^+H_2, 或 N^+HG；每个 Z″ 可以独立地是 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, 或 CSO_2G；Q″ 可以是 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 或 NG；且 X″ 可以是 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, CH_2OJ'''', G, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG′, GOG′ OG″, CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 或 CH_2NG_2; 其中任选的取代基（如果存在）可以选自以下组成的组：氧代（即＝O), OJ'''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, CN, SH, SR, SO_3H, SO_3R, SO_2R, OSO_3R, 和 NO_2，其中 R 可以是未取代的 C_1-C_{10}烷基。备选地，所述应用可以是用于制备调节雄激素受体 (AR) 的药物。

[0026] 按照另一个实施方案，提供一种药物组合物，其包含具有以上示出的式 I 结构的化合物和药用赋形剂。

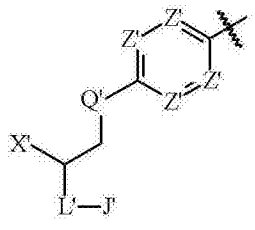
[0027] 按照另一个实施方案，提供一种调节 AR 活性的方法，所述方法包括：向哺乳动物细胞施用具有以上示出的式 I 结构的化合物。

[0028] 雄激素受体 (AR) 活性的调节可以是在哺乳动物细胞中。雄激素受体 (AR) 活性的调节可以是在哺乳动物中。所述哺乳动物可以是人。

[0029] 备选地，所述施用可以是针对哺乳动物。所述施用可以是针对需要该施用的哺乳动物，并且是以有效量施用，以治疗至少一种选自以下组成的组的适应证：前列腺癌，乳腺癌，卵巢癌，子宫内膜癌，脱发，痤疮，多毛症，卵巢囊肿，多囊卵巢病，性早熟，和年龄相关的黄斑变性。

[0030] 每个 X, X′ 和 X″ 可以独立地是 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2OJ'''', CH_2OG, CH_2OGOG', GOG′, GOG′ OG″, CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 或 CH_2NG_2。每个 Z, Z′, 和 Z″ 可以独立地是 N, CH, CF, CCl, CBr, CI 或 COH。R^3可以是

[0031]



[0032] 每个 Z, Z′ 和 Z″ 可以独立地是 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CNH_2, $COSO_3H$, 或 $COPO_3H_2$。每个 Z, Z′ 和 Z″ 可以独立地是 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, 或 COH。每个 Z, Z′ 和 Z″ 可以独立地是 CH, CF, CCl, CBr, 或 CI。每个 Z, Z′ 和 Z″ 可以独立地是 CH, CCl, 或 CBr。每个 Z, Z′, 和 Z″ 可以是 CH。

[0033] 每个Q,Q′和Q″可以是G,O,CH_2,CHG,S,或NH。每个Q,Q′和Q″可以是O,CH_2,S,或NH。每个Q,Q′和Q″可以是O,CH_2,或NH。每个Q,Q′和Q″可以是O,或CH_2。每个Q,Q′和Q″可以是O。每个Q,Q′和Q″可以是G,O,CHG,或NH。每个Q,Q′和Q″可以是G,O,或CHG。每个Q,Q′和Q″可以是G,或O。

[0034] 每个R^1,$R^{1\prime}$,R^2和$R^{2\prime}$可以独立地是H,或支链或直链的、取代或未取代的C_1-C_{10}烷基。每个R^1,$R^{1\prime}$,R^2和$R^{2\prime}$可以独立地是H,或支链或直链的、取代或未取代的C_1-C_9烷基。每个R^1,$R^{1\prime}$,R^2和$R^{2\prime}$可以独立地是H,或支链或直链的、取代或未取代的C_1-C_8烷基。每个R^1,$R^{1\prime}$,R^2和$R^{2\prime}$可以独立地是H,或支链或直链的、取代或未取代的C_1-C_7烷基。每个R^1,$R^{1\prime}$,R^2和$R^{2\prime}$可以独立地是H,或支链或直链的、取代或未取代的C_1-C_6烷基。每个R^1,$R^{1\prime}$,R^2和$R^{2\prime}$可以独立地是H,或支链或直链的、取代或未取代的C_1-C_5烷基。每个R^1,$R^{1\prime}$,R^2和$R^{2\prime}$可以独立地是H,或支链或直链的、取代或未取代的C_1-C_4烷基。每个R^1,$R^{1\prime}$,R^2和$R^{2\prime}$可以独立地是H,或支链或直链的、取代或未取代的C_1-C_3烷基。每个R^1,$R^{1\prime}$,R^2和$R^{2\prime}$可以独立地是H,或支链或直链的、取代或未取代的C_1-C_2烷基。每个R^1,$R^{1\prime}$,R^2和$R^{2\prime}$可以是H或CH_3。每个R^1,$R^{1\prime}$,R^2和$R^{2\prime}$可以是CH_3。每个R^1,$R^{1\prime}$,R^2和$R^{2\prime}$可以是H。

[0035] X可以是H,CH_3,CH_2F,CHF_2,CF_3,CH_2Cl,$CHCl_2$,CCl_3,CH_2Br,$CHBr_2$,CBr_3,CH_2I,CHI_2,CI_3,CH_2OJ'',CH_3OCH_3,$CH_3OCH_2CH_3$,G,CH_2OG,CH_2OGOG',GOG′,GOG′OG″,CH_2SG,CH_2NH_2,CH_2NHG,或CH_2NG_2。X可以是H,CH_3,CH_3OCH_3,$CH_3OCH_2CH_3$,CH_2F,CHF_2,CF_3,CH_2Cl,$CHCl_2$,CCl_3,CH_2Br,$CHBr_2$,CBr_3,CH_2I,CHI_2,CI_3,CH_2OJ'',G,CH_2OG,CH_2NH_2,CH_2NHG,或CH_2NG_2。X可以是H,CH_3,CH_3OCH_3,$CH_3OCH_2CH_3$,CH_2F,CH_2Cl,CH_2Br,CH_2I,CH_2OJ'',CH_2OG,或CH_2OGOG'。X可以是H,CH_3,CH_3OCH_3,$CH_3OCH_2CH_3$,CH_2F,CH_2Cl,CH_2Br,CH_2I,CH_2OJ'',或CH_2OG。X可以是H,CH_3,CH_3OCH_3,$CH_3OCH_2CH_3$,CH_2F,CH_2Cl,CH_2Br,CH_2I,或CH_2OJ''。X可以是H,CH_3,CH_3OCH_3,$CH_3OCH_2CH_3$,CH2F,CH_2Cl,CH_2Br,或CH_2I。X可以是CH_3,$CH_3OCH_2CH_3$,CH_2Cl,CH_2F,CH_2I,CH_2Br,CH_2OH,CH_2OCH_3,或CH_2O(异丙基)。X可以是CH_3,CH_2Cl,CH_2F,CH_2I,CH_2Br,CH_2OH,$CH_3OCH_2CH_3$,或CH_2OCH_3。X可以是CH_3,CH_2Cl,CH_2F,CH_2I,CH_2Br,CH_2OH,或CH_2OCH_3。X可以是CH_3,CH_2OH,CH_2OCH_3,或$CH_2OCH_2CH_3$。X可以是CH_2Cl,CH_2F,CH_2I,或CH_2Br。

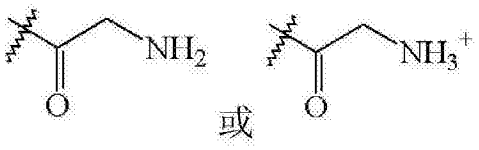
[0036] X′可以是H,CH_3,CH_2F,CH_2Cl,CH_2Br,CH_2I,CH_2OJ'',CH_2OG,CH_2OGOG',GOG′,GOG′OG″,CH_2SG,CH_2NH_2,CH_2NHG,或CH_2NG_2。X′可以是H,CH_3,CH_2F,CH_2Cl,CH_2Br,CH_2I,_CH_2OJ'',CH_2OG,或CH_2OGOG'。X′可以是CH_2Cl,CH_2F,CH_2I,CH_2Br,CH_2OH,CH_2OCH_3,CH_2O(异丙基),或$CH_2OC_2H_4OC_4H_9$。X’可以是H,CH_3,CH_3OCH_3,$CH_3OCH_2CH_3$,CH2F,CH_2Cl,CH_2Br,或CH_2I。X’可以是CH_3,$CH_3OCH_2CH_3$,CH_2Cl,CH_2F,CH_2I,CH_2Br,CH_2OH,CH_2OCH_3,或CH_2O(异丙基)。X’可以是CH_3,CH_2Cl,CH_2F,CH_2I,CH_2Br,CH_2OH,$CH_3OCH_2CH_3$,或CH_2OCH_3。X’可以是CH_3,CH_2Cl,CH_2F,CH_2I,CH_2Br,CH_2OH,或CH_2OCH_3。X’可以是CH_3,CH_2OH,CH_2OCH_3,或$CH_2OCH_2CH_3$。X’可以是CH_2Cl,CH_2F,CH_2I,或CH_2Br。

[0037] X″可以是H,CH_3,CH_2I,CH_2Cl,CH_2Br,CH_2F,_CH_2OJ'',CH_2OG或CH_2OGOG'。X″可以是CH_2Cl,CH_2F,CH_2I,CH_2Br,CH_2OH,CH_2OCH_3,CH_2O(异丙基),或$CH_2OC_2H_4OC_4H_9$。X”可以是H,CH_3,CH_3OCH_3,$CH_3OCH_2CH_3$,CH2F,CH_2Cl,CH_2Br,或CH_2I。X”可以是CH_3,$CH_3OCH_2CH_3$,CH_2Cl,CH_2F,CH_2I,CH_2Br,CH_2OH,CH_2OCH_3,或CH_2O(异丙基)。X”可以是CH_3,CH_2Cl,CH_2F,CH_2I,CH_2Br,CH_2OH,$CH_3OCH_2CH_3$,或CH_2OCH_3。X”可以是CH_3,CH_2Cl,CH_2F,CH_2I,CH_2Br,CH_2OH,或CH_2OCH_3。X”可

以是 CH_3, CH_2OH, CH_2OCH_3, 或 $CH_2OCH_2CH_3$。X”可以是 CH_2Cl, CH_2F, CH_2I, 或 CH_2Br。X″ 可以是 CH_2OCH_3和 X 可以是 CH_2OCH_3。

[0038] 每个 J, J′ , J″ , 和 J″′ 当存在时可以独立地是 H 或选自表 1 的基于氨基酸的结构部分或基于聚乙二醇的结构部分。备选地，每个 J, J′ , J″ , 和 J″′ 当存在时可以独立地是 H 或选自表 1 的基于氨基酸的结构部分。每个 J, J′ , J″ , 和 J″′ 当存在时可以独立地是选自表 1 的基于氨基酸的结构部分或基于聚乙二醇的结构部分。备选地，每个 J, J′ , J″ , 和 J″′ 当存在时可以独立地是选自表 1 的基于氨基酸的结构部分。每个 J, J′ J″ , J″′ 当存在时可以是 H。每个 J, J′ , J″ , 和 J″′ 当存在时可以是

[0039]



。

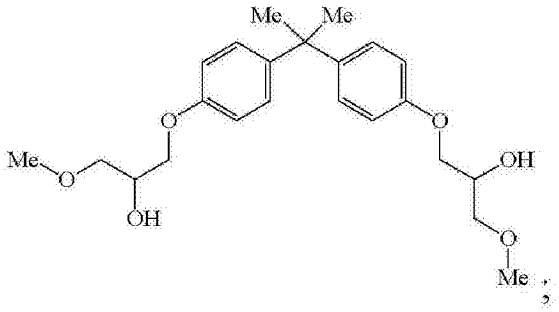
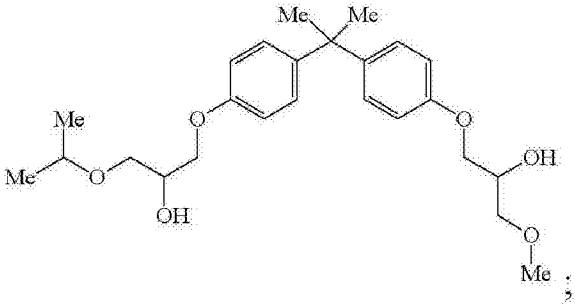
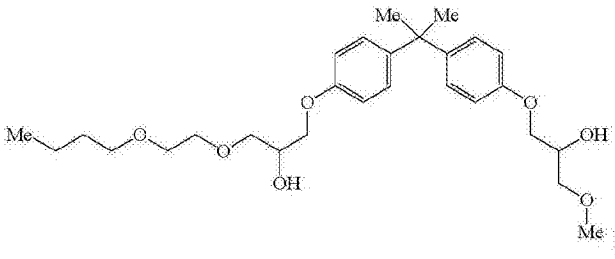
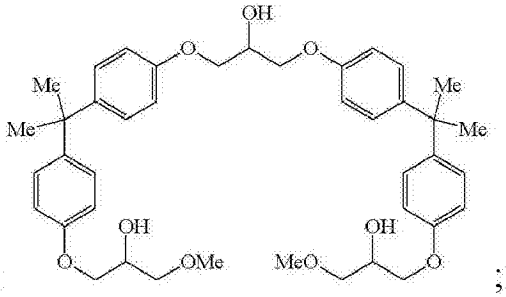
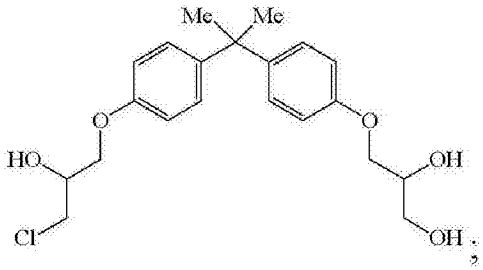
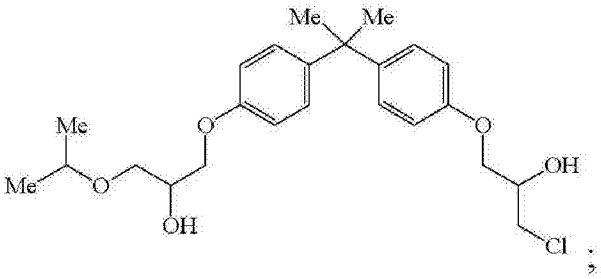
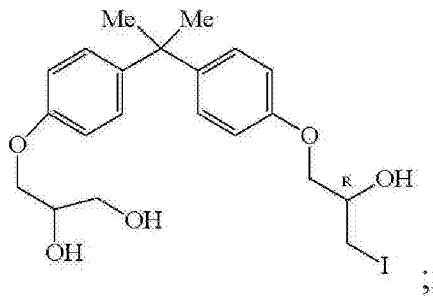
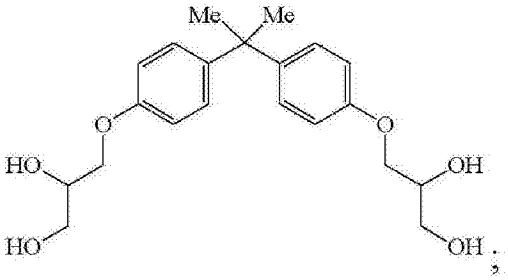
[0040] L, L′ 和 L″ 当存在时可以独立地是 O, S, NH 或 N^+H_2。L, L′ 和 L″ 当存在时可以独立地是 O, S, 或 NH。L, L′ 和 L″ 当存在时可以独立地是 O, 或 S。备选地，L, L′ 和 L″ 当存在时可以是 O。

[0041] 每个 G, G′ 和 G″ 可以独立地是支链、直链的，或芳环或非芳环的，取代或未取代的饱和或不饱和 C_1-C_{10}烷基。每个 G, G′ 和 G″ 可以独立地是支链、直链，或非芳环的取代或未取代的、饱和或不饱和 C_1-C_{10}烷基。每个 G, G′ 和 G″ 可以独立地是支链、直链，或非芳环的取代的或饱和或不饱和 C_1-C_{10}烷基。每个 G G′ 和 G″ 可以独立地是支链、直链的，或芳环或非芳环的，取代或未取代的饱和或不饱和 C_1-C_9烷基。每个 G G′ 和 G″ 可以独立地是支链、直链的，或芳环或非芳环的，取代或未取代的饱和或不饱和 C_1-C_8烷基。每个 G G′ 和 G″ 可以独立地是支链、直链的，或芳环或非芳环的，取代或未取代的饱和或不饱和 C_1-C_7烷基。每个 G G′ 和 G″ 可以独立地是支链、直链的，或芳环或非芳环的，取代或未取代的饱和或不饱和 C_1-C_6烷基。每个 G, G′ 和 G″ 可以独立地是支链、直链的，或芳环或非芳环的，取代或未取代的饱和或不饱和 C_1-C_5烷基。每个 G, G′ 和 G″ 可以独立地是支链、直链，或非芳环的取代或未取代的、饱和或不饱和 C_1-C_4烷基。每个 G, G′ 和 G″ 可以独立地是支链、直链，或非芳环的、取代或未取代的、饱和或不饱和 C_1-C_3烷基。

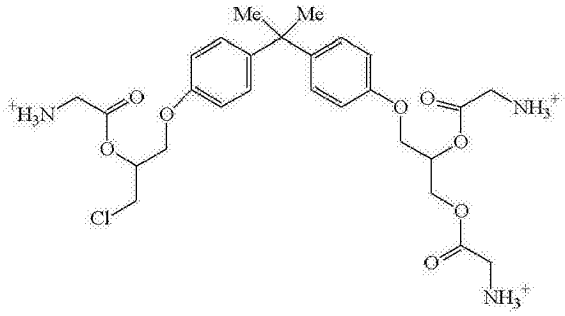
[0042] 任选的取代基，如果存在，可以选自以下组成的组：氧代（即＝O), OJ″′ , COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, CN, SH, SR, SO_3H, SO_3R, SO_2R, OSO_3R, 和 NO_2。任选的取代基，如果存在，可以选自以下组成的组：氧代（即＝O), OJ″′ , COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, SO_3H, SO_3R, SO_2R, 和 NO_2。任选的取代基，如果存在，可以选自以下组成的组：氧代（即＝O), OJ″′ , COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, 和 NO_2。任选的取代基，如果存在，可以选自以下组成的组：氧代（即＝O), OJ″′ , COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, 和 I。任选的取代基，如果存在，可以选自以下组成的组：氧代（即＝O), OJ″′ , COOH, OH, F, Cl, Br, 和 I。任选的取代基，如果存在，可以选自以下组成的组：氧代（即＝O), OJ″′ , COOH, OH, F, 和 Cl。R 可以是未取代的 C_1-C_{10}烷基。R 可以是未取代的 C_1-C_9烷基。R 可以是未取代的 C_1-C_8烷基。R 可以是未取代的 C_1-C_7烷基。R 可以是未取代的 C_1-C_6烷基。R 可以是未取代的 C_1-C_5烷基。R 可以是未取代的 C_1-C_4烷基。R 可以是未取代的 C_1-C_3烷基。R 可以是未取代的 C_1-C_2烷基。R 可以是未取代的 C_1烷基。

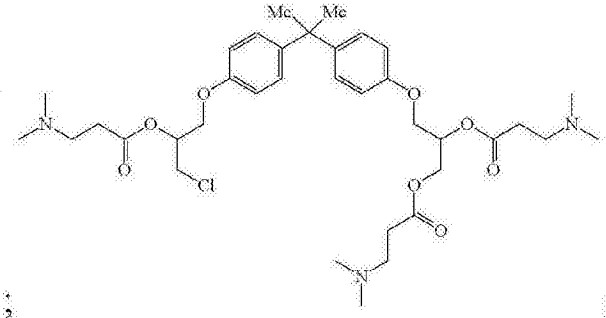
[0043] 该化合物可以选自以下中的一种或多种：

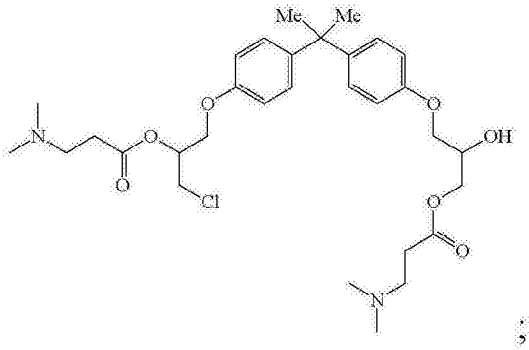
[0044]

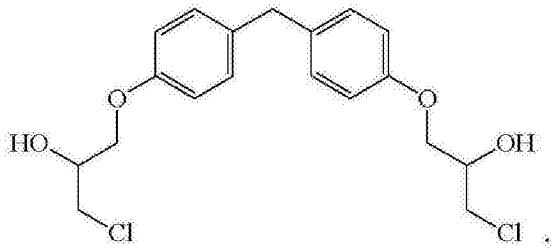









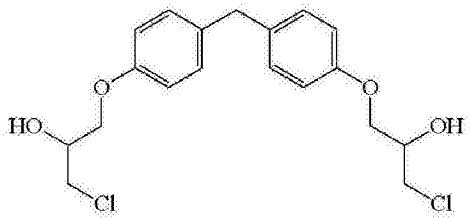
[0045]

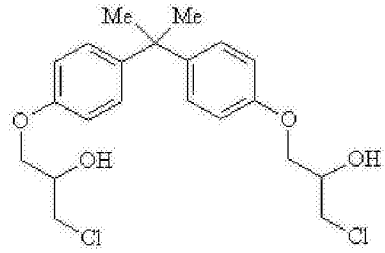

;

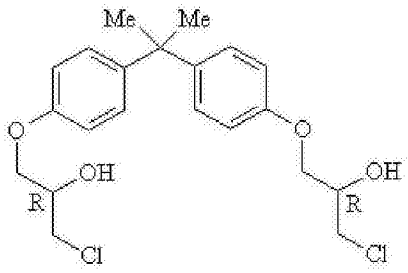

;

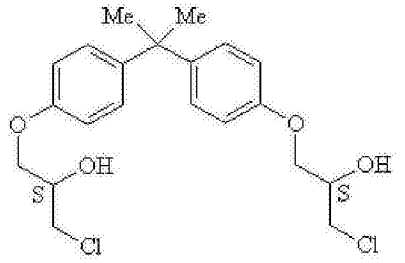

;

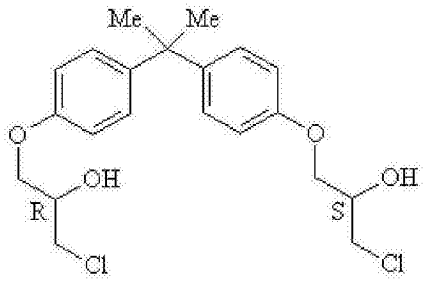

;

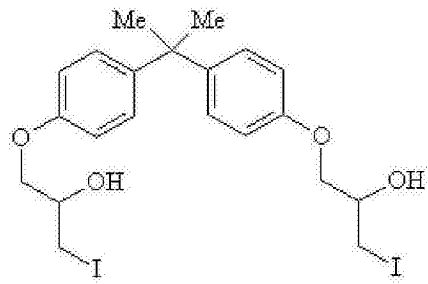

;


;

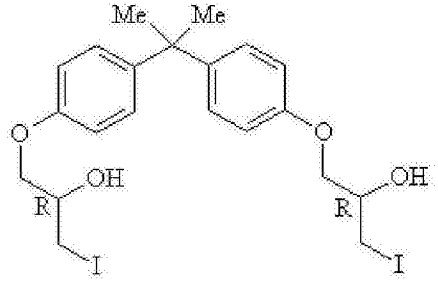

;


;

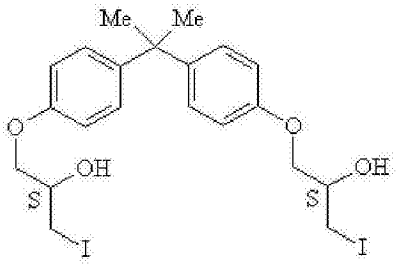

;


;

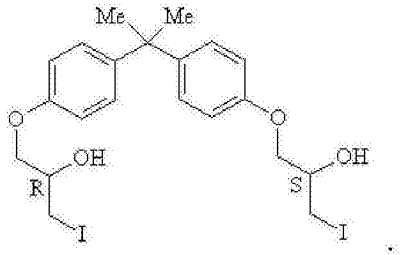
[0046]


Me
Me
O
OH
R
I
O
OH
R
I

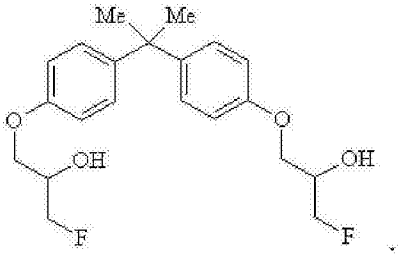
;


Me
Me
O
OH
S
I
O
OH
S
I

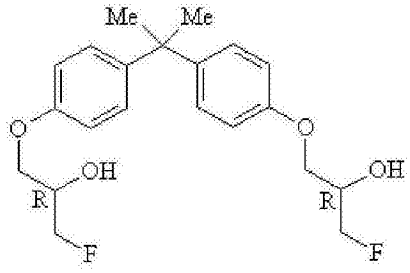
;


Me
Me
O
OH
R
I
O
OH
S
I

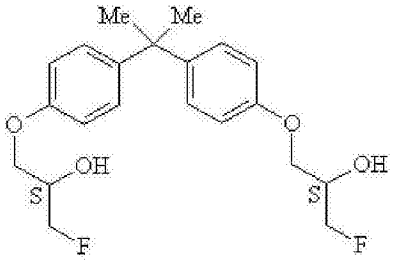
;


Me
Me
O
OH
F
O
OH
F

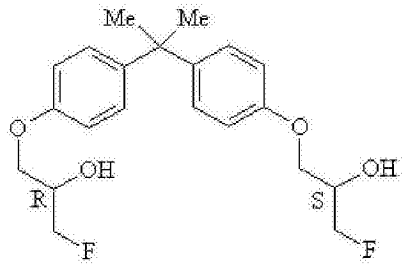
;


Me
Me
O
OH
R
F
O
OH
R
F

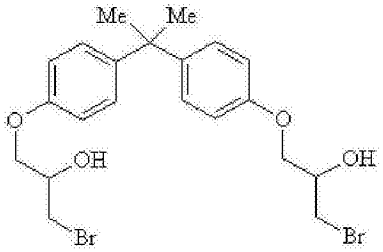
;


Me
Me
O
OH
S
F
O
OH
S
F

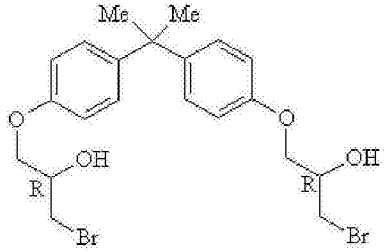
;


Me
Me
O
OH
R
F
O
OH
S
F

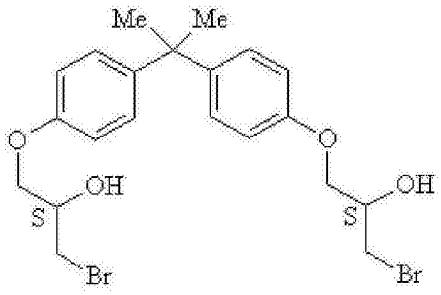
;


Me
Me
O
OH
Br
O
OH
Br

;

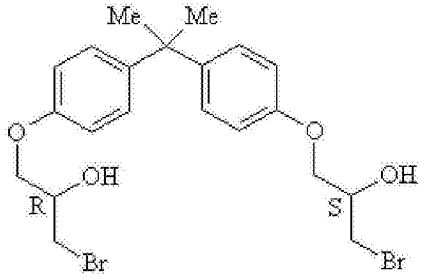

Me
Me
O
OH
R
Br
O
OH
R
Br

;

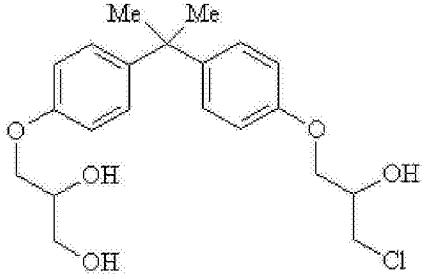

Me
Me
O
OH
S
Br
O
OH
S
Br

;

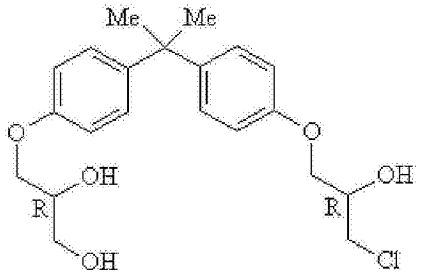
[0047]


Me
Me
O
OH
R
Br
O
OH
S
Br

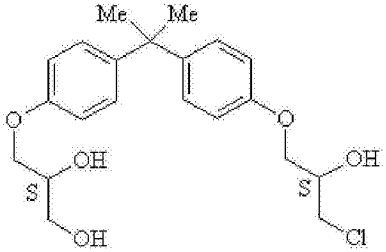
;


Me
Me
O
OH
OH
O
OH
Cl

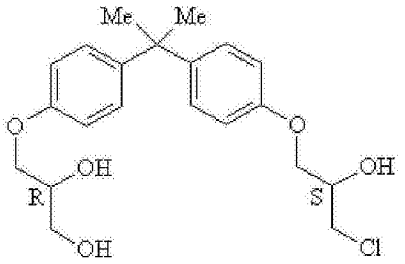
;


Me
Me
O
OH
R
OH
O
OH
R
Cl

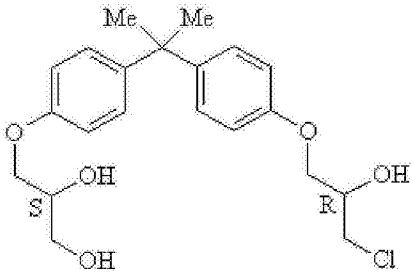
;


Me
Me
O
OH
S
OH
O
OH
S
Cl

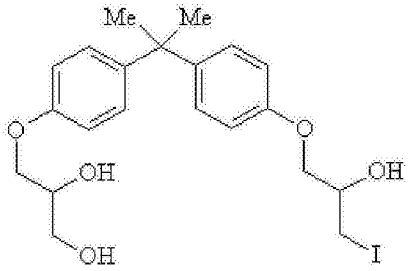
;


Me
Me
O
OH
R
OH
O
OH
S
Cl

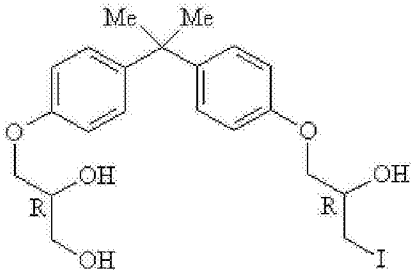
;


Me
Me
O
OH
S
OH
O
OH
R
Cl

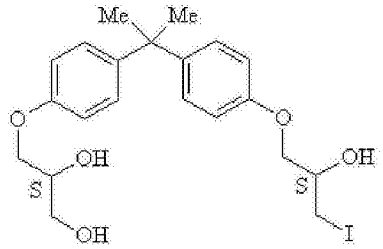
;


Me
Me
O
OH
OH
O
OH
I

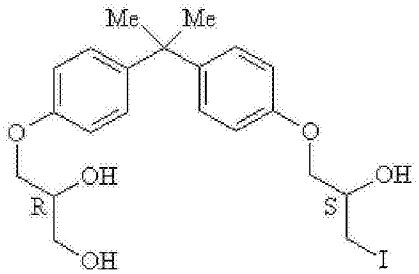
;


Me
Me
O
OH
R
OH
O
OH
R
I

;

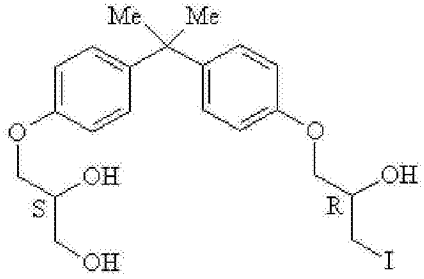

Me
Me
O
OH
S
OH
O
OH
S
I

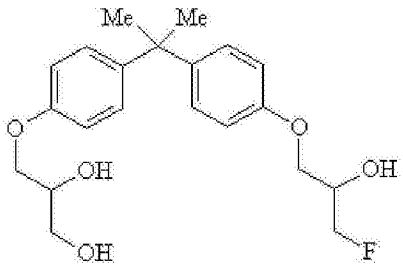
;

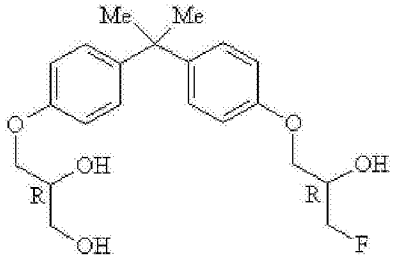

Me
Me
O
OH
R
OH
O
OH
S
I

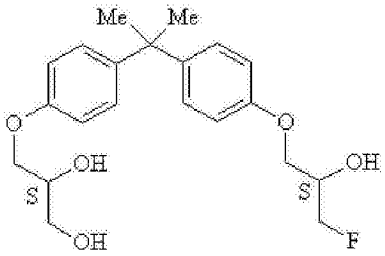
;

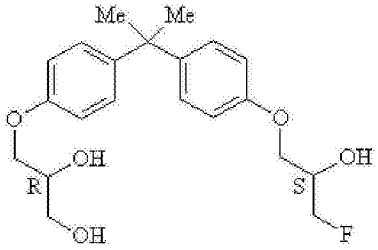
[0048]

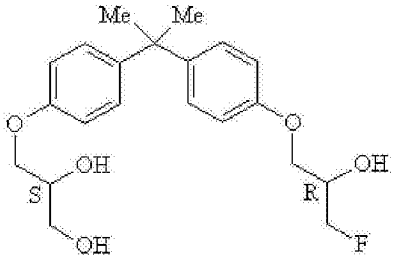

Me
Me
O
OH
S
OH
O
OH
R
I
;

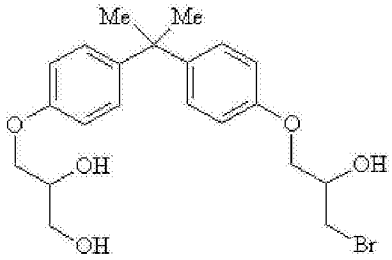

Me
Me
O
OH
OH
O
OH
F
;

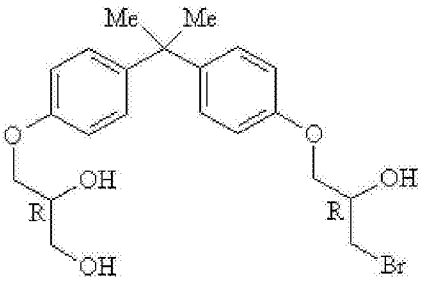

Me
Me
O
OH
R
OH
O
OH
R
F
;

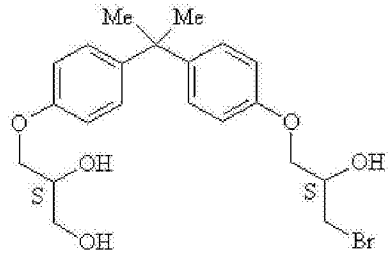

Me
Me
O
OH
S
OH
O
OH
S
F
;

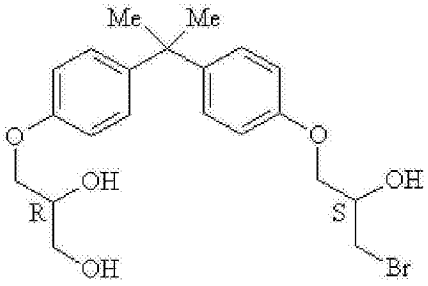

Me
Me
O
OH
R
OH
O
OH
S
F
;

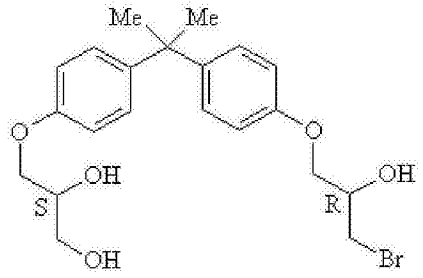

Me
Me
O
OH
S
OH
O
OH
R
F
;


Me
Me
O
OH
R
OH
O
OH
Br
;


Me
Me
O
OH
R
OH
O
OH
R
Br
;


Me
Me
O
OH
S
OH
O
OH
S
Br
;


Me
Me
O
OH
R
OH
O
OH
S
Br
; 和



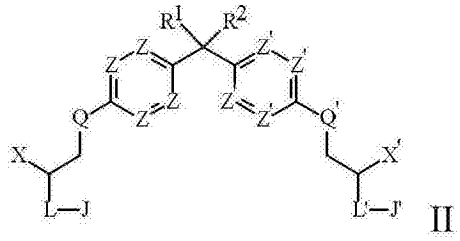
。

[0049] 本文所述的化合物意欲包括所有外消旋混合物和所有单独的对映体或其组合，无论它们是否在这表示与否。备选地，在上述化合物上的一个或多个 OH 基团可以被取代以用选自表 1 的结构部分替代 H。

[0050] 哺乳动物细胞可以是人细胞。调节 AR 活性可以是用于抑制 AR N- 末端结构域活性。调节 AR 活性可以是用于抑制 AR N- 末端结构域 (NTD) 活性。调节可以是在体内。调节 AR 活性可以是用于治疗至少一种选自以下组成的组的适应证：前列腺癌，乳腺癌，卵巢癌，子宫内膜癌，脱发，痤疮，多毛症，卵巢囊肿，多囊卵巢病，性早熟，和年龄相关的黄斑变性。该适应证可以是前列腺癌。前列腺癌可以是非雄激素依赖性前列腺癌。前列腺癌可以是雄激素依赖性前列腺癌。

[0051] 按照另一个实施方案，提供具有由式 II 表示的结构的化合物，

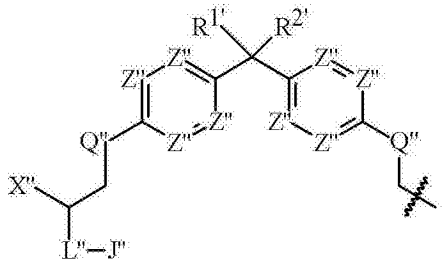
[0052]



II

[0053] 其中每个 J 和 J′ 可以独立地是 H 或选自表 1 的结构部分；每个 L 和 L′ 可以独立地是 O, S, NH, NG, N^+H_2 或 N^+HG；每个 Q 和 Q′ 可以独立地是 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 或 NG；每个 Z 和 Z′ 可以独立地是 N, CH, CF, CCl, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, 或 CSO_2G；R^1 和 R^2 可以每个独立地是 H；或支链或直链的、取代或未取代的 C_1-C_{10} 烷基，或一起形成取代或未取代的饱和芳环或非芳环 C_3-C_{10} 烷基；X 可以是 CH_2OG, CH_2OGOG′, CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2I, CH_2Br, CH_2F, 或 CH_2NG_2; X′ 可以是 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2OJ''′, CH_2OG, CH_2OGOG′, GOG′, GOG′ OG″, CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2NG_2, 或

[0054]



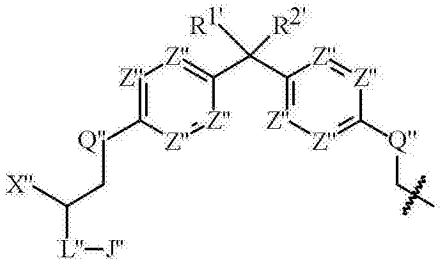
；

[0055] $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 可以每个独立地是 H，或支链或直链的、取代或未取代的 C_1-C_{10} 烷基，或

$R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 一起形成取代或未取代的饱和芳环或非芳环 C_3-C_{10}烷基；每个 J″ 和 J″′ 可以独立地是 H 或选自表 1 的结构部分；L″ 可以是 O, S, NH, NG, N^+H_2, 或 N^+HG；每个 Z″ 可以独立地是 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, 或 CSO_2G；Q″ 可以是 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 或 NG；X″ 可以是 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2OJ'''', G, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG′, GOG′ OG″, CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 或 CH_2NG_2; 且每个 G, G′, 和 G″ 可以独立地是支链或直链的、非芳环取代或未取代的饱和 C_1-C_{10}烷基；其中任选的取代基 - 如果存在 - 可以选自以下组成的组：氧代（即＝O), OJ″′, COOH, R, OH, 或, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, CN, SH, SR, SO_3H, SO_3R, SO_2R, OSO_3R, 和 NO_2, 其中 R 可以是未取代的 C_1-C_{10}烷基。

[0056] 备选地，每个 J 和 J′ 可以独立地是 H 或选自表 1 的结构部分；每个 L 和 L′ 可以独立地是 O, S, NH, NG, N^+H_2或 N^+HG；每个 Q 和 Q′ 可以独立地是 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 或 NG；每个 Z 和 Z′ 可以独立地是 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, 或 CSO_2G；R^1和 R^2可以每个独立地是 H；或支链或直链的、取代或未取代的 C_1-C_{10}烷基，或一起形成取代或未取代的饱和芳环或非芳环 C_3-C_{10}烷基；X 可以是 CH_2OG, CH_2OGOG', CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2I, CH_2Br, 或 CH_2F；X′ 可以是 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2OJ'''', CH_2OG, CH_2OGOG', GOG′, GOG′ OG″, CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2NG_2, 或

[0057]



；

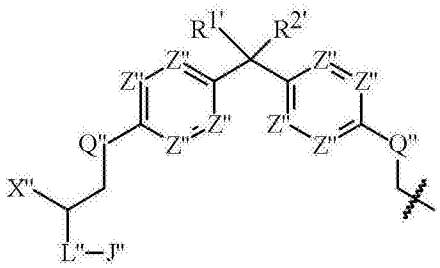
[0058] $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 可以每个独立地是 H, 或支链或直链的、取代或未取代的 C_1-C_{10}烷基，或 $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 一起形成取代或未取代的饱和芳环或非芳环 C_3-C_{10}烷基；每个 J″ 和 J″′ 可以独立地是 H 或选自表 1 的结构部分；L″ 可以是 O, S, NH, NG, N^+H_2, 或 N^+HG；每个 Z″ 可以独立地是 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, 或 CSO_2G；Q″ 可以是 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 或 NG；X″ 可以是 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2OJ'''', G, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG′, GOG′ OG″, CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 或 CH_2NG_2; 且每个 G, G′, 和 G″ 可以独立地是支链或直链的、非芳环取代或未取代的饱和 C_1-C_{10}烷基；其中任选的取代基（如果存在）可以选自以下组成的组：氧代（即＝O), OJ″′, COOH, R, OH, 或, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, CN, SH, SR, SO_3H, SO_3R, SO_2R, OSO_3R, 和 NO_2, 其中 R 可以是未取代的 C_1-C_{10}烷基。

[0059] 备选地，其中每个 J 和 J′ 可以独立地是 H 或选自表 1 的结构部分；每个 L 和 L′ 可以独立地是 O, S, 或 NH；每个 Q 和 Q′ 可以独立地是 O, CH_2, S, 或 NH；每个 Z 和 Z′ 可以独立地是 N, CH, CF, CCl, CI, COH, 或 CNH_2; R^1和 R^2可以每个独立地是 H；或支链或直链的、取代或未取代的 C_1-C_{10}烷基，或一起形成取代或未取代的饱和芳环或非芳环 C_3-C_{10}烷基；X 可以是 CH_2OG, CH_2OGOG', CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2I, CH_2Br, CH_2F, 或 CH_2NG_2; X′ 可以是 H, CH_3

, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2OJ'' ′ , CH_2OG, CH_2OGOG' , GOG' , GOG' OG'' , CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2NG_2; $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 可以每个独立地是 H, 或支链或直链的、取代或未取代的 C_1-C_5烷基, 或 $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 一起形成取代或未取代的饱和芳环或非芳环 C_3-C_{10}烷基 ;每个 J″ 和 J″ ′ 可以独立地是 H 或选自表 1 的结构部分 ;L″ 可以是 O, S, 或 NH ;每个 Z″ 可以独立地是 N, CH, CF, CCl, CI, COH, 或 CNH_2;Q″ 可以是 O, CH_2, S, 或 NH ;X″ 可以是 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2OJ'' ′ , G, CH_2OG, CH_2OGOG' , CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2I, CH_2Br, CH_2F, 或 CH_2NG_2和每个 G, G′ , 和 G″ 可以独立地是支链或直链的、非芳环取代或未取代的饱和 C_1-C_5烷基 ;其中任选的取代基（如果存在）可以选自以下组成的组：氧代（即＝ O), OJ″ ′ , COOH, R, OH, 或 , F, Cl, Br, I, NH_2, CN, SH, SO_3H, 和 NO_2, 其中 R 可以是未取代的 C_1-C_5烷基。

[0060] X′ 可以是 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2OG, CH_2OGOG' , GOG' , GOG' OG'' , CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2NG_2, 或

[0061]



[0062] X′ 可以是 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2OG, CH_2OGOG' , GOG' , GOG' OG'' , CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 或 CH_2NG_2。X′ 可以是 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2OG, CH_2OGOG' , GOG' , 或 GOG' OG'' 。X′ 可以是 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2OG, 或 CH_2OGOG' 。X′ 可以是 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, 或 CH_2OG。X′ 可以是 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2O（异丙基）, CH_2OCH_3, 或 $CH_2OCH_2CH_3$。X′ 可以是 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2O（异丙基）, CH_2OCH_3, 或 $CH_2OCH_2CH_3$。X′ 可以是 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, 或 CH_2OCH_3。

[0063] X″ 可以是 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2OG, CH_2OGOG' , GOG' , GOG' OG'' , CH_2O（异丙基）, CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 或 CH_2NG_2。X”可以是 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2O（异丙基）, CH_2OG, CH_2OGOG' , GOG' , 或 GOG' OG'' 。X”可以是 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2O（异丙基）, CH_2OCH_3, 或 $CH_2OCH_2CH_3$。X”可以是 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, 或 CH_2OCH_3。X”可以是 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, 或 CH_2I。

[0064] X 可以是 CH_2OG, CH_2OGOG' , CH_2SG, CH_2I, CH_2Br, 或 CH_2F。X 可以是 CH_2I, CH_2Br, CH_2F, CH_2OG, 或 CH_2OGOG' 。X 可以是 CH_2I, CH_2Br, CH_2F, CH_2OCH_3, CH_2O（异丙基）, 或 $CH_2OC_2H_4OC_4H_9$。X 可以是 CH_2I, CH_2Br, CH_2F, CH_2OCH_3, 或 $CH_2OCH_2CH_3$。X 可以是 CH_2I, CH_2Br, CH_2F, 或 CH_2OCH_3。X 可以是 CH_2I, CH_2Br, 或 CH_2F。

[0065] 每个 Z, Z′ 和 Z″ 可以独立地是 N, CH, CF, CCl, CBr, CI 或 COH。每个 Z, Z′ 和 Z″ 可以独立地是 CH, CF, CCl, CBr, CI 或 COH。备选地, 每个 Z, Z′ 和 Z″ 可以独立地是 CH, CF, CCl, CBr, 或 CI。每个 Z, Z′ , 和 Z″ 可以是 CH。

[0066] 每个 Q, Q′ 和 Q″ 可以是 O。

[0067] 每个 R^1, $R^{1'}$, R^2和 $R^{2'}$ 可以独立地是 H, 或支链或直链的、取代或未取代的 C_1-C_{10}

烷基。每个 R^1, $R^{1\prime}$, R^2和 $R^{2\prime}$ 可以独立地是 H, 或支链或直链的、取代或未取代的 C_1-C_9烷基。每个 R^1, $R^{1\prime}$, R^2和 $R^{2\prime}$ 可以独立地是 H, 或支链或直链的、取代或未取代的 C_1-C_8烷基。每个 R^1, $R^{1\prime}$, R^2和 $R^{2\prime}$ 可以独立地是 H, 或支链或直链的、取代或未取代的 C_1-C_7烷基。每个 R^1, $R^{1\prime}$, R^2和 $R^{2\prime}$ 可以独立地是 H, 或支链或直链的、取代或未取代的 C_1-C_6烷基。每个 R^1, $R^{1\prime}$, R^2和 $R^{2\prime}$ 可以独立地是 H, 或支链或直链的、取代或未取代的 C_1-C_5烷基。每个 R^1, $R^{1\prime}$, R^2和 $R^{2\prime}$ 可以独立地是 H, 或支链或直链的、取代或未取代的 C_1-C_4烷基。每个 R^1, $R^{1\prime}$, R^2和 $R^{2\prime}$ 可以独立地是 H, 或支链或直链的、取代或未取代的 C_1-C_3烷基。每个 R^1, $R^{1\prime}$, R^2和 $R^{2\prime}$ 可以独立地是 H, 或支链或直链的、取代或未取代的 C_1-C_2烷基。每个 R^1, $R^{1\prime}$, R^2和 $R^{2\prime}$ 可以是 H 或 CH_3。每个 R^1, $R^{1\prime}$, R^2和 $R^{2\prime}$ 可以是 CH_3。每个 R^1, $R^{1\prime}$, R^2和 $R^{2\prime}$ 可以是 H。

[0068] 每个 J, J′ , J″ , 和 J″′ 当存在时可以独立地是 H 或选自表 1 的基于氨基酸的结构部分或基于聚乙二醇的结构部分。备选地，每个 J, J′ , J″ , 和 J″′ 当存在时可以独立地是 H 或选自表 1 的基于氨基酸的结构部分。每个 J, J′ , J″ , 和 J″′ 当存在时可以独立地是选自表 1 的基于氨基酸的结构部分或基于聚乙二醇的结构部分。备选地，每个 J, J′ , J″ , 和 J″′ 当存在时可以独立地是选自表 1 的基于氨基酸的结构部分。每个 J, J′ J″ , J″′ 当存在时可以是 H。每个 J, J′ , J″ , 和 J″′ 当存在时可以是

[0069]



。

[0070] 每个 L, L′ , 和 L″ 当存在时可以独立地是 O, NH 或 N^+H_2。每个 L L′ , 和 L″ 当存在时可以是 O 或 S。备选地，每个 L L′ , 和 L″ 当存在时可以是 O。

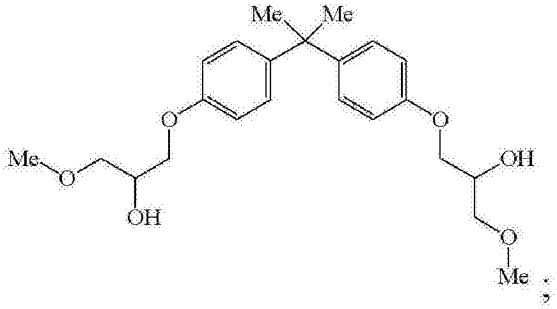
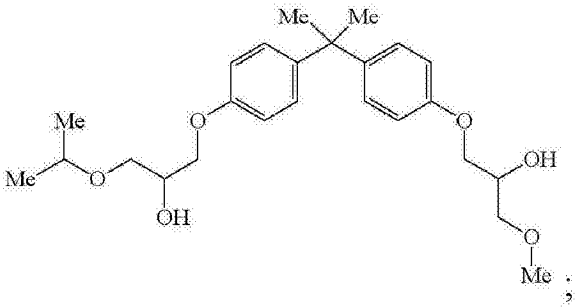
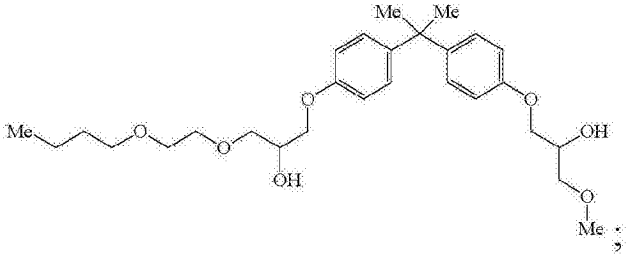
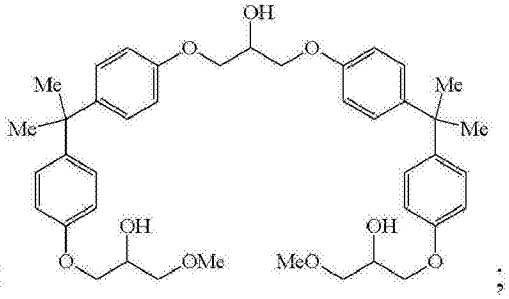
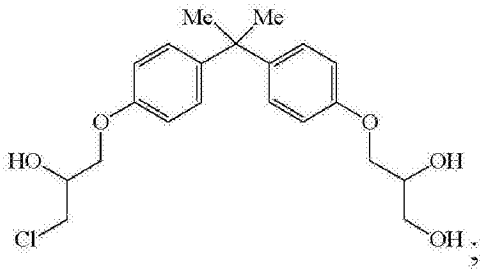
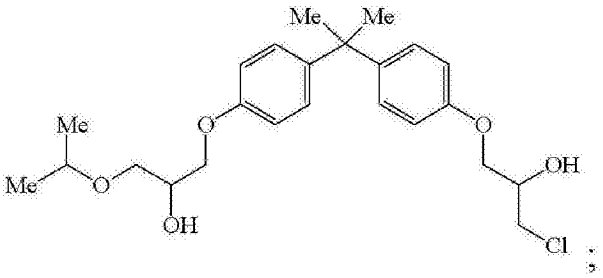
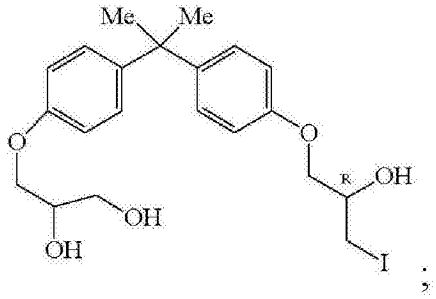
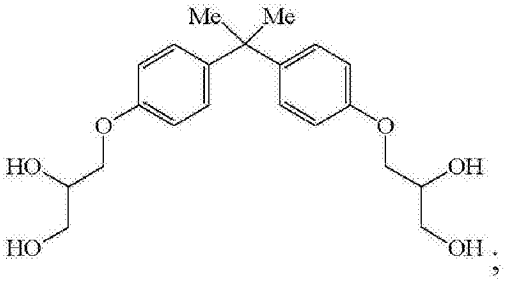
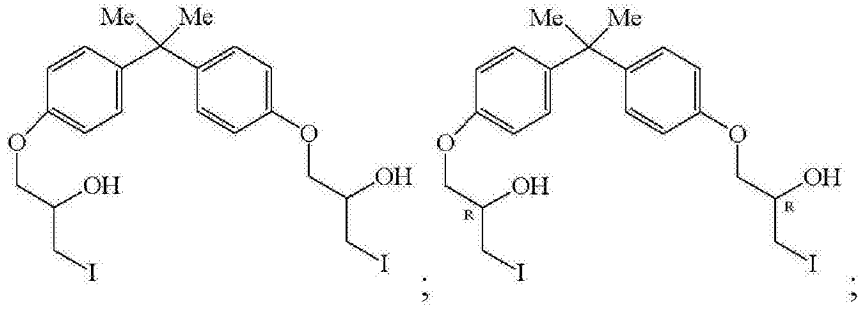
[0071] 每个 G, G′ 和 G″ 可以独立地是支链、直链，或非芳环的取代或未取代的、饱和 C_1-C_{10}烷基。每个 G, G′ 和 G″ 可以独立地是支链、直链，或非芳环的取代或未取代的、饱和 C_1-C_{10}烷基。每个 G, G′ 和 G″ 可以独立地是支链、直链，或非芳环的取代或饱和的 C_1-C_{10}烷基。每个 G G′ 和 G″ 可以独立地是支链、直链，或非芳环的取代或未取代的、饱和 C_1-C_9烷基。每个 G G′ 和 G″ 可以独立地是支链、直链，或非芳环的取代或未取代的、饱和 C_1-C_8烷基。每个 G G′ 和 G″ 可以独立地是支链、直链，或非芳环的取代或未取代的、饱和 C_1-C_7烷基。每个 G G′ 和 G″ 可以独立地是支链、直链，或非芳环的取代或未取代的、饱和 C_1-C_6烷基。每个 G, G′ 和 G″ 可以独立地是支链、直链，或非芳环的取代或未取代的、饱和 C_1-C_5烷基。每个 G, G′ 和 G″ 可以独立地是支链、直链，或非芳环的取代或未取代的、饱和 C_1-C_4烷基。每个 G, G′ 和 G″ 可以独立地是支链、直链，或非芳环的取代或未取代的、饱和 C_1-C_3烷基。

[0072] 任选的取代基，如果存在，可以选自以下组成的组：氧代（即 =O), OJ ″ ′ , COOH, R, OH, 或 , F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, CN, SH, SR, SO_3H, SO_3R, SO_2R, O SO_3R, 和 NO_2。任选的取代基，如果存在，可以选自以下组成的组：氧代（即 =O), OJ ″ ′ , COOH, R, OH, 或 , F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, SO_3H, SO_3R, SO_2R, 和 NO_2。任选的取代基，如果存在，可以选自以下组成的组：氧代（即 =O), OJ ″ ′ , COOH, R, OH, 或 , F, Cl, Br, I, NH_2, 和 NO_2。任选的取代基，如果存在，可以选自以下组成的组：氧代（即

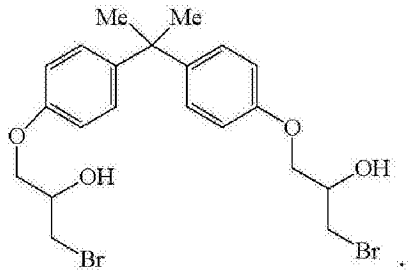
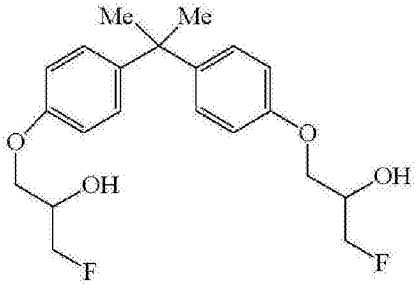
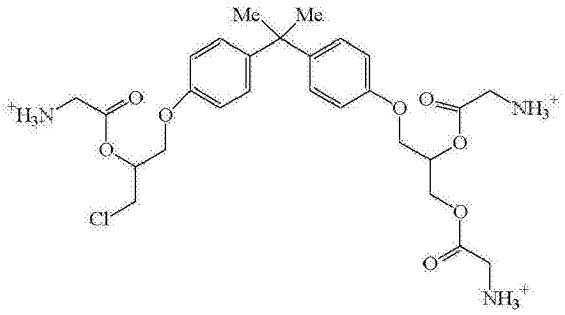
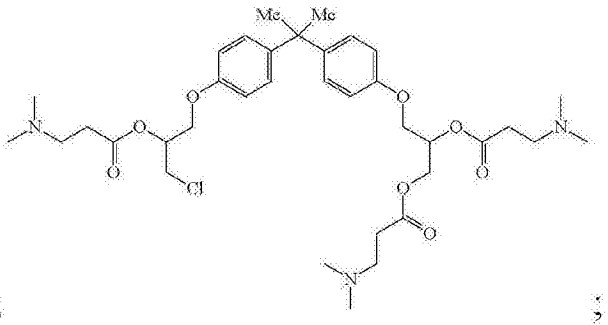
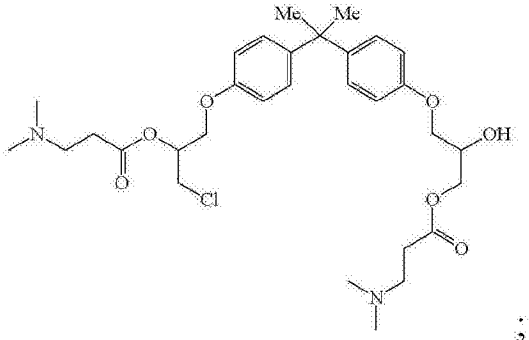
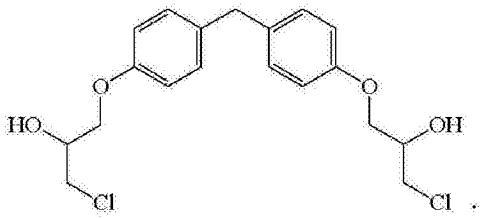
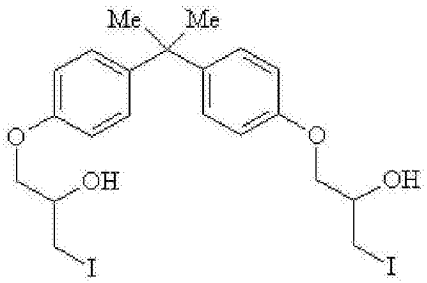
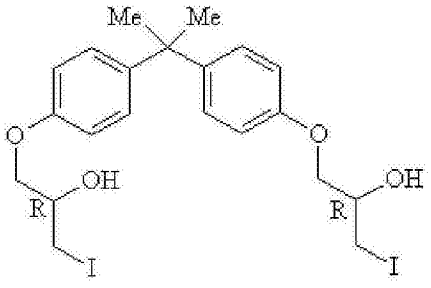
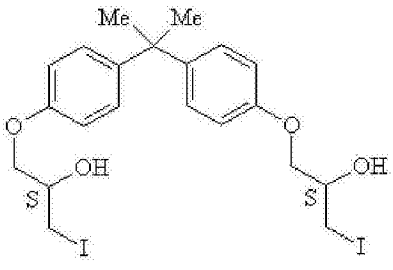
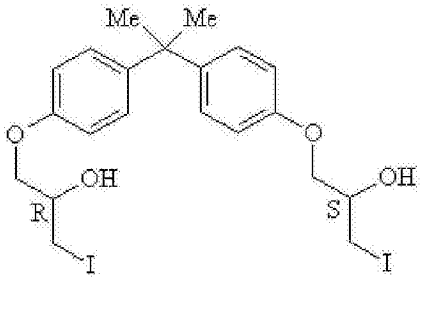
＝O),OJ″′,COOH,R,OH,或,F,Cl,Br,和 I。任选的取代基,如果存在,可以选自以下组成的组:氧代(即＝O),OJ″′,COOH,OH,F,Cl,Br,和 I。任选的取代基,如果存在,可以选自以下组成的组:氧代(即＝O),OJ″′,COOH,OH,F,和 Cl。R 可以是未取代的 C_1-C_{10}烷基。R 可以是未取代的 C_1-C_9烷基。R 可以是未取代的 C_1-C_8烷基。R 可以是未取代的 C_1-C_7烷基。R 可以是未取代的 C_1-C_6烷基。R 可以是未取代的 C_1-C_5烷基。R 可以是未取代的 C_1-C_4烷基。R 可以是未取代的 C_1-C_3烷基。R 可以是未取代的 C_1-C_2烷基。R 可以是未取代的 C_1烷基。

[0073] 该化合物可以选自以下中的一种或多种:

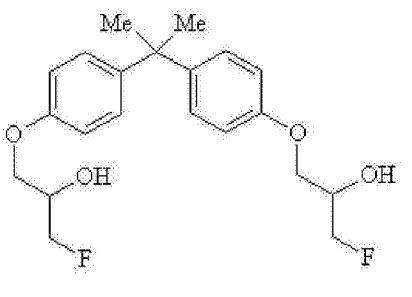
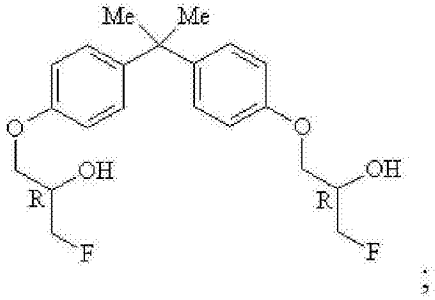
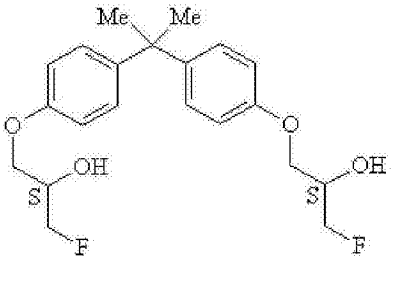
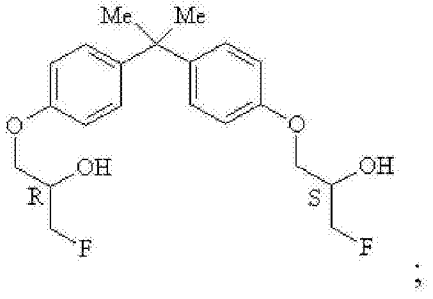
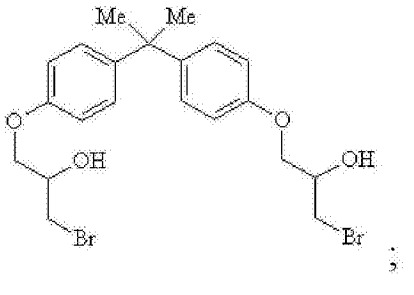
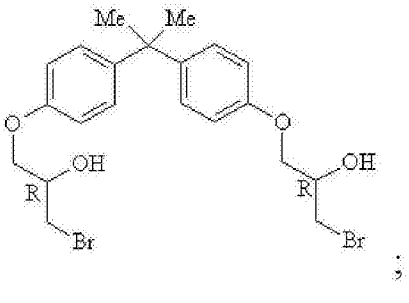
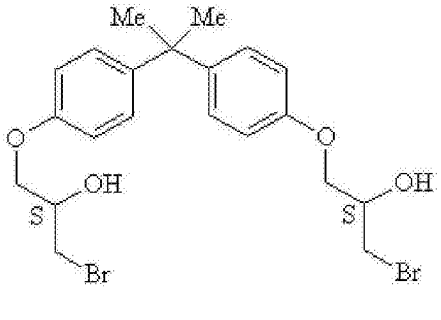
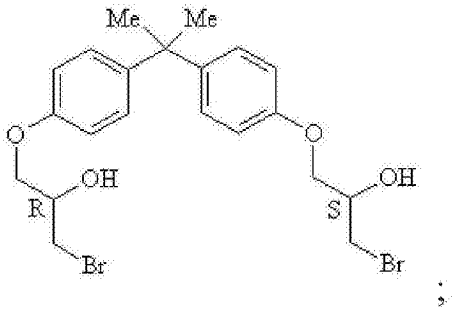
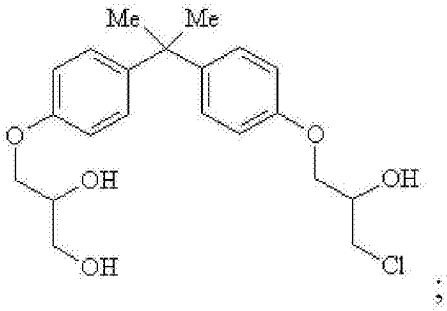
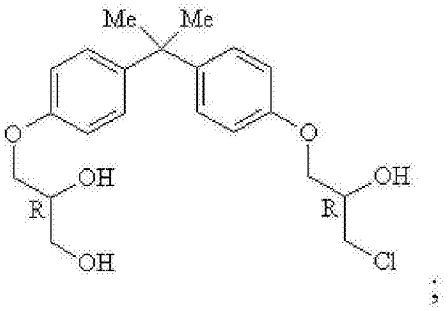
[0074]

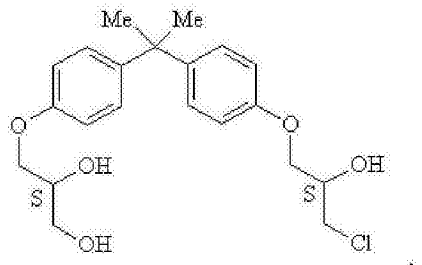
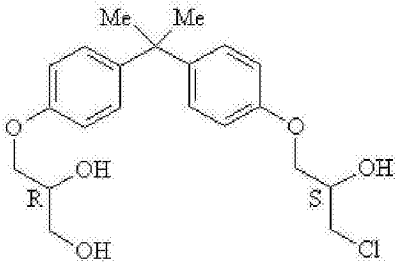
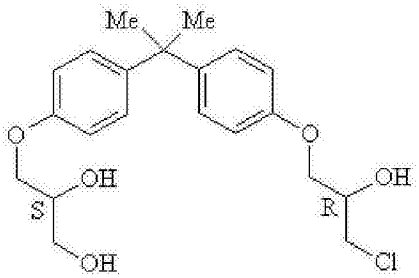
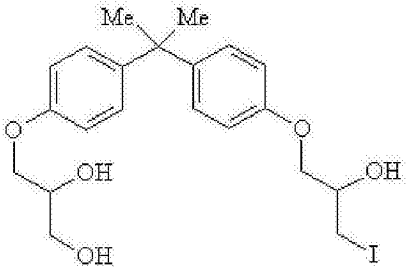
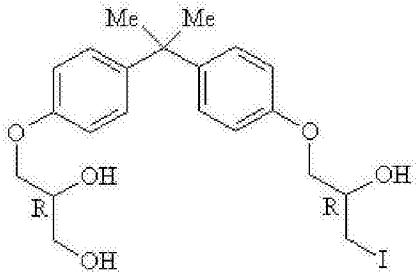
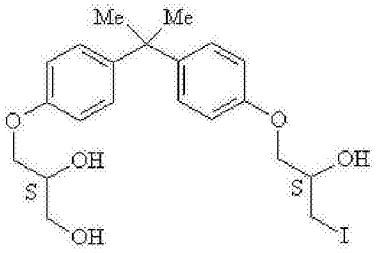
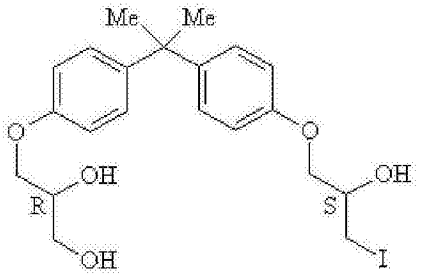
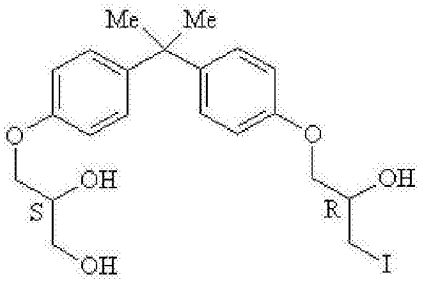
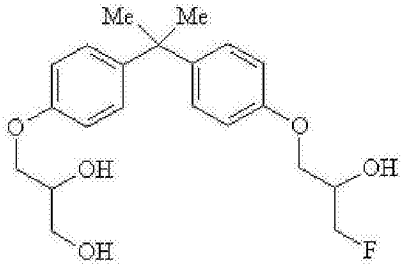
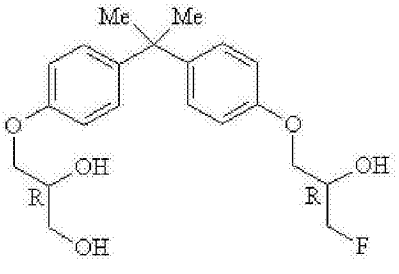
[0075]

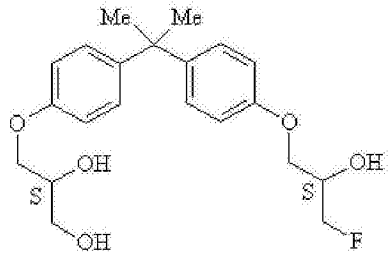
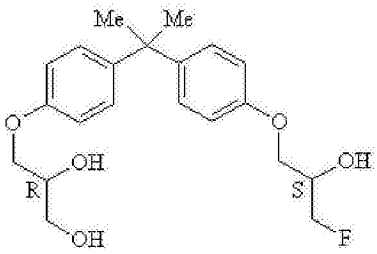
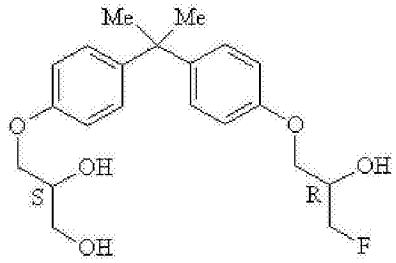
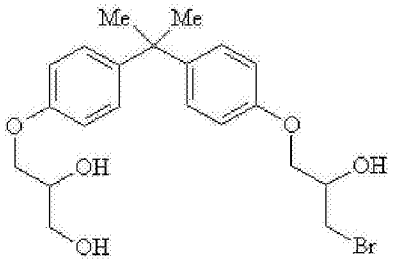
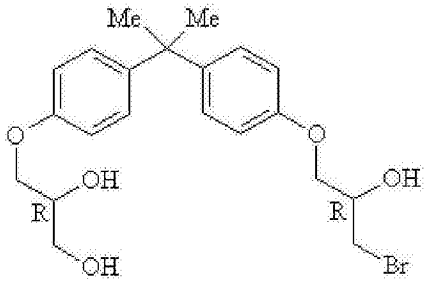
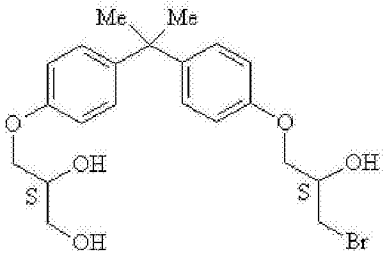
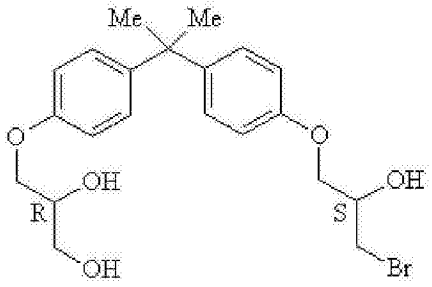
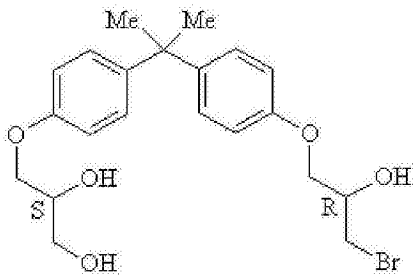
[0076]

[0077]

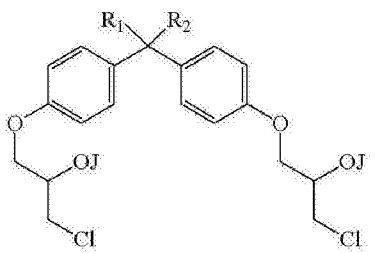
[0078]

[0079] 本文所述的化合物意欲包括所有外消旋混合物和所有单独的对映体或其组合，无论它们是否在这表示与否。备选地，一个或多个 OH 基团可以被取代以用选自表 1 的结构部分替代 H。

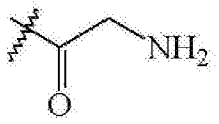
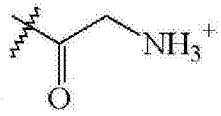
[0080] 按照另一个实施方案，提供具有下式的化合物：

[0081]

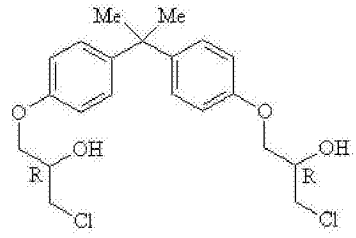
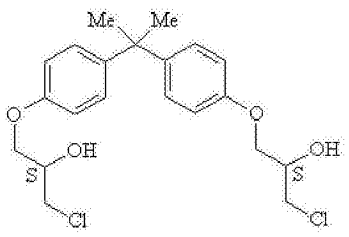
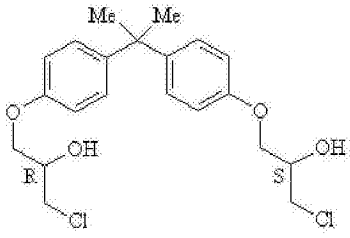


[0082] 其中，J 可以是选自表 1 的结构部分；R^1和 R^2可以每个独立地是 H，或支

链、直链、取代或未取代的 C_1-C_{10}烷基，或一起形成取代或未取代的饱和芳环或非芳环 C_3-C_{10}烷基；且其中任选的取代基（如果存在）可以选自以下组成的组：氧代（即＝O），OJ″′，COOH，R，OH，或，F，Cl，Br，I，NH_2，NHR，NR_2，CN，SH，SR，SO_3H，SO_3R，SO_2R，OSO_3R，和 NO_2，其中 R 可以是未取代的 C_1-C_{10}烷基。

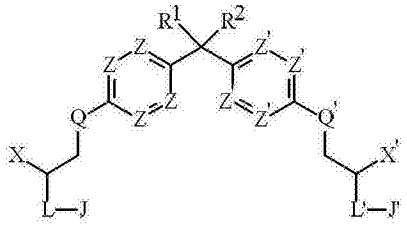
[0083] 备选地，J 可以是  或  ；且 R^1和 R^2可以每个选自 H 和 CH_3。

[0084] 按照另一个实施方案，提供具有一种或多种以下结构的化合物：

[0085]  ；  ；和  。

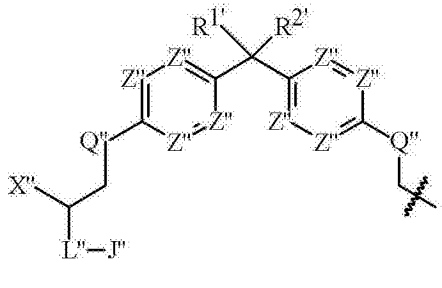
[0086] 备选地，以上化合物的一个或多个 OH 基团可以被取代，以用选自表 1 的结构部分替代 H。

[0087] 按照另一个实施方案，提供具有式 II 所示结构的化合物，

[0088]  II

[0089] 其中每个 J 和 J′可以独立地是 H 或选自表 1 的结构部分；每个 L 和 L′可以独立地是 O，S，NH，NG，N^+H_2或 N^+HG；每个 Q 和 Q′可以独立地是 G，O，CH_2，CHG，CG_2，S，NH 或 NG；每个 Z 和 Z′可以独立地是 N，CH，CF，CCl，CI，COH，CG，COG，CNH_2，CNHG，CNG_2，$COSO_3H$，$COPO_3H_2$；CSG，CSOG，或 CSO_2G；R^1和 R^2可以每个独立地是 H；或支链或直链的、取代或未取代的 C_2-C_{10}烷基或取代的 C_1烷基，或一起形成取代或未取代的饱和芳环或非芳环 C_3-C_{10}烷基；X 可以是 CH_2OG，$CH_2OGOG′$，CH_2SG，CH_2NH_2，CH_2NHG，CH_2Cl，CH_2I，CH_2Br，CH_2F，或 CH_2NG_2；X′可以是 H，CH_3，CH_2F，CHF_2，CF_3，CH_2Cl，$CHCl_2$，CCl_3，CH_2Br，$CHBr_2$，CBr_3，CH_2I，CHI_2，CI_3，CH_2F，CHF_2，CF_3，$CH_2OJ″′$，CH_2OG，$CH_2OGOG′$，$GOG′$，$GOG′$ $OG″$，CH_2SG，CH_2NH_2，CH_2NHG，CH_2NG_2，或

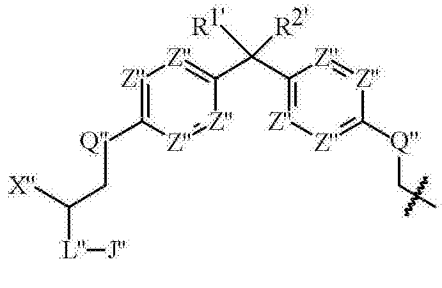
[0090]



[0091] $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 可以每个独立地是 H，或支链或直链的、取代或未取代的 C_1-C_{10}烷基，或 $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 一起形成取代或未取代的饱和芳环或非芳环 C_3-C_{10}烷基；每个 J″ 和 J″′ 可以独立地是 H 或选自表 1 的结构部分；L″ 可以是 O, S, NH, NG, N^+H_2, 或 N^+HG；每个 Z″ 可以独立地是 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, 或 CSO_2G；Q″ 可以是 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 或 NG；X″ 可以是 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2OJ'''', G, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG′, GOG′ OG″, CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 或 CH_2NG_2; 且每个 G, G′, 和 G″ 可以独立地是支链或直链的、非芳环取代或未取代的饱和 C_1-C_{10}烷基；其中任选的取代基（如果存在）可以选自以下组成的组：氧代（即＝O), OJ″′, COOH, R, OH, 或, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, CN, SH, SR, SO_3H, SO_3R, SO_2R, OSO_3R, 和 NO_2, 其中 R 可以是未取代的 C_1-C_{10}烷基。

[0092] 备选地，每个 J 和 J′ 可以独立地是 H 或选自表 1 的结构部分；每个 L 和 L′ 可以独立地是 O, S, NH, NG, N^+H_2或 N^+HG；每个 Q 和 Q′ 可以独立地是 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 或 NG；每个 Z 和 Z′ 可以独立地是 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, 或 CSO_2G；R^1和 R^2可以每个独立地是 H；或支链或直链的、取代或未取代的 C_1-C_{10}烷基，或一起形成取代或未取代的饱和芳环或非芳环 C_3-C_{10}烷基；X 可以是 CH_2OG, CH_2OGOG', CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2I, CH_2Br, 或 CH_2F；X′ 可以是 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2OJ'''', CH_2OG, CH_2OGOG', GOG′, GOG′ OG″, CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2NG_2, 或

[0093]



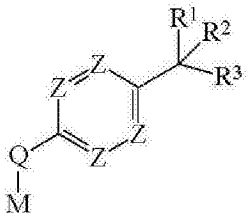
[0094] $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 可以每个独立地是 H，或支链或直链的、取代或未取代的 C_1-C_{10}烷基，或 $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 一起形成取代或未取代的饱和芳环或非芳环 C_3-C_{10}烷基；每个 J″ 和 J″′ 可以独立地是 H 或选自表 1 的结构部分；L″ 可以是 O, S, NH, NG, N^+H_2, 或 N^+HG；每个 Z″ 可以独立地是 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, 或 CSO_2G；Q″ 可以是 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 或 NG；X″ 可以是 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2OJ'''', G, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG′, GOG′ OG″, CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 或 CH_2NG_2; 且每个 G, G′, 和 G″ 可以独立地是支链或直链的、非芳环取代或未取代

的饱和 C_1-C_{10}烷基；其中任选的取代基（如果存在）可以选自以下组成的组：氧代（即=O），OJ″′，COOH，R，OH，或，F，Cl，Br，I，NH_2，NHR，NR_2，CN，SH，SR，SO_3H，SO_3R，SO_2R，OSO_3R，和NO_2，其中 R 可以是未取代的 C_1-C_{10}烷基。

[0095] 按照另一个实施方案，提供一种药物组合物，其包含按照任一种上述化合物的化合物和药用赋形剂。

[0096] 按照另一个实施方案，提供一种筛选调节雄激素受体的化合物的方法，其中所筛选的化合物选自具有式 III 的化合物：

[0097]

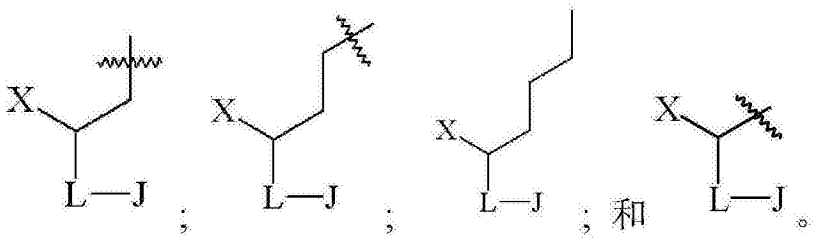


III

[0098] 其中，Q 可以是 G，O，CH_2，CHG，CG_2，S，NH 或 NG；每个 Z 可以独立地是 N，CH，CF，CCl，CBr，CI，COH，CG，COG，CNH_2，CNHG，CNG_2，$COSO_3H$，$COPO_3H_2$；CSG，CSOG，或 CSO_2G；R^1和 R^2可以每个独立地是 H，或支链或直链的、取代或未取代的 C_1-C_{10}烷基，或一起形成取代或未取代的饱和芳环或非芳环 C_3-C_{10}烷基；每个 G G′ 和 G″ 可以独立地是支链、直链的，或芳环或非芳环的，取代或未取代的饱和或不饱和 C_1-C_{10}烷基；

[0099] M 可以选自以下各项：

[0100]

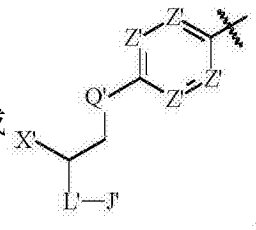


；和。

[0101] 其中 J 可以是 H 或可以选自表 1 的结构部分；L 可以是 O，S，NH，NG，N^+H_2，或 N^+HG；X 可以是 H，CH_3，CH_2F，CHF_2，CF_3，CH_2Cl，$CHCl_2$，CCl_3，CH_2Br，$CHBr_2$，CBr_3，CH_2I，CHI_2，CI_3，CH_2OJ″′，G，CH_2OG，CH_2OGOG′，GOG′，GOG′ OG″，CH_2SG，CH_2NH_2，CH_2NHG，或 CH_2NG_2；

[0102] R^3可以是 H，支链、直链、取代或未取代的 C_1-C_{10}烷基，

[0103] 或

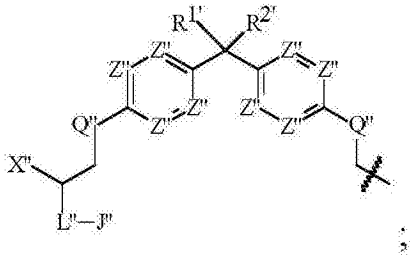


；

[0104] J′ 可以是 H 或选自表 1 的结构部分；L′ 可以是 O，S，NH，NG，N^+H_2，或 N^+HG；每个 Z′ 可以独立地是 N，CH，CF，CCl，CBr，CI，COH，CG，COG，CNH_2，CNHG，CNG_2，$COSO_3H$，$COPO_3H_2$；CSG，CSOG，或 CSO_2G；Q′ 可以是 G，O，CH_2，CHG，CG_2，S，NH 或 NG；X′ 可以是 H，CH_3，CH_2F，CHF_2，CF_3，CH_2Cl，$CHCl_2$，CCl_3，CH_2Br，$CHBr_2$，CBr_3，CH_2I，CHI_2，CI_3，CH_2OJ″′，G，CH_2OG，CH_2OGOG′，GOG′，

GOG′ OG″ , CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2NG_2, 或

[0105]



[0106] $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 可以每个独立地是 H, 或支链、直链、取代或未取代的 C_1-C_{10}烷基,或一起形成取代或未取代的饱和芳环或非芳环 C_3-C_{10}烷基;每个 J″ 和 J″ ′ 可以独立地是 H 或选自表 1 的结构部分;L″ 可以是 O, S, NH, NG, N^+H_2, 或 N^+HG;每个 Z″ 可以独立地是 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$;CSG, CSOG, 或 CSO_2G;Q″ 可以是 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 或 NG;且 X″ 可以是 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, CH_2OJ'' ′ , G, CH_2OG, CH_2OGOG' , GOG′ , GOG′ OG″ , CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 或 CH_2NG_2;其中任选的取代基(如果存在)可以选自以下组成的组:氧代(即=O), OJ″ ′ , COOH, R, OH, 或, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, CN, SH, SR, SO_3H, SO_3R, SO_2R, OSO_3R, 和 NO_2,其中 R 可以是未取代的 C_1-C_{10}烷基。

[0107] 附图简述

[0108] 图 1 显示提取物 PNG 01-185 阻断毛喉素 (FSK, 50 μM) 和 R1881(1nM) 诱导的 PSA-萤光素酶 (PSA-luc) 活性。

[0109] 图 2 是流程图,显示将 PNG 01-185 化合物分级以鉴定 PNG01-185-17-9。

[0110] 图 3 显示 PNG 01-185-17 级分对 ARR3-萤光素酶 (ARR3-luc) 活性的影响。级分 17-3 和 17-8 导致 ARR3-luc 活性的 50%抑制。

[0111] 图 4 显示 PNG01-185-17-8 级分抑制 AR-NTDGal4-luc 活性。

[0112] 图 5 PNG01-185-17-8 的结构衍生物,PNG01-185-17-9-2(185-9-2) 阻断 FSK(50 μM)(左)和白介素 -6(IL-6, 50ng/ml)(右)诱导的 AR NTD 的反式激活,而抗雄激素药比卡鲁胺 (BIC 10 μM) 不具有效果。

[0113] 图 6 185-9-2(5 μg/ml) 抑制 AR 响应于配体的转录活性,如使用 PSA(6.1kb)-萤光素酶受体基因构建体所测量的,所述构建体含有许多充分表征的和功能性的雄激素应答元件 (AREs)。比卡鲁胺 (BIC, 10 μM) 作为阳性对照被包括在内。185-9-2 不抑制在 LNCaP 细胞中孕酮应答元件 (PRE)-萤光素酶报道分子或糖皮质激素应答元件 (GRE)-萤光素酶报道分子的活性,所述 LNCaP 细胞转染有孕酮报道基因 (PR) 和糖皮质激素报道基因 (GR) 的表达载体和它们相关报道基因构建体 (PRE-luc 或 GRE-luc),并且暴露于它们各自的类固醇 (10nM, 黑条)。白条表示无类固醇(乙醇对照)。

[0114] 图 7 PNG01-185-17-9-2(185-9-2, 5 μg/ml) 抑制由 R1881(1nM) 诱导的内源性 PSA 基因表达 (PSA mRNA),如通过 QRT-PCR 所测量。将 PSA mRNA 的水平对 GADPH mRNA 水平正规化。MNE 是平均正规化表示。

[0115] 图 8 A. ChIP 分析测量在 LNCaP 细胞中募集到增强子区域中 PSA-ARE 上的 AR,所述 LNCaP 细胞在 185-9-2(B2, 10 μg/ml) 存在或不存在下用 DHT 处理 0、3 小时、16 小时。B. 在

来自用 185-9-2(B2) 处理 3 或 16 小时的细胞的全细胞提取物中 AR 蛋白水平没有降低。使用针对雄激素受体的抗体对 AR 水平进行蛋白质印迹分析。β-肌动蛋白的水平被包括作为加样对照。

[0116] 图 9 在来自 LNCaP 细胞的全细胞裂解物中的 AR 在体外在存在或不存在 DHT 的情况下与 185-9-2(B2) 保持 48 小时。结果来自 3 次分开的实验。

[0117] 图 10 A. 在 LNCaP 细胞中在细胞溶胶或核中 AR 蛋白水平的蛋白质印迹分析，所述 LNCaP 细胞在用 10nM DHT 处理 15,30,60, 或 120 分钟之前用 185-9-2(B2) 或 DMSO(对照) 预处理 1 小时。B. 在加入 10nM DHT 之前用 185-9-2(B2) 或 DMSO(对照) 预处理 1 小时并温育另外 2 小时的 AR-GFP 转染的 LNCaP 细胞的荧光显微镜检术。

[0118] 图 11 N/C 相互作用。CV1 细胞用 VP16-ARTAD,Gal4-ARLBD, 和 Gal4- 萤光素酶报道分子转染，并用 R1881 加上或减去 185-9-2(10μg/ml) 或比卡鲁胺 (BIC,10μM) 处理 24 小时。

[0119] 图 12 PNG01-185-17-9-2(185-9-2) 阻断 LNCaP 细胞的雄激素依赖性增殖。在加入 R1881(0.1nM) 之前用比卡鲁胺 (BIC,10μM) 或 185-9-2(5μg/ml) 处理 LNCaP 细胞 1 小时。在用雄激素处理 4 天后，收获细胞，并测量 BrdU 掺入。在 185-9-2+R1881 处理和仅 R1881- 处理之间 p = 0.0001。

[0120] 图 13 PNG01-185-17-9-2(185-9-2) 不阻断 PC3 细胞的增殖 ($p<0.05$, t- 检验)。在收获和测量 BrdU 掺入之前，用载体 (DMSO) 或 185-9-2(5μg/ml) 处理细胞 3 天。条形代表平均值 ±SEM(n = 3 次分开的实验，每个实验 5 个平行测定)。

[0121] 图 14 A. 在去势动物中在第一次肿瘤内 (I.T.) 注射 DMSO(载体) 或 185-9-2 后，来自第 25 天的代表性的收获的 LNCaP 异种移植物的照片。黑条代表 10mm。B. 显示 LNCaP 异种移植物体积在实验期间的时程。185-9-2 减小肿瘤尺寸 (n = 10)，而 DMSO- 处理的肿瘤继续生长 (n = 9)。将在第一次注射时的肿瘤体积设定为 100%。实线代表 DMSO- 处理的动物，并且虚线代表 185-9-2- 处理的动物。C. 185-9-2 没有降低体重。在接受载体或小分子的携带 LNCaP 异种移植物的小鼠中，在第 0 天和在第 25 天实验结束时测量体重。

[0122] 图 15 A. 比较静脉内 (I.V.) 注射 185-9-2(B2)vs 肿瘤内 (I.T.) 注射 185-9-2 和 BADGE.2HCl(B3, 每 5 天 I.T. 注射 20mg/kg 体重 , 每组 n = 3) 在实验持续期间对 LNCaP 异种移植物体积的时程。185-9-2(B2) 和 BADGE.2HCl(B3) 减小肿瘤尺寸，而 DMSO- 处理的肿瘤继续生长。将在第一次注射时的肿瘤体积设定为 100%。B. 在最后一次注射后 2 天在去势动物中，来自静脉内注射对照 (DMSO 载体) 或 185-9-2(每隔一天，50mg/kg 体重) 的动物的代表性的收获的 LNCaP 异种移植物的照片。黑条代表 10mm。用 TUNEL 将所示肿瘤切片染色作为凋亡指示，或将 Ki67 作为增殖标记。C. 静脉内注射 (I.V.)185-9-2 没有减轻体重。

[0123] 图 16 从动物收获的主要器官的组织学，所述动物每隔一天 I.V. 注射 185-9-2(50mg/kg 体重)，共 5 次注射 (参见图 15)。在最后 1 次 I.V. 注射后 2 天收获异种移植物，并用 H&E 染色。DMSO 是载体对照并且也通过 I.V. 施用。

[0124] 图 17 在体内，185-9-2 不降低 AR 蛋白水平。A. 从动物中收获异种移植物，所述动物 I.V. 注射 185-9-2 或 DMSO(参见图 15) 并且使用针对 NTD 的单克隆抗体将切片对 AR 进行染色。B. 在全细胞裂解物中 AR 蛋白水平的蛋白质印迹分析，所述全细胞裂解物制备自从用 185-9-2I.T. 注射的动物在第 25 天收获的异种移植物 (参见图 14)。泳道 1 和 2 是来自

用 DMSO 处理的 2 只不同动物的异种移植物（对照 1 和 2）。泳道 3 和 4 是来自用 185-9-2 处理的 2 只不同动物的异种移植物 (B2-1 和 B2-2)。还对细胞角蛋白 18（一种上皮细胞标记）进行了点染色。

[0125] 图 18 图解了 185-9-2 降低在 LNCaP 异种移植物中血管内皮生长因子 (VEGF) 蛋白的水平，所述 LNCaP 异种移植物在第 25 天从去势宿主收集。VEGF 是一种重要的参与血管生成的生长因子。左栏显示用载体对照处理的异种移植物的染色。

[0126] 图 19 A. 代表性的 PC3 异种移植物的照片，所述 PC3 异种移植物在非去势动物中第一次肿瘤内 (I.T.) 注射 DMSO（载体）或 185-9-2(20mg/kg 体重）后第 25 天收获。黑条代表 10mm。B. PNG01-185-017-9-2 对于 PC3 肿瘤生长具有小的影响，但是不降低肿瘤负荷。时程显示在实验期间 PC3 异种移植物的体积。将在第一次注射时的肿瘤体积设定为 100％。实线代表 DMSO- 处理的动物，并且虚线代表 185-9-2- 处理的动物。C. 185-9-2 没有降低体重。在接受载体或小分子的携带 PC3 异种移植物的小鼠中，在第 0 天和在第 25 天实验结束时测量体重。

[0127] 图 20 在 LNCaP 细胞中测试 BADGE.HCL.H2O(A) 的甘氨酸醚，所述 LNCaP 细胞用 Gal4DBD-$AR_{1\ 558}$嵌合蛋白的表达载体转染，所述表达载体含有 Gal4- 结合位点作为顺式作用元件 (p5xGal4UAS-TATA- 萤光素酶）(B)。185-9-2 的甘氨酸醚，Gly-B2-HCl(25μM)，阻断 IL-6(50ng/ml) 诱导的 AR NTD 的反式激活。

[0128] 发明详述

[0129] 如本文所用，措词“C_x-C_y烷基”如本领域技术人员通常理解使用，并且经常是指具有包含 x 至 y 数目（包括在该范围内的所有单个的整数，包括整数 x 和 y）的碳原子的碳骨架或碳主链的化学实体。例如，“C_1-C_{10}烷基”是在其碳骨架或主链中具有 1,2,3,4,5,6,7,8,9 或 10 个碳原子的化学实体。

[0130] 如本文所用，术语“环状 C_x-C_y烷基”如本领域技术人员通常理解使用，并且经常是指以下化合物或化学实体，其中化学实体的至少一部分碳骨架或主链以这样一种方式键合，以致于形成键合在一起的原子的‘环 (loop)’、环 (circle) 或环 (ring)。这些原子不一定全都直接彼此键合，而是可以直接键合至在‘环’中的少至两个其它原子。环状烷基的非限制性实例包括苯，甲苯，环戊烷，双酚和 1- 氯 -3- 乙基环己烷。

[0131] 如本文所用，术语“支链的”如本领域技术人员通常理解使用，并且经常是指以下化学实体，该化学实体包含分裂成多于一条连续链的骨架或主链。在多于一个方向上分裂的骨架或主链的部分可以是线性的、环状的或其任何组合。支链烷基的非限制性实例是叔丁基和异丙基。

[0132] 如本文所用，术语“直链”如本领域技术人员通常理解使用，并且经常是指以下化学实体，该化学实体包含不分裂成多于一条连续链的骨架或主链。直链烷基的非限制性实例有甲基，乙基，正丙基，和正丁基。

[0133] 如本文所用，术语“取代的”如本领域技术人员通常理解使用，并且经常是指以下化学实体，该化学实体的一个化学基团被不同的含有一个或多个杂原子的化学基团替代。除非另外指出，取代的烷基是其中一个或多个氢原子被一个或多个不是氢的原子所替代的烷基。例如，氯甲基是取代的烷基的非限制性实例，更具体地，是取代的甲基的实例。氨基乙基是另一个取代烷基的非限制性实例，更具体地，它是取代的乙基。

[0134] 如本文所用，术语“未取代的”如本领域技术人员通常理解使用，并且经常是指以下化学实体，该化学实体是氢原子和 / 或不含有杂原子。未取代的烷基的非限制性实例包括甲基，乙基，叔丁基和戊基。

[0135] 如本文所用，术语“饱和的”，当涉及化学实体时，如本领域技术人员通常理解使用，并且经常是指以下化学实体，该化学实体仅包含单键。饱和化学实体的非限制性实例包括乙烷，叔丁基，和 $N^{+}H_3$。

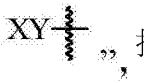
[0136] 如本文所用，C_1-C_{10}烷基可以非限制性地包括例如饱和 C_1-C_{10}烷基，C_2-C_{10}烯基和 C_2-C_{10}炔基。饱和 C_1-C_{10}烷基的非限制性实例可以包括甲基，乙基，正丙基，异丙基，仲丙基，正丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基，正戊基，异戊基，仲戊基，叔戊基，正己基，异己基，1,2- 二甲基丙基，2- 乙基丙基，1- 甲基 -2- 乙基丙基，1- 乙基 -2- 甲基丙基，1,1,2- 三甲基丙基，1,1,2- 三乙基丙基，1,1- 二甲基丁基，2,2- 二甲基丁基，2- 乙基丁基，1,3- 二甲基丁基，2- 甲基戊基，3- 甲基戊基，仲 - 己基，叔 - 己基，正 - 庚基，异 - 庚基，仲 - 庚基，叔 - 庚基，正 - 辛基，异 - 辛基，仲 - 辛基，叔 - 辛基，正 - 壬基，异 - 壬基，仲 - 壬基，叔 - 壬基，正 - 癸基，异 - 癸基，仲 - 癸基和叔 - 癸基。C_2-C_{10}烯基的非限制性实例可以包括乙烯基，烯丙基，异丙烯基，1- 丙烯 -2- 基，1- 丁烯 -1- 基，1- 丁烯 -2- 基，1- 丁烯 -3- 基，2- 丁烯 -1- 基，2- 丁烯 -2- 基，辛烯基和癸烯基。C_2-C_{10}炔基的非限制性实例可以包括乙炔基，丙炔基，丁炔基，戊炔基，己炔基，庚炔基，辛炔基，壬炔基和癸炔基。饱和 C_1-C_{10}烷基，C_2-C_{10}烯基或 C_2-C_{10}炔基可以非限制性地是例如被一个或多个独立地为氮、硫或氧的杂原子中断。

[0137] 如本文所用，环状 C_3-C_{10}烷基可以非限制性地包括例如饱和 C_3-C_{10}环烷基，C_3-C_{10}环烯基，C_3-C_{10}环炔基，$C_{6\ 10}$芳基，$C_{6\ 9}$芳基 -$C_{1\ 4}$烷基，$C_{6\ 8}$芳基 -$C_{2\ 4}$烯基，$C_{6\ 8}$芳基 -$C_{2\ 4}$炔基，含有一个或多个独立地为氮、硫或氧的杂原子的 4- 至 10- 元非芳族杂环基团，和含有一个或多个独立地为氮、硫或氧的杂原子的 5- 至 10- 元杂环基团。饱和 C_3-C_{10}环烷基的非限制性实例可以包括环丙烷基，环丁烷基，环戊烷基，环己烷基，环庚烷基，环辛烷基，环壬烷基和环癸烷基。C_3-C_{10}环烯基的非限制性实例可以包括环丙烯基，环丁烯基，环戊烯基，环己烯基，环庚烯基，环辛烯基，环壬烯基和环癸烯基。C_6-C_{10}芳基的非限制性实例可以包括苯基 (Ph)，并环戊二烯基，茚基，萘基，和甘菊环基。$C_{6\ 9}$芳基 -$C_{1\ 4}$烷基可以非限制性地是例如以上任何地方定义的 $C_{1\ 4}$烷基，其具有以上任何地方定义的 $C_{6\ 9}$芳基作为取代基。$C_{6\ 8}$芳基 -$C_{2\ 4}$烯基可以非限制性地是例如以上任何地方定义的 $C_{2\ 4}$烯基，其具有以上任何地方定义的 $C_{6\ 8}$芳基作为取代基。$C_{6\ 8}$芳基 -$C_{2\ 4}$炔基可以非限制性地是例如以上任何地方定义的 $C_{2\ 4}$炔基，其具有以上任何地方定义的 $C_{6\ 8}$芳基作为取代基。含有一个或多个独立地为氮、硫或氧的杂原子的 4-10 元非芳族杂环基团的非限制性实例可以包括 :吡咯烷基，吡咯啉基，哌啶基，哌嗪基，咪唑啉基，吡唑烷基，咪唑烷基，吗啉基，四氢吡喃基，氮杂环丁烷基，氧杂环丁烷基，氧硫杂环戊基 (oxathiolanyl)，苯邻二甲酰亚胺和琥珀酰亚胺。含有一个或多个独立地为氮、硫或氧的杂原子的 5-10 元芳族杂环基团的非限制性实例可以包括 :吡咯基，吡啶基，哒嗪基，嘧啶基，吡嗪基，咪唑基，噻唑基和噁唑基。

[0138] 每个 C_1-C_{10}烷基和环状 C_3-C_{10}烷基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自以下组成的组 :氧代 (=O)，OJ″ ′ ，COOH，R，OH，或，F，Cl，Br，I，NH_2，NHR，NR_2，CN，SH，SR，SO_3H，SO_3R，SO_2R，OSO_3R，和 NO_2，其中 R 是未取代的 C_1-C_{10}烷基。此外，所

述一个或多个取代基可以独立地选自以下组成的组：氧代（＝O），OJ″′，COOH，OH，F，Cl，Br，I，NH_2，SH，SO_3H，和 NO_2。此外，所述一个或多个取代基可以独立地选自以下组成的组：氧代（＝O），OJ″′，COOH，OH，F，Cl，Br，和 I。此外，所述一个或多个取代基可以独立地选自以下组成的组：氧代（＝O），OH，F，Cl，Br，和 I。此外，所述一个或多个取代基可以独立地选自以下组成的组：氧代（＝O），和 OH。此外，R 可以是未取代的 C_1-C_5烷基。每个 C_1-C_{10}烷基和环状 C_3-C_{10}烷基可以非限制性地例如被 1，2，3，4，5，或 6 个取代基取代。

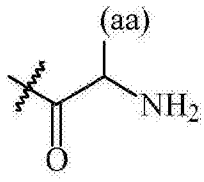
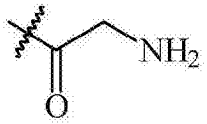
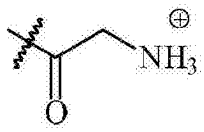
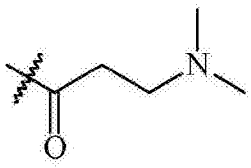
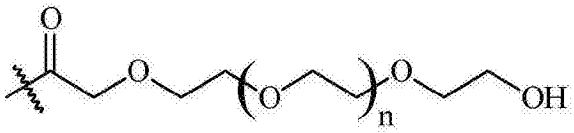
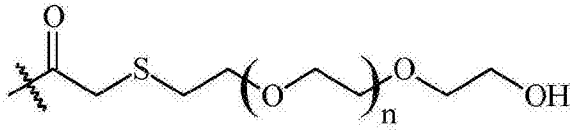
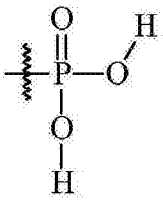
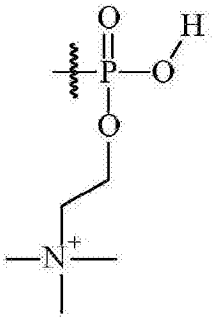
[0139] 如本文所用，符号“  ”（以下可以称为“连接键合点”）表示以下键，其为两个化学实体之间的连接点，这两个化学实体之一被描绘为与该连接键合点连接，而另一个不被描绘为与该连接键合点连接。

[0140] 例如，“  ”表示化学实体“XY”与另一个化学实体经由连接键合点连接。此外，与未描绘的化学实体连接的具体点可以通过推断指定。例如，化合物 CH_3-R^3，其中 R^3是 H 或“  ”，推断出当 R^3是“XY”时，连接键合点是与 R^3所描绘的与 CH_3键合的键。

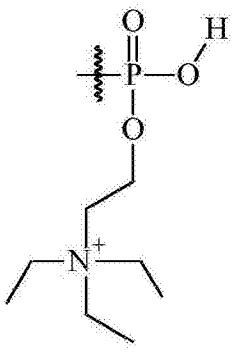
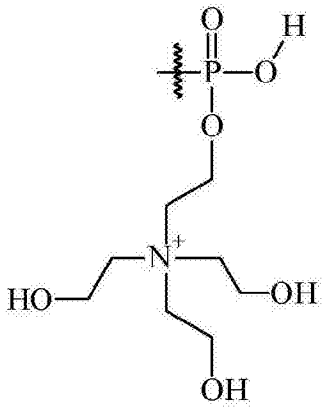
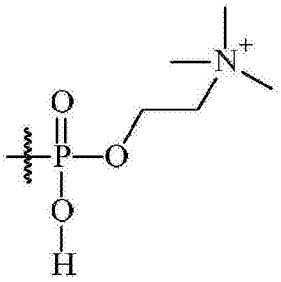
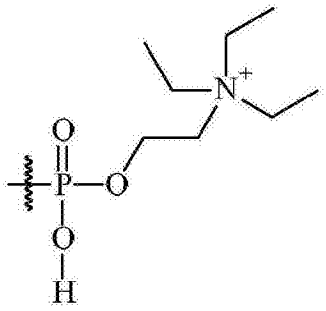
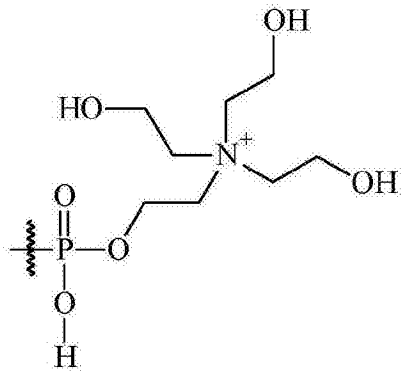
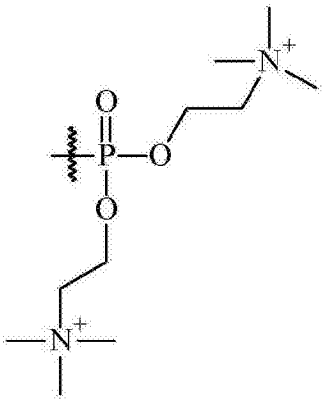
[0141] 如本文所用，术语“结构部分”是指在以下表 1 中阐述的结构部分。

[0142] 表 1

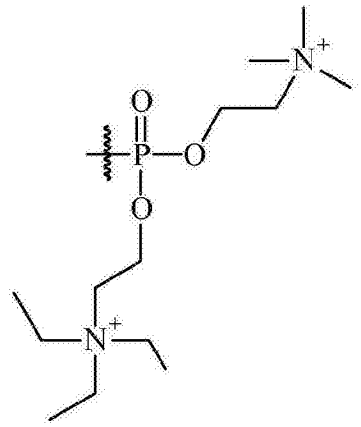
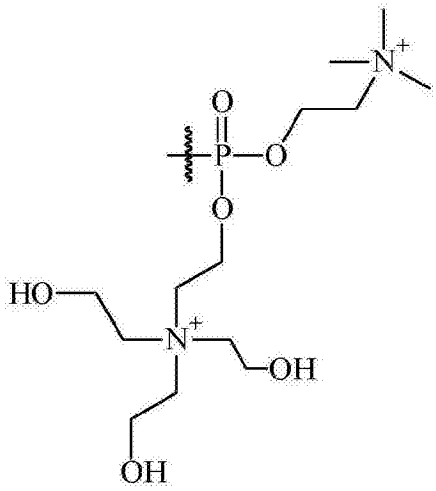
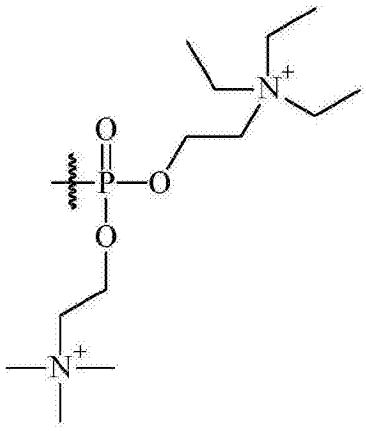
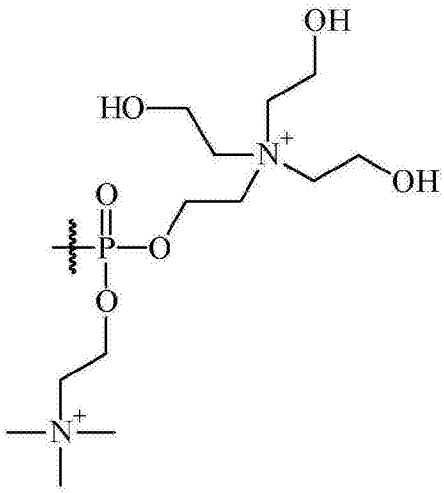
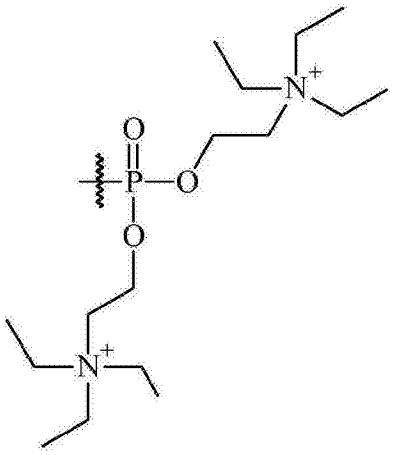
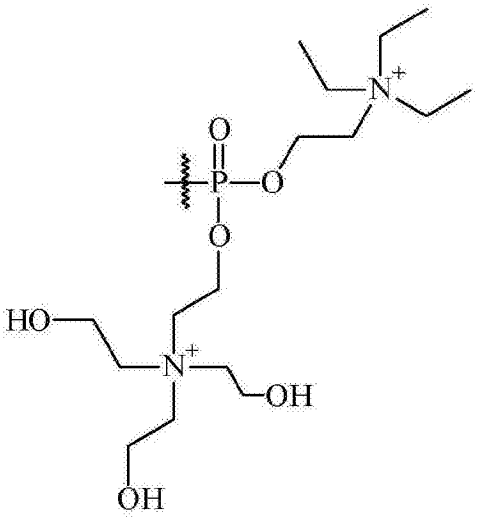
[0143]

结构部分	
基于氨基酸的结构部分	
 (aa) = 任何天然存在的氨基酸侧链	
	
基于聚乙二醇的结构部分	
 n = 1-200	 n = 1-200
基于磷酸酯的结构部分	
	

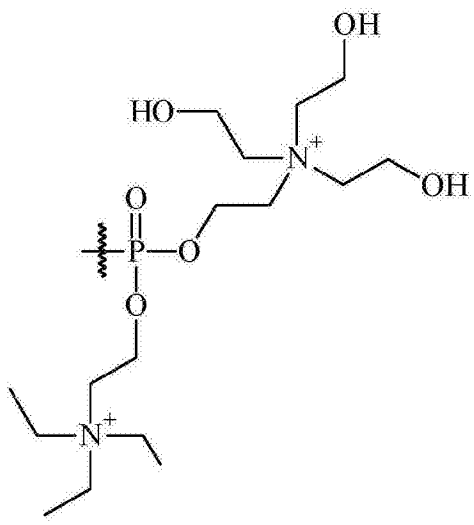
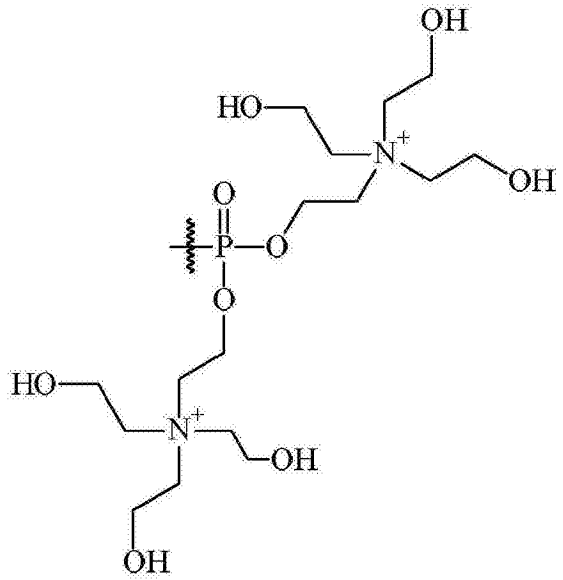
[0144]

结构部分	
	
	
	

[0145]

结构部分	
	
	
	

[0146]

结构部分	
	

[0147] 结构部分可以非限制性地例如再分为三组：1）基于氨基酸的结构部分；2）基于聚乙二醇的结构部分；和 3）基于磷酸酯的结构部分。在以上表 1 的结构部分中，最先的四个结构部分是基于氨基酸的结构部分，第五和第六个结构部分是基于聚乙二醇的结构部分，其余结构部分是基于磷酸酯的结构部分。

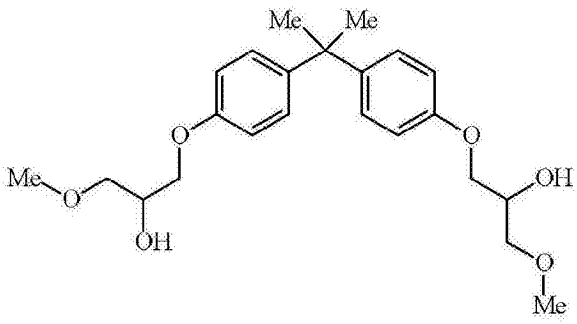
[0148] 天然存在的氨基酸的氨基酸侧链（在本文中经常使用“(aa)”表示）对于本领域技术人员而言是熟知的，并且可以在各种教科书中找到，所述教科书诸如 James Darnell 等的“Molecular Cell Biology（分子生物学）”，第 3 版，由科学美国人书籍 (Scientific American Books) 于 1995 年出版。通常天然存在的氨基酸由式 $(NH_2)C(COOH)(H)(R)$ 表示，其中括号中的化学基团各自与不在括号中的碳键合。R 代表该具体式中的侧链。

[0149] 本领域技术人员将理解，该结构部分与本文所述的化合物的共价连接点可以非限制性地例如在特定条件下裂解。特定条件可以非限制性地包括例如体内酶促或非酶促方法。该结构部分的裂解可以非限制性地例如自发发生，或者它可以是通过另一种试剂、或物理参数或环境参数（例如酶，光，酸，温度或 pH）的变化来催化，诱导的。该结构部分可以非限制性地例如是用于掩蔽官能团的保护基、用作一种或多种主动或被动转运机制的底物的基团，或用于赋予或增强化合物性质（例如溶解性，生物利用度或定位）的基团。

[0150] 在以上式 I 和式 II 的其它具体实施方案中，提供了在表 2 中的下列化合物：

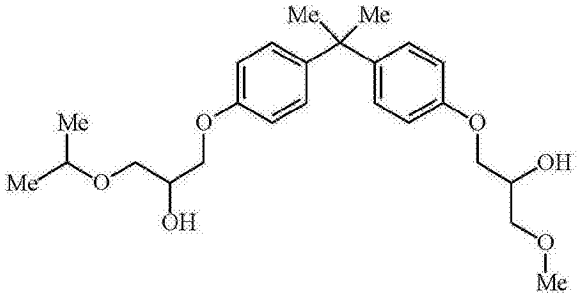
[0151] 表 2

[0152]



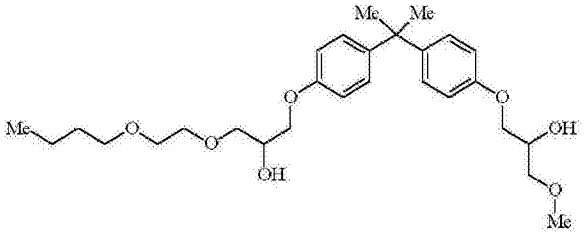
海绵提取物:

PNG01-185-017-2



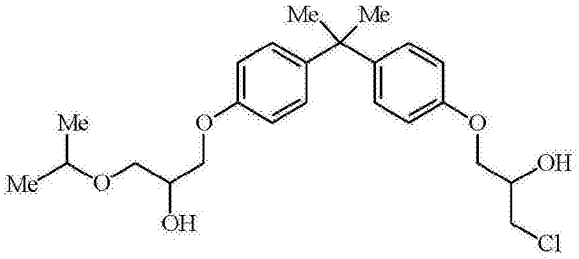
海绵提取物:

PNG01-185-017-5



海绵提取物:

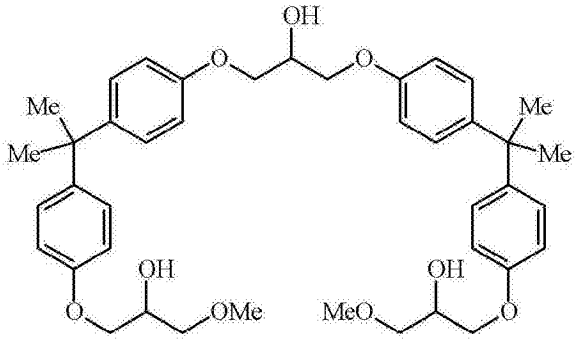
PNG01-185-017-6



海绵提取物:

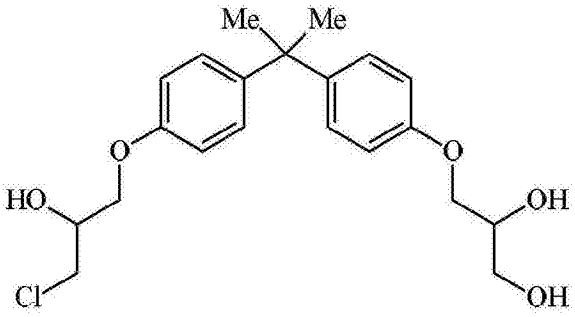
PNG01-185-017-7

[0153]



海绵提取物:

PNG01-185-017-8



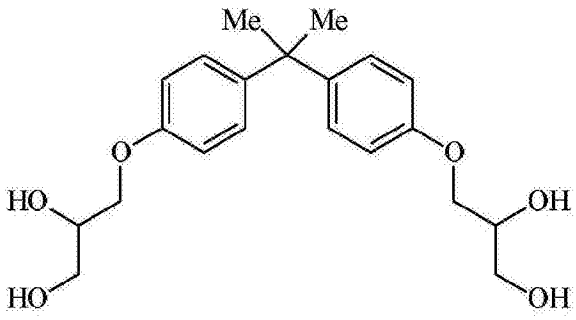
海绵提取物:

PNG01-185-017-9-2

PNG01-185-17-9-2

185-9-2

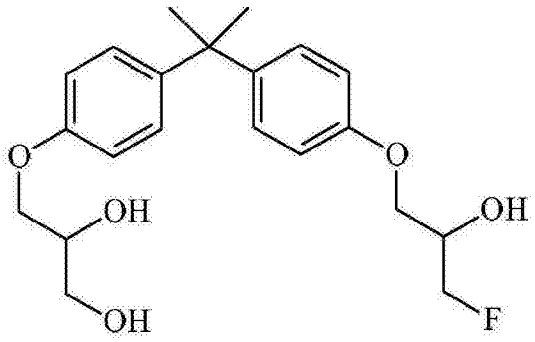
B2

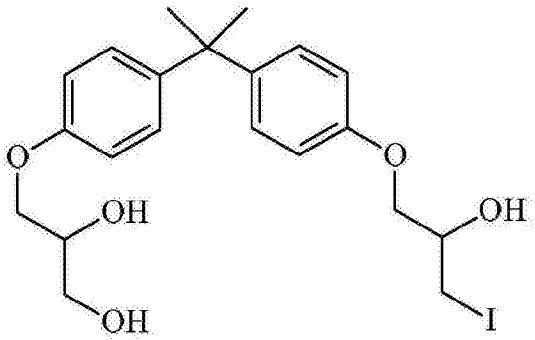


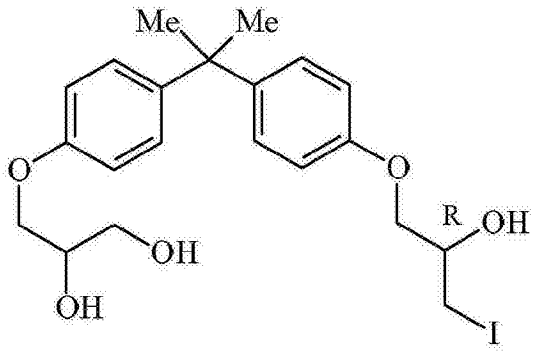
PNG01-185-017-9-1

PNG01-185-17-9-1

185-9-1



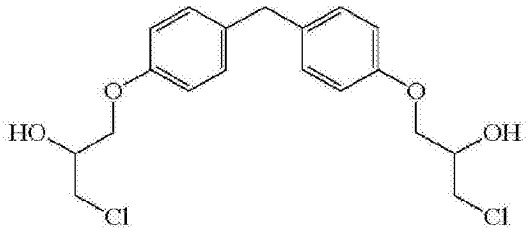
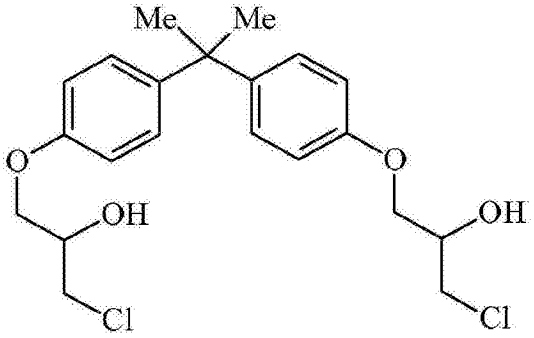
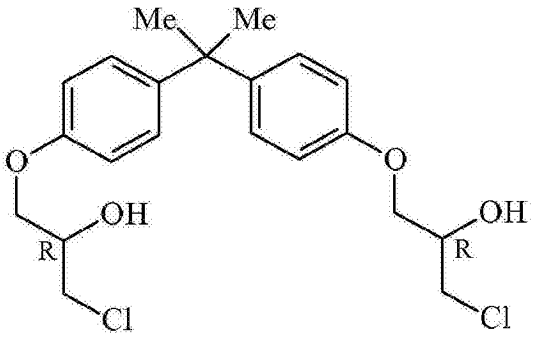
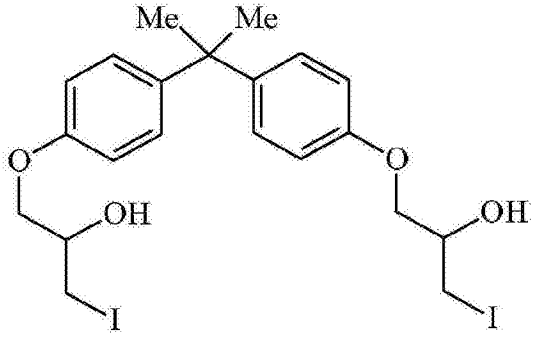
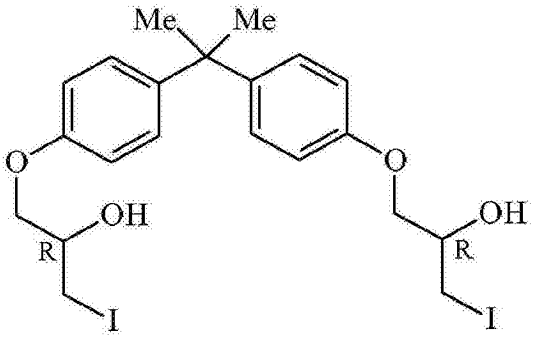
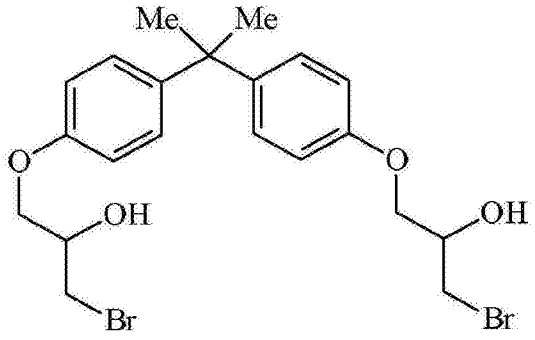




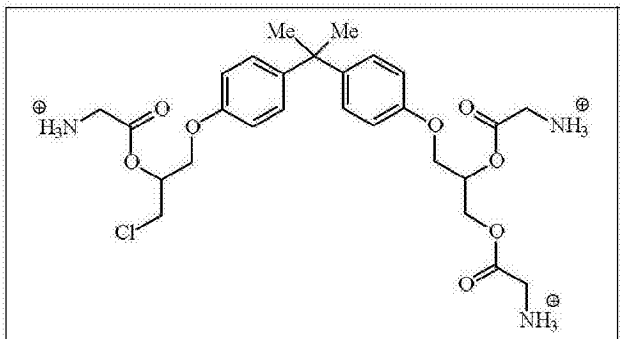
(R)-BADGE x HI x H_2O

(2-R) 异构体 BADGE x HI x H_2O

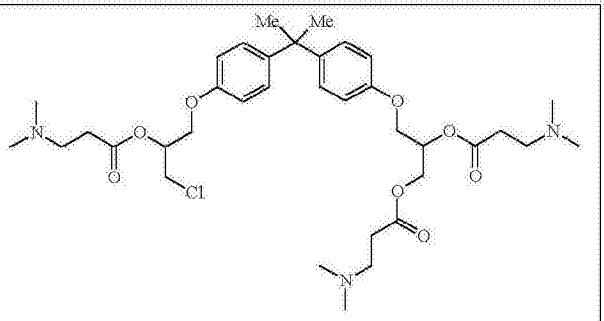
[0154]

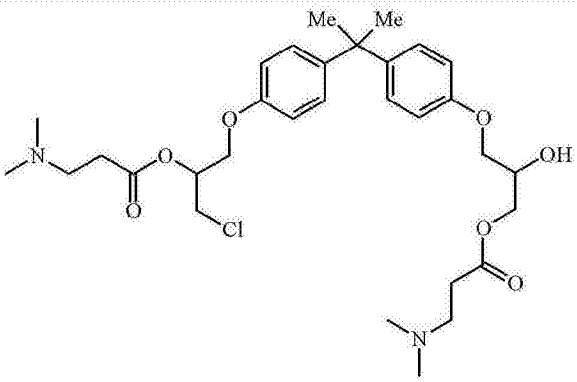
	 BADGE x 2HCl BADGE.2HCl B3
 (R)-BADGE x 2HCl (2-R) 异构体 BADGE x 2HCl	 BADGE x 2 HI
 (R)-BADGE x 2HI (2-R) 异构体 BADGE x 2HI	 BADGE x 2HBr

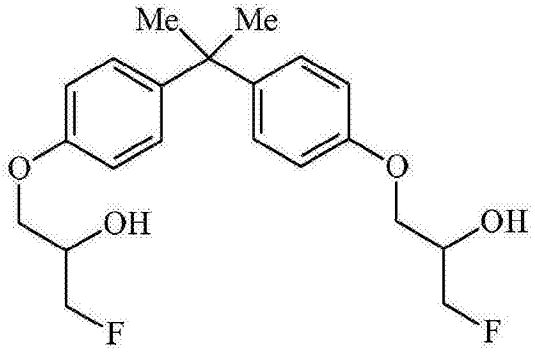
[0155]



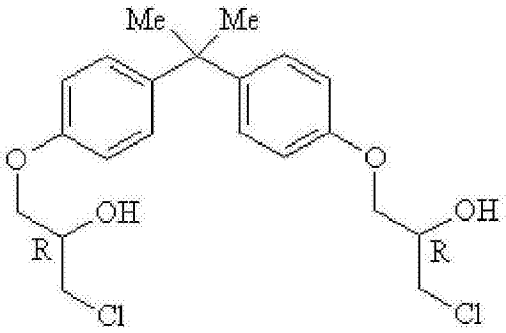
Tri-Gly-BADGE x HCL x H_2O

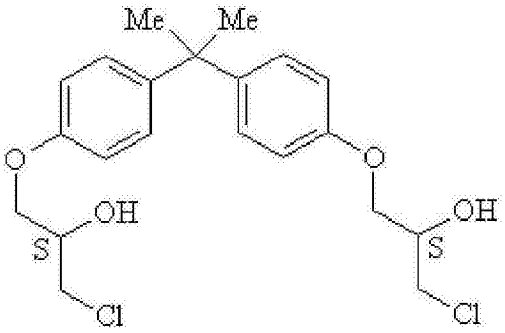


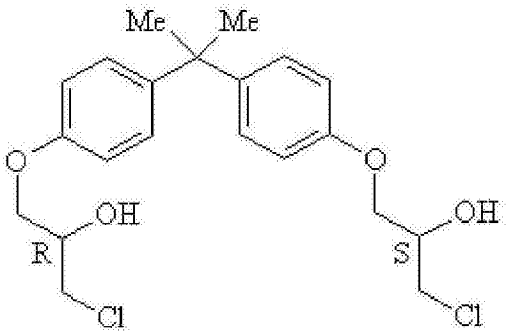


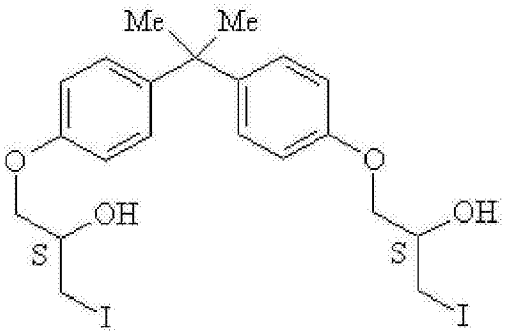


BADGE x 2HF

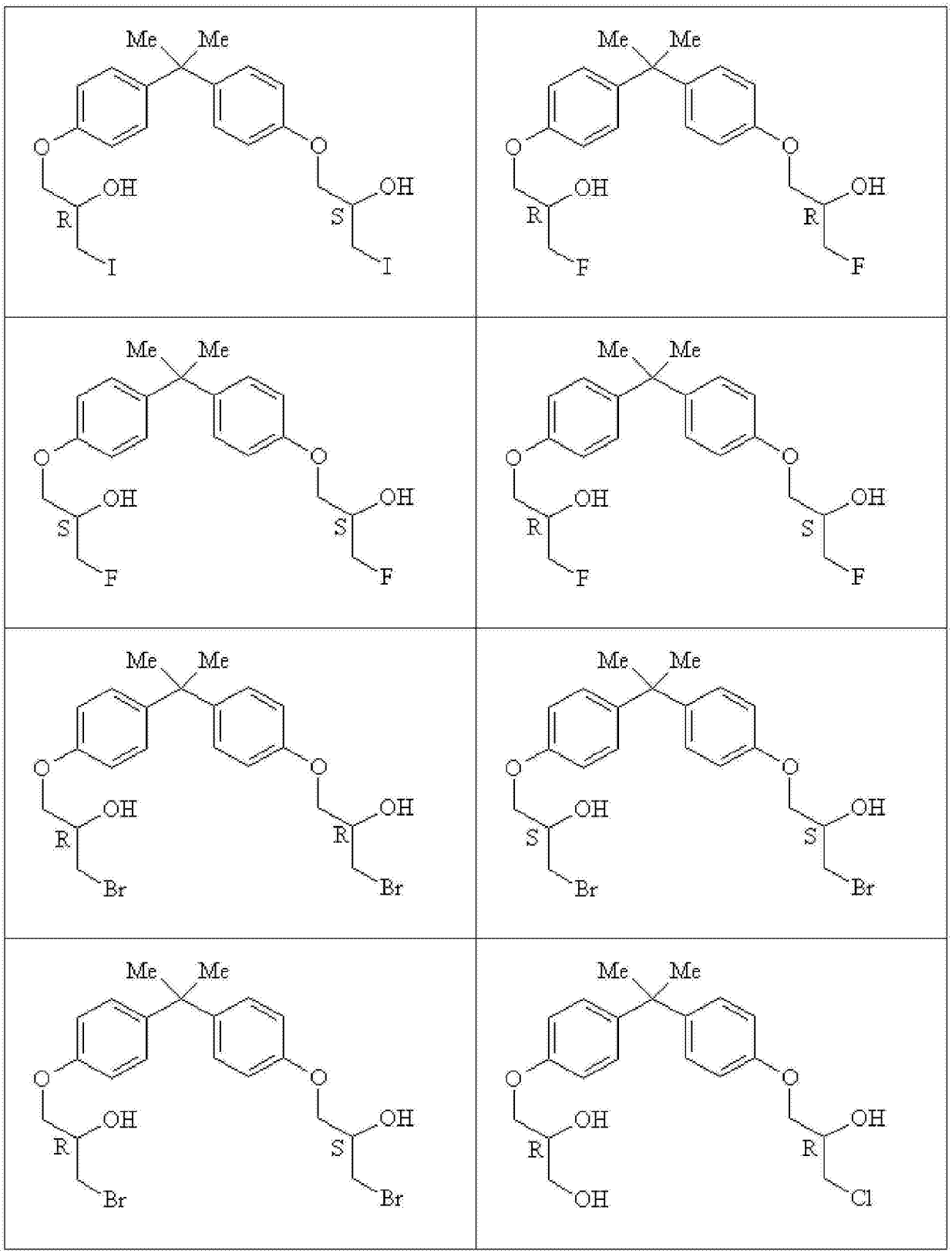




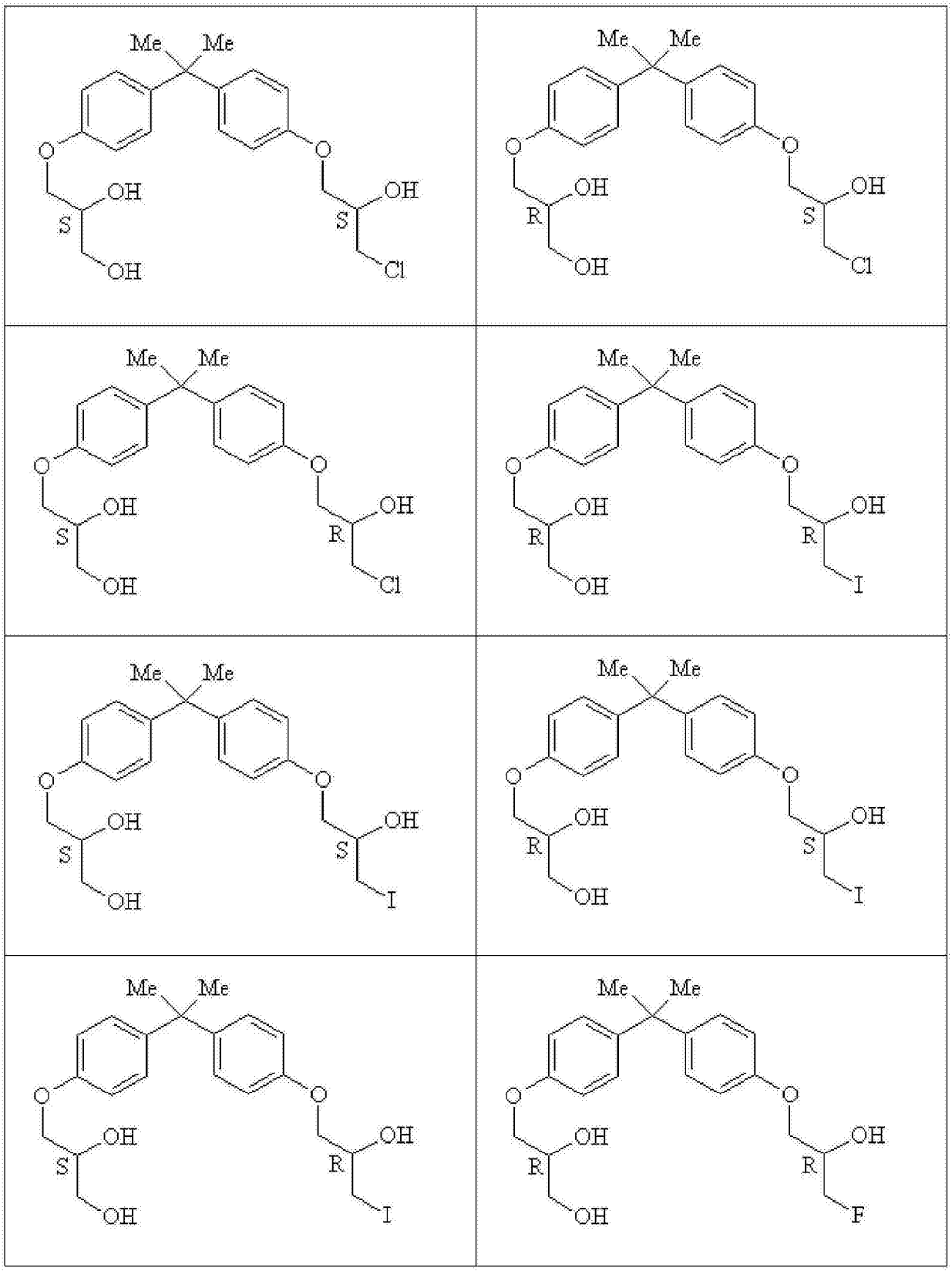




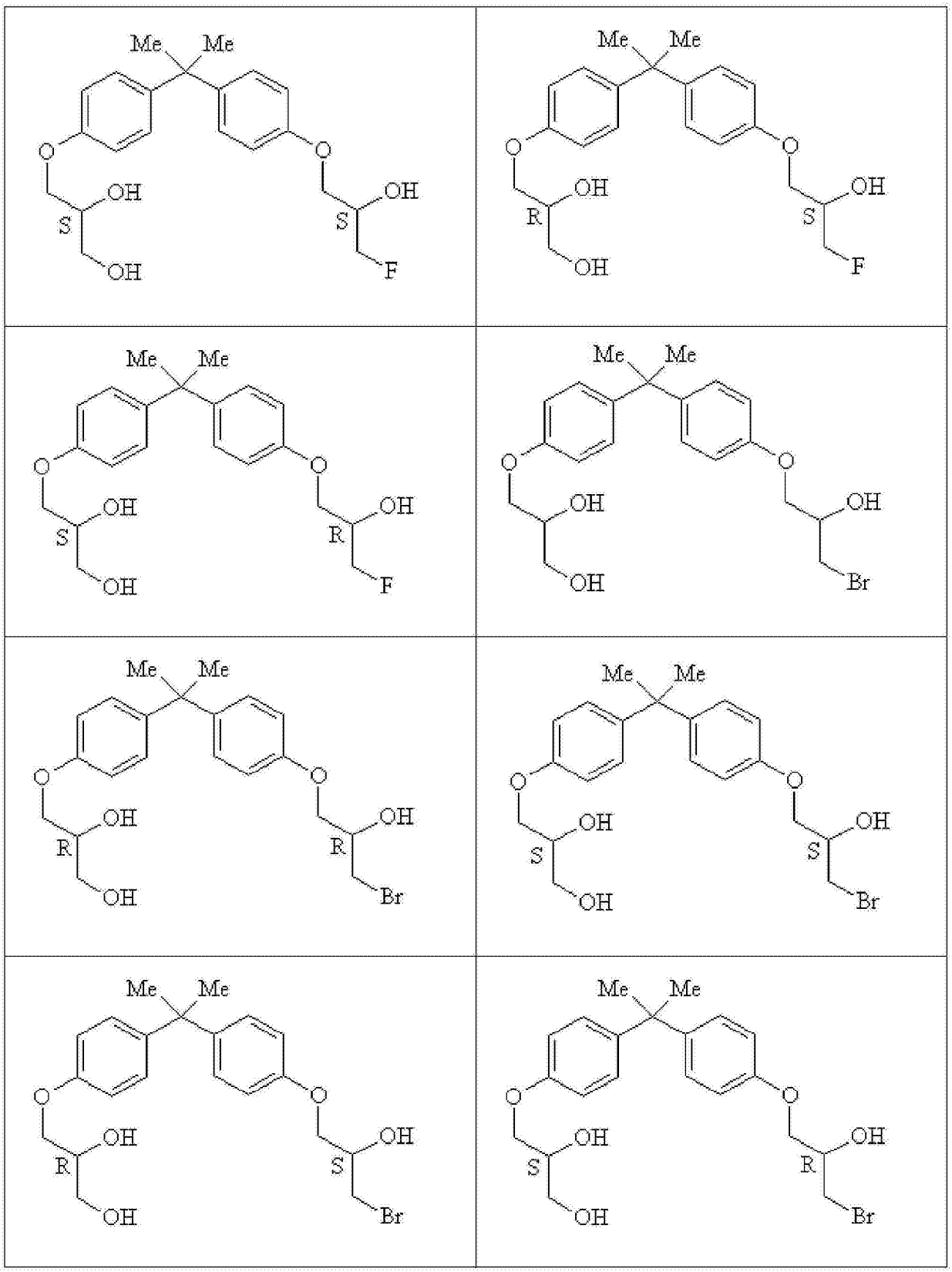
[0156]



[0157]



[0158]

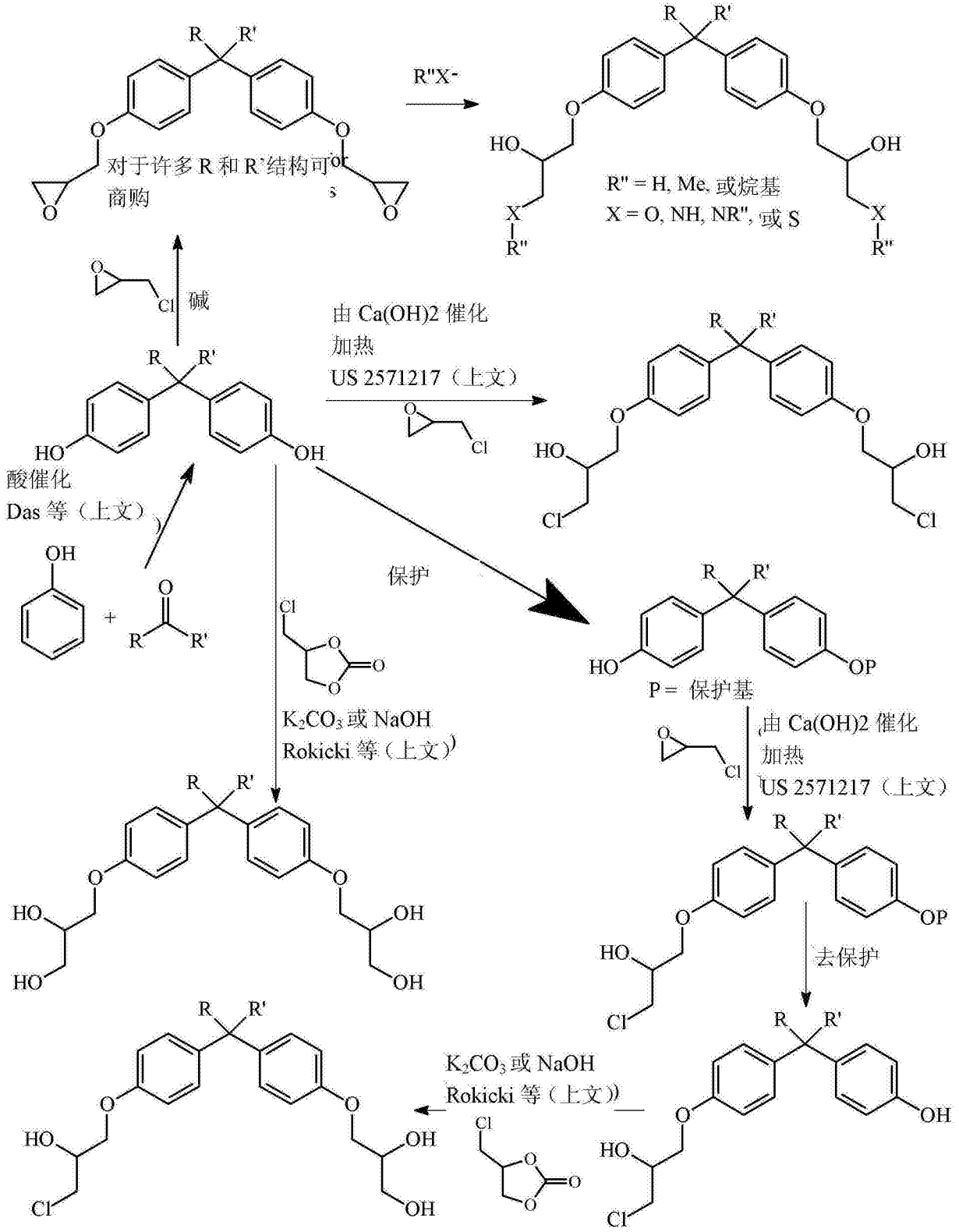


[0159] 参考已知化学合成原理，本领域技术人员也可以理解制备或合成本发明化合物的方法。例如，Auzou 等 1974European Journal of Medicinal Chemistry（欧洲药物化学杂志）9(5)，548-554 描述了适当的合成方法，其可以被考虑和适当地改动以制备式 I 或式 II 的化合物。可以有助于制备式 I 或式 II 的化合物的其它参考文献包括：

Debasish Das,Jyh-Fu Lee和Soofin Cheng“Sulfonic acid functionalized mesoporous MCM-41silica as a convenient catalyst for Bisphenol-A synthesis(磺酸官能化中孔性MCM-41硅胶作为双酚-A合成的方便催化剂)”Chemical Communications(化学通讯),(2001)2178-2179;US专利2571217Davis,或ris L.;Knight,Horace S.;Skinner,John R.(壳牌发展有限公司(Shell Development Co.))“Halohydrin ethers of phenols.(酚类的卤代醇醚)”(1951);和Rokicki,G.;Pawlicki,J.;Kuran,W.“Reactions of 4-chloromethyl-1,3-dioxolan-2-one with phenols as a new route to polyols and cyclic carbonates.(4-氯甲基-1,3-二氧戊环-2-酮与酚类的反应作为多元醇和环状碳酸酯的新路线)”Journal fuer Praktische Chemie(Leipzig)(1985)327,718-722。

[0160] 式I和式II化合物的化学制备在以下实施例中和通过以下非限制性例举性合成路线来描述。

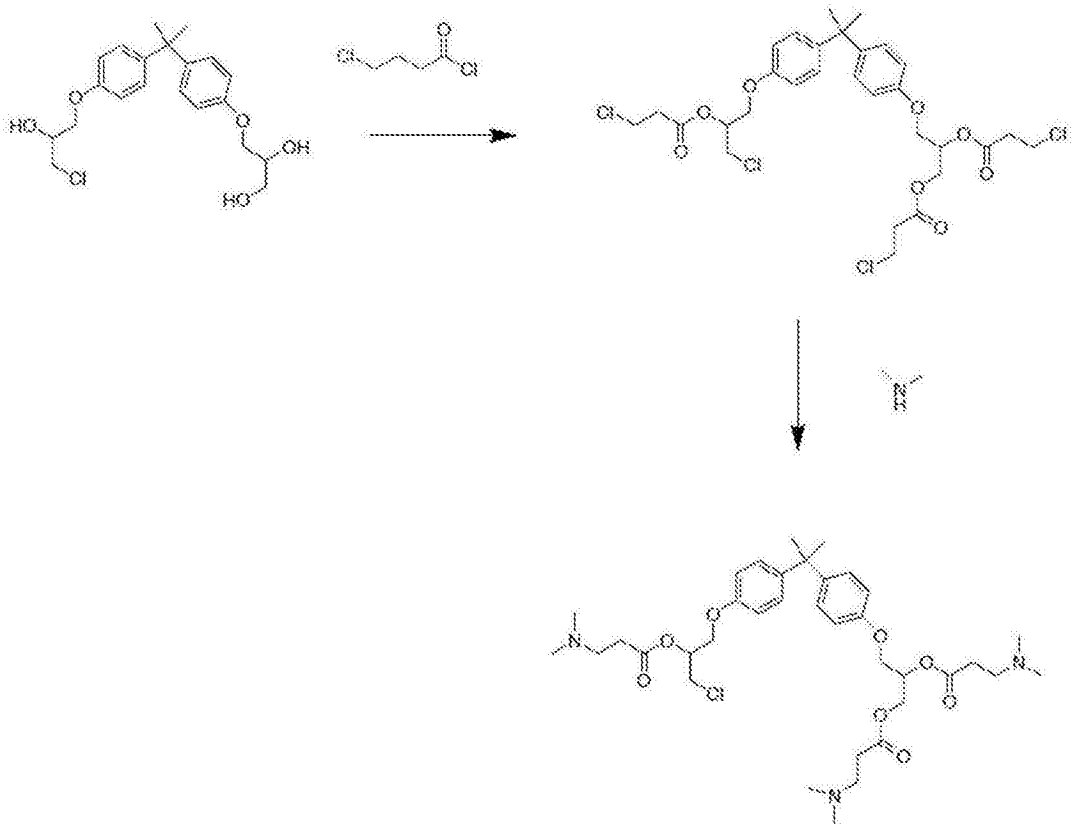
[0161]



[0162] 在以上反应路线中，R 和 R′ 可以非限制性地是例如独立地选自由 H, Me 或烷基组成的组。

[0163] 落入权利要求范围内的化合物可以通过下列例举性反应制备。

[0164]



[0165] 本领域技术人员将能够改动本文描述的合成方法，联合或不联合本文所述的分离技术来制备式 I 和式 II 的化合物。

[0166] 在一些实施方案中，以上式 I 或式 II 的化合物可以用于系统治疗至少一种选自以下组成的组的适应证：前列腺癌，乳腺癌，卵巢癌，子宫内膜癌，脱发，痤疮，多毛症，卵巢囊肿，多囊卵巢病，性早熟，和年龄相关的黄斑变性。在一些实施方案中，式 I 或式 II 的化合物可以用于制备用于系统治疗本文所述适应证的药物或组合物。在一些实施方案中，还提供了系统治疗任一本文所述适应证的方法。

[0167] 本文所述的化合物可以是游离形式或其盐的形式。在一些实施方案中，本文所述的化合物可以是药用盐形式，其在本领域中是已知的 (Berge 等，J. Pharm. Sci.（药物科学杂志）1977, 66, 1)。本文所用的药用盐包括例如具有母体化合物所需药理学活性的盐（保留母体化合物的生物效力和/或性质并且在生物学上和/或其它方面不是不合需要的盐）。具有一个或多个能够成盐的官能团的本文所述的化合物可以例如形成药用盐。含有一个或多个碱性官能团的化合物可能能够与例如药用有机或无机酸形成药用盐。药用盐可以非限制性地衍生于例如乙酸，己二酸，海藻酸，天门冬氨酸，抗坏血酸，苯甲酸，苯磺酸，丁酸，肉桂酸，柠檬酸，樟脑酸，樟脑磺酸，环戊烷丙酸，二乙基乙酸，二葡糖酸，十二烷磺酸，乙磺酸，甲酸，富马酸，葡庚糖酸，葡糖酸，甘油磷酸，乙醇酸，半磺酸，庚酸，己酸，氢氯酸，氢溴酸，氢碘酸，2- 羟基乙磺酸，异烟酸，乳酸，苹果酸，马来酸，丙二酸，扁桃酸，甲磺酸，2- 萘磺酸，萘二磺酸，对甲苯磺酸，烟酸，硝酸，草酸，双羟萘酸，胶质酸，3- 苯基丙酸，磷酸，苦味酸，庚二酸，特戊酸，丙酸，丙酮酸，水杨酸，琥珀酸，硫酸，氨基磺酸，酒石酸，硫氰酸或十一烷酸。含有一个或多个酸性官能团的化合物可能能够与例如药用碱形成药用盐，所述药用碱例如非限制性地是基于碱金属或碱土金属的无机碱，或诸如伯胺化合物、仲胺化合物、叔胺化合

物、季胺化合物、取代胺、天然存在的取代胺、环状胺或碱性离子交换树脂的有机碱。药用盐可以非限制性地衍生于例如以下的氢氧化物、碳酸盐、或碳酸氢盐：药用金属阳离子如铵、钠、钾、锂、钙、镁、铁、锌、铜、锰或铝、氨、苄星、葡甲胺、甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、二乙胺、三乙胺、异丙胺、三丙胺、三丁胺、乙醇胺、二乙醇胺、2- 二甲基胺乙醇、2- 二乙基胺乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、海巴明、胆碱、甜菜碱、乙二胺、氨基葡萄糖、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、普鲁卡因、N- 乙基哌啶、可可碱、四甲基铵化合物、四乙基铵化合物、N,N- 二甲基苯胺、N- 甲基哌啶、吗啉、N- 甲基吗啉、N- 乙基吗啉、二环己基胺、二苄基胺、N,N- 二苄基苯乙胺、1- 二苯羟甲胺 (ephenamine)、N,N'- 二苄基乙二胺或聚胺树脂。在一些实施方案中，本文所述的化合物可以含有酸性基团和碱性基团两者，并且可以是内盐或两性离子形式，例如且非限制性地，甜菜碱。本文所述的盐可以通过本领域技术人员已知的常规方法制备，例如且非限制性地，通过将游离形式与有机酸或无机酸或碱反应，或通过从其它盐进行阴离子交换或阳离子交换。本领域技术人员将理解，盐的制备可以在分离和纯化化合物过程中原位进行，或者盐的制备可以通过单独使分离和纯化的化合物反应来进行。

[0168] 在一些实施方案中，本文所述的化合物及其所有不同形式（例如，游离形式，盐，多晶型物，异构形式）可以是溶剂加合物形式，例如溶剂合物形式。溶剂合物含有化学计算或非化学计算量的溶剂，该溶剂与化合物或其盐物理缔合。该溶剂可以非限制性地例如是药用溶剂。例如，当溶剂是水时形成水合物，或当溶剂是醇时形成醇化物。

[0169] 在一些实施方案中，本文所述的化合物及其所有不同形式（例如，游离形式，盐，溶剂合物，异构形式）可以包括结晶和无定形形式，例如多晶型物，假多晶型物，构象假多晶型物，无定形形式，或它们的组合。多晶型物包括相同元素组成的化合物的不同晶体堆积排列。多晶型物通常具有不同的 X- 射线衍射图案、红外光谱图、熔点、密度、硬度、晶形、光学和电学性质、稳定性和 / 或溶解性。本领域技术人员将理解，包括再结晶溶剂、结晶速率和贮存温度的各种因素可以导致单一晶型占优势。

[0170] 在一些实施方案中，本文所述的化合物及其所有不同形式（例如，游离形式，盐，溶剂合物，多晶型物）包括异构体如几何异构体、基于不对称碳的光学异构体、立体异构体、互变异构体、单个的对映体、单个的非对映体、外消旋物、非对映体混合物、和它们的组合，并且不限于为了便利目的而图示的结构式的描述。

[0171] 在一些实施方案中，根据本发明的药物组合物可以包括该化合物的盐，优选在药学上或在生理学上可接受的盐。药物制剂将典型地包含一种或多种载体，赋形剂或稀释剂，其适于制剂的给药模式，例如通过注射、吸入、局部给药、灌洗或适于所选择治疗的其它模式。适当的载体、赋形剂或稀释剂是本领域已知的以这些给药模式使用的那些。

[0172] 适当的药物组合物可以通过本领域已知的方法配制，并且它们的给药模式和剂量由熟练的专业人员确定。关于肠胃外给药，可以将化合物溶解在无机水或盐水或药用载体中，所述药用载体用于非水溶性化合物的给药，诸如用于维生素 K 的那些。对于经肠给药，化合物可以是以片剂、胶囊或溶解在液体形式中施用。片剂或胶囊可以是肠溶的，或者是缓释剂型。许多适当的剂型是已知的，包括包封待释放的化合物的聚合物或蛋白微颗粒、软膏剂、糊剂、明胶、水凝胶、或可以局部使用以施用化合物的溶液。缓释贴片或植入物可以用于提供长时期内的释放。许多本领域技术人员已知的技术描述在 Alfonso Gennaro

的 Remington:the Science&Practice of Pharmacy(雷明顿:药物科学 & 实践),第 20 版,Lippencott Williams&Wilkins,(2000)。用于肠胃外给药的制剂可以例如含有赋形剂,聚烷撑二醇如聚乙二醇,植物来源的油,或氢化萘。生物相容的、生物可降解的丙交酯聚合物、丙交酯 / 乙交酯共聚物、或聚氧乙烯 - 聚氧丙烯共聚物可以用于控制化合物的释放。其它潜在有效的用于调节化合物的肠胃外递送系统包括乙烯 - 醋酸乙烯酯共聚物颗粒,渗透泵,可植入输注系统,和脂质体。用于吸入的制剂可以含有赋形剂,例如乳糖,或者可以是含有例如聚氧乙烯 -9- 月桂醚、甘胆酸盐和去氧胆酸盐的水溶液,或者可以是用于以滴鼻剂或作为凝胶形式给药的油性溶液。

[0173] 按照本发明或用于本发明的化合物或药物组合物可以通过医疗装置或器具(诸如植入物、移植物、假体、支架等)施用。此外,植入物可以设计成意欲含有和释放该化合物或组合物。一个实例是由聚合物材料制成的适于在一段时期内释放化合物的植入物。

[0174] 按照本发明的药物组合物的“有效量”包括治疗有效量或预防有效量。“治疗有效量”是指在所需剂量下和时期内有效获得所需治疗结果(如减小的肿瘤尺寸,增加的寿命或增加的预期寿命)的量。化合物的治疗有效量可以根据诸如以下因素改变:受试者的疾病状态,年龄,性别,和重量,和化合物在受试者中引发所需反应的能力。剂量给药方案可以进行调整以提供最佳的治疗反应。治疗有效量也是其中化合物的任何毒性或有害作用被治疗有效作用超过的量。“预防有效量”是指在所需剂量下和时期内有效获得所需预防结果(诸如较小的肿瘤,增加的寿命,增加的预期寿命或防止前列腺癌向雄激素非依赖性形式进展)的量。典型地,在疾病之前或疾病早期在受试者中使用预防剂量,因此预防有效量可以少于治疗有效量。

[0175] 应当注意,剂量值可以随将要缓解的病症的严重性而变化。对于任何具体的受试者,具体的剂量给药方案可以随时间根据个体需要和施用组合物或监督组合物给药的人的专业判断进行调整。本文列出的剂量范围仅是例举性的,并且不限制医学从业者可以选择的剂量范围。在组合物中活性化合物的量可以按照诸如以下因素而改变:受试者的疾病状态,年龄,性别和重量。剂量给药方案可以进行调整以提供最佳的治疗反应。例如,可以施用单次推注,可以随时间施用数个分剂量,或者剂量可以根据治疗情形的紧急情况要求而成比例的减少或增加。以单位剂量形式配制肠胃外组合物可以是有利的,以便易于给药和剂量一致性。

[0176] 在一些实施方案中,本文所述的化合物及其所有不同形式可以非限制性地例如与用于至少一种选自以下组成的组的适应证的其它治疗方法联合使用:前列腺癌,乳腺癌,卵巢癌,子宫内膜癌,脱发,痤疮,多毛症,卵巢囊肿,多囊卵巢病,性早熟,和年龄相关的黄斑变性。例如,本文所述的化合物和它们所有的不同形式可以与外科手术、放射(近距放射疗法或外放射)或其它疗法(例如 HIFU)一起作为新辅助疗法(之前)、附属疗法(期间)、和 / 或辅助性疗法(之后)使用。

[0177] 通常,本发明的化合物应当在不导致实质毒性情况下使用。本发明化合物的毒性可以使用标准技术测定,例如通过在细胞培养物或实验动物中测试和确定治疗指数,即 LD50(50%群体致死剂量)和 LD100(100%群体致死剂量)之间的比率。然而,在一些情况下,诸如在重病情况下,可能需要施用显著过量的组合物。本发明的一些化合物可以在一些浓度下是有毒性的。可以使用滴定研究来测定毒性和非毒性浓度。可以如下评估毒性:使

用不表达 AR 的 PC3 细胞作为阴性对照，研究具体化合物或组合物对细胞系的特异性。可以使用动物研究来提供证明化合物是否对于其它组织具有任何影响。靶向 AR 的系统治疗将不大可能对其它组织导致重大问题，因为抗雄激素药和雄激素不敏感综合征不是致命的。

[0178] 本文所述的化合物可以施用于受试者。如本文所用，“受试者”可以是人，非人灵长类，大鼠，小鼠，牛，马，猪，绵羊，山羊，狗，猫，等。受试者可以被猜测患有癌症或处于癌症（如前列腺癌，乳腺癌，卵巢癌或子宫内膜癌）风险下，或被怀疑患有或处于以下疾病风险下：痤疮，多毛症，脱发，良性前列腺肥大，卵巢囊肿，多囊卵巢病，性早熟，或年龄相关的黄斑变性。本领域普通技术人员已知用于各种癌症（诸如前列腺癌，乳腺癌，卵巢癌或子宫内膜癌）的诊断方法和用于痤疮，多毛症，脱发，良性前列腺肥大，卵巢囊肿，多囊卵巢病，性早熟，或年龄相关的黄斑变性的诊断方法，和癌症（诸如前列腺癌，乳腺癌，卵巢癌或子宫内膜癌）的临床叙述，痤疮，多毛症，脱发，良性前列腺肥大，卵巢囊肿，多囊卵巢病，性早熟，或年龄相关的黄斑变性的诊断和临床叙述。

[0179] 所用的定义包括雄激素受体 (AR) 被雄激素进行配体依赖性激活，所述雄激素如用于研究目的的二氢睾酮 (DHT) 或合成的雄激素 (R1881)。AR 的非配体依赖性激活是指在缺乏雄激素（配体）的情况下通过例如用毛喉素 (FSK) 刺激依赖于 cAMP 的蛋白激酶 (PKA) 途径而进行的 AR 的反式激活。本发明的一些化合物和组合物可以抑制 FSK 和 R1881 诱导的 ARE- 萤光素酶 (ARE-luc)（参见实施例 1）。这些化合物可以阻断配体依赖性 AR 激活和非配体依赖性 AR 激活两者所共有的机制。这可以包括 AR 激活中的任何步骤，包括热休克蛋白的解离，关键的翻译后修饰（例如乙酰化，磷酸化），核易位，蛋白 - 蛋白相互作用，转录复合物形成，辅阻遏物的释放，和 / 或增加的降解。

[0180] 本发明的一些化合物和组合物可以仅抑制 R1881，并且可以干扰配体依赖性激活特异的机制（例如，配体结合结构域 (LBD) 对雄激素的可及性）。除了前列腺癌以外，许多病症涉及雄激素轴线（例如，痤疮，多毛症，脱发，良性前列腺肥大）和干扰该机制的化合物可以用于治疗这些病症。

[0181] 本发明的一些化合物和组合物可以仅抑制 FSK 诱导，并且可以是 AR 的非配体依赖性激活的特异性抑制剂。这些化合物和组合物可以干扰事件级联或任何可以对 AR 起作用的下游作用（例如 FSK 增加 MAPK 活性，MAPK 活性对于 AR 活性具有强力作用），所述事件通常伴随 FSK 和 / 或 PKA 活性发生。实例可以包括 cAMP 和 / 或 PKA 或其它激酶的抑制剂。

[0182] 本发明的一些化合物和组合物可以诱导基础水平的 AR 活性（无雄激素或刺激 PKA 途径）。

[0183] 本发明的一些化合物和组合物可以增加 R1881 或 FSK 的诱导。这些化合物和组合物可以刺激 AR 的转录或反式激活。

[0184] 本发明的一些化合物和组合物可以抑制雄激素受体 N- 末端结构域 (AR-NTD) 的活性。白介素 -6(IL-6) 还导致在 LNCaP 细胞中 AR 的非配体依赖性激活，并且可以和 FSK 一起使用。

[0185] 本发明的化合物和组合物可以与 AR-NTD 或反式激活 AR-NTD 所需的另一种蛋白质相互作用。

[0186] 在本文中描述了本发明的各种备选实施方案和实施例。这些实施方案和实施例是举例说明性的，并且不应理解为限制本发明的范围。

实施例

[0187] 一般方法学

[0188] 细胞系，雄激素和受体

[0189] 最初将 LNCaP 细胞用于所有实验，因为它们是完全分化的人前列腺癌细胞，其中已经表征了 FSK 对 AR 的非配体依赖性激活 (Nazareth 等 1996J. Biol. Chem.（生物化学杂志）271, 19900-19907；和 Sadar 1999J. Biol. Chem.（生物化学杂志）274, 7777-7783)。LNCaP 细胞表达内源性 AR 并且分泌前列腺特异性抗原 (PSA)(Horoszewicz 等 1983Cancer Res.（癌症研究）43, 1809-1818)。LNCaP 细胞可以在细胞培养物中作为单层培养或者在充分表征的异种移植物模型中作为肿瘤培养，其在去势宿主中进展为雄激素非依赖性 (Sato 等 1996J. Steroid Biochem. Mol. Biol.（类固醇生物化学分子生物学杂志）58, 139-146；Gleave 等 1991Cancer Res.（癌症研究）51, 3753-3761；Sato 等 1997Cancer Res.（癌症研究）57, 1584-1589；和 Sadar 等 2002Mol. Cancer Ther.（分子癌症治疗）1(8), 629-637)。PC3 人前列腺癌细胞不表达功能性 AR(Kaighn 等 1978Natl. Cancer Inst. Monogr.（癌症研究所专论）49, 17-21) 并且用于测试化合物对 AR 的特异性。特异性靶向 AR-NTD 的小分子应当对于 PC3 细胞不具备作用。这意味着它们应该不改变 PC3 细胞的增殖，如果它们特异性阻断 AR 以介导它们的抑制作用的话。使用 R1881，因为它是稳定的并且避免了与不稳定的生理配体二氢睾酮 (DHT) 相关的问题。可以使用几种备选的报道基因构建体来测定报道分子的特异性。一些充分表征的已经广泛使用的 ARE- 驱动的报道基因构建体有 PSA(6.1kb) 增强 / 启动子，其含有几个 ARE 并且可由雄激素以及 FSK 高度诱导 (Ueda 等 2002A J. Biol. Chem.（生物化学杂志）277, 7076-7085)，和 ARR3- 胸苷激酶 (tk)- 萤光素酶，其为人工报道分子构建体，在萤光素酶报道分子上游含有大鼠 probasin ARE1 和 ARE2 区域的三个串联重复序列 (Snoek 等 1996J. Steroid Biochem. Mol. Biol.（类固醇生物化学分子生物学杂志）59, 243-250)。使用 CMV-luc（无 ARE 并且是组成型活性的）来确定化合物对于转录没有一般抑制作用。

[0190] 动物模型

[0191] 一些实验涉及 SCID 小鼠的使用。选择 SCID 小鼠，因为人细胞系和可移植肿瘤在免疫缺失动物和 SCID 小鼠中显示最佳的接受率 (take rate)。所有程序已经被不列颠哥伦比亚大学动物伦理委员会批准并且每年评审。在不能提供适当动物护理的紧急情况下，将动物随兽医或动物关爱小组的意思进行安乐死。兽医负责检查和咨询。签署的动物护理证明明确指出，“动物护理委员会已经检查和批准了将动物用于以上实验计划或教授课程，并且已经被保证涉及的动物将按照加拿大动物护理委员会出版的 Care of Experimental Animals - A Guide for Canada（实验动物护理 - 加拿大指南）中所含的原则进行护理”。

[0192] 皮下异种移植物

[0193] 将 6 至 8 周龄的雄性无胸腺 SCID 小鼠在腰窝区域通过 27- 号针用 150 μl LNCaP 或 PC3 人前列腺癌细胞 (1x 10^6细胞）的悬浮液皮下接种。在动物处于异氟烷的麻醉下的同时进行接种。肿瘤接受率约为 75%。将携带 100mm^3的肿瘤的小鼠随机指定为治疗组。如下所述进行去势。在携带可触或可见和至少 40mm^3的 LNCaP 皮下肿瘤的小鼠中测量肿瘤体积（公式：L x W x H x 0.5236)。每日监视动物，并且每 5 天测量肿瘤。

[0194] 实验持续时间

[0195] 肿瘤体积的评估（不超过 1000mm^3）是确定皮下异种移植物实验终止的标准。

[0196] 组织学和免疫组织化学

[0197] 对于常规组织学，在实验完成后收获主要器官和异种移植物，并在 10％中性缓冲福尔马林中固定，然后包埋到石蜡中。切割固定切片，并用 H&E 染色。为了测定化合物对异种移植物中增殖率和细胞凋亡的可能影响，进行 Kiso-67 免疫染色和 TUNEL 测定。Kiso-67 免疫染色以 0.5μg/ml(1:50) 的 IgG 浓度、对处理的组织切片使用 MIB-1 单克隆抗体。通过免疫组织化学或蛋白质印迹分析来测定 AR 水平。

[0198] 雄激素退出以诱导进展

[0199] 通过去势完成雄激素退出。在异氟烷麻醉下，使用 5mm 垂直切口来轻轻拉出附睾脂肪垫，其上附有睾丸，从身体去除睾丸。将连接睾丸和血液供给的索带用缝合线结扎，然后切断。然后将索带返回至腹腔。使用外科缝合线来闭合切割。为了减轻疼痛，在外科手术之前注射丁丙诺啡 (0.05mg/kg)。

[0200] 异种移植物和器官回收

[0201] 将所有异种移植物和主要器官回收用于分析。在通过 CO_2 气体导致心搏停止而牺牲后，进行回收，并且摘除异种移植物或器官用于免疫组织化学分析。

[0202] 安乐死

[0203] 使动物通过 CO_2 气体导致心搏停止而死亡。该方法是由动物护理委员会设定的政策并且是环境灵敏的、有效的、经济的和伦理学上批准的。

[0204] 化学合成

[0205] 所有反应在火焰干燥的圆底烧瓶中进行。该烧瓶装配有橡胶隔片，并且反应在正氩气压下进行，除非另外指出。使用不锈钢注射器转移气体 - 和湿气 - 敏感性液体。使用 230-400 目硅胶，如 Still 等 (Still,W.C.,Kahn,M.,Mitra,A.,J.Org.Chem.（有机化学杂志）1978,43,2923) 所述进行快速柱色谱法。使用用 0.25mm 230-400 目硅胶预包被的铝板进行薄层色谱法，所述硅胶浸渍有荧光指示剂 (254nm)。通过暴露于紫外光和对甲氧基苯甲醛溶液 (1％对甲氧基苯甲醛，2％ H_2SO_4，20％乙酸和 77％乙醇）接着用加热枪（～ 250℃）加热（～ 1min)，将薄层色谱板显像。将有机溶液在 Büchi B-114 旋转蒸发仪上在～ 25 托在 25-30℃下浓缩。

[0206] 商购试剂和溶剂如所接收的原样使用。所有用于提取和色谱法的溶剂是 HPLC 级。常态硅胶 (Normal-phase Si gel)Sep paks™购自 Waters,Inc。薄层色谱板是 Kieselgel 60F_{254}。所有合成试剂购自加拿大西格玛奥德里奇 (Sigma Aldrich)。

[0207] 质子核磁共振 (^{1}H NMR) 谱在 25℃使用 Bruker 400 以反向探头记录，并且 Bruker 400 光谱仪以 δ 尺度上的 ppm 报告，并且参照在 NMR 溶剂中残留的氕 ($CDCl_3$: δ 7.24($CHCl_3$),DMSO-d_6: δ 2.50(DMSO-d_5))。数据报道如下：化学位移［多重性 (s＝单线，d＝双重线，dd＝双二重峰，ddd ＝三二重峰 (double doublet of doublets)，dm ＝双多重峰 (double multiplet)，t ＝三重线，m ＝多重线），耦合常数以赫兹表示，积分］。碳 -13 核磁共振 (^{13}C NMR) 谱是使用 Bruker 400 光谱仪记录，以 δ 尺度上的 ppm 报道，并且参照溶剂的碳共振 ($CDCl_3$: δ 77.23,DMSO-d_6: δ 39.51)。数据报道如下：化学位移。氟核磁共振 (^{19}F NMR) 谱在 25℃使用 Bruker 300 光谱仪记录，并且以 δ 尺度上的 ppm 报道。数据报道如下：化

学位移[多重性(td＝三个二重峰(triplet of doublets)),耦合常数以赫兹表示]。

[0208] 实施例 1

[0209] 使用许多筛选的应用来鉴定抑制 AR NTD 活性的活性化合物。初始筛选是基于细胞的测定,包括保持在培养物中的 LNCaP 细胞。该测定由以下组成:使用雄激素(配体依赖性)和毛喉素(非配体依赖性)两者激活 AR,和在粗制提取物存在和不存在下测量 LNCaP 细胞分泌的 PSA 的水平。PSA 是雄激素调节的基因,含有几个充分表征的 ARE。PSA 基因表达的非雄激素依赖性增加在前列腺癌细胞中通过依赖于 AR 的机制发生。观察到 PNG01-185 提取物阻断由雄激素和毛喉素两者诱导的 PSA 分泌。

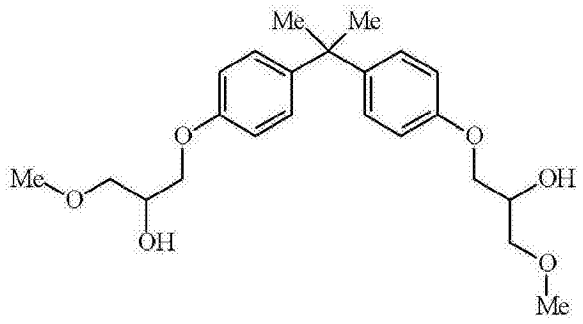
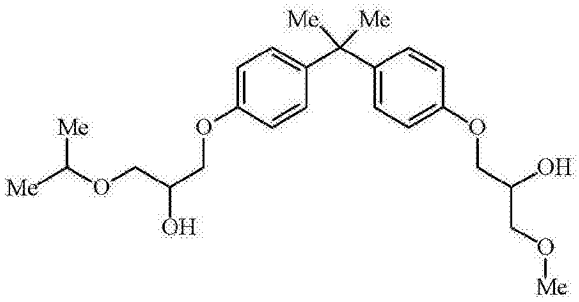
[0210] 为了确保 PNG 01-185 提取物对内源性 PSA 蛋白的抑制作用是在转录水平上,还研究了报道基因构建体。通过测量应答雄激素的报道分子,在 LNCaP 人前列腺癌细胞中测量内源性 AR 的激活,所述应答雄激素的报道分子诸如 PSA- 萤光素酶报道基因构建体或 ARR3- 萤光素酶报道分子。作为单层保持的 LNCaP 细胞用 PSA- 萤光素酶转染,并且用于筛选制备自海洋海绵的粗制提取物以及一些选择的商购化合物。进行 PSA-luc 和 ARR3-luc 两者的测量,因为 PSA-luc 是由雄激素高度诱导的和在缺乏雄激素下由 FSK 诱导的。使用 R1881(1nM) 来介导 AR 的配体依赖性激活,并且使用 FSK(50μM) 浓度来介导 AR 的非配体依赖性激活。观察到 PNG01-185 阻断由 R1881 和 FSK 两者诱导的 PSA- 萤光素酶活性(图 1)。对照包括使用不表达 AR 的细胞系和不含有 ARE 的其它报道分子的平行实验。

[0211] PNG 01-185 提取物按照图 2 所示方案分级,以生成 PNG 01-185-17。将每个 PNG 01-185-17 级分再次检测它们的 ARR3-luc 活性,级分 3 和 8 显示至少 50％抑制(图 3)。这些级分接下来测试它们抑制 AR NTD 的能力。将 LNCaP 细胞用 Gal4DBD-$AR_{1\ 558}$的表达载体和互补的 5XGal4UAS- 萤光素酶报道分子共转染,如图 4 所示。该报道分子被 FSK 诱导是 Gal4DBD-$AR_{1\ 558}$融合蛋白的反式激活的量度(Sadar 1999J.Biol.Chem.(生物化学杂志)274,7777-7783)。以上鉴定的提取物以及一些商购自商业供应商的化合物通过这些测定筛选。R1881 没有诱导这些测定(结合 AR 的配体结合结构域(LBD),所述 LBD 不存在于 Gal4DBD-$AR_{1\ 558}$嵌合体中)并因此只是用作阴性对照。这些研究显示 PNG 01-185-17-8 抑制 ARNTD 的激活。

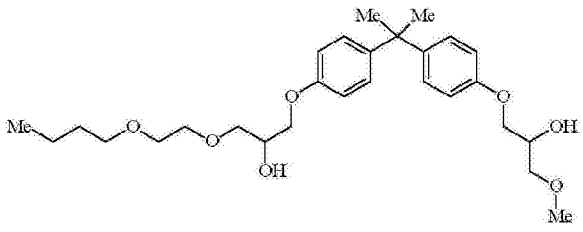
[0212] 表 3 中的下列各项是使用上述测定、显示活性的来自海绵提取物的化合物或商购化合物的化学结构:

[0213] 表 3

[0214]

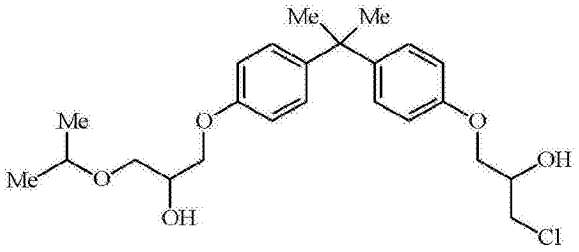
 海绵提取物: PNG01-185-017-2	 海绵提取物: PNG01-185-017-5

[0215]



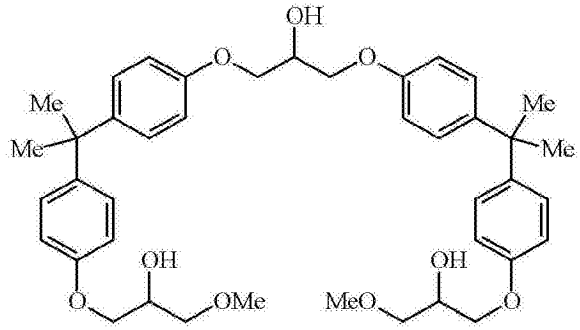
海绵提取物:

PNG01-185-017-6



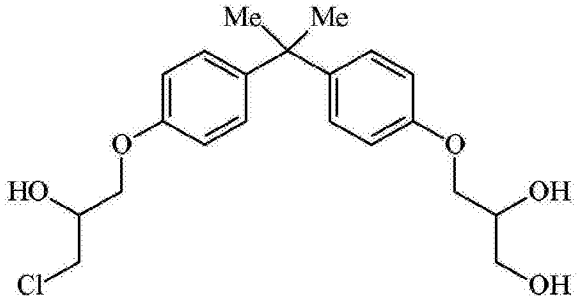
海绵提取物:

PNG01-185-017-7



海绵提取物:

PNG01-185-017-8



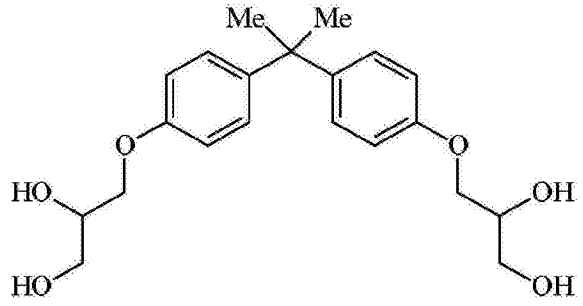
海绵提取物:

PNG01-185-017-9-2

PNG01-185-17-9-2

185-9-2

B2



商购化合物

(奥德里奇)

PNG01-185-017-9-1

PNG01-185-17-9-1

185-9-1

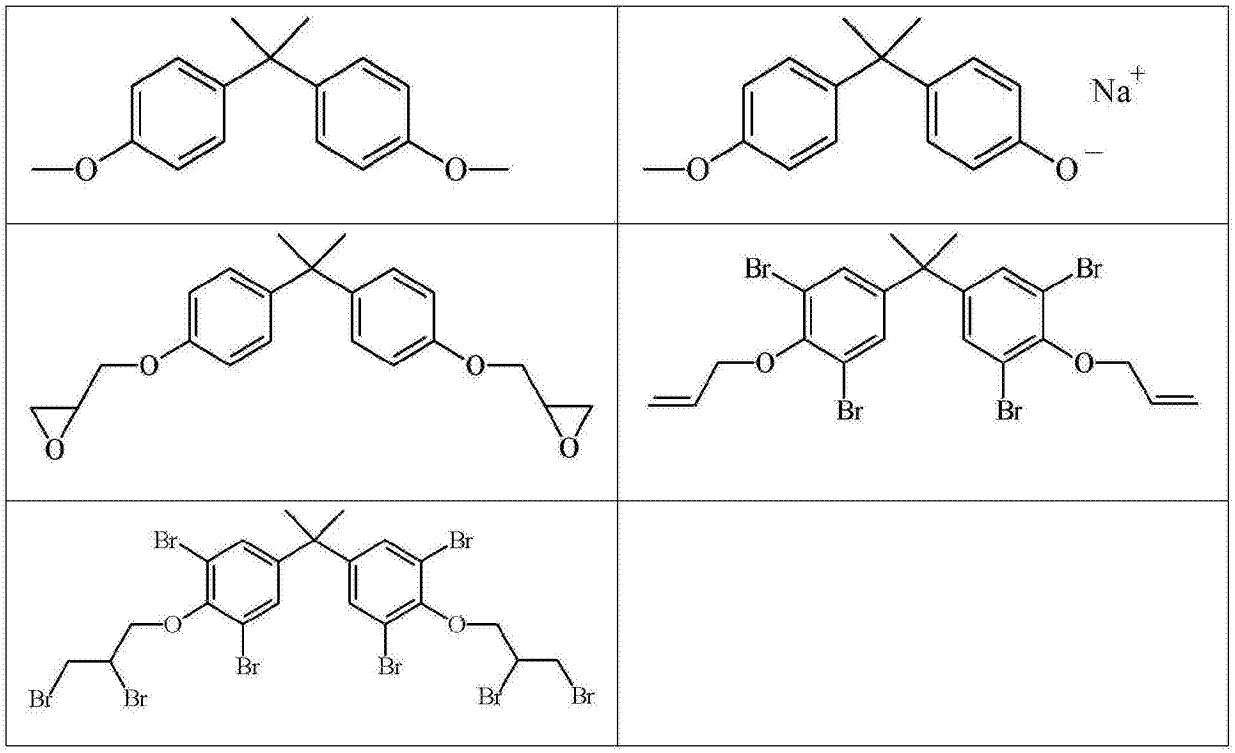
[0216] 对于每个显示剂量应答的命中物(hit)测定IC50。将鉴定的提取物用于从天然化合物库中分离纯化形式的、介导对AR反式激活的抑制作用的化合物(如实施例2所述),接

着进行实施例 3 中描述的二次筛选。

[0217] 表 4 中的下列化合物在上述测定中没有显示活性。

[0218] 表 4

[0219]



[0220] 一些活性化合物与 BADGE（双酚 A 缩水甘油醚）的结构类似性指示它们最有可能是工业来源的。推断收集的海绵从污染的海水中生物累积所述化合物。这是意外事件，因为不可能这些化合物已经在任何其它情形下在生物测定中进行筛选过。

[0221] 实施例 2

[0222] 分离来自实施例 1 描述的提取物的纯化的活性化合物。使用 SCUBA，以从巴布亚新几内亚 Loloata 岛附近的防护暗礁上岩石底下 5M 的深度用手收集 Geodia lindgreni(Lendenfeld,1903) 样本。将冷冻的海绵 (890g) 随后用 MeOH 彻底提取，观察到粗提物在以上实施例 1 所述测定中具有活性。通过依序应用 Sephadex LH20、反相快速柱色谱法和反相梯度 HPLC，生物测定指导的分级提供了纯化的样品 PNG01-185-017-2,-5,-6,-7 和 -8（图 2）。通过分析 NMR 和 MS 数据已经阐明了结构，它们显示在以上实施例 1 中。

[0223] 生物测定指导的活性级分的分级接着是标准方案。开始，将粗提物悬浮在水中，顺序用己烷、CH_2Cl_2、和 EtOAc 提取，以产生四个不同急性的亚级分。在来自该初始部分的活性级分上进行的第一次色谱分离是 Sephadex LH20 色谱法，使用纯甲醇或混合溶剂系统作为洗脱剂。当情况允许时，通过开管柱快速硅胶或快速反相色谱法、HPLC（正相和 / 或反相）、或离心逆流色谱法（在 Ito Coil 装置上）等进行随后的分级。通过光谱分析，使用 1D 和 2D NMR 技术和质谱法，包括装备有冷冻探针的 Bruker AV600NMR 光谱仪和 NANUC Varian 800MHz NMR 光谱仪（埃得蒙顿，亚伯达省，加拿大），完成了新代谢物的结构阐明。使用以上在实施例 1 中描述的筛选 (ARE- 萤光素酶活性和 NTD 反式激活）测试纯化的化合物的活性，然后用于在实施例 3 中描述的二次筛选。

[0224] 实施例 3

[0225] 通过应用二次筛选确认化合物。测试纯化的化合物它们抑制以下的能力：雄激素受体 N- 末端结构域 (AR NTD) 的反式激活；其它类固醇受体（特异性）；PSA mRNA 的内源性表达；AR 在 ARE 上的相互作用；N/C 相互作用；和前列腺癌细胞响应于雄激素的增殖。

[0226] AR NTD 的反式激活

[0227] 在缺乏血清和雄激素的情况下，刺激 PKA 活性的毛喉素 (FSK) 和 IL-6 两者都通过涉及 AR NTD 反式激活的机制来增加前列腺癌细胞中的 PSA 基因表达 (Sadar, M. D., J. Biol. Chem.（生物化学杂志）274, 7777-7783(1999)；Ueda, T., Bruchovsky, N., Sadar, M. D., J. Biol. Chem.（生物化学杂志）277, 7076-7085(2002)；Ueda, T., Mawji, N. R., Bruchovsky, N., Sadar, M. D., J. Biol. Chem.（生物化学杂志）277, 38087-38094(2002B)；Quayle SN, Mawji NR, Wang J, Sadar M. D., Proc Natl Acad Sci U S A.（美国国家科学院院报）2007 年 1 月 23 日；104(4):1331-6.）。通过将人 AR NTD 的氨基酸 1-558 克隆到 Gal4DBD 的 C 末端中，测试 185-9-2 抑制 AR NTD 的反式激活的能力。将这些嵌合蛋白的表达载体与报道基因共转染到 LNCaP 细胞中，所述报道基因含有 Gal4- 结合位点作为顺式作用元件 (p5xGal4UAS-TATA- 萤光素酶）。将细胞用比卡鲁胺 (BIC, 10 μM) 或 185-9-2(5ug/ml = 12 μM)) 预处理，之后加入 FSK 或 IL-6。对照包括比卡鲁胺，其不影响该测定，因为它与 AR 的 LBD 结合，而在 Gal4DBD-$AR_{1\ 558}$ 嵌合体中不存在 AR 的 LBD。观察到 185-9-2 将 FSK- 诱导的 AR NTD 的反式激活和 IL-6- 诱导的 AR NTD 的反式激活两者降低至基线水平（图 5）。观察到 185-9-2 对于 AR NTD 反式激活的抑制具有～ 6.6 μM 的 IC_{50}。

[0228] 类固醇受体特异性

[0229] AR 中的氨基酸与相关人类固醇受体 PR 和糖皮质激素报道基因 (GR) 的序列相似性在一些结构域如 DBD 中是显著的。AR NTD 与 PR 和 GR 共有小于 15％的同源性，但是这些受体与这些蛋白中的一些（例如 SRC-1 和 CBP) 相互作用。因此，使用报道基因测定来确定阻断 AR 活性的候选化合物是否对于 GR 和 PR 转录活性具有任何影响。将细胞用全长 hGR, PRβ 和相关报道分子（即，pGR-Luc 或 PRE-E1b-Luc 报道分子）的表达质粒共转染。然后用乙醇载体、地塞米松 (GR)、4- 孕烯 -3, 20 二酮（孕酮）(PR) 处理细胞，接着测量萤光素酶活性。185-9-2 抑制 AR 转录活性，但是不抑制响应于配体的 PRE- 萤光素酶或 GRE- 萤光素酶活性（图 6）。与此对比，比卡鲁胺 (10 μM) 抑制 PR 的转录活性。当前在临床上使用的一些抗雄激素药具有孕酮和糖皮质激素活性。在成年男性中，PR 活性的作用是不清楚的。185-9-2 不抑制其它类固醇受体的反式激活。这些研究还提供了证据表明 185-9-2 对转录或翻译不具有非特异性和一般的作用，因为它不抑制这些萤光素酶报道分子响应于它们关联配体的诱导。由于 185-9-2 阻断可由雄激素和 FSK 诱导的含有数个 ARE 的 PSA- 萤光素酶报道基因的活性，所以支持它的抑制作用是在转录水平上。这些研究提示，185-9-2 是 AR 特异性的，暗示与如果使用其它类固醇受体相对比，系统递送应当副作用较小。

[0230] 内源性基因表达

[0231] 在 LNCaP 细胞中 R1881（配体依赖性）和 FSK（非配体依赖性）两者对 PSA mRNA 的诱导是依赖于 AR 的 (Sadar, M. D., J. Biol. Chem.（药物化学杂志）274, 7777-7783(1999)；Wang G, Jones SJ, Marra MA, Sadar MD, Oncogene（癌基因）2006；25:7311-23.）。为了测试化合物是否对于内源性基因表达具有影响，测量在暴露于 R1881 的 LNCaP 细胞中 PSA

mRNA 水平。将 LNCaP 细胞（在无血清和无酚红培养基中）与化合物温育 1 小时，之后加入 R1881(1nM) 另外 16 小时，之后收获和分离总 RNA。使用 QPCR 测量 mRNA 水平。将 PSA mRNA 水平针对 GAPDH mRNA 水平正规化。观察到 185-9-2 将 R1881 对内源性 PSA mRNA 的诱导阻断至几乎基线水平（图 7）。

[0232] AR 与 DNA 上 ARE 的相互作用

[0233] 使用染色质免疫沉淀 (ChIP) 来评估 185-9-2 是否防止 AR 结合至在染色质结构的生理条件下 PSA 基因增强子区域中的内源性 ARE。AR 显示在 PSA 启动子 ARE 上的组成型占据，而增强子 ARE 具有响应于雄激素的可诱导的占据 (Jia L, Coetzee GA., Cancer Res.（癌症研究）2005 年 9 月 1 ;65(17):8003-8)。AR 在这些调节区域上的占据在雄激素治疗 16 小时时达到顶峰 (Jia L, Choong CS, Ricciardelli C, Kim J, Tilley WD, Coetzee GA., Cancer Res.（癌症研究）2004Apr 1 ;64(7):2619-26 ;Louie MC, Yang HQ, Ma AH, Xu W, Zou JX, Kung HJ, Chen HW., Proc Natl Acad Sci U S A.（美国国家科学院院刊）2003 年 3 月 4 日 ;100(5):2226-30 ;Wang Q, Carroll JS, Brown M., Mol Cell.（分子细胞）2005Sep 2 ;19(5):631-42.）。将 LNCaP 细胞用 DHT 加上或减去 185-9-2 处理短时间 (3h) 或最佳时间 (16h)，之后与 1％甲醛交联和收获细胞。将细胞裂解，超声处理，并将提取物用于使用抗 -AR 抗体的免疫沉淀。185-9-2 抑制 LNCaP 细胞中 AR 响应于雌激素与 PSA 增强子上的 ARE 相互作用（图 8A）。AR 与 ARE 的相互作用的减少不是由于 AR 蛋白水平降低。来自全裂解物的 AR 蛋白的蛋白质印迹分析揭示 185-9-2 不降低 AR 蛋白水平（图 8B），所述全裂解物制备自在这些相同时间点收获的 LNCaP 细胞。将 LNCaP 细胞与 185-9-2 长期温育也不降低 AR 蛋白水平（图 9）。因此，认为 185-9-2 不是通过降低 AR 蛋白水平来抑制 AR 转录活性。这提示 185-9-2 的作用机制相比于其它化合物是独特的，所述其它化合物如 AR mRNA 锤头型核酶，AR siRNA，吡喃香豆素，需钙蛋白酶，异硫氰酸苯乙酯，氟维司群 (fulvestrant)，前胡素，LAQ824，和黄芩黄素，它们降低 AR 蛋白水平并且正在其它实验室中研究。

[0234] 185-9-2 不抑制 AR 的核易位

[0235] 这些抑制剂中任一种可以减少 AR 反式激活的另一种可能机制可以包括阻止 AR 蛋白的核易位。在缺乏雄激素或通过备选途径刺激的情况下，AR 主要是在细胞质中。细胞分级和荧光显微镜检查法（图 10A,B）揭示 185-9-2 不导致在缺乏雄激素情况下 AR 它自身的核易位，也不阻止 AR 蛋白响应于雄激素（二氢睾酮，DHT）的核易位。

[0236] N/C 相互作用

[0237] AR 的配体依赖性活性要求氨基 (N) 和羧基 (C) 末端之间相互作用以形成逆平行二聚体 (He B, Kemppainen JA, Voegel JJ, Gronemeyer H, Wilson EM., J Biol Chem.（生物化学杂志）1999, 274(52):37219-25.）。抗雄激素药如比卡鲁胺、氟他胺和醋酸环丙孕酮不刺激它们自身的这种相互作用，并且每个抑制由雄激素诱导的 N/C 相互作用 (Wong, C. I., Zhou, Z. X., Sar, M., 和 Wilson, E. M. (1993) J. Biol. Chem.（生物化学杂志）268, 19004-19012 ;Langley, E., Zhou, Z. X., 和 Wilson, E. M. (1995) J. Biol. Chem.（生物化学杂志）270, 29983-29990 ;Kemppainen, J. A., Langley, E., Wong, C. I., Bobseine, K., Kelce, W. R., 和 Wilson, E. M. (1999) Mol. Endocrinol.（分子内分泌学）13, 440-454 ;Masiello D, Cheng S, Bubley GJ, Lu ML, Balk SP. (2002) J. Biol. Chem.（生物化学杂志）, 277, 29, 26321-26326）。使用哺乳动物双杂交系统来测量该相互作用。

用关于 AR NTD 的氨基酸 1-565 在 N- 末端与 VP16 融合的融合蛋白 (VP16-ARTAD,N 末端) 的表达载体、关于与 AR 的 LBD 融合的 Gal4 的 DBD(氨基酸 628-919 ;Gal4-ARLBD ;C 末端) 的表达载体 AR 和 Gal4- 萤光素酶报道分子 (Masiello D,Cheng S,Bubley GJ,Lu ML,Balk SP.(2002)J.Biol.Chem.(生物化学杂志),277,29,26321-26326) 共转染 CV1 细胞。在缺乏雄激素的情况下没有检测到 VP16-ARTAD 和 Gal4-ARLBD 之间的相互作用 (图 11)。如通过增加的萤光素酶活性所测量,雄激素刺激该相互作用,其被比卡鲁胺阻断 (还参见,例如 Masiello D,Cheng S,Bubley GJ,Lu ML,Balk SP.(2002)J.Biol.Chem.(生物化学杂志),277,29,26321-26326)。重要的是,观察到 185-9-2 抑制雄激素刺激的 N/C 相互作用 (比较柱形图 6 和 2)。因此,认为 185-9-2 通过阻碍 N/C 相互作用来抑制 AR 的转录活性。

[0238] 增殖测定

[0239] 前列腺是雄激素依赖性器官,在这雄激素是主要的促有丝分裂刺激 (Isaacs JT,Scott WW,Coffey DS.,Prog Clin Biol Res.(临床生物学研究进展)1979;33:133-44)。这种对于雄激素的依赖提供了用化学或外科手术去势治疗前列腺癌的理论基础。雄激素 (0.1nM) 刺激 LNCaP 细胞的增殖。为了测试 185-9-2 干扰 AR AF-1 功能是否减少 LNCaP 细胞的雄激素依赖性增殖 (类似于关于临床使用的抗雄激素药所观察到的),将 LNCaP 细胞用比卡鲁胺 (10μM, 阳性对照) 或 185-9-2(5μg/ml) 预处理 1 小时,之后加入 0.1nM R1881。4 天后测量 BrdU 掺入,以指示响应于雄激素的在增殖方面的变化 (图 12)。相对于对照 (用于 R1881 和小分子的载体),R1881(0.1nM) 增加增殖。观察到 185-9-2 与比卡鲁胺在抑制雄激素 - 诱导的增殖方面同样有效。观察到 185-9-2 不阻止 PC3 人前列腺癌细胞的增殖 (图 13,p>0.05),所述 PC3 人前列腺癌细胞不表达功能性 AR 并因此不依赖于 AR 来生长和存活 (Kaighn 等 1978Natl.Cancer Inst.Monogr.(国家癌症研究所专论)49,17-21)。

[0240] 实施例 4

[0241] 使用皮下异种移植物模型来测试体外抑制雄激素受体激活的小分子是否对于这些肿瘤具有任何作用。使用 LNCaP 和 PC3 皮下异种移植物模型体内测试 PNG01-185-017-9-2。进行体内实验来提供与以下相关的信息 :毒性,AR 内源性表达的要求,和 PNG01-185-017-9-2 是否对于肿瘤生长和发展为非雄激素依赖性具有效果。在两种异种移植物模型中监视肿瘤体积。

[0242] PNG01-185-017-9-2 减小 LNCaP 异种移植物的肿瘤体积

[0243] LNCaP 人前列腺癌细胞表达内源性雄激素受体 (AR) 和前列腺特异性抗原 (PSA),并且在去势宿主中发展为非雄激素依赖性。将 LNCaP 细胞 (10^6/ml) 皮下植入至少 8 周龄的 NOD-SCID 雄性小鼠。将细胞和 75μl 基质胶 (Matrigel) 悬浮在 75μl RPMI 培养基 1640(5% FBS) 中,并在麻醉下注射到宿主腰窝区域。当肿瘤约为 100mm^3(平均值 = 131.1±24.9mm^3;n = 19) 时将动物去势并随机分为两组。在去势后一周,每 5 天用 20mg/kg 体重的肿瘤内 (i.t.) 剂量的 185-9-2 或匹配体积的载体 (对照,DMSO) 处理动物。在 25 天期间用 185-9-2 注射动物,并在最后一次注射后 5 天收获动物。对动物提供总共 5 次剂量。每 5 天测量肿瘤体积和体重。观察到 185-9-2 显著减小肿瘤,即使在第一次注射后也是如此 (图 14)。在实验期间,185-9-2- 处理的肿瘤是 35.4±15.7mm^3, 而载体处理的肿瘤继续生长并且是 435.6±334.9mm^3。因此,观察到 185-9-2 减小肿瘤体积,并且不仅仅是减缓生

长。这提示 185-9-2 对于非雄激素依赖性前列腺癌可以是有疗效的。I.T 递送相关化合物，外消旋 BADGE.2HCl(B3)，也观察到将肿瘤体积从 109.6±17.4mm^{3}减小至 79.0±63.6mm^3，与此相比，根据关于 185-9-2 的相同治疗方案，I.T. 递送 DMSO 持续生长（从 105.2±15.1mm^3 开始，直至 256.6±73.4mm^3）（图 15A）。血清 PSA 测量值与肿瘤体积数据相互关联（血清 PSA 数据未显示）。

[0244] 重要的是，每隔一天通过尾静脉注射静脉内递送 (50mg/kg 体重）显示了相似的肿瘤减瘤率 (rate of cytoreduction)（图 15A）。在仅 2 周内，观察到静脉内注射 185-9-2 将肿瘤从 105.6±12.0mm^{3}减小到 64.3±29.6mm^3，而在接受静脉内注射 DMSO 的动物中肿瘤为 187.9±42.8mm^3。这些有希望的数据强调了系统递送在减轻非雄激素依赖性前列腺癌中是有效的。使用细胞凋亡 (TUNEL) 和增殖 (Ki67) 的标记的免疫组织化学 (IHC) 显示静脉内递送 185-9-2 增加了细胞凋亡和减少了增殖（图 15B），这与肿瘤减瘤一致。通过不知晓治疗的商业实验室制备 IHC 数据。观察到 185-9-2 不导致对于动物的一般毒性，如通过动物行为或体重没有变化所指示（图 14C 和 15C）。从通过 i.v. 递送接受 185-9-2 或 DMSO 的小鼠中收获的肺、心、肝、脾和肾的病理学检查显示没有毒性迹象（图 16）。

[0245] 在收获的异种移植物中 AR 蛋白的水平

[0246] IHC（图 17A）和蛋白质印迹分析（图 17B）提供了证据证明：与在载体处理的异种移植物中的 AR 蛋白水平相比，I.V. 或 I.T 递送 185-9-2 没有降低异种移植物中 AR 蛋白水平。测量细胞角蛋白 18 水平作为在异种移植物样品中上皮细胞的量的指示。

[0247] 对血管生成的影响

[0248] 在前列腺癌中的血管生成主要依赖于血管内皮生长因子 (VEGF)。睾酮是前列腺中 VEGF 的强力诱导剂（Häggström 等 1999J Urol.（泌尿学杂志）161,1620-1625），并且在非雄激素依赖性肿瘤中 VEGF 的再表达与雄激素调节的基因的再表达一致 (Gregory 等 1998Cancer Res.（癌症研究）58,5718-5724）。VEGF 的表达与非雄激素依赖性 (Mitsiades 等 2001Expert Opin Investig Drugs.（研究药物专家评论）10,1099-1115) 和侵略性转移疾病 (Harper 等 1998J Pathol.（病理学杂志）186,169-177；Balbay 等 1999Clin Cancer Res.（临床癌症研究）5,783-789；Melnyk 等 1999J Urol.（泌尿学杂志）161,960-963) 相关。收获的肿瘤关于 VEGF 染色，揭示 PNG01-185-017-9-2 抑制 VEGF 的表达（图 18）。

[0249] 在非去势宿主中皮下 PC3 异种移植物模型

[0250] 使用 PC3 异种移植物模型来提供以下指示，即对于化合物减轻肿瘤负荷而言，内源性 AR 是否必须表达。PC3 是不表达功能性 AR 的人前列腺癌细胞，并因此不响应于使用这些小分子的治疗，所述小分子已经针对它们阻断 AR-NTD 反式激活的特异性进行了选择。将 PC3 细胞皮下植入 NOD-SCID 雄性小鼠。当肿瘤约为 100mm^3(n = 9 和 10；平均肿瘤体积 = 112.1±19.7mm^3) 时，将动物随机分成两组。每 5 天用皮下剂量为 20mg/kg 体重的 PNG01-185-017-9-2 或匹配体积的载体（对照，DMSO) 处理动物。每 5 天测量肿瘤体积和体重。与 LNCaP 异种移植物相比，PNG01-185-017-9-2 不减小肿瘤，而是稍微减慢 PC3 异种移植物的生长（图 19A,B）。与本文所示的先前实验一致，没有观察到毒性，如通过动物行为所指示和在治疗期间体重所测量（图 19C）。

[0251] 实施例 5

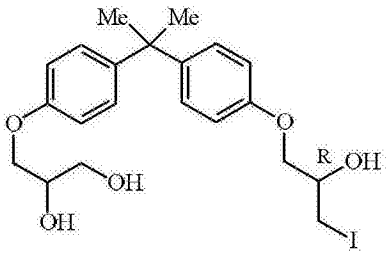
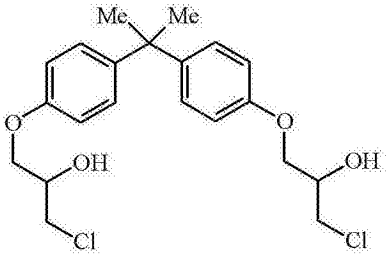
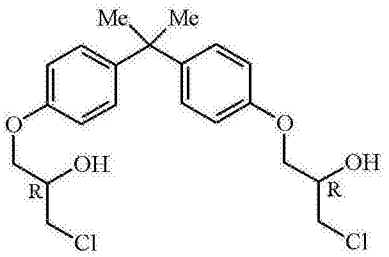
[0252] 为了改善 185-9-2 的递送，制备 BADGE.HCL.H2O 的甘氨酸酯衍生物（图 20A）。它

是容易水可溶的。将该化合物进行基于细胞的测试，并且观察到抑制由白介素 -6(IL-6) 诱导的 AR NTD 的反式激活（图 20B，比较泳道 2 和泳道 4)。

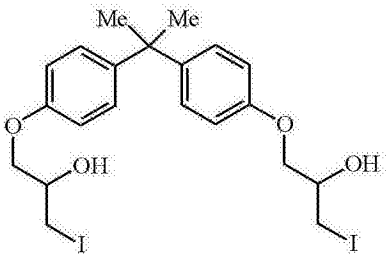
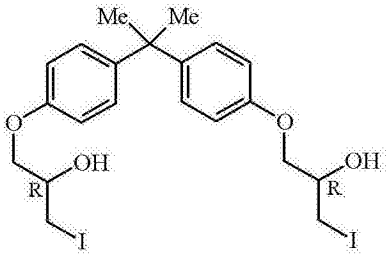
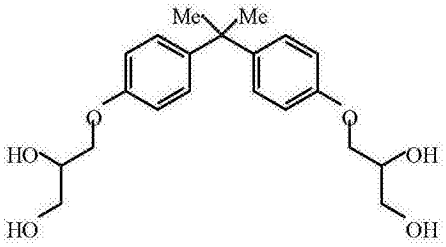
[0253] 以下表 5 包括与所示化合物相关的实验数据。

[0254] 表 5

[0255]

化合物	实验数据
 (R)-BADGE x HI x H_2O (2-R) BADGE x HI x H_2O	在 20μM 抑制 Gal4ARN 的 Fsk 激活达 7% 在 20μM 抑制 p6.1luc 的 R1881 激活达 33%，在 12.5μM 抑制 p6.1luc 的 R1881 激活达 20%
 外消旋 BADGE x 2HCl	在 12.5μM 抑制 gal4ARN 的 Fsk 激活达 79% 在 12.5μM 抑制 p6.1luc 的 R1881 激活达 69% 在 12.5μM 抑制 p6.1luc 的 R1881 激活达 63%
 (R)-BADGE x 2HCl (2-R) 异构体 BADGE x 2HCl	在 12.5μM 抑制 GalARN 的 Fsk 激活达 88% 抑制 p6.1luc 的 R1881 激活达 34.8% 在 12.5μM 抑制 p6.1luc 的 R1881 激活达 55%

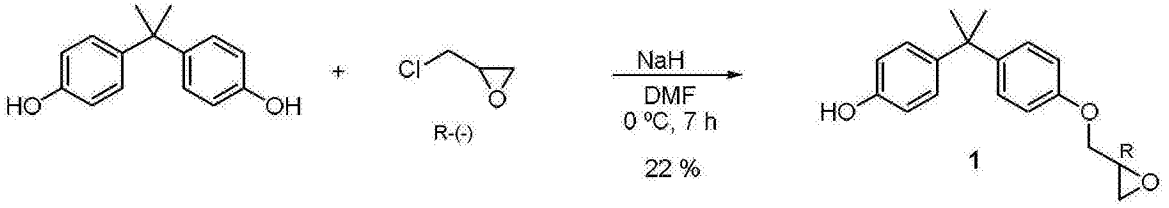
[0256]

 外消旋 BADGE x 2 HI	在 20μM 抑制 Gal4ARN 的 Fsk 激活达 33% 在 12.5μM 抑制 p6.1luc 的 R1881 激活达 35% 在 12.5μM 抑制 p6.1luc 的 R1881 激活达 33%
 (R)-BADGE x 2HI (2-R) 异构体 BADGE x 2HI	在 12.5μM 抑制 p6.1luc 的 R1881 激活达 42% 在 12.5μM 抑制 p6.1luc 的 R1881 激活达 29%
 商购化合物 (奥德里奇) PNG01-185-017-9-1 PNG01-185-17-9-1 185-9-1	在 50μM 抑制 ARR3luc 的 R1881 激活达 10%

[0257] 实施例 6

[0258] (R)-BAGE(1)

[0259]

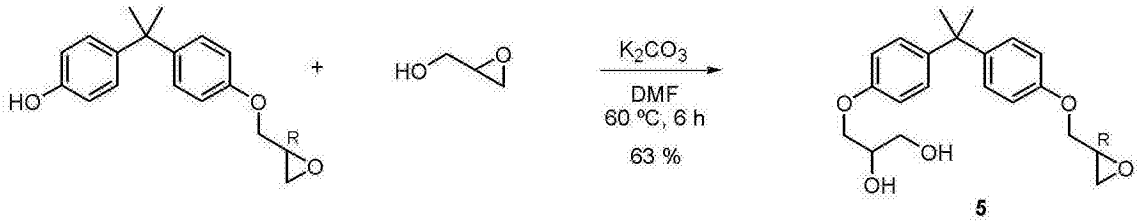


[0260] 将作为在矿物油中的60％分散体的NaH(96mg,2.40mmol,2.2当量)在氩气气氛下悬浮在无水二甲基甲酰胺(5mL)中。将混合物冷却至0℃,并加入双酚A(250mg,1.09mmol,1当量)。在15分钟后,通过注射器加入(R)-表氯醇(214μL,2.73mmol,2.5当量,99％ee),并使得混合物在室温反应7小时。然后,将溶液用去离子水(～3mL)猝灭,将混合物用乙酸乙酯(3x 3mL)萃取。将有机层用去离子水(2mL)洗涤,通过无水硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。将获得的残余物通过快速柱色谱法在硅胶上纯化(洗脱剂:二氯甲烷和在二氯甲烷中的2％甲醇)以提供作为白色泡沫残余物的(R)-BAGE(67mg,22％)。

[0261] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.13(s,1H),7.09(d,J = 8.8,2H),6.97(d,J = 8.4,2H),6.83(d,J = 8.8,2H),6.63(d,J = 8.8,2H),4.25(dd,J = 11.2,2.8,1H),3.78(dd,J = 11.2,6.4,1H),3.29(m,1H),2.82(t,J = 4.8,1H),2.68(dd,J = 4.8,2.4,1H),1.54(s,6H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6):δ156.5,155.6,143.8,141.3,128.0,127.9,115.2,114.4,69.5,50.4,44.4,41.7,31.4.TLC(在二氯甲烷中的5％甲醇),Rf:0.45(UV,对甲氧基苯甲醛)。

[0262] (R)-BADGE x H_2O(5)

[0263]

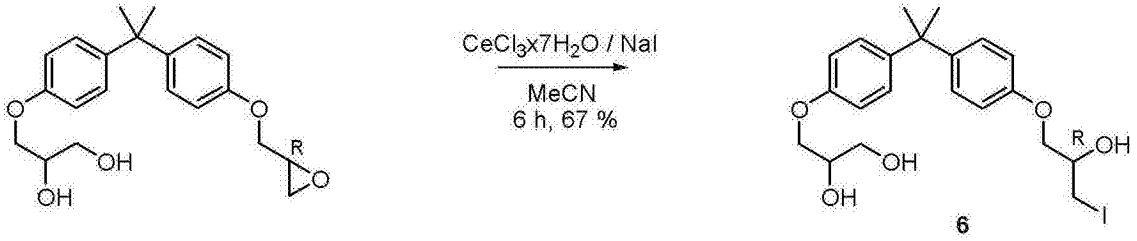


[0264] 向(R)-BAGE(13mg,0.045mmol,1当量)在无水二甲基甲酰胺(0.3mL)中的搅拌溶液在室温下加入K_2CO_3(6mg,0.045mmol,1当量)和外消旋缩水甘油(9μL,0.135mmol,3当量)。在60℃搅拌6小时后,将去离子水(0.2mL)加入获得的橙棕色溶液。将混合物用乙酸乙酯(3x 1mL)萃取。将有机层用去离子水(2mL)洗涤,通过无水硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩。将获得的残余物通过快速柱色谱法在硅胶Sep pak 2g上纯化(洗脱剂:二氯甲烷和在二氯甲烷中的5％甲醇)以提供(R)-BADGE x H_2O(10.3mg,63％),为无色油。

[0265] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.08(dd,J = 8.0,5.2,4H),6.83(dd,J = 10.8,8,4H),4.89(d,J = 5.2,1H),4.62(t,J = 5.6,1H),4.26(dd,J = 11.6,2.8,1H),3.93(dd,J = 9.6,4.0,1H),3.78(m,3H),3.42(t,J = 5.6,2H),3.29(m,1H),2.82(t,J = 4.8,1H),2.68(dd,J = 4.8,2.4J = 11.6,2.8,1H),1.57(s,6H)。TLC(在二氯甲烷中的5％甲醇),Rf:0.36(UV,对甲氧基苯甲醛)。

[0266] (R)-BADGE x HI x H_2O(6)

[0267]



6

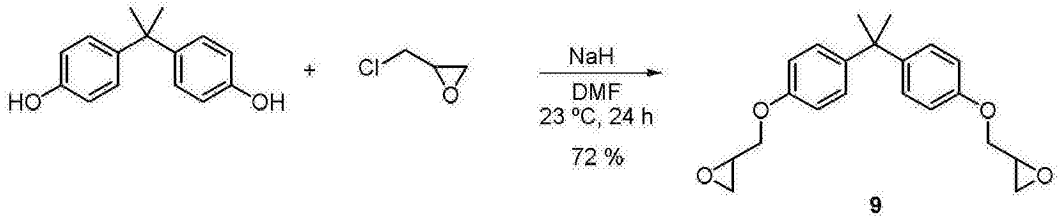
[0268] 向 (R)-BADGE x H_2O(10mg,0.029mmol,1 当量）在乙腈 (0.5mL) 中的溶液加入 $CeCl_3 \cdot 7H_2O$(21mg,0.057mmol,2 当量）和 NaI(9mg,0.057mmol,2 当量）。在室温搅拌 6 小时后，将获得的黄色悬浮液减压浓缩。将反应混合物用二氯甲烷 (2mL) 溶解并用 H_2O(3x 0.5mL) 洗涤，将有机层通过无水 $MgSO_4$干燥，减压去除溶剂。获得的残余物通过快速柱色谱法在硅胶 Sep pak 2g 上纯化（洗脱剂：二氯甲烷和在二氯甲烷中的 10％甲醇）以提供 (R)-BADGE x HI x H_2O(9mg,67％），为无色泡沫。

[0269] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ 7.09(m,4H),6.81(m,4H),5.52(d,J = 4.8,1H),4.86(d,J = 4.8,1H),4.59(t,J = 5.6,1H),3.88(m,3H),3.75(m,3H),3.40(m,3H),3.31(m,1H),1.57(s,6H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)：δ 157.1,156.7,143.4,143.0,128.0,127.9,114.5,114.4,71.4,70.6,70.1,68.6,63.4,41.8,31.3,12.7. TLC（在二氯甲烷中的 5％甲醇），Rf:0.30(UV, 对甲氧基苯甲醛）。

[0270] 实施例 7

[0271] 外消旋 BADGE(9)

[0272]



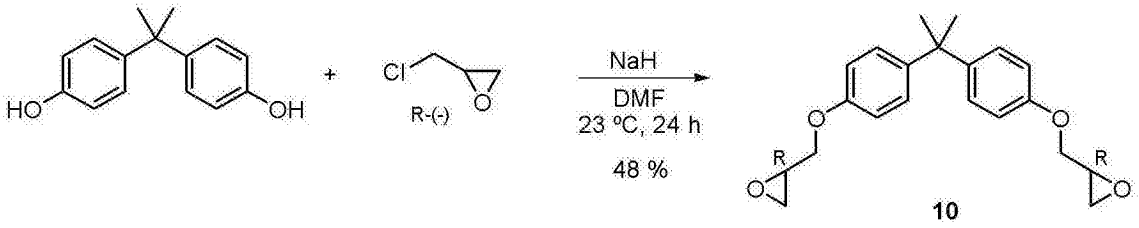
9

[0273] 将圆底烧瓶顺序用 NaH(200mg,4.80mmol,2.2 当量）和双酚 A(500mg,2.18mmol,1 当量）填充，将内容物置于氩气气氛下。通过注射器导入无水二甲基甲酰胺 (5mL)，并将获得的混合物室温搅拌。在 15 分钟后，通过注射器加入外消旋表氯醇 (700 μL,8.96mmol,4.1 当量），使得混合物在室温反应 18 小时。然后，将溶液用去离子水（～ 1mL) 猝灭，并将混合物用乙酸乙酯 (3x 4mL) 萃取。将有机层用去离子水 (2mL) 洗涤，通过无水硫酸镁干燥，过滤，并减压浓缩。将获得的残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化（洗脱剂：二氯甲烷），以提供外消旋 BADGE(536mg,72％），为白色泡沫残余物。

[0274] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ 7.10(d,J = 8.8,4H),6.84(d,J = 8.8,4H),4.25(dd,J = 11.6,2.8,2H),3.78(dd,J = 11.2,6.4,2H),3.29(m,2H),2.81(t,J = 4.8,2H),2.68(m,2H),1.60(s,6H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)：δ 156.6,143.5,128.0,114.5,69.5,50.3,44.4,41.8,31.3. TLC（在二氯甲烷中的 5％甲醇），Rf:0.77(UV, 对甲氧基苯甲醛）。

[0275] (R)-BADGE(10)

[0276]

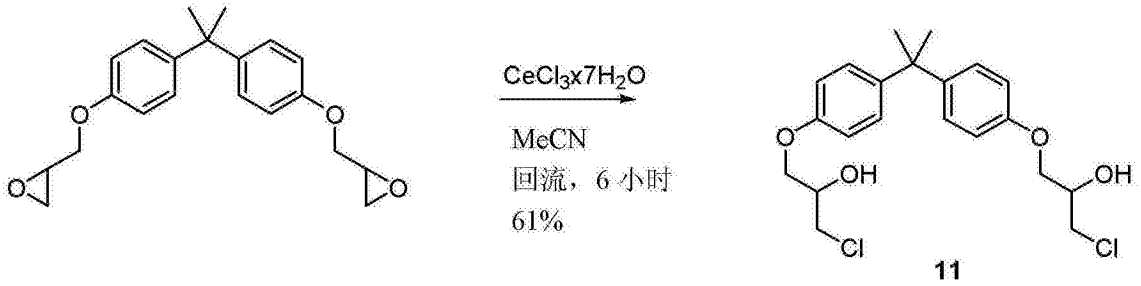


10

[0277] 如以上关于外消旋 BADGE 所述的相同方法，但是使用 (R)- 表氯醇。

[0278] 外消旋 BADGE x 2HCl (11)

[0279]



11

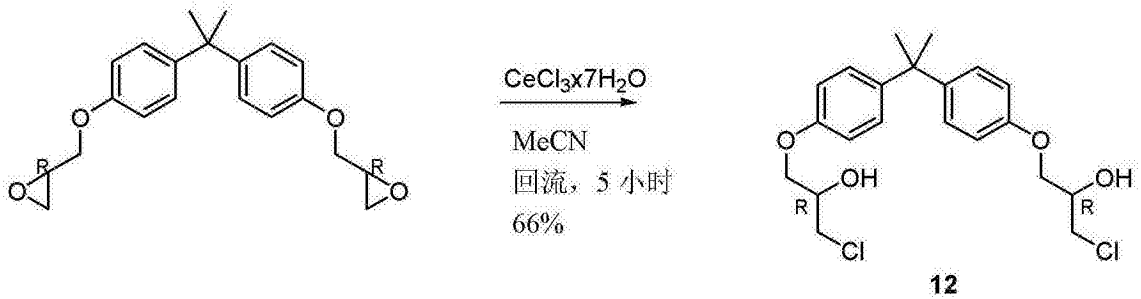
[0280] 向外消旋 BADGE(95mg, 0.279mmol, 1 当量）在乙腈 (1.0mL) 中的溶液加入 $CeCl_3 \cdot 7H_2O$(208mg, 0.558mmol, 2 当量），并将混合物回流 6 小时。将获得的糊状物用二氯甲烷过滤，并将澄清的悬浮液减压浓缩。将获得的残余物通过快速柱色谱法在硅胶 Sep pak 2g 上纯化（洗脱剂：二氯甲烷和在二氯甲烷中的 10％甲醇）以提供外消旋 BADGE x 2HCl (70mg, 61％），为无色泡沫。

[0281] ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)：δ 7.09(d, J = 8.8, 4H), 6.83(d, J = 8.4, 4H), 5.50(d, J = 5.2, 2H), 3.99(m, 2H), 3.92(d, J = 5.6, 4H), 3.73(dd, J = 11.2, 4.4, 2H), 3.65(dd, J = 11.2, 5.6, 2H), 1.57(s, 6H)。^{13}C NMR(100MHz, DMSO-d_6)：δ 156.7, 143.4, 128.0, 114.5, 69.5, 69.3, 47.4, 41.8, 31.3. TLC（在二氯甲烷中的 5％甲醇），Rf:0.31(UV, 对甲氧基苯甲醛）。

[0282] 实施例 8

[0283] (R)-BADGE x 2HCl (12)

[0284]



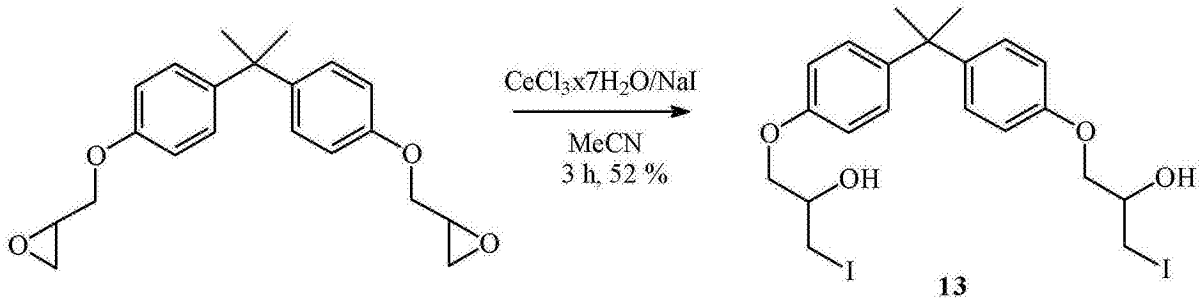
12

[0285] 如以上关于外消旋 BADGE x 2HCl 所述的相同方法，但是使用 (R)-BADGE 作为原材料。

[0286] 实施例 9

[0287] 外消旋 BADGE x 2HI (13)

[0288]



13

[0289] 向外消旋BADGE(60mg,0.176mmol,1当量)在乙腈(1.0mL)中的溶液加入$CeCl_3 \cdot 7H_2O$(131mg,0.352mmol,2当量)和NaI(53mg,0.352mmol,2当量)。在室温搅拌3小时后,将获得的黄色悬浮液减压浓缩。将反应混合物用二氯甲烷(3mL)溶解,并用H_2O(3x 1mL)洗涤,将有机层通过无水硫酸镁干燥,减压去除溶剂。将获得的残余物通过快速柱色谱法在硅胶Sep pak 2g上纯化(洗脱剂:二氯甲烷和在二氯甲烷中的10%甲醇)以提供外消旋BADGE x 2HI(55mg,52%),为棕色泡沫。

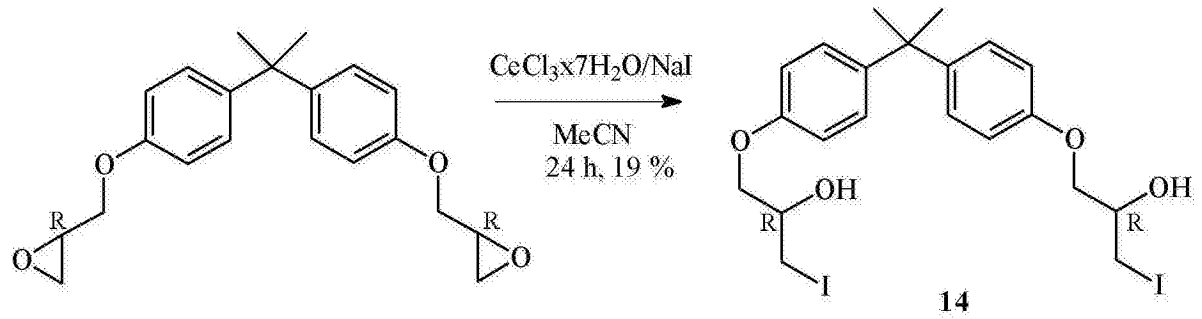
[0290] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ 7.09(d,J=8.8,4H),6.82(d,J=8.8,4H),5.53(d,J=5.2,2H),3.87(m,4H),3.71(m,2H),3.40(dd,J=10.4,4.8,2H),3.31(m,2H),1.57(s,6H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6):δ 156.7,143.5,128.1,114.5,71.4,68.6,41.8,31.3,12.7。

[0291] TLC(在二氯甲烷中的5%甲醇),Rf:0.43(UV,对甲氧基苯甲醛)。

[0292] 实施例10

[0293] (R)-BADGE x 2HI(14)

[0294]



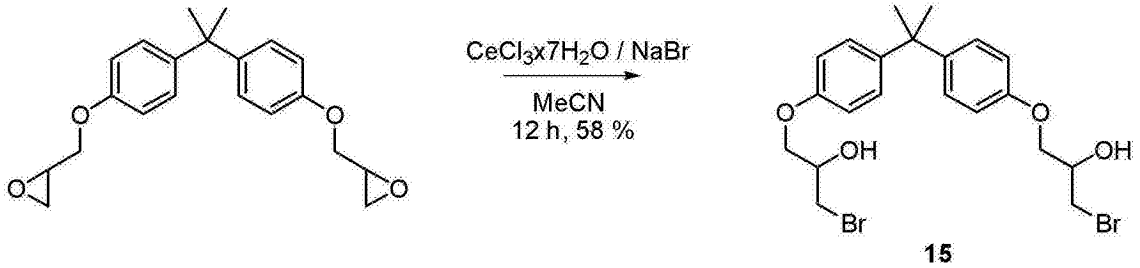
14

[0295] 如以上关于外消旋BADGE x 2HI所述的相同方法,但是使用(R)-BADGE作为原材料。

[0296] 实施例11

[0297] 外消旋BADGE x 2HBr(15)

[0298]



15

[0299] 向外消旋BADGE(60mg,0.176mmol,1当量)在乙腈(1.0mL)中的溶液加入

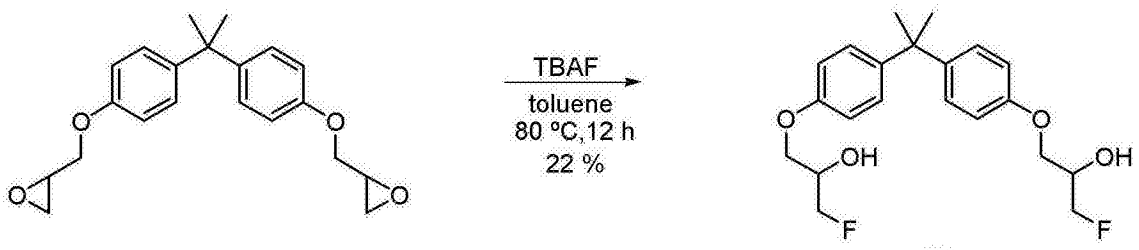
$CeCl_3 \cdot 7H_2O$(131mg,0.352mmol,2 当量）和 NaBr(36mg,0.352mmol,2 当量）。在室温搅拌过夜后，将悬浮液用二氯甲烷过滤 (6mL) 并用 H_2O(3x 2mL) 洗涤，将有机层通过无水硫酸镁干燥，并减压去除溶剂。将获得的残余物通过快速柱色谱法在硅胶 Sep pak 2g 上纯化（洗脱剂：二氯甲烷和在二氯甲烷中的 10％甲醇）以提供外消旋 BADGE x 2HBr(33mg,58％），为无色泡沫。

[0300] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ 7.09(d,J＝8.4,4H),6.83(d,J＝8.8,4H),5.54(d,J＝5.2,2H),3.98(m,2H),3.93(d,J＝5.6,4H),3.62(dd,J＝10.0,4.4,2H),3.53(dd,J＝10.4,5.2,2H),1.57(s,6H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)：δ 156.7,143.5,128.1,114.5,70.2,68.8,41.8,37.2,31.3.TLC（在二氯甲烷中的 5％甲醇），Rf:0.53(UV, 对甲氧基苯甲醛）。

[0301] 实施例 12

[0302] 外消旋 BADGE x 2HF(16)

[0303]



16

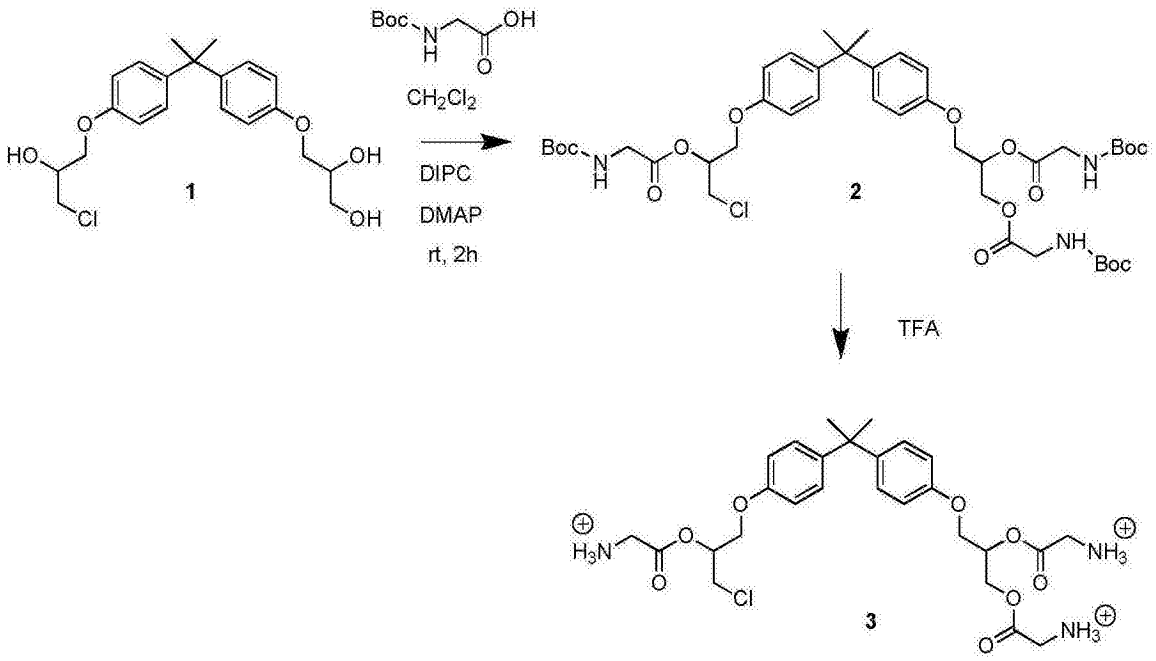
[0304] 向外消旋 BADGE(60mg,0.176mmol,1 当量）在无水甲苯 (1.0mL) 中的溶液加入 TBAF 在 THF 中的 1M 溶液 (0.88mL,0.88mmol,5 当量），使得混合物在 80℃搅拌 12 小时。将混合物进行短径柱色谱法（洗脱剂：二氯甲烷和在二氯甲烷中的 5％甲醇）以去除 TBAF。获得的残余物通过快速柱色谱法在硅胶 Sep pak 2g 上纯化（洗脱剂：在己烷中的 30％乙酸乙酯）以提供外消旋 BADGE x 2HF(14mg,22％），为无色泡沫。

[0305] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ 7.09(d,J＝8.4,4H),6.82(d,J＝8.8,4H),5.40(d,J＝5.2,2H),4.50(ddd,J＝47.6,9.6,3.6,2H),4.39(ddd,J＝47.6,9.6,3.6,2H),3.99(dm,J＝20.8,2H),3.90(m,4H),1.56(s,6H)。^{19}F NMR(282.4MHz,DMSO-d6)：δ -230.4(td,J＝50.4,22.2)。TLC（在二氯甲烷中的 5％甲醇），Rf:0.38(UV, 对甲氧基苯甲醛）。

[0306] 实施例 13

[0307] 合成 BADGE.HCl,H_2O 的三甘氨酸酯 3

[0308]



[0309] 用于合成三-Gly-Badge,HCL.H2O(1)的TFA盐3的实验:向BADGE.HCL.H_2O(1)(8.80mg,0.02mmol)在1mL CH_2Cl_2中的溶液加入BOC-GLy-OH(30.8mg,0.18mmol),DMAP(catalytic amount),和DIPC(0.03mL,0.18mmol)。将混合物室温搅拌2小时,然后过滤。将滤液加至2mL TFA,室温搅拌2小时,然后真空浓缩。将残余物在EtOAc和水之间分配,将水层浓缩,干燥,然后通过LH-20柱(用100%MeOH洗脱),以提供纯产物3。在浓缩TFA盐产物后,将其溶解在2mL MeOH中,然后加入2mL的2N HCL。将混合物在室温搅拌5分钟,在N_2气流下浓缩,然后在真空下干燥过夜以获得HCl盐。

[0310] 尽管在此公开了本发明的各种实施方案,但是可以根据本领域技术人员的公知常识在本发明范围内进行许多改编和改动。这样的改动包括用已知等价物替代本发明的任一方面,以便以基本上相同的方式获得相同的结果。数字范围包括定义该范围的数字。措词“包含”在本文中作为开放式术语使用,基本上等价于短语“包括、但不限于”,并且措词“包括”具有相应的含义。如本文所用,单数形式″一个(a)″,″一种(an)″和″所述(the)″包括复数指代,除非上下文有清楚相反指示。因此,例如,提到“一个事情(a thing)”包括多于一个这样的事情。本文中对参考文献的引用不是承认这些参考文献是本发明的现有技术。在本说明书中引用的任何优先权文件和所有出版物(包括但不限于专利和专利申请)通过参考结合于此,就像每个单独的出版物具体地和单独地被指示通过参考结合于此一样,就像在本文中充分阐述一样。本发明包括基本上如上所述和参照实施例和附图的所有实施方案和变体。

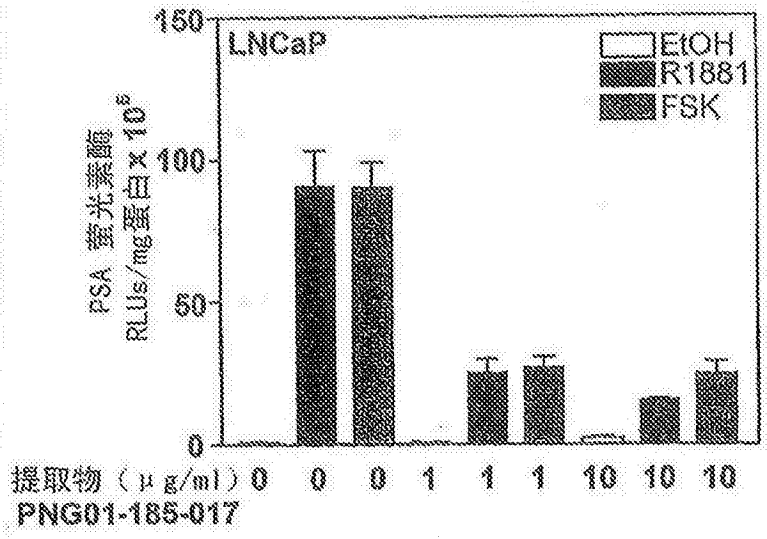

150
100
50
0
LNCaP
EtOH
R1881
FSK
PSA 蛍光酵素
RLUs/mg蛋白x10⁵
提取物（μg/ml）0 0 0 1 1 1 10 10 10
PNG01-185-017

图 1

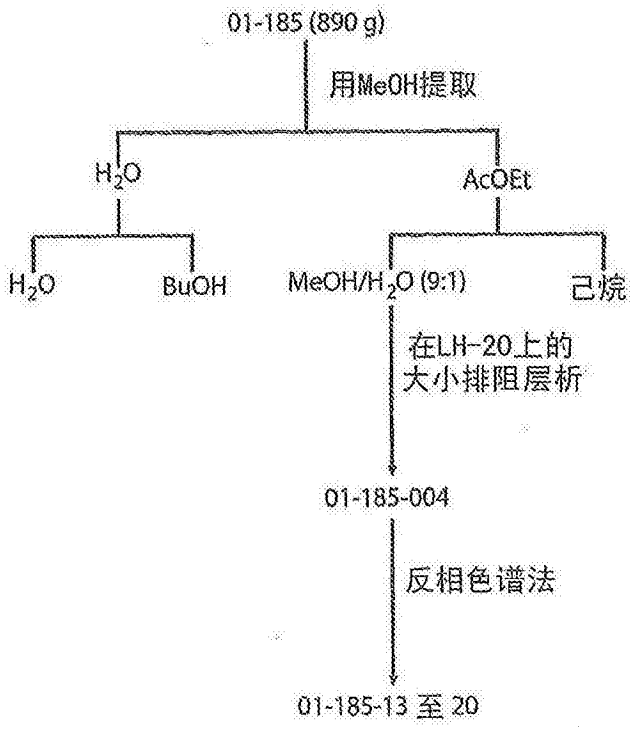

01-185 (890 g)
用MeOH提取
H2O
AcOEt
H2O
BuOH
MeOH/H2O (9:1)
己烷
在LH-20上的
大小排阻层析
01-185-004
反相色谱法
01-185-13 至 20

图 2

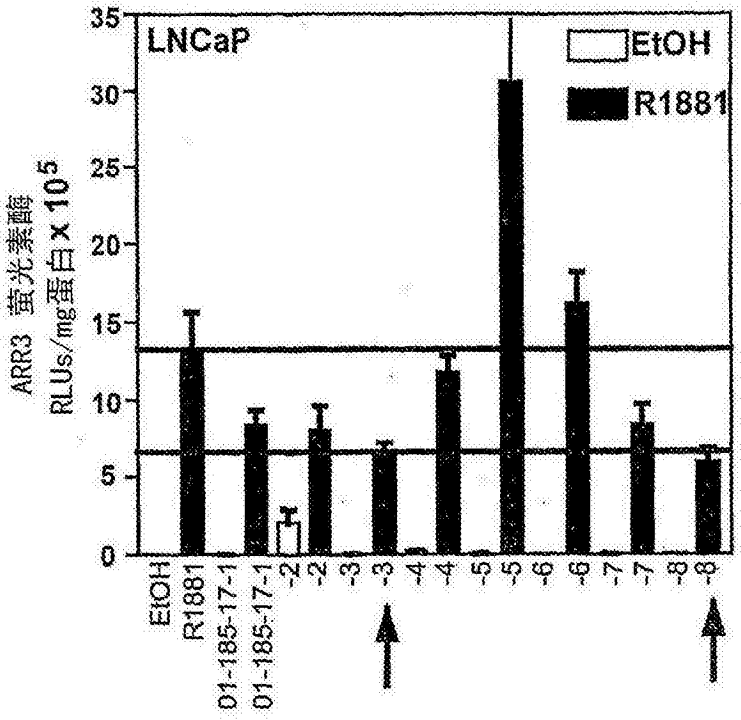

LNCaP
EtOH
R1881
ARR3 萤光素酶
RLUs/mg蛋白 x 10^5
35
30
25
20
15
10
5
0
EtOH
R1881
01-185-17-1
01-185-17-1
-2
-2
-3
-3
-4
-4
-5
-5
-6
-6
-7
-7
-8
-8

图 3

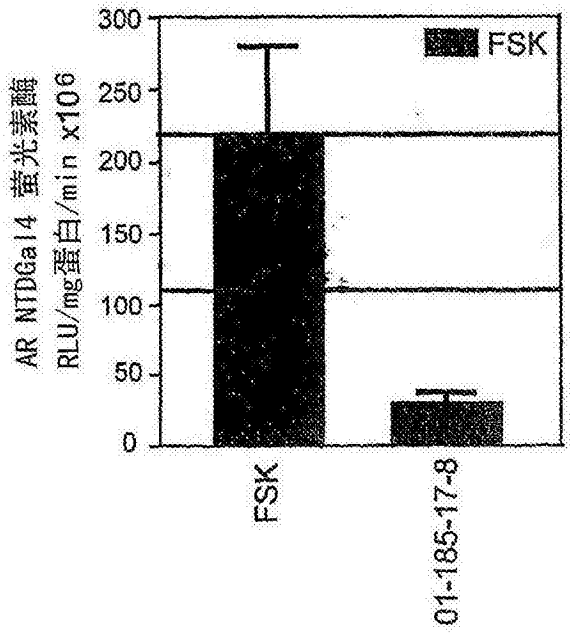

FSK
AR NTDGal4 萤光素酶
RLU/mg蛋白/min x106
300
250
200
150
100
50
0
FSK
01-185-17-8

图 4

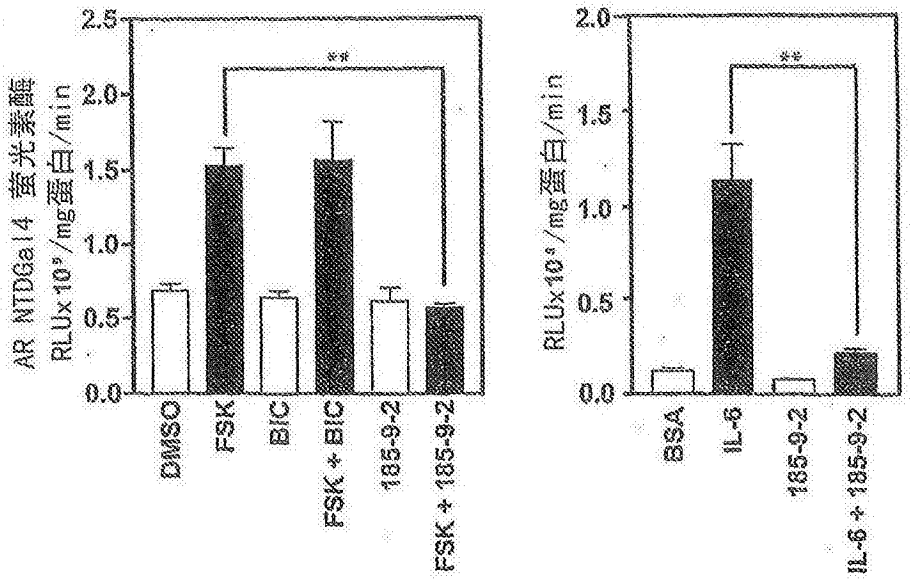

AR NTDGal4 萤光素酶
RLUx10³/mg蛋白/min
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
**
DMSO
FSK
BIC
FSK + BIC
185-9-2
FSK + 185-9-2
RLUx10³/mg蛋白/min
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
**
BSA
IL-6
185-9-2
IL-6 + 185-9-2

图 5

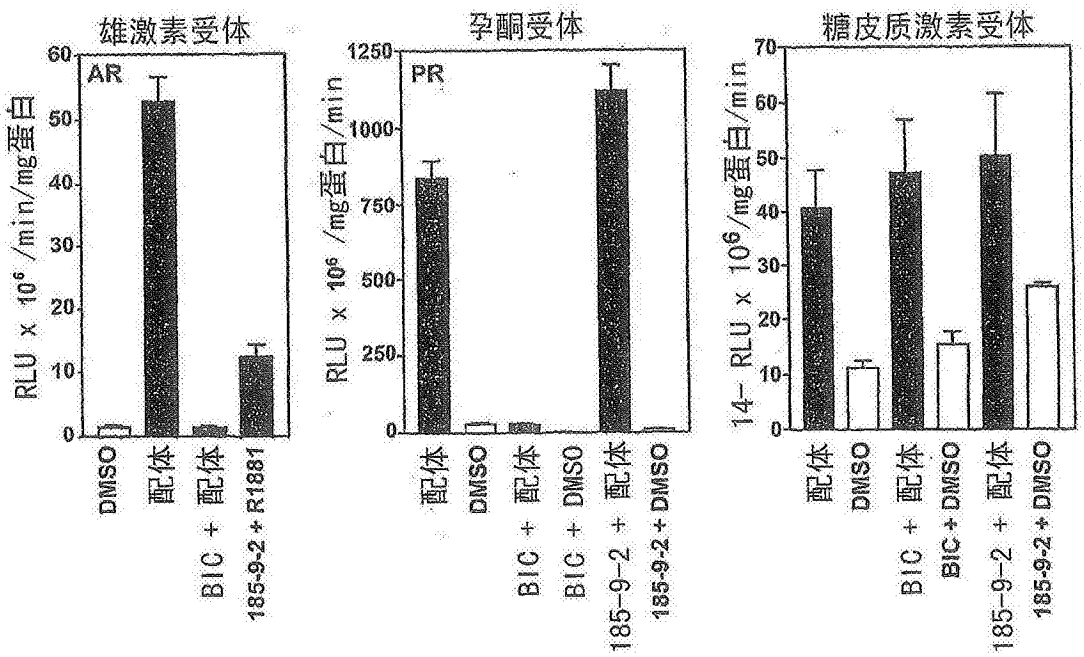

雄激素受体
AR
RLU x 10⁶ /min/mg蛋白
60
50
40
30
20
10
0
DMSO
配体
BIC + 配体
185-9-2 + R1881
孕酮受体
PR
RLU x 10⁶ /mg蛋白/min
1250
1000
750
500
250
0
配体
DMSO
BIC + 配体
BIC + DMSO
185-9-2 + 配体
185-9-2 + DMSO
糖皮质激素受体
14- RLU x 10⁶/mg蛋白/min
70
60
50
40
30
20
10
0
配体
DMSO
BIC + 配体
BIC + DMSO
185-9-2 + 配体
185-9-2 + DMSO

图 6

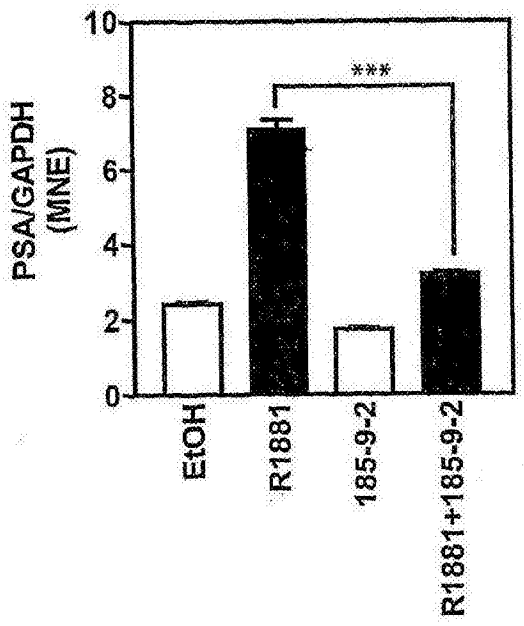

PSA/GAPDH (MNE)
10
8
6
4
2
0
***
EtOH
R1881
185-9-2
R1881+185-9-2

图 7

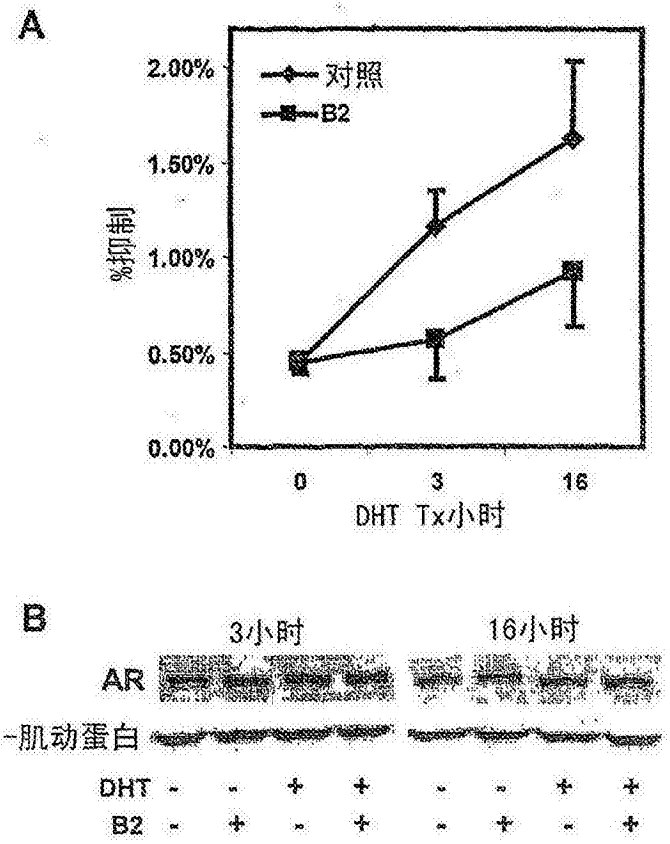

A
2.00%
1.50%
1.00%
0.50%
0.00%
%抑制
对照
B2
0
3
16
DHT Tx小时
B
3小时
16小时
AR
β-肌动蛋白
DHT - - + + - - + +
B2 - + - + - + - +

图 8

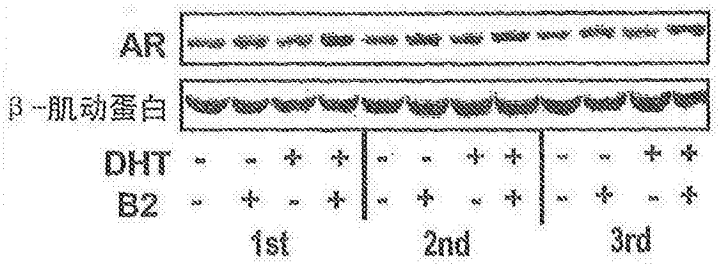


图 9

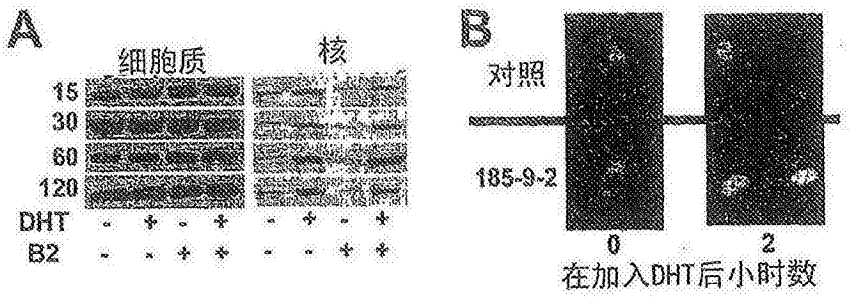


图 10

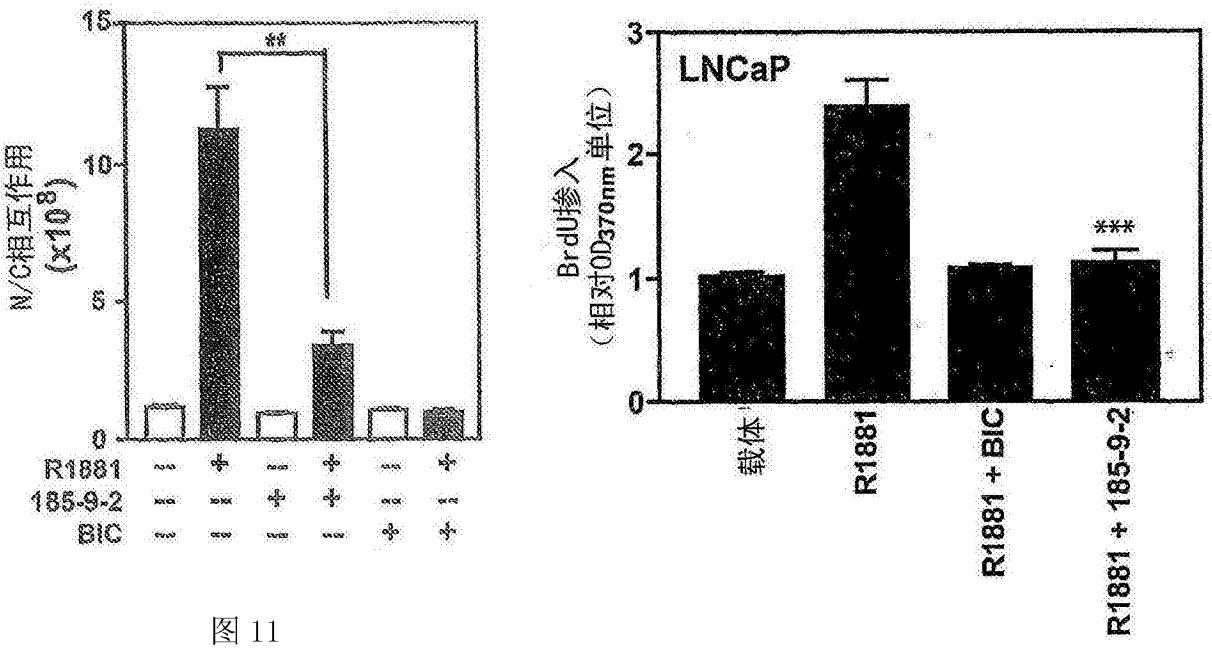


图 11

图 12

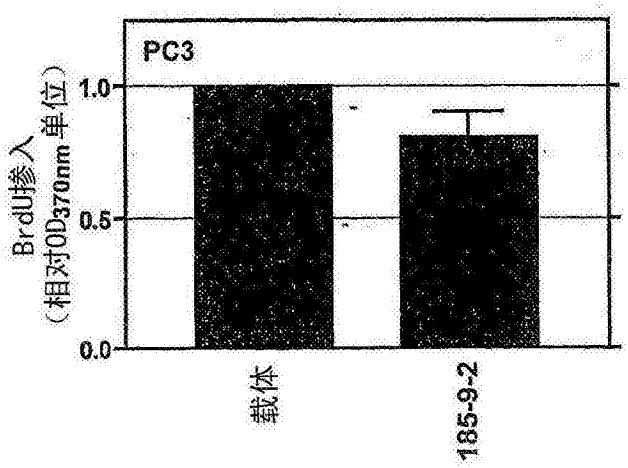


图 13

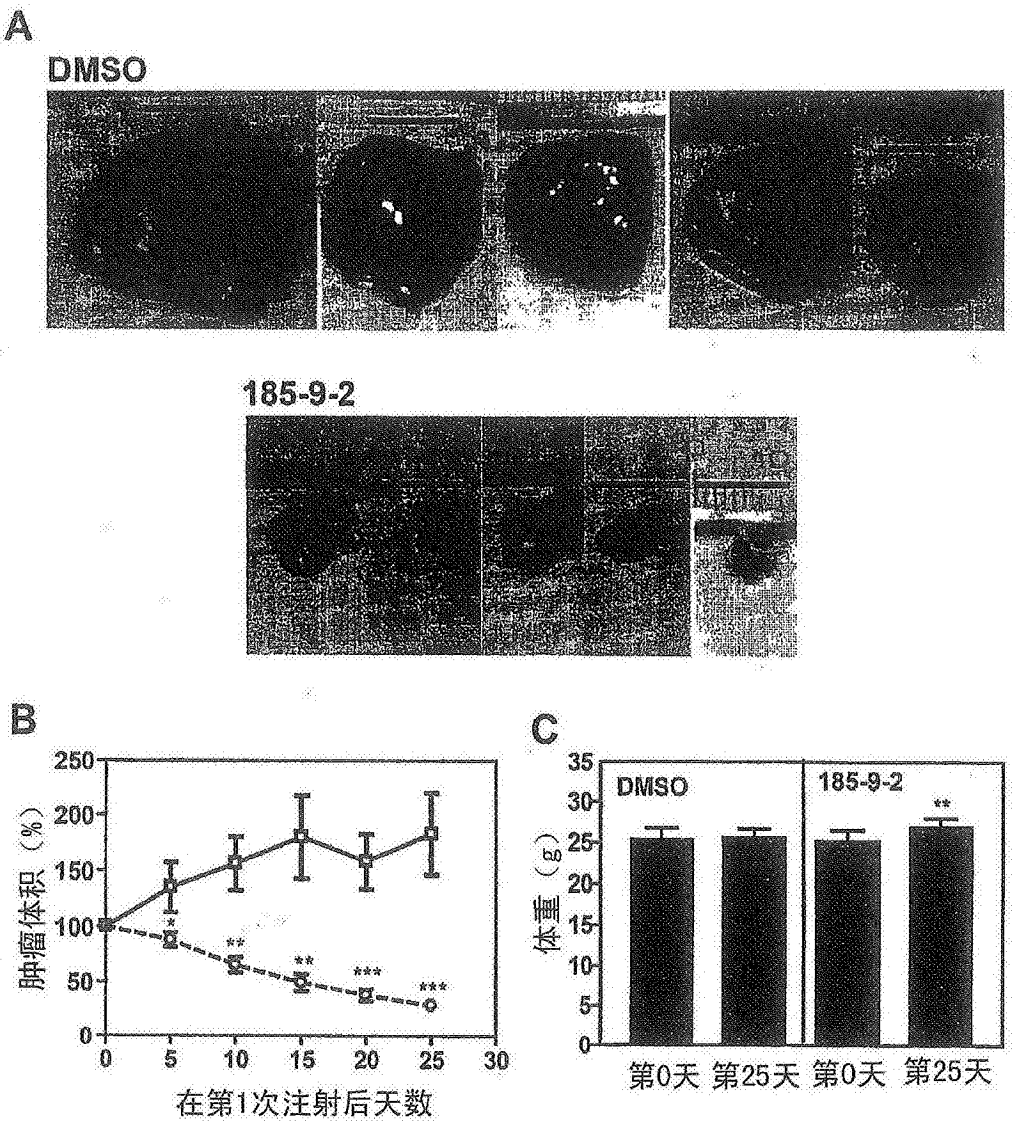

A
DMSO
185-9-2
B
肿瘤体积（%）
250
200
150
100
50
0
0 5 10 15 20 25 30
在第1次注射后天数
C
体重（g）
35
30
25
20
15
10
5
0
DMSO
185-9-2
第0天 第25天 第0天 第25天

图 14

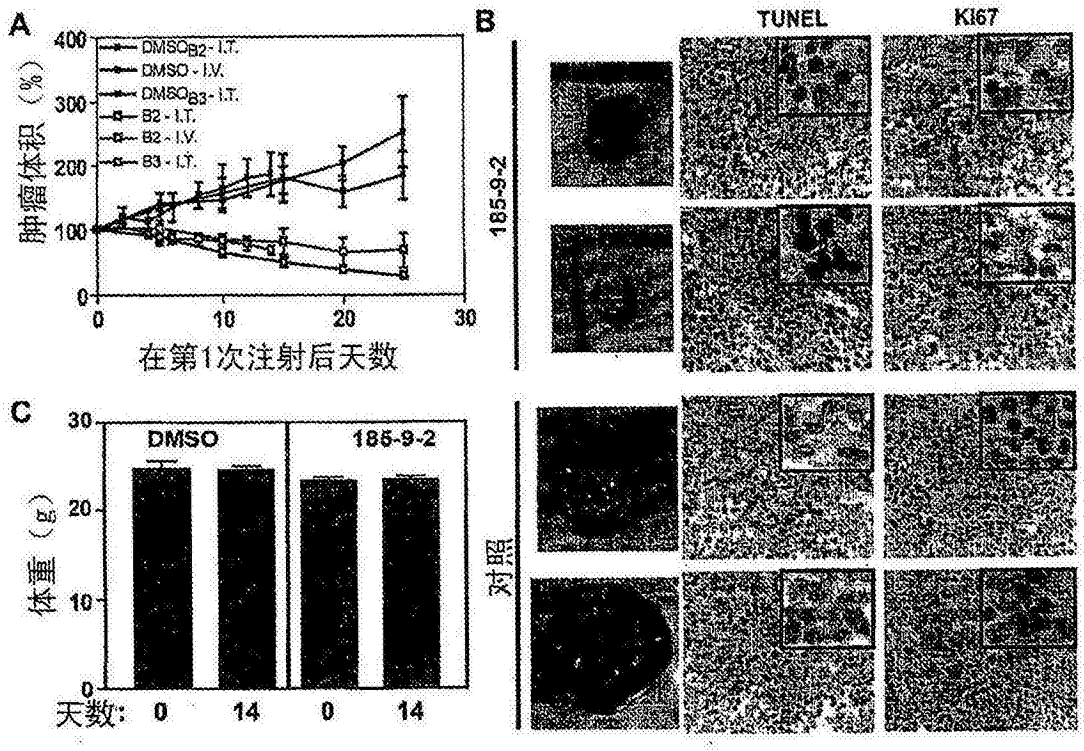

A
B
C
肿瘤体积（%）
在第1次注射后天数
DMSO - I.V.
B2 - I.V.
B3 - I.V.
TUNEL
KI67
185-9-2
对照
体重（g）
DMSO
185-9-2
天数: 0 14 0 14

图 15

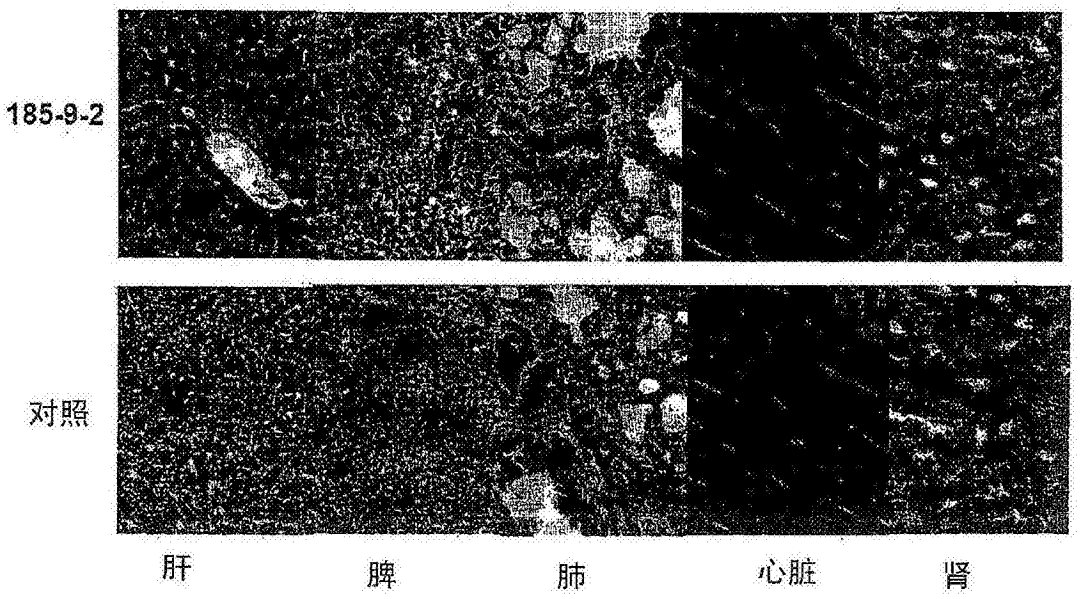

185-9-2
对照
肝
脾
肺
心脏
肾

图 16

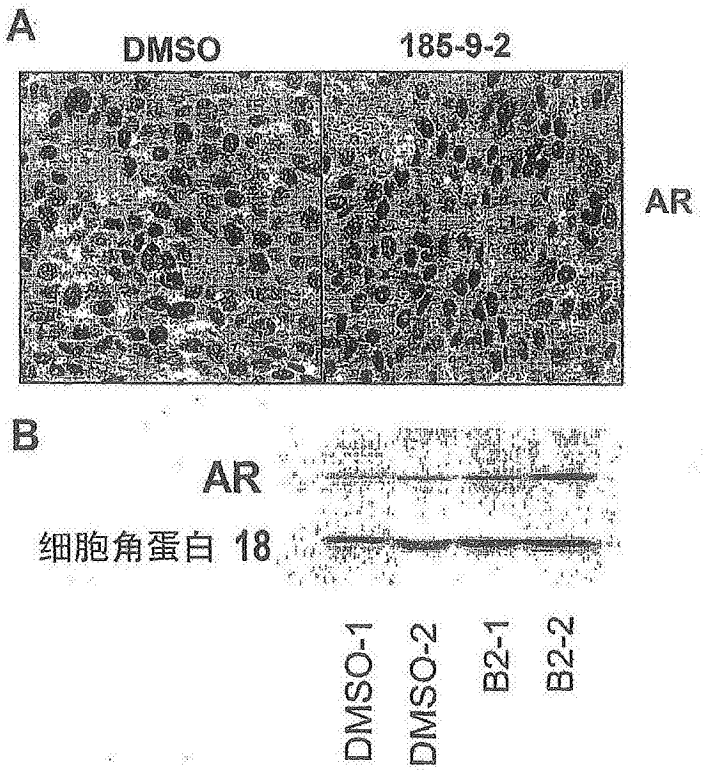


图 17

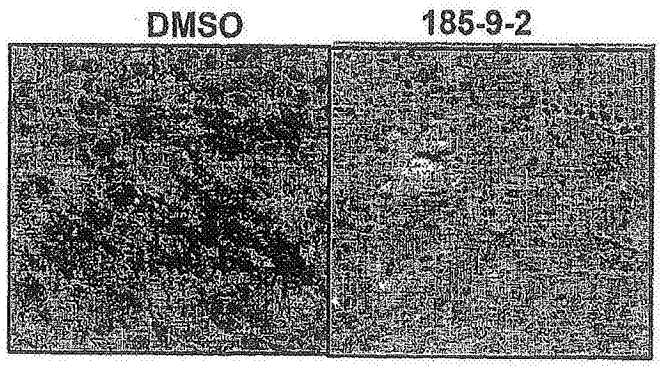


图 18

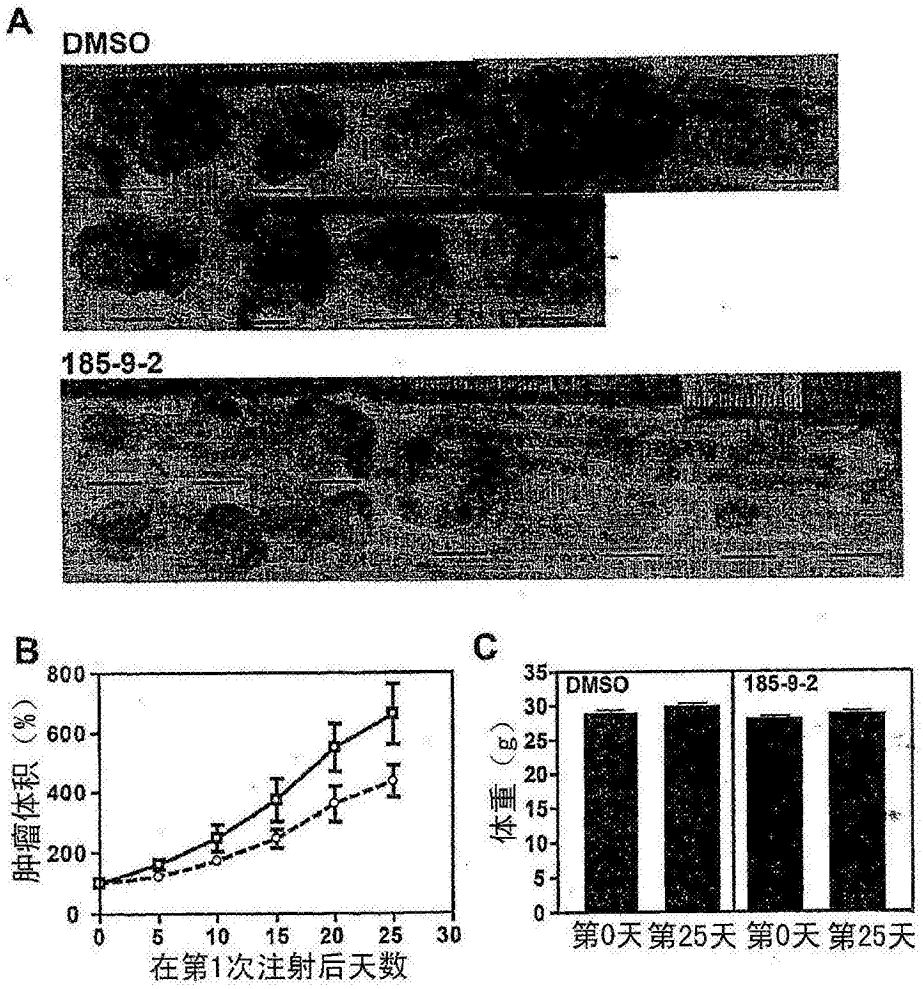

A
DMSO
185-9-2
B
肿瘤体积（%）
800
600
400
200
0
0 5 10 15 20 25 30
在第1次注射后天数
C
体重（g）
35
30
25
20
15
10
5
0
DMSO
185-9-2
第0天 第25天 第0天 第25天

图 19

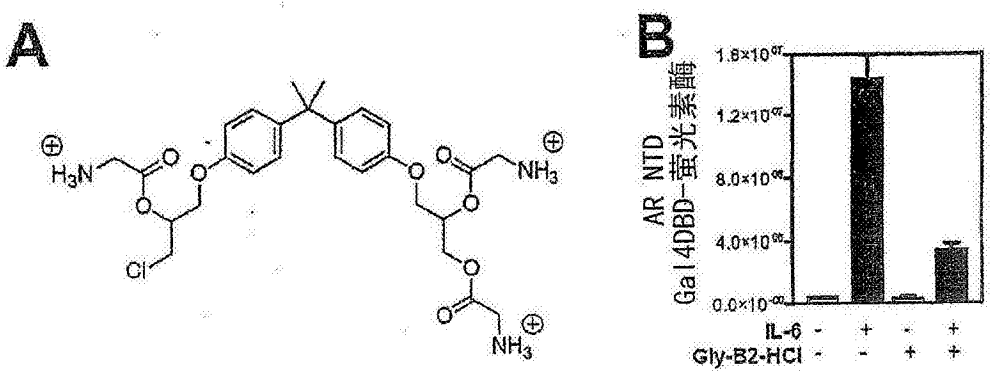

A
B
AR NTD
Gal4DBD-萤光素酶
1.6×10⁰⁷
1.2×10⁰⁷
8.0×10⁰⁶
4.0×10⁰⁶
0.0×10⁰⁰
IL-6 - + - +
Gly-B2-HCl - - + +

图 20