



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102958364 A

(43) 申请公布日 2013. 03. 06

(21) 申请号 201180032395. 8

(22) 申请日 2011. 05. 27

(30) 优先权数据

61/349, 555 2010. 05. 28 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 12. 28

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2011/038395 2011. 05. 27

(87) PCT申请的公布数据

W02011/150360 EN 2011. 12. 01

(71) 申请人 德克萨斯大学系统董事会

地址 美国得克萨斯州

(72) 发明人 安正墨 加内什·拉伊

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

11227

代理人 顾晋伟 彭鲲鹏

(51) Int. Cl.

A01N 37/12 (2006. 01)

权利要求书 13 页 说明书 42 页 附图 25 页

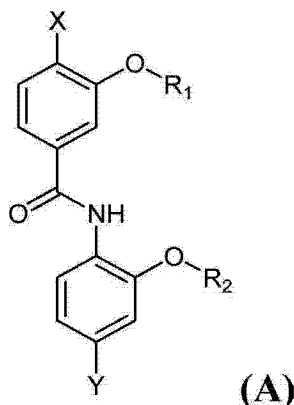
(54) 发明名称

低聚苯甲酰胺化合物及其用途

(57) 摘要

本发明包括阻断 AR 信号传导并且具有抗癌活性的双苯甲酰胺和三苯甲酰胺化合物。还提供了这些化合物的用途和包含这些化合物的药物组合物。

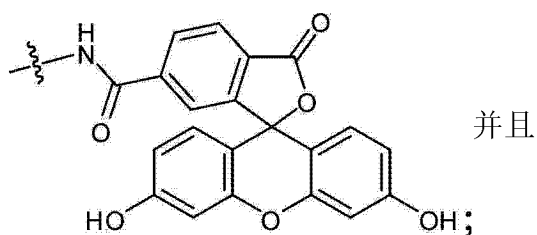
1. 式 (A) 或 (B) 的化合物：



其中：

R_1 和 R_2 各自独立地为 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基、 $-(CH_2)_n-COOR$ 、 $-(CH_2)_n-CONRR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRR'$ 、 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRCOR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRCOOR'$ 、 $-(CH_2)_n-OR$ 、 $-(CH_2)_n-SR$ 、 $-(CH_2)_n-SO_mR$ 、 $-(CH_2)_n-PO_mR$ ，其中 n 和 m 可以是 0 至 6 的任何数字，并且 R 和 R' 可以是 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基；

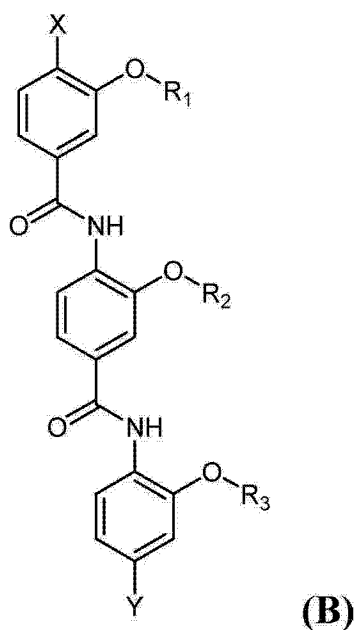
X 是 $-NO_2$ 或 $-NHC(O)CH_2R_3$ ，其中 R_3 是 $-NO_2$ 、 $-Z$ 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 芳烷基，其中的每一者均任选地被 $-COOR$ 、 $-CONRR'$ 、 $-NRR'$ 、 $-NH(C=NH)NRR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-NRCOOR'$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-SO_nR$ 或 $-PO_nR$ 取代，其中 n 可以是 0 至 6 的任何数字，并且 R 和 R' 可以是 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基，并且其中 Z 是：



Y 是 $-(CH_2)_nCOOR_4$ 、 $-(CH_2)_nCONR_4R_5$ 、 $-(CH_2)_nNR_4R_5$ 、 $-(CH_2)_n-NR_4R_5$ 、 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NR_4R_5$ 、 $-(CH_2)_n-NR_4COR_5$ 、 $-(CH_2)_n-NR_4COOR_5$ 、 $-(CH_2)_n-OR_4$ 、 $-(CH_2)_n-SR_4$ 、 $-(CH_2)_n-SO_mR_4$ 、 $-(CH_2)_n-PO_mR_4$ ，其中 n 和 m 可以是 0 至 6 的任何数字，

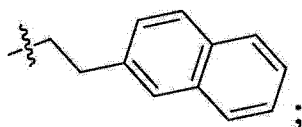
R_4 和 R_5 独立地选自 $-H$ 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基；

或者

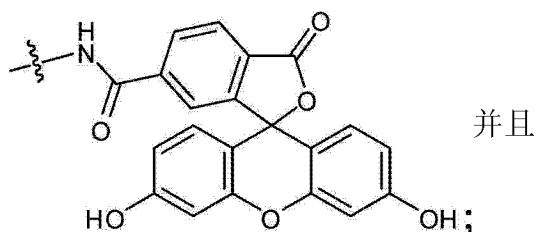


其中：

R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地为 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基、 $-(CH_2)_n-COOR$ 、 $-(CH_2)_n-CONRR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRR'$ 、 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRCOR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRCOOR'$ 、 $-(CH_2)_n-OR$ 、 $-(CH_2)_n-SR$ 、 $-(CH_2)_n-SO_mR$ 、 $-(CH_2)_n-PO_mR$ ，其中 n 和 m 可以是 0 至 6 的任何数字，并且 R 和 R' 可以是 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基、或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基或



X' 是 $-NO_2$ 或 $-NHC(O)CH_2R_3$ ，其中 R_3 是 $-NO_2$ 、 $-Z'$ 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 芳烷基，其中的每一者任选地被 $-COOR$ 、 $-CONRR'$ 、 $-NRR'$ 、 $-NH(C=NH)NRR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-NRCOOR'$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-SO_nR$ 或 $-PO_nR$ 取代，其中 n 可以是 0 至 6 的任何数字，并且 R 和 R' 可以是 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基，并且其中 Z' 是：



Y' 是 $-(CH_2)_nCOOR_4$ 、 $-(CH_2)_nCONR_4R_5$ 、 $-(CH_2)_nNR_4R_5$ 、 $-(CH_2)_n-NR_4R_5$ 、 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NR_4R_5$ 、 $-(CH_2)_n-NR_4COR_5$ 、 $-(CH_2)_n-NR_4COOR_5$ 、 $-(CH_2)_n-OR_4$ 、 $-(CH_2)_n-SR_4$ 、 $-(CH_2)_n-SO_mR_4$ 、 $-(CH_2)_n-PO_mR_4$ ，其中 n 和 m 可以是 0 至 6 的任何数字，

R_4 和 R_5 独立地选自 $-H$ 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基。

2. 权利要求 1 的化合物，其进一步定义为式 (A) 的化合物。

3. 权利要求 1 的化合物，其进一步定义为式 (B) 的化合物。

4. 权利要求 2 的化合物，其中 X 是 $-NO_2$ 。

5. 权利要求 3 的化合物, 其中 X' 是 $-\text{NO}_2$ 。
6. 权利要求 4 的化合物, 其中 R_1 和 R_2 是 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基或 C_1 - C_{10} 炔基。
7. 权利要求 4 的化合物, 其中 R_1 和 R_2 是任选取代的 C_1 - C_{15} 芳烷基。
8. 权利要求 4 的化合物, 其中 R_1 和 R_2 是 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NRR}'$ 或 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NRR}'$ 基, 其中 n 可以是 0 至 6 的任何数字, 并且 R 和 R' 可以是 H 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基。
9. 权利要求 4 的化合物, 其中 R_1 和 R_2 是 $-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONRR}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NRCOR}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NRCOOR}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_m\text{R}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{PO}_m\text{R}$, 其中 n 和 m 可以是 0 至 6 的任何数字, 并且 R 和 R' 可以是 H 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基。
10. 权利要求 4 的化合物, 其中 R_1 和 R_2 是 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{SR}$, 其中 R 可以是 H 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基。
11. 权利要求 4 的化合物, 其中 R_1 是 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基, 并且 R_2 是 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基或 C_1 - C_{10} 炔基。
12. 权利要求 4 的化合物, 其中 R_1 是 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基或 C_1 - C_{10} 炔基, 并且 R_2 是 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基。
13. 权利要求 4 的化合物, 其中 R_1 是 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NRR}'$ 或 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NRR}'$, 并且 R_2 是 $-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_m\text{R}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{PO}_m\text{R}$, 其中 n 和 m 可以是 0 至 6 的任何数字, 并且 R 和 R' 可以是 H 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基。
14. 权利要求 4 的化合物, 其中 R_1 是 $-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_m\text{R}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{PO}_m\text{R}$, 并且 R_2 是 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NRR}'$ 或 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NRR}'$, 其中 n 和 m 可以是 0 至 6 的任何数字, 并且 R 和 R' 可以是 H 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基。
15. 权利要求 5 的化合物, 其中 R_1 、 R_2 和 R_3 是 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基或 C_1 - C_{10} 炔基。
16. 权利要求 5 的化合物, 其中 R_1 、 R_2 和 R_3 是任选取代的 C_1 - C_{15} 芳烷基。
17. 权利要求 5 的化合物, 其中 R_1 、 R_2 和 R_3 是 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NRR}'$ 或 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NRR}'$ 基团, 其中 n 可以是 0 至 6 的任何数字, 并且 R 和 R' 可以是 H 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基。
18. 权利要求 5 的化合物, 其中 R_1 、 R_2 和 R_3 是 $-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONRR}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NRCOR}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NRCOOR}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_m\text{R}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{PO}_m\text{R}$, 其中 n 和 m 可以是 0 至 6 的任何数字, 并且 R 和 R' 可以是 H 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基。
19. 权利要求 5 的化合物, 其中 R_1 、 R_2 和 R_3 是 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{SR}$, 其中 R 可以是 H 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基。
20. 权利要求 5 的化合物, 其中 R_1 是 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基, 并且 R_2 和 R_3 是 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基或 C_1 - C_{10} 炔基。
21. 权利要求 5 的化合物, 其中 R_1 和 R_2 是 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基或 C_1 - C_{10} 炔基, 并且 R_3 是 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基。
22. 权利要求 5 的化合物, 其中 R_1 是 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基或 C_1 - C_{10} 炔基, 并且 R_2 和 R_3 是 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基。
23. 权利要求 5 的化合物, 其中 R_1 和 R_2 是 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基, 并且 R_3 是 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基或 C_1 - C_{10} 炔基。

24. 权利要求 5 的化合物, 其中 R_1 和 R_3 是 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基或 C_1 - C_{10} 炔基, 并且 R_2 是 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基。

25. 权利要求 5 的化合物, 其中 R_1 和 R_3 是 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基, 并且 R_2 是 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基或 C_1 - C_{10} 炔基。

26. 权利要求 5 的化合物, 其中 R_1 和 R_2 是 $-(CH_2)_n-NRR'$ 或 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$, 并且 R_3 是 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基或 C_1 - C_{10} 炔基, 其中 n 可以是 0 至 6 的任何数字, 并且 R 和 R' 可以是 H 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基。

27. 权利要求 5 的化合物, 其中 R_1 是 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基或 C_1 - C_{10} 炔基, 并且 R_2 和 R_3 是 $-(CH_2)_n-NRR'$ 或 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$, 其中 n 可以是 0 至 6 的任何数字, 并且 R 和 R' 可以是 H 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基。

28. 权利要求 5 的化合物, 其中 R_1 和 R_2 是 $-(CH_2)_n-NRR'$ 或 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$, 并且 R_3 是 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基, 其中 n 可以是 0 至 6 的任何数字, 并且 R 和 R' 可以是 H 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基。

29. 权利要求 5 的化合物, 其中 R_1 是 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基, 并且 R_2 和 R_3 是 $-(CH_2)_n-NRR'$ 或 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$, 其中 n 可以是 0 至 6 的任何数字, 并且 R 和 R' 可以是 H 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基。

30. 权利要求 5 的化合物, 其中 R_1 和 R_2 是 $-(CH_2)_n-COOR$ 、 $-(CH_2)_n-CONRR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRCOR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRCOOR'$ 、 $-(CH_2)_n-SO_mR$ 、 $-(CH_2)_n-PO_mR$, 并且 R_3 是 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基或 C_1 - C_{10} 炔基, 其中 n 和 m 可以是 0 至 6 的任何数字, 并且 R 和 R' 可以是 H 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基。

31. 权利要求 5 的化合物, 其中 R_1 是 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基或 C_1 - C_{10} 炔基, 并且 R_2 和 R_3 是 $-(CH_2)_n-COOR$ 、 $-(CH_2)_n-CONRR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRCOR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRCOOR'$ 、 $-(CH_2)_n-SO_mR$ 、 $-(CH_2)_n-PO_mR$, 其中 n 和 m 可以是 0 至 6 的任何数字, 并且 R 和 R' 可以是 H 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基。

32. 权利要求 5 的化合物, 其中 R_1 和 R_2 是 $-(CH_2)_n-COOR$ 、 $-(CH_2)_n-CONRR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRCOR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRCOOR'$ 、 $-(CH_2)_n-SO_mR$ 、 $-(CH_2)_n-PO_mR$, 并且 R_3 是 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基, 其中 n 和 m 可以是 0 至 6 的任何数字, 并且 R 和 R' 可以是 H 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基。

33. 权利要求 5 的化合物, 其中 R_1 是 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基, 并且 R_2 和 R_3 是 $-(CH_2)_n-COOR$ 、 $-(CH_2)_n-CONRR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRCOR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRCOOR'$ 、 $-(CH_2)_n-SO_mR$ 、 $-(CH_2)_n-PO_mR$, 其中 n 和 m 可以是 0 至 6 的任何数字, 并且 R 和 R' 可以是 H 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基。

34. 权利要求 5 的化合物, 其中 R_1 和 R_3 是 $-(CH_2)_n-NRR'$ 或 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$, 并且 R_2 是 $-(CH_2)_n-COOR$ 、 $-(CH_2)_n-CONRR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRCOR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRCOOR'$ 、 $-(CH_2)_n-SO_mR$ 、 $-(CH_2)_n-PO_mR$, 其中 n 和 m 可以是 0 至 6 的任何数字, 并且 R 和 R' 可以是 H 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基。

35. 权利要求 5 的化合物, 其中 R_1 和 R_3 是 $-(CH_2)_n-COOR$ 、 $-(CH_2)_n-CONRR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRCOR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRCOOR'$ 、 $-(CH_2)_n-SO_mR$ 、 $-(CH_2)_n-PO_mR$, 并且 R_2 是 $-(CH_2)_n-NRR'$ 或 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$, 其中 n 和 m 可以是 0 至 6 的任何数字, 并且 R 和 R' 可以是 H 、 C_1 - C_{10} 烷

基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基。

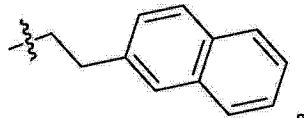
36. 权利要求 2 的化合物, 其中 X 是 $-NHC(O)CH_2R_3$ 并且 R_3 是 $-NH_2$ 或任选被 $-COOH$ 取代的 C_1 - C_{10} 烷基。

37. 权利要求 3 的化合物, 其中 X' 是 $-NHC(O)CH_2NH_2$ 。

38. 权利要求 2 的化合物, 其中 R_1 或 R_2 独立地选自异丙基、异丁基、正丁基、仲丁基或正戊基。

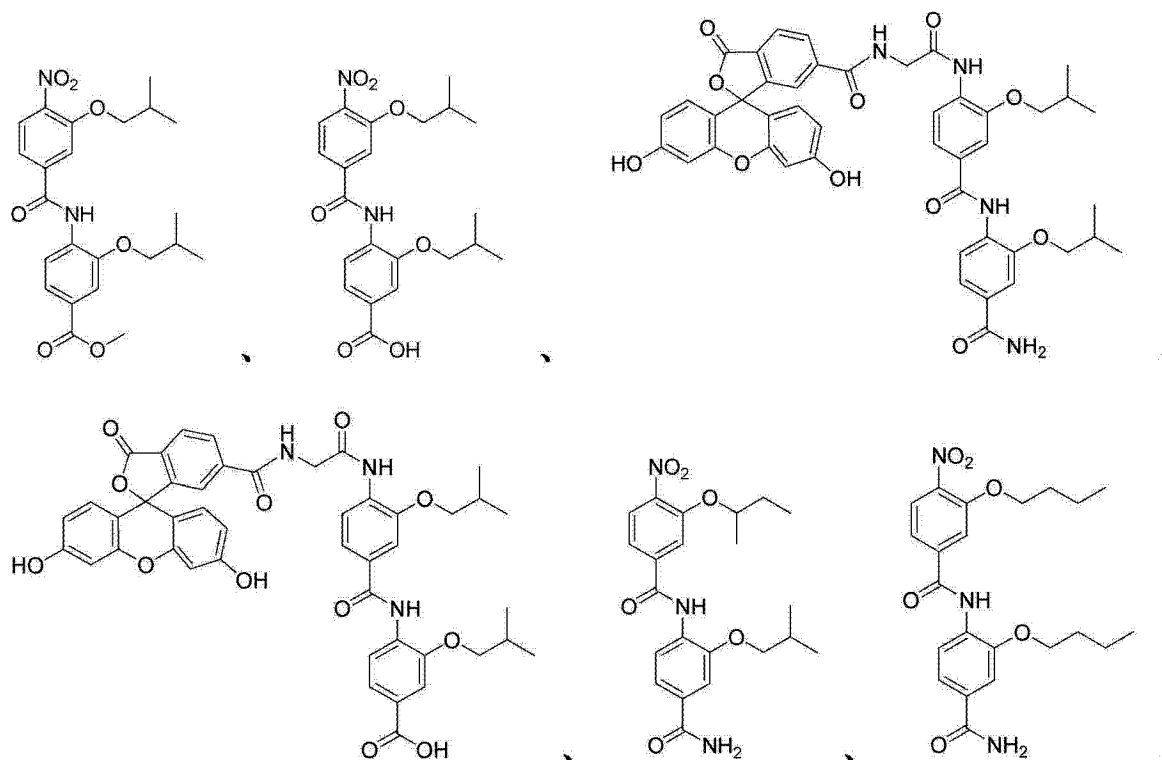
39. 权利要求 3 的化合物, 其中 R_1 、 R_2 或 R_3 独立地选自异丙基、异丁基、正丁基、仲丁基或正戊基。

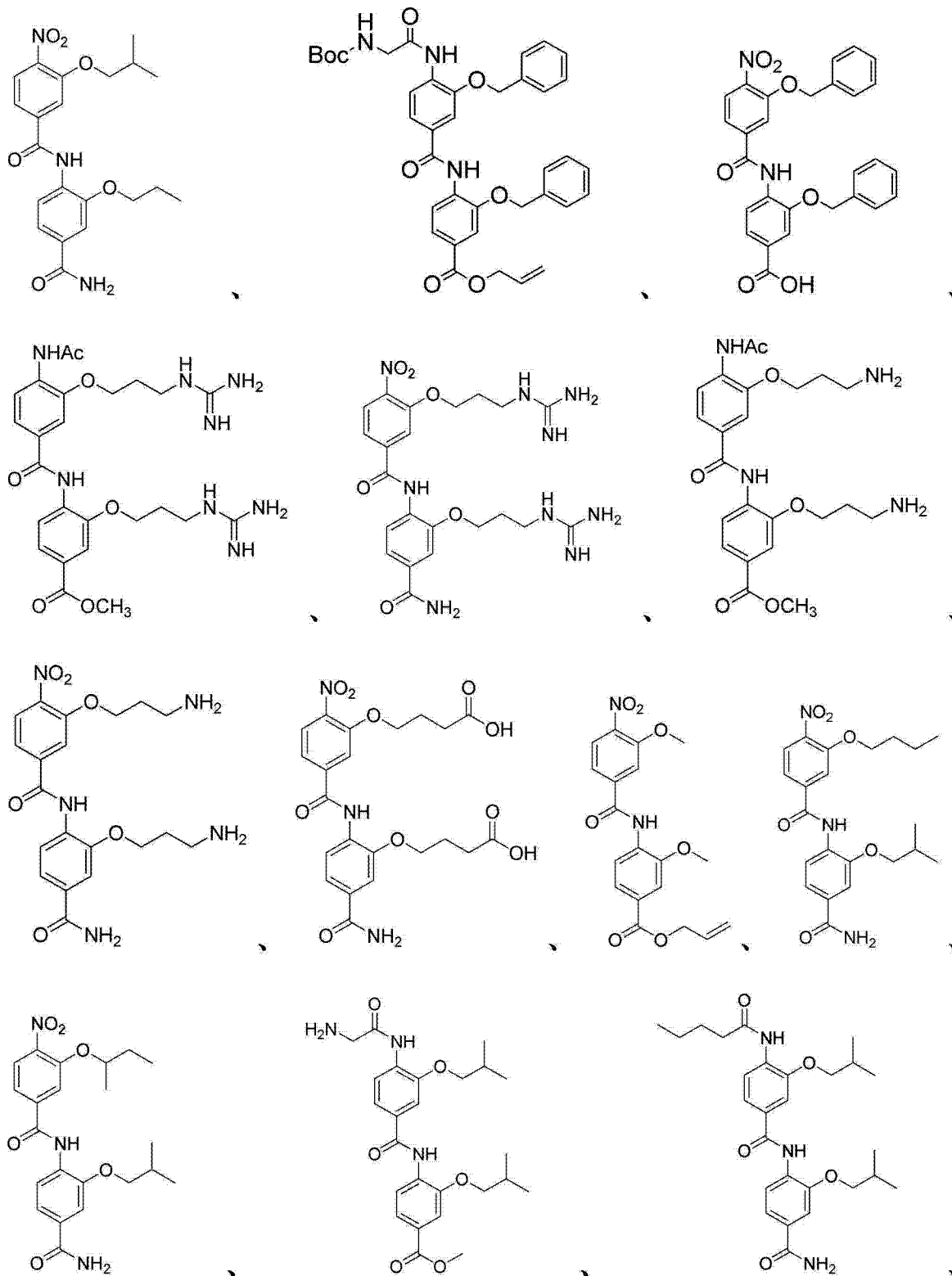
40. 权利要求 3 的化合物, 其中 R_1 、 R_2 或 R_3 是:

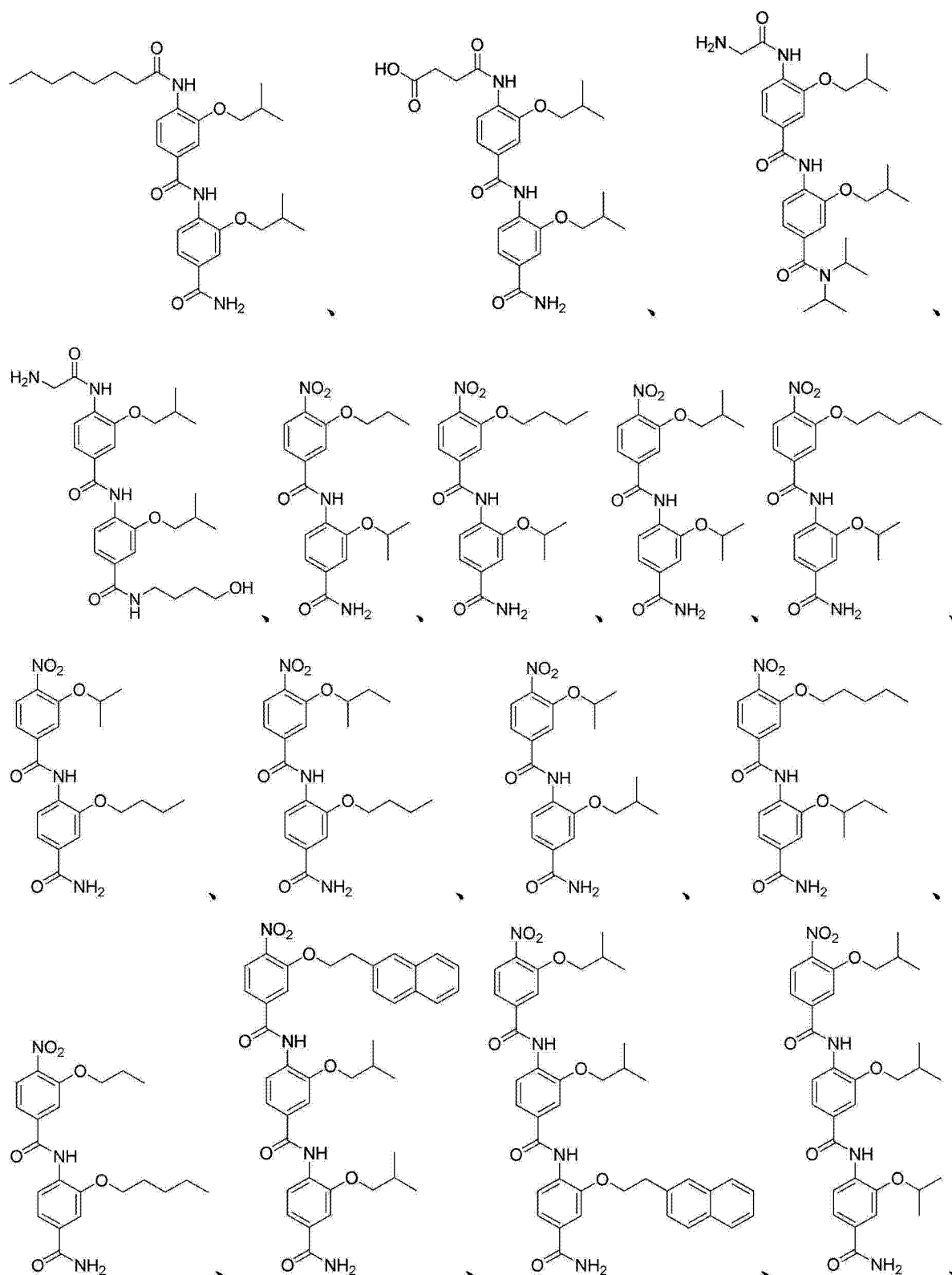


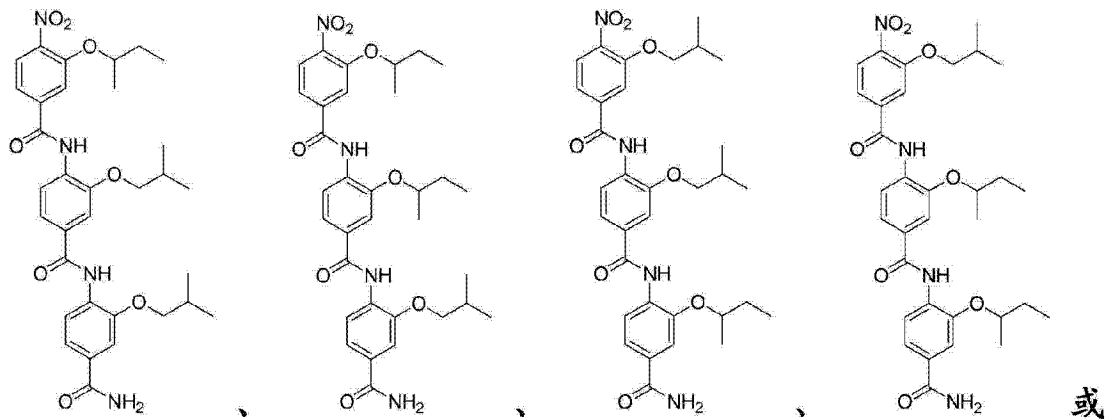
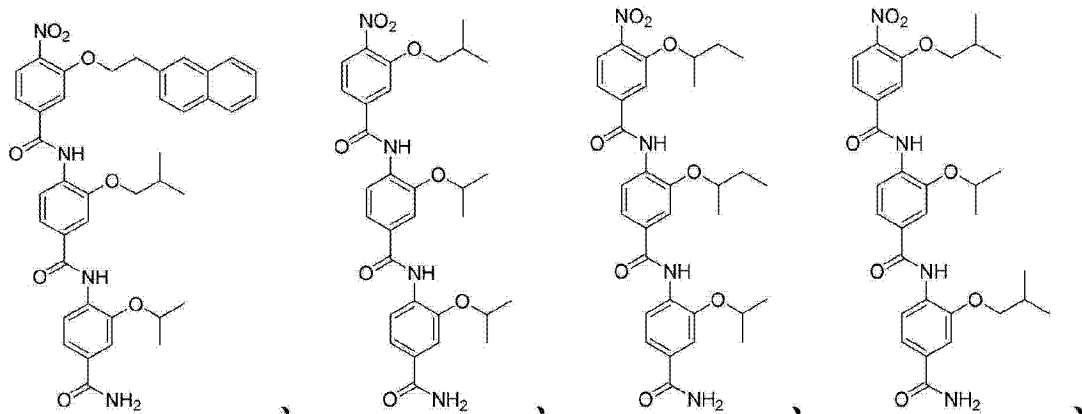
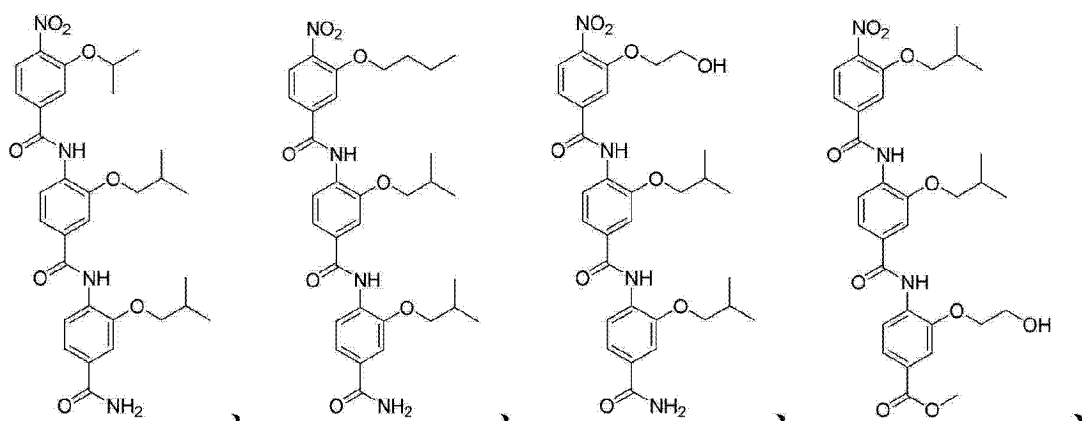
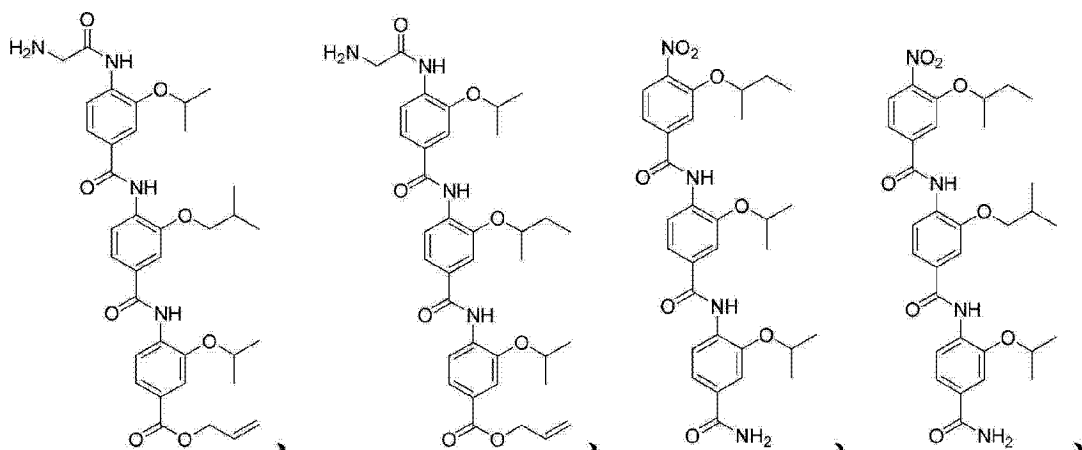
41. 权利要求 1 的化合物, 其中 Y 或 Y' 是 $-NH_2$ 。

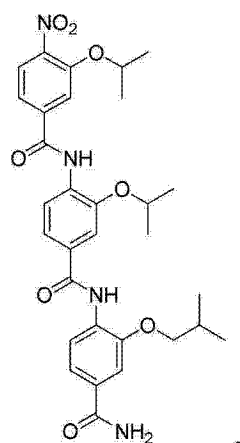
42. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物是:









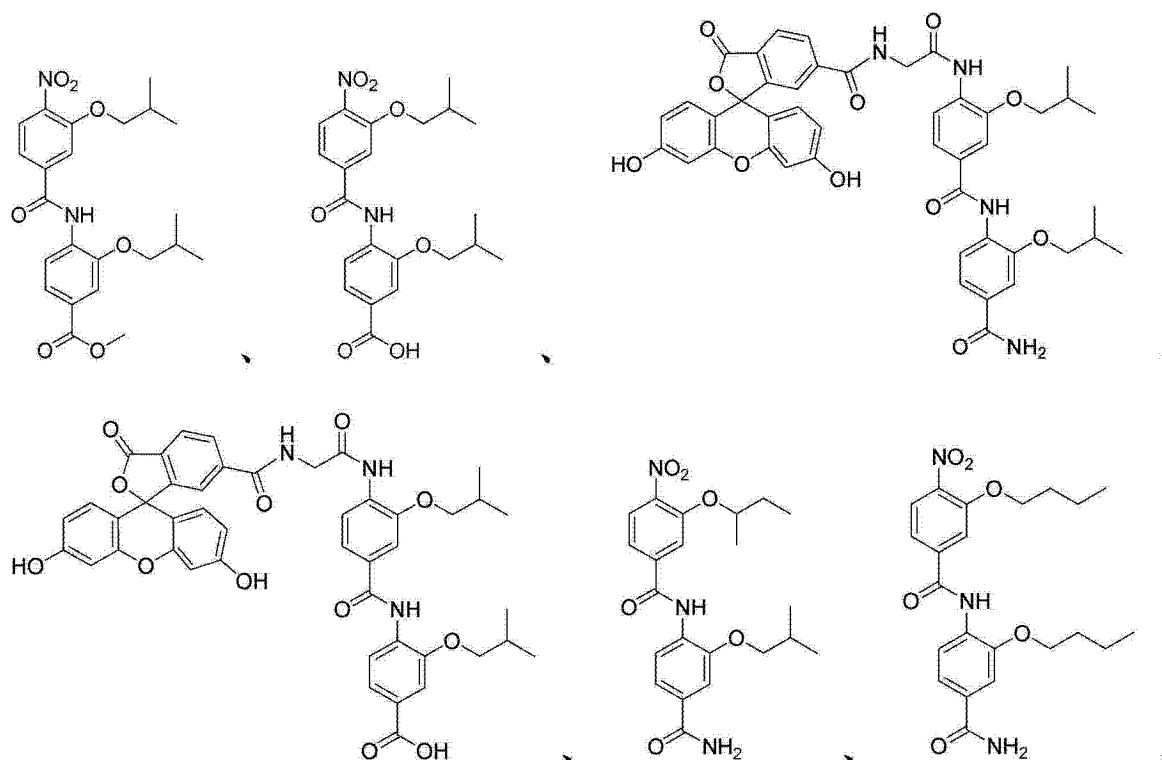


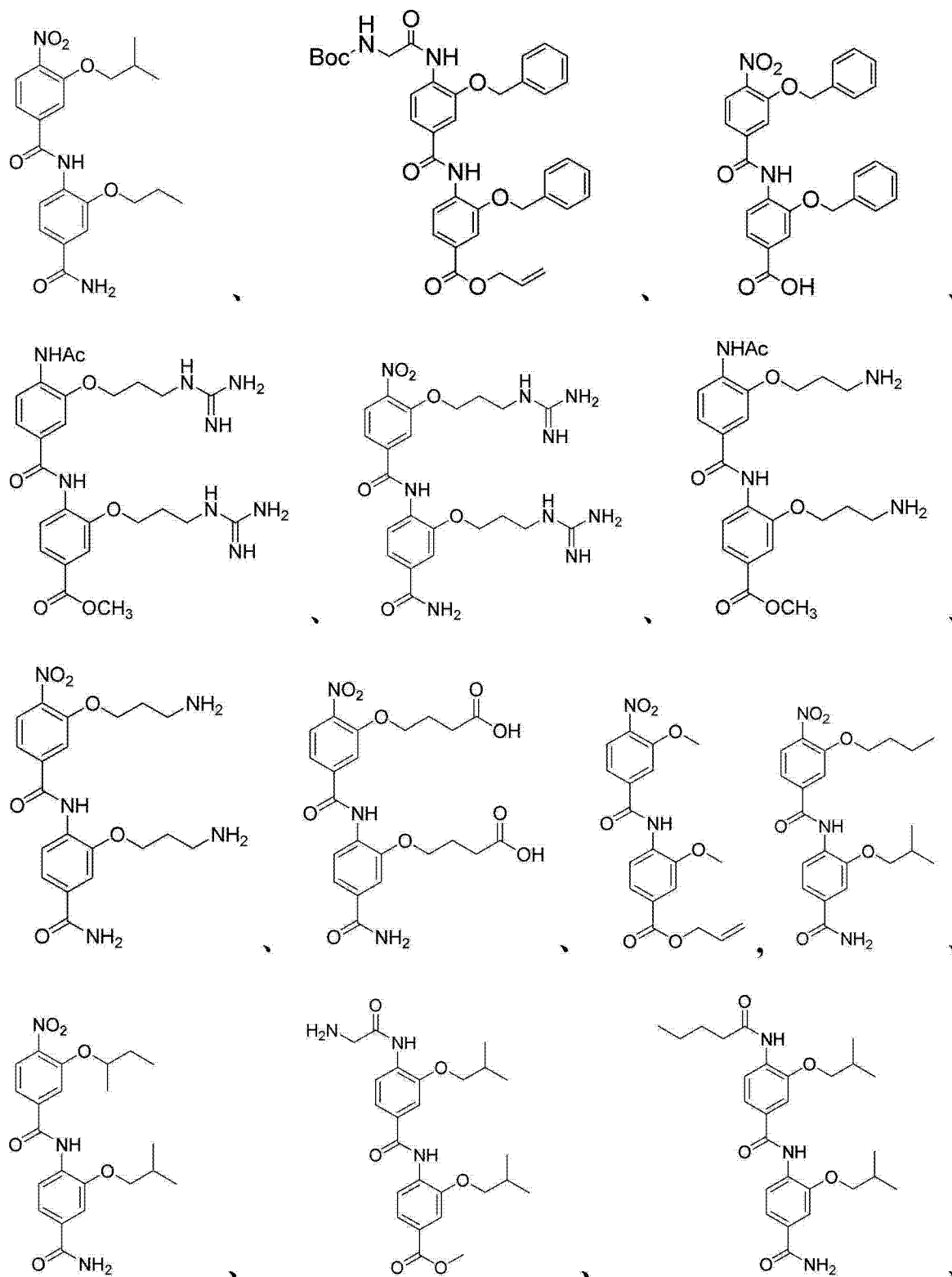
43. 一种抑制对象的雄激素受体 (AR) 阳性肿瘤细胞的方法, 其包括向所述对象施用治疗足够量的如权利要求 1 所示的低聚苯甲酰胺模拟肽化合物。

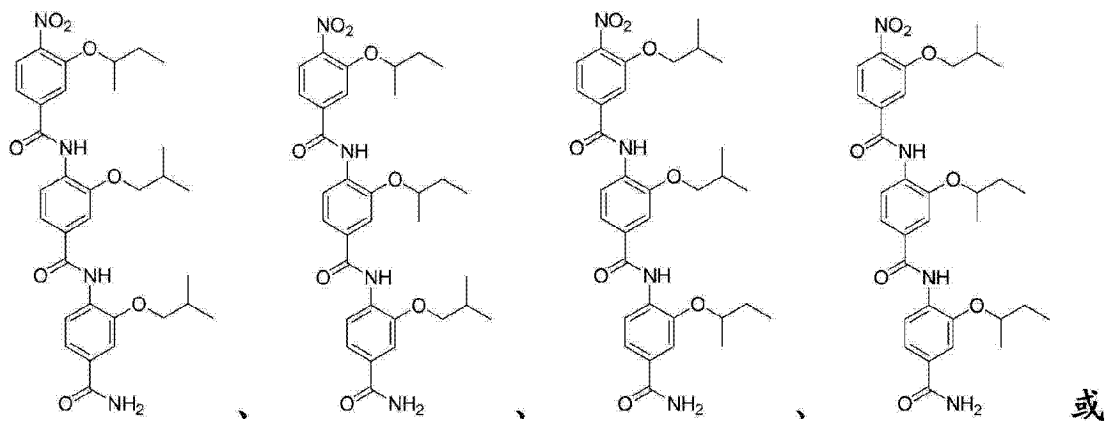
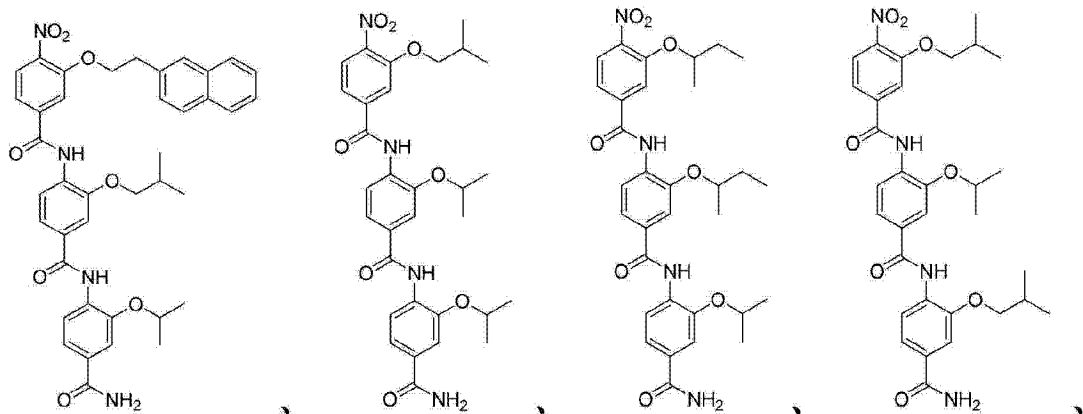
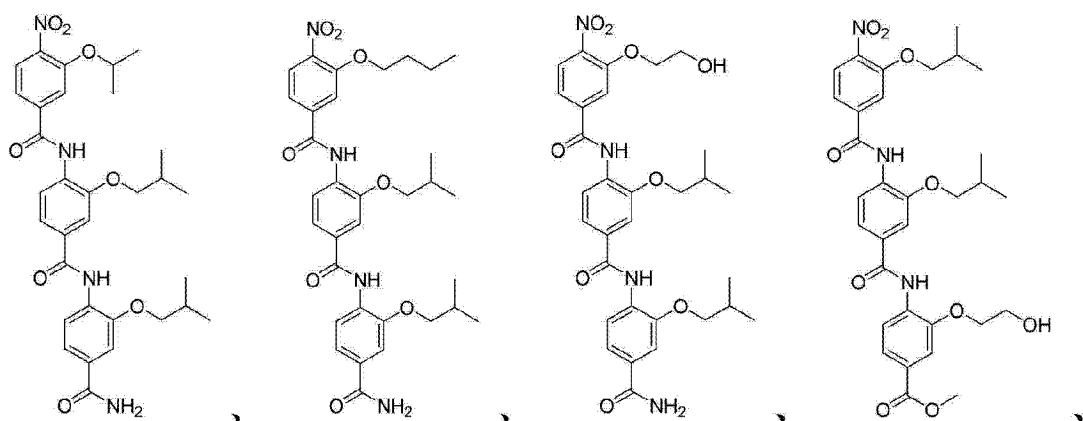
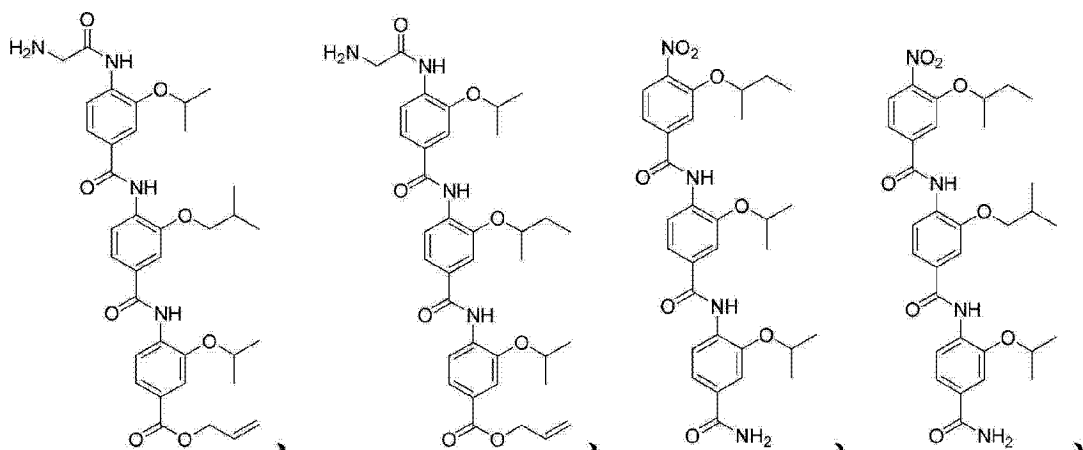
44. 权利要求 43 的方法, 其中所述化合物具有式 (A)。

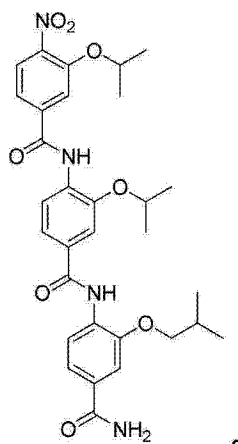
45. 权利要求 43 的方法, 其中所述化合物具有式 (B)。

46. 权利要求 43 的方法, 其中所述化合物是:









47. 权利要求 43 的方法,其中所述 AR 阳性肿瘤细胞为癌细胞、白血病细胞或骨髓瘤细胞。
48. 权利要求 47 的方法,其中所述癌细胞为前列腺癌或乳腺癌细胞。
49. 权利要求 43 的方法,其中所述模拟肽被融合到细胞递送结构域。
50. 权利要求 43 的方法,其中施用包括静脉内、动脉内、肿瘤内、皮下、局部或腹膜内施用。
51. 权利要求 43 的方法,其中施用包括局部、区域、全身或连续施用。
52. 权利要求 43 的方法,其中抑制包括诱导所述肿瘤细胞的生长停滞、所述肿瘤细胞的凋亡和 / 或包含所述肿瘤细胞的肿瘤组织坏死。
53. 权利要求 43 的方法,其还包括向所述患者提供第二种抗癌治疗。
54. 权利要求 53 的方法,其中所述第二种抗癌治疗是外科手术、化学治疗、放射治疗、激素治疗、毒素治疗、免疫治疗和冷冻治疗。
55. 权利要求 53 的方法,其中所述第二种抗癌治疗在施用所述化合物之前提供。
56. 权利要求 53 的方法,其中所述第二种抗癌治疗在施用所述化合物之后提供。
57. 权利要求 53 的方法,其中所述第二种抗癌治疗与所述化合物同时提供。
58. 权利要求 43 的方法,其中所述对象是人。
59. 权利要求 43 的方法,其中以约 0.1 至约 100mg/kg 施用所述化合物。
60. 权利要求 59 的方法,其中以约 1 至约 50mg/kg 施用所述化合物。
61. 权利要求 43 的方法,其中每天施用所述化合物。
62. 权利要求 61 的方法,其中每天施用所述化合物并且维持 7 天、2 周、3 周、4 周、一个月、6 周、8 周、两个月、12 周或 3 个月。
63. 权利要求 43 的方法,其中每周施用所述化合物。
64. 权利要求 43 的方法,其中每周施用所述化合物并且维持 2 周、3 周、4 周、6 周、8 周、10 周或 12 周。
65. 权利要求 43 的方法,其还包括在施用所述化合物之前评价所述对象的所述肿瘤细胞中的 AR 驱动基因表达。
66. 权利要求 43 的方法,其还包括在施用所述化合物之后评价所述对象的所述肿瘤细胞中的 AR 驱动基因表达。
67. 药物组合物,其包含分散在可药用载体、缓冲剂或稀释剂中的权利要求 1 所示化合物。

低聚苯甲酰胺化合物及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求在 2010 年 5 月 28 日提交的美国临时申请序列号 61/349,555 的优先权,其全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本发明一般地涉及模拟肽领域,并且具体涉及物质的组合物、试剂盒、制备低聚苯甲酰胺模拟肽化合物的方法和它们用于医学适应症(如癌症)的方法。

背景技术

[0004] 雄激素受体(AR)信号传导对于疾病所有分期中的前列腺癌发生、生长和进展必不可少。AR 信号传导经由基因组和非基因组两种途径发生并且由 AR 与辅因子(包括支架蛋白 PELP-1)的相互作用介导。最近,发明人发现了 PELP-1 与 AR 相互作用并且这种相互作用对于 AR 介导的基因组和非基因组信号传导两者都至关重要。因此,他们推测破坏 AR 与 PELP-1 的相互作用可影响 AR 信号传导。

[0005] 模拟肽(也称作肽模拟物)是不具有肽骨架结构的有机小分子,但是通过将所需三维模式中的关键官能团(即,药效团)排列成与蛋白质中的结合口袋互补,其仍保留与相同靶蛋白相互作用的能力。因为肽和蛋白质采取并利用二级结构(例如, α -螺旋、 β -折叠和转角)以实现其球形并且识别其结合伴侣,所以与化合物库的常规高通量筛选相比,合理设计二级结构模拟物是开发用于蛋白质复合体形成的小分子调节剂的重要策略。

[0006] 目前,已知没有化合物特异性地抑制 PELP-1 与 AR 的相互作用。因此鉴定这种化合物并且评价其作为抗癌剂的用途将非常令人期待。

发明内容

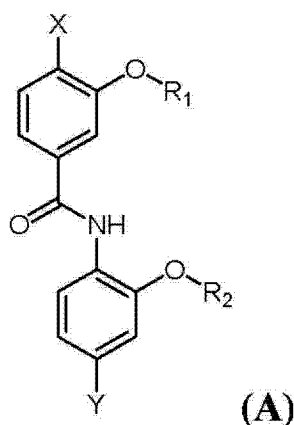
[0007] 本发明人认识到需要具有调节 AR 信号传导的能力并且不限于肽结构的稳定小分子。本发明提供了一类小分子,其稳定并且能够与参与 AR 信号传导的分子相互作用而不限于肽结构。这些小分子包括 α -螺旋模拟物,其在靶分子中表现为螺旋区段。

[0008] 低聚苯甲酰胺模拟肽化合物包括至少两个任选取代的苯甲酰胺,其中每一个取代的苯甲酰胺在苯环上具有一个取代基。低聚苯甲酰胺模拟肽化合物调节蛋白质-蛋白质、蛋白质-肽或蛋白质-药物相互作用以产生多种生理结果。

[0009] 本发明的另一实施方案是添加第三任选取代的苯甲酰胺,其与所述至少两个任选取代的苯甲酰胺之一相连接,并且所述第三任选取代的苯甲酰胺在苯环上可包含一个取代基。本发明还提供了低聚苯甲酰胺模拟肽化合物,其包含至少两个在苯环上有一个取代基的任选取代的苯甲酰胺。

[0010] 在一方面中,本发明提供了式(A)或式(B)的化合物:

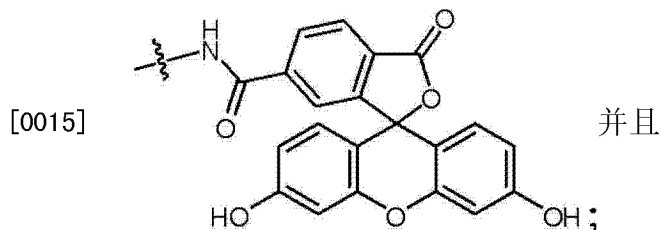
[0011]



[0012] 其中：

[0013] R_1 和 R_2 各自独立地为 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基、 $-(CH_2)_n-COOR$ 、 $-(CH_2)_n-CONRR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRR'$ 、 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRCOR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRCOOR'$ 、 $-(CH_2)_n-OR$ 、 $-(CH_2)_n-SR$ 、 $-(CH_2)_n-SO_mR$ 、 $-(CH_2)_n-PO_mR$ ，其中 n 和 m 可以是 0 至 6 的任何数字，并且 R 和 R' 可以是 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基；

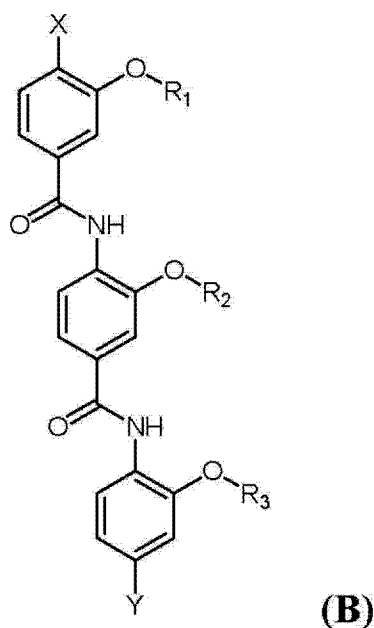
[0014] X 是 $-NO_2$ 或 $-NHC(O)CH_2R_3$ ，其中 R_3 是 $-NO_2$ 、 $-Z$ 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 芳烷基，其中的每一者均任选地被 $-COOR$ 、 $-CONRR'$ 、 $-NRR'$ 、 $-NH(C=NH)NRR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-NRCOOR'$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-SO_nR$ 或 $-PO_nR$ 取代，其中 n 可以是 0 至 6 的任何数字，并且 R 和 R' 可以是 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基，并且其中 Z 是：



[0015] Y 是 $-(CH_2)_nCOOR_4$ 、 $-(CH_2)_nCONR_4R_5$ 、 $-(CH_2)_nNR_4R_5$ 、 $-(CH_2)_n-NR_4R_5$ 、 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NR_4R_5$ 、 $-(CH_2)_n-NR_4COR_5$ 、 $-(CH_2)_n-NR_4COOR_5$ 、 $-(CH_2)_n-OR_4$ 、 $-(CH_2)_n-SR_4$ 、 $-(CH_2)_n-SO_mR_4$ 、 $-(CH_2)_n-PO_mR_4$ ，其中 n 和 m 可以是 0 至 6 的任何数字，

[0017] R_4 和 R_5 独立地选自 $-H$ 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基；或者

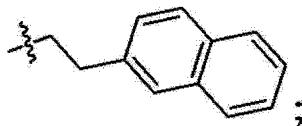
[0018]



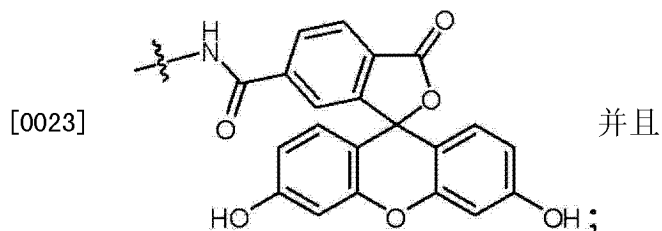
[0019] 其中：

[0020] R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地为 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基、 $-(CH_2)_n-COOR$ 、 $-(CH_2)_n-CONRR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRR'$ 、 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRCOR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRCOOR'$ 、 $-(CH_2)_n-OR$ 、 $-(CH_2)_n-SR$ 、 $-(CH_2)_n-SO_mR$ 、 $-(CH_2)_n-PO_mR$ ，其中 n 和 m 可以是 0 至 6 的任何数字，并且 R 和 R' 可以是 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基、或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基或

[0021]



[0022] X' 是 $-NO_2$ 或 $-NHC(O)CH_2R_3$ ，其中 R_3 是 $-NO_2$ 、 $-Z'$ 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 芳烷基，其中的每一者任选地被 $-COOR$ 、 $-CONRR'$ 、 $-NRR'$ 、 $-NH(C=NH)NRR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-NRCOOR'$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-SO_nR$ 或 $-PO_nR$ 取代，其中 n 可以是 0 至 6 的任何数字，并且 R 和 R' 可以是 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基，并且其中 Z' 是：



[0024] Y' 是 $-(CH_2)_nCOOR_4$ 、 $-(CH_2)_nCONR_4R_5$ 、 $-(CH_2)_nNR_4R_5$ 、 $-(CH_2)_n-NR_4R_5$ 、 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NR_4R_5$ 、 $-(CH_2)_n-NR_4COR_5$ 、 $-(CH_2)_n-NR_4COOR_5$ 、 $-(CH_2)_n-OR_4$ 、 $-(CH_2)_n-SR_4$ 、 $-(CH_2)_n-SO_mR_4$ 、 $-(CH_2)_n-PO_mR_4$ ，其中 n 和 m 可以是 0 至 6 的任何数字，

[0025] R_4 和 R_5 独立地选自 $-H$ 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基。

[0026] 特别地， X 可以是 $-NO_2$ ，并且可进一步定义为：

[0027] R_1 和 R_2 是 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基或 C_1 - C_{10} 炔基；

[0028] R_1 和 R_2 是任选取代的 C_1 - C_{15} 芳烷基；

[0029] R_1 和 R_2 是 $-(CH_2)_n-NRR'$ 或 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$ ，其中 n 可以是 0 至 6 的任何数字，并且 R 和 R' 可以是 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基；

[0030] R_1 和 R_2 是 $-(CH_2)_n-COOR$ 、 $-(CH_2)_n-CONRR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRCOR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRCOOR'$ 、 $-(CH_2)_n-SO_mR$ 、 $-(CH_2)_n-PO_mR$ ，其中 n 和 m 可以是 0 至 6 的任何数字，并且 R 和 R' 可以是 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基；

[0031] R_1 和 R_2 是 $-(CH_2)_n-OR$ 、 $-(CH_2)_n-SR$ ，其中 R 可以是 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基；

[0032] R_1 是 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基，并且 R_2 是 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基或 C_1 - C_{10} 炔基；

[0033] R_1 是 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基或 C_1 - C_{10} 炔基，并且 R_2 是 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基；

[0034] R_1 是 $-(CH_2)_n-NRR'$ 或 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$ ，并且 R_2 是 $-(CH_2)_n-COOR$ 、 $-(CH_2)_n-SO_mR$ 、 $-(CH_2)_n-PO_mR$ ，其中 n 和 m 可以是 0 至 6 的任何数字，并且 R 和 R' 可以是 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基；

[0035] R_1 是 $-(CH_2)_n-COOR$ 、 $-(CH_2)_n-SO_mR$ 、 $-(CH_2)_n-PO_mR$ 和 R_2 是 $-(CH_2)_n-NRR'$ 或 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$ ，其中 n 和 m 可以是 0 至 6 的任何数字，并且 R 和 R' 可以是 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基；或者

[0036] R_1 或 R_2 独立地选自异丙基、异丁基、正丁基、仲丁基或正戊基。特别地， X' 可以是 $-NO_2$ ，并且可进一步定义为：

[0037] R_1 、 R_2 和 R_3 是 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基或 C_1 - C_{10} 炔基；

[0038] R_1 、 R_2 和 R_3 是任选取代的 C_1 - C_{15} 芳烷基；

[0039] R_1 、 R_2 和 R_3 是 $-(CH_2)_n-NRR'$ 或 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$ 基团，其中 n 可以是 0 至 6 的任何数字，并且 R 和 R' 可以是 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基；

[0040] R_1 、 R_2 和 R_3 是 $-(CH_2)_n-COOR$ 、 $-(CH_2)_n-CONRR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRCOR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRCOOR'$ 、 $-(CH_2)_n-SO_mR$ 、 $-(CH_2)_n-PO_mR$ ，其中 n 和 m 可以是 0 至 6 的任何数字，并且 R 和 R' 可以是 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基；

[0041] R_1 、 R_2 和 R_3 是 $-(CH_2)_n-OR$ 、 $-(CH_2)_n-SR$ ，其中 R 可以是 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基；

[0042] R_1 是 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基，并且 R_2 和 R_3 是 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基或 C_1 - C_{10} 炔基；

[0043] R_1 和 R_2 是 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基或 C_1 - C_{10} 炔基，并且 R_3 是 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基；

[0044] R_1 是 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基或 C_1 - C_{10} 炔基，并且 R_2 和 R_3 是 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基；

[0045] R_1 和 R_2 是 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基，并且 R_3 是 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基或 C_1 - C_{10} 炔基；

[0046] R_1 和 R_3 是 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基或 C_1 - C_{10} 炔基，并且 R_2 是 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基；

[0047] R_1 和 R_3 是 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基, 并且 R_2 是 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基或 C_1 - C_{10} 炔基;

[0048] R_1 和 R_2 是 $-(CH_2)_n-NRR'$ 或 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$, 并且 R_3 是 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基或 C_1 - C_{10} 炔基, 其中 n 可以是 0 至 6 的任何数字, 并且 R 和 R' 可以是 H 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基;

[0049] R_1 是 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基或 C_1 - C_{10} 炔基, 并且 R_2 和 R_3 是 $-(CH_2)_n-NRR'$ 或 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$, 其中 n 可以是 0 至 6 的任何数字, 并且 R 和 R' 可以是 H 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基;

[0050] R_1 和 R_2 是 $-(CH_2)_n-NRR'$ 或 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$, 并且 R_3 是 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基, 其中 n 可以是 0 至 6 的任何数字, 并且 R 和 R' 可以是 H 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基;

[0051] R_1 是 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基, 并且 R_2 和 R_3 是 $-(CH_2)_n-NRR'$ 或 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$, 其中 n 可以是 0 至 6 的任何数字, 并且 R 和 R' 可以是 H 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基;

[0052] R_1 和 R_2 是 $-(CH_2)_n-COOR$ 、 $-(CH_2)_n-CONRR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRCOR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRCOOR'$ 、 $-(CH_2)_n-SO_mR$ 、 $-(CH_2)_n-PO_mR$ 和 R_3 是 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基或 C_1 - C_{10} 炔基, 其中 n 和 m 可以是 0 至 6 的任何数字, 并且 R 和 R' 可以是 H 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基;

[0053] R_1 是 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基或 C_1 - C_{10} 炔基, 并且 R_2 和 R_3 是 $-(CH_2)_n-COOR$ 、 $-(CH_2)_n-CONRR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRCOR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRCOOR'$ 、 $-(CH_2)_n-SO_mR$ 、 $-(CH_2)_n-PO_mR$, 其中 n 和 m 可以是 0 至 6 的任何数字, 并且 R 和 R' 可以是 H 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基;

[0054] R_1 和 R_2 是 $-(CH_2)_n-COOR$ 、 $-(CH_2)_n-CONRR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRCOR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRCOOR'$ 、 $-(CH_2)_n-SO_mR$ 、 $-(CH_2)_n-PO_mR$, 并且 R_3 是 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基, 其中 n 和 m 可以是 0 至 6 的任何数字, 并且 R 和 R' 可以是 H 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基;

[0055] R_1 是 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基, 并且 R_2 和 R_3 是 $-(CH_2)_n-COOR$ 、 $-(CH_2)_n-CONRR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRCOR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRCOOR'$ 、 $-(CH_2)_n-SO_mR$ 、 $-(CH_2)_n-PO_mR$, 其中 n 和 m 可以是 0 至 6 的任何数字, 并且 R 和 R' 可以是 H 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基;

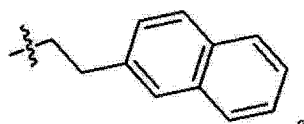
[0056] R_1 和 R_3 是 $-(CH_2)_n-NRR'$ 或 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$, 并且 R_2 是 $-(CH_2)_n-COOR$ 、 $-(CH_2)_n-CONRR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRCOR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRCOOR'$ 、 $-(CH_2)_n-SO_mR$ 、 $-(CH_2)_n-PO_mR$, 其中 n 和 m 可以是 0 至 6 的任何数字, 并且 R 和 R' 可以是 H 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基;

[0057] R_1 和 R_3 是 $-(CH_2)_n-COOR$ 、 $-(CH_2)_n-CONRR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRCOR'$ 、 $-(CH_2)_n-NRCOOR'$ 、 $-(CH_2)_n-SO_mR$ 、 $-(CH_2)_n-PO_mR$, 并且 R_2 是 $-(CH_2)_n-NRR'$ 或 $-(CH_2)_n-NH(C=NH)NRR'$, 其中 n 和 m 可以是 0 至 6 的任何数字, 并且 R 和 R' 可以是 H 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_{15} 任选取代的芳烷基;

[0058] R_1 、 R_2 或 R_3 独立地选自异丙基、异丁基、正丁基、仲丁基或正戊基; 或

[0059] R_1 、 R_2 或 R_3 是：

[0060]

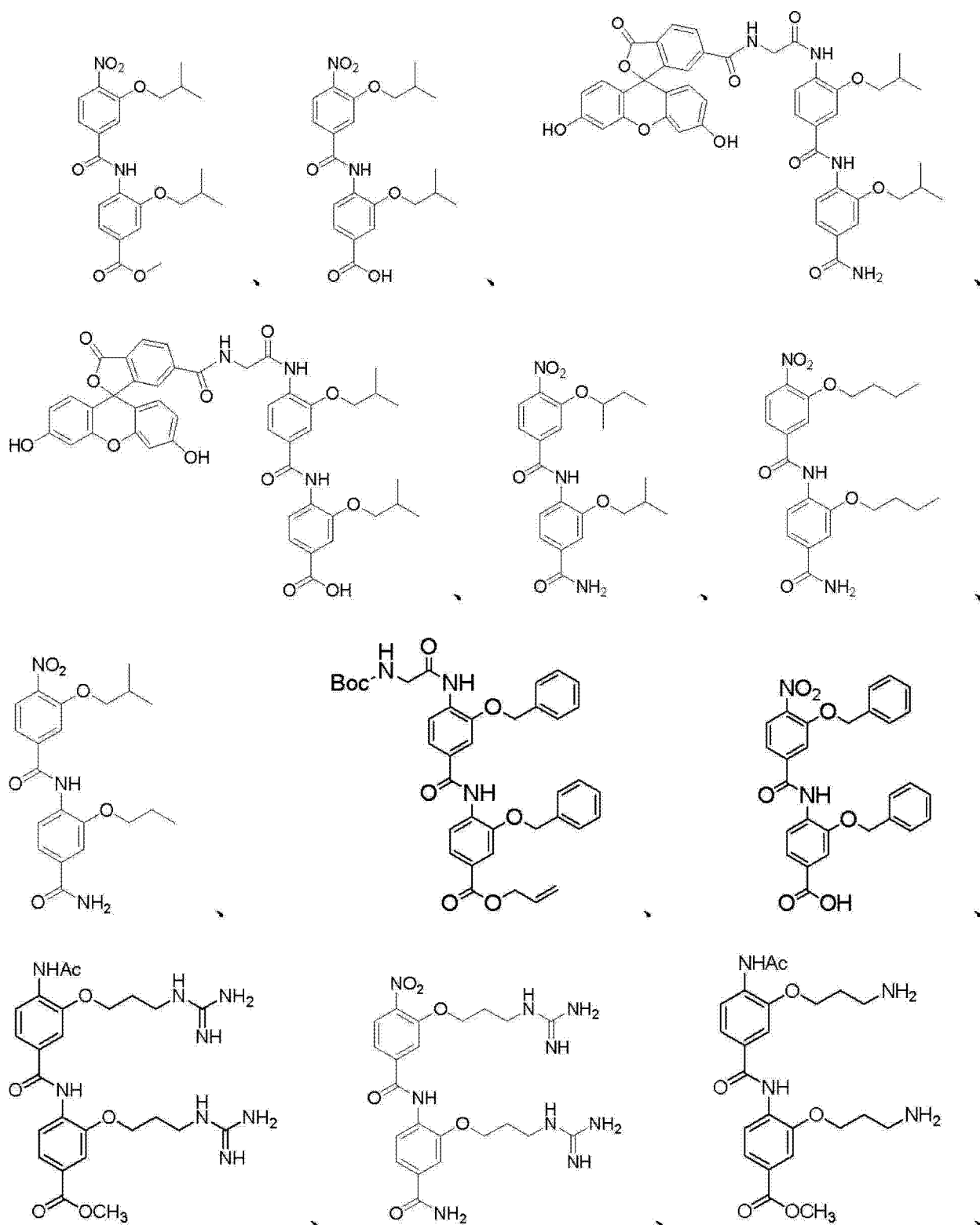


[0061] 或者, X 可以是 $-\text{NHC}(O)\text{CH}_2\text{R}_3$ 并且 R_3 可以是 $-\text{NH}_2$ 或任选被 $-\text{COOH}$ 取代的 C_1 - C_{10} 烷基。或者, X' 可以是 $-\text{NHC}(O)\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。

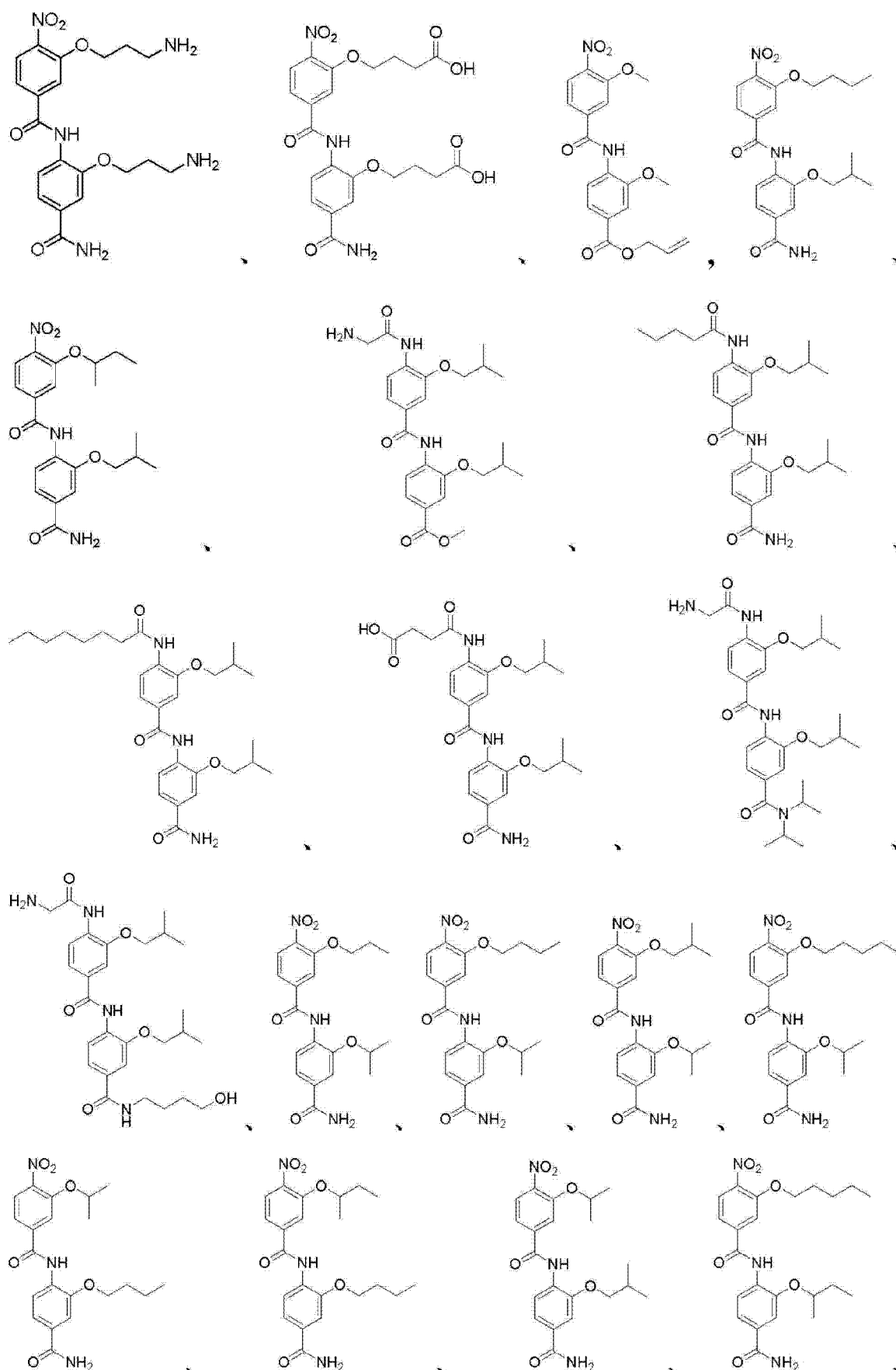
[0062] 特别地, Y 或 Y' 可以是 $-\text{NH}_2$ 。

[0063] 本发明的具体化合物包括：

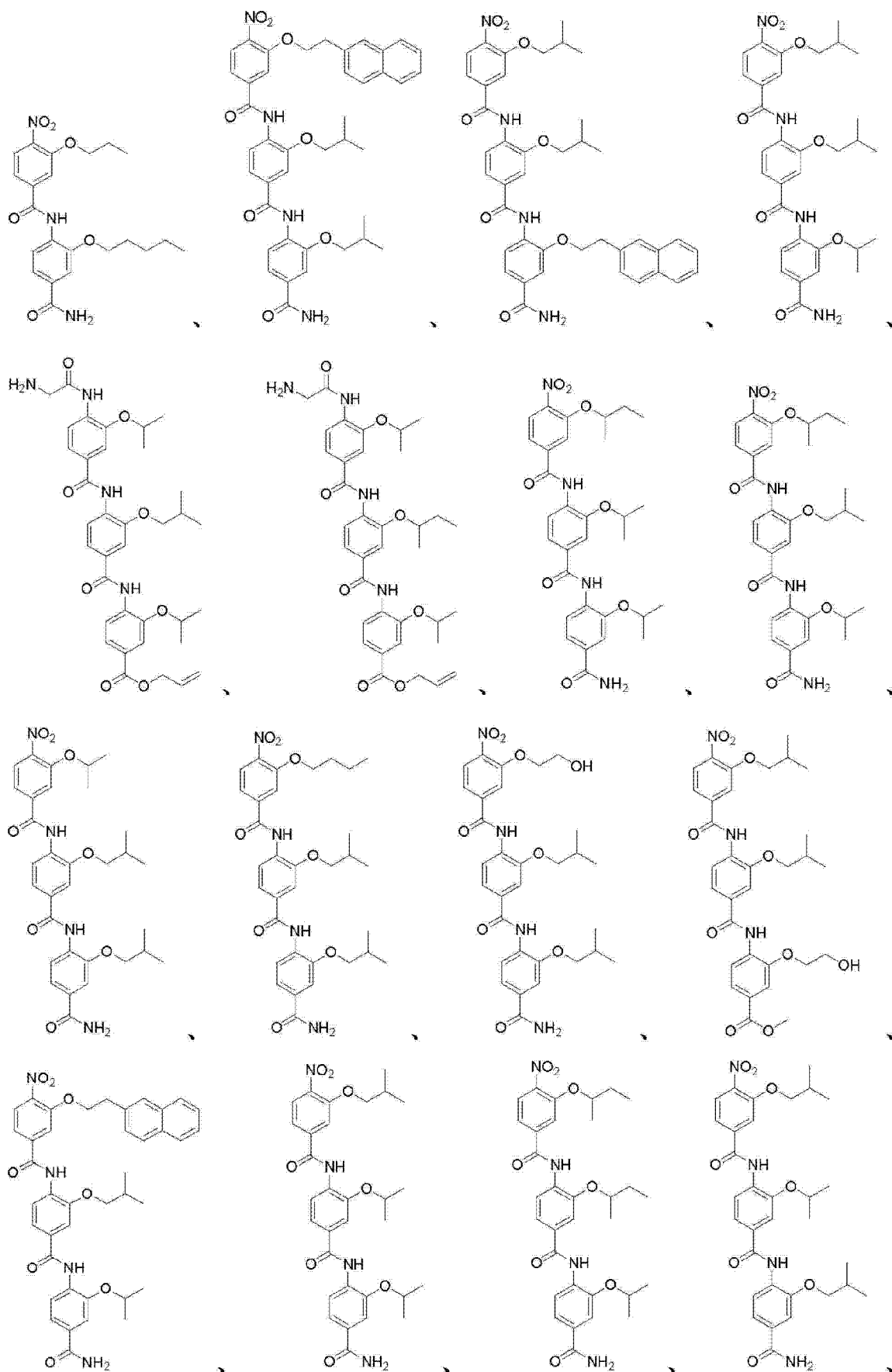
[0064]



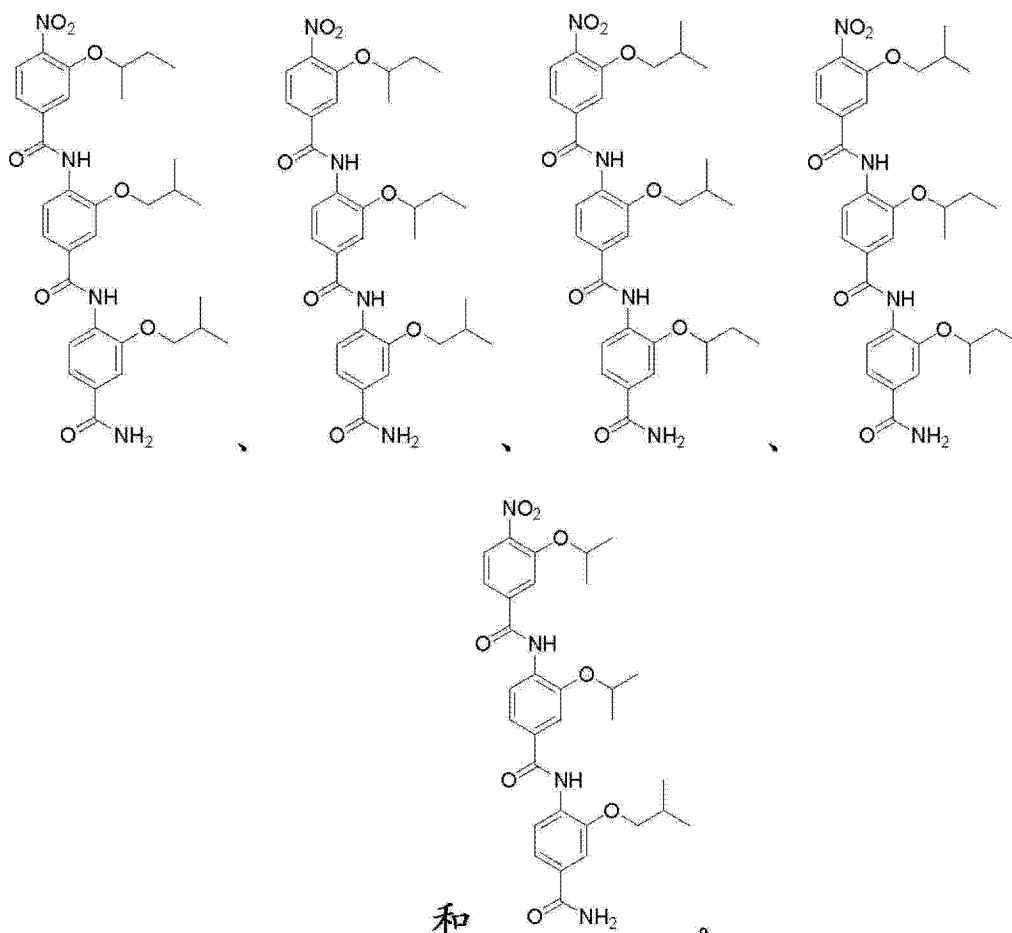
[0065]



[0066]



[0067]



[0068] 还提供了一种药物组合物,其包含分散在可药用载体、缓冲剂或稀释剂中的任何上述化合物。

[0069] 在另一个实施方案中,提供了一种抑制对象的雄激素受体 (AR) 阳性肿瘤细胞的方法,其包括向所述对象施用治疗足够量的上述低聚苯甲酰胺模拟肽化合物。

[0070] AR 阳性肿瘤细胞可以是癌细胞、白血病细胞或骨髓瘤细胞。癌细胞可以是前列腺癌或乳腺癌细胞。模拟肽可被融合到细胞递送结构域中。施用可包括静脉内、动脉内、肿瘤内、皮下、局部 (topical) 或腹膜内施用, 或者局部 (local)、区域 (regional)、全身或连续施用。抑制可包括诱导所述肿瘤细胞的生长停滞、所述肿瘤细胞的凋亡和 / 或包含所述肿瘤细胞的肿瘤组织坏死。

[0071] 施用还可包括提供第二种抗癌治疗,例如外科手术、化学治疗、放射治疗、激素治疗、毒素治疗、免疫治疗和冷冻治疗。所述治疗可以在施用所述化合物之前、施用所述化合物之后、或者与所述化合物在同一时间提供。

[0072] 对象可以是人。可以以约 0.1 至 100mg/kg、或者约 1 至约 50mg/kg、或者约 10mg/kg 施用化合物。可每天施用化合物并维持例如 7 天、2 周、3 周、4 周、一个月、6 周、8 周、两个月、12 周或三个月。可每周施用化合物并维持例如 2 周、3 周、4 周、6 周、8 周、10 周或 12 周。

[0073] 所述方法还可包括在施用所述化合物之前评价所述对象的所述肿瘤细胞中的 AR 驱动基因表达, 或者还包括在施用所述化合物之后评价所述对象的所述肿瘤细胞中的 AR 驱动基因表达。

[0074] 本发明提供了药物组合物,其包含治疗有效量的低聚苯甲酰胺化合物或其具有低聚苯甲酰胺化合物的盐、溶剂化物或衍生物和一种或更多种可药用载体。低聚苯甲酰胺化合物包含两个或三个任选取代的苯甲酰胺(例如,取代和/或未取代的苯甲酰胺)和一个通过化学键分别与每一个取代的苯甲酰胺连接的取代基,所述化学键包括醚、硫醚、胺、酰胺、氨基甲酸酯、脲和碳-碳(单、双和三)键。

[0075] 在权利要求和/或说明书中,当结合术语“包括/包含”使用时,不使用数量词进行指代可表示“一个”,但是也与“一个或更多个”、“至少一个”和“一个或多于一个”的含义相同。

[0076] 本文使用的术语“或其组合”指术语之前所列项目的排列和组合。例如,“A、B、C 或其组合”旨在包括以下的至少一种:A、B、C、AB、AC、BC 或 ABC,并且如果在具体环境中顺序是重要的,则还包括 BA、CA、CB、CBA、BCA、ACB、BAC 或 CAB。技术人员应理解通常除非从上下文中明显看出的,否则任何组合中的项目或术语的数目都无限制。

[0077] 在说明书和权利要求中使用的词语“包含”、“具有”或“包括”是包含性的或开放式的,并且不排除另外的未列举的要素或方法步骤。

[0078] 当结合以下描述和附图考虑时将更好地领悟和理解本发明的这些和其他实施方案。但是,应理解,尽管以下描述指出本发明的多个实施方案和其大量的具体细节,但是其是通过例证给出而并非限制。在本发明范围内并且不偏离其精神的情况下可以做出许多替换、修改、添加和/或重排,并且本发明包括所有的这样的替换、修改、添加和/或重排。预计本文所述的任何方法或组合物都可根据本文所述的任何其他方法或组合物实现。

附图说明

[0079] 为了更充分地理解本发明的特征和优点,现参照本发明的具体描述以及附图,其中:

[0080] 图 1. 阻断 AR PELP1 相互作用会阻断 AR 介导的基因组信号传导并且可影响 AR 介导的非基因组信号传导。

[0081] 图 2. 模拟 AR-PELP1 相互作用。

[0082] 图 3. 示意性和氨基酸序列形式的 PELP1 结构

[0083] 图 4A-F. (图 4A) 双苯甲酰胺 (D2) 的化学结构。(图 4B)D2 的最低能量构象。(图 4C)D2 在螺旋转角上叠加的立体视图。(图 4D)D2 在 PELP1 LXXLL 基序上叠加的立体视图;(图 4E)D2 在培养时的稳定性,在 HPLC 上示出单峰;(图 4F)D2 随基于 37°C 下与细胞裂解物孵育指定天数的时间的稳定性。

[0084] 图 5. 设计双苯甲酰胺 D2 的两个异丁基来模拟 LXXLL 基序 i 和 i+4 位上两个亮氨酸的侧链,从而组织成用于 AR 相互作用的疏水表面。另一方面,合成包含两个苄基的双苯甲酰胺 (D1) 作为对照。

[0085] 图 6. D1 和 D2 对 LNCaP 细胞中的 DHT 诱导型 AR-PELP1 免疫共沉淀的作用。

[0086] 图 7A-C. D1 和 D2 对 LNCaP 细胞中的 DHT 诱导型 AR-PELP1 免疫共沉淀的作用。(图 7A) 模型描述了 D2 在破坏 AR 与 NR Box 蛋白(例如 Hsp27 和 PELP1)之间相互作用中的建议作用。(图 7B) 如同与 AR(上图)和与 PELP1(下图)的免疫共沉淀所示,增加 D2 浓度对 AR 与 NR Box 蛋白(例如 Hsp27 和 PELP1)之间复合物形成的影响。输入的裂解物示于底

部。(图 7C)拯救 AR-PELP1 复合物形成的 D2 诱导型抑制:在经升高浓度的 AR(左图)或升高浓度的 PELP1(右图)瞬时转染之后,将 LNCaP 细胞与 D2 或对照 D1 进行预孵育后,用 10nM DHT 对其处理 24 小时。使提取物与 AR 进行免疫沉淀并与 PELP1、AR 或输入蛋白进行免疫印迹。

[0087] 图 8. D2 对 DHT 诱导型转录的影响:通过用于 DHT 调节转录物的 Illumina 平台来评估在 D2 不存在和存在下未经或经 DHT 处理的 LNCaP 细胞中的 RNA。热图示出表达的基础水平(淡灰色)和经 DHT 上调的基因(深灰色)。在右图中示出所选基因的表达水平,包括 AR 调节基因和参与细胞增殖的那些。

[0088] 图 9. D2 可阻断 DHT 诱导型基因表达。通过 PSA- 荧光素酶启动子(上左图)、ARE- 荧光素酶报告基因(上中图)的转录来记录 D2 而不是 D1 阻断 DHT 诱导型基因表达的能力。在 CHIP 测定中,D2 阻断 AR 与 PSA 启动子上的其同源 DNA 序列的结合(上右图)。D2 的这种作用可通过 AR(下左图)或 PELP1(下右图)的过表达来拯救。

[0089] 图 10A-E. D2 阻断体外和体内的前列腺癌细胞增殖。(a)在 MTT 测定中,用 100nM D1 和 D2 预处理对多种前列腺癌细胞系中的 DHT 诱导型增殖的作用。将数字归一化至基线 100,其代表未处理的增殖速率。(b)在 Cyquant 测定中,用 100nM D1 和 D2 预处理对 LNCaP 细胞中的 DHT 诱导型增殖的作用。(c)D2 对 LAPC4 细胞增殖的剂量依赖性曲线。(d)用 100nM D2 抑制 DHT 诱导型增殖之后,通过 PELP1 的过表达来拯救 DHT 诱导型增殖。(e). D1 和 D2 的直接瘤内注射对动物模型中前列腺癌异种移植瘤增殖的影响:在动物模型中建立皮下异种移植瘤之后,每天进行 D1 和 D2 的直接瘤内注射。使用生物发光成像来追踪肿瘤的生长,并且如图中所示对 D1 和 D2 的作用进行定量。评价来自这些肿瘤的蛋白质提取物揭示了 D2 能够阻断异种移植肿瘤中的 AR-PELP1 复合物形成。

[0090] 图 11. D2 对增殖作用的特异性:D2 不影响前列腺癌细胞的 EGF 或 LPA 介导性增殖。D2 的确阻断前列腺癌细胞的 DHT 诱导型增殖。

[0091] 图 12. D2 不阻断通过 DHT 的 erk 的非基因组活化。

[0092] 图 13. 对经 AR 瞬时转染的 LNCaP 细胞中外源性 AR-GFP 的 DHT 诱导型核转运的作用。蓝色为 DAPI(核)并且绿色为 AR(GFP)。上左图示出基线未经处理的 LNCaP 细胞。用 DMSO(左图)、100nM D1(中图)和 100nM D2(右图)对细胞进行预处理,然后用 1nM DHT 进行处理。在 DHT 处理 4 小时之后,观察 AR 核转运。从相似细胞中收集核和胞质提取物并且进行 western 分析(b)。

[0093] 图 14A-C. 4 小时后,荧光素与 D2 在氨基端和羧基端上的化学缀合(A)对 LNCaP 细胞吸收的作用(图 14B)以及对 PCa 细胞的 DHT 诱导型增殖的作用(图 14C)。

[0094] 图 15. CF2D2 可进入细胞。通过共聚焦显微镜得到的证据揭示了处理之后 CF2D2 可广泛地进入细胞。如通过未处理组证明的,C4-2 细胞的背景自发荧光最小。

[0095] 图 16. 使用较高浓度的 D1 阻断 erk 磷酸化的证据:在血清饥饿之后,用 D1 或 D2 处理细胞并评价其阻断 erk 磷酸化的能力。D1 阻断 erk 磷酸化。

[0096] 图 17. 模拟肽在前列腺癌细胞的 DHT 诱导型增殖中的效用的评价。化合物越有效,其影响前列腺癌细胞增殖的浓度则越低。理想的化合物(***)用三颗黑星表示并且在最低浓度下具有最高效力,并且为以下示出的化合物。对于图 19A-N 中的每种衍生物,该图表示每种化合物的有效性。

[0097] 图 18. D2 模拟肽的修饰。

[0098] 图 19A-N. 模拟肽类似物的构效关系。

[0099] 图 20. 最高活性的化合物

[0100] 图 21. 模拟肽在来自前列腺癌细胞 ARE- 荧光素酶的 DHT 诱导型转录中效用的评价。

[0101] 图 22. 在前列腺癌细胞的免疫共沉淀测定中模拟肽对 DHT 诱导型 AR-PELP1 复合物形成的效用的评价。

[0102] 发明详述

[0103] 如上所讨论的, 据信 PELP-1 与 AR 之间的相互作用在癌发生中发挥着作用。因为认为 PELP-1 经由其 LXXLL 基序结合 AR, 所以本发明人试图通过理性设计方法来开发基于双苯甲酰胺的模拟肽, 以竞争性地破坏 AR 与 PELP-1 的相互作用。

[0104] 双苯甲酰胺包含对应于螺旋 i 和 i+4 位的两个烷基 (R_{1-2})。命名为 D2 的双苯甲酰胺具有两个异丁基, 从而模拟 LXXLL 基序 i 和 i+4 位上两个亮氨酸的侧链基团, 并且代表将螺旋转角隔开的亮氨酸。先前用肽和模拟肽靶向 LXXLL 基序的尝试并不成功, 因为亮氨酸之间的间距在体内对于功能活性并不是最优的。

[0105] 本发明模拟肽在体外和体内条件下是无毒的。这些模拟肽的开发代表着开发靶向 AR 信号传导的药物的巨大突破。有趣的是, 这些合成分子阻止雄激素诱导的 AR 向核的转运, 并且可能代表阻断 AR 核转运的模拟肽试剂的第一实例之一。除了改善亮氨酸的螺旋面和外观之外, 本发明人还证明了该系统在体外和体内两种情况下针对前列腺癌细胞增殖的效力。因此, 与现有技术相比, 本发明人开发并测试了针对前列腺癌和参与癌症的其他雄激素受体的活性模拟肽。

[0106] 具体的模拟肽 D2 对前列腺癌细胞是无毒的, 其进入前列腺癌细胞并且经由基因组途径选择性靶向雌激素受体信号传导。已表明这种合成模拟肽 D2 在体外能够阻断前列腺癌细胞中的 AR-PELP-1 相互作用、AR 的核转运、AR 介导的基因组信号传导以及 DHT 介导的增殖。D2 的 IC_{50} 似乎是约 40nM。D2 模拟肽的作用似乎特异性阻断 AR-PELP-1 相互作用, 因为 AR 或 PELP-1 的过表达可克服 D2 介导的阻断。最后, 本发明人表明瘤内或腹膜内施用 D2 可显著终止经皮下植入裸鼠的前列腺癌细胞的生长。相比之下, 在体外或体内施用对照模拟肽或对照溶剂对前列腺癌细胞生长没有影响。此外, 本发明人生产并测试了数百种 D2 变体并且确定了效力相似或相等的相关模拟肽。

[0107] 这些发现令人激动并且代表着一种靶向前列腺癌 AR 信号传导途径的潜在可行方法。这些模拟肽具有肽 (例如, 效力和选择性高、副作用低) 和有机小分子 (例如, 酶稳定性高、口服生物利用度高、有效细胞渗透性) 二者的优点。此外, 使用模拟肽与刚性低聚苯甲酰胺骨架的新平台允许描述适当螺旋结构中选择的氨基酸侧链, 这对于最优 AR 相互作用至关重要。

[0108] I. 定义

[0109] 为了帮助理解本发明, 以下定义了多个术语。本文定义的术语与本发明相关领域的技术人员通常理解的含义相同。单数形式的术语不旨在仅指单数实体, 还包括可用于阐明的具体实例的一般种类。本文的术语用于描述本发明的具体实施方案, 但是除非在权利要求中指出, 否则其使用并不限制本发明。

[0110] 本文使用的术语“烷基”表示具有约 1-20 个碳的支链或非支链烃链,并且“低级烷基”指具有约 1-10 个碳的支链或非支链烃链。非限制性实例包括甲基、乙基、丙基、正丙基、异丙基、丁基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、1-甲丙基、戊基、异戊基、仲戊基、2-甲戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十八烷基等。烷基包括环烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。如果没有另外指明,则这些基团可任选地被通常与这些链相连的一个或更多个官能团取代,例如羟基、溴代、氟代、氯代、碘代、巯基或硫代、氰基、烷基硫代、杂环基、芳基、杂芳基、羧基、碳烷酰基(carbalkoyl)、碳酰胺基、烷氧羰基、氨基甲酰基、烷基、烯基、炔基、硝基、氨基、烷氧基、酰胺基、亚氨基、酰亚胺基、胍基、酰肼基、氨氧基、烷氧基氨基等,从而形成烷基,例如三氟甲基、3-羟己基、2-羧丙基、2-氟乙基、羧甲基、氰基丁基等。

[0111] 本文使用的术语“芳基”表示具有约 4 至 20 个碳原子并且形成至少一个芳族环的碳原子链,例如苯基、萘基、联苯基、蒽基、茈基、四氢萘基等,其任一者可被任选取代。芳基还包括芳烷基,例如苄基、苯乙基和苯丙基。芳基包括包含任选取代的 5 或 6 元碳环芳族环的环系统,所述系统可以是双环、多环、桥和/或稠合的。所述系统可包括芳族环、或者部分或完全饱和的环。环系统的实例包括苯基、萘基、联苯基、蒽基、茈基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、呋喃基、喹啉基(quinolyl)、喹啉基(quinolinyl)、茛基、并环戊二烯基(pentalenyl)、1,4-二氢萘基、茛满基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、吡啶基、苯并呋喃基、异喹啉基等。如果没有另外指明,则这些基团可任选地被通常与这些链相连的一个或更多个官能团取代,例如羟基、溴、氟、氯、碘、巯基或硫代、氰基、氰基酰胺基、烷基硫代、杂环、芳基、杂芳基、羧基、碳烷酰基、碳酰胺基、烷氧羰基、氨基甲酰基、烷基、烯基、炔基、硝基、氨基、烷氧基、酰胺基、亚氨基、酰亚胺基、胍基、酰肼基、氨氧基、烷氧基氨基等,从而形成芳基,例如联苯基、碘代联苯基、甲氧基联苯基、蒽基、溴苯基、碘苯基、氯苯基、羟苯基、甲氧基苯基、甲酰基苯基、乙酰基苯基、三氟甲基噻吩基、三氟甲氧基苯基、烷基噻吩基、三烷基胺基苯基、氨基苯基、酰胺基苯基、三唑基苯基、噁唑基苯基、咪唑基苯基、咪唑基甲基苯基等。

[0112] 本文使用的术语“烯基”包括具有如上约 1-50 个碳以及至少一个碳-碳双键(sp^2)的任选取代的直链和支链烃。烯基包括乙烯基、丙-1-烯基、丙-2-烯基(或烯丙基)、异丙烯基(或 1-甲基乙烯基)、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁间二烯基、戊烯基、己-2,4-二烯基等。具有双键和三键之混合的烃(例如 2-戊烯-4-炔基)在本文中被分类为炔基。烯基包括环烯基。顺式和反式或者(E)和(Z)形式包括于本发明中。如果没有另外指明,则这些基团可任选地被通常与这些链相连的一个或更多个官能团取代,例如羟基、溴、氟、氯、碘、巯基或硫代、氰基、烷基硫代、杂环基、芳基、杂芳基、羧基、碳烷酰基、碳酰胺基、烷氧羰基、氨基甲酰基、烷基、烯基、炔基、硝基、氨基、烷氧基、酰胺基、亚氨基、酰亚胺基、胍基、酰肼基、氨氧基、烷氧基氨基等,从而形成烷基,例如三氟甲基、3-羟己基、2-羧丙基、2-氟乙基、羧甲基、氰基丁基等。

[0113] 本文使用的术语“炔基”包括具有如上约 1-50 个碳以及至少一个碳-碳三键(sp)的任选取代的直链和支链烃。炔基包括乙炔基、丙炔基、丁炔基和戊炔基。具有双键和三键之混合的烃(例如 2-戊烯-4-炔基)在本文中被分类为炔基。炔基不包括环炔基。如果没有另外指明,则这些基团可任选地被通常与这些链相连的一个或更多个官能团取代,例如羟基、溴、氟、氯、碘、巯基或硫代、氰基、烷基硫代、杂环基、芳基、杂芳基、羧基、碳烷酰基、碳

酰胺基、烷氧羰基、氨基甲酰基、烷基、烯基、炔基、硝基、氨基、烷氧基、酰胺基、亚氨基、酰亚胺基、胍基、酰肼基、氨基基、烷氧基氨基等，从而形成烷基，例如三氟甲基、3-羟己基、2-羧丙基、2-氟乙基、羧甲基、氰基丁基等。

[0114] 本文使用的术语“烷氧基”包括具有约 1-50 个碳的任选取代的支链或支链烷基，并且具有连接烷基与分子剩余部分的末端氧。烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基等。如果没有另外指明，则烷氧基还包括通过醚键连接的任何取代的烷基，例如氨基丁氧基、羧基乙氧基、羟基乙氧基等。“氮烷基”、“硫烷基”和“磺酰烷基”与烷氧基类似，将烷氧基的末端氧原子分别替换为 NH(或 NR)、S 和 SO₂。杂烷基包括烷氧基、氨基烷基、硫代烷基等。

[0115] 对于以上组中的任何一组，修饰语 (modifier) C_n-C_{n'} 界定组中碳原子的最小和最大个数二者。例如，“C₂-C₁₀ 烷基”表示具有 2 至 10 个碳原子（例如，2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个，或者其中可衍生出的任何范围，例如 3 至 10 个碳原子）的那些烷基。

[0116] 本文使用的术语“可药用”意指用于制备一般安全、无毒并且既不是生物学上也不是其他方面不期望的药物组合物，并且包括可用于兽医用途以及人类药物用于。

[0117] 本文使用的术语“可药用盐”意指如上所述可药用的本发明化合物的盐，并且其具有期望的药理学活性。这些盐包括与无机酸（例如，盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等），或者与有机酸（例如，乙酸、丙酸、己酸、庚酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、邻(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、对氯代苯磺酸、2-萘磺酸、对甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基二环[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双(3-羟基-2-烯-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、十二烷基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等）形成的酸加成盐。

[0118] 可药用盐还包括碱加成盐，其可在酸性质子存在时能够与无机碱或有机碱反应形成。可接受的无机碱包括氢氧化钠、碳酸钠、氢氧化钾、氢氧化铝和氢氧化钙。可接受的有机碱包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨基丁三醇、N-甲葡糖胺等。

[0119] II. 低聚苯甲酰胺和合成方法

[0120] 本发明提供了合成分子，其在适当的三维取向中呈现出相应肽配体的必需官能性，能够进行特异性的蛋白质相互作用，从而引起蛋白质所介导功能的刺激或抑制。

[0121] 模拟肽（也称作肽模拟物）为缺少天然肽之肽骨架的小型有机化合物。尽管进行了这种修饰，但是它们通过在特征性三维模式中呈现出与靶蛋白互补的必需化学官能性（即，药效团）仍然保留与相应受体或酶相互作用的能力 (Marshall, 1993; Ahn 等, 2002)。因此，模拟肽潜在地组合了肽（例如，效力和选择性高、副作用低）和有机小分子（例如，酶稳定性和口服生物利用度高）的优点。

[0122] 为了模仿 α -螺旋，本发明提供了低聚苯甲酰胺支架，其在取代基结构和位置及定向方面的刚性与 α -螺旋一样。例如，刚性三苯甲酰胺上的取代基使得与理想 α -螺旋 i、i+4 和 i+7 位上发现的氨基酸侧链对应的三个官能团 (R₁₋₃) 易于取代。此外，本发明人开发了温和的合成途径以制备多种代表靶蛋白 α -螺旋区段的三苯甲酰胺。美国专利公开 2009/0012141（通过引用并入本文）公开了多种苯甲酰胺化合物及其合成方法。

[0123] 更具体地，本发明提供了如阐明的包含 2 或 3 个任选取代的苯甲酰胺（所谓的“双

苯甲酰胺”和“三苯甲酰胺”)的低聚苯甲酰胺模拟肽化合物。此外,任选取代的苯甲酰胺之间的键可以在必要时改变,包括酯基、硫酯基、硫代酰胺基、反式-亚乙基、乙基、甲氧基、甲基氨基、羟乙基、氨基甲酸酯、脲、酰亚胺基、酰肼基、氨氧基或本领域技术人员已知的其他键。而且,低聚苯甲酰胺模拟肽化合物可与氨基酸、寡肽、任选取代的烷基或本领域技术人员已知的其他结构相连。

[0124] 取代的苯甲酰胺上的取代基一般在苯环上,并且可以在每个苯环的 2、3、4、5 或 6 位上。取代基可以在每个苯甲酰胺环上的相同位置,但是也可以在每个苯环上的不同位置。例如,取代基通过化学键(包括醚、硫醚、胺、酰胺、氨基甲酸酯、脲和碳-碳(单、双和三)键)与苯甲酰胺环相连接,并且所述取代基包括任选取代的烷基、低级烷基、烷氧基、烷氧基烷基、羟基、羟基烷基、烯基、氨基、亚氨基、硝酸酯基、烷基氨基、亚硝基、芳基、联芳基、桥芳基、稠合芳基、烷基芳基、芳基烷基、芳基烷氧基、芳基烷基氨基、环烷基、桥环烷基、环烷氧基、环烷基-烷基、芳基硫代、烷基硫代、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳基亚磺酰基、碳酰胺基、氨基甲酰基、羧基、羰基、烷氧羰基、卤素基团、卤代烷基、卤代烷氧基、杂芳基、杂环、芳基杂环、杂环化合物、酰胺基、酰亚胺基、胍基、酰肼基、氨氧基、烷氧基氨基、烷基酰胺基、羧基酯基、硫醚基、羧酸、磷酰基或其组合。

[0125] 本发明还提供了包含至少两个任选取代的苯甲酰胺的低聚苯甲酰胺模拟肽化合物,并且每一个取代的苯甲酰胺在苯环上具有一个取代基。所述取代基各自通过化学键(包括醚、硫醚、胺、酰胺、氨基甲酸酯、脲和碳-碳(单、双和三)键)与苯甲酰胺环相连接。所述取代基通常包括任选取代的烷基、低级烷基、烷氧基、烷氧基烷基、羟基、羟基烷基、烯基、氨基、亚氨基、硝酸酯基、烷基氨基、亚硝基、芳基、联芳基、桥芳基、稠合芳基、烷基芳基、芳基烷基、芳基烷氧基、芳基烷基氨基、环烷基、桥环烷基、环烷氧基、环烷基-烷基、芳基硫代、烷基硫代、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳基亚磺酰基、碳酰胺基、氨基甲酰基、羧基、羰基、烷氧羰基、卤素基团、卤代烷基、卤代烷氧基、杂芳基、杂环、芳基杂环、杂环化合物、酰胺基、酰亚胺基、胍基、酰肼基、氨氧基、烷氧基氨基、烷基酰胺基、羧基酯基、硫醚基、羧酸、磷酰基或其组合。

[0126] 美国专利公开 2009/0012141 提供了制备本发明 α -螺旋模拟化合物的合成方案,例如其中的图 2。该文件中的一个具体实施例提供了 15 种 α -螺旋模拟化合物,其制备开始于 4-氨基-3-羟基苯甲酸化合物 7,将其转化为经 N-Ac 保护的甲基酯化合物 8。使用本领域人员已知的多种卤代烷和碱(例如 NaOH)将多种烷基引入至羟基。烷基化反应之后,使用碱(如 LiOH)使甲基酯化合物 9 水解,然后使用偶联剂(如 BOP)将 4-氨基-3-羟基苯甲酸甲酯化合物 10 与游离的苯甲酸偶联,产生在对应于螺旋 i 位上包含一个烷基的苯甲酰胺化合物 11。重复这些步骤以合成低聚苯甲酰胺化合物。本领域技术人员应理解这些方法可更广泛地用于合成另一些化合物(例如本文公开的那些)。

[0127] II. 药物制剂(formulation)和治疗方法

[0128] A. 制剂

[0129] 本发明的活性组合物可包含经典的药物制剂(preparation)。施用本发明的这些组合物可通过任何普通途径实现,只要靶组织可通过该途径利用。其包括口服、鼻、口腔、直肠、阴道或局部。或者,施用可以是皮内、皮下、肌内、腹膜内或静脉注射。如上所述,这种组合物通常作为可药用组合物被施用。特别有兴趣的是例如,在局部或区域脉管系统或淋巴

系统中,或者在经切除的肿瘤床(例如,手术后的导管)中的直接瘤内施用、肿瘤输注、或局部或区域施用于肿瘤。对于几乎所有的肿瘤,还考虑了全身递送。这证明对于显微镜下侵袭或转移性癌症尤其重要。

[0130] 所述活性化合物还可以作为游离碱或可药用盐施用,其可以在水中与表面活性剂(例如羟丙基纤维素)合适地混合来制备。也可在甘油、液态聚乙二醇和其混合物中以及在油中制备分散体。在储存和使用的通常情况下,这些制剂包含防腐剂以防止微生物生长。

[0131] 适用于注射用途的药物形式包括无菌水溶液或分散体和用于无菌的可注射溶液或分散体之临时制剂的无菌粉末。在所有情况下,所述形式必须无菌并且必须是可容易注射程度的流体。其在制备和储存条件下必须稳定并且必须使其免受微生物(例如细菌和真菌)的污染作用。载体可以是溶剂或分散介质,包括例如,水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液态聚乙二醇等)、其合适的混合物、和植物油。例如,可以通过使用涂层(例如卵磷脂)、在分散体情况下通过维持所需颗粒大小以及通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。可通过多种抗菌剂和抗真菌剂(例如,对羟苯甲酸酯、氯丁醇、酚、山梨酸、硫汞撒等)来防止微生物作用。在许多情况下,优选包含等渗剂,例如糖或氯化钠。将延迟吸收的试剂(例如,单硬脂酸铝和明胶)用于组合物中可引起可注射组合物的延长吸收。

[0132] 根据需要将适当溶剂中所需量的活性化合物与以上枚举的多种其他成分合并,然后过滤灭菌,制备无菌的可注射溶液。一般地,通过将多种无菌活性成分并入到无菌载体中来制备分散体,所述无菌载体包含基本的分散介质和以上枚举的那些中的其他所需成分。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,制备的优选方法是真空干燥和冷冻干燥技术,其从先前其中经无菌过滤的溶液中得到活性成分和任何另外的期望成分的粉末。

[0133] 本文使用的“可药用载体”包括任何和所有的溶剂、分散介质、涂层、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。使用用于药物活性物质的这些介质和试剂为本领域所公知。除了任何的常规介质或试剂与活性成分都不相容的情况之外,也考虑了将其用于治疗组合物。补加的活性成分也可并入到组合物中。

[0134] 可将本发明组合物配制成中性或盐形式。可药用盐包括酸加成盐(与蛋白质的游离氨基形成),并且与无机酸(例如盐酸或磷酸)或有机酸(例如乙酸、草酸、酒石酸、扁桃酸等)形成。与游离羧基形成的盐也可来自于无机碱(例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、氢氧化钙或氢氧化铁)和有机碱(例如异丙胺、三甲胺、组氨酸、普鲁卡因等)。

[0135] 配制之后,溶液可以以与剂型相配的方法并且以治疗有效量施用。施用至患者或对象的本发明组合物的实际剂量可由身体和生理因素(例如体重、病症严重性、待治疗疾病的类型、先前或并发的治疗性干预、患者的特发病和施用途径)来确定。无论如何,负责施用的从业者将确定对于单个对象的组合物中活性成分的浓度和适当剂量。

[0136] 药物模拟肽组合物包含治疗有效量的低聚苯甲酰胺模拟肽化合物或基于低聚苯甲酰胺模拟肽化合物的其盐、溶剂化物或衍生物,和一种或更多种可药用载体。例如,双苯甲酰胺或三苯甲酰胺模拟肽组合物还可包括一种或更多种另外的活性成分、稀释剂、赋形剂、活性剂、润滑剂、防腐剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲剂、着色剂、调味剂、芳香物质、渗透促进剂、表面活性剂、脂肪酸、胆汁盐、螯合剂、胶体和其组合。药物模拟肽化合物可以溶剂、乳剂、含脂质体的制剂、片剂、胶囊、凝胶胶囊、液体糖浆、软凝胶、栓剂、灌肠剂、贴剂、膏剂、洗剂、乳膏、凝胶、滴剂、喷雾剂、液体或粉末的形式用于经口、皮肤、

经皮或肠胃外施用。

[0137] B. 前列腺癌

[0138] 前列腺癌是癌在前列腺（雄性生殖系统中的腺体）中形成的疾病。在 2007 年，报道了约 220,000 例新病例，并且超过 27,000 例的死亡都归因于这种恶性肿瘤。当前列腺的细胞突变并开始失控的繁殖时发生。这些细胞可从前列腺扩散（转移）至身体的另一些部分，特别是骨和淋巴结。前列腺癌可引起疼痛、排尿困难、勃起功能障碍和其他症状。

[0139] 前列腺癌的比率在世界各地的变化很大。虽然比率在国家之间的变化很大，但是在东亚和南亚最不常见，在欧洲比较常见，而在美国最为常见。据美国癌症协会称，前列腺癌在亚洲男性中最不常见而在黑人男性中最为常见，白人男性的数字在其之间。但是，这些高比率受检测速率的升高所影响。

[0140] 前列腺癌更常发生在超过 50 岁的男性中。这种癌症仅可在男性中发生，因为前列腺是男性专有的生殖道。它是美国男性中最常见的癌症类型，并且是比任何其他癌症（除了肺癌）引起更多男性死亡的原因。但是，患前列腺癌的许多男性从未有症状，没有进行治疗，并最终死于其他原因。前列腺癌形成与许多因素（包括遗传和饮食）有关。

[0141] 前列腺癌筛选是寻找意料之外的癌症的尝试。筛选测试可导致更具体的后续测试，例如活检，其移除小片的前列腺用于更进一步的研究。截至 2006 年，前列腺癌筛选选择包括直肠指检和前列腺特异性抗原 (PSA) 血液测试。因为还不清楚筛选的益处是否大于后续诊断测试和癌症治疗的风险，所以对于筛选前列腺癌有争议。

[0142] 前列腺癌是生长缓慢的癌症，在较老的男性中非常常见。事实上，大多数前列腺癌从未生长至其引起症状的点上，并且患有前列腺癌的大多数男性在前列腺癌对其生命有影响之前就死于其他原因。PSA 筛选测试可检测不会变成生命威胁的这些“小”癌症。在这些男性中进行 PSA 测试可引起过度诊断，包括额外的测试和治疗。后续测试（例如前列腺活检）可造成疼痛、出血和感染。前列腺癌治疗可引起尿失禁和勃起功能障碍。因此，在 PSA 筛选之前，小心考虑诊断方法和治疗的风险和益处是必要的。

[0143] 前列腺癌筛选一般在 50 岁之后开始，但是其可因人种背景而改变。因此，美国家庭医生学会和美国医师学会建议医师讨论筛选的风险和益处并根据个体患者偏好进行决定。尽管没有官方建议终止，但是许多医疗服务人员停止了监控大于 75 岁男性的 PSA，这是因为考虑到随年龄增长和预期寿命减少，前列腺癌治疗可弊大于利。

[0144] 直肠指检 (DRE) 是检验员将带有手套并经润滑的手指插入到直肠内以检查前列腺的大小、形状和纹理的方法。不规则、坚硬或凹凸不平的区域需要进一步评价，因为它们可能包含癌。虽然 DRE 仅评价了前列腺的背面，但是 85% 的前列腺癌发生在前列腺的这个部分。在 DRE 中可感觉到的前列腺癌一般处于较晚期。当将 DRE 用作唯一的筛选测试时，其使用并未表明可预防前列腺癌死亡。

[0145] PSA 测试测量了前列腺特异性抗原（由前列腺产生的酶）的血液水平。特别地，PSA 是类似于激肽释放酶的丝氨酸蛋白酶。其正常功能是在射精之后使胶状精液液化，从而允许精子更易于通过子宫颈。

[0146] 一般认为 PSA 水平低于 4ng/mL（纳克每毫升）是正常的，但是在小于 50 岁的个体中有时将 2.5 的截点用作正常上限，而认为超过 4ng/mL 的水平是异常的（尽管根据每个实验室的参考范围，在超过 65 岁的男性中高至 6.5ng/mL 的水平是可接受的）。4 与 10ng/

mL 之间的 PSA 水平指示前列腺癌的风险高于正常,但是该风险在该六点范围内似乎并不升高。当 PSA 水平高于 10ng/mL 时,与癌症的关系变得比较强。但是,PSA 并非完美的测试。一些患有前列腺癌的男性的 PSA 并不升高,并且具有升高 PSA 的大多数男性没有前列腺癌。

[0147] PSA 水平可因除癌症之外的许多原因改变。高 PSA 水平的两个常见原因是前列腺增大(良性前列腺肥大(BPH))和前列腺感染(前列腺炎)。它在射精之后 24 小时内和导管插入后几天内也可以升高。PSA 水平在使用治疗 BPH 或脱发的药物的男性中降低。这些药物,非那雄胺(以波斯卡(Proscar)或保法止(Propecia)出售)和度他雄胺(以适尿通(Avodart)出售),可使 PSA 水平降低 50% 或更多。

[0148] 已开发了评价 PSA 的另外几种途径以避免简单 PSA 筛选的缺点。使用年龄特异性参考范围改善测试的敏感性和特异性。将 PSA 随时间的增长速率(称作 PSA 速率)用于评价 PSA 水平在 4 与 10ng/mL 之间的男性,但是截至 2006 年仍未证明出其是有效的筛选测试。正如通过超声或磁共振成像测量的,也已研究对比了 PSA 水平与前列腺大小。该对比(称作 PSA 密度)成本也很大,并且截至 2006 年仍未证明出其是有效的筛选测试。血液中的 PSA 可以是游离的或者与其他蛋白质结合。测量游离的或结合的 PSA 量可以提供额外的筛选信息,但是截至 2006 年,关于这些测量有效性的问题限制了其广泛应用。

[0149] 当男性具有前列腺癌的症状、或者筛选测试指示癌症的风险提高时,则进行更侵入的评价。能完全确定前列腺癌诊断的唯一测试是移除小片前列腺以用于显微镜检查的活检。但是,在活检之前,可使用数种其他工具来收集关于前列腺和泌尿道的更多信息。膀胱镜检查使用薄的柔性摄像管插入尿道下,示出膀胱内侧的泌尿道。经直肠超声检查使用来自直肠内探针的声波产生前列腺的图像。

[0150] 如果怀疑有癌,则进行活检。在活检期间,泌尿科医师经由直肠从前列腺中获得组织样本。将活检枪插入并在小于 1 秒的时间内移除专用空心针(通常在前列腺的每一侧上取三至六针)。以门诊患者为基础,常规地进行前列腺活检,并且很少需要住院治疗。55% 的男性报告在前列腺活检中不舒服。

[0151] 然后在显微镜下检查组织样本以确定是否存在癌细胞,并且评价所发现的任何癌的微观特性。如果癌存在,病理学家则报告肿瘤的等级。等级告诉我们肿瘤组织与正常前列腺癌组织的不同程度并且表明肿瘤可能的生长速率。使用 Gleason 系统将前列腺肿瘤分级为 2 至 10,其中 10 分的 Gleason 分级指最异常情况。病理学家将 1 至 5 的数字分配至在显微镜下观察到的最常见类型,然后对第二常见类型也如此。这两组数字的总和为 Gleason 分级。Whitmore-Jewett 分期(Whitmore-Jewett stage)是有时使用的另一种方法。肿瘤的恰当分级至关重要,因为肿瘤等级是用于确定治疗建议的主要因素之一。

[0152] 评价前列腺癌的一个重要部分是确定分期或癌扩散的程度。已知分期有助于预后并且在选择治疗时有用。最常见的系统是四分期 TNM 系统(缩写自肿瘤/结节/转移)。其要素包括肿瘤大小、涉及的淋巴结数目和任何其他转移的存在。

[0153] 任何分期系统的最重要区别在于癌是否仍然局限于前列腺。在 TNM 系统中,临床 T1 和 T2 癌症仅在前列腺中发现,而 T3 和 T4 癌症已扩散到别处。可使用数种测试来寻找扩散的迹象。这包括评价骨盆内扩散的计算机断层扫描、寻找扩散至骨的骨扫描和仔细评价前列腺囊和精囊的直肠内线圈磁共振成像。因为在骨转移区域内骨密度的增加,所以骨扫描应揭示成骨细胞的外观——与转移的许多其他癌中发现的相反。

[0154] 前列腺癌可通过外科手术、放疗、激素治疗、间或化学治疗 (occasionally chemotherapy)、质子治疗或这些治疗的一些组合来治疗。男性的年龄和基本健康以及扩散的程度、显微镜下的外观、和癌症对初步治疗的响应在确定疾病结果方面非常重要。因为前列腺癌是较老男性的疾病,许多在缓慢发展的前列腺癌可扩散或引起症状之前就死于其他原因。这使得治疗选择变得困难。是否有治疗目的地治疗局部前列腺癌 (包含在前列腺内的肿瘤) 的决定是患者存活与生活质量方面的预期利弊之间的患者权衡。

[0155] 观察等待 (watchful waiting), 也称作“主动监测 (active surveillance)”, 指在不进行侵入性治疗的情况下进行观察和定期监测。当在较老男性中发现早期且生长缓慢的前列腺癌时, 经常使用观察等待。当外科手术、放疗或激素治疗的风险超过可能益处时, 也可建议进行观察等待。如果症状出现, 或者如果有癌生长加快的标志 (例如, 快速升高的 PSA、重复活检的 Gleason 分级增加等), 则可以开始其他治疗。对于早期肿瘤选择观察等待的大多数男性最后都有肿瘤进展的标志, 并且他们需要在三年内开始治疗。虽然选择观察等待的男性避免了外科手术和辐射的风险, 但是也增加了转移 (癌症扩散) 的风险。对于较年轻的男性, 虽然一系列的主动监测不可意味着完全避免治疗, 但是可适度地允许延迟几年或更多年, 在此期间可以避免积极治疗对生活质量的影响。至今公开的数据表明认真选择的男性通过该途径没有错过治疗的窗口。在观察时期内, 随年龄增长而形成的另一些健康问题也可使得外科手术和放疗更为困难。

[0156] 当医生错误地没有按照建议指南 (异常 DRE 和升高的 PSA) 对活检进行划归时, 经常意外地发现在临床上不显著的前列腺肿瘤。泌尿科医师必须检查 PSA 不是因为其他原因 (前列腺炎等) 升高。当肿瘤在临床上不显著 (无异常 DRE 或 PSA) 时, 泌尿科医师经常建议已选择进行观察等待的患者每年都进行活检。通过这种方法可以监测肿瘤的微小尺寸并且仅仅在肿瘤扩大时, 患者才可以决定做手术, 所述肿瘤扩大可能需要很多年或从未扩大。

[0157] 前列腺的外科手术移除, 或前列腺切除术是用于早期前列腺癌或者用于不能响应于放疗的癌症的常见治疗。最常见的类型是耻骨后根治性前列腺切除术 (radical retropubic prostatectomy), 外科医师通过腹部切口移除前列腺。另一种类型是经会阴根治性前列腺切除术 (radical perineal prostatectomy), 外科医师通过会阴的切口 (阴囊与肛门之间的皮肤) 移除前列腺时。在有或者没有手术机器人帮助下, 通过腹部的一系列小 (1cm) 切口用腹腔镜也可进行根治性前列腺切除术。

[0158] 根治性前列腺切除术可有效用于未扩散到前列腺以外的肿瘤; 治愈率取决于风险因素, 例如 PSA 水平和 Gleason 分级。但是, 它可引起神经损伤, 从而大大改变前列腺癌幸存者的生活治疗。最常见的严重并发症是尿失禁和阳痿。两种并发症的报道比率根据其评价方法、人员和手术后时间、以及环境 (例如, 学术系列 vs. 基于社区或基于群体的数据) 非常不同。虽然达到性高潮的阴茎感觉和能力通常保持完整, 但是常常会损伤勃起和射精。药物例如西地那非 (万艾可, Viagra)、他达拉非 (西力士, Cialis) 或伐地那非 (艾力达, Levitra) 可使能力恢复一定程度。对于大多数患有器官局限性疾病的男性, 限制性更大的“保留神经”技术可有助于避免尿失禁和阳痿。

[0159] 当癌较小时, 通常单独使用根治性前列腺切除术。如果病理学上发现阳性切缘或局部晚期疾病, 则辅助的放疗可提供改善的存活。当癌症不响应于放疗时, 还可以提供外科手术。但是, 因为放疗引起组织改变, 辐射后的前列腺切除术具有并发症的较高风险。

[0160] 经尿道前列腺切除术,通常称为“TURP”,是当将从膀胱至阴茎(尿道)的管被前列腺肥大阻塞时,进行的外科手术方法。TURP 一般用于良性疾病并且并不意指用于前列腺癌的彻底治疗。在 TURP 期间,将小管(膀胱镜)放置于阴茎内,然后切除阻塞的前列腺。

[0161] 在转移性疾病(其中癌已扩散到前列腺以外)中,可以移除睾丸(称为睾丸切除术)以降低睾酮水平并且控制癌生长。

[0162] 放疗(也称作放射治疗)使用电离辐射来杀死前列腺癌细胞。当被组织吸收时,电离辐射例如(γ 和 x 射线)损害细胞中的 DNA,从而提高凋亡的概率。两种不同的放射治疗用于前列腺癌治疗:外束放射治疗和短距离放射治疗。

[0163] 外束放射治疗使用直线加速器以产生高能 x 射线,其以光束指向前列腺癌。称作调强放射治疗(IMRT)的技术可用于调节放射束以符合肿瘤形状,从而允许向前列腺和精囊提供更高剂量,并且对膀胱和直肠的损伤减小。外束放射治疗一般过几周进行一次,并且每天要访视放射治疗中心。新类型的放射治疗比常规治疗(其中之一为断层放疗)的副作用更小。

[0164] 永久性植入的短距离放射治疗是具有低度至中度风险特性的患者的普及治疗选择,其可在门诊患者基础上进行,并且与长达 10 年的好结果和相对低的发病率有关。它包括在脊髓或全身麻醉时,用针将约 100 个包含放射性材料(例如碘¹²⁵或钋¹⁰³)的小“种子”通过会阴皮肤直接放置到肿瘤内。这些种子放射出较低能的 X 射线,其只能传播很短的距离。虽然种子逐渐变为惰性,但是它们永久地保存在前列腺中。植入种子暴露于该男性以外的其他人的风险一般认为是不显著的。

[0165] 放射治疗通常用于前列腺癌治疗。它可用于代替用于早期癌症的外科手术,并且它还可用于晚期前列腺癌以治疗痛苦的骨转移。当单独的放射治疗不太可能治愈癌症时,还可将放射治疗与激素治疗组合用于中度风险的疾病。一些放射肿瘤医师将外束放射和短距离放射治疗组合用于中度至高度风险的情况。一个研究发现,在局部前列腺癌的患者中,与单独的辐射相比,6 个月的雄激素抑制治疗与外束放射的组合具有改善的存活。另一些人使用外束放射治疗、短距离放射治疗和激素治疗的“三联治疗”组合。

[0166] 当癌压迫脊髓时不太常使用放射治疗;或者例如当在骨髓中、淋巴结中、前列腺囊外侧或活检的边缘发现癌时,在手术之后有时使用放射治疗。

[0167] 常常向其医学问题使得外科手术风险更大的男性提供放射治疗。放射治疗似乎治愈局限于前列腺的小肿瘤,几乎同外科手术一样。但是,截至 2006 年一些问题仍然未解决,例如是否应该对剩余的盆骨进行辐射、吸收剂量应该多大以及是否应该同时进行激素治疗。

[0168] 放射治疗的副作用可发生在进入治疗的几周之后。两种类型的放射治疗都可引起腹泻和直肠出血(因为放射性直肠炎),以及尿失禁和阳痿。症状随时间逐渐改善。经受外束放射治疗的男性稍后患结肠癌和膀胱癌的风险增高。

[0169] 冷冻手术是治疗前列腺癌的另一种方法。其侵入性小于根治性前列腺切除术,并且不常使用全身麻醉。在超声引导下,金属棒通过会阴皮肤插入前列腺中。使用高度纯化的氩气来冷却棒,将周围组织冷冻在 -196°C (-320°F) 下。因为前列腺细胞中的水冻结,所以细胞死亡。通过用温暖的液体填满导尿管使尿道免于冻结。冷冻手术通常引起比其他治疗更少的泌尿控制问题,但是当时阳痿的发生多至百分之九十。当用作前列腺癌的初步

治疗并且由老练的冷冻手术医师操作时,冷冻手术具有 10 年的生化无疾病比率,优于所有其他的治疗(例如根治性前列腺切除术)和任何形式的辐射。还证实了对于放射治疗之后的复发性癌症,冷冻手术优于根治性前列腺切除术。

[0170] 激素治疗使用药物或外科手术来阻断前列腺癌细胞得到二氢睾酮(DHT),DHT 是在前列腺中生产的激素并且为大多数前列腺癌细胞的生长和扩散所需要。阻断 DHT 常常引起前列腺癌停止生长并且甚至萎缩。但是,激素治疗很少治愈前列腺癌,这是因为最初响应于激素治疗的癌通常在一至两年后变得有抗性。因此,激素治疗通常用于当癌已从前列腺中扩散时。对经受放射治疗或外科手术的某些男性也可进行该治疗以帮助防止其癌症复发。

[0171] 用于前列腺癌的激素治疗靶向身体用于产生 DHT 的途径。包括睾丸、下丘脑、和垂体、肾上腺和前列腺的反馈回路控制 DHT 的血液水平。首先,DHT 的低血液水平刺激下丘脑产生促性腺激素释放激素(GnRH)。然后 GnRH 刺激垂体产生促黄体激素(LH),然后 LH 刺激睾丸产生睾酮。最后,来自睾丸的睾酮和来自肾上腺的脱氢表雄酮刺激前列腺产生更多的 DHT。激素治疗可通过在任何点上中断该途径来降低 DHT 水平。

[0172] 有几种形式的激素治疗。睾丸切除术是移除睾丸的外科手术。因为睾丸制造身体的大部分睾酮,所以睾丸切除术之后,睾酮水平下降。现在前列腺不仅缺少了产生 DHT 的睾酮刺激,而且没有足够的睾酮来转化为 DHT。

[0173] 抗雄激素是直接阻断前列腺癌细胞内睾酮和 DHT 作用的药物,例如氟他胺、比卡鲁胺、尼鲁米特和醋酸环丙孕酮。

[0174] 阻断肾上腺雄激素(如 DHEA)产生的药物包括酮康唑和氨鲁米特。因为肾上腺仅制造约身体 5% 的雄激素,所以这些药物通常仅与可阻断由睾丸制造的 95% 雄激素的其他方法组合使用。这些组合的方法称为全雄激素阻断(TAB)。使用抗雄激素也可实现 TAB。

[0175] GnRH 作用可通过两种方法之一被中断。GnRH 拮抗剂直接抑制 LH 的生产,而 GnRH 激动剂通过最初刺激影响之后的下调过程抑制 LH。阿巴瑞克是 GnRH 拮抗剂的一个实例,而 GnRH 激动剂包括亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林和布舍瑞林。最初,GnRH 激动剂增加 LH 的生产,因为药物的恒定供应与身体天然生产节奏不匹配,在几周之后 LH 和 GnRH 二者的生产均降低。

[0176] 截至 2006 年,最成功的激素治疗为睾丸切除术和 GnRH 激动剂。尽管其成本较高,但是因美观和情绪,与睾丸切除术相比经常选择 GnRH 激动剂。最终,可证明总雄激素阻断比单独使用睾丸切除术或 GnRH 激动剂更好。

[0177] 每种治疗都有限制其用于某些情况的缺点。虽然睾丸切除术的手术风险低,但是移除睾丸的心理影响可非常大。缺乏睾酮还会引起热潮红、增重、缺乏性欲、乳房扩大(男子女性型乳房)、阳痿和骨质疏松症。GnRH 激动剂最终会引起与睾丸切除术相同的副作用,但是在治疗开始时可引起更坏的症状。当首次使用 GnRH 激动剂时,睾酮猛增可引起来自转移癌的骨痛增加,所以经常加入抗雄激素或阿巴瑞克以减弱这些副作用。因为雌激素会增加心血管疾病血栓的风险,所以通常不使用它们。抗雄激素一般不引起阳痿,并且通常引起骨和肌肉质量的损失减少。酮康唑在延长使用时可引起肝损伤,而氨鲁米特可引起皮疹。

[0178] 晚期前列腺癌的姑息护理(palliative care)聚焦于延长寿命并缓解转移性疾病的症状。可以进行化学治疗以降低疾病进展并延缓症状。最常用的方案将化学治疗药多西

他赛与皮质类固醇（如泼尼松）组合。双膦酸酯（如唑来膦酸）已表现出延缓骨骼并发症（例如骨伤）或在激素难治的转移性前列腺癌的患者中需要放射治疗。

[0179] 由于转移性疾病的骨痛用阿片类镇痛药（例如，吗啡和氧考酮）治疗。用于骨转移癌的外束放射治疗可缓解疼痛。注射某些放射性同位素（如锶⁸⁹、磷³²或钐¹⁵³）也可靶向骨转移并可帮助缓解疼痛。

[0180] 用于前列腺癌的高功率聚焦超声（HIFU）采用超声波来消融/破坏前列腺的组织。在 HIFU 操作期间，使用声波来加热前列腺组织，从而破坏癌细胞。基本上，超声波精确地聚焦于前列腺的特定区域，从而以影响其他组织或器官的最小风险来消除前列腺癌。声波焦点的温度可超过 100°C。聚焦超声波的能力引起失禁和阳痿二者相对低的发生率（分别为 0.6% 和 0-20%）。根据国际研究，当与其他操作比较时，HIFU 的成功率高且副作用风险降低。使用 Sonablate 500 HIFU 机器的研究已表明经小于 10g/ml 的 PSA（前列腺特异性抗原）预处理的患者中有 94% 在三年后不含癌。但是，HIFU 设备的制造商、或者制造商顾问小组的成员进行了 HIFU 的许多研究。

[0181] 在 20 世纪 40 年代和 20 世纪 50 年代中经努力首次使用 HIFU 来破坏中枢神经系统中的肿瘤。从那时起，已表明 HIFU 在破坏脑、前列腺、脾、肝、肾、乳房和骨中的恶性组织方面有效。今天，使用直肠探针来进行用于前列腺癌的 HIFU 操作。该方法已进行了超过十年，并且目前被批准用于日本、欧洲、加拿大和部分中美和南美。

[0182] 虽然还未批准用于美国，许多患者已在加拿大、中美和南美的设施中接受 HIFU 操作。目前，可使用 Sonablate 500 或 Ablatherm 进行治疗。Sonablate 500 由印第安纳州印第安纳波利斯的 Focus Surgery 设计并且被用于全世界的国际 HIFU 中心。

[0183] 一些药物和维生素也可帮助预防前列腺癌。两种膳食补充剂维生素 E 和硒在每天食用时可帮助预防前列腺癌。来自豆酱和其他植物资源的雌激素（称为植物雌激素）也可帮助预防前列腺癌。选择性雌激素受体调节剂药物托瑞米芬已在早期尝试中表现出希望。阻断睾酮转化为二氢睾酮的两种药物非那雄胺和度他雄胺也表现出一些希望。截至 2006 年，使用于初级预防的这些药物的使用仍然在测试阶段，并且其还未广泛用于该目的。这些药物的问题在于它们可优先地阻断较低等级前列腺肿瘤的形成，从而导致较高等级癌症的机会相对较大，并且使任何的总存活数改善都无效。尽管数据是混合的，但是绿茶仍然有保护性（因为其多元酚内容物）。2006 年绿茶衍生物的研究证实了在疾病风险高的患者中有希望的前列腺癌预防。在 2003 年，由澳大利亚癌症协会的 Graham Giles 领导的澳大利亚研究组得到这样的结论：男性的频繁手淫似乎有助于预防前列腺癌发生。最近在 Journal of the National Cancer Institute 中出版的研究表明每周摄取多种维生素多于七次可增加患病的风险。虽然他们提出维生素 A、维生素 E 和 β -胡萝卜素发挥核心作用，但是该研究不能突出造成该增长（几乎两倍）的准确维生素。其建议摄取多种维生素的那些人不要超过标签上标明的日剂量。科学家建议富含纤维的健康均衡膳食，并且降低肉的摄取量。2007 年在 Journal of the National Cancer Institute 中出版的研究发现对于每周多于一次地食用菜花、西兰花或其他十字花科蔬菜之一的男性可能患前列腺癌的概率比几乎不食用蔬菜的男性小 40%。科学家相信这种现象的原因一定与这些蔬菜中具有抗雄激素和免疫调节特性的植物化学素（称为二吡啶甲烷）有关。作为用于前列腺癌的天然治疗剂，这种化合物目前正由美国国家癌症研究所（National Cancer Institute）进行研究。

[0184] C. 乳腺癌

[0185] 乳腺癌指起源于乳腺组织的癌症,最常见来自于乳导管或向导管供乳的小叶。来源于导管的癌症称作导管癌;来源于小叶的那些称作小叶癌。有许多不同类型的乳腺癌,并且具有不同分期(扩散)、侵袭性和遗传组成;存活率基于那些因素变化很大。将计算机模型用于预测存活率。通过最好的治疗并且根据分期,10年无病的存活率为98%至10%。治疗包括外科手术、药物(激素治疗和化学治疗)和辐射。

[0186] 在全世界,乳腺癌在女性当中构成了全部癌症的10.4%,使得其成为第二种最常见类型的非皮肤癌(在肺癌之后),并且是癌症死亡的第五常见的原因。在2004年,乳腺癌在全世界引起519,000例死亡(癌症的7%,所有死亡的约1%)。虽然男性的后果因为诊断延迟而更加不良,但是女性的乳腺癌比男性要更常见约100倍。

[0187] 一些乳腺癌需要激素雌激素和孕酮来生长并且具有这些激素的受体。外科手术之后,用干扰这些激素的药物(通常为他莫西芬)和在卵巢或别处切断雌激素生产的药物来治疗这些癌症;这可损伤卵巢并终止生育。外科手术之后,可以通过单独的激素治疗和辐射来治疗低风险的激素敏感性乳腺癌。没有激素受体、或者已扩散至腋窝中的淋巴结或者表达某些遗传特征的乳腺癌风险更高,并且治疗侵袭性更大。一种在美国普及的标准方案是称作CA的环磷酰胺加阿霉素(亚德里亚霉素);这些药物破坏癌中的DNA,但也破坏迅速生长的正常细胞中的DNA,从而引起严重的副作用。有时加入紫杉烷类药物(如多西塞他),然后该方案称为CAT;紫杉烷攻击癌细胞中的微管。在欧洲普及的等效治疗是环磷酰胺、甲氨蝶呤和氟尿嘧啶(CMF)。单克隆抗体(如曲妥单抗(赫赛汀))被用于具有HER2突变的癌细胞。尽管暴露于心脏的辐射可在接下来的几年力引起损伤和心力衰竭,但是通常还是向手术床加入辐射以控制外科手术丢失的癌细胞,从而通常增加存活。

[0188] 当将筛选技术(在以下进一步进行讨论)用于确定癌症可能性时,通过与良性替代肿块(如单纯性囊肿)对比,进行进一步测试来确定筛选所检测到的肿块是否是癌是必要的。

[0189] 在临床环境下,乳腺癌通常使用临床乳腺检查(经培训的医师进行的乳腺检查)、乳腺X线照相术和细针穿刺细胞学检查的“三联测试”进行诊断。也用于筛选的乳腺X线照相术和临床乳腺检查可表明肿瘤是癌症的近似可能性,并且也可确定任何其他病变。如果需要则可在医生办公室中使用局部麻醉进行的细针穿刺和细胞学检查(FNAC),包括试图从肿块中提取一小部分流体。透明流体使得肿块非常不可能是癌,但是对于癌细胞在显微镜下观察可产生血性流体。总之,这三种工具可用于诊断乳腺癌且准确度良好。

[0190] 用于活检的另一些选择包括移除一部分乳腺肿块的组织芯活检和移除整个肿块的切除活检。

[0191] 此外,根据全身检验,在女性具有经乳腺X线照相检测到的乳腺的患者中,真空辅助乳腺活检(VAB)可有助于诊断乳腺癌。在本研究中,诊断乳腺癌的真空辅助乳腺活检的总评价如下:敏感性为98.1%(95%CI=0.972-0.987)并且特异性为100%(95%CI=0.997-0.999)。但是,非典型性导管增生(ADH)和原位管癌(DCIS)的低估比率分别为20.9%(95%CI=0.177-0.245)和11.2%(95%CI=0.098-0.128)。

[0192] 乳腺癌筛选指测试其他方面健康的女性的乳腺癌以试图实现早期诊断。假定早期检测会改善结果。采用了多种筛选测试,其包括:临床和自我乳腺检查、乳腺X线照相术、遗

传筛选、超声和磁共振成像。

[0193] 临床或自我乳腺检查包括感觉乳腺的肿块或其他异常。研究证据不支持乳腺检查中任何一种的有效性,因为到肿块足够大而可被发现的时候,其可能已生长数年并且很快将足够大从而不通过检查就可被发现。乳腺癌的乳腺 X 线照相术筛选使用 x 射线来检查乳腺的所有不典型团块或肿块。在高风险的女性(例如,具有癌症明显家族病史的女性)中,建议在较早期进行乳腺 X 线照相术筛选,并且另外的测试可包括测试 BRCA 基因的遗传筛选和 / 或磁共振成像。

[0194] 乳腺癌有时首先通过外科手术,然后通过化学治疗、辐射或这二者进行治疗。根据预后和复发的风险,进行治疗的侵袭性增加。1 期癌症(和 DCIS)具有优良的预后并且一般通过乳腺肿瘤切除术以及通过或不通过化学治疗来治疗。但是侵袭性 HER2+ 癌症还应通过曲妥单抗(赫赛汀)方案进行治疗。预后逐渐更为不良并且复发风险更高的 2 和 3 期癌症通常通过外科手术(移除或不移除淋巴结的乳腺肿瘤切除术或乳腺切除术)、放射治疗(有时)和化学治疗(对于 HER2+ 癌症加入曲妥单抗)。4 期转移癌症(即,扩散至远部位)不可治愈并且通过外科手术、放射治疗、化学治疗和靶向治疗的所有治疗的多种组合进行处理。这些治疗使 4 期乳腺癌的中位生存时间增加约 6 个月。

[0195] D. 卵巢癌

[0196] 卵巢癌是由卵巢的不同部分产生的癌生长。大多数(> 90%)卵巢癌被分类为“上皮的”并且相信其在卵巢表面(上皮)产生。但是,最近的证据表明输卵管也可以是一些卵巢癌的来源。因为卵巢和管彼此联系紧密,所以推测这些细胞可以模仿卵巢癌。其他类型由卵细胞(生殖细胞肿瘤)或支持细胞(性索/间质)产生。

[0197] 2004 年,在美国,诊断出 25,580 例新病例并且有 16,090 位女性死于卵巢癌。风险随着年龄增加而随着年龄降低。虽然终生风险为约 1.6%,但是受到影响的一级亲属的女性的风险为 5%。具有突变 BRCA1 或 BRCA2 基因的女性的风险根据具体突变为 25%至 60%。卵巢癌是女性癌症的第五大致死原因并且是妇科癌症的主要致死原因。

[0198] 卵巢癌引起非特异性症状。假设 I 和 II 期癌症会进展到 III 和 IV 期癌症(但是其并未得到证明),则早期诊断将引起较好的存活。患有卵巢癌的大多数女性报告了一个或更多个症状,例如腹部疼痛或不适、腹部团块、饱胀、背痛、尿急、便秘、疲劳和一系列其他的非特异性症状,以及更多特异性症状,例如骨盆疼痛、异常阴道出血或无意识的体重减轻。在腹腔内可有流体(腹水)积液。

[0199] 卵巢癌的诊断开始于身体检查(包括骨盆检查)、血液测试(CA-125,有时为其他标志物)和经阴道超声。诊断必须通过外科手术确诊以观察腹腔,进行活检(用于显微镜分析的组织样本)并寻找腹部流体中的癌细胞。治疗通常包括化学治疗和外科手术,有时包括放射治疗。

[0200] 在大多数情况下,卵巢癌的原因仍然不得而知。较老女性和一级或二级亲属患有该疾病的那些女性的风险提高。卵巢癌的遗传类型可由特定基因(最特别的是 BRAC1 和 BRAC2,但是还有遗传性非息肉性结直肠癌的基因)的突变造成。不育女性和具有子宫内膜异位病症的那些女性、从未怀孕过的那些女性和进行绝经后雌激素替代治疗的那些女性的风险提高。使用复合口服避孕药是保护因素。在其输卵管被外科手术阻断(输卵管结扎)的女性中风险也较低。

[0201] 根据病理报告中获得的肿瘤组织学对卵巢癌进行分类。组织学指明临床治疗、处理和预后的多个方面。表面上皮-间质肿瘤（也称作卵巢上皮性癌）是最常见类型的卵巢癌。其包括浆液性肿瘤、子宫内膜样肿瘤和粘液性囊腺癌。性索-间质肿瘤（包括产生雌激素的颗粒细胞瘤和男性化塞-莱细胞瘤或成男性细胞瘤）占卵巢癌的8%。生殖细胞瘤占卵巢肿瘤的约30%而占卵巢癌的仅5%，因为大多数生殖细胞瘤是畸胎瘤并且大多数畸胎瘤是良性的（参见畸胎瘤）。生殖细胞瘤在年轻女性和女孩中易于发生。预后取决于生殖细胞瘤的具体组织学，但是总体是有利的。混合瘤包含肿瘤组织学以上分类中多于一种的要素。

[0202] 卵巢癌还可以是继发性癌——身体别处的原发性癌转移的结果。7%的卵巢癌起因于转移而其余的为原发性癌。常见的原发性癌为乳腺癌和胃肠癌（普通错误是由将来自任何肠道癌的所有腹膜转移命名为克鲁肯贝格癌（Krukenberg cancer），但是这里仅是如果其起源于原发性胃癌的情况）。表面上皮-间质肿瘤可起源于腹膜（腹腔的衬里），在这种情况下卵巢癌为原发性腹膜癌的继发性癌，但是治疗基本上与用于涉及腹膜的原发性表面上皮-间质肿瘤相同。

[0203] 卵巢癌分期通过FIGO分期系统进行并且使用外科手术后获得的信息，所述外科手术可包括经腹全子宫切除术，（通常）移除卵巢和输卵管二者、（通常）网膜、和用于细胞病理学的骨盆（腹膜）冲洗。AJCC分期与FIGO分期相同。AJCC分期系统描述了原发性肿瘤（T）的程度、在附近淋巴结（N）的转移瘤有无和远转移（M）的有无。

[0204] AJCC/TNM分期系统包括卵巢癌的三种类别T、N和M。T类包括三种另外的子分类T1、T2和T3，其中每一者均根据肿瘤形成的位置分类（在一个或两个卵巢中，在卵巢内侧或外侧）。卵巢癌的T1类描述局限于卵巢的卵巢肿瘤并且其影响一个或两个卵巢。子-子分类T1a用于分级仅在一个卵巢中发现的癌症，其保留完整的包膜并且在取自骨盆的流体中没有发现。不影响包膜、局限于卵巢内侧并且在取自骨盆的流体中没有发现但是影响两个卵巢的癌症被分期为T1b。T1c类描述可影响一个或两个卵巢的肿瘤类型，并且其通过卵巢的包膜生长或者其存在于取自骨盆的流体。T2是较晚期的癌症。在这种情况下，肿瘤在一个或两个卵巢中生长并且扩散至子宫、输卵管或其他骨盆组织。使用T2a期来描述已扩散至子宫或输卵管（或两者）中的恶性肿瘤，但是其不存在于取自骨盆的流体中。T2b和T2c期分别指转移至除子宫和输卵管之外的其他骨盆组织中并且其无法在取自骨盆的流体中看到的癌症，以及扩散至任何骨盆组织（包括子宫和输卵管）但是也可在取自骨盆的流体中发现的肿瘤。T3是用于描述已扩散至腹膜的癌症的分期。该分期提供了转移肿瘤（位于身体其他部位的肿瘤，但是是由卵巢癌引起）大小方面的信息。这些肿瘤可以非常小，仅在纤维镜下可见（T3a）、可见但不大于2厘米（T3b）和大于2厘米（T3c）。

[0205] 这种分期系统也使用N类来描述是否已扩散至附近淋巴结的癌症。只有两种N类，N0指不影响淋巴结的恶性肿瘤，并且N1指淋巴结与肿瘤密切相关。AJCC/TNM分期系统中的M类提供了卵巢是否转移至远处器官（例如肝或肺）的信息。M0指癌未扩散至远处器官并且M1类用于已扩散至身体的其他器官的癌。AJCC/TNM分期系统还包括Tx和Nx子分类，其分别指肿瘤因数据不足而不能描述的程度，淋巴结因相同原因不能描述的情况。

[0206] 卵巢癌，以及任何其他类型的癌症，除进行分期之外，还进行了分级。肿瘤的组织学等级测量了显微镜下其细胞外观的异常或恶性程度。有四个等级指明癌扩散的可能性，

并且等级越高,其越可能发生。0级用于描述非侵袭性肿瘤。0级癌症也被称作交界性肿瘤。1级肿瘤具有分化良好(看起来与正常组织非常相似)的细胞并且是预后最好的细胞。2级肿瘤也称为分化适度并且它们由类似正常组织的细胞构成。3级肿瘤的预后最坏并且其细胞异常,被称作分化不良。

[0207] 卵巢癌的体征和症状在绝大部分时间是没有的,但是当它们存在时,它们是非特异性的。在大多数情况下,症状持续数月直至对患者进行诊断为止。

[0208] 就诊初级护理诊所的1,709名女性的前瞻性病例对照研究发现,饱胀、腹部尺寸增加和泌尿症状的组合发现于43%患卵巢癌的那些女性中,而其仅有8%出现在初级护理诊所。

[0209] 准确原因通常不得而知。患卵巢癌的风险似乎受数种因素影响。女性拥有的孩子越多,其卵巢癌的风险越低。还已知首次怀孕的年龄越早,最后怀孕的年龄越大和低剂量激素避孕的使用具有保护作用。卵巢癌在输卵管结扎后的女性中减少。

[0210] 使用口服避孕药与卵巢癌之间的关系在45个病例对照和前瞻性研究的结果概括中示出。累积的这些研究表明对卵巢癌的保护作用。服用口服避孕药10年的女性的卵巢癌风险降低约60%。(风险比.42,并且大的研究范围给出统计显著置信区间,不出所料)。这意味着如果250名女性服用口服避孕药10年,则将预防1例卵巢癌。这是至今对该对象到目前为止最大的流行病学研究(45个研究,超过20,000名患有卵巢癌的女性和约80,000名对照)。

[0211] 与使用助孕药(例如克罗米芬柠檬酸盐)的关系具有争议性。1991年的分析提高了使用药物可增加卵巢癌风险的可能性。从那时开始,已进行了数种队列研究和病例对照研究,而并未证实用于这种关系的决定性证据。因为不育群体与“正常”群体的产次不同,所以这仍然是一个复杂的研究主题。

[0212] 有很好的证据表明,在一些女性中遗传因素非常重要。BRAC1或BRAC2基因的某些突变的载体在风险中非常显著。BRAC1和BRAC2基因占卵巢癌的5%-13%并且某些群体(例如,德系犹太女性(Ashkenazi Jewish women))的乳腺癌和卵巢癌二者的风险较高,并且通常比一般人群在更早的年龄发生。具有乳腺癌个人史或乳腺和/或卵巢癌家族史的患者,尤其是如果在年轻时就诊断出,可具有增高的风险。

[0213] 子宫癌、结肠癌或其他胃肠癌的明显家族史可指称作遗传性非息肉性结直肠癌(HNPCC,也称为林奇综合症)的综合症存在,其使患卵巢癌的风险更高。具有卵巢癌明显遗传风险的患者可考虑使用预防法,即,在完成分娩之后进行预防性卵巢切除术。^[引文需要] 澳大利亚——国际癌症基因组联盟(International Cancer Genome Consortium)的成员,正努力绘制卵巢癌的全基因组图。

[0214] 在其早期(I/II)的卵巢癌难以诊断,直至其扩散并发展至晚期(III/IV)为止。这是因为大多数症状是非特异性的,因此在诊断中用途很小。

[0215] 当诊断可能性的列表中包括卵巢恶性肿瘤时,指示了有限数目的实验室测试。在所有患者中应得到全血细胞计数(CBC)和血清电解质测试。

[0216] 在可能怀孕的所有女性中应测量血清BHCG水平。此外,在怀疑有卵巢肿瘤的年轻女孩和青少年中应测量血清甲胎蛋白(AFP)和乳酸脱氢酶(LDH),因为患者越年轻,恶性生殖细胞肿瘤的可能性就越大。

[0217] 称为 CA-125 的血液测试用于鉴别诊断并且跟踪疾病,但是因为其不可接受的低灵敏度和特异性,所以未表明其自身是筛选早期卵巢癌的有效方法。但是,这是目前可利用的唯一广泛使用的标志物。

[0218] 目前的研究着眼于将肿瘤标志物蛋白质组与疾病的其他指示物(即放射学和/或症状)组合起来以提高准确度的方法。这种途径中的挑战是卵巢癌非常低的群体流行性,其意味着即使是非常高灵敏度和特异性的测试仍然产生许多假阳性结果(即,进行外科手术方法,其中未在手术中发现癌症)。但是,蛋白质组的贡献仍然在早期并且需要进一步改善。目前对蛋白质组的研究将范式转移的开始转变为单独的个体化治疗。

[0219] 盆骨检查和成像(包括 CT 扫描和经阴道超声)是必不可少的。身体检查可揭示腹围和/或腹水(腹腔内的流体)的增加。骨盆检查可揭示卵巢或腹部团块。骨盆检查可包括用于更好地触诊卵巢的直肠阴道元件。对于非常年轻的患者,可优选磁共振成像来进行直肠和阴道检查。

[0220] 为了最终诊断卵巢癌,需要观察腹腔的外科手术方法。这可以是开放式方法(剖腹手术、穿过腹壁的切口)或洞眼手术(腹腔镜检查)。在该方法中,可以移除怀疑区域并进行显微镜分析。也可分析来自腹腔的流体的癌细胞。如果有癌,则该方法也可确定其扩散(其是肿瘤分期的形式)。

[0221] 与没有小孩的女性相比,已有小孩的女性不太可能患卵巢癌,并且母乳喂养也可降低卵巢癌某些类型的风险。输卵管结扎和子宫切除使风险降低,而输卵管和卵巢二者的移除(双侧输卵管-卵巢切除术)不仅使卵巢癌也使乳腺癌的风险显著降低。服用口服避孕药(避孕丸)五年或更多年使晚年卵巢癌的风险降低 50%。

[0222] 相信输卵管结扎使患卵巢癌的机会降低多至 67%,而子宫切除术可使患卵巢癌的风险减少约三分之一。而且,根据一些研究,镇痛药(例如对乙酰氨基酚和阿司匹林)似乎使人患卵巢癌的风险减少。另外,信息不具有一贯性,因而在该问题上需要进行更多的研究。

[0223] 所有的专业团体(其包括美国预防组织服务工作组、美国癌症协会、美国妇产科学学院和国家综合癌症网络)并不建议对女性进行卵巢癌的定期检查。这是因为没有试验表明经过筛选的女性的存活得到改善。用于任何类型癌症的筛选必须准确并且可靠——其需要准确检测疾病并且其在没有癌症的人中不能给出假阳性结果。至今仍未有技术用于表明满足这些标准的卵巢筛选。但是,在一些国家(例如英国中)中,可能具有卵巢癌较高风险(例如,如果他们有疾病的家族史)的女性可以通过由其医生进行个体筛选,但是这不一定检测早期的疾病。

[0224] 研究者评价了卵巢癌筛选的不同方法。可能单独或组合用于定期筛选的筛选测试包括 CA-125 标志物和经阴道超声。医生可测量女性血液中的 CA-125 蛋白质水平——高水平可以是卵巢癌的标记,但是也并不总是如此。并且并非所有患有卵巢癌的女性具有高 CA-125 水平。经阴道超声包括使用超声探针来从阴道内侧扫描卵巢,得到比扫描腹部更清晰的影像。英国卵巢癌筛查联合研究(UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening)测试将 CA-125 血液测试与经阴道超声组合的筛选技术。

[0225] 筛选的目的是在更可能成功治疗的早期诊断卵巢癌。但是,该疾病的形成还没有完全理解,并且仍在争论早期癌症不可能总是发展为晚期疾病。对于任何筛选技术都有需

要仔细考虑的风险和益处,并且卫生当局需要在引入任何癌症筛选方法之前对这些进行评价。

[0226] 卵巢癌筛选的目的是检测 I 期疾病。进行了数种大型研究,但是都没有确定出有效技术。然而,在 2009 年,来自英国卵巢癌筛查联合研究(UKCTOCS)的早期结果示出将每年的 CA-125 测试与超声成像组合的技术有助于在早期检测疾病。但是,仍然不清楚该途径是否能够在实际上有助于拯救生命——试验的全部结果将在 2015 年公开。

[0227] 外科手术治疗可足以用于分化良好且局限于卵巢的恶性肿瘤。对于局限于卵巢且侵袭性更强的肿瘤,可需要加入化学治疗、对于晚期疾病的患者,外科手术复位与组合化学治疗方案的组合是标准。交界性肿瘤,甚至在扩散至卵巢外侧之后,可通过外科手术很好的处理,并且化学治疗并没有用。

[0228] 外科手术是优选治疗并且经常需要得到组织标本用于经由其组织学进行鉴别诊断。由妇科肿瘤专家进行的外科手术通常产生改善的结果。改善的存活归因于与一般妇科医师和一般外科医师相比,妇科肿瘤医师对疾病更准确的疾病和较高速率的腹部肿瘤的侵袭性外科手术切除。

[0229] 外科手术的 type 取决于诊断时癌症的扩散程度(癌症分期),以及癌的推断类型和等级。外科医师可移除一个(单侧卵巢切除术)或两个卵巢(双侧卵巢切除术)、输卵管(输卵管切除术)和子宫(子宫切除术)。对于一些非常早期的肿瘤(1 期,低级或低风险疾病),尤其是在希望保留其生育能力的年轻女性中,仅移除所涉及到的卵巢和输卵管(称为“单侧输卵管卵巢切除术”,USO)。

[0230] 在完全切除不可行的晚期恶性肿瘤中,移除尽可能多的肿瘤(大块切除术)。在这种外科手术成功的情况(即,遗留直径 $<1\text{cm}$ 的肿瘤[“理想肿瘤细胞减灭术(Optimal debulking)”])下,与遗留大的肿瘤团块(直径 $>1\text{cm}$)的患者相比,其预后得到改善。微创外科手术技术可有助于安全移除非常大(大于 10cm)的肿瘤并且外科手术的并发症较少。

[0231] 虽然有着高度可变的方案,但是化学治疗是数十年来用于治疗卵巢癌的一般标准。如果合适,则在外科手术之后使用化学治疗来治疗任何残留疾病。这取决于肿瘤的组织学;一些种类的肿瘤(特别是畸胎瘤)对化学治疗并不敏感。在一些情况下,可有理由首先进行化学治疗,然后进行外科手术。

[0232] 对于已经受成功的理想肿瘤细胞减灭术的 IIIC 期上皮卵巢腺癌患者,最近的临床试验证实接受腹膜内(IP)化学治疗的患者的中位生存时间显著延长。该临床试验中的患者报告通过 IP 化学治疗的顺从性较少并且少于一般的患者接受了六个循环的 IP 化学治疗。尽管有这种高的“退出”比率,作为一个整体的组(包括没有完成 IP 化学治疗治疗的患者)平均存活得比单独接受静脉内化学治疗的患者要长。

[0233] 一些专家相信随着目前正在开发的改善 IV 化学治疗药物,IP 化学治疗的毒性和其他并发症将变得无关紧要。

[0234] 尽管建议 IP 化学治疗作为卵巢癌一线治疗的护理标准,但是这种建议的基础已受到挑战。

[0235] 放射治疗对于晚期无效,因为当生命器官处于辐射场时,不能安全递送高剂量。因为生命器官不能经受与这些卵巢癌治疗有关的问题,所以在这些分期通常避免放射治疗。

[0236] 卵巢癌的预后通常不良。因为其缺少任何清楚的早期检测或筛选测试,所以其死

亡不成比例,这意味着大多数案件在它们到达晚期之前诊断不出。呈现出这种癌的多于 60% 的女性已经为 III 期或 IV 期癌症(癌已经扩散至卵巢外)。卵巢癌使细胞流入腹腔内的天然流体中。然后甚至在怀疑有癌之前,这些细胞可以灌输到其他腹部(腹膜)结构(包括子宫、膀胱、肠和肠壁网膜衬里)上形成新的肿瘤生长。

[0237] 卵巢癌所有分期的五年存活率为 45.5%。对于在疾病早期进行诊断并且癌仍局限于原发性部位的情况,五年存活率为 92.7%。

[0238] E. 脑癌

[0239] 脑癌是颅内实体肿瘤,是脑或中央椎管内的肿瘤(定义为细胞的异常生长)。脑肿瘤包括颅内侧或中央椎管中的所有肿瘤。它们通常由以下的异常且不受控制的细胞分化产生:在脑自身(神经元、胶质细胞(星形胶质细胞、少突细胞、室管膜细胞、产生髓磷脂的许旺细胞)、淋巴组织、血管)中、颅神经中、脑皮层(脑膜)、颅骨、垂体和松果腺中,或者由位于其他器官的原发性癌扩散(转移瘤)。

[0240] 因为脑肿瘤在颅内腔的有限空间中的侵入性和渗透性特征,任何的脑肿瘤本质上是严重的并且威胁生命。但是,脑肿瘤(甚至是恶性肿瘤)并不一定致命。脑肿瘤或颅内肿瘤可以是癌性(恶性)或非癌性(良性);但是,恶性或良性肿瘤的定义不同于身体其他类型的癌或非癌肿瘤中通常使用的那些。其威胁水平取决于因素(如肿瘤类型、其位置、其大小和其发展情况)的组合。因为脑受到颅骨的很好保护。所以脑瘤的早期检测仅发生在当诊断工具定位于颅内腔的时候。通常,检测发生在晚期,此时肿瘤的存在已引起无法解释的症状。

[0241] 虽然原发性(真正的)脑瘤可影响脑的所有部分,但是它们通常位于儿童的颅后窝中以及成年人大脑两半球的前面三分之二处。

[0242] 脑癌的预后根据癌的类型而改变。成神经管细胞瘤对于化学治疗、放疗和外科切除术的预后良好,而即使进行侵袭性化放疗和外科手术,多形性成胶质细胞瘤的中位生存也仅有 12 个月。脑干胶质瘤在所有类型的脑癌中预后最差,并且即使进行通常由辐射肿瘤和皮质类固醇一起的治疗,大多数患者也在一年内死亡。但是,一种类型的脑干胶质瘤,病灶 [5] 似乎有超常预后的可能性并且已频繁报道了长期存活。

[0243] 多形性成胶质细胞瘤是最致命且最常见形式的恶性脑肿瘤。即使当使用由放射治疗、化学治疗和外科切除术组成的侵袭性多手段治疗,中位生存也仅有 12-17 个月。多形性成胶质细胞瘤的标准治疗由肿瘤的最大外科手术切除组成,然后在移除癌的外科手术方法之后进行二至四周的放疗。然后进行化学治疗。成胶质细胞瘤的大多数患者在其得病期间服用皮质类固醇(通常是地塞米松)来减轻症状。实验治疗包括伽马刀放射外科手术、硼中子俘获治疗和基因转移。

[0244] 少突神经胶质瘤是不能治愈但是进展缓慢的恶性脑肿瘤。它们可以通过外科手术切除、化学治疗和 / 或放射治疗进行治疗。对于选择患者中所怀疑的低等级少突神经胶质瘤,一些神经肿瘤学家选择了观察等待的过程,从而仅进行对症治疗。发现 1p/19q 共缺失的肿瘤尤其化学敏感,并且一篇原始资料报道少突神经胶质瘤属于化学敏感性最大的人实体恶性肿瘤。对于低级少突神经胶质瘤,已报道中位生存多至 16.7 年。

[0245] 尽管对于任何脑肿瘤都没有特异性或单一的临床症状或体征,但是症状组合的存在和传染病或其他原因对应临床指征的缺乏可以是使对颅内肿瘤可能性的诊断调查改变

方向的指标。

[0246] 诊断经常开始于询问患者以清楚地了解其药物经历和目前的症状。临床和实验室调查的作用是将作为症状原因的传染病排除。在该期进行的检查可包括眼科、耳鼻喉科（或 ENT）和 / 或电生理学检查。脑电描记法（EEG）的使用常常在诊断脑肿瘤中发挥作用。

[0247] 肿胀或来自脑的脑脊液（CSF）的通道阻塞可产生颅内压增高的（早期）体征，其在临床上转化为头痛、呕吐、或变异的意识状态，并且在儿童中转变为颅骨直径和囟门凸出的改变。更复杂的症状例如内分泌功能失调应提醒医生不能排除脑肿瘤。

[0248] 双侧暂时性视野缺损（因为视神经交叉的压迫）或者瞳孔扩张、以及缓慢演变或突发性开始的局部神经症状的发生（例如认知和行为损伤（包括判断力弱、健忘、认知不足、空间定向紊乱）、个性或情绪变化、轻偏瘫、感觉迟钝、失语症、共济失调、视野损伤、嗅觉损伤、听力损伤、面瘫、复视或更严重的症状（例如颤抖、身体一侧的麻痹半身不遂、或具有癫痫阴性史的患者）的（癫痫）发作），应该会使脑肿瘤的可能性升高。

[0249] 影像在诊断脑肿瘤中发挥着核心作用。早期成像方法（侵入性且有时危险），例如气脑造影术和脑血管造影术，在最近已被放弃，而支持非侵入式且高分辨率的技术，例如计算机断层扫描（CT）扫描和尤其是磁共振成像（MRI）。新生体在 CT 或 MRI 结果中经常以不同颜色的团块（也称作突起）示出。

[0250] 良性脑肿瘤在颅骨 CT 扫描中经常表现为低密度（比脑组织暗）的团块病变。虽然外观可变，但是在 MRI 上，它们在 T1 加权扫描上出现低亮度（比脑组织暗）或同亮度（与脑组织亮度相同），或者在 T2 加权 MRI 上出现高亮度（比脑组织亮）。

[0251] 在大多数恶性原发性和转移脑肿瘤中，通过 CT 或 MRI 扫描可以显示造影剂摄取，有时为特征模式。病灶周围的水肿或压迫区域、或者脑组织被侵入性突起压迫的地方在 T2 加权 MRI 中也出现高亮度，可指明存在扩散的肿瘤（轮廓不清楚）。这是因为这些肿瘤破坏了血脑屏障的正常功能并且造成其渗透性增加。但是，基于单独的增强模式，不能诊断高等级与低等级的神经胶质瘤。

[0252] 多形性成胶质细胞瘤和间变性星形细胞瘤与遗传性急性肝性卟啉病（PCT、AIP、HCP 和 VP）有关，包括与药物难治性痉挛有关的阳性测试。与药物治疗这些肿瘤有关的无法解释的并发症应提醒内科医生未确诊的神经卟啉病。

[0253] 脑肿瘤的最终诊断只能通过对通过脑活检或开放式外科手术得到的肿瘤组织样本进行组织学检查来确定。组织学检查对于确定适当的治疗和正确预后是必不可少的。由病理学家进行的这种检查通常有三个步骤：新鲜组织的术间检查、对制备的组织的初步显微镜检查，和免疫组织化学染色或遗传分析之后对制备的组织的跟踪检查。

[0254] 当诊断出脑肿瘤时，会成立医疗小组来评价由主治外科医师向患者和他 / 她得家庭提出的治疗选择。考虑到脑中原发性实体肿瘤的位置，在大多数情况下通常不提出“无为（do-nothing）”选择。在向患者和他 / 她的亲属建议治疗之前，神经外科医师花时间来观察肿瘤的演变。根据肿瘤类型和位置可采用这些多种类型的治疗并且可被组合以得到存活的最佳机会：外科手术：完全或部分切除肿瘤，目的是移除尽可能多的肿瘤细胞；放射治疗；和化学治疗，目的是在外科手术之后尽可能多地杀死残留的癌细胞以及使剩余的肿瘤细胞尽可能长时间地处于不分裂的睡眠状态。

[0255] 原发性脑肿瘤的存活率取决于肿瘤的类型、年龄、患者的功能状态、外科手术肿瘤

移除的程度和针对每个病例的其他因素。

[0256] 医学文献中描述的主要且最期望的行动步骤为经由穿颅术的外科手术移除（切除）。微创技术正在进行研究，但是还远远不能常规操作。外科手术的主要治疗目的是移除尽可能多的肿瘤细胞，其中完全移除是最好的结果，而肿瘤的减瘤（cytoreduction）（“大块切除术”）不然。在一些情况下，评价肿瘤是不可能的并且阻碍或禁止外科手术。

[0257] 除了位于颅底的一些肿瘤之外，许多脑膜瘤可通过外科手术成功移除。许多垂体瘤可通过外科手术移除，其经常使用穿过鼻腔和颅底的微创方法（穿过鼻、穿过蝶骨的方法）。大的垂体瘤需要穿颅术（打开颅骨）来移除瘤。保留放射治疗（包含立体定位方法）用于不能手术的病例。

[0258] 目前的数个研究的目的在于通过用使肿瘤细胞发出荧光的化合物（5-氨基乙酰丙酸）标记肿瘤细胞来改善脑肿瘤的外科手术移除。手术后的放射治疗和化学治疗是恶性肿瘤治疗标准中的主要部分。在“低等级”神经胶质瘤的情况下，当通过外科手术不能实现显著的肿瘤负荷降低时，也可以进行放射治疗。

[0259] 经历脑外科手术的任何人可患癫痫发作。癫痫可由没有至重度强直阵挛性发作。开药并且施用药物以使癫痫发生最小化或者消除。

[0260] 多个转移肿瘤一般通过放射治疗和化学治疗而不是外科手术进行治疗。这种病例中的预后由原发性肿瘤确定，但是一般不良。

[0261] 放射治疗的目的是选择性杀死肿瘤细胞，同时维持正常脑组织不受伤害。在标准外束放射治疗中。将标准计量“分数”辐射的综合治疗用于脑。根据肿瘤类型，使该过程重复总共 10 至 30 次治疗。这种额外的治疗向一些患者提供了改善的结果和较长的存活率。

[0262] 放射外科手术是使用计算机化计算来将辐射集中在肿瘤部位并且使对周围脑的辐射最小的治疗方法。放射外科手术可以是其他治疗的辅助，或者其可以代表用于一些肿瘤的初步治疗技术。

[0263] 放射治疗可用于肿瘤切除之后、或者在一些情况下代替肿瘤切除。用于脑癌的放疗形式包括外束放射治疗、短距离放射治疗、并且在更困难的情况下立体定位放射外科手术（例如伽马刀、射波刀或诺力刀放射外科手术）。

[0264] 放射治疗是用于继发性脑肿瘤的最常用治疗。放疗的量取决于癌影响的脑区域的大小。如果在未来有患其他继发性肿瘤的风险，则可建议进行常规的外束“全脑放射治疗”（WBRT）或“全脑辐射”。在涉及少于三个小型继发性脑肿瘤的情况下，通常建议立体定位放射治疗。

[0265] 向经历化学治疗的患者施用设计成杀死肿瘤细胞的药物。虽然化学治疗可改善患有最恶性原发性脑肿瘤的患者们的整体存活，但是其仅在约 20% 的患者中如此。在幼儿中经常使用化学治疗代替辐射，因为辐射对大脑发育可有负面作用。开这种治疗处方的决定是以患者的整体健康、肿瘤类型和癌症程度为基础的。药物的毒性和许多副作用、和化学治疗在脑肿瘤中的未确定后果使得这种治疗进一步位于治疗选择线之下，而优选外科手术和放射治疗。

[0266] 分流术不是用作治疗而通过减少由脑脊液阻断引起的脑积水来缓解症状。

[0267] 目前，研究者正在调查多种有希望的新型治疗，包括基因治疗、高度聚焦放射治疗、免疫治疗和新型化学治疗。在专门从事脑肿瘤治疗的中心中基于调查可以得到多种新

型治疗。

[0268] F. 结肠直肠癌

[0269] 结肠直肠癌（不太正规地被称为肠癌）是以结肠、直肠或阑尾中的肿瘤为特征的癌。结肠直肠癌在临床上与影响肛门的肛门癌不同。

[0270] 结肠直肠癌始于肠的衬里。如果未经治疗，则其可生长至下面的肌肉层内，然后穿过肠壁。大多数开始于肠壁上的小生长物：结肠直肠息肉或腺瘤。这些蘑菇形的生长通常是良性的，但是一些随时间会发展为癌症。局部肠癌通常通过结肠镜检查来诊断。

[0271] 局限于结肠壁内的侵入性癌（TNM 的 I 和 II 期）可经常通过外科手术治愈，例如，在英格兰和威尔士，在此期诊断的患者中有超过 90% 在疾病中存活超过 5 年。如果未经治疗，则他们会扩散至区域淋巴结（III 期）。在英格兰和威尔士，在此期诊断的患者中有约 48% 在疾病中存活超过 5 年。转移至远部位的癌（IV 期）通常不可治愈；在英格兰和威尔士，在此期诊断的患者中有约 7% 存活超过 5 年。

[0272] 结肠直肠癌是世界上诊断出的第三常见癌症，而其在发达国家更常见。死于结肠直肠癌的人中有多于一半生活在世界的发达区域中。GLOBOCAN 估计，在 2008 年，临床上将检测到 123 万的结肠直肠癌新增病例，并且这种癌症将杀死多于 600,000 人。

[0273] 结肠直肠癌的症状取决于肠中肿瘤的位置，以及其是否扩散至身体的其他部分（转移）。大多数症状也可在其他疾病中发生，因此这里提到的症状中没有一种是诊断结肠直肠癌的。症状和体征分为局部的、本质的（影响全身）和转移的（由扩散至其他器官所引起）。

[0274] 结肠直肠癌是起源于胃肠道的结肠或直肠衬里的上皮细胞的疾病，最经常的是人工增加信号传导活性的 Wnt 信号传导途径中突变的结果。突变可以是遗传的或后天的，并且必须可能发生在肠隐窝干细胞中。在所有的结肠直肠癌中最常见的突变基因为 APC 基因，其产生 APC 蛋白。APC 蛋白是 β 连环蛋白累积的“闸”；没有 APC，则 β 连环蛋白累积至高水平后易位（移动）至核，与 DNA 结合并活化通常对于干细胞再生和分化重要的基因转录，而当不恰当地以高水平表达时则可引起癌症。当 APC 在大多数结肠癌中发生突变时，一些癌症因为 β 连环蛋白中的突变（CTNNB1）阻断其降解而具有增加的 β 连环蛋白，或者具有突变或与 APC 功能类似的其他基因（例如，AXIN1、AXIN2、TCF7L2 或者裸露角质层（Nkd）基因 NKD1）。

[0275] 除了 Wnt-APC- β 连环蛋白信号传导途径中的缺陷之外，其他突变也必须发生使得细胞成癌。由 TP53 基因产生的 p53 蛋白，通常监测细胞分化，并且如果细胞具有 Wnt 途径缺陷则杀死它们。最终，细胞系得到了 TP53 基因的突变并且将组织由腺瘤转变为侵入性癌。

[0276] 在结肠直肠癌中通常失效的其他凋亡蛋白质为 TGF- β 和 DCC（结肠直肠癌中缺失）。TGF- β 在至少一半的结肠直肠癌中失效。有时 TGF- β 并未失效，但是下游蛋白（称作 SMAD）失活。DCC 通常在其结肠直肠癌的染色体片段上有缺失。

[0277] 一些基因是癌基因——它们在结肠直肠癌中过表达。例如，编码通常响应于生长因子来刺激细胞分化的蛋白质 KRAS、RAF 和 P13K 的基因，可获得突变，从而引起细胞增殖的过度活化。PTEN（肿瘤抑制剂）通常抑制 P13K，但是有时可突变并失活。

[0278] 结肠直肠癌的发展可花费多年，并且早期诊断结肠直肠癌大大提高了治愈机会。

医学研究所的国家癌症政策委员会 (National Cancer Policy Board) 估计, 在 2003 年, 即使是实施结肠直肠癌筛选方法的最温和的努力也将使 20 年中的癌症死亡下降 29%。尽管如此, 结肠直肠癌筛选率仍然较低。因此, 建议在风险提高的个体中进行疾病筛选。有数种不同测试可用于该目的。

[0279] 直肠指检 (DRE): 医生将经润滑的带手套的手指插入直肠中以感觉异常区域。它仅检测直肠远端中大到足够感觉到的肿瘤, 但是不用做初步筛选测试。

[0280] 粪便潜血测试 (FOBT): 用于粪便中血液的测试。两种类型的测试可用于检测粪便中的潜血, 即基于愈创木 (化学测试) 和免疫化学的测试。免疫化学测试的敏感性优于化学测试的敏感性, 而其特异性并不不可接受地降低。

[0281] 经内镜诊断 (Endoscopic diagnosis) 包括乙状结肠镜检查 (或者使用 ofa 发光探针 (乙状结肠镜) 插入到直肠和下端结肠内以检查息肉和其他异常) 或者结肠镜检查 (其使用发光探针 (称作结肠镜) 插入到直肠和整个结肠中来寻找息肉和可由癌症引起的其他异常)。结肠镜检查的优点在于如果在操作期间发现息肉, 它们可以被立即清除。也可采集组织用于活检。在美国, 结肠镜检查或 POBT 和乙状结肠镜检查是优选的筛选选择。

[0282] 结肠癌分期是具体癌渗透量的评估。其进行是为了诊断和研究目的, 并且确定治疗的最佳方法。用于结肠直肠癌分期的系统取决于局部侵入的程度、淋巴癌涉及的程度和是否有远转移。

[0283] 在进行外科手术并评估病理学报告之后, 才可进行最后的分期。该准则的一个例外是通过微创对恶性有蒂息肉进行结肠镜检查的息肉切除术之后。直肠癌的术前分期可以通过超声内镜来进行。另外的转移分期方法包括腹部超声、CT、PET 扫描和其他成像研究。

[0284] 最常见的分期系统是来自美国癌症联合委员会 (AJCC) 的 TNM (肿瘤 / 结节 / 转移) 系统。TNM 系统根据三个分类分派了数字。“T”表示侵入肠壁的程度, “N”表示淋巴结涉及的程度, 并且“M”为转移的程度。较宽的癌症分期通常表示为 I、II、III 和 IV, 其来源于由预后分类的 TNM 值; 较高的数字表示更晚期的癌症并且可能为更坏的结果。

[0285] 治疗取决于癌症分期。当在早期发现结肠直肠癌 (扩散很小) 时, 它可以被治愈。但是, 当在较晚期发现 (存在远转移) 时, 则不太可能治愈。

[0286] 外科手术仍然是主要治疗, 而根据个体患者的分期和其他医学因素可以建议进行化学治疗和 / 或放射治疗。

[0287] 因为结肠癌主要影响老年人, 所以确定治疗具体患者, 尤其是在外科手术之后的侵袭性程度可以是一个挑战。临床试验表明如果“其他方面健康”的老年患者在外科手术之后有辅助的化学治疗, 则他们将非常平安, 所以单独的实际年龄不应该成为侵袭性治疗的禁忌。

[0288] 外科手术可以分为治疗、缓解、排便改道或开关 (open-and-close)。如果肿瘤为局部性的, 则可提供治疗性外科手术治疗。通过在结肠镜检查时移除息肉 (即, 息肉切除术) 常常可以治愈在息肉内形成的非常早期的癌症。

[0289] 在结肠癌中, 更晚期的肿瘤通常需要外科手术移除包含足够边缘的肿瘤的结肠部分, 并且彻底切除整个肠系膜和淋巴结以减少局部复发 (即, 结肠切除术)。如果可能, 则将剩余部分的结肠吻合以产生功能性结肠。如果不可能进行吻合, 则创造孔 (人造孔口)。对直肠癌的治疗性外科手术包括全直肠系膜切除术 (低位前切除) 或腹会阴联合切除术。

[0290] 如果是多个转移,则仍然进行姑息性(非治疗性)切除原发性肿瘤以降低由肿瘤出血、侵入和其异化作用进一步造成的发病率。但是,单独肝转移的外科手术移除常见并且在所选患者中可有疗效;改善的化学治疗增加了进行外科手术移除单独肝转移的患者数目。

[0291] 如果肿瘤侵入到邻近的关键结构内使得通过技术切除变得困难时,外科医师可优选绕开肿瘤(回肠横向分流术(ileotransverse bypass))或者通过孔做邻近的排便改道。

[0292] 最坏的情况是“开关”手术,当外科医师发现肿瘤不能切除并且涉及到小肠时;一些人想出的任何更多的方法对患者弊大于利。这因腹腔镜检查和更好的放射成像的出现并不常见。以前经受“开关”方法的这些情况中的大多数现在都被提前诊断并且通过外科手术避免。

[0293] 腹腔镜辅助结直肠切除术是可减少切口大小并且可减少术后疼痛的微创技术。

[0294] 正如任何外科手术方法一样,结肠直肠外科手术可引起并发症,包括感染、开裂(伤口破裂)或脱肛、吻合断裂,从而导致脓肿或瘘管形成、和/或腹膜炎、带有或不带有血肿形成的出血、引起肠梗阻的粘连。1997年对进行外科手术的患者的5年研究发现,全结肠结肠切除术之后与器官损伤有关的再次住院的风险为15%,全结肠切除术之后为9%,并且回肠造口术之后为11%;最常见的对小肠、输尿管、脾或膀胱;以及心肺并发症(例如,心肌梗塞、肺炎、心律失常和肺栓塞)。

[0295] 化学治疗被用于降低形成转移的可能性、缩小肿瘤大小或阻碍肿瘤生长。经常在外科手术(辅助)之后、外科手术之前(新辅助)、或者作为主要治疗(姑息性)来采用化学治疗。这里所列的治疗在临床试验中已表现出改善存活和/或降低死亡率,并且已被美国食品与药物管理局批准。在结肠癌中,如果癌已扩散至淋巴结(III期),则通常在外科手术之后仅进行化学治疗。

[0296] 用于转移疾病的化学治疗。常用的一线化学治疗方案包括:在KRAS野生型肿瘤中,输注用5-氟尿嘧啶、亚叶酸和奥沙利铂(FOLFOX)与贝伐单抗的组合、或输注用5-氟尿嘧啶、亚叶酸和伊立替康(FOLFIRI)与贝伐单抗的组合、或者相同的化疗药物组合与西妥昔单抗的组合。

[0297] 在美国临床肿瘤协会的2008年年会上,研究者公布在KRAS基因中具有突变的结肠直肠癌患者不响应于某些治疗——抑制表皮生长因子受体(EGFR)的那些治疗——即爱必妥(西妥昔单抗)和维克替比(帕尼单抗)根据ASCO的建议,现在在给予这些EGFR抑制性药物之前,应测试患者的KRAS基因突变。在2009年7月,美国食品与药物管理局(FDA)更新了两种抗EGFR单克隆抗体药物(维克替比(帕尼单抗)和爱必妥(西妥昔单抗))指明治疗转移结肠直肠癌的标签以包含关于KRAS突变的信息。但是,具有正常KRAS形式并不确保这些药物将有益于患者。

[0298] 在结肠癌中不常规使用放射治疗,因为其可引起放射性肠炎,并且其难以靶向结肠的特定部分。辐射更常见地用于直肠癌,因为直肠并不像结肠那样移动得多,因此更易于靶向。

[0299] 根据2006年美国癌症协会统计,在诊断时超过20%的患者表现出转移(IV期)结肠直肠癌,并且该组中有多至25%具有可能可切除的独立肝转移。进行治愈性切除的损伤证实5年存活的结果现在超过50%。

[0300] 使用术前成像研究 (CT 或 MRI)、术中超声、以及通过切除期间的直接接触诊和观察, 确定肝转移的可切除性。局限于右叶的损伤经得起通过右肝切除术 (肝切除) 外科手术的整块移除。有时, 中肝叶或左肝叶的较小损伤可以以结构“片段”切除, 而左肝叶的大损伤通过称为肝三叶切除术的方法来切除。通过较小的非结构性“楔形”切割的损伤治疗与较高复发率有关。如果最初禁受不起外科手术切除的一些损伤显著响应于术前化学治疗或免疫治疗方案, 则它们可变为候选。禁受不住外科手术切除的损伤可以通过包括射频切除 (RFA)、冷冻消融术和化疗栓塞的模式进行治疗。

[0301] 根据患者延长手术的适合性、期望方法具有结肠或肝切割的困难、和进行可能的综合肝外科手术的外科手术舒适度, 患有结肠癌和肝转移疾病的患者可通过单一的外科手术或分期外科手术 (通常结肠肿瘤首先移动) 进行治疗。

[0302] 2009 年公开的研究发现, 在随机试验中, 阿司匹林降低结肠直肠癌形成的风险, 并且抑制动物模型中的肿瘤生长和转移。诊断出结肠直肠癌之后阿司匹林对存活的影响仍未知。几个报道 (包括诊断具有 I-III 期 (非转移) 的 1, 279 人的预期队列) 表明, 在使用阿司匹林的患者子集中的癌症特异性存活显著改善。

[0303] 日本正在研究作为用于腺癌 (包括用于经过表达的唾液酸化路易斯 X 和 A 表位生物标记的 III 期和 IV 期结肠直肠癌) 佐剂的西咪替丁。多个小型试验表明在术前进行西咪替丁治疗并且具有 sLeX 和 sLeA 生物标志物的患者子集中, 通过数种机制具有显著的改善。

[0304] 癌症诊断经常引起患者心理健康的巨大改变。从医院或其他机构可得到多个支持资源, 其提供了咨询服务、社会公益服务、癌症关顾组和其他服务。这些服务有助于减轻患者将医学并发症融入其生命的一些困难。

[0305] G. 良性前列腺增生

[0306] 良性前列腺增生 (BPH) 也称作良性前列腺肥大 (技术上的误称)、前列腺的良性肿大 (BEP) 和腺纤维肌瘤性增生, 是指前列腺大小增大。

[0307] 准确的说, 该过程是增生而不是肥大的过程, 但是术语经常可互换, 即使在泌尿科医师中。其特征不在于前列腺间质和上皮细胞的增生, 引起前列腺的尿道周区域中形成大的相当不连续的结节。当足够大时, 结节压迫尿道以使得尿道局部、或有时几乎全部梗阻, 从而干扰尿液的常规流动。它引起排尿踌躇、尿频、排尿困难 (排尿疼痛)、尿道感染的风险提高和尿潴留的症状。虽然因为器官体积增加和归因于尿道感染的炎症, 所以前列腺特异性抗原水平在这些患者中可以升高, 但是并不认为 BPH 是癌前损伤。

[0308] 相信腺瘤性前列腺生长开始于约 30 岁。估计到 50 岁有 50% 并且到 80 岁有 75% 的男性具有 BPH 的组织学证据。在 40% -50% 的这些患者中, BPH 变得临床显著。

[0309] 良性前列腺增生症状被分类为储存或排泄。储存症状包括尿频、急迫 (强迫需要排泄而不能推迟)、急迫性尿失禁和夜晚排泄 (遗尿症)。排泄症状包括尿流、踌躇 (需要等待尿流开始)、间歇性 (当尿流开始时间歇性停止)、努力排泄和滴沥。疼痛和排尿困难通常不存在。使用国际前列腺症状评分 (IPSS) 调查表来评价这些储存和排泄症状, 目的在于评价 BPH 的严重性。

[0310] BPH 可以是进行性疾病, 尤其是如果未经治疗时。排尿不尽导致膀胱残余物中细菌的郁积和尿道感染风险提高。残余尿液中的盐结晶化形成膀胱结石。尿潴留 (分为急性或

慢性)是进展的另一种形式。急性尿潴留是没有排尿的能力,而在慢性尿潴留中,参与尿液体积逐渐增加,从而使膀胱膨胀。患慢性尿潴留的一些患者最终可发展为肾衰竭(叫做阻塞性尿路病的病症)。

[0311] 许多专家认为雄激素(睾酮和相关激素)在 BPH 中扮演着许可的角色。这意指 BPH 发生则雄激素必定存在,但是并不一定直接引起该病症。这由阉割的男性在其年老时不患 BPH 的事实支持。另一方面,施用外源性睾酮与 BPH 症状风险的显著提高无关。二氢睾酮(DHT,睾酮的代谢物)是前列腺生长的关键调节剂。DHT 在前列腺中由循环的睾酮通过酶 2 型 5α -还原酶作用合成。该酶主要位于间质细胞中;因此,这些细胞是 DHT 合成的主要部位。

[0312] DHT 可以间质细胞的自分泌形式或者通过扩散至附近的上皮细胞内的旁分泌形式起作用。在这两种细胞类型中,DHT 与细胞核的雄激素受体结合,并且发出转录生长因子的信号,从而导致上皮细胞和间质细胞的有丝分裂。DHT 比睾酮有效 10 倍,因为其从雄激素受体上解离得更为缓慢。DHT 在引起结节性增生中的重要性由其中向患有该病症的男性施用 5α 还原酶抑制剂的临床观察支持。通过可商购的 5α 还原酶抑制剂的治疗降低了前列腺中的 DHT 含量,从而减小前列腺体积,并且在许多情况下减少 BPH 症状。

[0313] 睾酮促进前列腺细胞增殖,但是在患有 BPH 的患者中发现相对低水平的血清睾酮。一个小型研究表明药物去雄不均衡地降低血清和前列腺激素水平,其对前列腺中的睾酮和二氢睾酮的作用更小。

[0314] 虽然有一些证据证明雌激素可在 BPH 的病因中发挥作用,但是这种作用似乎主要通过前列腺组织中雌激素局部转化为雄激素,而不是雌激素自身的直接作用来介导。在犬的去雄体内研究中,其显著降低雄激素水平,而留下的雌激素水平不变化,从而引起前列腺的严重萎缩。寻找人的前列腺增生与血清雌激素水平之间的相关性还没有示出结果。

[0315] 在全世界,随着男性年龄变大,尤其是在超过 70 岁时,在显微镜水平上在绝大多数男性中可以看到 BPH。但是,临床显著的有症状的 BPH 的比率基于生活方式大大不同。过西方生活方式的男性有症状 BPH 的发生率比过传统或乡村生活方式的男性要高得多。这由在中国进行的研究确定,该研究表明乡村区域男性的临床 BPH 的比率非常低,而生活在城市采用西方方式的男性该病症的发生率飙升,尽管其仍然低于西方看到的比率。

[0316] 直肠检查(通过直肠对前列腺进行触诊)可解释显著增大的前列腺,其通常影响中叶。经常,进行血液测试以排除前列腺恶性肿瘤:升高的前列腺特异性抗原(PSA)水平需要进一步的调查,例如 PSA 结果的重新解释、PSA 密度和 PSA 游离百分数方面、直肠检查和经直肠超声检查。这些组合的测量方法可以提供早期诊断。经常对睾丸、前列腺和肾进行超声检查,再一次排除恶性肿瘤和肾盂积水。用于 BPH 的筛选和诊断方法与用于前列腺癌的那些相似。

[0317] 经常将开药物处方作为第一治疗选择,有许多患者不能通过这种治疗被成功治愈。这些患者在症状上没有持续的改善或者他们因为副作用可停止服用药物。在进行外科手术之前,在泌尿科医师办公室中有治疗的选择。两种最常见的基于办公室的治疗的类型是经尿道微波热疗(TUMT)和经尿道针刺消融术(TUNA)。这两种方法依赖于递送足够的能量以产生足够的热,从而使前列腺中的细胞死亡(坏死)。治疗的目的是引起足够的坏死,使得死亡组织被身体重新吸收时缩小前列腺,缓解尿道阻塞。这些方法通常通过局部麻醉

进行,并且患者在当天回家。一些泌尿科医师研究并公开了这些方法结果的长期数据,以及五年输出的数据。最近期,在 2003 年,用于治疗 BPH 的美国泌尿协会 (AUA) 指南列举了微创治疗 (包括 TUMT 和 TUNA) 作为可接受的替代治疗用于某些 BPH 患者。

[0318] 最初在 1996 年 FDA 批准了经尿道微波热疗 (TUMT),其中 EDAPTechnomed 的为第一代系统。1996 年起,其他公司获得了 TUMT 设备的 FDA 批准,包括 Urologix、Dornier、ThermatrixCelsion 和 Prostalund。已公开了对 TUMT 的多个临床研究。基于所有设备的一般原则为存在于尿道管道中的微波电线位于尿道的前列腺内区域中。导管与患者身体外侧的控制箱相连并且通电以将微波辐射发射到前列腺内,从而加热组织并引起坏死。根据所使用的系统,它是花费约 30 分钟至 1 小时的一次性治疗。损害组织被重新吸收到患者身体内花费约 4 至 6 周。一些设备合并冷却剂通过治疗区域,目的是在微波能加热尿道附近的前列腺组织时保护尿道。

[0319] 经尿道针刺消融术 (TUNA) 通过不同类型的能量 (无线电频率 (RF) 能量) 来运行,但是其被设计成与前述 TUMT 设备的目的相同,即设备产生的热将引起前列腺组织的坏死并使前列腺缩小。使用刚性镜 (例如膀胱镜) 将 TUNA 设备插入尿道中。使用从设备两侧显露出来的两根针将能量递送至前列腺,通过尿道壁进入前列腺。基于针的消融设备在将局部区域加热至足够高的温度以引起坏死方面非常有效。该治疗通常进行一次,但是根据前列腺大小可能需要多次插入针。

[0320] 如果药物治疗失败,并且患者不选择尝试基于办公室的治疗或者医生确定患者是经尿道前列腺切割术 (TURP) 的更好候选者,则可需要进行外科手术。一般而言,仍然认为 TURP 是对于需要方法的患者的前列腺干预的黄金标准。这包括通过尿道移除 (部分) 前列腺。也有多种新方法用于减少扩大的前列腺的尺寸,其中的一些还未出现足够长的时间以完全建立其安全性或副作用。这些方法包括破坏或移除部分额外组织,同时试图避免破坏保留组织的多种方法。研究了经尿道前列腺电汽化术 (TVP)、激光 TURP、可见激光消融 (VLAP)、乙醇注射和其他方法作为替代方法。

[0321] 泌尿学中,包括激光的较新技术出现在最近的 5-10 年中,开始于 VLAP 技术,其包括与前列腺组织接触的 Nd:YAG 激光。最近出现了带有绿光 (KTP) 激光的叫作经尿道选择性绿激光前列腺汽化术 (PVP) 的类似技术。该方法包括高功率 80 瓦 KTP 激光和插入到前列腺中的 550 毫米激光光纤。该光纤内反射的偏转角为 70° 。使用它使组织汽化成前列腺囊。KTP 激光靶向作为发色团的血红蛋白并且渗透深度通常为 2.0mm (比钬深 4 倍)。

[0322] 命名为钬激光前列腺消融术 (HoLAP) 的另一种方法也得到全世界的认可。像 KTP 一样,用于 HoLAP 方法的递送设备为 $550\mu\text{m}$ 的一次性侧面发光光纤,其将光束由高功率的 100 瓦激光导向成与光纤轴呈 70° 角。钬的波长为 2,140nm,其落在光谱的红外线部分内并且为肉眼不可见。鉴于 KTP 依赖于作为发色团的血红蛋白,组织中的水则是钬激光的发色团。钬激光的渗透深度 $< 0.5\text{mm}$,避免了与通过较深渗透和 KTP 较低峰值功率经常发现的组织坏死相关的并发症。

[0323] HoLEP (钬激光前列腺摘除术) 是与 TURP 或开放式前列腺切除术相比,报道的带有较低风险的另一种钬激光方法。HoLEP 与 HoLAP 方法非常相似;主要的区别在于该方法通常在较大的前列腺上进行。代替将组织消融,激光切除部分前列腺,然后将其切割成更小片并用冲洗液冲洗。与 HoLAP 方法一样,在该方法期间或之后出血很少。

[0324] 两种波长(KTP 和钽)每分钟消融约一至两克组织。

[0325] III. 实施例

[0326] 以下所包括的实施例是为了证实本发明的优选实施方案。本领域技术人员应理解,随后实施例中所公开的技术代表本发明人发现在本发明实践中运行良好的技术,因此可认为是构成用于其实践的优选模式。但是,根据本公开内容,本领域技术人员应理解,在不偏离本发明精神和范围的情况下,对所公开的具体实施方案可作出许多变化并且仍然得到相同或相似的结果。

[0327] 结果

[0328] 因为 AR 信号传导可需要 LXXLL 结构基序,本发明人首先评价了作为潜在靶点的 PELP1 上的 LXXLL 结构基序。PELP1 包含 10 个这样的 LXXLL 基序,其与细胞核受体结合时采用螺旋结构。三苯甲酰胺的刚性和预先组织的结构有助于对应于 α -螺旋中 i , $i+4$ 和 $i+7$ 位上氨基酸的 3 个官能团的取代。相反地,双苯甲酰胺支架使用其 2 个取代基 (R_{1-2}) 可表现出 i 和 $i+4$ 位上发现的氨基酸的 2 个侧链。本发明人决定设计它们的初始模拟肽作为一般的 LXXXL 模拟肽,以潜在地靶向所有的 10 个 PELP1 LXXLL 基序。初始模拟肽的设计利用使用在软件中执行的 MM3 力场的 Monte Carlo 构象搜索 (5,000 步),并且表明最低能构象中的 2 个官能团 (R_{1-2}) 很好地覆盖在螺旋的相应侧链上。使用 Monte Carlo (第 9 版, **Schrödinger**, 纽约州纽约市) 来确定螺旋一侧上亮氨酸的功能性组织和描述。

[0329] 来自于与 AR 结合之 LXXLL 序列的短肽的 X 射线晶体结构表明, LXXLL 基序采用 α -螺旋结构,并且 i , $i+3$ 和 $i+4$ 位上三个亮氨酸的侧链与 AR 的 AF2 结构域中的疏水口袋相互作用 (图 4A)。因为双苯甲酰胺的刚性和预先组织的结构可以将两个取代基放在螺旋 i 和 $i+4$ 位氨基酸残基的侧链出现,本发明人设计了基于双苯甲酰胺的模拟肽以潜在地靶向 PELP1 中所有的 10 个 LXXLL 基序。LXXLL 模拟肽的设计还允许阻断 AR 与其他通过这个核受体盒 (nuclear receptor box) 与 AR 相互作用的其他辅因子蛋白质相互作用。

[0330] 将双苯甲酰胺 D2 的两个异丁基设计成模仿 LXXLL 基序 i 和 $i+4$ 位上两个亮氨酸的侧链,从而组织成疏水表面用于 AR 相互作用。如图 4D 所示,最低能构象证实 D2 中的两个异丁基很好地覆盖在两个亮氨酸之上。最初的化合物是双苯甲酰胺 D2,其中具有两个异丁基以模仿 LXXLL 基序 i 和 $i+4$ 位上 2 个 Leu 的侧链基团,而对照 D1 包含 2 个苄基 (图 5)。另一方面,合成包含两个苄基的双苯甲酰胺 (D1) 作为对照 (图 5)。将双苯甲酰胺 D2 的两个异丁基设计成模仿 LXXLL 基序 i 和 $i+4$ 位上两个亮氨酸的侧链,从而组织成疏水表面用于 AR 相互作用。另一方面,合成包含两个苄基的双苯甲酰胺 (D1) 作为对照 (图 5)。

[0331] 在室温和 -70°C 下,经过长时间储存 (60 天), LXXLL 模拟肽模拟肽 D2 在 DMSO 稳定。除贮藏寿命长之外,发现 D2 在 LNCaP 的细胞裂解物中经过 7 天仍非常稳定 (图 4E-F)。

[0332] 图 6 确定 D2 针对 LXXLL 基序并且能够阻断体内的 AR 与 PELP1 相互作用,其得自于 LNCaP PCa 细胞的免疫共沉淀实验。用 100nM D2 而不是 D1 对 PCa 细胞进行预孵育,阻断了 DHT 诱导性 AR 与 PELP1 在身体中彼此相互作用的能力。

[0333] 图 7 示出 D2 以剂量依赖性方式阻断 AR-PELP1 相互作用。D2 还能够阻断 LAPC4、C4-2、VCAP 和 CWR22v1 细胞中 AR 与 PELP1 的 DHT 和 E2 诱导性相互作用。D2 对 AR 或 PELP1 没有不利影响。D2 不能影响 AR 与 hsp90 之间的相互作用, hsp90 是在其一级结构中缺少 LXXLL 基序的蛋白质。D2 阻断 AR-PELP1 相互作用的能力可以通过 PELP1 的过表达以剂量

依赖性方式克服。

[0334] 正如通过 D1 和 D2 在蛋白质水平上对 LAPC4 细胞中 PSA 表达、雄激素受体和肌动蛋白的影响所评价的,通过评价 D1 和 D2 对 LNCaP 细胞中 RNA 水平的 DHT 诱导性 TMPRSS 和 PSA 基因表达的作用(下左图)的 QPCR 实验,以及 western 印迹分析,图 8 确认了这些发现。在通过 DHT 显著上调的 341 个转录物中,用 D2 预处理使 219 个基因的表达水平降低回到基线。这些发现的确认通过 QPCR 和 western 印迹分析得到。

[0335] 图 9 证实, D2 能够阻断来自 LAPC4 细胞 PSA- 荧光素酶启动子或来自 LNCaP、CWR22v1 和 LAPC4 细胞系中最小的 ARE- 荧光素酶报告基因的 DHT 诱导性转录。使用 PSA 和 TMPRSS 启动子二者的 QPCR 评价,在 RNA 水平上确定了 D2 阻断来自 ARE 驱动启动子的 DHT 诱导性转录的能力。另外,如 ChIP 测定所证明, D2 阻断 DHT 诱导的 AR 在 PSA 启动子上的结合。在蛋白质水平, D2 而不是 D1 能够阻断 PSA 蛋白质的 DHT 诱导性表达。此外,来自 ARE 的 DHT 诱导性转录的抑制可以通过 AR 或 PELP1 之一的过表达克服(图 4)。PELP1 的过表达能够使 DHT 诱导性转录的 D2 介导性抑制解除以几乎回到基线。这些数据表明 D2 可阻断 AR 基因组信号传导,至少部分通过阻断 AR-PELP1 相互作用来阻断。

[0336] 经 D2 预处理阻止了包括 AR 的多种 PCa 细胞系(例如, LNCaP、LAPC4、C4-2、RWPE-1、CWR22v1、VCaP、MDAPCa 2b)的 DHT 诱导性增殖,而不影响 AR 阴性的 PCa 细胞系(例如, DU145 或 PC3),而 D1 未表现出任何活性(图 10)。使用 BrdU 测定(CyQuant)确定这些数据。在 MTT 测定中, D2 能够以剂量依赖性方式显著降低体外 PCa 细胞的 DHT 介导性增殖($IC_{50} \sim 40nM$)。使用解除实验确定 PELP1 与 AR 相互作用对前列腺癌细胞的 DHT 介导性增殖的重要性,其中通过 LNCaP PCa 细胞中 PELP1 的过表达克服了 DHT 介导性增殖的 D2 抑制。最后,对异种移植物的作用表明, D2 在阻断 AR-PELP1 相互作用方面具有生物活性(即使是体内模型)。

[0337] 如图 11 所示, D2 对类固醇诱导性增殖途径的作用似乎是特异性的,因为 D2 对 PCa 细胞的 EGF 或 LPA 诱导性增殖无作用,在这个实验中,将细胞接种到 96 孔板中($2-10 \times 10^3$ /孔),并且用无酚红 RPMI 和经 1% 木炭除去胎牛血清(CSF)使其经受雌激素剥夺 48 小时。然后用乙醇、EGF 或 DHT 作为阳性对照处理细胞 48 小时。在处理之前加入模拟肽维持 2 小时。使用 MTT 比色测定来测量细胞增殖。所有的实验重复进行三次,并且显示为实验的平均值。

[0338] 图 12 示出 D2 对 DHT 诱导性基因组活化的作用是特异性的,因为 D2 对 erk 的 DHT 介导性非基因组活化无作用。图 13 表明,与对照 D1 和 DMSO 相比,经 D2 预处理阻断 LNCaP 细胞中 AR-GFP 向核的 DHT 诱导性转运。这些发现通过对来自 LNCaP 细胞的核和胞质提取物进行生化分析确定,其证明经 D2 而不是 D1 或 DMSO 预处理阻止基于加入 DHT 的 AR 核转运。这些数据进一步由 LAPC4 细胞中内源性 AR 的评价证实。

[0339] 在图 14 中,制备了 D2 的两种荧光类似物,一种通过将荧光素部分引入到 D2 的 C 端(CF1-D2)制备,而另一种通过将其放置在 N 端(CF2-D2)制备。与这些荧光类似物孵育之后, CF2-D2 而不是 CF1-D2 表现出进入 LNCaP 细胞。因此, CF2-D2 而不是 CF1-D2 能够阻断 PCa 细胞的 DHT 诱导性增殖。这些数据证明模拟肽 D2 通过进入 PCa 细胞起作用,并且当模拟肽不能进入细胞时则不能阻断 AR 信号传导。图 15 示出共聚焦研究,其证明模拟肽 CF2-D2 通过进入 PCa 细胞起作用,并且广泛定位在细胞内。

[0340] 图 16 中,在 western 印迹分析中,较高浓度 (500nM) 的 D1 阻断 erk 活化,而 D2 在较低浓度阻断。D2 和更少量的 D1 靶向前列腺癌中的验证靶点,具有 AR 选择性调节剂的潜能,提供新的作用机制,从而可能提供治疗方面的持续作用。

[0341] 图 17 示出图 19A-N 中每种衍生物的增殖测定。该图表示每种化合物的有效性。将细胞接种到 96 孔板中 ($2-10 \times 10^3$ /孔),并且通过无酚红 RPMI 和经 1% 木炭除去胎牛血清 (CSF) 经受雌激素剥夺 48 小时。然后用乙醇或 DHT 作为阳性对照处理细胞 48 小时。在处理之前加入模拟肽维持 2 小时。使用 MTT 比色测定来测量细胞增殖。所有的实验重复进行三次并且显示为实验的平均值。

[0342] 图 18 示出 D2 模拟肽的可能修饰。图 19A-N 示出多种测试化合物。图 19A 示出 x 和 y 位上的修饰,其揭示出取代基 (例如 D2-4 和 D2-5) 对体内前列腺癌细胞增殖的最大活性。图 19B 示出 x 和 y 位上的修饰,其揭示出取代基 (例如 D2-4) 对体内前列腺癌细胞增殖的良好活性。图 19C 示出 x 和 y 位上的修饰,其揭示出取代基 (例如 D2-CF2 和 D2-5) 对体内前列腺癌细胞增殖的优良活性。图 19D 示出取代基 (例如 D2-11、D2-12 和 D2-26) 对体内前列腺癌细胞增殖的良好活性。图 19E 示出修饰揭示出取代基 (例如 D2-11、D2-23 和 D2-26) 对体内前列腺癌细胞增殖的良好活性。图 19F 示出修饰揭示出取代基 (例如 D2、D2-30 和 D2R11N) 对体内前列腺癌细胞增殖的良好活性 (D2R11N 为水溶性)。图 19G 示出修饰揭示出取代基 (例如 D2, D5-1、JHL05 和 JHL04) 对体内前列腺癌细胞增殖的良好活性。图 19H 提供的修饰揭示出取代基 (例如 TK6、TK6-R、TK-8、TK8R、TK9、TK9R、TK11 和 TK11R) 对体内前列腺癌细胞增殖的良好活性。图 19I 示出修饰揭示出取代基 (例如 TK-ABA、TK-L2-AAC、TK-L2-AAB、TK-L2-ABB、TK-L2-ABC、TK-L2-BAA、TK-L2-BAB、TK-L2-CBB 和 TK-L2-CCB) 对体内前列腺癌细胞增殖的良好活性。图 19J 示出修饰揭示出取代基 (例如 TK-ABA、TK-L2-ACA、TK-L2-ABB、TK-L2-ABC、TK-L2-BAA、TK-L2-AAC 和 TK-L2-ABC) 对体内前列腺癌细胞增殖的良好活性。图 19K 示出取代基 (例如 R1 = 正丁基并且 R2 = 正丁基、R1 = 异丁基并且 R2 = 仲丁基、和 R1 = 正丙基并且 R2 = 异丁基) 比 D2 对体内前列腺癌细胞增殖的活性好。与 D2 相比,这三组在较低浓度下起作用。图 19L 示出修饰揭示出取代基例如 (D29) 对体内前列腺癌细胞增殖的良好活性。图 19M 阐明修饰 (例如 D2) 对体内前列腺癌细胞增殖的良好活性。图 19N 示出取代基 (例如 D2 和 D2-47) 对体内前列腺癌细胞增殖的良好活性。图。

[0343] 图 20 示最高活性化合物中的一些,并且图 21-22 示出这些化合物的不同活性。

[0344] 总之,这些结果清楚地表明,AR 与 PELP1 的功能性相互作用似乎对于 AR 信号传导至关重要,并且通过使用合理设计的 LXXLL 模拟肽阻断这种作用可以影响 AR 核转运、AR 介导性基因组信号传导和 PCa 细胞增殖。因此,将影响这种作用的模拟肽用于控制 AR 信号传导方面。

[0345] 根据本公开内容,可以制备本文所公开和声明的所有组合物和 / 或方法并且无需通过过度实验来执行。虽然根据优选实施方案描述了本发明的组合物和方法,但是对于本领域技术人员显而易见的是,在不偏离本发明的概念、精神和范围的情况下,可以采用本文描述的组合物和 / 或方法和方法的步骤或步骤顺序的多种变体。对于本领域技术人员显而易见的所有这种类似的取代基和修饰被认为是在所附权利要求限定的本发明精神、范围和概念内。

[0346] 参考文献

[0347] 在某种意义上,以下参考文献为本文所列举的那些提供了示例性方法或其他细节的补充,其具体地通过引用并入本文。

[0348] U. S. Patent Publn. 2009/0012141

[0349] Ahn et al., Mini-Rev. Med. Chem., 2 :463-473, 2002.

[0350] Marshall, Tetrahedron, 49 :3547-3558, . 1993.

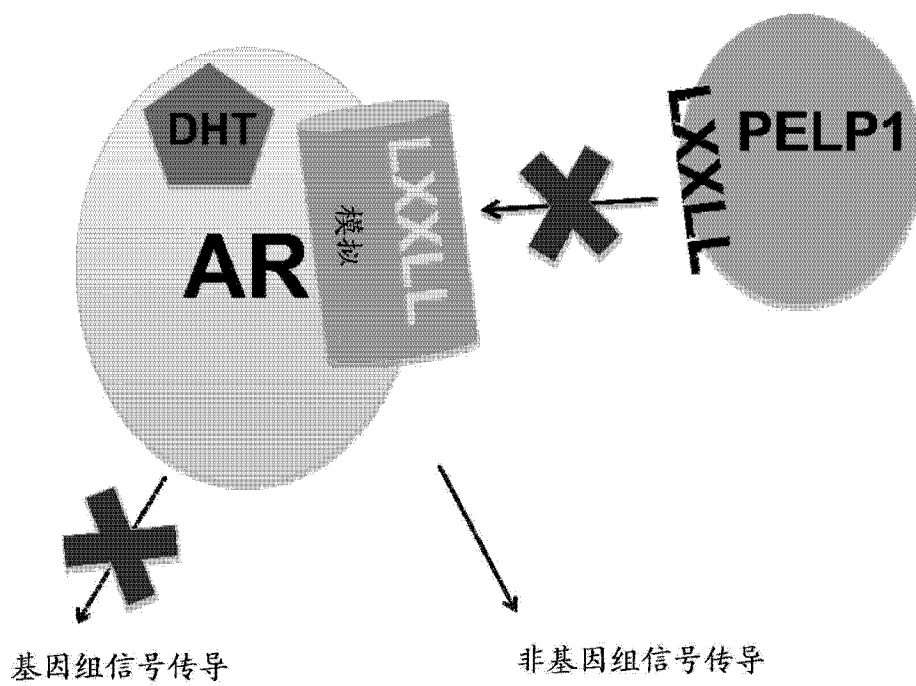
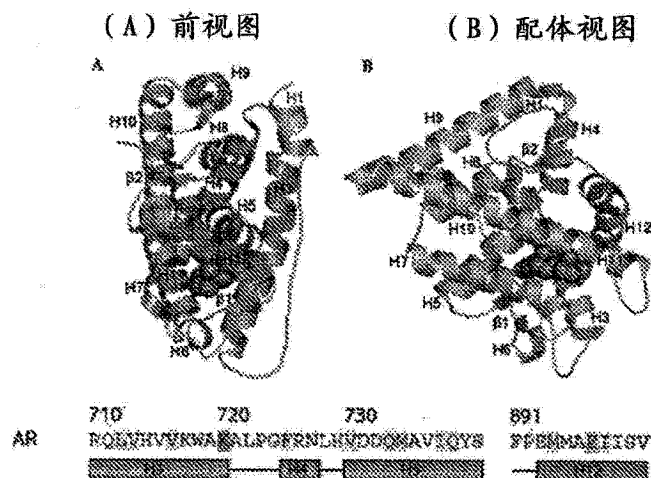


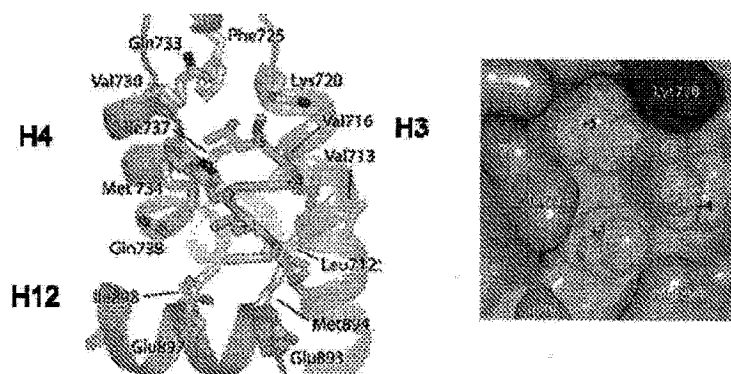
图 1

□ 与DHT结合的野生型AR配体结合结构域的晶体结构:



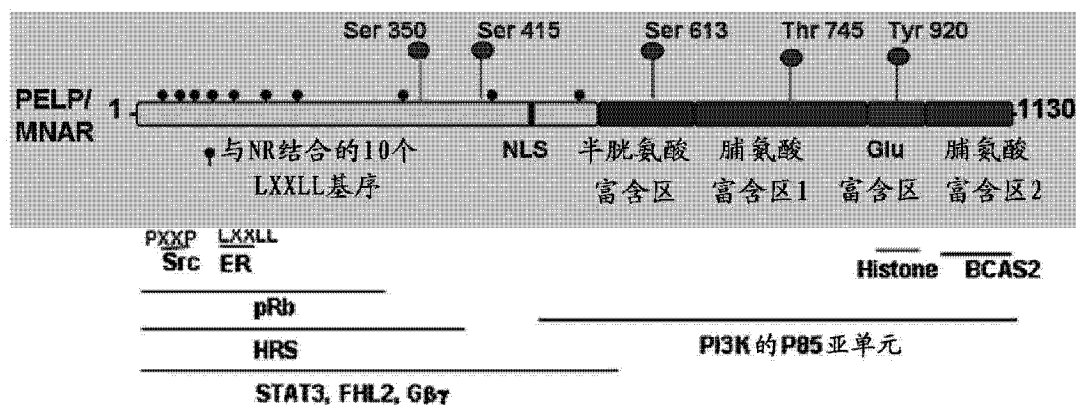
*活化作用2 (AF2) 区域 (螺旋线3、4和12) 以绿色突出
 → 与“核受体箱” (LXXLL基序) 相互作用

□ 与LXXLL基序结合的AF-2界面 (人AR) 的晶体结构



- * LXXLL-肽: SSRGLLWDLTKDSR (K_d 1.8 μ M)
- * 侧面基团非常混乱, 并且可以看见N端的2个残基和C端的1个残基
- * Met734引起Leu (+1) 由H12向H3移位
- * Lys720 - 骨架, Glu897 - H2O - 骨架
- * PLoS Biology, 2004, 2, e274

图 2



* 核受体 (NR)-相互作用箱: LXXLL基序

#	LxxLL 的位置							-4	-3					-3	+4		+7										
1	33-37	G	L	S	A	V	S	S	G	P	R	L	R	L	L	L	L	E	S	V	S	G	L	L	Q	P	
2	69-73	P	N	R	S	A	P	H	L	P	G	L	M	C	L	L	R	L	H	G	S	V	G	G	A	Q	
3	111-115	S	I	K	T	R	P	E	G	L	C	L	L	S	L	L	V	G	E	S	P	T	E	L	F	Q	
4	155-159	P	A	T	M	E	L	A	V	A	V	L	R	D	L	L	R	Y	A	A	Q	L	P	A	L	F	
5	181-185	D	I	S	M	N	H	L	P	G	L	L	T	S	L	L	G	L	R	P	E	C	E	Q	S	A	
6	264-268	L	K	H	T	E	S	W	E	Q	E	L	H	S	L	L	A	S	L	H	T	L	L	G	A	L	
7	271-275	E	Q	E	L	H	S	L	L	A	S	L	H	T	L	L	G	A	S	L	Y	E	G	A	E	T	A
8	364-368	K	N	I	S	L	H	G	D	G	P	L	R	L	L	L	L	P	S	I	H	L	E	A	L	D	
9	459-463	L	Q	G	G	A	S	G	E	A	L	L	T	H	L	L	S	D	I	S	P	P	A	D	A	L	
10	579-583	P	Y	T	S	S	R	C	R	R	E	L	Y	C	L	L	L	A	L	L	L	A	P	S	P	R	

图 3

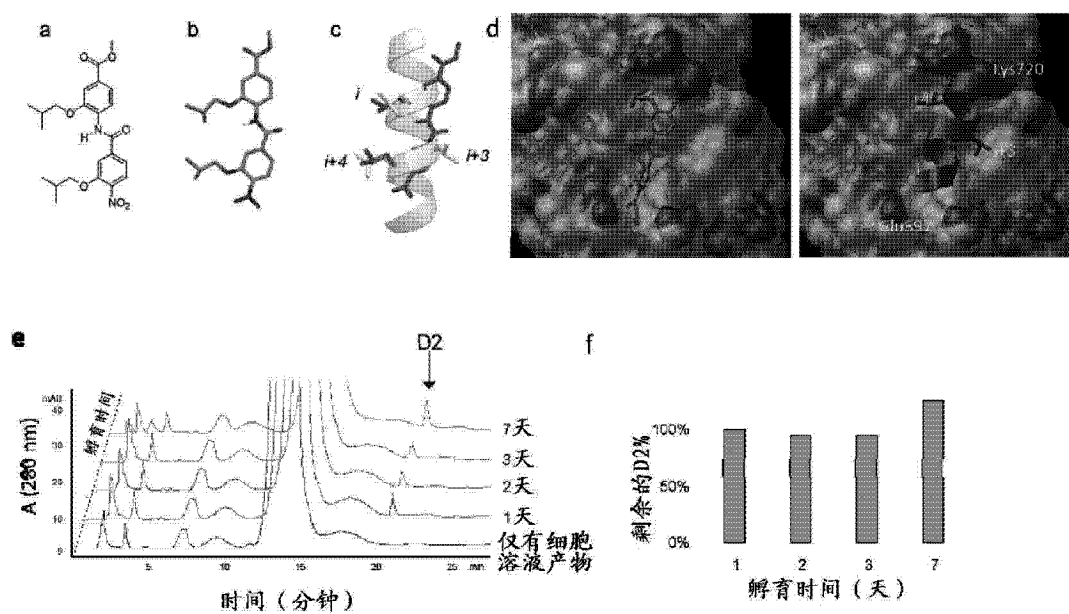


图 4

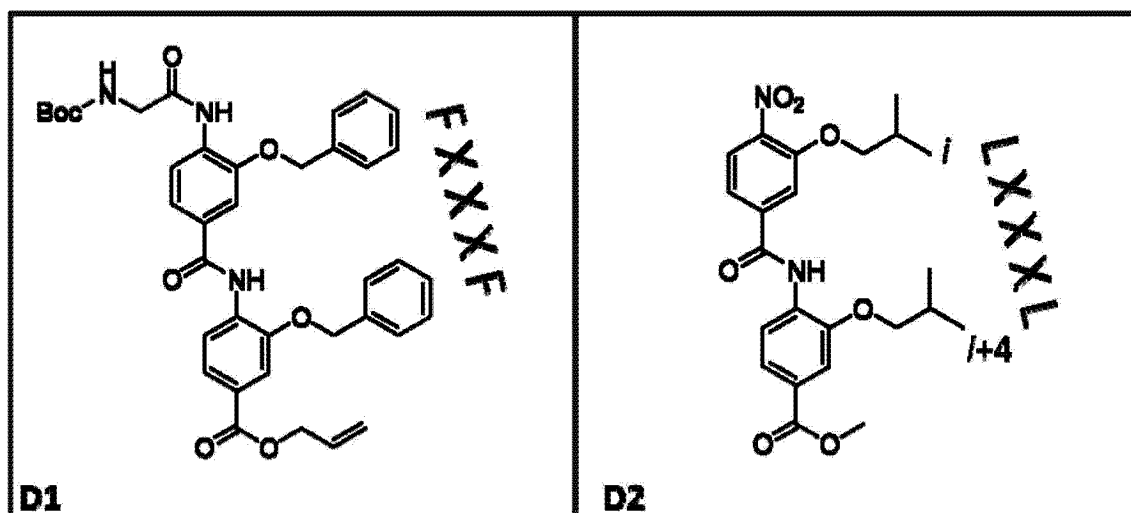


图 5

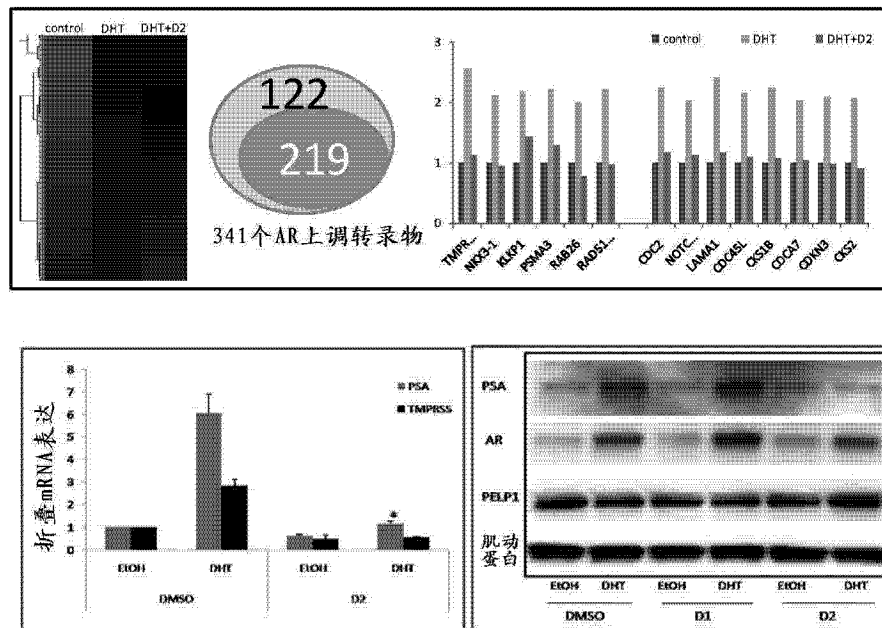


图 8

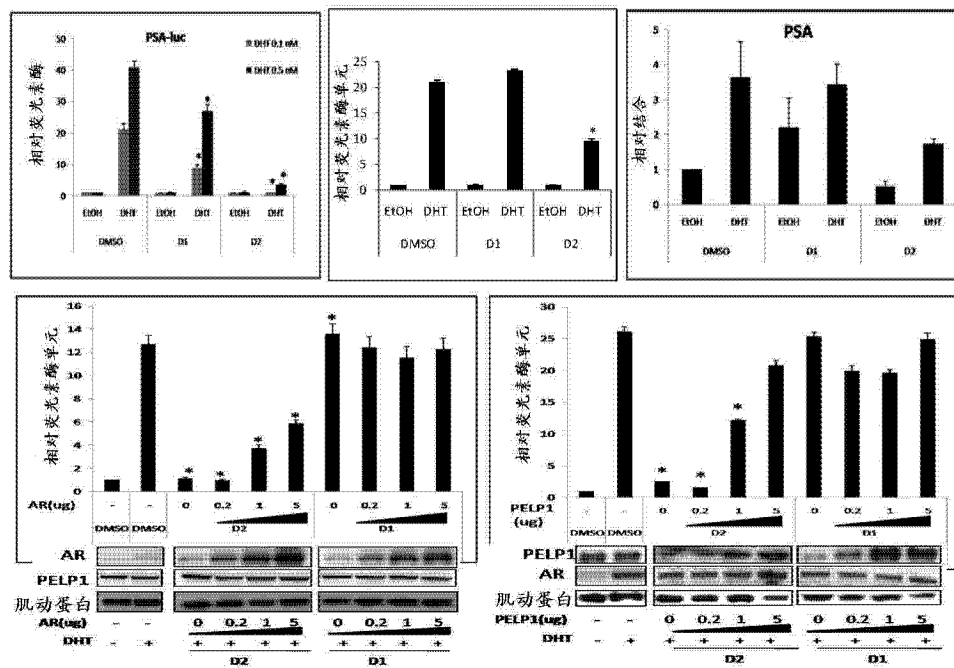


图 9

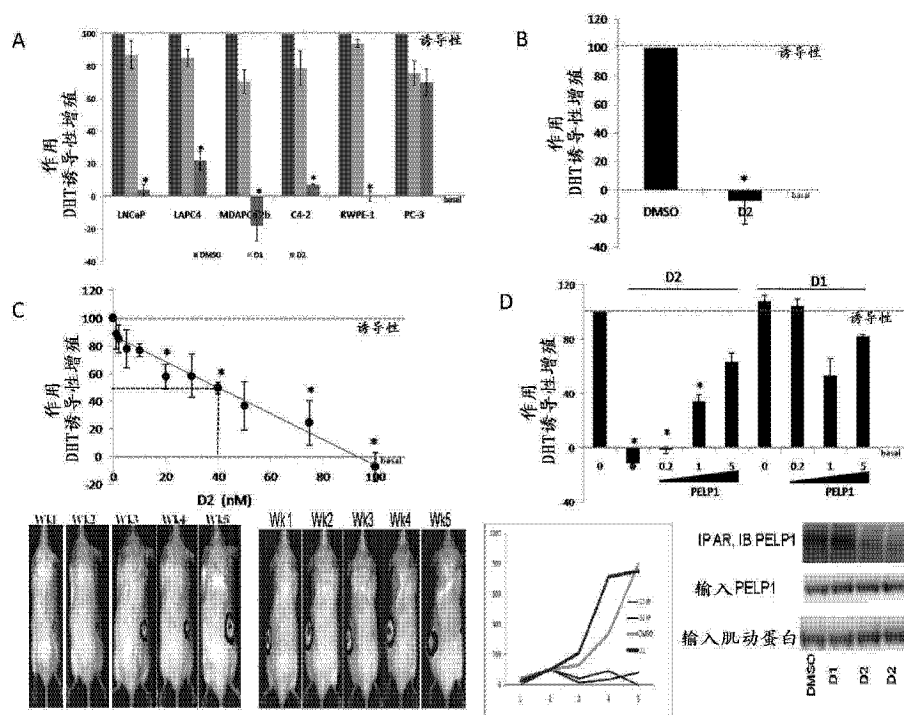


图 10

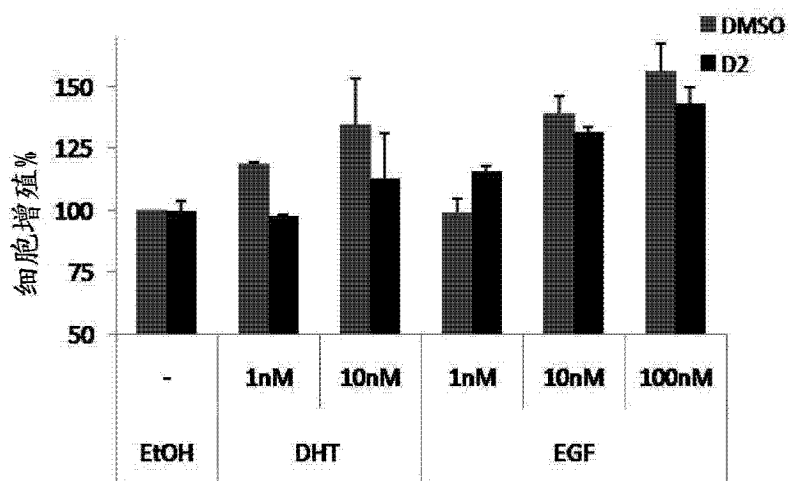


图 11

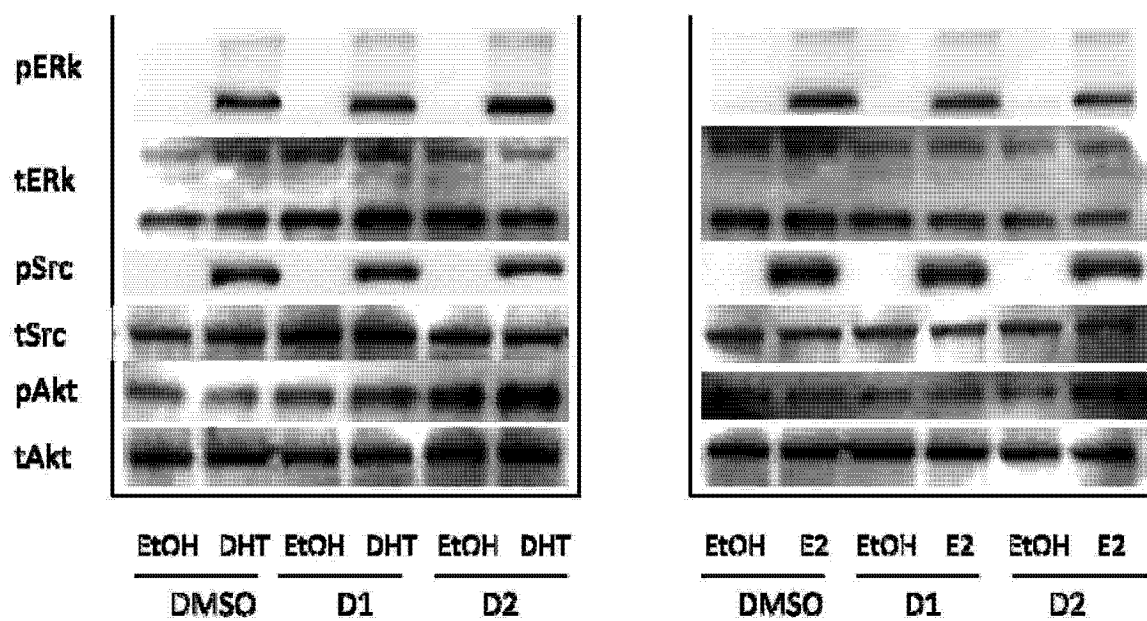


图 12

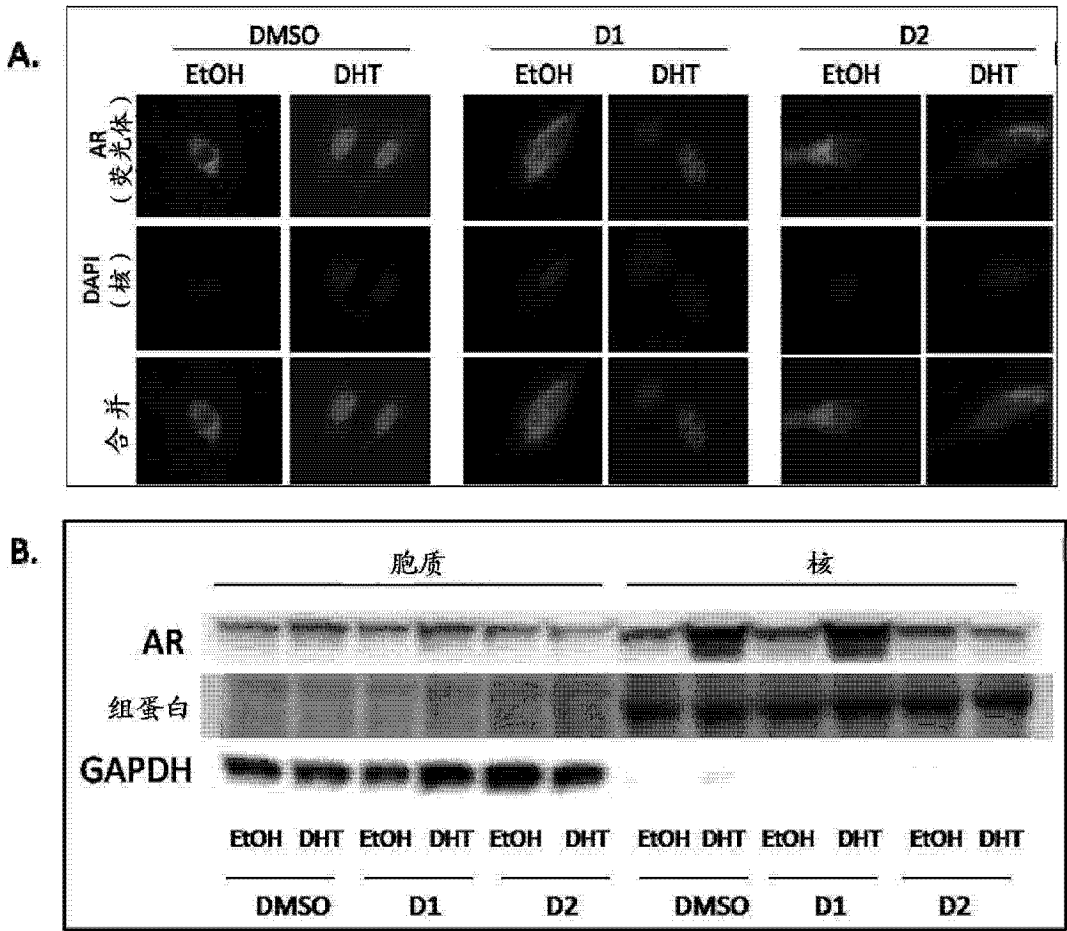


图 13

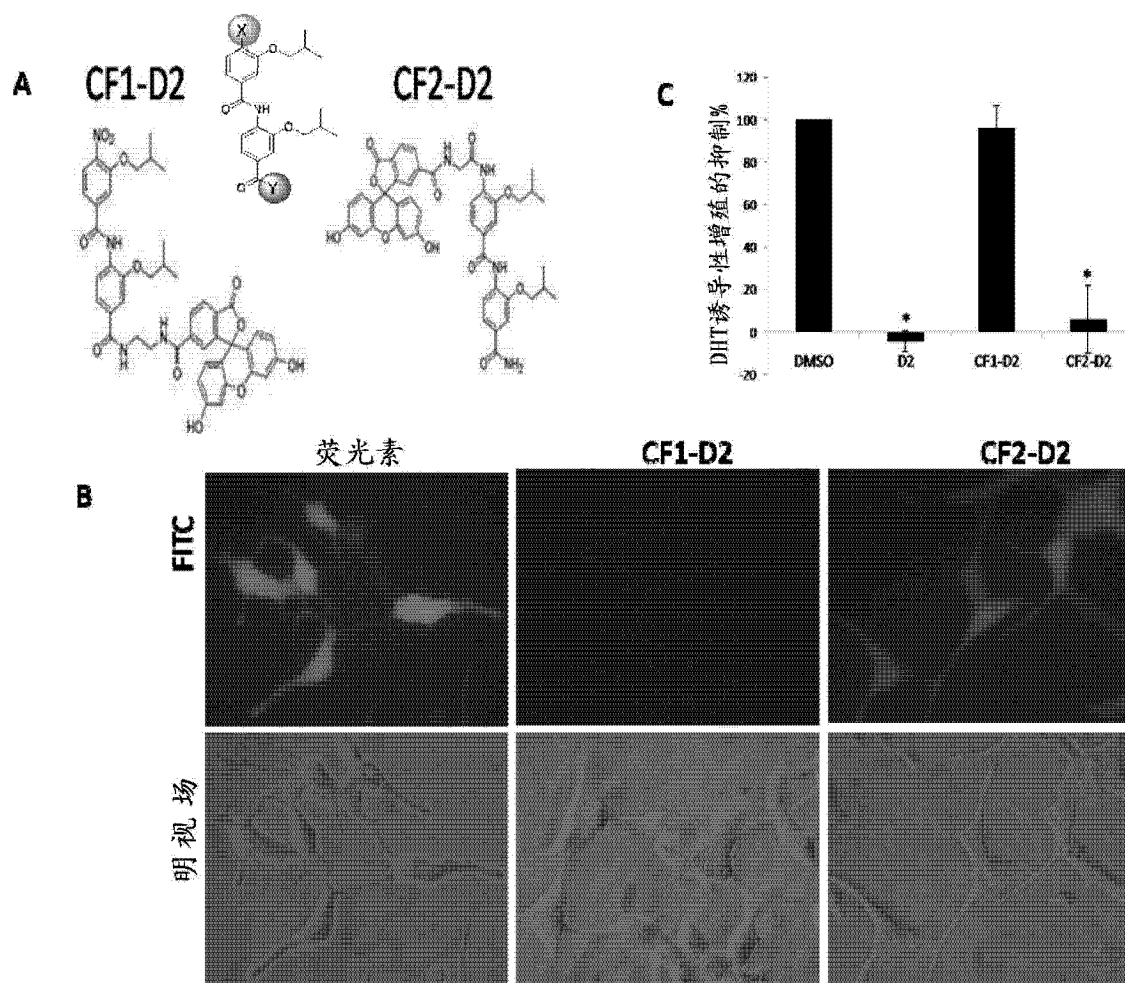


图 14

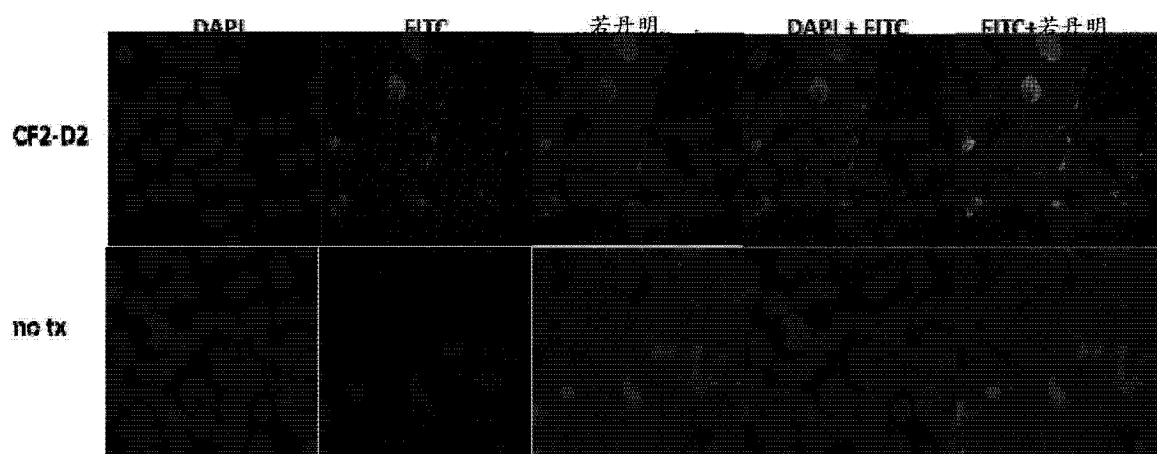


图 15

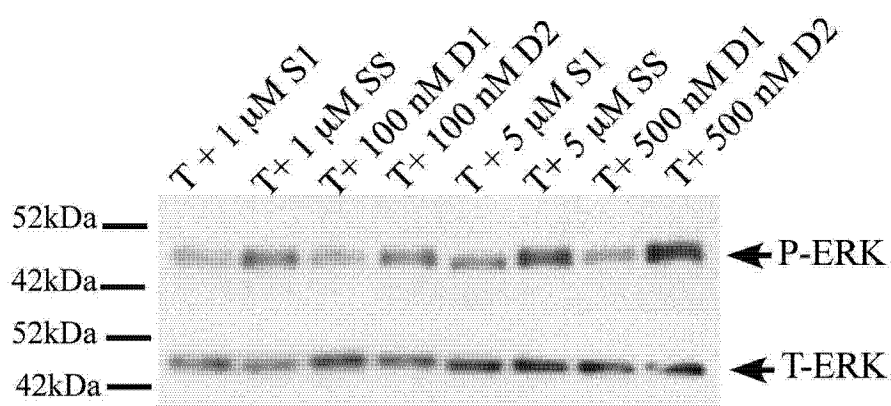


图 16

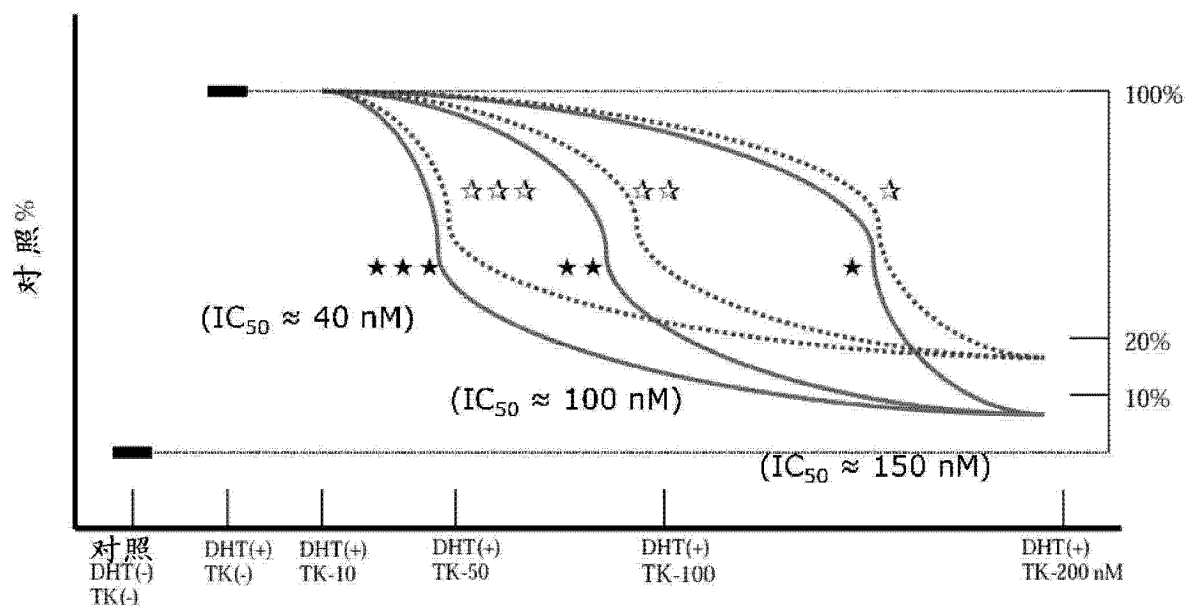


图 17

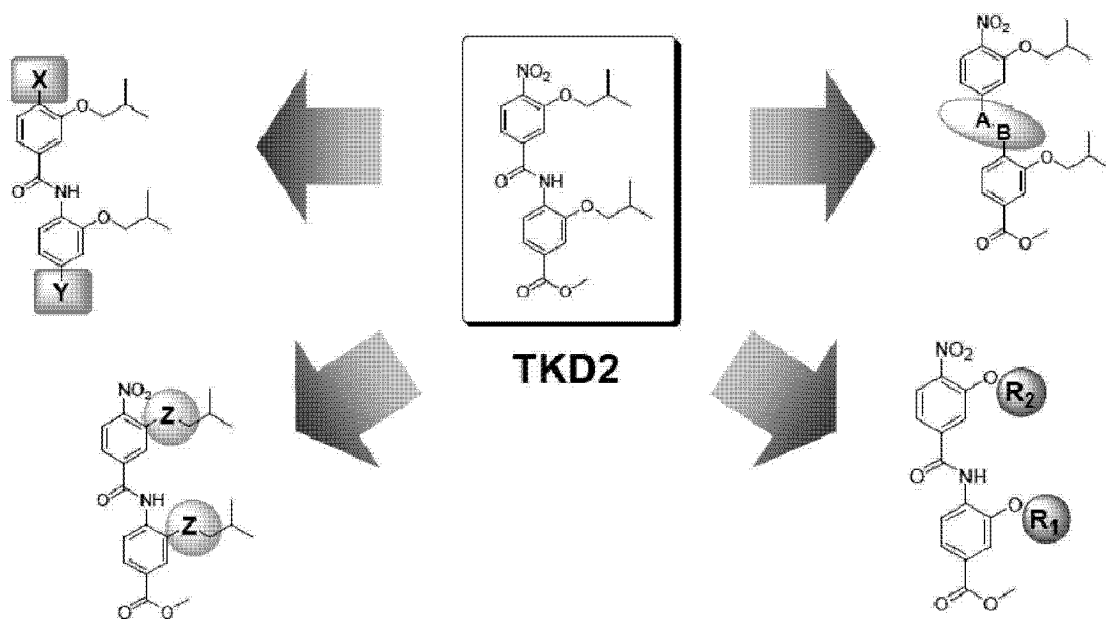


图 18

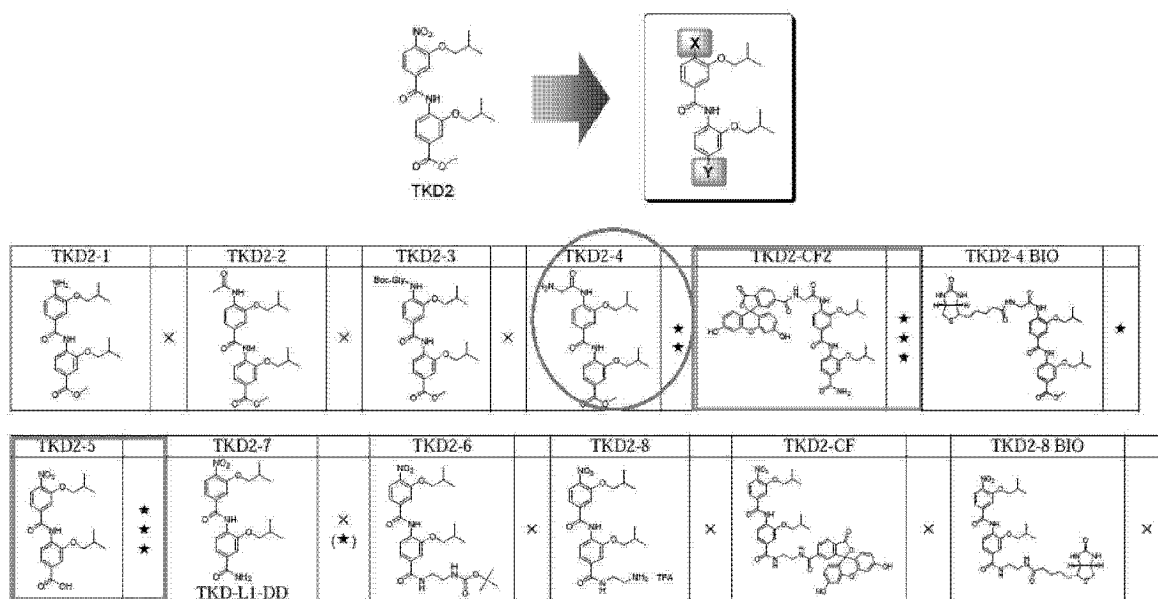


图 19A

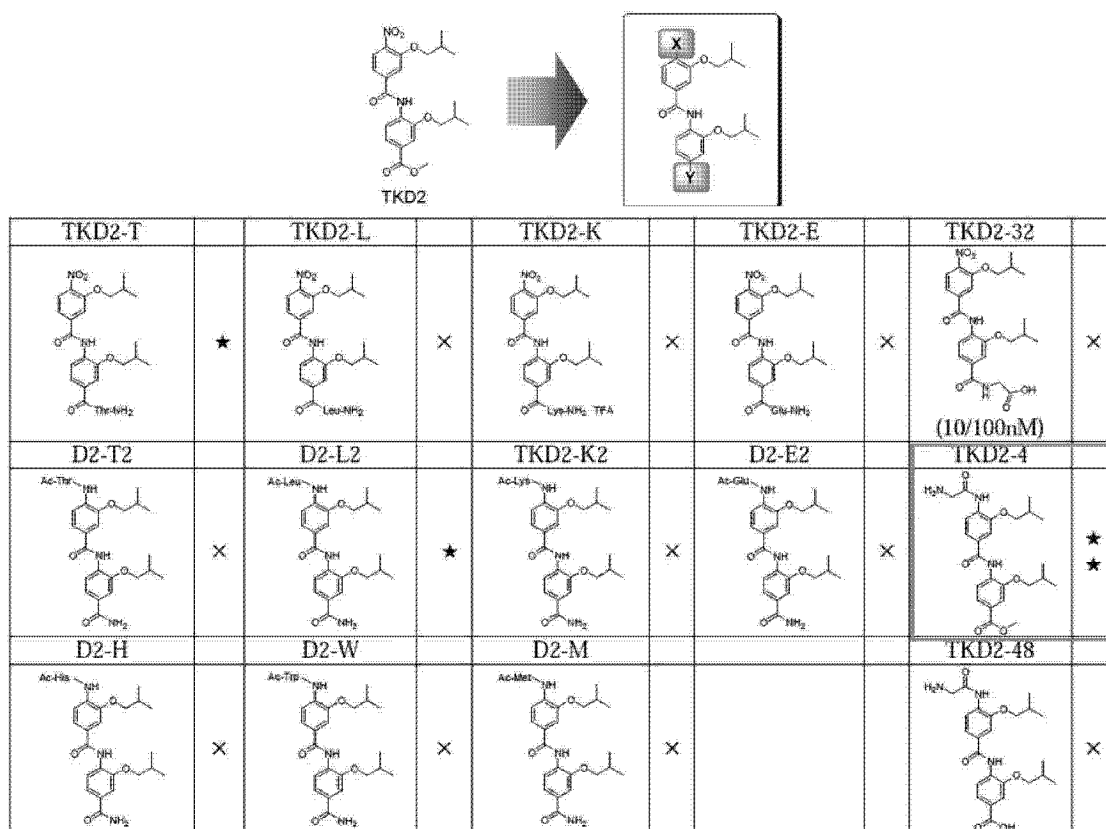


图 19B

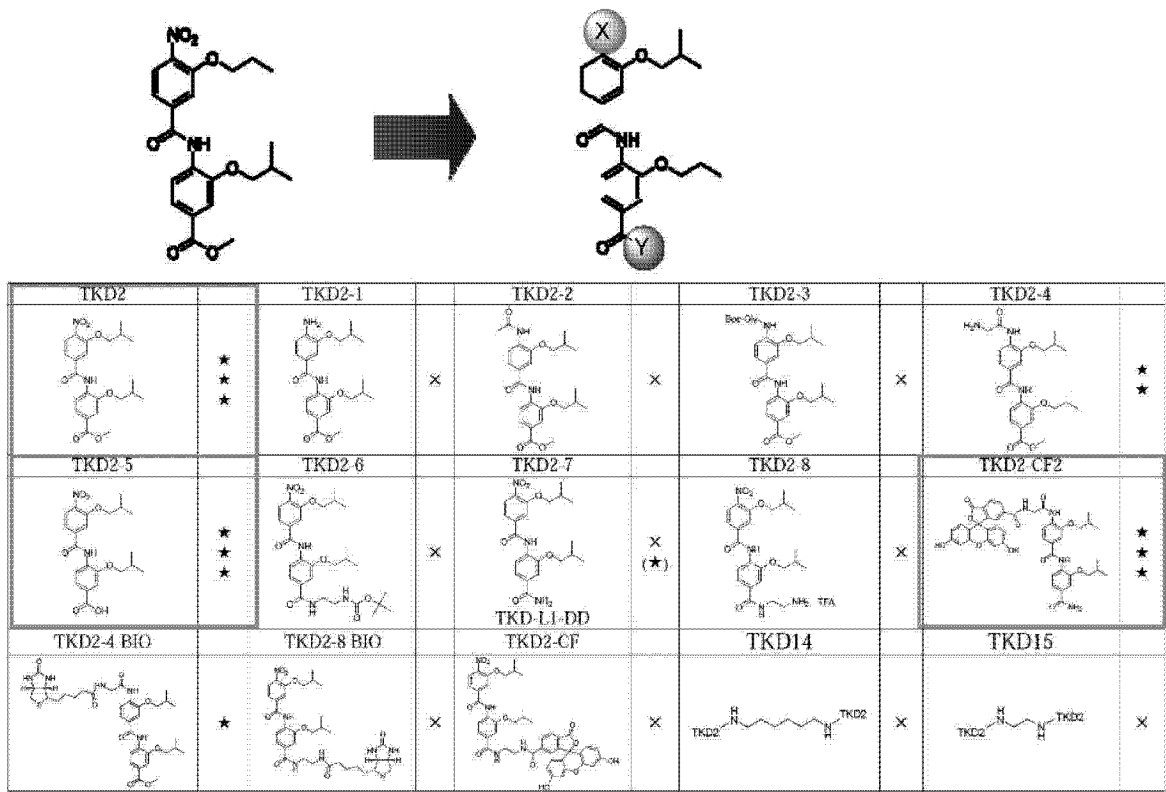


图 19C

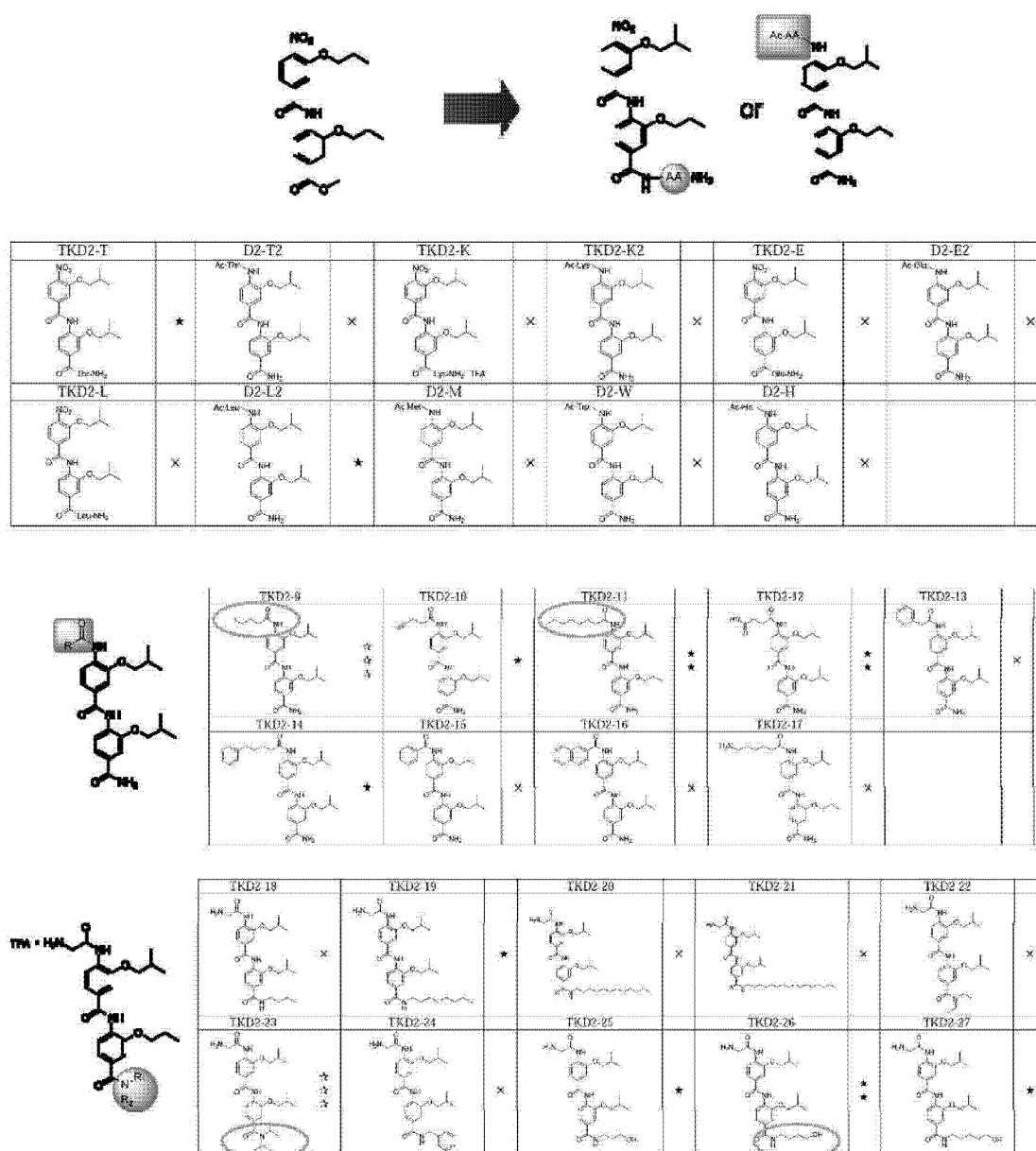


图 19D

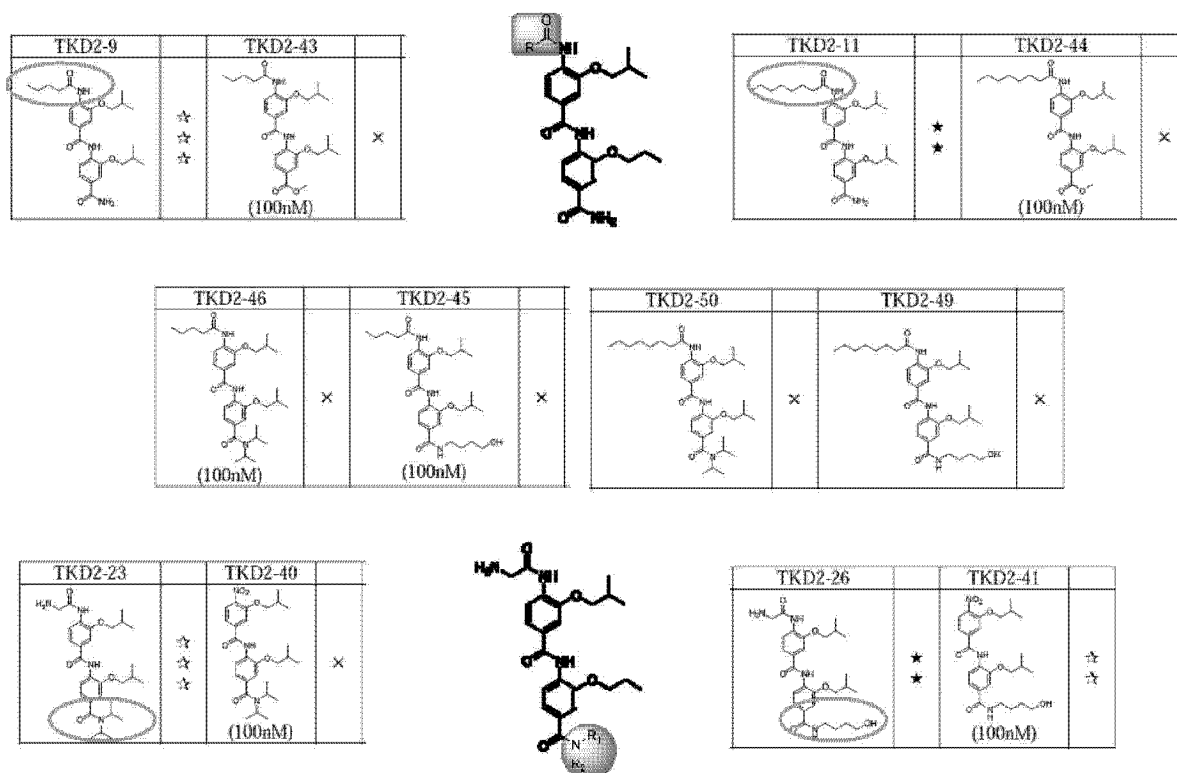


图 19E

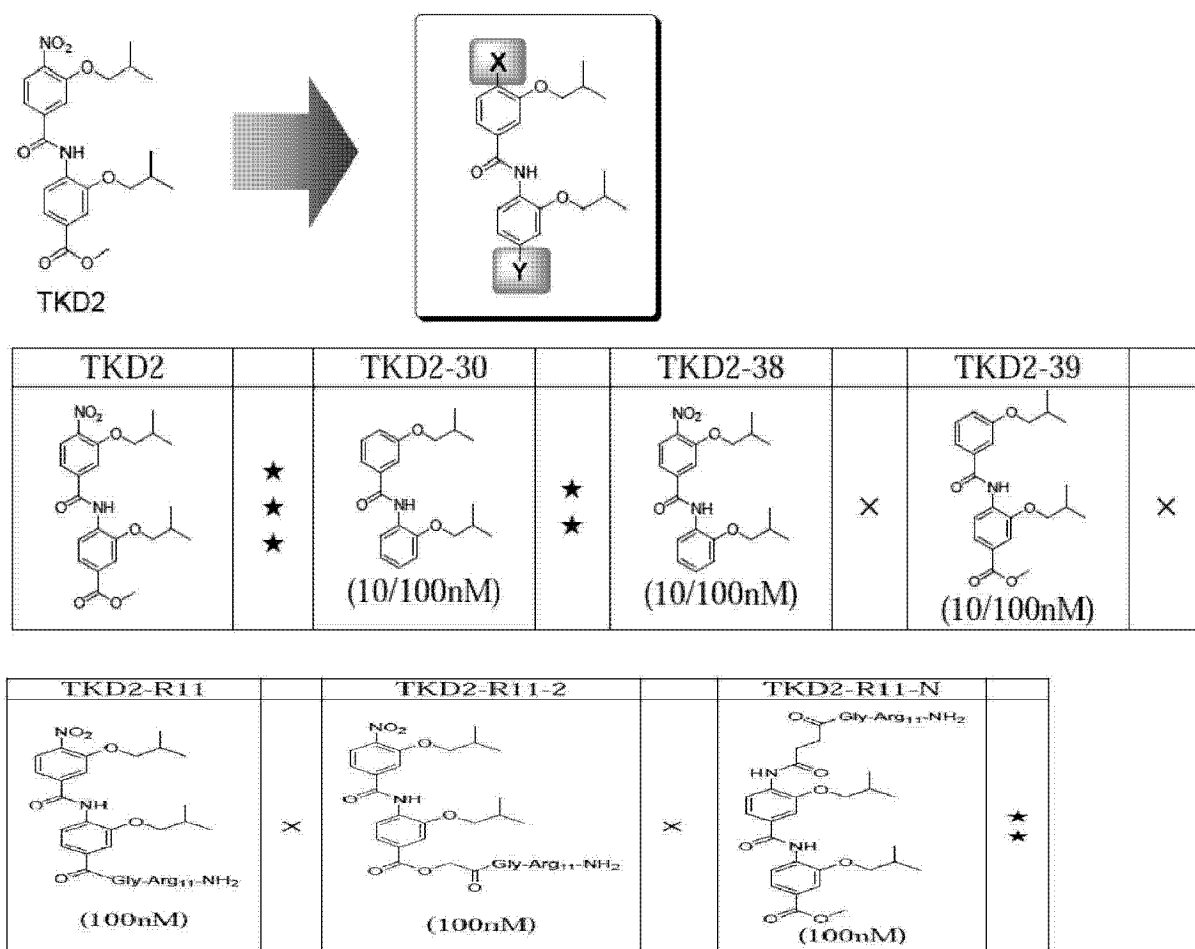
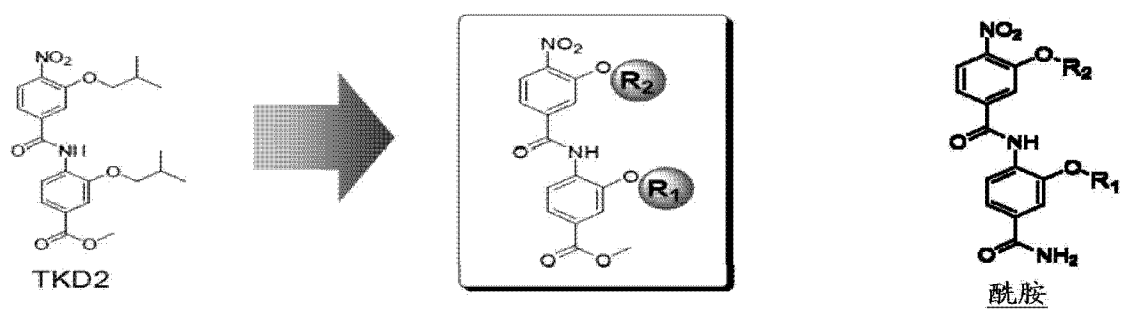


图 19F



R2 n-Pr, l-Pr, n-Bu, l-Bu, s-Bu, n-戊基, l-戊基

R1 n-Pr, l-Pr, n-Bu, l-Bu, s-Bu, n-戊基, l-戊基

图 19G

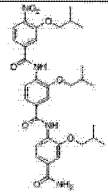
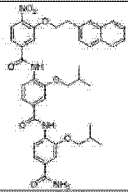
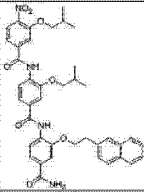
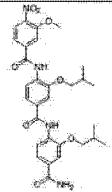
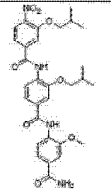
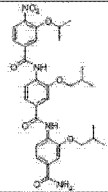
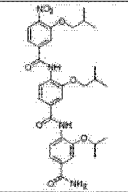
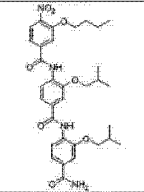
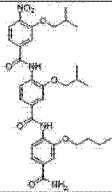
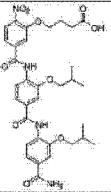
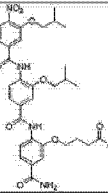
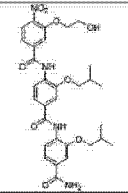
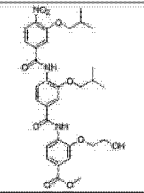
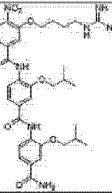
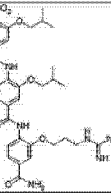
TK5		×	TK6		★★★	TK6-R		★★★	TK7		×	TK7-R		×
TK8		★★	TK8R		★★★	TK9		★★	TK9R		★	TK10		×
TK10R		×	TK11		★★	TK11R		★★	TK12		×	TK12R		×

图 19H

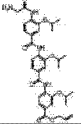
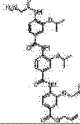
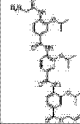
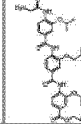
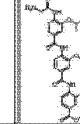
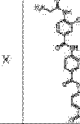
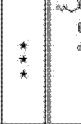
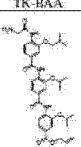
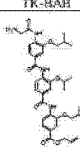
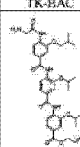
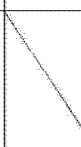
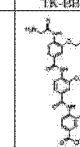
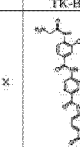
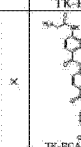
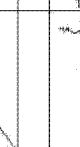
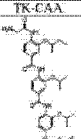
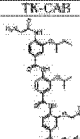
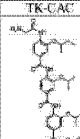
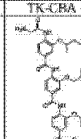
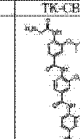
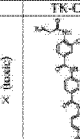
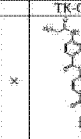
TK-AAA		×	TK-AAB		×	TK-AAC		×	TK-ABA		★★	TK-ABB		×	TK-ABC		×	TK-ACA		★★	TK-ACB		×	TK-ACC		×
TK-BAA		×	TK-BAB		×	TK-BAC		×				TK-BBH		×	TK-BBC		×	TK-BCA		★				TK-BCC		×
TK-CAA		★	TK-CAB		×	TK-CAC		×	TK-CBA		×	TK-CBB		×	TK-CBC		×	TK-CCA		★	TK-CCB		×	TK-CCC		×

图 19I

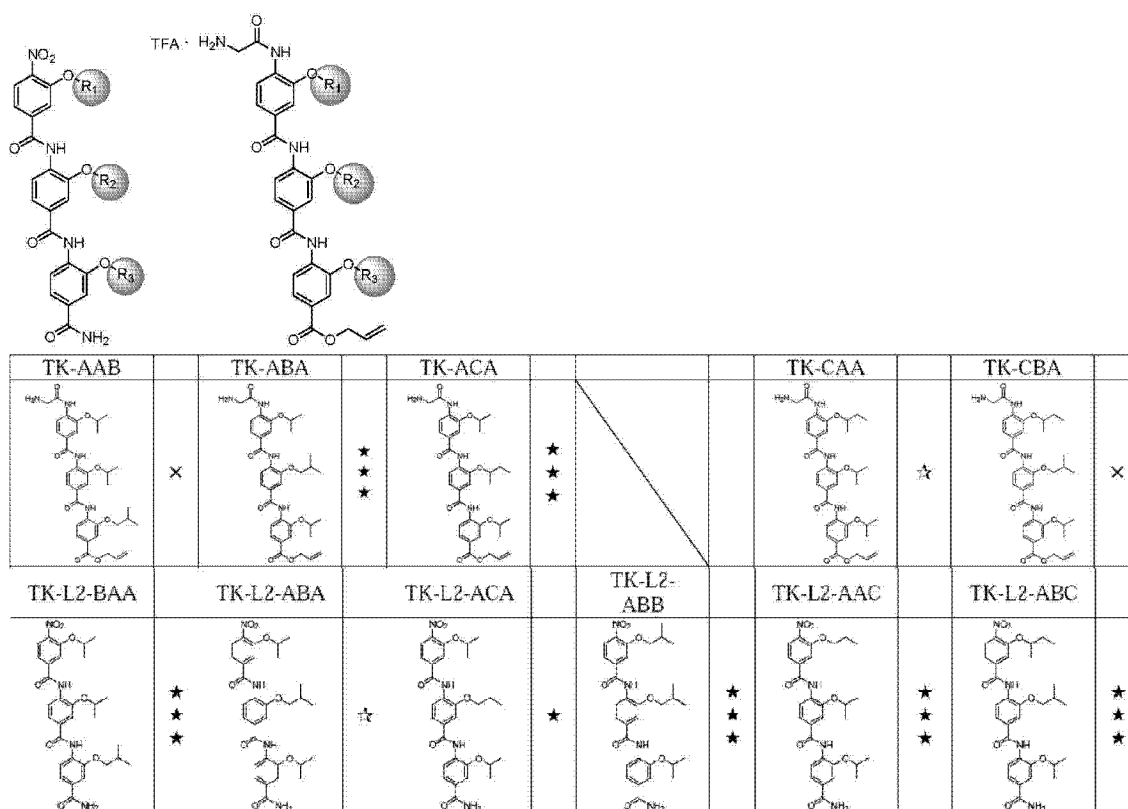
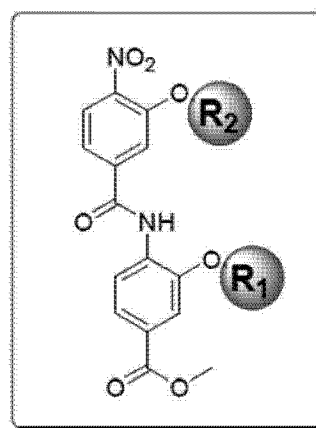
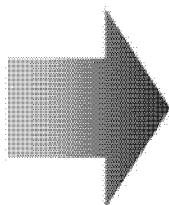
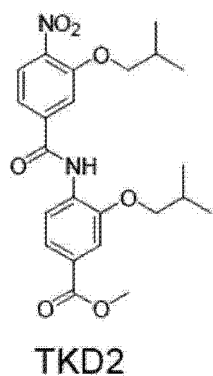


图 19J

IC ₅₀ (nM)		R ₂						
		nPr	iPr	nBu	iBu	sBu	nPen	iPen
R ₁	nPr	116.1	97.7	49.9	16.9*	95.4*	no	80.8*
	iPr	65.1	161.2*	80.5	83.8	105.3*	71.8	70.9*
	nBu	80.8	67.6	26.2	137.8	57.2	82.9	91.2*
	iBu	131.0*	70.7	45.2	125.1*	20.2	100.4	56.8
	sBu	-	-	-	-	-	76.9	92.9
	nPen	72.7	-	-	132.8*	-	-	123.9*
	iPen							

*局部拮抗剂, (-): 无活性



甲基酯

R2 n-Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, s-Bu, n-戊基, i-戊基

R1 n-Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, s-Bu, n-戊基, i-戊基

图 19K

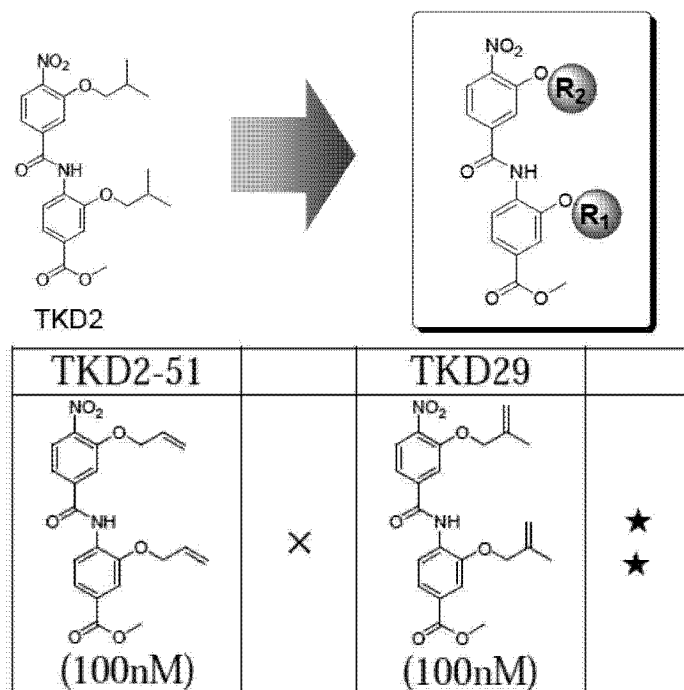


图 19L

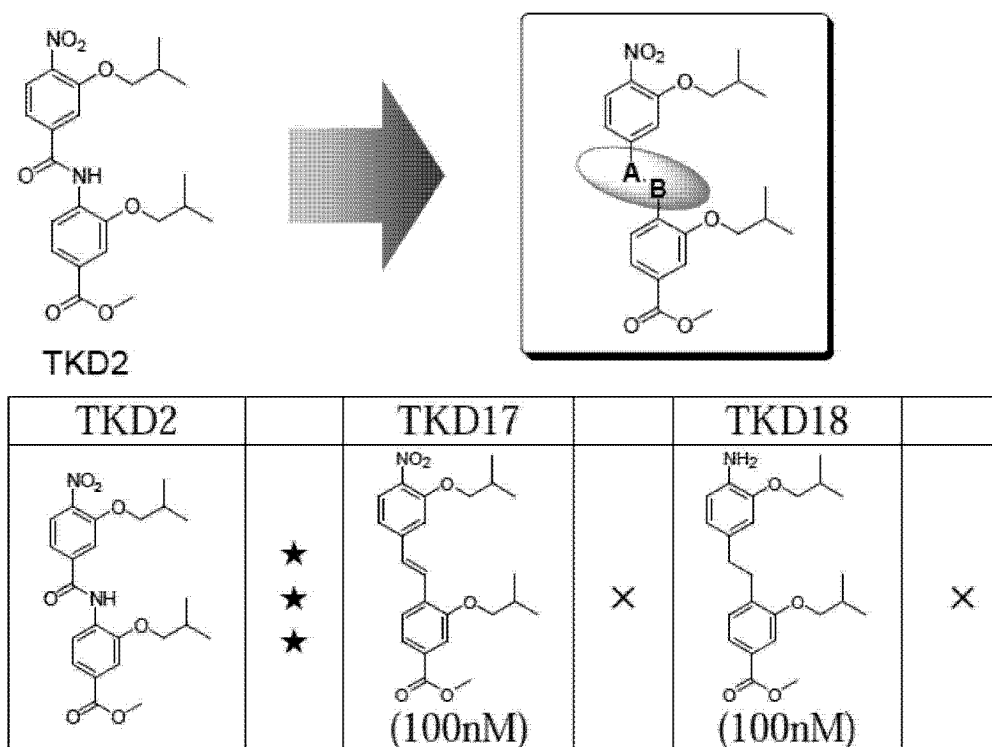
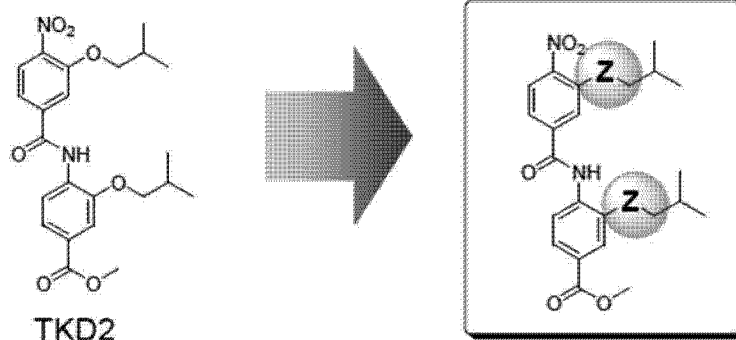


图 19M



TKD2		TKD2-42		TKD2-47	
	★ ★ ★	 (100nM)	☆ ☆	 (100nM)	★ ★

20.8分钟

19.6分钟

16.8分钟

HPLC中的保留时间 (5010_25M)

图 19N

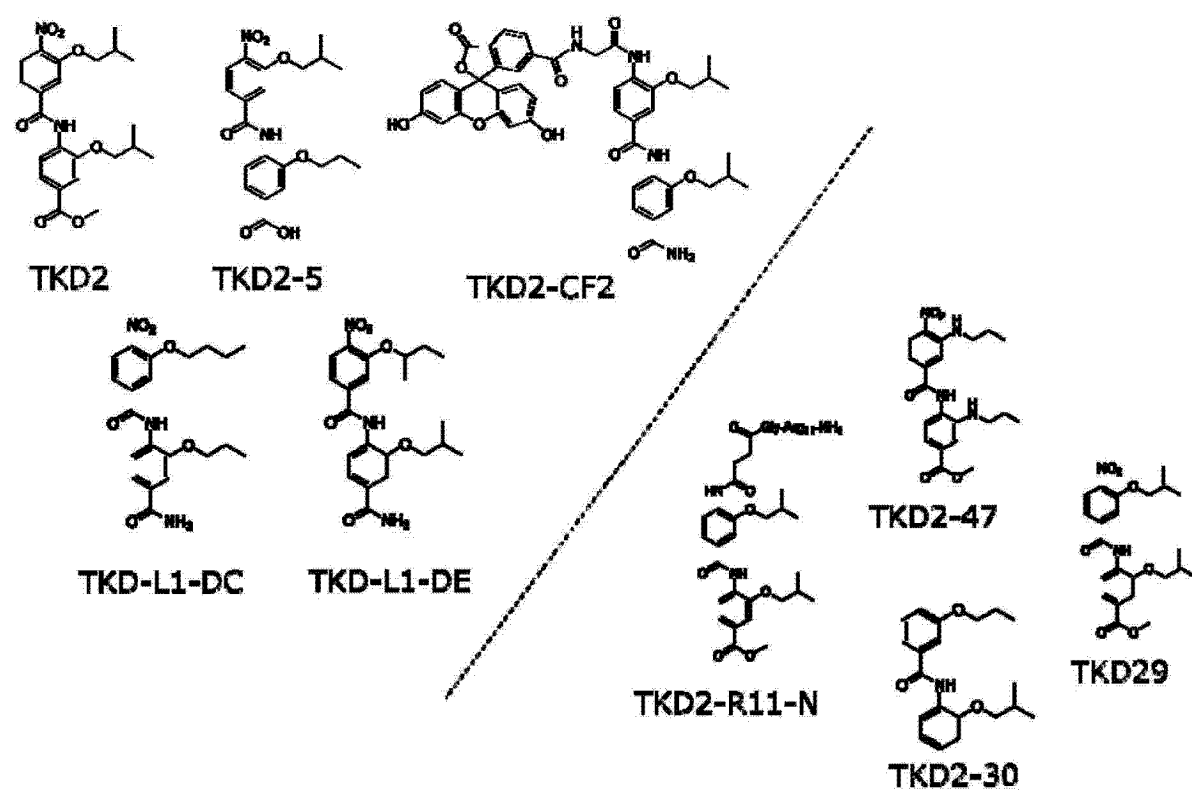


图 20

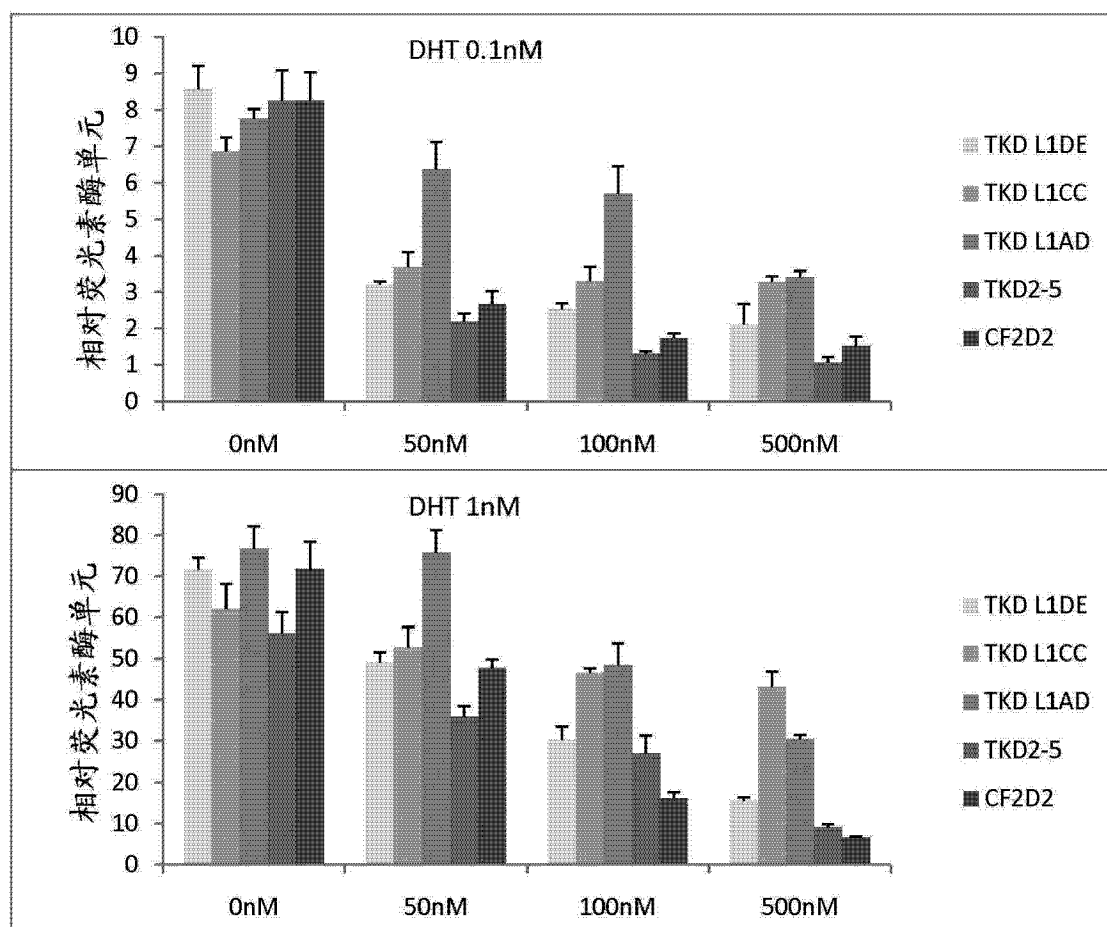


图 21

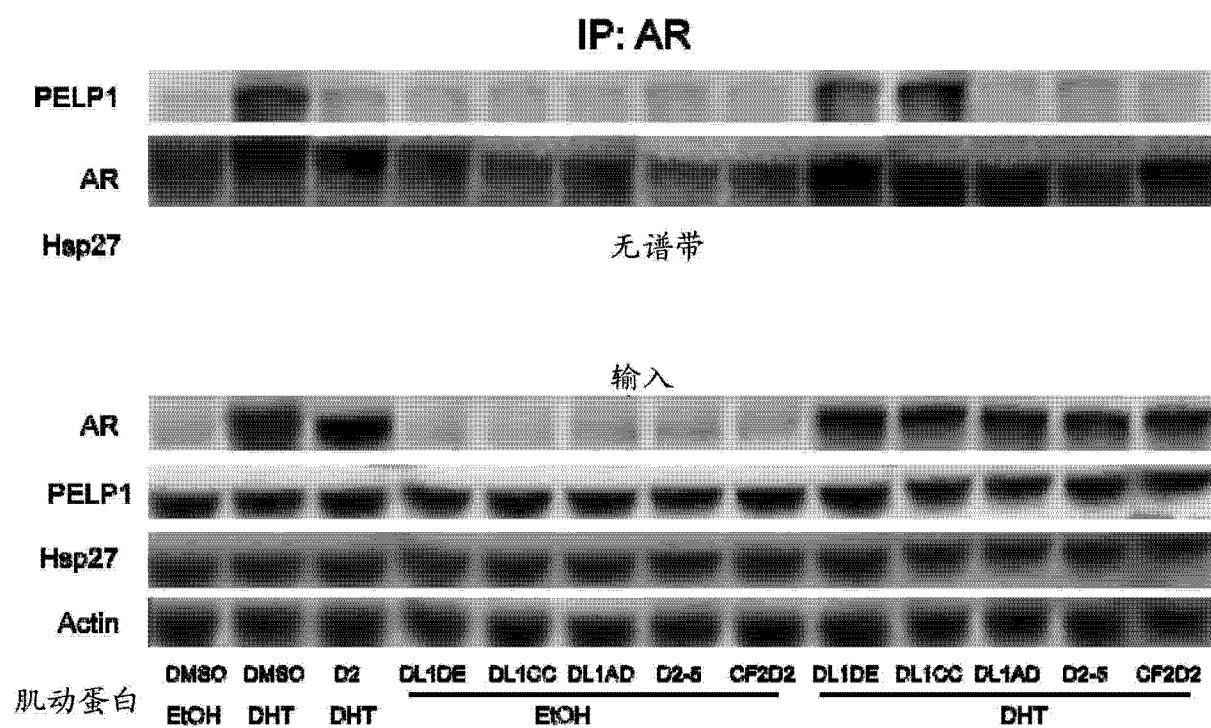


图 22