

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/277

A61K 31/085

A61P 5/28

A61P 17/10

A61P 13/08



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03803972.9

[43] 公开日 2005 年 6 月 29 日

[11] 公开号 CN 1633287A

[22] 申请日 2003.2.14 [21] 申请号 03803972.9

[30] 优先权

[32] 2002.2.15 [33] US [31] 60/357,785

[86] 国际申请 PCT/CA2003/000208 2003.2.14

[87] 国际公布 WO2003/068217 英 2003.8.21

[85] 进入国家阶段日期 2004.8.16

[71] 申请人 恩多研究公司

地址 加拿大魁北克省

[72] 发明人 F·拉布里 S·M·辛

V·卢-特

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

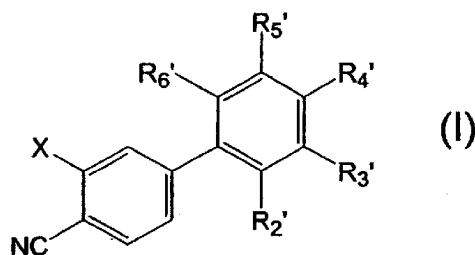
代理人 邹雪梅 谭明胜

权利要求书 8 页 说明书 40 页

[54] 发明名称 联苯衍生物及其作为抗雄激素试剂的应用

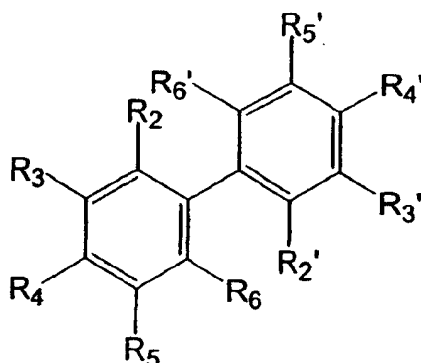
[57] 摘要

本发明公开了联苯衍生物在治疗雄激素依赖性疾病比如前列腺癌、良性前列腺肥大、性早熟、多囊卵巢综合征、痤疮、多毛症、皮脂溢、雄激素性脱发和早熟性雄性秃头等方面的应用。例如,将具有式 I 结构的一些优选化合物与药学上可接受的稀释剂或载体制成制剂用于治疗雄激素依赖性前列腺癌。



ISSN 1008-4274

1. 一种具有如下分子式的抗雄激素化合物:

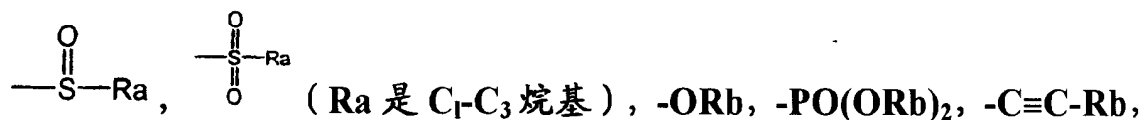


5 其中 R_2 , R_3 , R_5 和 R_6 独立地选自氢, 氟, 氯, 溴, 碘, 氰基, C_1 -

C_3 烷基, C_1 - C_3 氟代烷基, 硝基, 氯甲酰基, $-S-Ra$, $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S—}Ra$, 和



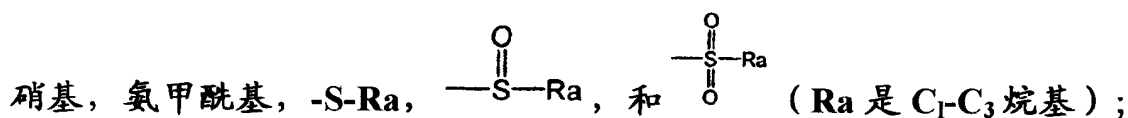
其中 R_4 和 R_4' 独立地选自氢, 氟, 氯, 溴, 碘, 氰基, $-S-Ra$,



10 (Rb 是 C_1 - C_6 烷基), C_2 - C_3 三氟羟烷基, 三氟甲基, 硝基, 胺, 乙酰胺, 磺酰胺, 和酰脲;

其中 R_4 和 R_4' 中至少一个不是氢;

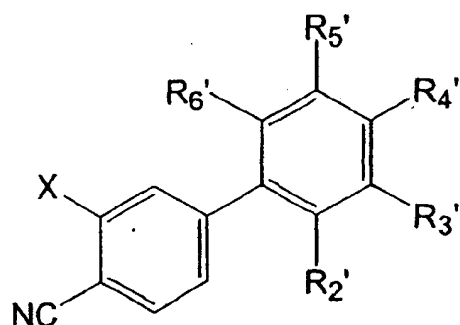
其中 R_2 和 R_6 独立地选自氢, 氟, 氯, 溴, 碘, 氰基, 三氟甲基,



15 其中 R_3 和 R_5 独立地选自氢, 氟, 氯, 溴, 碘, 氰基, C_2 - C_3 三氟羟烷基, C_1 - C_3 烷基, C_1 - C_3 氟代烷基, 硝基和氯甲酰基。

2. 权利要求 1 的抗雄激素化合物, 其中 R_4 或 R_4' 是氰基。

3. 权利要求 2 的抗雄激素化合物, 具有如下分子式:

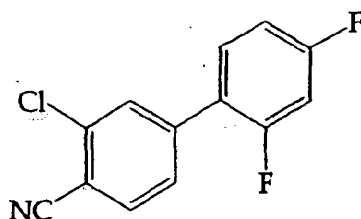


其中 X 选自氟, 氯, 溴, 碘, 三氟甲基, $-\text{S}-\text{Ra}$, $-\text{S}(=\text{O})-\text{Ra}$ 和 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{Ra}$ (Ra 是 C_1 - C_3 烷基);

5 其中 R_4 选自氢, 氟, 氯, 溴, 碘, 氰基, C_2 - C_3 三氟烷基, 三

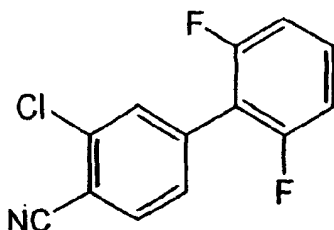
氟甲基, 硝基, 酰胺, 磺酰胺, $-\text{S}-\text{Ra}$, $-\text{S}(=\text{O})-\text{Ra}$ 和 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{Ra}$ (Ra 是 C_1 - C_3 烷基)。

4. 权利要求 1 的抗雄激素化合物, 具有如下分子式:



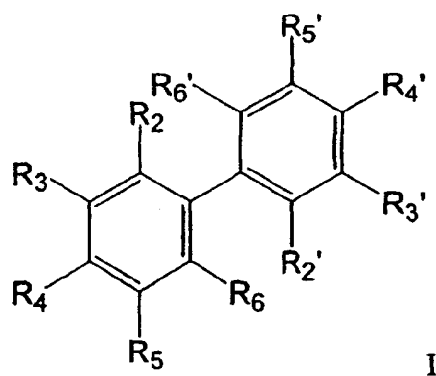
10

5. 权利要求 1 的抗雄激素化合物, 具有如下分子式:



3-氯-2',6'-二氟-联苯-4-腈。

6. 一种药物组合物，含有药学上可接受的稀释剂或载体和治疗有效量的至少一种具有如下分子式的抗雄激素化合物：

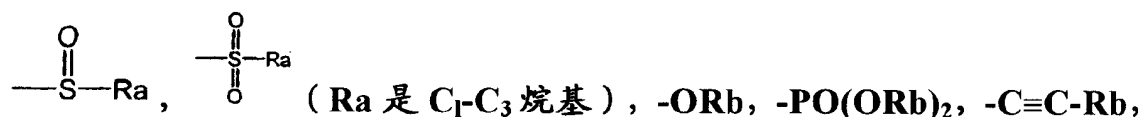


5 其中 R_2 , R_3 , R_5 和 R_6 独立地选自氢，氟，氯，溴，碘，氰基， C_1 -

C_3 烷基， C_1 - C_3 氟代烷基，硝基，氨基甲酰基， $-S-Ra$ ， $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S—Ra}$ ，和



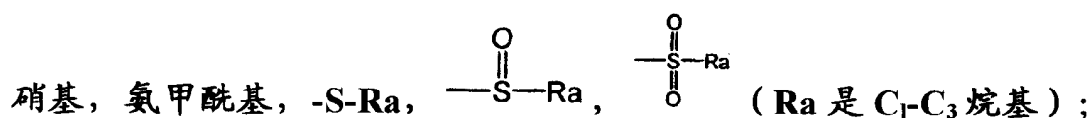
其中 R_4 和 R_4' 独立地选自氢，氟，氯，溴，碘，氰基， $-S-Ra$ ，



10 (Rb 是 C_1 - C_6 烷基)， C_2 - C_3 三氟羟烷基，三氟甲基，硝基，胺，乙酰胺，磺酰胺，和酰脲；

其中 R_4 和 R_4' 中至少一个不是氢；

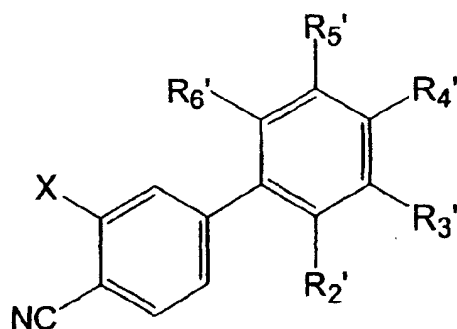
其中 R_2 和 R_6 独立地选自氢，氟，氯，溴，碘，氰基，三氟甲基，



15 其中 R_3 和 R_5 独立地选自氢，氟，氯，溴，碘，氰基， C_2 - C_3 三氟羟烷基， C_1 - C_3 烷基， C_1 - C_3 氟代烷基，硝基和氨基甲酰基；

7. 权利要求 6 的药物组合物，其中 R_4 或 R_4' 是氰基。

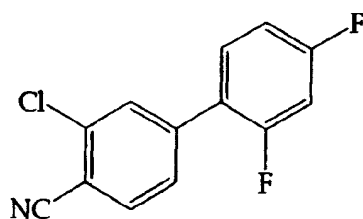
8. 权利要求 7 的药物组合物，具有如下分子式：



其中 X 选自氟, 氯, 溴, 碘, 三氟甲基, $-\text{S}-\text{Ra}$, $-\text{S}(=\text{O})-\text{Ra}$ 和 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{Ra}$ (Ra 是 C_1-C_3 烷基);

- 5 其中 R_4 选自氢, 氟, 氯, 溴, 碘, 氰基, C_2-C_3 三氟羟烷基, 三氟甲基, 硝基, 酰胺, 磺酰胺, $-\text{S}-\text{Ra}$, $-\text{S}(=\text{O})-\text{Ra}$ 和 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{Ra}$ (Ra 是 C_1-C_3 烷基)。

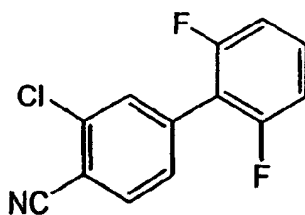
9. 权利要求 6 的药物组合物, 具有如下分子结构:



10

3-氯-2',4'-二氟-联苯-4-腈。

10. 权利要求 11 的药物组合物, 具有如下分子结构:



3-氯-2',6'-二氟-联苯-4-腈。

11. 权利要求 6 的药物组合物, 其中所述稀释剂或载体适合于局部应用。

12. 权利要求 6 的药物组合物, 其中所述稀释剂或载体适合于口服。

13. 一种治疗前列腺癌或降低出现前列腺癌的风险的方法, 包括对需此治疗或降低的患者施用治疗有效量的权利要求 1-4, 6-9 或 12 中任一项的抗雄激素化合物或药物组合物。

14. 权利要求 13 的方法, 还包括对所述患者施用治疗有效量的选自以下的至少一种抑制剂: 5 型 17 β -羟甾类脱氢酶抑制剂, 5 α -还原酶抑制剂的抑制剂和前列腺短链脱氢酶还原酶 1 的抑制剂。

15. 权利要求 14 的方法, 其中施用 5 α -还原酶抑制剂和 5 型 17 β -羟甾类脱氢酶抑制剂。

16. 权利要求 14 的方法, 其中施用 5 α -还原酶抑制剂和前列腺短链脱氢酶还原酶 1 的抑制剂。

17. 权利要求 14 的方法, 其中施用 5 型 17 β -羟甾类脱氢酶抑制剂和前列腺短链脱氢酶还原酶 1 的抑制剂。

18. 权利要求 13 的方法, 还包括对所述患者施用治疗有效量的 5 型 17 β -羟甾类脱氢酶抑制剂、5 α -还原酶抑制剂的抑制剂和前列腺短链脱氢酶还原酶 1 的抑制剂。

19. 一种治疗良性前列腺肥大或降低出现良性前列腺肥大的风险的方法, 包括给需此治疗或降低的患者服用治疗有效量的权利要求 1-4, 6-9 或 12 中任一项的抗雄激素化合物或药物组合物。

20. 权利要求 19 的方法, 还包括对所述患者施用治疗有效量的选自以下的至少一种抑制剂: 5 型 17 β -羟甾类脱氢酶抑制剂、5 α -还原酶抑制剂的抑制剂和前列腺短链脱氢酶还原酶 1 的抑制剂。

21. 权利要求 20 的方法, 其中施用 5 α -还原酶抑制剂和 5 型 17 β -羟甾类脱氢酶抑制剂。

22. 权利要求 20 的方法, 其中施用 5 α -还原酶抑制剂和前列腺短链脱氢酶还原酶 1 的抑制剂。

23. 权利要求 20 的方法, 其中施用 5 型 17 β -羟甾类脱氢酶抑制剂和前列腺短链脱氢酶还原酶 1 的抑制剂。

24. 权利要求 19 的方法,还包括对所述患者施用治疗有效量的 5 型 17 β -羟甾类脱氢酶抑制剂、5 α -还原酶抑制剂的抑制剂和前列腺短链脱氢酶还原酶 1 的抑制剂。

25. 一种治疗多囊卵巢综合征或降低出现多囊卵巢综合征的风险的方法, 包括对需此治疗或降低的患者施用治疗有效量的权利要求 1-4, 6-9 或 12 中任一项的抗雄激素化合物或药物组合物。

26. 权利要求 25 的方法, 还包括对所述患者施用治疗有效量的选自以下的至少一种抑制剂: 5 型 17 β -羟甾类脱氢酶抑制剂、5 α -还原酶抑制剂的抑制剂和前列腺短链脱氢酶还原酶 1 的抑制剂。

27. 权利要求 26 的方法, 其中施用 5 α -还原酶抑制剂和 5 型 17 β -羟甾类脱氢酶抑制剂。

28. 权利要求 26 的方法, 其中施用 5 α -还原酶抑制剂和前列腺短链脱氢酶还原酶 1 的抑制剂。

29. 权利要求 26 的方法, 其中施用 5 型 17 β -羟甾类脱氢酶抑制剂和前列腺短链脱氢酶还原酶 1 的抑制剂。

30. 权利要求 25 的方法,还包括对所述患者施用治疗有效量的 5 型 17 β -羟甾类脱氢酶抑制剂、5 α -还原酶抑制剂的抑制剂和前列腺短链脱氢酶还原酶 1 的抑制剂。

31. 一种治疗性早熟的方法, 包括对需此治疗的患者施用治疗有效量的权利要求 1-4, 6-9 或 12 中任一项的抗雄激素化合物或药物组合物。

32. 权利要求 31 的方法, 还包括对所述患者施用治疗有效量的选自以下的至少一种抑制剂: 5 型 17 β -羟甾类脱氢酶抑制剂、5 α -还原酶抑制剂的抑制剂和前列腺短链脱氢酶还原酶 1 的抑制剂。

33. 权利要求 32 的方法, 其中施用 5 α -还原酶抑制剂和 5 型 17 β -羟甾类脱氢酶抑制剂。

34. 权利要求 32 的方法, 其中施用 5 α -还原酶抑制剂和前列腺短链脱氢酶还原酶 1 的抑制剂。

35. 权利要求 32 的方法, 其中施用 5 型 17 β -羟甾类脱氢酶抑制剂和前列腺短链脱氢酶还原酶 1 的抑制剂。

36. 权利要求 31 的方法,还包括对所述患者施用治疗有效量的 5 型 17 β -羟甾类脱氢酶抑制剂、5 α -还原酶抑制剂的抑制剂和前列腺短链

脱氢酶还原酶 1 的抑制剂。

37. 一种治疗痤疮、皮脂溢、多毛症或雄激素性脱发或者降低出现
5 痤疮、皮脂溢、多毛症或雄激素性脱发的风险的方法，包括对需此治
疗或降低的患者施用治疗有效量的权利要求 1-3, 5 中任一项的抗雄激
素化合物或权利要求 10 或 11 中任一项的药物组合物。

38. 权利要求 37 的方法，还包括对所述患者施用治疗有效量的选
自以下的至少一种抑制剂：5 型 17 β -羟甾类脱氢酶抑制剂、5 α -还原
酶抑制剂的抑制剂和前列腺短链脱氢酶还原酶 1 的抑制剂。

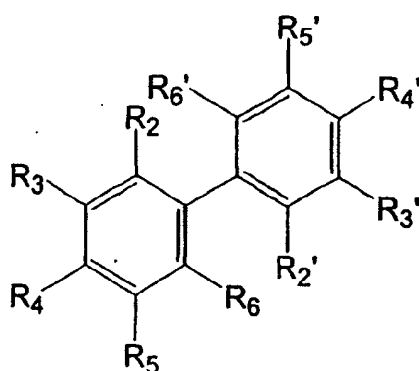
39. 权利要求 38 的方法，其中施用 5 α -还原酶抑制剂和 5 型 17 β -
10 羟甾类脱氢酶抑制剂。

40. 权利要求 38 的方法，其中施用 5 α -还原酶抑制剂和前列腺短
链脱氢酶还原酶 1 的抑制剂。

41. 权利要求 38 的方法，其中施用 5 型 17 β -羟甾类脱氢酶抑制剂
和前列腺短链脱氢酶还原酶 1 的抑制剂。

42. 权利要求 37 的方法，还包括对所述患者施用治疗有效量的 5 型
15 17 β -羟甾类脱氢酶抑制剂、5 α -还原酶抑制剂的抑制剂和前列腺短链
脱氢酶还原酶 1 的抑制剂。

43. 一种具有如下分子式的抗雄激素化合物：



20

其中 R_2 , R_3 , R_5 和 R_6 独立地选自氢，氟，氯，溴，碘，氰基， C_1 -

C_3 烷基， C_1 - C_3 多氟代烷基，硝基，氨基，酰基， $-S-Ra$ ， $-\overset{\text{O}}{\parallel}{S}-Ra$ 和



其中 R_4 和 R_4' 独立地选自氢, 氟, 氯, 溴, 碘, 氰基, $-S-Ra$,

$\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S—Ra}$ 和 $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S—Ra}$ (Ra 是 C_1 - C_3 烷基), $-\text{ORb}$, $-\text{PO}(\text{ORb})_2$, $-\text{C}\equiv\text{C-Rb}$,
(Rb 是 C_1 - C_6 烷基), C_2 - C_3 三氟羟烷基, 三氟甲基, 硝基, 胺, 乙酰胺,
磺酰胺, 和酰脲;

5 其中 R_4 和 R_4' 中至少一个不是氢;

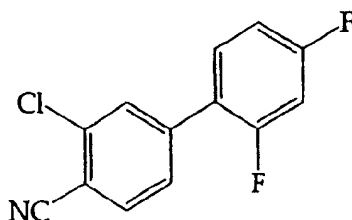
其中 R_2 和 R_6 独立地选自氢, 氟, 氯, 溴, 碘, 氰基, 三氟甲基,

硝基, 氯甲酰基, $-S-Ra$, $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S—Ra}$, 和 $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S—Ra}$ (Ra 是 C_1 - C_3 烷基);

其中 R_3 和 R_5 独立地选自氢, 氟, 氯, 溴, 碘, 氰基, C_2 - C_3 三氟羟烷基, C_1 - C_3 烷基, C_1 - C_3 多氟代烷基, 硝基和氯甲酰基。

10

44. 具有如下分子式的抗雄激素化合物:



45. 一种治疗痤疮、皮脂溢、多毛症或雄激素性脱发或者降低出现
15 痤疮、皮脂溢、多毛症或雄激素性脱发的风险的方法, 包括对需此治
疗或降低的患者施用治疗有效量的权利要求 1-3 和 5 中任一项的抗雄激
素化合物或权利要求 6, 7, 10 和 11 中任一项的药物组合物。

联苯衍生物及其作为抗雄激素试剂的应用

相关申请

- 5 本申请要求于2002年2月15日提出的美国临时申请60/357,785的优先权。

背景技术

- 10 本发明涉及新的性甾族化合物活性的抑制剂例如具有有效拮抗活性而实质上缺乏激动效果的抗雄激素化合物。更具体地讲，本发明涉及一些联苯衍生物和它们的代谢物，它们特别通过作用于雄激素受体但不使该受体活化的机理来阻断雄激素的作用。如在此讨论的，这些化合物可用于治疗由雄激素加剧的疾病(或降低出现的风险)。

现有技术的简要说明

- 15 在治疗一些雄激素依赖性疾病的过程中，重要的是在很大程度上减少或，如有可能，消除雄激素诱发的效应。为了达到这个目的，比较理想的是一方面用“抗雄激素物质”阻止接近雄激素受体，因而防止雄激素与那些受体结合以及使那些受体活化，另一方面还减少可以活化受体的雄激素的浓度。如有可能，即使在缺乏雄激素的情况下，空着的雄激素受体可以是生物学活性的。因此，和受体结合并阻断受体的抗雄激素物质，和仅仅是抑制雄激素的产生的治疗相比，可以产生
- 20 更好的治疗效果。

 在延迟或停止雄激素依赖性疾病进展的治疗方面，例如对于发病或发展是在雄激素受体或雄激素受体调节剂活化作用的帮助下进行的疾病，抗雄激素物质可能有重要的疗效。

- 25 理想的是抗雄激素物质在用于减少雄激素受体活化的治疗时，既对该雄激素受体有好的亲合力，又在实质上缺少内在的雄激素活性。前者是指抗雄激素物质与雄激素受体结合的能力，并且因此阻断雄激素接近其受体。后者是指一旦抗雄激素物质与受体结合，抗雄激素对受体的效应。一些抗雄激素物质可以拥有内在的雄激素活性(“激动”
- 30 活性)，它不利地使雄激素受体活化，而这种活化是它们试图要防止的。换句话说，具有内在雄激素活性的抗雄激素物质可成功地与雄激素受体结合起来，阻断天然雄激素接近其受体，这是令人想望地；但

是，它本身还可使受体活化，这是不希望的。

已知的非甾族抗雄激素比如氟他胺、casodex 和 anandron 不具有不希望有的雄激素活性，但是与受体的亲合力可能不如甾族抗雄激素物质（也就是具有被修饰为具备抗雄激素活性的甾族核的雄激素衍生物）。然而，甾族抗雄激素物质被认为更可能拥有不希望的激动特性。合成甾族抗雄激素物质也是昂贵的。

因此，本领域需要廉价的非甾族抗雄激素物质，它应具有对雄激素受体好的亲合力，并且实质上缺乏不希望的激动特性。

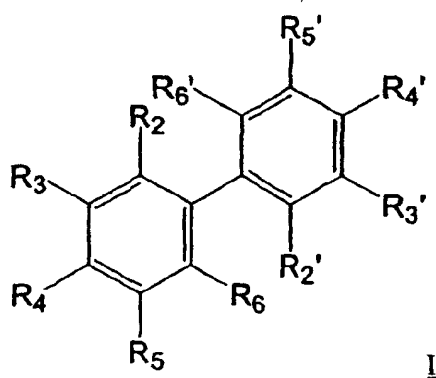
为了治疗雄激素依赖性的皮肤疾病，大部分已知的抗雄激素物质例如氟他胺，当施用在皮肤上时具有不希望有的系统活性，于是不能被广泛使用。对于与皮肤相关的雄激素依赖性皮肤疾病比如痤疮，多毛症，皮脂溢，雄激素性脱发、早熟性雄性秃头，人们相信，抗雄激素物质不能大量进入体内，并且，除所施涂皮肤所在区域之外，还对其它的组织产生抗雄激素作用。

因此，本领域还需要与雄激素受体具有好的亲合力、以及实质上缺乏不希望有的激动和系统活性的非甾族抗雄激素。

发明概述

本发明的目的之一是提供既与雄激素受体具有好的亲合力，同时实质上缺乏雄激素活性的联苯抗雄激素物质。这些抗雄激素物质可以用于治疗雄激素依赖性皮肤疾病，更详细的描写参见下文。

一方面，本发明提供一种具有如下分子式的抗雄激素化合物：



其中 R_2 , R_3 , R_5 和 R_6 独立地选自氢，氟，氯，溴，碘，氰基， C_1 -

C₃ 烷基, C₁-C₃ 氟代烷基, 硝基, 氨甲酰基, -S-Ra, $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S—Ra}$, 和 $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S—Ra}$ (Ra 是 C₁-C₃ 烷基);

其中 R₄ 和 R₄ 独立地选自氢, 氟, 氯, 溴, 碘, 氰基, -S-Ra,

$\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S—Ra}$, 和 $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S—Ra}$ (Ra 是 C₁-C₃ 烷基); -ORb, -PO(ORb)₂, -C≡C-Rb,

5 (Rb 是 C₁-C₆ 烷基), C₂-C₃ 三氟羟烷基, 三氟甲基, 硝基, 胺, 乙酰胺, 磺酰胺, 和酰脲;

其中 R₄ 和 R₄ 中至少一个不是氢;

其中 R₂ 和 R₆ 独立地选自氢, 氟, 氯, 溴, 碘, 氰基, 三氟甲基,

硝基, 氨甲酰基, -S-Ra, $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S—Ra}$, 和 $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S—Ra}$ (Ra 是 C₁-C₃ 烷基);

10 其中 R₃ 和 R₅ 独立地选自氢, 氟, 氯, 溴, 碘, 氰基, C₂-C₃ 三氟羟烷基, C₁-C₃ 烷基, C₁-C₃ 氟代烷基, 硝基和氨甲酰基。

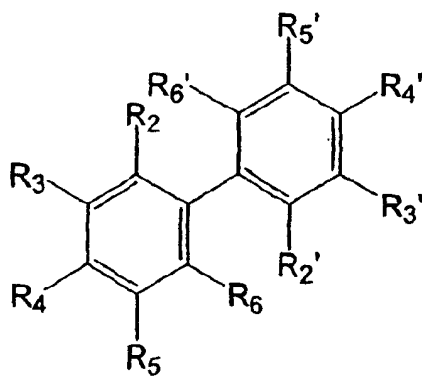
另一方面, 本发明提供局部或系统药物组合物, 其含有本发明的抗雄激素物质连同药学上可接受的稀释剂或载体。

15 另一方面, 新的抗雄激素物质或含有它们的药物组合物, 被用于治疗或预防与皮肤相关的雄激素依赖性疾病, 比如痤疮, 多毛症, 皮脂溢, 雄激素性脱发, 早熟雄性秃头等等。

另一方面, 它们用于治疗或预防对雄激素敏感的系统疾病, 比如前列腺癌或良性前列腺肥大, 性早熟, 多囊卵巢综合征。

20 另一个目的是提供针对雄激素敏感疾病的治疗和预防方案, 该方案包括使用这里公开的雄激素受体拮抗剂, 作为组合治疗的一部分, 该组合治疗还使用其它的活性化合物如 5α-还原酶抑制剂, 5 型 17β-羟甾类脱氢酶抑制剂以及 PSDR-1 抑制剂。

25 在本发明的一个具体实施方案中, 提供一种药物组合物, 其包含药学上可接受的稀释剂或载体以及治疗有效量的至少一种具有如下分子式的抗雄激素化合物:



其中 R_2 , R_3 , R_5 和 R_6 独立地选自氢, 氟, 氯, 溴, 碘, 氰基, C_1 -

C_3 烷基, C_1 - C_3 氟代烷基, 硝基, 氨甲酰基, $-S-Ra$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{S}-Ra$,

5 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{S}-Ra$ (Ra 是 C_1 - C_3 烷基);

其中 R_4 和 R_4' 独立地选自氢, 氟, 氯, 溴, 碘, 氰基, $-S-Ra$,

$-\overset{\text{O}}{\parallel}{S}-Ra$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{S}-Ra$ (Ra 是 C_1 - C_3 烷基), $-ORb$, $-PO(ORb)_2$, $-C\equiv C-Rb$,

(Rb 是 C_1 - C_6 烷基), C_2 - C_3 三氟羟烷基, 三氟甲基, 硝基, 胺, 乙酰胺, 磺酰胺, 和酰脲;

10 其中 R_4 和 R_4' 中至少一个不是氢;

其中 R_2' 和 R_6' 独立地选自氢, 氟, 氯, 溴, 碘, 氰基, 三氟甲基,

硝基, 氨甲酰基, $-S-Ra$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{S}-Ra$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{S}-Ra$ (Ra 是 C_1 - C_3 烷基);

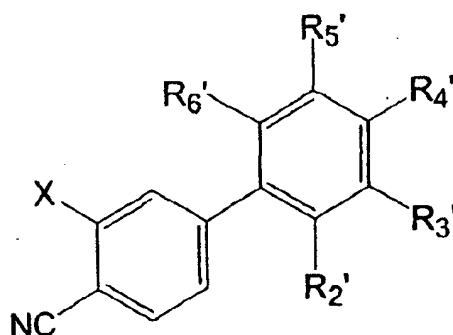
其中 R_3' 和 R_5' 独立地选自氢, 氟, 氯, 溴, 碘, 氰基, C_2 - C_3 三氟羟烷基, C_1 - C_3 烷基, C_1 - C_3 氟代烷基, 硝基和氨甲酰基;

15 优选实施方案的详细说明

抗雄激素物质和含有它们的药物组合物, 可根据本发明被用于治疗对雄激素敏感的疾病, 所述这些疾病的发展或发作是在雄激素受体或雄激素受体调节剂的活化的帮助下进行的。

这些疾病包括但不限于前列腺癌、良性前列腺肥大、痤疮、皮脂溢、多毛症、雄激素性脱发、早熟性雄性秃头、性早熟、多囊卵巢综合征等。

5 优选联苯抗雄激素物质的 R_4 或 R_4' 取代基是氰基。在一些实施方案中，抗雄激素化合物具有以下分子式：



其中，X 选自氟，氯，溴，碘，三氟甲基， $-S-Ra$ ， $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S—}Ra$ ，和



10 其中 R_2' 和 R_6' 独立地选自氢，氟，氯，溴，碘，氰基，三氟甲基，

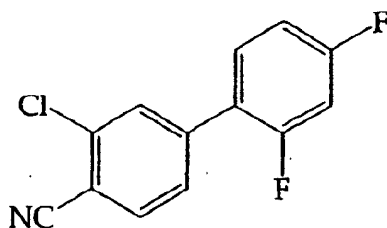
硝基，氨甲酰基， $-S-Ra$ ， $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S—}Ra$ ，和 $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S—}Ra$ (Ra 是 C_1 - C_3 烷基)；

其中 R_3' 和 R_5' 独立地选自氢，氟，氯，溴，碘，氰基， C_2 - C_3 三氟羟烷基， C_1 - C_3 烷基， C_1 - C_3 氟代烷基，硝基和氨甲酰基；

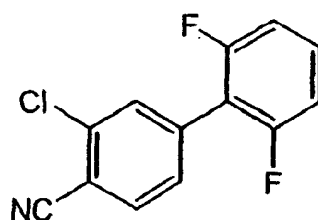
其中 R_4' 选自氢，氟，氯，溴，碘，氰基， C_2 - C_3 三氟羟烷基，三

15 氟甲基，酰胺，磺酰胺， $-S-Ra$ ， $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S—}Ra$ ，和 $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S—}Ra$ (Ra 是 C_1 - C_3 烷基) 和硝基。

特别优选下面的化合物 EM-4283(3-氯-2',4'-二氟-联苯-4-腈)用于系统使用：



特别优选下面的化合物 EM-4977(3-氯-2',6'-二氟-联苯-4-腈)用于局部施用:



5

优选本发明的抗雄激素物质以现有技术中用作抗雄激素物质的常规抗雄激素浓度和药学上可接受的稀释剂,赋形剂或载体(包括胶囊)配制成药物组合物。主治临床医生可以选择改变浓度和/或服用量,从而可以针对每个患者的具体反应调整剂量。优选,主治临床医生特别

10 是在治疗初期,监视每个患者的全面反应以及抗雄激素物质的血清水平(和优选的血清水平进行比较,如下面讨论),并且监视患者对治疗的全面反应,当指定的患者代谢或对治疗的反应表现出反常时对服用量进行必要的调整。如下面更详细讨论的,载体、赋形剂或稀释剂包括固体和液体。当组合物被制备,但不是立即使用时,通常还可引

15 入本领域认可的防腐剂(如苺醇)。本发明新的药物组合物可用于治疗雄激素依赖性疾病或者降低得该病的可能性。当系统给药时(例如用于治疗前列腺癌,良性前列腺肥大,性早熟,多囊卵巢综合征及其他基本上不影响皮肤的疾病),使用本领域已知的药学上适用于系统使用的惯用稀释剂或载体,例如盐水,水,乙醇水溶液,油等等。载体往

20 往是各成分的混合物。

当制剂用于系统使用时,可针对常规方式例如口服或注射给药来制备抗雄激素物质。抗雄激素可以例如口服的形式给药。本发明的化合物可以和常规药物赋形剂(例如喷雾干燥的乳糖和硬脂酸镁)一起配制成用于口服的片剂或胶囊。当然,在以口服的形式给药时,可以加

入改进味道的物质。当希望使用口服食入的胶囊，可将本发明的活性成分填充到本领域已知的任何药用胶囊中，其中可以含有或者没有另外的稀释剂及其他添加剂，如本文中讨论。

通过与固体、粉状载体物质，例如柠檬酸钠、碳酸钙或磷酸二钙，以及粘合剂例如聚乙烯基吡咯烷酮，明胶或纤维素衍生物混合，还可能通过加入润滑剂比如硬脂酸镁，十二烷基硫酸钠，“Carbowax”或聚乙二醇，将活性物质导入片剂或糖衣药丸核心。

至于更多的形式，可以使用插入式胶囊（plug capsules），例如硬明胶的插入式胶囊，以及包括柔软剂或可塑剂例如甘油的密闭式软明胶胶囊。插入式胶囊含有的活性物质优选为粒状的形式，例如与填充剂，比如乳糖，蔗糖，甘露糖醇，淀粉比如马铃薯淀粉或支链淀粉，纤维素衍生物或高度分散的硅酸形成混合物。在软明胶胶囊中，活性物质优选被溶解或悬浮在合适的液体比如植物油或液态聚乙二醇中。

可以使用如美国专利 U.S. 3,742,951, 3,797,494 或 4,568,343 中描述的干燥输送体系。

做为选择，可以将活性成分放入具有本领域公知结构的透皮贴片中，所述结构例如为 EP 0279982 专利提出的结构。

当希望起系统作用时，也可使用如美国专利 US 5,064, 654, 5, 071,644 或 5,071, 657 中所描写的溶剂或装置，以便促进透皮渗透。当用来治疗系统疾病时，在皮肤上用药的位点应作改变，以避免联苯类的局部浓度过量。

在一些实施方案中，本发明的抗雄激素物质被用来治疗皮肤的雄激素相关疾病，比如痤疮，皮脂溢，多毛症，雄激素性脱发，早熟雄性秃头。当被用于这些目的的任何一项时，优选抗雄激素物质与常规的局部用载体或稀释剂一起被局部给药。当被局部使用时，优选稀释剂或载体不促进活性成分透皮渗透到血液或其它组织中，在该处可能导致不希望的系统效应。

当化合物在皮肤用或局部用载体或稀释剂中给药时，该载体或稀释剂可以从任何美容以及医学领域中已知的载体或稀释剂中选择，例如任何凝胶、乳膏剂、洗液、油膏、液体或非液体载体、乳化剂、溶剂、液体稀释剂或其它类似的不对皮肤或其它活的动物组织施加有害作用的赋形剂。载体或稀释剂通常是几个成分的混合物，这些成分包

包括但不限于液体醇、液体二醇、液体聚亚烷基二醇、水、液体酰胺、液体酯、液体羊毛脂、羊毛脂衍生物以及类似的物质。醇包括一元醇以及多元醇，包括乙醇、甘油、山梨糖醇、异丙醇、二甘醇、丙二醇、乙二醇、己二醇、甘露糖醇以及甲氧基乙醇。典型的载体还可包括醚，
5 例如二乙基醚以及二丙基醚、甲氧基聚氧乙烯、carbowaxes、聚乙烯丙三醇(polyethyleneglycerols)、聚氧乙烯以及山梨糖醇类。通常，局部用载体既包括水又包括醇，为的是达到最大的亲水性以及亲脂性溶解度，例如包括乙醇或异丙醇与水的混合物。

局部用载体还可包括各种通常用于油膏和洗液以及美容和医学领域
10 域中熟知的其它成分。可以存在例如香料 (fragrances)，抗氧化剂、香水 (perfumes)、胶凝剂、增稠剂比如羧甲基纤维素、表面活性剂、稳定剂、软化剂、着色剂及其他类似的试剂。

油膏、乳膏剂、凝胶或洗液中活性成分的浓度一般从约 0.1 到 20 %，优选在 1 到 10 % 之间，最优选 5 % (相对于洗液、乳膏剂、凝胶
15 或油膏总重量，按重量计)。在优选范围内，当以较少的量或较低的频率施用洗液、油膏、凝胶或乳膏剂时，使用较高浓度以便能够达到合适的剂量。

几个非限制性实例分别描述了典型的洗液以及凝胶的制备。除了下文的这些赋形剂之外，本领域的技术人员可以选择其它的赋形剂来适应
20 特定的皮肤病学的需要。

当抗雄激素物质被系统用药时，它们优选以口服或肠胃外给药。自然地，当预期的作用位点是皮肤时，优选局部给药。

活性抗雄激素物质的浓度可以根据药物组合物给药方法以已知的方式变化。适合于口服的组合物优选包括至少一种抗雄激素物质，其中
25 所述药物组合物中所有这样的抗雄激素物质的总浓度为组合物的大约 1 % 到 95 % (按重量计)，优选从约 5 % 到约 20 %。当使用抗雄激素物质的组合时，所有抗雄激素物质总和的总剂量应等于上面列举的剂量范围。抗雄激素物质的血液浓度优选在考虑了个体在吸收和代谢方面的差异后采用足量的剂量。

30 当制备用于肠胃外注射时，抗雄激素物质优选以约 0.1 毫克/毫升和约 100 毫克/毫升之间的浓度加入 (优选约 2.0 毫克/毫升至约 10 毫克/毫升)。

当希望有系统活性时,只有以血清中浓度足以达到所希望水平的方式和剂量施用抗雄激素才是必要的。血清中抗雄激素物质浓度通常应保持在 10 和 2000 微克/升之间,优选在 100 和 1000 微克/升之间,最优选在 200 和 500 微克/升之间。还可按照患者对治疗的反应估计出足够的血清水平。

对于一般患者,当口服用药时,为达到所希望血清浓度的适当抗雄激素物质剂量在 10 和 2000 毫克活性成分/天/50 千克体重之间。当通过注射用药时,推荐约 1 至 2000 毫克/天/50 千克体重,优选从 10 到 100。

对于局部使用,洗液、油膏、凝胶或乳膏剂应充分地摩擦进皮肤,以没有明显目测到过量为宜,并且优选该皮肤的该区域至少 30 分钟内不被洗涤。施用量应提供至少 0.02 毫克抗雄激素物质/平方厘米(优选从 0.1 到 1 毫克/cm²)/施用。在把局部用组合物施用至起效区域时,理想的是以近似规则的间隔,每日施用 1 到 6 次,例如每日施用 3 次。

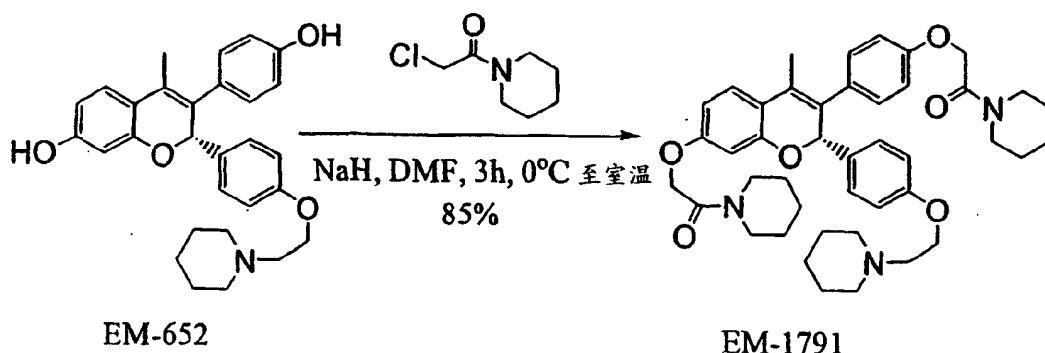
前列腺短链脱氢酶还原酶 1 (PSDR1) 蛋白质首次被确定为短链甾族化合物脱氢酶/还原酶,在正常的和肿瘤的前列腺上皮细胞中很好的表达而没有酶活性特征 (Lin-B, Cancer Research 61: 1611-8,2001)。最近,施用在 SF9 昆虫细胞中过度表达的这种蛋白质,发现该酶具有视黄醛还原酶的活性,能催化视黄醛至视黄醇的转化(Kedishvili-NY 等, JBC 277, 28909-15, 2002)。该作者断定该酶对类维生素 A 有选择性,并且对甾族化合物的 3,17 或 20 位羟基或酮基官能团不具有任何显著的氧化或还原活性。

相反,通过使用培养基中被人 PSDR1 cDNA 稳定地转染的人胚肾细胞,我们发现该酶具有突出的 17 β -羟甾类脱氢酶活性,对 5 α -还原甾族化合物具有选择性,催化 5 α -雄甾烷-3,17-二酮(5 α -二酮)向 5 α -雄甾烷-17-酚-3-酮(二氢睾酮, DHT)的转化以及 5 α -雄甾烷-3 α -酚-17-酮(ADT)向 5 α -雄甾烷-3 α ,17 β -二酚(3 α -二酚)的转化。

通过使用实时 PCR 来定量测量该酶在各种人和小鼠组织中的 mRNA 表达水平,我们发现这个酶在很多组织中有表达。它在人的前列腺中强烈表达,在人的肝、肾和胎盘中表达水平较低。在小鼠中,在睾丸以及在包皮和阴蒂腺体中表达水平较高。它还在小鼠的精囊腺、附睾、脑下垂体、肾上腺、肝、肾、胸腺、脂肪组织、皮肤、肺、食道、结肠、乳腺、子宫、阴道和卵巢中表达。

这些结果强有力地暗示这个酶在多数有效天然雄激素 DHT 的形成中起重要作用。

在本发明的一些实施方案中,本发明的抗雄激素物质作为组合治疗的一部分,与另外的活性成分结合使用。例如:新的抗雄激素物质可以
5 和单独的 5α -还原酶抑制剂、5型 17β -羟甾类脱氢酶抑制剂或前列腺短链脱氢酶还原酶 1 抑制剂一起使用,这些抑制剂可以与抗雄激素物质导入同一药物组合物中,也可以分别用药。组合治疗因此可包括用抑制二氢睾酮或其前体产生的一种或多种化合物进行治疗。在本发明的一些优选实施方案中,局部用药物组合物进一步包括甾族化合物 5α -还原酶活性的抑制剂。可以从 Merck Sharp and Dohme 商购得到一种这样的抑制剂("Propecia 或 Proscar")。在国际公布 WO97/11162 中公开了 5 型 17β -羟甾类脱氢酶抑制剂(更具体地讲是化合物 EM-1404)。US 专利 US 6,060,503 中公开了从苯并吡喃化合物很容易地合成 EM-1791——一种前列腺短链脱氢酶还原酶 1(PSDR1)的抑制剂,描述
10 的流程如下:



优选的抗雄激素物质

根据在这里所述的本发明,当 5α 还原酶抑制剂被用于组合治疗
20 时,口服剂量优选在 0.1 毫克至 100 毫克/天/50 千克体重之间,更优选在 0.5 毫克/天和 10 毫克/天之间,例如 1 毫克/天的非那雄胺。

根据在这里所述的本发明,当 5 型 17β -羟甾类脱氢酶抑制剂被用于组合治疗时,口服剂量优选在 5 毫克至 500 毫克/天/50 千克体重,更优选在 10 毫克/天至 400 毫克/天,例如 300 毫克/天的 EM-1404。

25 根据在这里所述的本发明,当 PSDR-1 型抑制剂被用于组合治疗时,口服剂量优选在 10 毫克至 2000 毫克/天/50 千克体重之间,更优

选在 100 /天至 1000 毫克/天之间, 例如 500 毫克/天的 EM-1791。

一个需治疗指定疾病或降低疾病发病风险的患者,是被诊断为患有这样的疾病或者是易感染这样疾病的患者。本发明尤其可用于由于遗传、环境因素或其它公认的危险因素而比普通人群存在更高的得本发明相关疾病的风险的个体。

除非另有说明,本发明的活性物质用于治疗 and 预防目的的优选剂量是相等的。如果不考虑所治疗疾病(或者所预防疾病), 在这里讨论的每个活性组分的剂量是相同的。

在这里将两种或更多种不同活性剂作为组合治疗的部分进行讨论(例如一种酶抑制剂和一种抗雄激素物质)时,施用多种不同的化合物比施用具有多种活性的单一化合物要好。

除非另外指明,术语“化合物”和任何关联的分子结构可以包括其任何可能的立体异构体,以外消旋混合物或旋光活性形式存在。

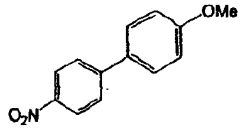
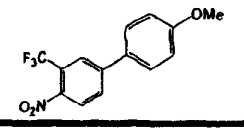
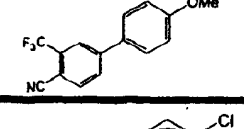
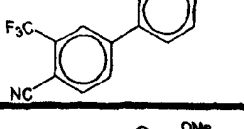
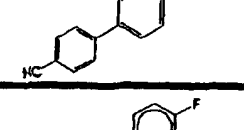
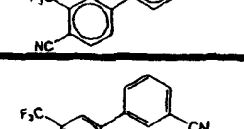
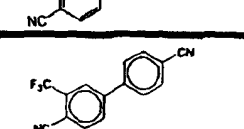
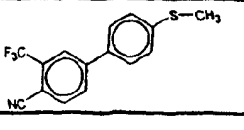
除非另有说明或从上下文可以清晰可见,剂量在这里是指不受药物赋形剂、稀释剂、载体或其它成分影响的活性化合物重量,尽管如这里实施例所示的,包括这些附加成份是令人期望的。通常用于制药工业的任何剂型(胶囊剂、片剂、注射剂等等)适于本文使用,并且术语“赋形剂”、“稀释剂”或“载体”包括制药工业中通常与活性成分一起包含在该剂型中的非活性成分。

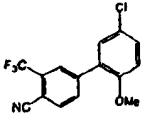
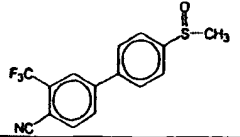
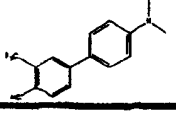
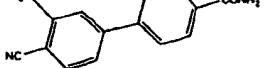
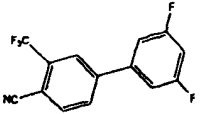
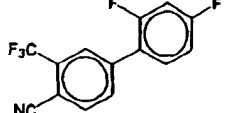
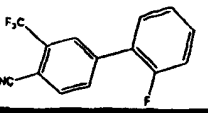
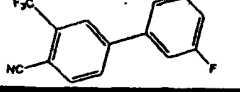
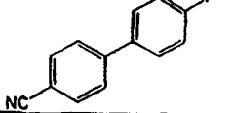
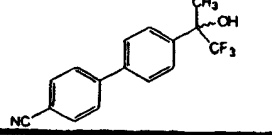
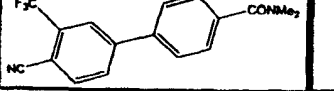
此处讨论的用于任何组合治疗的所有活性成分可以被制成同时包括一个或多个其它的活性成分的药物组合物。做为选择,它们可以每个被分开用药但在时间上充分同时,以便患者最终具有升高的血液浓度或者同时取得每个活性成分(或策略)的好处。在本发明的一些优选实施方案中,例如将一种或多种活性成分配制成单一的组合物。在本发明的其它实施方案中,提供包括至少两个分离的容器的试剂盒,其中至少一种其它的容器包含活性成分。本发明的组合治疗使用两个或更多不同的容器。此处讨论的组合治疗还包括组合中的一种活性成分在制备治疗(或预防)关注疾病的药物中的应用,其中所述治疗或预防进一步包括组合中的另一个活性成分或策略。

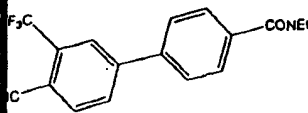
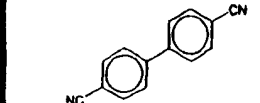
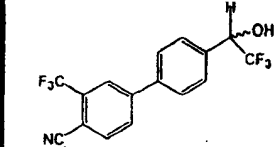
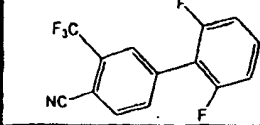
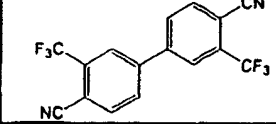
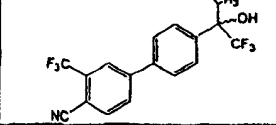
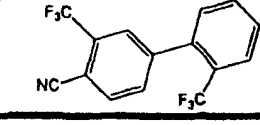
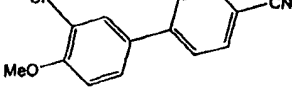
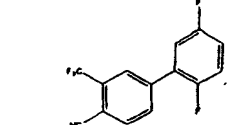
下表中列出的是我们发现可用作抗雄激素物质的一系列化合物。该表还包括在活体外测定的小鼠乳腺癌 Shionogi 细胞的雄激素/抗雄激素活性以及在活体内测定的未成年雄性大鼠的系统抗雄激素活性。据信在

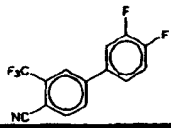
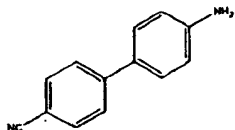
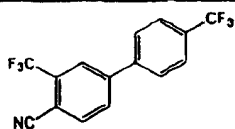
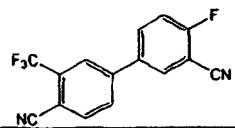
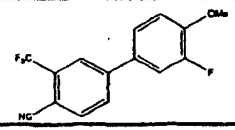
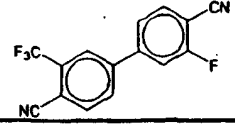
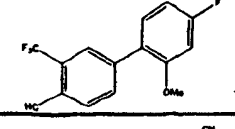
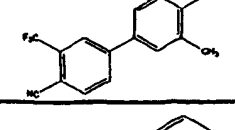
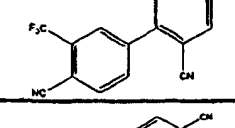
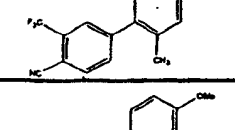
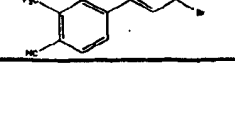
预测系统功效时，用大鼠做试验较好，同时在预测针对皮肤疾病的功效时，使用 Shionogi 试验较好。

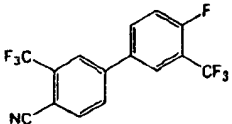
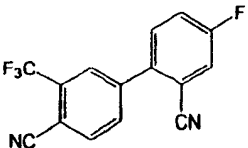
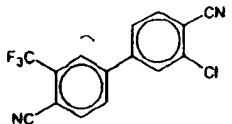
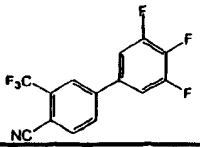
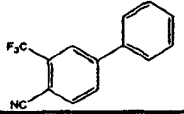
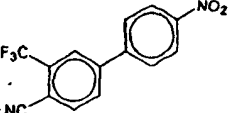
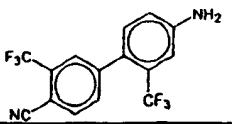
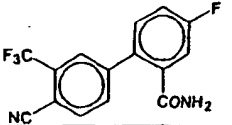
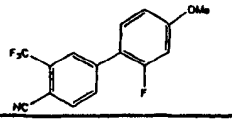
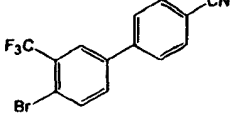
表 1

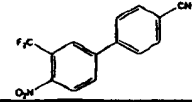
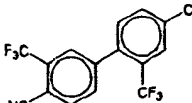
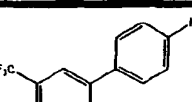
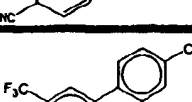
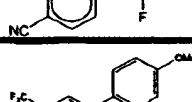
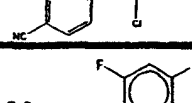
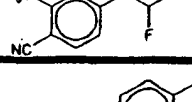
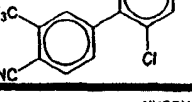
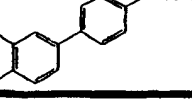
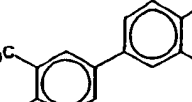
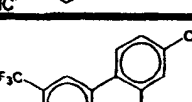
名称	结构	活体外		活体内	
		Shionogi		大鼠	
		A=Ki OH-Flu/ Ki 化合物	抗雄激素活性 IC ₅₀ (nM)	前列腺 % 功效 对 flu os DHT	SV % 功效 对 flu os DHT
1	2	3	4	5	6
EM-3234		<0.2	>500	ND	ND
EM-3393		0.4	129	0	0
EM-3394		1.1	49.5	0	0
EM-3703		0.3	97	15	18
EM-3704		<0.2	>500	0	13
EM-3705		0.7	129	71 84	101 99
EM-3729		<0.2	>500	4	0
EM-3730		0.2 0.6	190 152	154 113	99 102
EM-3732		<0.2	>500	54	55

		A=Ki OH- Flu/ Ki 化合物	抗雄激素 活性 IC ₅₀ (nM)	前列腺 % 功效 对 flu 每 os DHT	SV % 功效 对 flu 每 os DHT
<u>EM-3747</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>13</u>	<u>0</u>
<u>EM-3812</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>50</u>	<u>54</u>
<u>EM-3814</u>		<u>0.9</u>	<u>150</u>	<u>41</u>	<u>0</u>
<u>EM-3971</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>11</u>	<u>0</u>
<u>EM-3974</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>13</u>	<u>0</u>
<u>EM-3975</u>		<u>0.77</u>	<u>131</u>	<u>102</u>	<u>98</u>
<u>EM-3976</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>30</u>	<u>35</u>
<u>EM-3977</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>27</u>	<u>0</u>
<u>EM-3978</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>41</u>	<u>24</u>
<u>EM-3979</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>52</u>	<u>40</u>
<u>EM-3986</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>29</u>	<u>9</u>

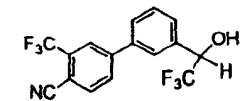
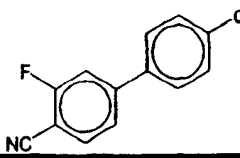
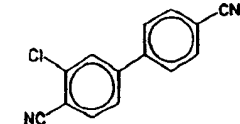
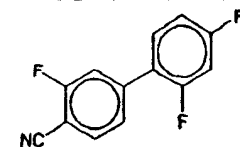
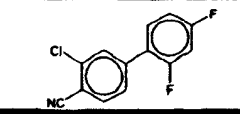
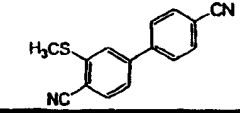
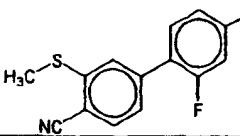
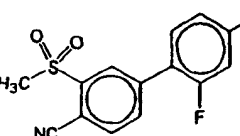
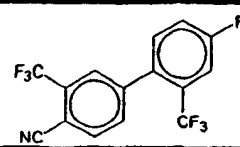
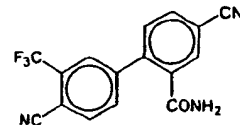
		A=Ki OH- Flu/ Ki 化合物	抗雄激素 活性 IC ₅₀ (nM)	前列腺 % 功效 对 flu 每 os DHT	SV % 功效 对 flu 每 os DHT
<u>EM-3987</u>		<0.2	>500	0	0
<u>EM-3993</u>		<0.2	>500	57	61
<u>EM-3998</u>		<0.2	>500	47	71
<u>EM-4004</u>		<0.2	>500	14	32
<u>EM-4012</u>		<0.2	>500	28	58
<u>EM-4026</u>		<0.2	>500	37	52
<u>EM-4034</u>		<0.2	>500	0	0
<u>EM-4036</u>		<0.2	>500	0	0
<u>EM-4046</u>		<0.2	>500	0	13

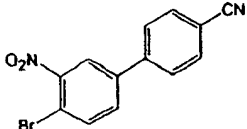
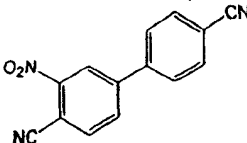
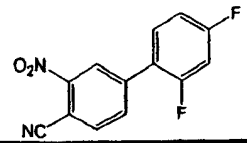
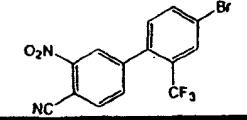
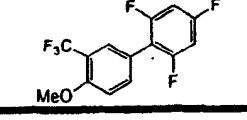
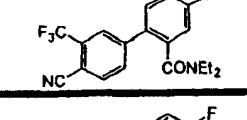
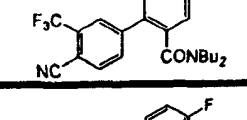
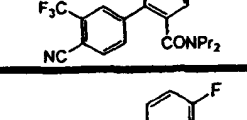
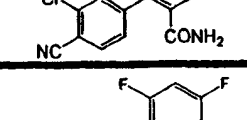
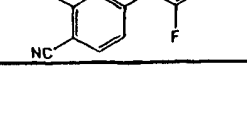
		A=Ki OH- Flu/ Ki 化合物	抗雄激素 活性 IC ₅₀ (nM)	前列腺 % 功效 对 flu 每 os DHT	SV % 功效 对 flu 每 os DHT
<u>EM-4047</u>		<u><1</u>	<u>>100</u>	<u>68</u>	<u>59</u>
<u>EM-4049</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>0</u>	<u>21</u>
<u>EM-4051</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>19</u>	<u>59</u>
<u>EM-4056</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>21</u>	<u>18</u>
<u>EM-4057</u>		<u>1.2</u>	<u>84</u>	<u>0</u>	<u>15</u>
<u>EM-4065</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>60</u>	<u>85</u>
<u>EM-4068</u>		<u>0.9</u>	<u>96</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>EM-4069</u>		<u>0.7</u>	<u>110</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>EM-4071</u>		<u>2.5</u>	<u>33</u>	<u>24</u>	<u>41</u>
<u>EM-4079</u>		<u>0.8</u>	<u>78</u>	<u>43</u>	<u>25</u>
<u>EM-4080</u>		<u>0.6</u>	<u>102</u>	<u>4</u>	<u>0</u>

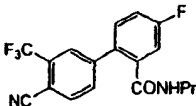
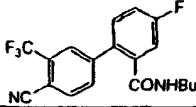
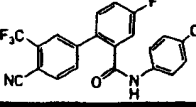
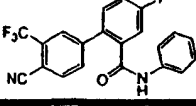
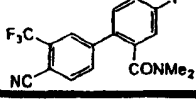
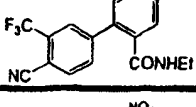
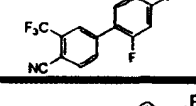
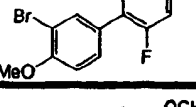
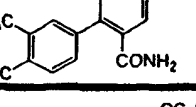
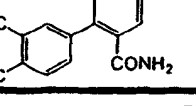
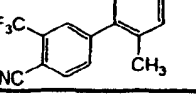
		A=Ki OH- Flu/ Ki 化合物	抗雄激素 活性 IC ₅₀ (nM)	前列腺 % 功效 对 flu 每 os DHT	SV % 功效 对 flu 每 os DHT
EM-4093		<0.2	>500	18	45
EM-4096		<0.2	>500	33	0
EM-4108		0.6	112	73	95
EM-4116		<0.2	>500	38	49
EM-4118		<0.2	>500	0	10
EM-4149		<0.2	>500	65	104
EM-4154		0.7	145	60	86
EM-4171		0.2	943	188	112
EM-4174		2.1	77	38	53
EM-4177		<0.2	>500	10	34

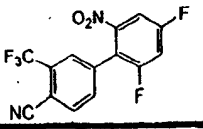
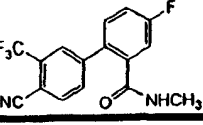
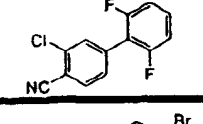
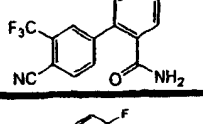
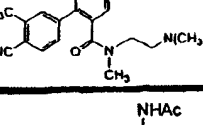
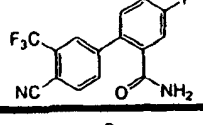
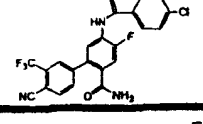
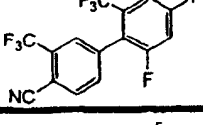
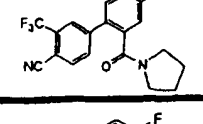
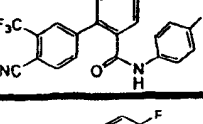
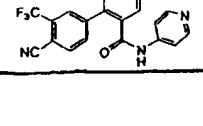
		A=Ki OH- Flu/ Ki 化合物	抗雄激素 活性 IC ₅₀ (nM)	前列腺 % 功效 对 flu 每 os DHT	SV % 功效 对 flu 每 os DHT
EM-4180		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>10</u>	<u>27</u>
EM-4185		<u>0.7</u>	<u>193</u>	<u>127</u>	<u>102</u>
EM-4186		<u>1.2</u>	<u>118</u>	<u>13</u>	<u>19</u>
EM-4189		<u>1.1</u>	<u>132</u>	<u>154</u>	<u>106</u>
EM-4190		<u>0.9</u>	<u>162</u>	<u>35</u>	<u>27</u>
EM-4203		<u>0.6</u>	<u>280</u>	<u>102</u>	<u>91</u>
EM-4205		<u>3.0</u>	<u>52</u>	<u>152</u>	<u>106</u>
EM-4206		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>48</u>	<u>29</u>
EM-4216		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>0</u>	<u>68</u>
EM-4227		<u>1.2</u>	<u>121</u>	<u>56</u>	<u>91</u>
EM-4230		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>26</u>	<u>49</u>

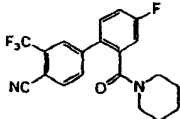
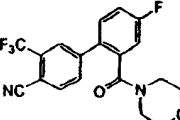
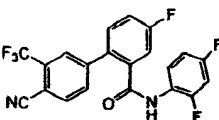
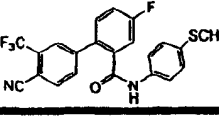
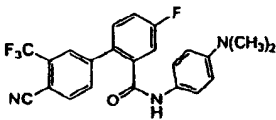
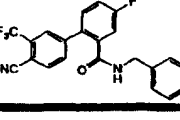
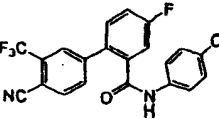
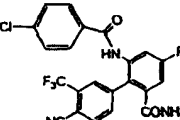
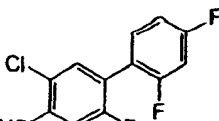
		A=Ki OH- Flu/ Ki 化合物	抗雄激素 活性 IC ₅₀ (nM)	前列腺 % 功效 对 flu 每 os DHT	SV % 功效 对 flu 每 os DHT
EM-4234		<u>3.2</u>	<u>43.2</u>	<u>122</u>	<u>101</u>
EM-4243		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>51</u>	<u>42</u>
EM-4244		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>53</u>	<u>19</u>
EM-4246		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>42</u>	<u>0</u>
EM-4248		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>31</u>	<u>23</u>
EM-4249		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>18</u>	<u>28</u>
EM-4253		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>53</u>	<u>62</u>
EM-4255		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>76</u>	<u>77</u>
EM-4263		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>20</u>	<u>6</u>
EM-4264		<u>1.6</u>	<u>54</u>	<u>98</u>	<u>90</u>

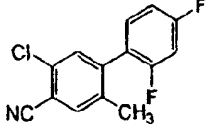
		A=Ki OH- Flu/ Ki 化合物	抗雄激素 活性 IC ₅₀ (nM)	前列腺 % 功效 对 flu 每 os DHT	SV % 功效 对 flu 每 os DHT
EM-4265		<u>0.7</u>	<u>116</u>	<u>0</u>	<u>24</u>
EM-4280		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>76</u>	<u>81</u>
EM-4281		<u>0.6</u>	<u>145</u>	<u>137</u>	<u>100</u>
EM-4282		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>89</u>	<u>87</u>
EM-4283		<u>2.3</u>	<u>37</u>	<u>120</u>	<u>99</u>
EM-4285		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>7</u>	<u>0</u>
EM-4288		<u>4.4</u>	<u>28</u>	<u>73</u>	<u>64</u>
EM-4292		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>56</u>	<u>60</u>
EM-4296		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>60</u>	<u>87</u>
EM-4320		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>87</u>	<u>101</u>

		A=Ki OH- Flu/ Ki 化合物	抗雄激素 活性 IC ₅₀ (nM)	前列腺 % 功效 对 flu 对 os DHT	SV % 功效 对 flu 对 os DHT
<u>EM-4338</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>28</u>	<u>43</u>
<u>EM-4344</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>2</u>	<u>19</u>
<u>EM-4633</u>		<u>0.8</u>	<u>96</u>	<u>0</u>	<u>16</u>
<u>EM-4792</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>49</u>	<u>76</u>
<u>EM-4833</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>4</u>	<u>20</u>
<u>EM4841</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>140</u>	<u>99</u>
<u>EM4844</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>111</u>	<u>96</u>
<u>EM-4845</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>163</u>	<u>110</u>
<u>EM-4849</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>121</u>	<u>102</u>
<u>EM-4851</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>75</u>	<u>86</u>

		A=Ki OH- Flu/ Ki 化合物	抗雄激素 活性 IC ₅₀ (nM)	前列腺 % 功效 对 flu 每 os DHT	SV % 功效 对 flu 每 os DHT
<u>EM-4855</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>194</u>	<u>103</u>
<u>EM-4856</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>123</u>	<u>96</u>
<u>EM-4863</u>		<u>0.3</u>	<u>161</u>	<u>0</u>	<u>19</u>
<u>EM-4864</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>ND</u>	<u>ND</u>
<u>EM-4865</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>189</u>	<u>100</u>
<u>EM-4866</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>191</u>	<u>106</u>
<u>EM-4867</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>EM-4871</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>29</u>	<u>29</u>
<u>EM-4905</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>ND</u>	<u>ND</u>
<u>EM-4925</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>EM-4947</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>0</u>	<u>3</u>

		A=Ki OH- Flu/Ki 化合物	抗雄激素 活性 IC ₅₀ (nM)	前列腺 % 功效 对 flu 每 os DHT	SV % 功效 对 flu 每 os DHT
<u>EM-4948</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>76</u>	<u>71</u>
<u>EM-4961</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>151</u>	<u>114</u>
<u>EM-4977</u>		<u>12</u>	<u>12.8</u>	<u>0</u>	<u>11</u>
<u>EM-4979</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>151</u>	<u>104</u>
<u>EM-4980</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>60</u>	<u>55</u>
<u>EM-5002</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>EM-5003</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>16</u>	<u>0</u>
<u>EM-5004</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>62</u>	<u>0</u>
<u>EM-5014</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>ND</u>	<u>ND</u>
<u>EM-5018</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>ND</u>	<u>ND</u>
<u>EM-5019</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>ND</u>	<u>ND</u>

		A=Ki OH- Flu/ Ki 化合物	抗雄激素 活性 IC ₅₀ (nM)	前列腺 % 功效 对 flu 每 os DHT	SV % 功效 对 flu 每 os DHT
EM-5020		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>ND</u>	<u>ND</u>
EM-5021		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>31</u>	<u>76</u>
EM-5038		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>33</u>	<u>22</u>
EM-5082		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>0</u>	<u>12</u>
EM-5083		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>0</u>	<u>27</u>
EM-5085		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>138</u>	<u>107</u>
EM-5086		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>44</u>	<u>44</u>
EM-5093		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>0</u>	<u>15</u>
EM-5094		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>23</u>	<u>34</u>
EM-5111		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>60</u>	<u>36</u>

		A=Ki OH- Flu/ Ki 化合物	抗雄激素 活性 IC ₅₀ (nM)	前列腺 % 功效 对 flu 每 os DHT	SV % 功效 对 flu 每 os DHT
<u>EM-5112</u>		<u>1.1</u>	<u>97</u>	<u>92</u>	<u>72</u>

图例说明

第3栏代表针对羟基氟他胺受 DHT 刺激的 Shionogi 小鼠乳腺癌细胞数被抑制的抑制常数(Ki 值)对待测化合物相应值的比值。优选较高的值。

第4栏代表受 DHT 刺激的 Shionogi 小鼠乳腺癌细胞数 50% 被抑制 (IC₅₀) 时的剂量(用 nM 表示)。优选较低的值。

第5栏代表相对于氟他胺抑制功效百分比,大鼠前列腺中抗雄激素功效%, 通过下式计算得到:

$$\% \text{相对 Flu 的功效} = 100 \times \text{抑制(化合物)} / \% \text{抑制(Flu)}$$

其中通过下面的公式计算抑制百分比(%抑制):

$$\% \text{抑制} = 100 - [W(\text{化合物}) - W(\text{对照物}) / W(\text{DHT}) - W(\text{对照物})] \times 100.$$

W 是前列腺的重量。

优选较高的值。

第6栏代表相对于氟他胺抑制百分比,小鼠精囊腺中抗雄激素功效%, 通过下式计算得到:

$$\% \text{相对 Flu 的功效} = 100 \times \% \text{抑制(化合物)} / \% \text{抑制(Flu)}.$$

其中通过下面的公式计算抑制百分比(%抑制):

$$\% \text{抑制} = 100 - [W(\text{化合物}) - W(\text{对照物}) / W(\text{DHT}) - W(\text{对照物})] \times 100.$$

W 是精囊腺的重量。

优选较高的值。

ND: 未测出

表 2

名称	仓鼠中抗雄激素活性	
	耳区	
	剂量 (μg)	相对对照的 抑制 (%)
1	3	4
EM-4004	10	60
EM-4046	30	5
EM-4057	10	64
EM-4068	30	15
EM-4080	30	5
EM-4174	10	86
EM-4186	30	0
EM-4265	30	0
EM-4863	30	21
EM-4977	10	73
	1	25.9
	3	48.0
	10	62.9

图例说明:

- 5 第 2 栏代表 14 天施用到左耳廓腹侧面的两个软骨脊之间区域的溶于丙酮:乙醇:丙二醇(1: 1: 2; v: v: v)10 微升溶液中的待测化合物的每日剂量。

第 3 栏代表待治动物左耳皮脂腺区域相对对照动物左耳皮脂腺区域的抑制百分比。

10

优选抑制剂的功效

A 联苯类的雄激素/抗雄激素活性的活体外试验

使用 Shionogi 小鼠乳腺癌细胞测量优选化合物的雄激素/抗雄激素活性。

1. 材料

15

从 Flow Laboratories 购买到极限必需培养基 (MEM), 非必需氨基酸和胎牛血清。为了除去内源甾族化合物, 血清在 4℃ 用 1% 活性炭 (Norit A, Fisher) 以及 0.1% 葡聚糖 T-70 (Pharmacia) 温育过夜。

在 25℃再追加 2 小时的吸附,以便进一步除去蛋白质结合的甾族化合物。血清还在 56℃通过 20 分钟的温育被灭活。

从 Steraloids 中获得 5 α -二氢睾酮(DHT)。由 T.L. Nagabuschan 和 R. Neri 博士 (Schering Corporation, Kenilworth, U.S.A.)友善提供
5 抗雄激素羟基氟他胺 (OH-FLU)。

2. 细胞分散, 培养以及克隆

带有对雄激素敏感的乳腺肿瘤的 Shionogi 雄性小鼠是从日本大阪的 Keishi Matsumoto 博士以及加拿大渥太华的 Yvonne Lefebvre 博士那里获得的。为了原始培养,肿瘤被切除并且在冰冷的无菌 25 mM Hepes
10 缓冲液 (137 mM NaCl; 5 mM KCl; 0.7 mM Na₂HPO₄; 10 mM 葡萄糖, pH 7.2) 中洗涤。在用剪刀剪碎以后,肿瘤切碎物在包含 3.8 毫克/毫升胶原酶 (Clostridium, Boehringer)、1.5 毫克/毫升透明质酸酶 II (Sigma) 以及 3%牛血清清蛋白片断 V (Schwartz-Mann) 的 Hepes 缓冲液中,在 37℃消化 2 小时。通过离心 (500 x g, 10 分钟) 收集分
15 散的细胞,用含有 5%葡聚糖包被炭处理过的胎牛血清 (DCC-FCS), 1%非必需氨基酸, 10 IU/毫升青霉素, 50 微克/毫升链霉素以及 100 nM 二氢睾酮 (DHT) (Steraloids) 的极限必需培养基 (MEM) 中的悬液洗涤两次。

在 37℃在含有 5%二氧化碳的空气气氛下,在 75cm²烧瓶中以 75000
20 个细胞/毫升的密度在相同的培养基中,平板接种 (plate) 细胞。一周更换一次培养基。将联苯类溶解在乙醇中,并保存在被选择用来产生培养基中最终乙醇浓度小于 0.01%的储备液中。这样的乙醇浓度不影响细胞的生长。

在 0.1%胰酶在包含 3 mM 乙二胺四乙酸 (EDTA) (pH7.2) 的
25 Hepes 缓冲液中的溶液 (Flow Laboratories) 中,以接近置信水平,次培养细胞。通过离心使细胞成为小粒,再悬浮在培养基中,用库尔特计数器计数,并且如上所述再次平板接种。在 100 nM DHT 存在下,按照 (Stanley 等, Cell 10: 35-44, 1977) 所描述的进行软琼脂克隆。

3. 细胞生长的测量

30 以 20000 个细胞/孔的密度在 24 孔板上平板接种细胞。将指示浓度增加的试剂加入到平行三份的盘中,每 3-4 天更换一次培养基,培养细胞 10-12 天。直接在库尔特计数器中测量细胞的数目。

4. 计算和统计分析

根据 Rodbard, Endocrinology 所述的最小二乘回归方法计算联苯类的 IC_{50} 值。根据 Kramer 多量程试验计算统计显著性。

B 系统抗雄激素活性 (未成年雄性大鼠)

5 1. 动物

从 Charles-River, Inc. (St-Constant, Quebec, 加拿大) 获得年龄为 22 到 24 天的未成年雄性大鼠 (Crl: CD (SD) Br)。让它们以至多每 5 个一笼在塑料箱中居住, 受控环境是温度为 $(23 \pm 1^{\circ}\text{C})$ 、光线为每天光照 12 小时, 以 7h15 给予光线。这些大鼠随意喂食咬嚼食物和自来水。在它们到达后的那一天, 这些动物在异氟烷麻醉下通过阴囊途径被切除睾丸(CX), 并且随机分配给每 5 个动物为一组的各组。在睾丸被摘除的时候, 将一个二氢睾酮的硅橡胶植入物 (DHT; 植入物的长度: 1 厘米) 从皮下插入到动物的脊区域。将只被切除睾丸的 5 个动物一组, 作为对照物(不插入 DHT 植入物)。

15 2. 治疗

为了评估抗雄激素活性, 测试化合物通过强饲法口服用药, 每天一次, 剂量是每只动物 0.5 毫克, 给药 7 天(SD 1-7)。化合物在二甲基亚砜 (DMSO, 10%最后浓度) 中增溶, 并且以 0.4%的甲基纤维素中的悬浮液给药。CX 对照组的大鼠和 CX+DHT 对照组的大鼠在 7 天的期间仅仅得到赋形剂。将得到抗雄激素氟他胺的一组动物当作参照组。在阉割后第 8 天早晨在异氟烷麻醉下通过颈部脱臼杀死动物。快速地解剖前列腺腹叶和精囊腺, 并且称重。

3. 计算和统计分析

通过下面的公式计算抑制的百分比(%抑制):

$$25 \quad \% \text{抑制} = 100 - [W(\text{化合物}) - W(\text{对照物}) / W(\text{DHT}) - W(\text{对照物})] \times 100.$$

这个百分比报告的是功效%, 相对于氟他胺抑制百分比而言, 其通过本公式进行计算:

$$\% \text{相对 Flu 的功效} = 100 \times \% \text{抑制}(\text{化合物}) / \% \text{抑制}(\text{Flu}).$$

30 W 是前列腺的或精囊腺的重量。

下面讨论优选的活性物质的一些非限制实施例连同优选的合成技术。

C 局部抗雄激素活性的活体内评估

使用雄性仓鼠的耳皮脂腺模型测定用于局部使用的化合物的抗雄激素活性。

1. 动物

- 5 110-120 克的雄性金色叙利亚仓鼠 (SYR) 是从 Harlan Sprague-Dawley (Madison, USA) 获得的, 以至多 2 个一笼在塑料箱中饲养, 控制环境为温度: $22 \pm 3^\circ\text{C}$; 光照: 每天光照 12 小时, 以 7h15 给予光线。这些仓鼠被喂食已被验证的咬嚼食品 5002 (小粒), 并且随意接近自来水。在开始本研究之前, 用至少五天让这些动物适应新环境。按每
10 组 8 个仓鼠随机分配这些动物。在开始喂药的当天 (SD1), 在异氟烷诱导麻醉下将一组仓鼠阉割并且作为对照组。

2 治疗

- 为了评估抗雄激素活性, 将测试化合物局部地涂在左耳的内侧部分, 每天一次, 共 14 天。含有 0.1, 0.3 或 1.0 毫克/毫升测试化合物的
15 丙酮: 乙醇: 丙二醇 (1: 1: 2; v:v:v) 10 微升溶液被小心地施涂在左耳郭腹侧面两个软骨脊之间的区域之上。对于被阉割的和未经阉割的动物对照组, 将 10 微升赋形剂施涂到左耳之上。不在右耳上施涂溶液。

3 死后观察和测量

- 在第 15 天研究日, 在异氟烷麻醉下, 通过颈部脱臼使这些仓鼠安
20 乐死。收集左侧和右侧的耳连同头部皮肤, 平坦固定在一张纸上, 然后浸于 10% 中性缓冲的福尔马林中。在平坦被固定的耳朵上, 在已经涂上了溶液的区域, 刺穿一个 6 毫米的圆孔。从每个耳朵收集这些打了孔的样品。使用解剖刀的刀刃, 在两个软骨脊之间从中央将收集的 6 毫米圆耳样品切开。将耳圆形标本的两个相等部分嵌入石蜡。在对组
25 织处理以后, 将两个部分垂直地嵌入, 彼此平行, 从而恰好 6 毫米的平坦区域朝着外面。从每个石蜡块, 切一个切片 (5 微米厚) 并且收集在载玻片上。因而, 每个载玻片含有 6 毫米长的两个伸长了的切片。载玻片用苏木精和曙红染料染色。

4 皮脂腺区域的分析

- 30 使用摄像机和透镜倍数 X5 的光学显微镜, 出现在屏幕上的最终视野长度为 0.953 毫米。当对第一个 6 毫米长的切片从左侧往右侧检查时, 忽略第一和第二视野, 抓取第三和第四个视野, 通过图像分析器

进行分析。每个视野的长度为 0.953 毫米。在屏幕鼠标的帮助下,对整个视野长度 (0.953mm) 内的皮脂腺做标记。还有,对具有整个视野的长度和在粒状层和软骨上缘之间的高度的区域绘图。

在每个被检查视野中的皮脂腺的总区域(平方微米),通过影像分析器进行计算。我们还测量了总区域,它具有 0.953 毫米的长度和在粒状层和软骨之间的高度。另外,得到被该腺占领的区域的百分比。因而,对于每个耳朵,切下两个切片,分析每个切片的两个视野。四个读数的总数被平均,并且通过图像分析器计算平均数的平均标准误差。结果用平方微米表示,表示每视野的总腺表面积,也表示组织中该腺所占区域的百分比。

优选抑制剂的合成实施例

在 Brucker AC-F 300 仪或 Brucker Avance 400 MHz 仪上记录质子核磁共振谱。使用下面的简略符号: s, 单峰; d, 双峰; dd, 双重双峰; t, 三重峰; q, 四重峰; m, 多重峰。化学位移(δ)是指用氯仿(^1H , 7.26 ppm, 和 ^{13}C , 77.00 ppm) 作参考的值, 用 ppm 表示。在 0.25 毫米 Kieselgel 60F254 板 (E. Merck, Darmstadt, FRG) 上进行薄层色谱分析法 (TLC)。使用 Merck-Kieselgel 60 (230-400 目, A.S.T.M.) 进行快速色谱分析。除非另有说明, 原料和反应物是商购的, 并且就这样被使用或者用标准方法纯化。所有被纯化和干燥的溶剂和试剂在氩气氛下储藏。在惰性气氛下进行无水反应, 在氩气氛下组装装备并冷却。用硫酸镁干燥有机溶液, 在减压下用旋转蒸发仪蒸发有机溶液。从 Aldrich 化学公司 (Milwaukee, Wisconsin) 获得原料和试剂。

略语表

DMAP 4-二甲基氨基吡啶

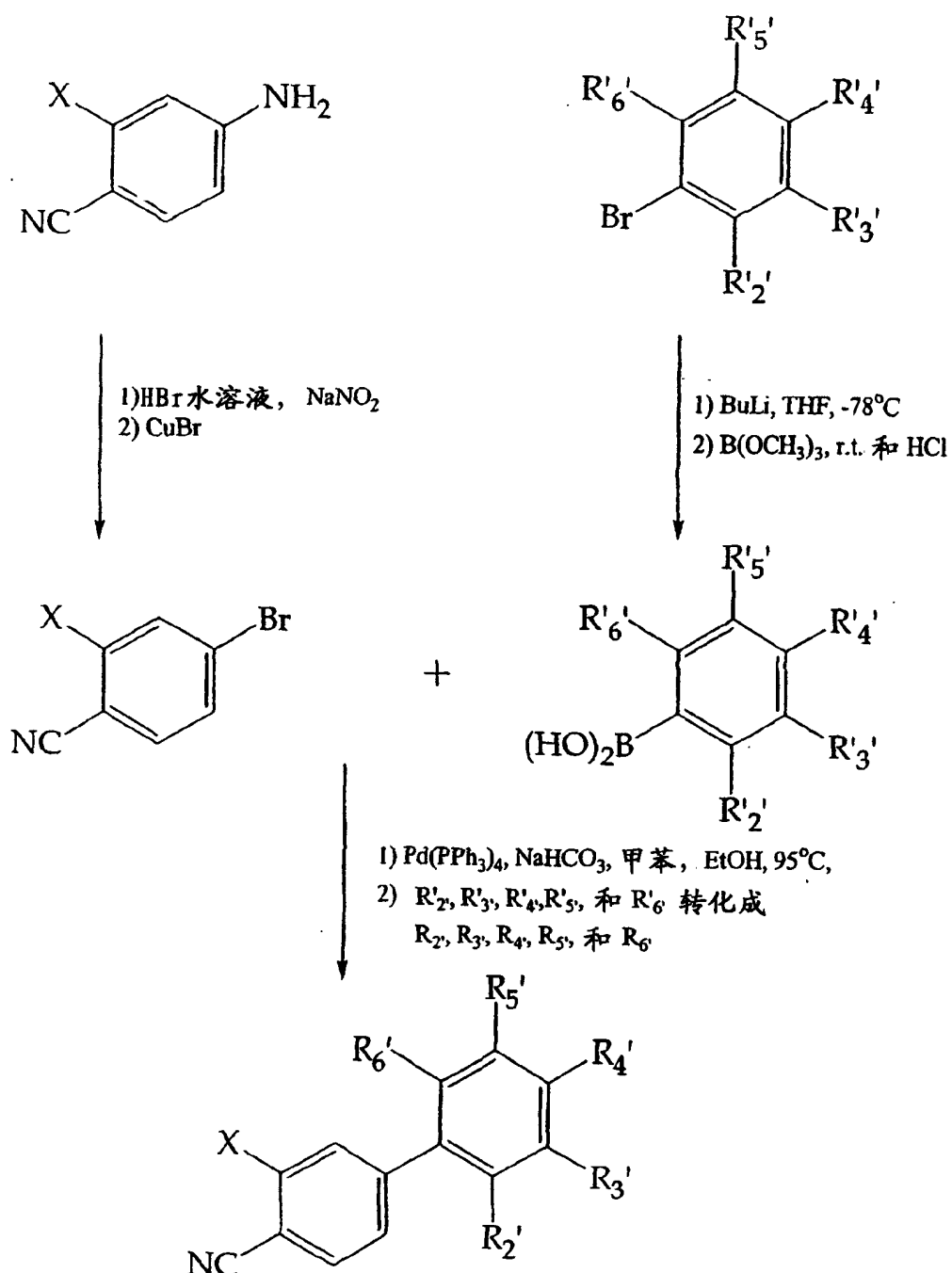
DMF 二甲基甲酰胺

THF 四氢呋喃

TiF_2O 三氟甲磺酸酐

实施例 1

实施例 1 是本发明的一些优选联苯类的一般反应流程图，使用 Suzuki 偶联反应作为关键步骤。



实施例 2

4'-氟基-4-氟-3'-三氟甲基-联苯-2-甲酰胺(EM-4171)的合成:

4-溴-2-三氟甲基苄腈:

- 5 在一个圆底烧瓶中, 将 4-氟基-3-三氟甲基苄胺(20 克, 107.5 毫摩尔)溶解在 300 毫升的 47% HBr 水溶液中。在冰浴中将溶液冷却至 0°C , 慢慢地加入亚硝酸钠(22.2 克, 322 毫摩尔)。然后慢慢地加入溴化亚铜(46.3 克, 322.5 毫摩尔)。在加入完成之后, 移去冰浴, 在 20°C 搅拌混合物 3 小时。在冰浴上将混合物冷却至 0°C , 加入 500 毫升水, 10 得到一个黄色沉淀。过滤出固体, 用 10 % HCl 水溶液(50 毫升)和水(100 毫升)连续地洗涤, 并且干燥, 得到产物(23.5 克, 87 %)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.19 (s, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 8.16 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.05 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$, $\text{C}_5\text{-H}$)。

4-氟-2-甲氧基苯基硼酸:

- 15 在一个在氩气氛下干燥的圆底烧瓶中, 加入 2-溴-5-氟茴香醚(5.9 克, 29 毫摩尔)和干燥的四氢呋喃(50 毫升)。将溶液冷却到 -78°C , 慢慢地加入丁基锂(17.4 毫升, 43.5 毫摩尔)。在 -78°C 保持 30 分钟以后, 加入硼酸三甲酯(4.9 毫升, 43.5 毫摩尔), 然后允许混合物升温至室温(1.3 小时)。然后将溶液冷却到 0°C , 加入 20 毫升的 10 % HCl 水溶液。20 除去四氢呋喃, 加入盐水(50 毫升)。用醚萃取混合物两次。有机层首先用 10 %盐酸水溶液洗涤。然后用盐水洗涤。醚层用 MgSO_4 干燥后蒸发, 得到黄色固体(4 克, 82 %)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, 丙酮- d_6) δ : 7.84 (t, 1H, $J=8\text{ Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 6.85 (dd, $J=12, 2\text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 6.76 (td, $J=8.2\text{ Hz}$, $\text{C}_5\text{-H}$)。

- 25 Suzuki 偶联反应的一般方法

4'-氟-2'-甲氧基-3-三氟甲基-联苯-4-腈:

- 30 在一个氩气氛的圆底烧瓶中, 将 4-溴-2-三氟甲基苄腈 (1g, 4 毫摩尔)溶解在甲苯(55 毫升)和乙醇(20 毫升)的混合物中。加入 NaHCO_3 (20 毫升, 5 当量, 0.8 M 溶液)水溶液, 并加入 4-氟-2-甲氧基苯基硼酸(816 毫克, 4.8 毫摩尔)。通氩气流 10 分钟使混合物脱气。然后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (462 毫克, 0.4 毫摩尔), 并且在 95°C 加热混合物 2 小时。在它被冷却以后, 将混合物倒入盐水中并用 CH_2Cl_2 萃取。这个有机层

用 MgSO_4 干燥, 过滤并且蒸发。在硅胶上 (250 毫升, 乙酸乙酯: 己烷, 1: 9) 色谱分离, 得到白色固体 (951 毫克, 81 %)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.02-8.14 (m, 3H, $\text{C}_{2,5,6}\text{-H}$), 7.53 (dd, 1H, $J=8, 7$ Hz, $\text{C}_6\text{'-H}$), 7.03 (dd, 1H, $J=11, 2$ Hz, $\text{C}_3\text{'-H}$), 6.89 (td, 1H, $J=8, 2$ Hz, $\text{C}_5\text{'-H}$)

5 4'-氟-2'-羟基-3-三氟甲基-联苯-4-腈:

往联苯 (1,06g, 3,58 毫摩尔) 的二氯甲烷 (3 毫升) 溶液中加入 BBr_3 (7.5ml, 7.5 mmol, 1M 于二氯甲烷中)。通过在 60℃ 加热 1 小时慢慢地除去溶剂至干燥。然后再在 60℃ 另外加热混合物 30 分钟。在冷却后, 二氯甲烷中的混合物用水和盐水洗涤。干燥 (MgSO_4), 过滤和蒸发, 10 得到白色固体 (1 克, 99 %)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 丙酮- d_6) δ : 9.50 (bs, 1H, OH), 8.08-8.20 (m, 3H, $\text{C}_{2,5,6}\text{-H}$), 7.53 (t, 1H, $J=7$ Hz, $\text{C}_6\text{'-H}$), 6.78-6.86 (m, 2H, $\text{C}_{3',5'}\text{-H}$)。

三氟甲磺酸-4'-氟基-4-氟-3'-三氟甲基-联苯-2-基酯:

在室温下向 2-羟基联苯 (1 克, 3.56 毫摩尔) 的干的二氯甲烷 (100 15 毫升) 溶液中加入干燥的 NEt_3 (992 微升, 7,12 毫摩尔) 和 DMAP (44 毫克, 0,356 毫摩尔)。在 0℃, 慢慢地加入 Tf_2O (900 微升, 5,3 毫摩尔), 在 0℃ 反应搅拌 45 分钟。用 50 毫升的饱和 NH_4Cl 水溶液冷却混合物, 并且用二氯甲烷萃取。有机层被干燥 (MgSO_4)。在过滤后, 溶剂被蒸发。残渣在硅胶上色谱分离 (乙酸乙酯: 己烷, 1: 2.3), 得 20 到一种油 (1,46 克, 99 %)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 丙酮- d_6) δ : 7.98 (d, 1H, $J=8$ Hz, $\text{C}_5\text{'-H}$), 7.90 (s, 1H, $\text{C}_2\text{'-H}$), 7.79 (d, 1H, $J=8$ Hz, $\text{C}_6\text{'-H}$), 7.52 (dd, 1H, $J=6, 8$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 7.22-7.34 (m, 2H, $\text{C}_{3',5'}\text{-H}$)。

4'-氟基-4-氟-3-三氟甲基-联苯-2-甲酸甲酯:

在一个用氩气干燥的圆底烧瓶中, 将所述酯溶于干燥的 DMF (80 25 毫升) 中。然后加入干燥的甲醇 (25ml)、干燥的 Et_3N (1.5 毫升, 3 当量) 和 dppp (87 毫克, 0.212 毫摩尔, 0.06 当量)。然后加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (55 毫克, 0.247 毫摩尔), 并且在 95℃ 将混合物在一氧化碳气流下加热 1 小时, 然后混合物在一氧化碳气氛下再加热 30 分钟。在冷却后, 用 100 毫升的冰冷却内容物, 并通入氩气流 15 分钟以除去一氧化碳。然后混 30 合物用二氯甲烷萃取两次并干燥 (MgSO_4)。在过滤和蒸发后, 粗产品用 100 毫升的硅胶 (乙酸乙酯: 己烷, 1: 4) 层析分离, 得到结晶产物 (999 毫克, 88%)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.14 (d, 1H, $J=8$

Hz, C_{5'}-H)), 7.93 (s, 1H, C_{2'}-H)), 7.85 (d, 1H, J=8 Hz, C_{6'}-H)), 7.71-7.75 (dd, 1H, J=2.6, 8 Hz, C_{3'}-H)), 7.50-7.53 (m, 2H, C_{5,6'}-H), 3.70 (s, 3H, COOCH₃)).

4'-氟基-4-氟-3'-三氟甲基-联苯-2-甲酰胺(EM-4171) :

- 5 在一个装备有磁性搅拌器的 Schlenk 管中, 在-78℃压缩氮(60 毫升)。然后加入 NaCN(8.6 克, 176 毫摩尔), 紧接着加入联苯-2-羧基酯(1.5 克, 4.64 毫摩尔)在 80 毫升干燥甲醇中的溶液。在 70℃加热 Schlenk 管 16 小时。冷却后, 在干冰/乙腈浴(-45℃)中小心地打开管, 在搅拌下氮慢慢地蒸发。将混合物倒入盐水中, 用二氯甲烷萃取, 并
- 10 干燥(MgSO₄)。在过滤和蒸发后, 残渣在 200ml 硅胶上色谱分离(乙酸乙酯: 己烷, 1: 1.5), 得到白色结晶固体(999 毫克, 76%)。IR (KBr, cm⁻¹) 3431.3 3299.7 3181.6 2237.0 1668.9 1326.7 1179.7 1130.6 823.0, ¹H NMR (400 MHz, 丙酮-d₆) δ 8.14 (d, 1H, J=8 Hz, C_{5'}-H), 8.00 (s, 1H, C_{2'}-H), 7.93 (d, 1H, J=8 Hz, C_{6'}-H), 7.62 (d, 1H, J=8 Hz, C_{6'}-H), 7.44 (t, 1H, J=8 Hz, C_{5'}-H), 7.39 (d, 1H, J=8 Hz, C_{3'}-H)。¹³C.NMR (丙酮-d₆) δ : 108.93, 115.75, 116.06, 116.17 (CN), 117.51, 117.79, 121.86, 125.47, 127.97, 128.03, 129.09, 131.64, 132.07, 132.49, 132.91, 133.35, 133.47, 133.94, 134.18, 135.86, 139.997, 146.35, 161.65, 164.95, 169.57 (CO)。
- 15

20

实施例 3

3-氯-2',4'-二氟-联苯-4-腈(EM-4283)的合成:

- 3-氯-2',4'-二氟联苯-4-腈 (EM-4283) : 在一圆底烧瓶中, 4-溴-2-氯苄腈 (3g, 13.85 毫摩尔), 2,4-二氟苯基硼酸 (2.63 克, 16.63 毫摩尔) 和 K₃PO₄ (8.83 克, 41.56 毫摩尔) 加入到干燥的 DMF (50 毫升)
- 25 中。该混合物在氩气氛下吹扫 30 分钟, 加入 Pd(PPh₃)₄ (1.6 克, 1.38 毫摩尔)。在 80℃加热该混合物 48 小时。加入水 (100 毫升), 用二氯甲烷 (3 x 50 毫升) 萃取水层。该有机层用盐水 (3 x 50 毫升) 洗涤, 干燥, 蒸发和在硅胶 (乙酸乙酯/己烷: 1/19) 上纯化得到该产物 (1 克, 29%)。 ¹H.NMR(丙酮-d₆) δ : 7.2-7.28 (m, 2H), 7.72-7.79 (m, 2H), 7.91 (t, 1H, J=1.4 Hz), 8.02 (d, 1H, J=8.1 Hz)。
- 30

实施例 4

3-氯-2',6'-二氟联苯-4-腈 (EM-4977)的合成

3-氯-2',6'-二氟联苯-4-腈 (EM-4977)

在一个用氩气吹扫的已烘干的烧瓶中, 将 4-溴-2-氯苄腈 (268 毫克, 1.238 毫摩尔)、2,6-二氟苯基硼酸 (293 毫克, 1.857 毫摩尔)、Pd(PPh₃)₄ (143 毫克, 0.124 毫摩尔) 在甲苯 (10 毫升) 和乙醇 (10 毫升) 中的溶液, 以及碳酸氢钠在水 (1 毫升) 中的饱和溶液加热回流并搅拌 5 小时。将反应混合物倾倒入水中, 并用二氯甲烷萃取三次。有机层用硫酸镁干燥, 过滤和在减压下浓缩。然后用快速色谱法纯化该化合物粗品 (二乙基醚-己烷), 获得白色固体即 EM-4977 (45 毫克, 15%)。IR (KBr): 3072, 2237, 1626, 1602, 1578, 1468, 1386, 1231, 1058, 996, 888, 844, 783, 730, 693, 622, 516 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, 丙酮 d₆) δ 7.23 (t, J= 8 Hz, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.73 (ddd, J= 1.3, 1.4 & 8 Hz, 1H), 7.88 (d, J= 1.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J= 8 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 112.06 (d, J= 25 Hz), 112.14, 112.85, 115.83, 129.15, 130.80 (t, J= 11 Hz), 131.73, 133.63, 135.40, 136.70, 159.63 (dd, J= 7 & 250 Hz) ppm. GC/NCI/MS (m/e); 249 (M⁺, 100).

药物组合物实施例

在下面列出了几个药物组合物的实施例, 但不仅仅限于此, 这几个药物组合物利用优选的活性化合物如 EM-4283 用于系统施用以及 EM-4977 用于局部施用。本发明的其它化合物或它们的组合可以代替 EM-4283 或 EM-4977 (或另外使用)。此处讨论的活性成分的浓度可以在一个宽的范围内改变。可能包括的其它成分的量 and 类型为本领域技术人员所熟知。

实施例 A

适合于注射的组合物

成分	重量 % (以组合物总重量为基础)
EM-4283	0.4
乙醇	6.4
氯化钠	0.8
水	91.5
苄醇	0.9

实施例 B**适用作局部洗液的组合物**

成分	重量% (以组合物总重量为基础)
EM-4977	1.0
乙醇	70.0
丙二醇	29.0

实施例 C**适用作局部凝胶的组合物**

成分	重量% (以组合物总重量为基础)
EM-4977	1.0
Kucel	1.5
乙醇	70.0
丙二醇	27.5

5

实施例 D**片剂**

成分	重量% (以组合物总重量为基础)
EM-4283	20.0
明胶	5.0
乳糖	47.5
淀粉	27.5

实施例 E**明胶胶囊**

成分	重量% (以组合物总重量为基础)
EM-4283	20.0
含水乳糖	62.0
淀粉	4.8
微晶纤维素	12.8
硬脂酸镁	0.4

10 其它的抗雄激素物质可以代替上述制剂中的 EM-4283 或 EM-4977。用于组合治疗时，可以以重量%加入 5 α ,17 β 和/或 PSRD1 (按比例减少其它组分)。

实施例 F
适合于注射的组合物

成分	重量% (以组合物总重量为基础)
EM-4283	0.4
非那雄胺	0.4
乙醇	6.0
氯化钠	0.8
水	91.5
苺醇	0.9

实施例 G
适用作局部洗液的组合物

5

成分	重量% (以组合物总重量为基础)
EM-4977	1.0
非那雄胺	1.0
乙醇	69.0
丙二醇	29.0

实施例 H
适用作局部凝胶的组合物

成分	重量% (以组合物总重量为基础)
EM-4977	20.0
非那雄胺	1.0
Kucel	1.5
乙醇	69.0
丙二醇	27.5

实施例 I

片剂

成分	重量% (以组合物总重量为基础)
EM-4283	20.0
非那雄胺	1.0
明胶	5.0
乳糖	46.5
淀粉	27.5

实施例 J

明胶胶囊

成分	重量% (以组合物总重量为基础)
EM-4283	20.0
非那雄胺	1.0
含水乳糖	61.0
淀粉	4.8
微晶纤维素	12.8
硬脂酸镁	0.4

5

实施例 K

适合于注射的组合物

成分	重量% (以组合物总重量为基础)
EM-4283	0.4
EM-1404	0.4
乙醇	6.0
氯化钠	0.8
水	91.5
苺醇	0.9

实施例 L
适用作局部洗液的组合物

成分	重量 % (以组合物总重量为基础)
EM-4977	1.0
EM-1404	2.0
乙醇	68.0
丙二醇	29.0

实施例 M
适用作局部凝胶的组合物

成分	重量 % (以组合物总重量为基础)
EM-4977	1.0
EM-1404	2.0
Kucel	1.5
乙醇	68.0
丙二醇	27.5

5

实施例 N
片剂

成分	重量 % (以组合物总重量为基础)
EM-4283	20.0
EM-1404	20.0
明胶	5.0
乳糖	27.5
淀粉	27.5

实施例 O
明胶胶囊

成分	重量 % (以组合物总重量为基础)
EM-4283	20.0
EM-1404	20.0
含水乳糖	42.0
淀粉	4.8
微晶纤维素	12.8
硬脂酸镁	0.4

实施例 P
适合于注射的组合物

成分	重量 % (以组合物总重量为基础)
EM-4283	0.4
EM-1791	0.4
乙醇	6.0
氯化钠	0.8
水	91.5
苺醇	0.9

实施例 Q
适用作局部洗液的组合物

成分	重量 % (以组合物总重量为基础)
EM-4977	1.0
EM-1791	2.0
乙醇	68.0
丙二醇	29.0

5

实施例 R
适用作局部凝胶的组合物

成分	重量 % (以组合物总重量为基础)
EM-4977	1.0
EM-1791	2.0
乙醇	68.0
丙二醇	27.5

实施例 S
片剂

成分	重量 % (以组合物总重量为基础)
EM-4283	20.0
EM-1791	20.0
淀粉	27.5
明胶	5.0
乳糖	27.5

实施例 T
明胶胶囊

成分	重量%（以组合物总重量为基础）
EM-4283	20.0
EM-1791	20.0
含水乳糖	42.0
微晶纤维素	12.8
硬脂酸镁	0.4
淀粉	4.8

- 本发明已经用优选实施方案和实施例的方式进行了描述,但不限于此。从只由本申请或作为优先权（直接或间接要求）申请的任何专利申请所提出的专利权利要求所限定的发明范围出发，本领域的熟练的
- 5 技术人员将容易地识别本发明的更为宽阔的适用性和范围。