РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 572 596**(13) **C2**

(51) МПК
C07C 43/23 (2006.01)
C07C 229/06 (2006.01)
A61K 31/09 (2006.01)
A61K 31/225 (2006.01)
A61P 5/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2011103538/04, 02.07.2009**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
02.07.2009

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
02.07.2008 US 61/129,537

(43) Дата публикации заявки: **10.08.2012** Бюл. № **22**

(45) Опубликовано: **20.01.2016** Бюл. № **2**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **A. SCHAEFER et al.: "Migration from can coatings: Part 3. Synthesis, identification and quantification of migrating epoxy-based substances below 1000 Da", FOOD ADDITIVES AND CONTAMINANTS, 2004, vol.21, p.390-405. K. SATOH et al.: "Study on anti-androgenic effects of bisphenol a diglycidyl ether (BADGE), bisphenol F diglycidyl ether (BFDGE) and** (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **02.02.2011**

(86) Заявка PCT:
CA 2009/000902 (02.07.2009)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2010/000066 (07.01.2010)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Большая Спасская, 25, стр. 3, ООО "Юридическая фирма "Городисский и Партнеры"

(72) Автор(ы):
САДАР Марианн Д. (CA),
МАВДЖИ Насрин Р. (CA),
ВАН Цзюнь (CA),
АНДЕРСЕН Рэймонд Дж. (CA),
УИЛЛЬЯМС Дэвид Э. (CA),
ЛЕБЛАН Майк (CA)

(73) Патентообладатель(и):
БРИТИШ КОЛАМБИА КЭНСЕР ЭЙДЖЕНСИ БРАНЧ (CA),
ДЗЕ ЮНИВЕРСИТИ ОФ БРИТИШ КОЛАМБИА (CA)

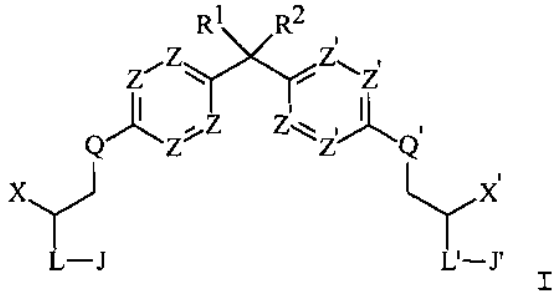
(54) ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ДИГЛИЦИЛИЛОВЫХ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу ингибирования активности андрогенного рецептора (AR), включающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы I, где X представляет собой CH_2F, CH_2Br, CH_2I, CH_2OG, CH_2OGOG'; X′ представляет собой CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2OJ''', CH_2OG, CH_2OGOG' или фрагмент, указанный в формуле изобретения, X″ представляет собой CH_2OG или CH_2OJ'''; каждый из J, J′, J″ и J‴ представляет собой H; каждый из L, L′, L″, Q, Q′ и Q″ представляет собой O; каждый

RU 2572596 C2

из Z, Z′ и Z″ представляет собой CH; каждый из R^1, R^2, $R^{1\prime}$, $R^{2\prime}$, G, G′ и G″ представляет собой разветвленный или неразветвленный, незамещенный C_1-C_{10} алкил. Также изобретение относится к соединениям формулы II, конкретным соединениям, указанным в п.23 формулы изобретения, фармацевтическим композициям, применению и к способам ингибирования, включающим введение указанных соединений. Технический результат - производные диглицилиловых простых эфиров, ингибирующие активность андрогенного рецептора и N-терминального домена андрогенного рецептора. 8 н. и 22 з.п. ф-лы, 20 ил., 5 табл., 13 пр.



I

(56) (продолжение):
their derivatives using cells stably transfected with human androgen receptor, AR-EcoScreen", FOOD AND CHEMICAL TOXICOLOGY, 2004, vol.42, p.983-993. S. FEHLBERG et al.: "Biesphenol A diglycidyl ether induces apoptosis in tumour cells independently of peroxisome proliferator-activated receptor-a, in caspase-dependent and -independent manners", BIOCHEMICAL SOCIETY,2002, vol.362, p.573-578. WO 00/10958 A1, 02.03.2000. RU 2005108587 A, 20.01.2006.

RU 2572596 C2

RU 2572596 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 572 596**(13) **C2**

(51) Int. Cl.
C07C 43/23 (2006.01)
C07C 229/06 (2006.01)
A61K 31/09 (2006.01)
A61K 31/225 (2006.01)
A61P 5/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2011103538/04, 02.07.2009**

(24) Effective date for property rights:
02.07.2009

Priority:
(30) Convention priority:
02.07.2008 US 61/129,537

(43) Application published: **10.08.2012** Bull. № **22**

(45) Date of publication: **20.01.2016** Bull. № **2**

(85) Commencement of national phase: **02.02.2011**

(86) PCT application:
CA 2009/000902 (02.07.2009)

(87) PCT publication:
WO 2010/000066 (07.01.2010)

Mail address:
129090, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja, 25, str. 3, OOO "Juridicheskaja firma "Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):
SADAR Mariann D. (CA),
MAVDZhI Nasrin R. (CA),
VAN Tszjun' (CA),
ANDERSEN Rehjmond Dzh. (CA),
UILL'JaMS Dehvid Eh. (CA),
LEBLAN Majk (CA)

(73) Proprietor(s):
BRITISh KOLAMBIA KEhNSER EhJDZhENSI BRANCh (CA),
DZE JuNIVERSITI OF BRITISh KOLAMBIA (CA)

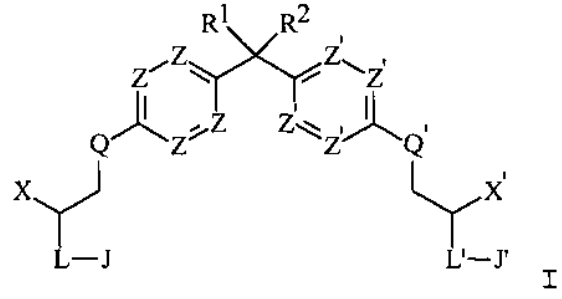
RU 2572596 C2

(54) THERAPEUTIC AGENTS BASED ON DIGLYCYLYL ETHER DERIVATIVES AND METHODS FOR USING THEM

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceutics.

SUBSTANCE: invention refers to a method for inhibiting androgen receptor (AR) activity, which involves administering a therapeutically effective amount of a compound having a structure of formula



I

into an individual in need thereof, wherein X represents CH_2F, CH_2Br, CH_2I, CH_2OG, CH_2OGOG'; X' represents CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2OJ''', CH_2OG, CH_2OGOG' or a fragment specified in the patent claim, X'' represents CH_2OG or CH_2OJ'''; each of J, J', J'' and J''' represents H; each of L, L', L'', Q, Q' and Q'' represents O; each of Z, Z' and Z'' represents CH; each of R^1, R^2, $R^{1'}$, $R^{2'}$, G, G' and G'' represents branched or unbranched unsubstituted C_1-C_{10} alkyl. The invention also refers to compounds of formula II, specific compounds presented in cl. 23 of the patent claim, pharmaceutical compositions, use and methods for inhibiting which involve administering the above compounds.

EFFECT: diglycylyl ether derivatives inhibiting activity of androgen receptor and N-terminal domain of the androgen receptor.

30 cl, 20 dwg, 5 tbl, 13 ex

RU 2572596 C2

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

В данной заявке заявлен приоритет предварительной патентной заявки США под серийным номером 61/129537, озаглавленной «терапевтические средства на основе малых молекул и способы их применения», поданной 2 июля 2008 года, которая включена здесь ссылкой во всей полноте.

ЗАЯВЛЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ФЕДЕРАЛЬНОЙ ФИНАНСОВОЙ ПОДДЕРЖКЕ

Данное изобретение проводили частично при финансовой поддержке правительства по гранту номер W81XWH-05-1-0058 (PC040768), присужденному Командованием Вооруженных сил США по медицинским исследованиям и материалам. Правительство имеет определенные права на данное изобретение.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Данное изобретение относится к терапевтическим средствам, их применению и способам лечения различных показаний, включая различные виды рака. В частности, изобретение относится к видам терапии и способам лечения таких видов рака, как рак предстательной железы, включая все стадии, и андроген-зависимого, чувствительного к андрогенам и андроген-независимого (называемого также гормон-резистентный, кастрационно-резистентный, резистентный к депривации действия андрогенов, резистентный к абляции андрогенов, независимый от истощения андрогенов, рецидивирующий рак после кастрации, анти-андрогенрецидивный).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Андрогены опосредуют свое действие через андрогенный рецептор (AR). Андрогены играют роль в широком спектре реакций, связанных с развитием и физиологией, и принимают участие в мужской половой дифференциации, поддержании сперматогенеза и регулировании секреции гонадотропина у мужчин (R. K. Ross, G. A. Coetzee, C. L. Pearce, J. K. Reichardt, P. Bretsky, L. N. Kolonel, B. E. Henderson, E. Lander, D. Altshuler & G. Daley, *Eur Urol* 35, 355-361 (1999); A. A. Thomson, *Reproduction* 121, 187-195 (2001); N. Tanji, K. Aoki & M. Yokoyama, *Arch Androl* 47, 1-7 (2001)). Несколько фактов показывают, что андрогены связаны с развитием карциногенеза предстательной железы. Во-первых, андрогены вызывают карциногенез предстательной железы на моделях грызунов (R. L. Noble, *Cancer Res* 37, 1929-1933 (1977); R. L. Noble, *Oncology* 34, 138-141 (1977)), и у мужчин, получающих андрогены в виде анаболических стероидов, имеется высокий процент рака предстательной железы (J. T. Roberts & D. M. Essenhigh, *Lancet* 2, 742 (1986); J. A. Jackson, J. Waxman & A. M. Spiekerman, *Arch Intern Med* 149, 2365-2366 (1989); P. D. Guinan, W. Sadoughi, H. Alsheik, R. J. Ablin, D. Alrenga & I. M. Bush, *Am J Surg* 131, 599-600 (1976)). Во-вторых, рак предстательной железы не развивается, если людей, или собак кастрируют до наступления полового созревания (J. D. Wilson & C. Roehrborn, *J Clin Endocrinol Metab* 84, 4324-4331 (1999); G. Wilding, *Cancer Surv* 14, 113-130 (1992)).

Кастрация взрослых самцов приводит к инволюции предстательной железы и апоптозу эпителия предстательной железы, не оказывая при этом никакого влияния на другие наружные мужские половые органы (E. M. Bruckheimer & N. Kyprianou, *Cell Tissue Res* 301, 153-162 (2000); J. T. Isaacs, *Prostate* 5, 545-557 (1984)). Эта зависимость от андрогенов дает логическое основание для лечения рака предстательной железы при помощи химической, или хирургической кастрации (подавления секреции андрогенов).

Андрогены также играют роль в развитии рака у женщин. Одним из примеров является рак яичника, при котором повышенная концентрация андрогенов связана с повышенным риском развития рака яичника (K. J. Helzlsouer, A. J. Alberg, G. B. Gordon, C. Longcope, T. L. Bush, S. C. Hoffman & G. W. Comstock, *JAMA* 274,1926-1930 (1995); R.

J. Edmondson, J. M. Monaghan & B. R. Davies, *Br J Cancer* 86, 879-885 (2002)). AR обнаруживали в большинстве случаев рака яичника (H. A. Risch, *J Natl Cancer Inst* 90, 1774-1786 (1998); B. R. Rao & B. J. Slotman, *EndocrRev* 12, 14-26 (1991); G. M. Clinton & W. Hua, *CritRev Oncol Hematol* 25, 1-9 (1997)), тогда как эстрогенный рецептор альфа (ERa) и прогестеронный рецептор детектируют менее чем в 50% случаев опухолей яичника.

Единственным эффективным лечением, доступным для запущенного рака предстательной железы, является удаление андрогенов, которые важны для выживания эпителиальных клеток предстательной железы. Абляционная андрогенная терапия приводит к временному уменьшению опухолевого бремени, сопутствующему снижению простатспецифического антигена (PSA). К сожалению, со временем рак предстательной железы может развиться снова в отсутствие андрогенов (Huber et al 1987 *Scand J. Urol Nephrol.* 104, 33-39). Андроген-независимое заболевание характеризуется биохимически до появления симптомов при помощи повышения титра PSA в сыворотке крови (Miller et al., 1992 *J. Urol.* 147, 956-961). Как только заболевание становится андроген-независимым, большинство пациентов умирают от своей болезни в течение двух лет.

AR имеют определенные функциональные домены, которые включают карбокси-терминальный лиганд-связывающий домен (LBD), ДНК-связывающий домен (DBD), содержащий два мотива цинкового пальца, и N-терминальный домен (NTD), содержащий один, или более доменов транскрипционной активации. Связывание андрогена (лиганда) с LBD AR приводит к его активации, так что данный рецептор способен эффективно связываться с консенсусным сайтом своей специфической ДНК, терминирующим элемент андрогенного ответа (ARE), по промоторной и энхансерной областям «нормально» андроген-регулируемых генов, таких, как PSA, для инициации транскрипции. AR может быть активирован в отсутствие андрогена за счет стимуляции цАМФ-зависимого протеинкиназного (PKA) пути, при помощи интерлейкина-6 (IL-6) и за счет различных факторов роста (Culig *et al.*, 1994 *Cancer Res.* 54, 5474-5478; Nazareth *et al.*, 1996 J. *Biol. Chem.* 271, 19900-19907; Sadar 1999 *J. Biol. Chem. 21 A, 1111-1183;* Ueda *et al.*, 2002 A *J. Biol. Chem.* 277, 7076-7085; and Ueda *et al.*, 2002 B *J. Biol. Chem.* 277, 38087-38094). Было показано, что механизм лиганд-независимого превращения AR включает в себя: 1) повышенный уровень ядерного белка AR, что предполагает ядерную транслокацию, 2) повышенное образование комплекса AR/ARE и 3) AR-NTD (Sadar 1999 *J. Biol. Chem. 21 A, 1111-1153;* Ueda *et al.*, 2002 A *J. Biol. Chem.* 277, 7076-7085; and Ueda *et al.*, 2002 B *J. Biol. Chem.* 277, 38087-38094). AR может быть активирован в отсутствие яичковых андрогенов за счет альтернативных путей передачи сигнала при андроген-независимом заболевании, что согласуется с открытием того, что ядерный белок AR присутствует во вторичных опухолях рака предстательной железы (Kim *et al.*, 2002 *Am. J. Pathol.* 160, 219-226; и van der Kwast *et al.*, 1991 *Inter. J. Cancer* 48, 189-193).

Доступные ингибиторы AR включают нестероидные антиандрогены, такие, как бикалутамид (Casodex™), нилутамид и флутамид, и стероидный антиандроген, ацетат ципротерона. Данные антиандрогены имеют своей мишенью LBD AR и преимущественно не действуют, вероятно, вследствие слабого сродства и мутаций, которые ведут к активации AR этими же самыми антиандрогенами (Taplin, M.E., Bubley, G.J., Kom Y.J., Small E.J., Uptonm M., Rajeshkumarm B., Balkm S.P., *Cancer Res.,* 59, 2511-2515 (1999)). Данные антиандрогены также не оказывали бы действия на недавно открытые варианты сплайсирования AR, которым недостает лиганд-связывающего домена, чтобы привести к конститутивно активному рецептору, способствующему развитию андроген-независимого рака предстательной железы (Dehm SM, Schmidt LJ, Heemers HV, Vessella RL, Tindall DJ., *Cancer Res* 68, 5469-77, 2008; Guo Z, Yang X, Sun F, Jiang R, Linn DE, Chen

H, Chen H, Kong X, Melamed J, Tepper CG, Kung HJ, Brodie AM, Edwards J, Qiu Y., *Cancer Res.* 69, 2305-13, 2009).

Традиционная терапия направлена на андроген-зависимую активацию AR через его С-терминальный домен. Недавние исследования по разработке антагонистов к AR были сконцентрированы на С-домене и конкретно: 1) аллостерическом кармане и активности AF-2 (Estebanez-Perpina *et al.*, 2007, *PNAS* 104, 16074-16079), 2) процедуре «назначения лекарственного средства для других показаний» *in silico* для идентификации нестероидных антагонистов (Bisson *et al.*, 2007, *PNAS* 104, 11927-11932), и взаимодействиях коактиваторов, или корепрессоров (Chang *et al.*, 2005, *Mol Endocrinology* 19, 2478-2490; Hur *et al.*, 2004, *PLoSBiol* 2, E274; Estebanez-Perpina *et al.*, 2005, *JBC* 280, 8060-8068; He *et al.*, 2004, *Mol Cell* 16, 425-438).

AR-NTD также является целью для разработки лекарственных средств (например, WO 2000/001813), поскольку NTD играет роль в активации AR в отсутствие андрогенов (Sadar, M.D. 1999 *J. Biol. Chem. 274, 7777-*7783; Sadar MD *et al.*, 1999 *Endocr Relat Cancer.* 6, 487-502; Ueda *et al.*, 2002 *J. Biol. Chem.* 277, 7076-7085; Ueda 2002 *J. Biol. Chem.* 277, 38087-38094; Blaszczyk *et al.*, 2004 *Clin Cancer Res.* 10, 1860-9; Dehm *et al.*, 2006 *J Biol Chem.* 28, 27882-93; Gregory *et al.*, 2004 *J Biol Chem.* 279, 7119-30). AR-NTD важен в гормональном развитии рака предстательной железы, что показано применением молекул ложной цели (Quayle *et al* 2007, *Proc Natl Acad Sci USA*. 104, 1331-1336).

Несмотря на то, что для С-конца LBD AR была определена кристаллическая структура, для NTD это было не так вследствие его высокой гибкости и присущей ему разупорядоченности в растворе (Reid *et al.*, 2002 *J. Biol. Chem.* 277, 20079-20086), что препятствовало, таким образом, возможным подходам к нахождению стыковочных лекарственных средств.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

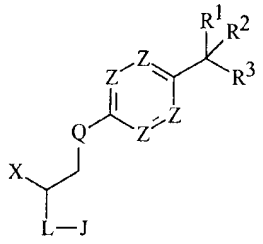
Данное изобретение частично основано на неожиданном открытии того, что описанные здесь соединения модулируют активность андрогенного рецептора (AR). Конкретно, идентифицированные здесь соединения проявляют ингибирование трансактивации N-терминального домена (NTD) AR, что может оказаться полезным для блокирования роста опухоли *in vivo* в присутствии и в отсутствие андрогенов. Данное открытие было особенно неожиданным, поскольку первоначальный скрининг экстрактов морских беспозвоночных представлял собой тест на ингибирование трансактивации NTD AR, по меньшей мере, на 50%, и было определено, что некоторые из соединений, идентифицированные в этом первоначальном скрининге, структурно напоминают BADGE (диглицидиловый простой эфир бисфенола А). Схожесть с BADGE предполагает, что данные соединения, наиболее вероятно, имеют промышленное происхождение и биоаккумулировались губками из загрязненной морской воды. Соответственно, благодаря известным видам активности соединений BADGE, очень маловероятно, чтобы настоящие производные BADGE были подвергнуты скринингу в данном анализе при любых других обстоятельствах.

Описанные соединения можно использовать *in vivo* или *in vitro* с исследовательскими целями (то есть неклиническими) для исследования механизмов орфановых и ядерных рецепторов (включая стероидные рецепторы, такие, как андрогенный рецептор). Кроме того, данные соединения можно использовать индивидуально, или как часть набора для исследования *in vivo*, или *in vitro* для изучения путей передачи сигнала и/или активации орфановых и ядерных рецепторов с использованием рекомбинантных белков, клеток, содержащихся в культуре, и/или животных моделях.

Данное изобретение также частично основано на неожиданном открытии того, что

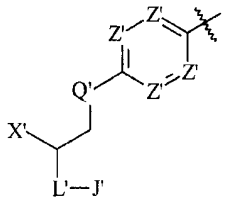
описанные соединения можно также использовать для модулирования активности андрогенного рецептора либо *in vivo*, либо *in vitro* как с исследовательскими, так и с терапевтическими целями. Соединения можно использовать в эффективном количестве с тем, чтобы было можно модулировать активность андрогенного рецептора. Данный андрогенный рецептор может принадлежать млекопитающему. Альтернативным образом, данный андрогенный рецептор может принадлежать человеку. В частности, соединения могут использоваться для ингибирования трансактивации N-терминального домена (NTD) AR. Модулирующую активность соединений можно использовать на модели либо *in vivo*, либо *in vitro* для исследования, по меньшей мере, одного из следующих показаний: рак предстательной железы, рак груди, рак яичника, рак эндометрия, выпадение волос, акне, гирсутизм, кисты яичника, поликистозное заболевание яичника, преждевременное половое созревание и возрастная дегенерация желтого пятна. Кроме того, модулирующую активность соединений можно использовать для лечения, по меньшей мере, одного из следующих показаний: рак предстательной железы, рак груди, рак яичника, рак эндометрия, выпадение волос, акне, гирсутизм, кисты яичника, поликистозное заболевание яичника, преждевременное половое созревание и возрастная дегенерация желтого пятна. Показанием для лечения может быть рак предстательной железы. Рак предстательной железы может представлять собой андроген-независимый рак предстательной железы. Рак предстательной железы может представлять собой андроген-зависимый рак предстательной железы.

Согласно одному из вариантов осуществления, предоставлено использование соединения, имеющего структуру формулы I

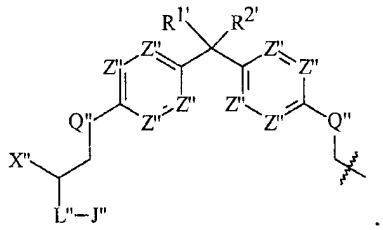


I

в которой J может представлять собой H, или группу, которую можно выбрать из Таблицы 1; L может представлять собой O, S, NH, NG, N^+H_2, или N^+HG; X может представлять собой H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, CH_2OJ"', G, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, или CH_2NG_2; Q может представлять собой G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH или NG; каждый Z может независимо представлять собой N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, или CSO_2G; каждый R^1 и R^2 может независимо представлять собой H, или разветвленный, или неразветвленный, замещенный, или незамещенный C_1-C_{10} алкил, или совместно образовывать замещенный, или незамещенный, насыщенный, ароматический циклический, или неароматический циклический C_3-C_{10} алкил; каждый G, G' и G" может независимо представлять собой разветвленный, неразветвленный, или ароматический циклический, или неароматический циклический, замещенный, или незамещенный, насыщенный, или ненасыщенный C_1-C_{10} алкил; R^3 может представлять собой H, разветвленный, неразветвленный, замещенный, или незамещенный C_1-C_{10} алкил, или



J' может представлять собой H, или группу, которую можно выбрать из Таблицы 1; L' может представлять собой O, S, NH, NG, N^+H_2, или N^+HG; каждый Z' может независимо представлять собой N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, или CSO_2G; Q' может представлять собой G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH или NG; X' может представлять собой H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, CH_2OJ''', G, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG'', CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2NG_2, или



каждый $R^{1'}$ и $R^{2'}$ может независимо представлять собой H, или разветвленный, неразветвленный, замещенный, или незамещенный C_1-C_{10} алкил, или совместно образовывать замещенный, или незамещенный, насыщенный, ароматический циклический, или неароматический циклический C_3-C_{10} алкил; каждый J'' и J''' может независимо представлять собой H, или группу, которую можно выбрать из Таблицы 1; L'' может представлять собой O, S, NH, NG, N^+H_2, или N^+HG; каждый Z'' может независимо представлять собой N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, или CSO_2G; Q'' может представлять собой G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH или NG; и X'' может представлять собой H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, CH_2OJ''', G, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG'', CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, или CH_2NG_2; где необязательный заместитель, при его наличии, можно выбрать из группы, включающей: оксо (то есть =O), OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, CN, SH, SR, SO_3H, SO_3R, SO_2R, OSO_3R и NO_2, где R может представлять собой незамещенный C_1-C_{10} алкил; для модулирования активности андрогенного рецептора (AR).

Альтернативным образом, применение может предназначаться для получения лекарственного средства для модулирования андрогенного рецептора (AR).

Согласно другому варианту осуществления, предоставлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, имеющее приведенную выше структуру формулы I, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

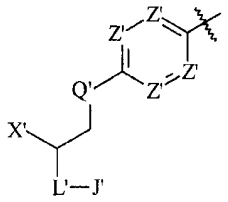
Согласно другому варианту осуществления, предоставлен способ модулирования активности AR, при этом данный способ включает введение в клетку млекопитающего соединения, имеющего приведенную выше структуру формулы I.

Модулирование активности андрогенного рецептора (AR) может происходить в клетке млекопитающего. Модулирование активности андрогенного рецептора (AR)

может происходить у млекопитающего. Данный млекопитающий может являться человеком.

Альтернативным образом, введение может производиться млекопитающему. Введение может производиться нуждающемуся в этом млекопитающему, и в количестве, эффективном для лечения, по меньшей мере, одного из показаний, выбранных из группы, состоящей из: рака предстательной железы, рака груди, рака яичника, рака эндометрия, выпадения волос, акне, гирсутизма, кисты яичника, поликистозного заболевания яичника, преждевременного полового созревания и возрастной дегенерации желтого пятна.

Каждый X, X' и X" может независимо представлять собой H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, $CH_2OJ"'$, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, или CH_2NG_2. Каждый Z, Z' и Z" может независимо представлять собой N, CH, CF, CCl, CBr, CI или COH. R^3 может представлять собой



Каждый Z, Z' и Z" может независимо представлять собой N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CNH_2, $COSO_3H$, или $COPO_3H_2$. Каждый Z, Z' и Z" может независимо представлять собой N, CH, CF, CCl, CBr, CI, или COH. Каждый Z, Z' и Z" может независимо представлять собой CH, CF, CCl, CBr, или CI. Каждый Z, Z' и Z" может независимо представлять собой CH, CCl, или CBr. Каждый Z, Z' и Z" может представлять собой CH.

Каждый Q, Q' и Q" может представлять собой G, O, CH_2, CHG, S, или NH. Каждый Q, Q' и Q" может представлять собой O, CH_2, S, или NH. Каждый Q, Q' и Q" может представлять собой O, CH_2 или NH. Каждый Q, Q' и Q" может представлять собой O или CH_2. Каждый из Q, Q'или Q" может представлять O. Каждый Q, Q' и Q" может представлять собой G, O, CHG, или NH. Каждый Q, Q' и Q" может представлять собой G, O, или CHG. Каждый Q, Q' и Q" может представлять собой G, или O.

Каждый R^1, $R^{1'}$, R^2 и $R^{2'}$ может независимо представлять собой H, или разветвленный, или неразветвленный, замещенный, или незамещенный C_1-C_{10} алкил. Каждый R^1, $R^{1'}$, R^2 и $R^{2'}$ может независимо представлять собой H, или разветвленный, или неразветвленный, замещенный, или незамещенный C_1-C_9 алкил. Каждый R^1, $R^{1'}$, R^2 и $R^{2'}$ может независимо представлять собой H, или разветвленный, или неразветвленный, замещенный, или незамещенный C_1-C_8 алкил. Каждый R^1, $R^{1'}$, R^2 и $R^{2'}$ может независимо представлять собой H, или разветвленный, или неразветвленный, замещенный, или незамещенный C_1-C_7 алкил. Каждый R^1, $R^{1'}$, R^2 и $R^{2'}$ может независимо представлять собой H, или разветвленный, или неразветвленный, замещенный, или незамещенный C_1-C_6 алкил. Каждый R^1, $R^{1'}$, R^2 и $R^{2'}$ может независимо представлять собой H, или разветвленный, или неразветвленный, замещенный, или незамещенный C_1-C_5 алкил. Каждый R^1, $R^{1'}$, R^2 и $R^{2'}$ может независимо представлять собой H, или разветвленный,

или неразветвленный, замещенный, или незамещенный C_1-C_4 алкил. Каждый $R^{1'}$, $R^{1'}$, R^2 и $R^{2'}$ может независимо представлять собой H, или разветвленный, или неразветвленный, замещенный, или незамещенный C_1-C_3 алкил. Каждый R^1, $R^{1'}$, R^2 и $R^{2'}$ может независимо представлять собой H, или разветвленный, или неразветвленный, замещенный, или незамещенный C_1-C_2 алкил. Каждый R^1, $R^{1'}$, R^2 и $R^{2'}$ может независимо представлять собой H, или CH_3. Каждый R^1, $R^{1'}$, R^2 и $R^{2'}$ может независимо представлять собой CH_3. Каждый R^1, $R^{1'}$, R^2 и $R^{2'}$ может независимо представлять собой H.

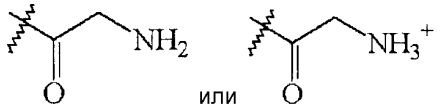
X может представлять собой H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, CH_2OJ''', CH_3OCH_3, $CH_3OCH_2CH_3$, G, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG'', CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, или CH_2NG_2. X может представлять собой H, CH_3, CH_3OCH_3, $CH_3OCH_2CH_3$, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, CH_2OJ''', G, CH_2OG, CH_2NH_2, CH_2NHG, или CH_2NG_2. X может представлять собой H, CH_3, CH_3OCH_3, $CH_3OCH_2CH_3$, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2OJ''', CH_2OG, или CH_2OGOG'. X может представлять собой H, CH_3, CH_3OCH_3, $CH_3OCH_2CH_3$, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, или CH_2OJ''', или CH_2OG. X может представлять собой H, CH_3, CH_3OCH_3, $CH_3OCH_2CH_3$, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, или CH_2OJ'''. X может представлять собой H, CH_3, CH_3OCH_3, $CH_3OCH_2CH_3$, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, или CH_2I. X может представлять собой CH_3, $CH_3OCH_2CH_3$, CH_2Cl, CH_2F, CH_2I, CH_2Br, CH_2OH, CH_2OCH_3, или CH_2O(изопропил). X может представлять собой CH_3, CH_2Cl, CH_2F, CH_2I, CH_2Br, CH_2OH, $CH_3OCH_2CH_3$, или CH_2OCH_3. X может представлять собой CH_3, CH_2Cl, CH_2F, CH_2I, CH_2Br, CH_2OH или $CH_3OCH_2CH_3$. X может представлять собой CH_3, CH_2OH, CH_2OCH_3 или $CH_2OCH_2CH_3$. X может представлять собой CH_2Cl, CH_2F, CH_2I, или CH_2Br.

X' может представлять собой H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2OJ''', CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG'', CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, или CH_2NG_2. X' может представлять собой H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2OJ''', CH_2OG, или CH_2OGOG'. X' может представлять собой CH_2Cl, CH_2F, CH_2I, CH_2Br, CH_2OH, CH_2OCH_3, CH_2O(изопропил), или $CH_2OC_2H_4OC_4H_9$. X' может представлять собой H, CH_3, CH_3OCH_3, $CH_3OCH_2CH_3$, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, или CH_2I. X' может представлять собой CH_3, $CH_3OCH_2CH_3$, CH_2Cl, CH_2F, CH_2I, CH_2Br, CH_2OH, CH_2OCH_3, или CH_2O(изопропил). X' может представлять собой CH_3, CH_2Cl, CH_2F, CH_2I, CH_2Br, CH_2OH, $CH_3OCH_2CH_3$, или CH_2OCH_3. X' может представлять собой CH_3, CH_2Cl, CH_2F, CH_2I, CH_2Br, CH_2OH, или CH_2OCH_3. X' может представлять собой CH_3, CH_2OH, CH_2OCH_3, или $CH_2OCH_2CH_3$. X' может представлять собой CH_2Cl, CH_2F, CH_2I, или CH_2Br.

X'' может представлять собой H, CH_3, CH_2I, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2F, CH_2OJ''', CH_2OG, или CH_2OGOG'. X'' может представлять собой CH_2Cl, CH_2F, CH_2I, CH_2Br, CH_2OH, CH_2OCH_3, CH_2O(изопропил), или $CH_2OC_2H_4OC_4H_9$. X'' может представлять собой H, CH_3, CH_3OCH_3, $CH_3OCH_2CH_3$, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, или CH_2I. X'' может представлять собой

CH_3, $CH_3OCH_2CH_3$, CH_2Cl, CH_2F, CH_2I, CH_2Br, CH_2OH, CH_2OCH_3, или CH_2O(изопропил). X” может представлять собой CH_3, CH_2Cl, CH_2F, CH_2I, CH_2Br, CH_2OH, $CH_3OCH_2CH_3$, или CH_2OCH_3. X” может представлять собой CH_3, CH_2Cl, CH_2F, CH_2I, CH_2Br, CH_2OH, или CH_2OCH_3. X” может представлять собой CH_3, CH_2OH, CH_2OCH_3, или $CH_2OCH_2CH_3$. X” может представлять собой CH_2Cl, CH_2F, CH_2I, или CH_2Br. X” может представлять собой CH_2OCH_3 и X может представлять собой CH_2OCH_3.

Каждый J, J', J” и J”', при наличии, может независимо представлять собой H, или группу на основе аминокислоты, или группу на основе полиэтиленгликоля, выбранную из Таблицы 1. Альтернативным образом, каждый J, J', J” и J”', при наличии, может независимо представлять собой H, или группу на основе аминокислоты, выбранную из Таблицы 1. Каждый J, J', J” и J”', при наличии, может независимо представлять собой группу на основе аминокислоты, или группу на основе полиэтиленгликоля, выбранную из Таблицы 1. Альтернативным образом, каждый J, J', J” и J”', при наличии, может независимо представлять собой группу на основе аминокислоты, выбранную из Таблицы 1. Каждый J, J', J” и J”', при наличии, может представлять собой H. Каждый J, J', J” и J”', при наличии, может представлять собой



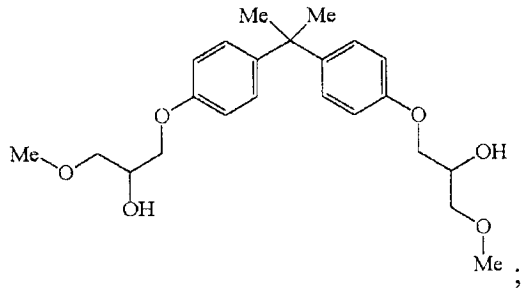
L, L' и L”, при наличии, могут независимо представлять собой O, S, NH, N^+H_2. L, L' и L”, при наличии, могут независимо представлять собой O, S, или NH. L, L' и L”, при наличии, могут независимо представлять собой O, или S. Альтернативным образом, L, L' и L”, при наличии, могут независимо представлять собой O.

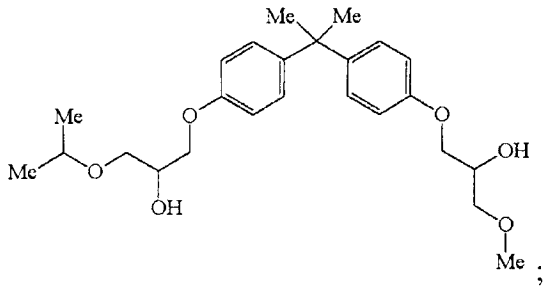
Каждый G, G' и G” может независимо представлять собой разветвленный, неразветвленный, или ароматический циклический, или неароматический циклический, замещенный, или незамещенный, насыщенный, или ненасыщенный C_1-C_{10} алкил. Каждый G, G' и G” может независимо представлять собой разветвленный, неразветвленный, или неароматический циклический, замещенный, или незамещенный, насыщенный, или ненасыщенный C_1-C_{10} алкил. Каждый G, G' и G” может независимо представлять собой разветвленный, неразветвленный, или неароматический циклический, замещенный, или незамещенный, насыщенный, или ненасыщенный C_1-C_{10} алкил. Каждый G, G' и G” может независимо представлять собой разветвленный, неразветвленный, или ароматический циклический, или неароматический циклический, замещенный, или незамещенный, насыщенный, или ненасыщенный C_1-C_9 алкил. Каждый G, G' и G” может независимо представлять собой разветвленный, неразветвленный, или ароматический циклический, или неароматический циклический, замещенный, или незамещенный, насыщенный, или ненасыщенный C_1-C_8 алкил. Каждый G, G' и G” может независимо представлять собой разветвленный, неразветвленный, или ароматический циклический, или неароматический циклический, замещенный, или незамещенный, насыщенный, или ненасыщенный C_1-C_7 алкил. Каждый G, G' и G” может независимо представлять собой разветвленный, неразветвленный, или ароматический циклический, или неароматический циклический, замещенный, или незамещенный, насыщенный, или ненасыщенный C_1-C_6 алкил. Каждый G, G' и G” может независимо представлять собой разветвленный, неразветвленный, или ароматический циклический, или неароматический

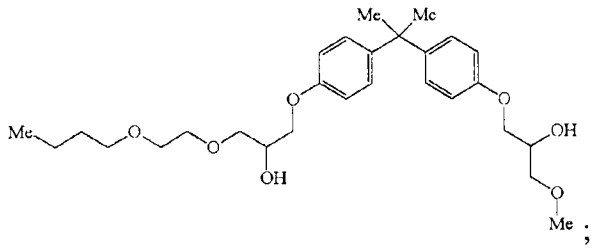
циклический, замещенный, или незамещенный, насыщенный, или ненасыщенный C_1-C_5 алкил. Каждый G, G' и G" может независимо представлять собой разветвленный, неразветвленный, или ароматический циклический, или неароматический циклический, замещенный, или незамещенный, насыщенный, или ненасыщенный C_1-C_4 алкил. Каждый G, G' и G" может независимо представлять собой разветвленный, неразветвленный, или неароматический циклический, замещенный, или незамещенный, насыщенный, или ненасыщенный C_1-C_3 алкил.

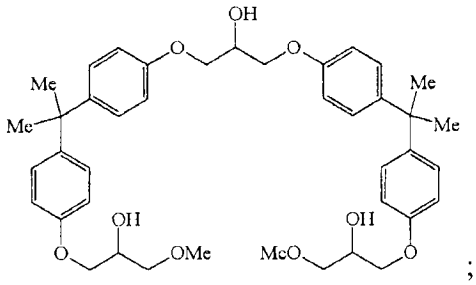
Необязательный заместитель, при наличии, можно выбрать из группы, состоящей из: оксо (то есть =O), OJ"', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, CN, SH, SR, SO_3H, SO_3R, SO_2R, OSO_3R и NO_2. Необязательный заместитель, при наличии, можно выбрать из группы, состоящей из: оксо (то есть =O), OJ"', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, SO_3H, SO_3R, SO_2R и NO_2. Необязательный заместитель, при наличии, можно выбрать из группы, состоящей из: оксо (то есть =O), OJ"', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2 и NO_2. Необязательный заместитель, при наличии, можно выбрать из группы, состоящей из: оксо (то есть =O), OJ"', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br и I. Необязательный заместитель, при наличии, можно выбрать из группы, состоящей из: оксо (то есть =O), OJ"', COOH, OH, F, Cl, Br и I. Необязательный заместитель, при наличии, можно выбрать из группы, состоящей из: оксо (то есть =O), OJ"', COOH, OH, F и Cl. R может представлять собой незамещенный C_1-C_{10} алкил. R может представлять собой незамещенный C_1-C_9 алкил. R может представлять собой незамещенный C_1-C_8 алкил. R может представлять собой незамещенный C_1-C_7 алкил. R может представлять собой незамещенный C_1-C_6 алкил. R может представлять собой незамещенный C_1-C_5 алкил. R может представлять собой незамещенный C_1-C_4 алкил. R может представлять собой незамещенный C_1-C_3 алкил. R может представлять собой незамещенный C_1-C_2 алкил. R может представлять собой незамещенный C_1 алкил.

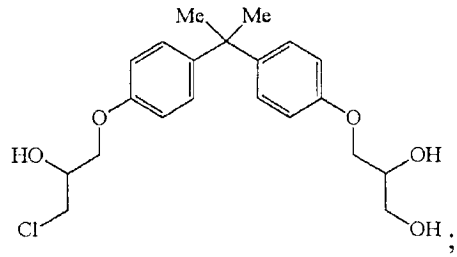
Соединение можно выбрать из одного, или более из следующего:

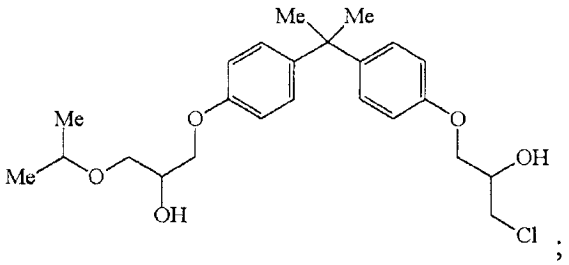

Me
Me
O
Me
O
OH
OH
O
Me
;

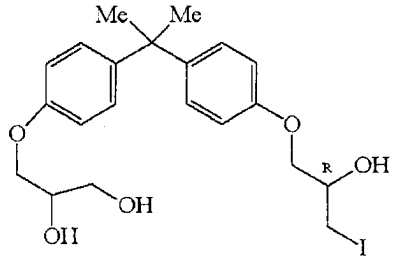
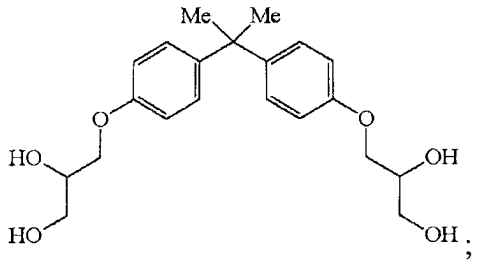

Me
Me
Me
O
O
OH
O
Me
;

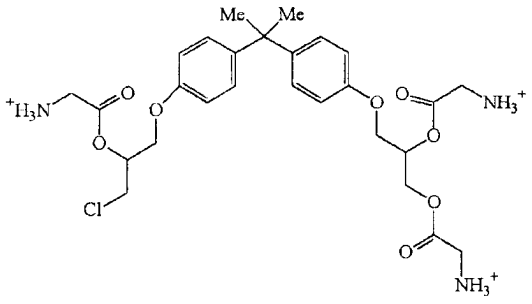
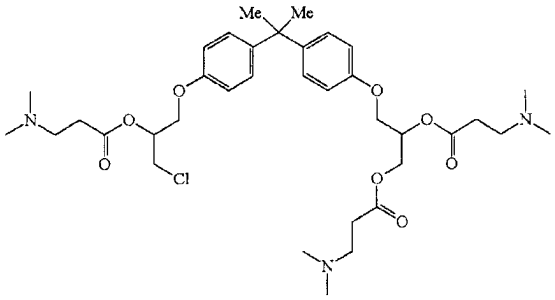

Me
Me
Me
O
O
O
OH
O
Me
;


OH
O
O
Me
Me
Me
Me
OH
OH
O
OMe
MeO
O
;

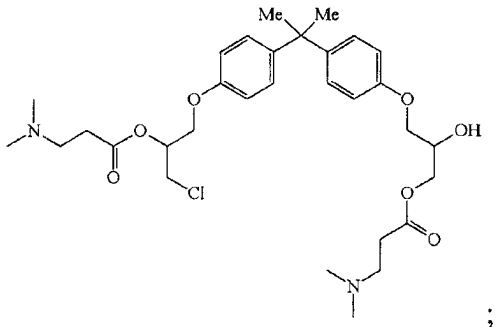
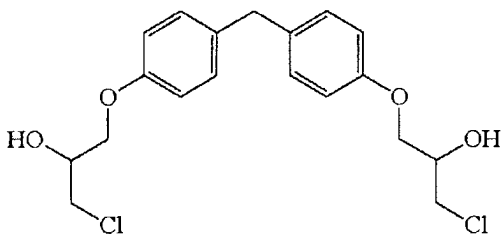

Me
Me
O
O
HO
OH
Cl
OH
;

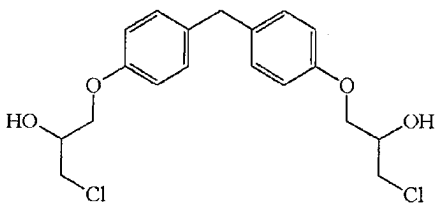
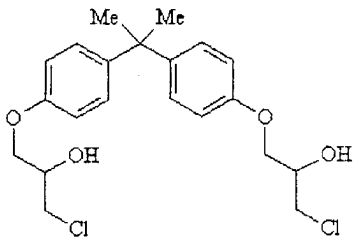

Me
Me
Me
O
O
O
OH
O
Me
OH
Cl
;

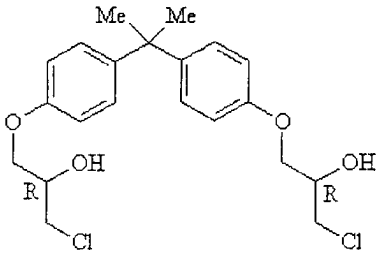
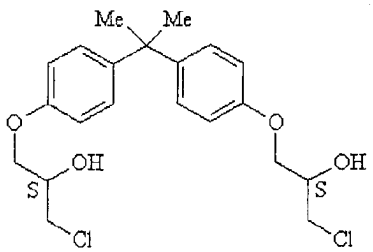

;

;

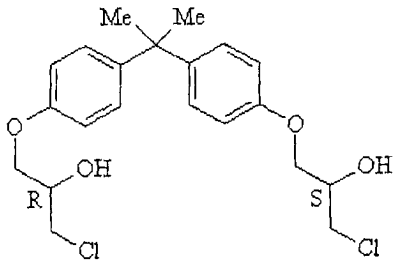

;

;

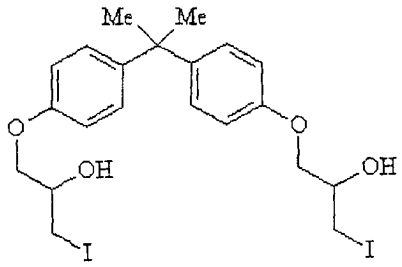
;

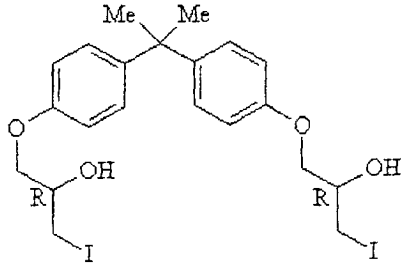

;

;

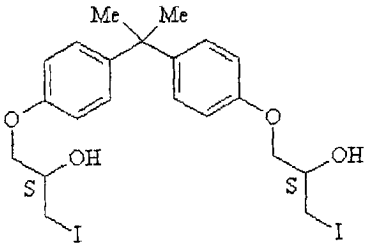

;

;

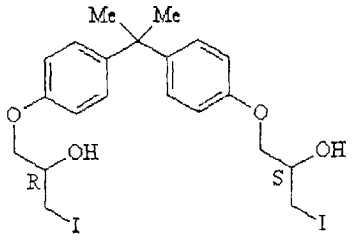

;

;

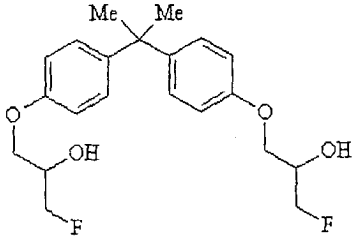

Me
Me
O
OH
R
Cl
O
OH
S
Cl
;

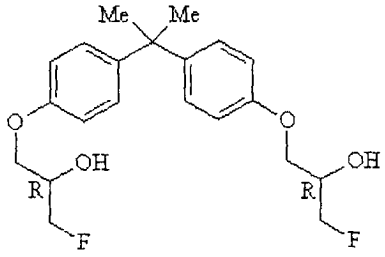

Me
Me
O
OH
I
O
OH
I
;

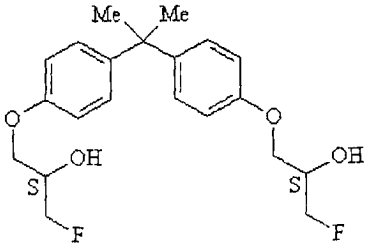

Me
Me
O
OH
R
I
O
OH
R
I
;

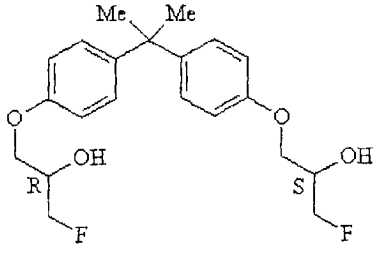

Me
Me
O
OH
S
I
O
OH
S
I
;

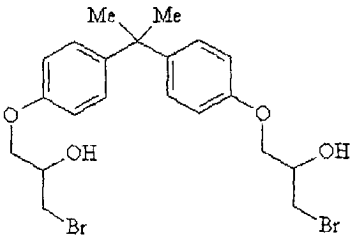

Me
Me
O
OH
R
I
O
OH
S
I
;

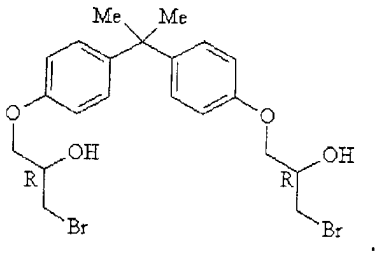
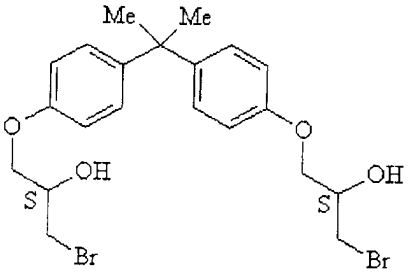
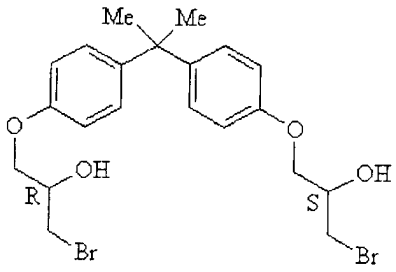
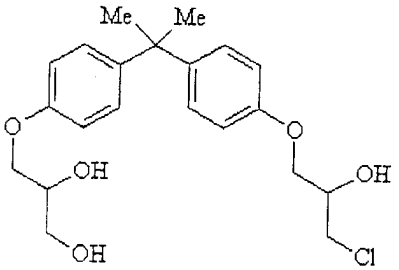
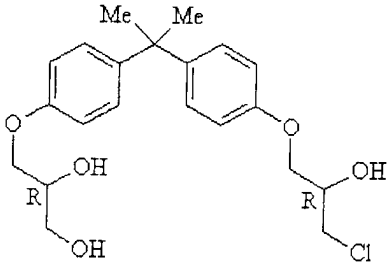
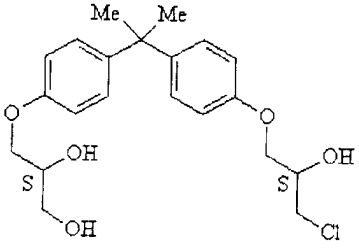
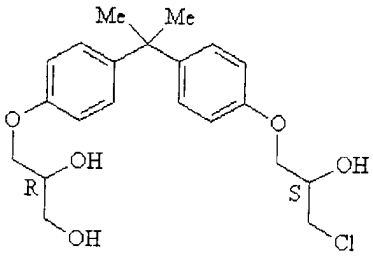
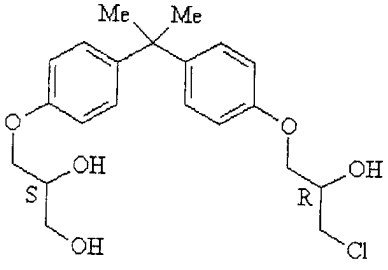
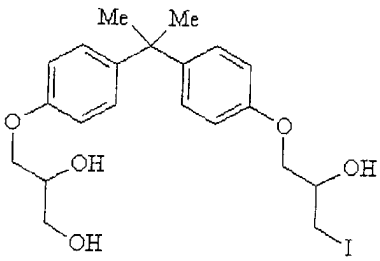
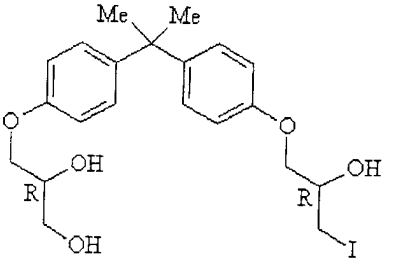

Me
Me
O
OH
F
O
OH
F
;

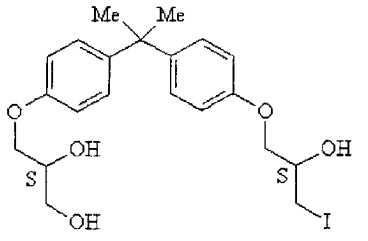
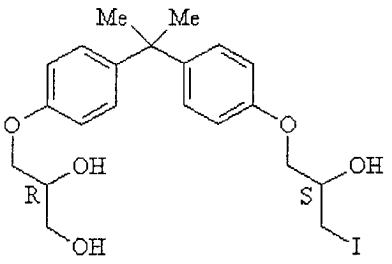

Me
Me
O
OH
R
F
O
OH
R
F
;

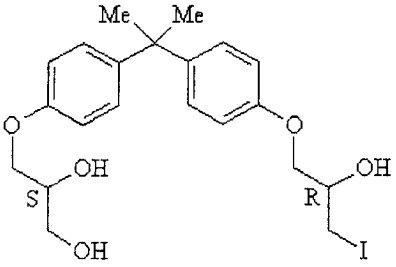
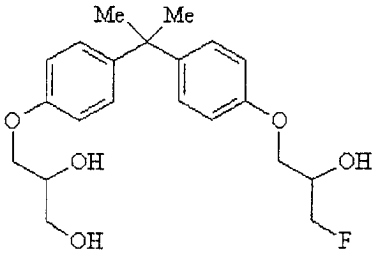

Me
Me
O
OH
S
F
O
OH
S
F
;

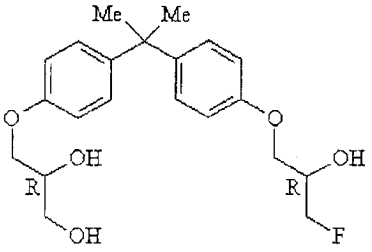
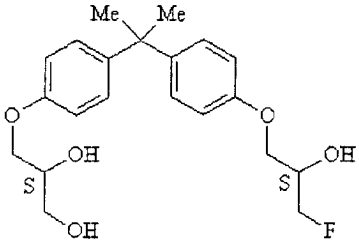

Me
Me
O
OH
R
F
O
OH
S
F
.

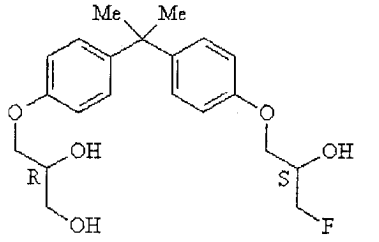
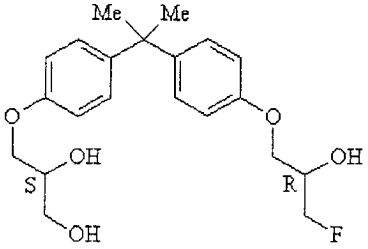

Me
Me
O
OH
Br
O
OH
Br
.

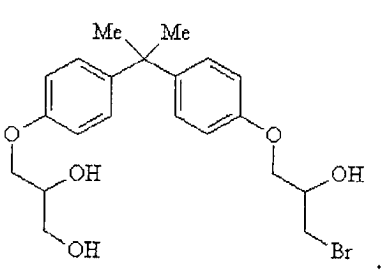
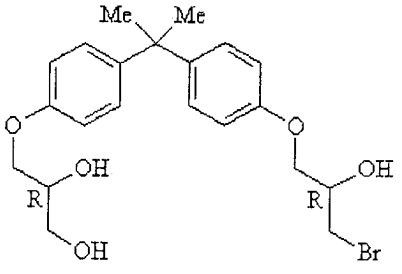

;

;

;

;

;


;

;

;

;

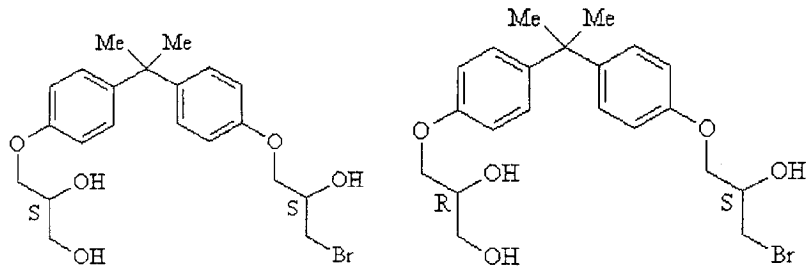

Me
Me
O
OH
S
OH
O
OH
S
I
;

Me
Me
O
OH
R
OH
O
OH
S
I
;


Me
Me
O
OH
S
OH
O
OH
R
I
;

Me
Me
O
OH
OH
O
OH
F
;

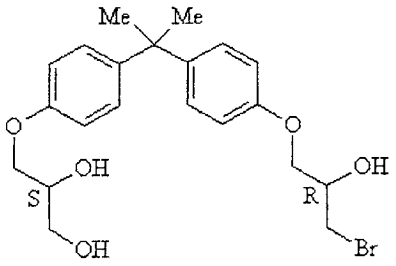

Me
Me
O
OH
R
OH
O
OH
R
F
;

Me
Me
O
OH
S
OH
O
OH
S
F
;


Me
Me
O
OH
R
OH
O
OH
S
F
;

Me
Me
O
OH
S
OH
O
OH
R
F
;


Me
Me
O
OH
R
OH
O
OH
R
Br
;

Me
Me
O
OH
R
OH
O
OH
R
Br
;



;

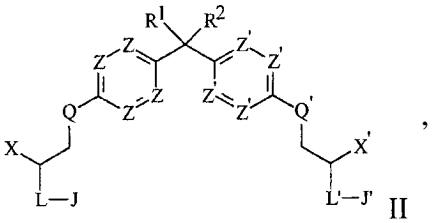


и .

Подразумевается, что описанные соединения включают в себя все рацемические смеси и все индивидуальные энантиомеры, или их сочетания, представлены они в настоящем описании, или нет. Альтернативным образом, одна, или более OH групп в приведенных выше соединениях может быть замещена, для замены H на группу, выбранную из Таблицы 1.

Клетка млекопитающего может представлять собой клетку человека. Модулирующая активность AR может быть направлена на ингибирование активности N-терминального домена AR. Модулирующая активность AR может быть направлена на ингибирование активности N-терминального домена (NTD) AR. Модулирование может происходить *in vivo*. Модулирующая активность AR может быть направлена на лечение, по меньшей мере, одного показания, выбранного из группы, состоящей из рака предстательной железы, рака груди, рака яичника, рака эндометрия, выпадения волос, акне, гирсутизма, кисты яичника, поликистозного заболевания яичника, преждевременного полового созревания и возрастной дегенерации желтого пятна. Показание может представлять собой рак предстательной железы. Рак предстательной железы может представлять собой андроген-независимый рак предстательной железы. Рак предстательной железы может представлять собой андроген-зависимый рак предстательной железы.

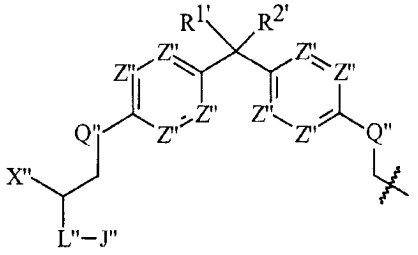
Согласно другому варианту осуществления, предоставлены соединения, имеющие структуры, представленные формулой II



, II

в которой каждый J и J' может независимо представлять собой H, или группу, выбранную из Таблицы 1; каждый L и L' может независимо представлять собой O, S, NH, NG, N^+H_2, или N^+HG; каждый Q и Q' может представлять собой G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH, или NG; каждый Z и Z' может независимо представлять собой N, CH, CF, CCl, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$, CSG, CSOG, или CSO_2

G; каждый R^1 и R^2 может независимо представлять собой H, или разветвленный, или неразветвленный, замещенный, или незамещенный C_1-C_{10} алкил, или совместно образовывать замещенный, или незамещенный, насыщенный, ароматический циклический, или неароматический циклический C_3-C_{10} алкил; X может представлять собой CH_2OG, CH_2OGOG', CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2I, CH_2Br, CH_2F, или CH_2NG_2; X' может представлять собой H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2OJ''', CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', $GOG'OG''$, CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2NG_2, или

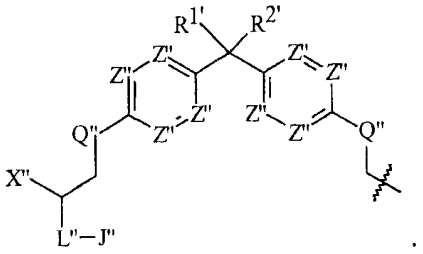


;

каждый $R^{1'}$ и $R^{2'}$ может независимо представлять собой H, или разветвленный, или неразветвленный, замещенный, или незамещенный C_1-C_{10} алкил, или $R^{1'}$ и $R^{2'}$ совместно образуют замещенный, или незамещенный, насыщенный, ароматический циклический, или неароматический циклический C_3-C_{10} алкил; каждый J'' и J''' может независимо представлять собой H, или группу, выбранную из Таблицы 1; L'' может представлять собой O, S, NH, NG, N^+H_2, или N^+HG; каждый Z'' может независимо представлять собой N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, или CSO_2G; Q'' может представлять собой G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH или NG; X'' может представлять собой H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2OJ''', G, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', $GOG'OG''$, CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, или CH_2NG_2; а каждый G, G' и G'' может независимо представлять собой разветвленный, или неразветвленный, неароматический циклический, замещенный, или незамещенный, насыщенный C_1-C_{10} алкил; где необязательный заместитель, при его наличии, можно выбрать из группы, включающей в себя: оксо (то есть =O), OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, CN, SH, SR, SO_3H, SO_3R, SO_2R, OSO_3R и NO_2, где R может представлять собой незамещенный C_1-C_{10} алкил.

Альтернативным образом, каждый J и J' может независимо представлять собой H, или группу, выбранную из Таблицы 1; каждый L и L' может независимо представлять собой O, S, NH, NG, N^+H_2 или N^+HG; каждый Q и Q' может представлять собой G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH или NG; каждый Z и Z' может независимо представлять собой N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, или CSO_2G; каждый R^1 и R^2 может независимо представлять собой H, или разветвленный, или неразветвленный, замещенный, или незамещенный C_1-C_{10} алкил, или совместно образовывать замещенный, или незамещенный, насыщенный, ароматический циклический, или неароматический циклический C_3-C_{10} алкил; X может

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



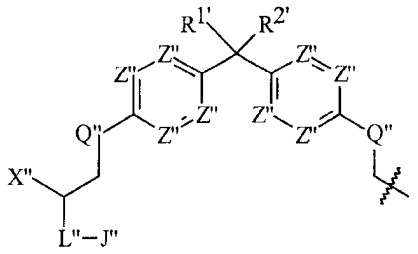
;

каждый $R^{1'}$ и $R^{2'}$ может независимо представлять собой H, или разветвленный, или неразветвленный, замещенный, или незамещенный C_1-C_{10} алкил, или $R^{1'}$ и $R^{2'}$ совместно образуют замещенный, или незамещенный, насыщенный, ароматический циклический, или неароматический циклический C_3-C_{10} алкил; каждый J'' и J''' может независимо представлять собой H, или группу, выбранную из Таблицы 1; L'' может представлять собой O, S, NH, NG, N^+H_2, или N^+HG; каждый Z'' может независимо представлять собой N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, или CSO_2G; Q'' может представлять собой G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH или NG; X'' может представлять собой H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2OJ''', G, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', $GOG'OG''$, CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, или CH_2NG_2; и каждый G, G' и G'' может независимо представлять собой разветвленный, или неразветвленный, неароматический циклический, замещенный, или незамещенный, насыщенный C_1-C_{10} алкил; где необязательный заместитель, при его наличии, можно выбрать из группы, содержащий из: оксо (то есть =O), OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, CN, SH, SR, SO_3H, SO_3R, SO_2R, OSO_3R и NO_2, где R может представлять собой незамещенный C_1-C_{10} алкил.

Альтернативным образом, где каждый J и J' может независимо представлять собой H, или группу, выбранную из Таблицы 1; каждый L и L' может независимо представлять собой O, S, или NH; каждый Q и Q' может представлять собой O, CH_2, S, или NH; каждый Z и Z' может независимо представлять собой N, CH, CF, CCl, CI, COH, или CNH_2; каждый R^1 и R^2 может независимо представлять собой H, или разветвленный, или неразветвленный, замещенный, или незамещенный C_1-C_{10} алкил, или совместно образовывать замещенный, или незамещенный, насыщенный, ароматический циклический, или неароматический циклический C_3-C_{10} алкил; X может представлять собой CH_2OG, CH_2OGOG', CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2I, CH_2Br, CH_2F или CH_2NG_2; X' может представлять собой H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2OJ''', CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', $GOG'OG''$, CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2NG_2; каждый $R^{1'}$ и $R^{2'}$ может независимо представлять собой H, или разветвленный, или неразветвленный, замещенный, или незамещенный C_1-C_5 алкил, или $R^{1'}$ и $R^{2'}$ совместно образуют замещенный, или незамещенный,

насыщенный, ароматический циклический, или неароматический циклический C_3-C_{10} алкил; каждый J" и J"' может независимо представлять собой H, или группу, выбранную из таблицы 1; L" может представлять собой O, S, или NH; каждый Z" может независимо представлять собой N, CH, CF, CCl, CI, COH, или CNH_2; Q" может представлять собой O, CH_2, S, или NH; X" может представлять собой H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, $CH_2OJ"'$, G, CH_2OG, CH_2OGOG', CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2I, CH_2Br, CH_2F, или CH_2NG_2 и каждый G, G' и G" может независимо представлять собой разветвленный, или неразветвленный, неароматический циклический, замещенный, или незамещенный, насыщенный C_1-C_5 алкил; где необязательный заместитель, при его наличии, можно выбрать из группы, включающей в себя: оксо (то есть =O), OJ"', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, CN, SH, SO_3H и NO_2, где R может представлять собой незамещенный C_1-C_5 алкил.

X' может представлять собой H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2NG_2, или



X' может представлять собой H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, или CH_2NG_2. X' может представлять собой H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', или GOG'OG". X' может представлять собой H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2OG, или CH_2OGOG'. X' может представлять собой H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, или CH_2OG. X' может представлять собой H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2O(изопропил), CH_2OCH_3, или $CH_2OCH_2CH_3$. X' может представлять собой H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2O(изопропил), CH_2OCH_3, или $CH_2OCH_2CH_3$. X' может представлять собой H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, или CH_2OCH_3.

X" может представлять собой H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2O(изопропил), CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, или CH_2NG_2. X" может представлять собой H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2O(изопропил), CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', или GOG'OG". X" может представлять собой H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2O(изопропил), CH_2OCH_3, или $CH_2OCH_2CH_3$. X" может представлять собой H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, или CH_2OCH_3. X" может представлять собой H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I.

X может представлять собой CH_2OG, CH_2OGOG', CH_2SG, CH_2I, CH_2Br, или CH_2F. X может представлять собой CH_2I, CH_2Br, CH_2F, CH_2OG, или CH_2OGOG'. X может представлять собой CH_2I, CH_2Br, CH_2F, CH_2OCH_3, CH_2O(изопропил), или $CH_2OC_2H_4OC_4H_9$. X может представлять собой CH_2I, CH_2Br, CH_2F, CH_2OCH_3, или $CH_2OCH_2CH_3$.

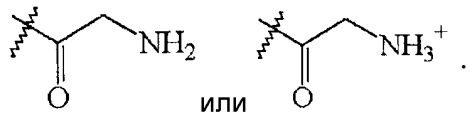
X может представлять собой CH_2I, CH_2Br, CH_2F, или CH_2OCH_3. X может представлять собой CH_2I, CH_2Br, или CH_2F.

Каждый Z, Z' и Z" может независимо представлять собой N, CH, CF, CCl, CBr, CI или COH. Каждый Z, Z' и Z" может независимо представлять собой CH, CF, CCl, CBr, CI или COH. Альтернативным образом, каждый Z, Z' и Z" может независимо представлять собой CH, CF, CCl, CBr, или CI. Каждый Z, Z' и Z" может представлять собой CH.

Каждый Q, Q' и Q" может представлять собой O.

Каждый R^1, $R^{1'}$, R^2 и $R^{2'}$ может независимо представлять собой H, или разветвленный, или неразветвленный, замещенный, или незамещенный C_1-C_{10} алкил. Каждый R^1, $R^{1'}$, R^2 и $R^{2'}$ может независимо представлять собой H, или разветвленный, или неразветвленный, замещенный, или незамещенный C_1-C_9 алкил. Каждый R^1, $R^{1'}$, R^2 и $R^{2'}$ может независимо представлять собой H, или разветвленный, или неразветвленный, замещенный, или незамещенный C_1-C_8 алкил. Каждый R^1, $R^{1'}$, R^2 и $R^{2'}$ может независимо представлять собой H, или разветвленный, или неразветвленный, замещенный, или незамещенный C_1-C_7 алкил. Каждый R^1, $R^{1'}$, R^2 и $R^{2'}$ может независимо представлять собой H, или разветвленный, или неразветвленный, замещенный, или незамещенный C_1-C_6 алкил. Каждый R^1, $R^{1'}$, R^2 и $R^{2'}$ может независимо представлять собой H, или разветвленный, или неразветвленный, замещенный, или незамещенный C_1-C_5 алкил. Каждый R^1, $R^{1'}$, R^2 и $R^{2'}$ может независимо представлять собой H, или разветвленный, или неразветвленный, замещенный, или незамещенный C_1-C_4 алкил. Каждый R^1, $R^{1'}$, R^2 и $R^{2'}$ может независимо представлять собой H, или разветвленный, или неразветвленный, замещенный, или незамещенный C_1-C_3 алкил. Каждый R^1, $R^{1'}$, R^2 и $R^{2'}$ может независимо представлять собой H, или разветвленный, или неразветвленный, замещенный, или незамещенный C_1-C_2 алкил. Каждый R^1, $R^{1'}$, R^2 и $R^{2'}$ может представлять собой H, или CH_3. Каждый из R^1, $R^{1'}$, R^2 и $R^{2'}$ может представлять собой CH_3. Каждый R^1, $R^{1'}$, R^2 и $R^{2'}$ может представлять собой H.

Каждый J, J', J" и J"', при наличии, может независимо представлять собой H, или группу на основе аминокислоты, или группу на основе полиэтиленгликоля, выбранную из Таблицы 1. Альтернативным образом, каждый J, J', J" и J"', при наличии, может независимо представлять собой H, или группу на основе аминокислоты, выбранную из Таблицы 1. Каждый J, J', J" и J"', при наличии, может независимо представлять собой группу на основе аминокислоты, или группу на основе полиэтиленгликоля, выбранную из Таблицы 1. Альтернативным образом, каждый J, J', J" и J"', при наличии, может независимо представлять собой группу на основе аминокислоты, выбранную из Таблицы 1. Каждый J, J', J" и J"', при наличии, может представлять собой H. Каждый J, J', J" и J"', при наличии, может представлять собой



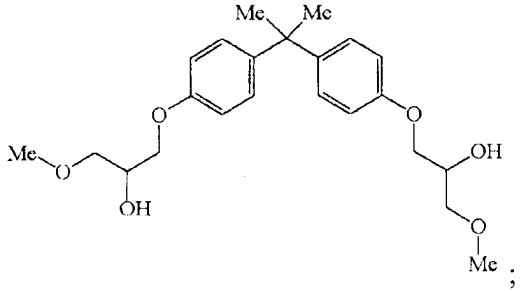
Каждый L, L' и L", при наличии, может независимо представлять собой O, NH или N^+H_2. Каждый L, L' и L", при наличии, может независимо представлять собой O или S. Каждый L, L' и L", при наличии, может представлять собой O.

Каждый G, G' и G" может независимо представлять собой разветвленный, неразветвленный, или неароматический циклический, замещенный, или незамещенный, насыщенный C_1-C_{10} алкил. Каждый G, G' и G" может независимо представлять собой разветвленный, неразветвленный, или неароматический циклический, замещенный, или незамещенный, насыщенный C_1-C_{10} алкил. Каждый G, G' и G" может независимо представлять собой разветвленный, неразветвленный, или неароматический циклический, замещенный, или насыщенный C_1-C_{10} алкил. Каждый G, G' и G" может независимо представлять собой разветвленный, неразветвленный, или неароматический циклический, замещенный, или незамещенный, насыщенный C_1-C_9 алкил. Каждый G, G' и G" может независимо представлять собой разветвленный, неразветвленный, или неароматический циклический, замещенный, или незамещенный, насыщенный C_1-C_8 алкил. Каждый G, G' и G" может независимо представлять собой разветвленный, неразветвленный, или неароматический циклический, замещенный, или незамещенный, насыщенный C_1-C_7 алкил. Каждый G, G' и G" может независимо представлять собой разветвленный, неразветвленный, или неароматический циклический, замещенный, или незамещенный, насыщенный C_1-C_6 алкил. Каждый G, G' и G" может независимо представлять собой разветвленный, неразветвленный, или неароматический циклический, замещенный, или незамещенный, насыщенный C_1-C_5 алкил. Каждый G, G' и G" может независимо представлять собой разветвленный, неразветвленный, или неароматический циклический, замещенный, или незамещенный, насыщенный C_1-C_4 алкил. Каждый G, G' и G" может независимо представлять собой разветвленный, неразветвленный, или неароматический циклический, замещенный, или незамещенный, насыщенный C_1-C_3 алкил.

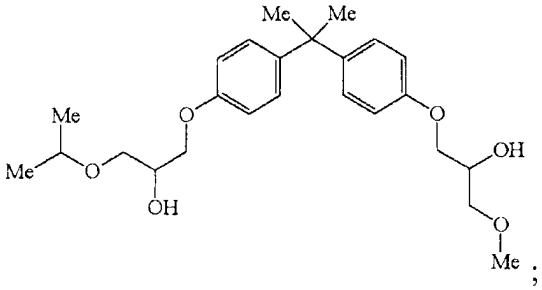
Необязательный заместитель, при наличии, можно выбрать из группы, состоящий из: оксо (то есть =O), OJ"', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, CN, SH, SR, SO_3H, SO_3R, SO_2R, OSO_3R и NO_2. Необязательный заместитель, при наличии, можно выбрать из группы, включающей в себя: оксо (то есть =O), OJ"', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, SO_3H, SO_3R, SO_2R и NO_2. Необязательный заместитель, при наличии, можно выбрать из группы, включающей в себя: оксо (то есть =O), OJ"', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2 и NO_2. Необязательный заместитель, при наличии, можно выбрать из группы, включающей в себя: оксо (то есть =O), OJ"', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, и I. Необязательный заместитель, при наличии, можно выбрать из группы, включающей в себя: оксо (то есть =O), OJ"', COOH, OH, F, Cl, Br, и I. Необязательный заместитель, при наличии, можно выбрать из группы, включающей в себя: оксо (то есть =O), OJ"', COOH, OH, F и Cl. R может представлять собой незамещенный C_1-C_{10} алкил. R может представлять собой незамещенный C_1-C_9 алкил. R может представлять собой незамещенный C_1-C_8 алкил. R может представлять собой незамещенный C_1-C_7 алкил. R может представлять собой незамещенный C_1-C_6 алкил. R может представлять собой незамещенный C_1-C_5 алкил. R может представлять собой незамещенный C_1-C_4 алкил. R может представлять собой незамещенный C_1-C_3 алкил. R может представлять собой незамещенный C_1-C_2 алкил. R может представлять собой незамещенный C_1

алкил.

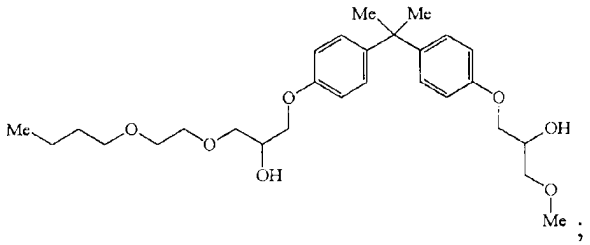
Соединение можно выбрать из одного, или более из следующего:



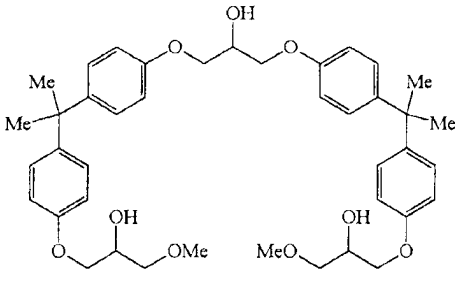
;



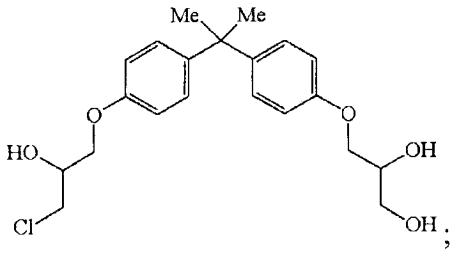
;



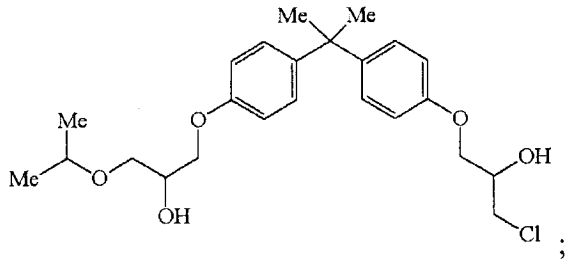
;



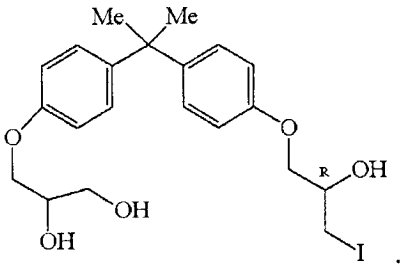
;



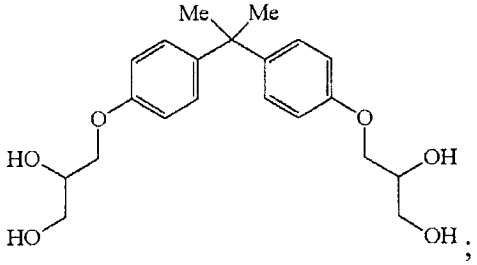
;



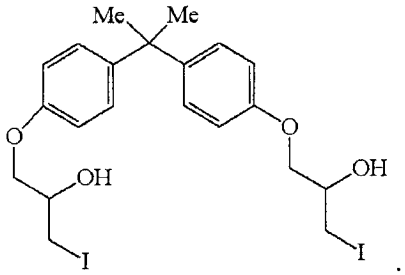
;



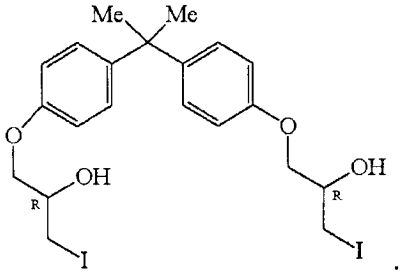
;



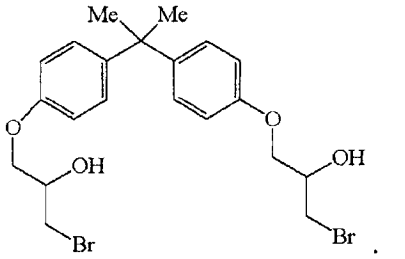
;



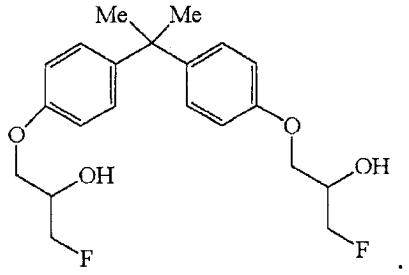
;



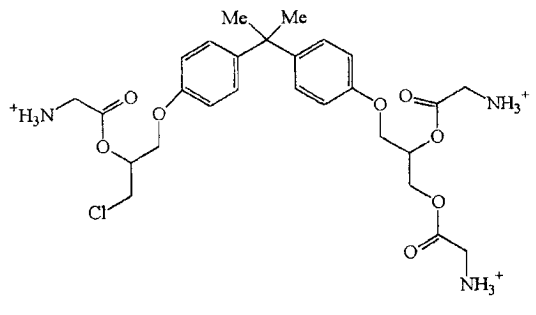
;



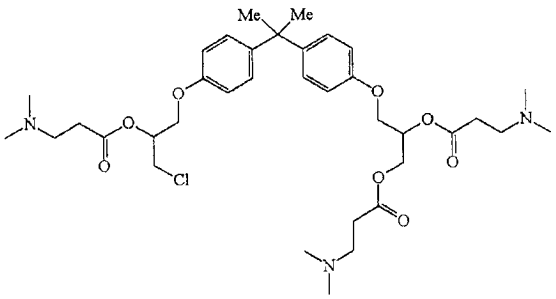
;



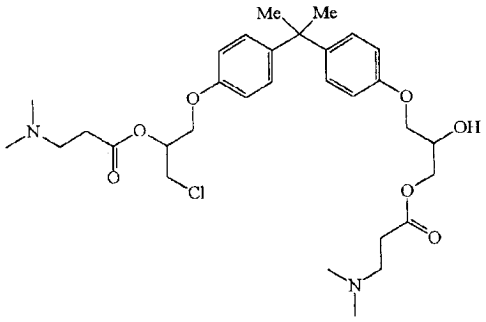
;



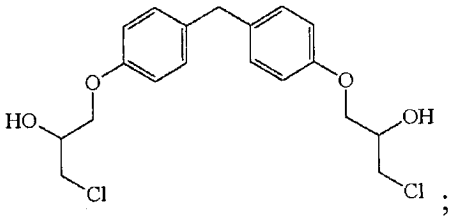
;



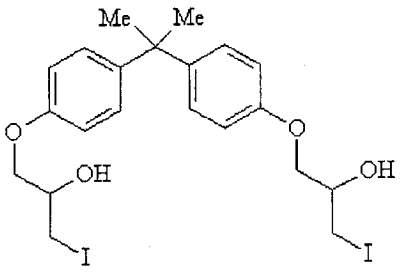
;



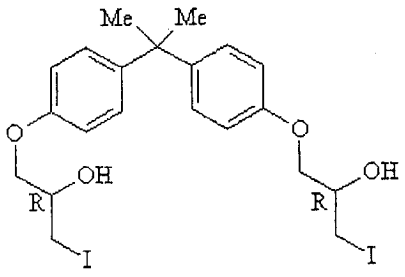
;



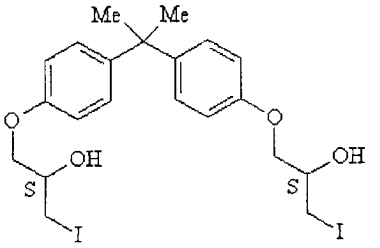
;



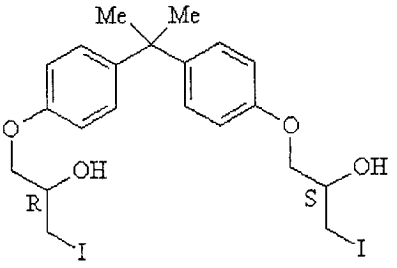
;



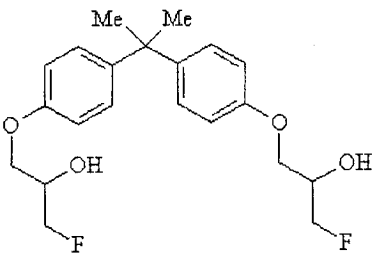
;



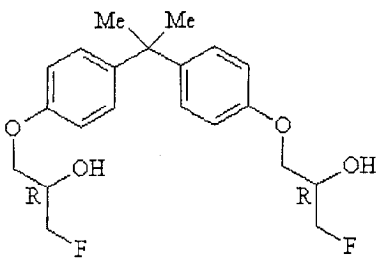
;



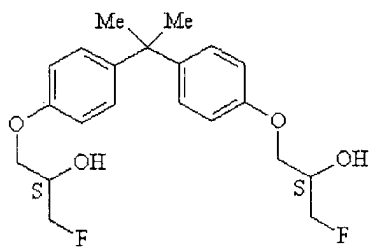
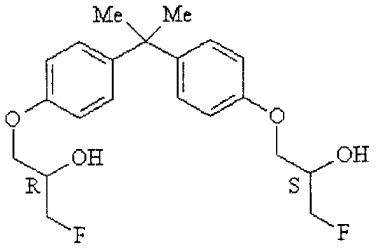
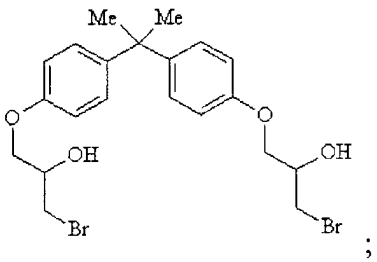
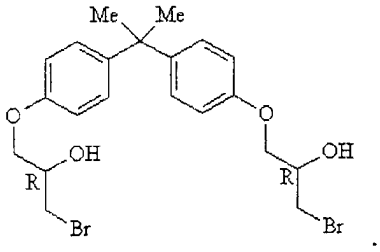
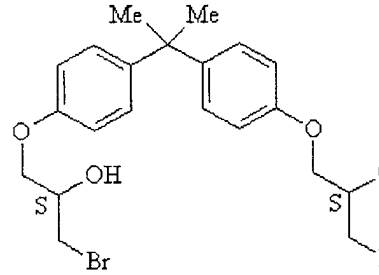
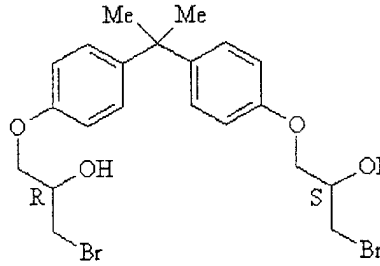
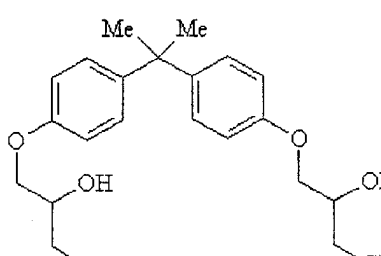
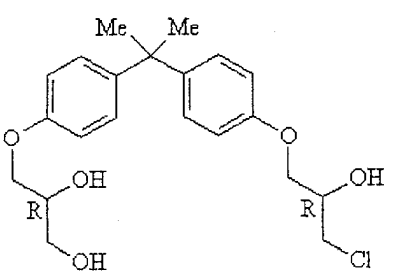
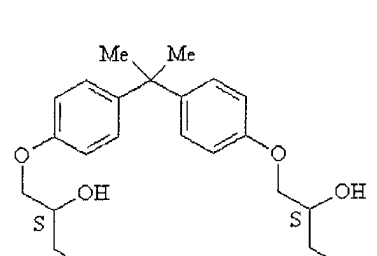
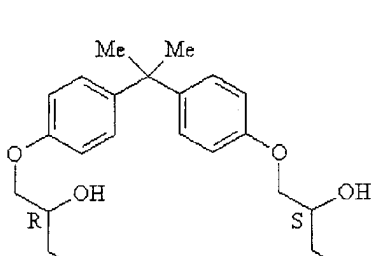
;



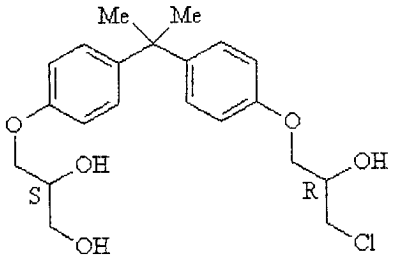
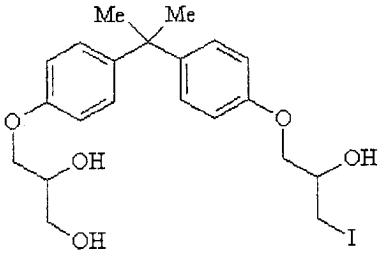
;

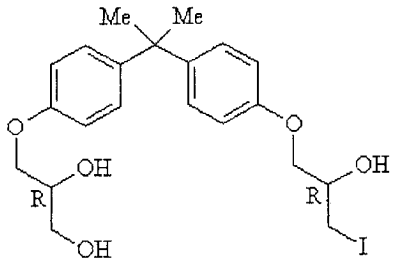
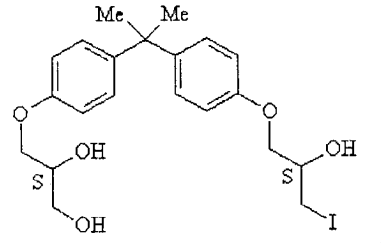


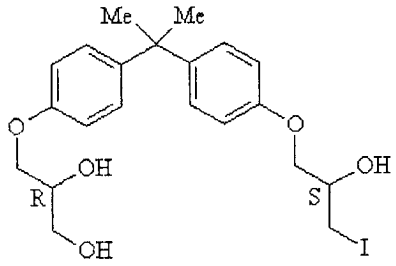
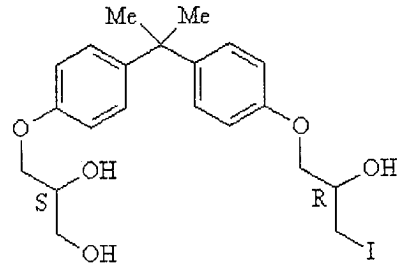
;

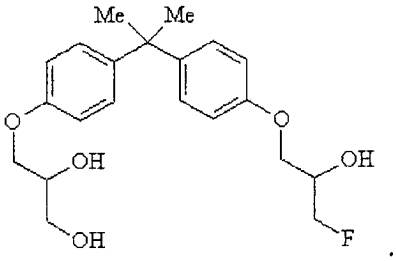
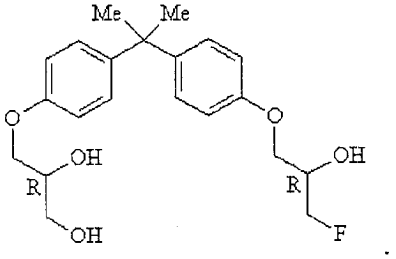











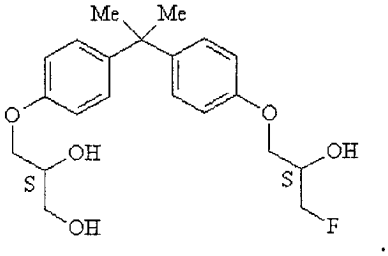
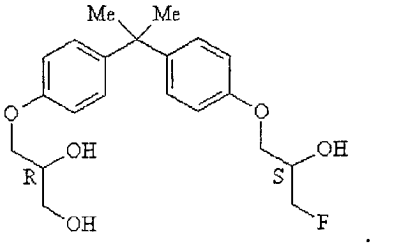
Стр.: 27

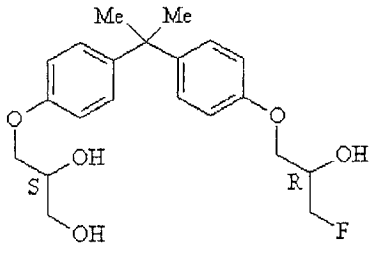

Me
Me
O
OH
S
OH
O
OH
R
Cl
;

Me
Me
O
OH
OH
O
OH
I
;


Me
Me
O
OH
R
OH
O
OH
R
I
;

Me
Me
O
OH
S
OH
O
OH
S
I
;

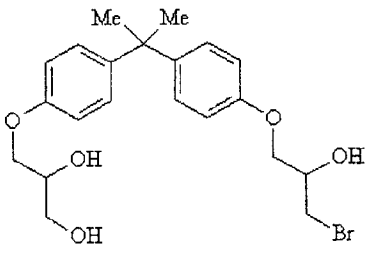

Me
Me
O
OH
R
OH
O
OH
S
I
;

Me
Me
O
OH
S
OH
O
OH
R
I
;


Me
Me
O
OH
OH
O
OH
F
;

Me
Me
O
OH
R
OH
O
OH
R
F
;

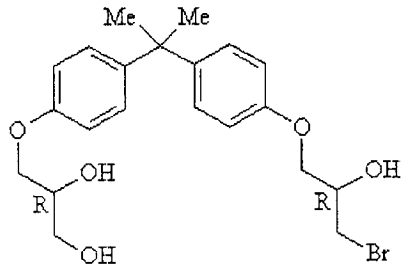

Me
Me
O
OH
S
OH
O
OH
S
F
;

Me
Me
O
OH
R
OH
O
OH
S
F
;



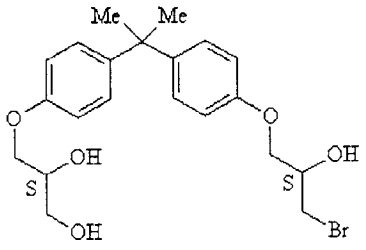
;



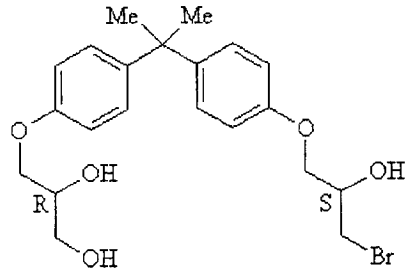
;



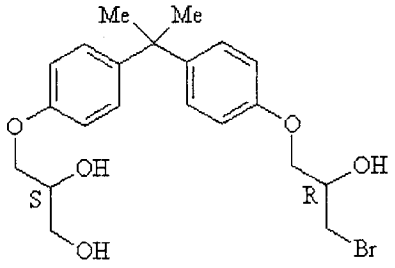
;



;



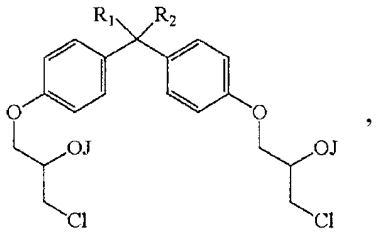
; и



.

Подразумевается, что описанные здесь соединения включают все рацемические смеси и все индивидуальные энантиомеры, или их сочетания, представлены они в настоящем описании, или нет. Альтернативным образом, одна, или более OH групп в приведенных выше соединениях может быть замещена для замены H на группу, выбранную из Таблицы 1.

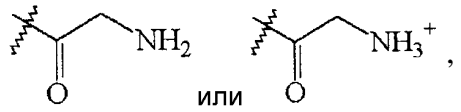
Согласно другому варианту осуществления, предоставлено соединение, имеющее формулу:



,

в котором J может представлять собой группу, выбранную из Таблицы 1; каждый R^1 и R^2 может независимо представлять собой H, или разветвленный, неразветвленный, замещенный, или незамещенный C_1-C_{10} алкил, или совместно образовывать замещенный, или незамещенный, насыщенный, ароматический циклический, или неароматический циклический C_3-C_{10} алкил, и где необязательный заместитель, при наличии, можно выбрать из группы, включающей в себя: оксо (то есть =O), OJ'", COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, CN, SH, SR, SO_3H, SO_3R, SO_2R, OSO_3R и NO_2, где R может представлять собой незамещенный C_1-C_{10} алкил.

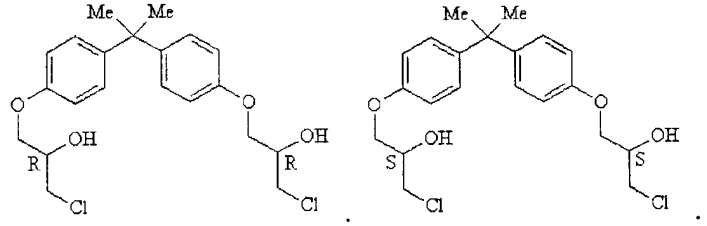
Альтернативным образом, J может представлять собой



или

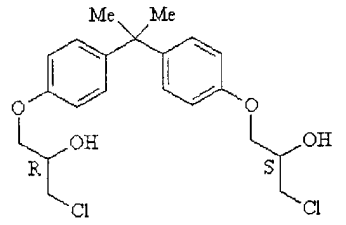
а каждый R^1 и R^2 можно выбрать из H и CH_3.

Согласно другому варианту осуществления, предоставлено соединение, имеющее одну, или более из структур:



;

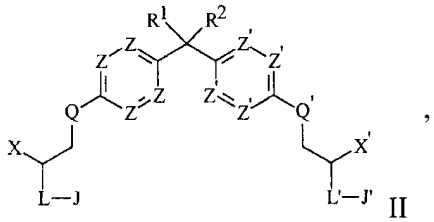
;



и .

Альтернативным образом, одна, или более OH групп в приведенных выше соединениях может быть замещена для замены H на группу, выбранную из Таблицы 1.

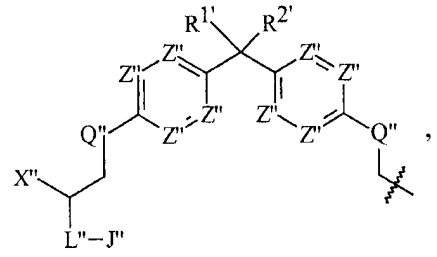
Согласно другому варианту осуществления, предоставлены соединения, имеющие структуры, представленные формулой II:



II

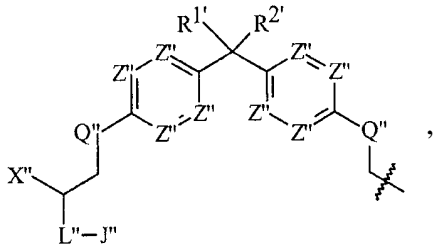
в которой каждый J и J' может независимо представлять собой группу, выбранную из Таблицы 1; каждый L и L' может независимо представлять собой O, S, NH, NG, или N^+H_2, или N^+HG; каждый Q и Q' может представлять собой G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH или NG; каждый Z и Z' может независимо представлять собой N, CH, CF, CCl, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, или CSO_2G; каждый R^1 и R^2 может независимо представлять собой H, или разветвленный, или неразветвленный, замещенный, или незамещенный C_2-C_{10} алкил, или замещенный C_1 алкил, или совместно образовывать замещенный, или незамещенный, насыщенный, ароматический циклический, или неароматический циклический C_3-C_{10} алкил; X может представлять собой CH_2OG, CH_2OGOG', CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2Cl, CH_2I, CH_2Br, CH_2F или CH_2NG_2; X' может представлять собой H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2OJ''', CH_2OG, CH_2OGOG',

GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2NG_2, или



каждый $R^{1'}$ и $R^{2'}$ может независимо представлять собой H, или разветвленный, или неразветвленный, замещенный, или незамещенный C_1-C_{10} алкил, или $R^{1'}$ и $R^{2'}$ совместно образуют замещенный, или незамещенный, насыщенный, ароматический циклический, или неароматический циклический C_3-C_{10} алкил; каждый J" и J"' может независимо представлять собой H, или группу, выбранную из таблицы 1; L" может представлять собой O, S, NH, NG, N^+H_2, или N^+HG; каждый Z" может независимо представлять собой N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, или CSO_2G; Q" может представлять собой G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH или NG; X" может представлять собой H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, $CH_2OJ"'$, G, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, или CH_2NG_2; и каждый G, G' и G" может независимо представлять собой разветвленный, или неразветвленный, неароматический циклический, замещенный, или незамещенный, насыщенный C_1-C_{10} алкил; где необязательный заместитель, при его наличии, можно выбрать из группы, состоящий из: оксо (то есть =O), OJ"', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, CN, SH, SR, SO_3H, SO_3R, SO_2R, OSO_3R и NO_2, где R может представлять собой незамещенный C_1-C_{10} алкил.

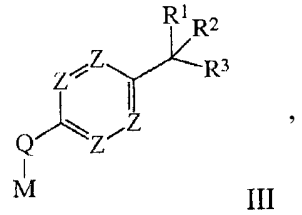
Альтернативным образом, каждый J и J' может независимо представлять собой H, или группу, выбранную из Таблицы 1; каждый L и L' может независимо представлять собой O, S, NH, NG, N^+H_2 или N^+HG; каждый Q и Q' может представлять собой G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH или NG; каждый Z и Z' может независимо представлять собой N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, или CSO_2G; каждый R^1 и R^2 может независимо представлять собой H, или разветвленный, или неразветвленный, замещенный, или незамещенный C_1-C_{10} алкил, или совместно образовывать замещенный, или незамещенный, насыщенный, ароматический циклический, или неароматический циклический C_3-C_{10} алкил; X может представлять собой CH_2OG, CH_2OGOG', CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2I, CH_2Br, или CH_2F; X' может представлять собой H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, $CH_2OJ"'$, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2NG_2, или



каждый $R^{1'}$ и $R^{2'}$ может независимо представлять собой H, или разветвленный, или неразветвленный, замещенный, или незамещенный C_1-C_{10} алкил, или $R^{1'}$ и $R^{2'}$ совместно образуют замещенный, или незамещенный, насыщенный, ароматический циклический, или неароматический циклический C_3-C_{10} алкил; каждый J" и J"' может независимо представлять собой H, или группу, выбранную из таблицы 1; L" может представлять собой O, S, NH, NG, N^+H_2, или N^+HG; каждый Z" может независимо представлять собой N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, или CSO_2G; Q" может представлять собой G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH или NG; X" может представлять собой H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2OJ''', G, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, или CH_2NG_2; и каждый G, G' и G" может независимо представлять собой разветвленный, или неразветвленный, неароматический циклический, замещенный, или незамещенный, насыщенный C_1-C_{10} алкил; где необязательный заместитель, при его наличии, можно выбрать из группы, включающей в себя: оксо (то есть =O), OJ"', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, CN, SH, SR, SO_3H, SO_3R, SO_2R, OSO_3R и NO_2, где R может представлять собой незамещенный C_1-C_{10} алкил.

Согласно другому варианту осуществления, предоставлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с любым из приведенных выше соединений, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Согласно следующему варианту осуществления, предоставлен способ скрининга на предмет выявления соединений, модулирующих андрогенный рецептор, в котором соединения, проходящие скрининг, выбирают из соединений, имеющих формулу III:

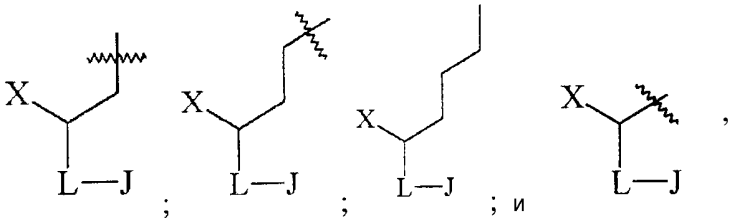


III

в которой Q может представлять собой G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH или NG; каждый Z может независимо представлять собой N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$, CSG, CSOG, или CSO_2G; каждый R^1 и R^2 может независимо представлять собой H, или разветвленный, или неразветвленный, замещенный, или незамещенный C_1-C_{10} алкил, или совместно образовывать замещенный, или незамещенный, насыщенный, ароматический циклический, или неароматический циклический C_3-C_{10} алкил, каждый G, G' и G" может независимо представлять собой разветвленный, неразветвленный, или ароматический циклический, или неароматический

циклический, замещенный, или незамещенный, насыщенный, или ненасыщенный C_1-C_{10} алкил;

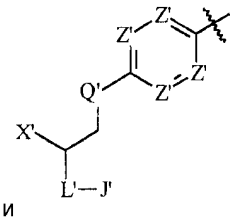
M можно выбрать из следующего:



; и

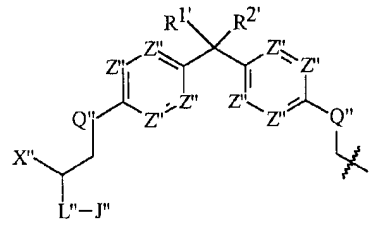
где J может представлять собой H, или группу, которую можно выбрать из Таблицы 1; L может представлять собой O, S, NH, NG, N^+H_2, или N^+HG; X может представлять собой H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, CH_2OJ''', G, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', $GOG'OG''$, CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, или CH_2NG_2;

R^3 может представлять собой H, разветвленный, неразветвленный, замещенный, или незамещенный C_1-C_{10} алкил,



или ;

J' может представлять собой H, или группу, выбранную из Таблицы 1; L' может представлять собой O, S, NH, NG, N^+H_2, или N^+HG; каждый Z' может независимо представлять собой N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, или CSO_2G; Q' может представлять собой G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH или NG; X' может представлять собой H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3 CH_2OJ''', G, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', $GOG'OG''$, CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, или CH_2NG_2, или



;

каждый $R^{1'}$ и $R^{2'}$ может независимо представлять собой H, или разветвленный, неразветвленный, замещенный, или незамещенный C_1-C_{10} алкил, или совместно образовывать замещенный, или незамещенный, насыщенный, ароматический циклический, или неароматический циклический C_3-C_{10} алкил; каждый J'' и J''' может независимо представлять собой H, или группу, выбранную из Таблицы 1; L'' может представлять собой O, S, NH, NG, N^+H_2, или N^+HG; каждый Z'' может независимо представлять собой N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3$

H, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, или CSO_2G; Q" может представлять собой G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH или NG; и X" может представлять собой H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, $CH_2OJ"'$, G, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, или CH_2NG_2; где необязательный заместитель, при его наличии, можно выбрать из группы, включающей в себя: оксо (то есть =O), $OJ"'$, COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, CN, SH, SR, SO_3H, SO_3R, SO_2R, OSO_3 R и NO_2, где R может представлять собой незамещенный C_1-C_{10} алкил.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ РИСУНКОВ

На Фиг.1 показано, что экстракт PGN 01-185 блокировал индукцию активности PSA-люциферазы (PSA-luc) форсколином (FSK, 50 мкМ) и R1881 (1 нМ).

Фиг.2 представляет собой блок-схему, на которой показано фракционирование соединений PNG 01-185 для идентификации PNG 01-185-17-9.

На Фиг.3 показано влияние фракций PNG 01-185-17 на активность ARR3-люциферазы (ARR3-luc).

На Фиг.4 показано, что фракция PNG 01-185-17-8 ингибировала активность AR-NTDGal4-luc.

Фиг.5. Структурное производное PNG01-185-17-9-2 (185-9-2) PNG01-185-17-8 блокировало вызванную FSK (50 мкМ) (слева) и интерлейкином-6 (IL-6, 50 нг/мл) (справа) трансактивацию AR NTD, в то время как антиандрогенный бикалутамид (BIC 10 мкМ) не оказывал никакого влияния.

Фиг.6. 185-9-2 (5 мкг/мл) ингибировал транскрипционную активность AR в ответ на лиганд, что определяли с использованием конструкта репортерного гена PSA(6,1 кб)-люциферазы, содержащего многочисленные хорошо охарактеризованные и функциональные элементы андрогенного ответа (AREs). В качестве положительного контроля включали бикалутамид (BIC, 10 мкМ). 185-9-2 НЕ ингибирует активность элемента прогестеронного ответа (PRE)- репортерного гена люциферазы, или глюкокортикоидного элемента ответа (GRE)- репортерного гена люциферазы в клетках LNCaP, которые трансфектировали с векторами экспрессии для прогестеронного рецептора (PR) и глюкокортикоидного рецептора (GR) и их релевантных конструктов репортерного гена (PRE-luc, или GRE-luc), и подвергали действию соответствующего им стероида (10 нМ, черные полосы). Белые полосы представляют собой отсутствие стероида (этанольный контроль).

Фиг.7. PNG01-185-17-9-2 (185-9-2, 5 мкг/мл) ингибировал экспрессию эндогенного гена PSA (PSA мРНК), индуцированную R1881 (1 нМ), что измеряли при помощи QRT-ПЦР. Концентрация PSA мРНК нормализовывалась до уровня GADPH мРНК. MNE представляет собой среднюю нормализованную экспрессию.

Фиг.8 А. Определение при помощи ChIP анализа рекрутинга AR в PSA-ARE в энхансерной области в клетках LNCaP, обработанных в течение 0, 3 ч, 16 ч DHT в присутствии, или в отсутствие 185-9-2 (B2, 10 мкг/мл). В. Концентрация белка AR не снижалась в экстрактах целых клеток из клеток, обработанных в течение 3, или 16 часов 185-9-2 (B2). Анализ концентрации AR методом вестерн-блоттинга с использованием антитела к андрогенному рецептору. Концентрация b-актинового белка включена в качестве контроля загрузки.

Фиг.9. AR в лизатах целых клеток из клеток LNCaP, содержавшихся *in vitro* в течение 48 часов с 185-9-2 (B2) в присутствии, или в отсутствие DHT. Результаты получены из 3 отдельных экспериментов.

Фиг.10 А. Анализы методом вестерн-блоттинга концентрации белка AR в цитозоле,

или ядре в клетках LNCaP, предварительно обработанных в течение 1 ч 185-9-2 (B2), или ДМСО (контроль) за 15, 30, 60 или 120 минут до обработки 10 нМ DHT. B. Флуоресцентная микроскопия клеток LNCaP, трансфектированных AR-GFP, предварительно обработанных в течение 1 ч 185-9-2 (B2), или ДМСО (контроль) перед добавлением 10 нМ DHT и инкубированных еще в течение 2 ч.

Фиг.11 - N/C взаимодействие. Клетки CV1 трансфектировали VP16-ARTAD, Gal4-ARLBD и репортером Gal4-люциферазы и обрабатывали R1881 плюс, или минус 185-9-2 (10 мкг/мл), или бикалутамидом (BIC, 10 мкМ) в течение 24 ч.

Фиг.12. PNG01-185-17-9-2 (185-9-2) блокировал андроген-зависимую пролиферацию клеток LNCaP. Клетки LNCaP обрабатывали бикалутамидом (BIC, 10 мкМ), или 185-9-2 (5 мкг/мл) в течение 1 ч перед прибавлением R1881 (0,1 нМ). Клетки собирали и определяли внедрение BrdU после 4 дней обработки андрогеном. P=0,0001 от 185-9-2 плюс R1881 и до обработанных лишь R1881.

Фиг.13. PNG01-185-17-9-2 (185-9-2) НЕ блокируют пролиферацию клеток PC3 ($p<0,05$, t-тест). Клетки обрабатывали носителем (ДМСО), или 185-9-2 (5 мкг/мл) в течение 3 дней перед сбором и измерением внедрения BrdU. Полосы представляют собой среднее ± SEM (n=3 отдельных экспериментов с 5 повторениями на эксперимент).

Фиг.14 A. Фотографии репрезентативных собранных ксенотрансплантатов LNCaP от 25 дня после 1-й внутриопухолевой (I.T.) инъекции кастрированным животным либо ДМСО (носитель), либо 185-9-2. Черная полоса представляет собой 10 мм. B. Период времени, показывающий объем ксенотрансплантата LNCaP в ходе протекания эксперимента. 185-9-2 приводил к уменьшению размера опухолей (n=10), тогда как опухоли, обработанные ДМСО, продолжали расти (n=9). Объем опухоли при первой инъекции считали за 100%. Сплошная линия представляет животных, обработанных ДМСО, а пунктирная линия представляет животных, обработанных 185-9-2. C. 185-9-2 не приводил к снижению массы тела. Массу тела измеряли в 0 день и в конце эксперимента на 25 день у мышей с ксенотрансплантатами LNCaP, получавшими носитель, или малую молекулу.

Фиг.15 A. Сравнение внутривенной (I.V.) инъекции 185-9-2 (B2) с внутриопухолевой (I.T.) инъекцией 185-9-2 и BADGE.2HCl (B3, I.T. инъекция в количестве 20 мг/кг массы тела каждые 5 дней, n=3 для каждой группы) с течением времени в ходе экспериментов. 185-9-2 (B2) и BADGE.2HCl (B3) приводили к уменьшению размера опухолей, тогда как опухоли, обработанные ДМСО, продолжали расти. Объем опухоли при первой инъекции считали за 100%. B. Фотографии представительных ксенотрансплантатов LNCaP, взятых у животных, которым внутривенно вводили контроль (носитель ДМСО), или 185-9-2 (50 мг/кг массы тела каждый последующий день) у кастрированных животных каждые 2 дня после последней инъекции. Черная полоса представляет собой 10 мм. Окрашивание срезов показанной опухоли TUNEL в качестве указания на апоптоз, или Ki67 в качестве маркера пролиферации. C. Внутривенная инъекция (I.V.) 185-9-2 не приводила к снижению массы тела.

Фиг.16. Гистология основных органов, изъятых у животных, которым вводили I.V. (см. фиг.15) 185-9-2 (50 мг/кг массы тела) каждый последующий день в сумме 5 инъекций. Ксенотрансплантаты получали через 2 дня после последней I.V. инъекции и окрашивали H&E. ДМСО представляет собой контрольный носитель, который также вводили I.V.

Фиг.17. *In vivo* 185-9-2 не приводил к снижению концентрации белка AR. A. Ксенотрансплантаты получали у животных, которым вводили I.V. 185-9-2, или ДМСО (см. фиг.15) и окрашивали срезы для AR с использованием моноклонального антитела к NTD. B. Анализы методом вестерн-блоттинга белка AR в лизатах целых клеток,

полученных из ксенотрансплантатов, полученных на 25 день у животных, которым вводили I.T. 185-9-2 (см. фиг.14). Линии 1 и 2 представляют собой ксенотранплантаты от различных животных, получавших лечение 185-9-2 (B2-1 и B2-2). Пятна также окрашивали на предмет выявления цитокератина 18, маркера эпителиальных клеток.

На Фиг.18 показано, что 185-9-2 снижает уровни фактора роста белка сосудистого эндотелия (VEGF) в ксенотрансплантатах LNCaP, полученных на 25 день от кастрированных реципиентов. В левой колонке показано окрашивание ксенотрансплантата, обработанного контрольным носителем.

Фиг.19 A. Фотографии репрезентативных изъятых ксенотрансплантатов PC3 на 25 день после 1-й внутриопухолевой (I.T.) инъекции либо ДМСО (носитель), либо 185-9-2 (20 мг/кг массы тела) некастрированным животным. Черная полоса представляет собой 10 мм. B. PNG01-185-017-9-2 оказывал небольшое влияние на рост опухоли PC3, но не приводил к уменьшению опухолевого бремени. Течение времени, показывающее объем ксенотрансплантата PC3 на протяжении эксперимента. Объем опухоли на момент первой инъекции считали за 100%. Сплошной линией показаны животные, получавшие ДМСО, а пунктирной линией показаны животные, получавшие 185-9-2. C. 185-9-2 не приводил к снижению массы тела. Массу тела измеряли на 0 день, и в конце эксперимента на 25 день у мышей с ксенотрансплантатами PC3, получавшими носитель, или малую молекулу.

Фиг.20. Глициновый сложный эфир BADGE.HCl.H_2O (A) тестировали в клетках LNCaP, трансфектированных вектором экспрессии для химерного белка Gal4BDB-AR_{1-558} с репортерным геном, содержащим Gal4-связывающий сайт в качестве цис-действующих элементов (p5xGal4UAS-TATA-люцифераза) (B). Сложный эфир глицина, Gly-B2-HCl 185-9-2 (25 мкМ) блокировал индуцированную IL-6 (50 мг/мл) трансактивацию AR NTD.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Использованная в настоящем описании фраза «C_x-C_y алкил» употребляется так, как ее обычно понимает специалист в данной области, и часто относится к химическому объекту, имеющему углеродный скелет, или основную углеродную цепь, содержащую углеродные атомы в количестве от x до y (включая все индивидуальные целые числа в пределах данного интервала, в том числе целые числа x и y). Например, «C_1-C_{10} алкил» представляет собой химический объект, содержащий в своем углеродном скелете, или в основной цепи 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атом(ов) углерода.

Использованный в настоящем описании термин «циклический C_x-C_y алкил» используется так, как его обычно понимает специалист в данной области, и часто относится к соединению, или химическому объекту, в котором, по меньшей мере, одна часть углеродного скелета, или основной цепи данного химического объекта связана таким образом, чтобы образовалась «петля», круг, или кольцо из связанных вместе атомов. Атомы не должны быть все непосредственно связаны друг с другом, но предпочтительнее могут быть непосредственно связаны лишь с двумя другими атомами в «петле». Не ограничивающие примеры циклических алкилов включают бензол, толуол, циклопентан, бисфенол и 1-хлор-3-этилциклогексан.

Использованный в настоящем описании термин «разветвленный» используется так, как его обычно понимает специалист в данной области, и часто относится к химическому объекту, который содержит скелет, или основную цепь, которая разделяется на более чем одну непрерывную цепь. Части скелета, или основной цепи, которые могут разделяться на более чем одно направление, могут быть линейными, циклическими,

или любым их сочетанием. Не ограничивающими примерами разветвленного алкила являются третбутил и изопропил.

Использованный в настоящем описании термин «неразветвленный» используется так, как его обычно понимает специалист в данной области, и часто относится к химическому объекту, который содержит скелет, или основную цепь, которая не разделяется на более чем одну непрерывную цепь. Не ограничивающими примерами неразветвленных алкилов являются метил, этил, н-пропил и н-бутил.

Использованный в настоящем описании термин «замещенный» используется так, как его обычно понимает специалист в данной области, и часто относится к химическому объекту, у которого одна химическая группа замещена другой химической группой, содержащей один, или более гетероатомов. Если не указано иначе, замещенный алкил представляет собой алкил, в котором один, или более атом(ов) водорода замещен(ы) одним, или более атомом(атомами), который(которые) не является (не являются) водородом(водородами). Например, хлорметил является не ограничивающим примером замещенного алкила, более конкретно, примером замещенного метила. Аминоэтил представляет собой другой неограничивающий пример замещенного алкила, более конкретно, он является замещенным этилом.

Использованный в настоящем описании термин «незамещенный» используется так, как его обычно понимает специалист в данной области, и часто относится к химическому объекту, который является углеводородом и/или не содержит гетероатома. Неограничивающие примеры незамещенных алкилов включают в себя метил, этил, третбутил и пентил.

Использованный в настоящем описании термин «насыщенный», когда он относится к химическому объекту, используется так, как его обычно понимает специалист в данной области, и часто относится к химическому объекту, который содержит только одинарные связи. Неограничивающие примеры насыщенных химических объектов включают в себя этан, третбутил и N^+H_3.

Как использовано в настоящем описании, C_1-C_{10} алкил может включать в себя, например, и без ограничения, насыщенный C_1-C_{10} алкил, C_2-C_{10} алкенил и C_2-C_{10} алкинил. Неограничивающие примеры насыщенного C_1-C_{10} алкила могут включать в себя метил, этил, н-пропил, изопропил, вторпропил, н-бутил, изобутил, вторбутил, третбутил, н-пентил, изопентил, вторпентил, третпентил, н-гексил, изогексил, 1,2-диметилпропил, 2-этилпропил, 1-метил-2-этилпропил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2-триметилпропил, 1,1,2-триэтилпропил, 1,1-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 2-этилбутил, 1,3-диметилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, вторгексил, третгексил, н-гептил, изогептил, вторгептил, третгептил, н-октил, изооктил, второктил, третоктил, н-нонил, изононил, вторнонил, третнонил, н-децил, изодецил, втордецил и третдецил. Неограничивающие примеры C_2-C_{10} алкенила могут включать в себя винил, аллил, изопропенил, 1-пропен-2-ил, 1-бутен-1-ил, 1-бутен-2-ил, 1-бутен-3-ил, 2-бутен-1-ил, 2-бутен-2-ил, октенил и деценил. Неограничивающие примеры C_2-C_{10} алкинила могут включать в себя этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил, гептинил, октинил, нонинил и децинил. Насыщенный C_1-C_{10} алкил, C_2-C_{10} алкенил, или C_2-C_{10} алкинил могут, например, и без ограничения, перемежаться одним, или более гетероатомами, которые независимо представляют собой азот, серу, или кислород.

Как использовано в настоящем описании, циклический C_3-C_{10} алкил может включать в себя, например, и без ограничения, насыщенный C_3-C_{10} циклоалкил, C_3-C_{10}

циклоалкенил, C_3-C_{10} циклоалкинил, C_{6-10} арил, C_6-C_9 арил-C_1-C_4 алкил, C_6-C_8 арил-C_2-C_4 алкенил, C_6-C_8 арил-C_2-C_4 алкинил, 4-10-членную неароматическую гетероциклическую группу, содержащую один, или более гетероатомов, которые независимо представляют собой азот, серу, или кислород, и 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу, содержащую один, или более гетероатомов, которые независимо представляют собой азот, серу, или кислород. Неограничивающие примеры насыщенной C_3-C_{10} циклоалкильной группы могут включать в себя циклопропанил, циклобутанил, циклопентанил, циклогексанил, циклогептанил, циклооктанил, циклононанил и циклодеканил. Неограничивающие примеры C_3-C_{10} циклоалкенильной группы могут включать в себя циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил, циклононаненил и циклодеканенил. Неограничивающие примеры C_6-C_{10} арильной группы могут включать в себя фенил (Ph), пенталенил, инденил, нафтил и азуленил. C_{6-9} арил-C_1-C_4 алкильная группа может представлять собой, например, и без ограничения, C_1-C_4 алкильную группу, определенную ранее в любом месте, содержащую C_{6-9} арильную группу, определенную ранее в любом месте, в качестве заместителя. C_{6-8} арил-C_2-C_4 алкенильная группа может представлять собой, например, и без ограничения, C_{2-4} алкенил, определенный ранее в любом месте, содержащий C_{6-8} арильную группу, определенную ранее в любом месте, в качестве заместителя. C_{6-8} арил-C_{2-4} алкинильная группа может представлять собой, например, и без ограничения, C_{2-4} алкинильную группу, определенную ранее в любом месте, содержащую C_{6-8} арильную группу, определенную ранее в любом месте, в качестве заместителя. Неограничивающие примеры 4-10-членной неароматической гетероциклической группы, содержащей один, или более гетероатомов, которые независимо представляют собой азот, серу, или кислород, могут включать в себя пирролидинил, пирролинил, пиперидинил, пиперазинил, имидазолинил, пиразолидинил, имидазолидинил, морфолинил, тетрагидропиранил, азетидинил, оксетанил, оксатиоланил, фталимид и сукцинимид. Неограничивающие примеры 5-10-членной ароматической гетероциклической группы, содержащей один, или более гетероатомов, которые независимо представляют собой азот, серу, или кислород, могут включать в себя пирролил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, имидазолил, тиазолил и оксазолил.

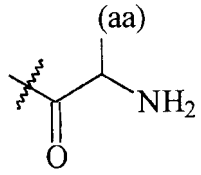
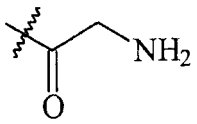
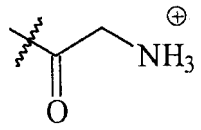
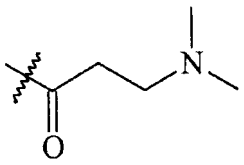
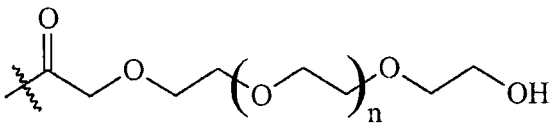
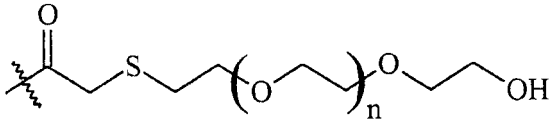
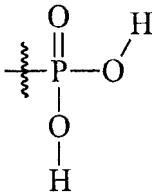
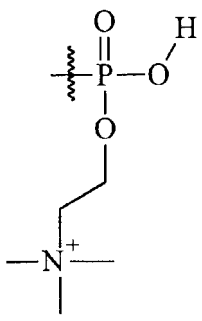
Каждый из C_1-C_{10} алкила и циклического C_3-C_{10} алкила может быть не замещен, или замещен одним, или более заместителями, независимо выбранными из группы, включающей в себя: оксо (=O), OJ'", COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, CN, SH, SR, SO_3H, SO_3R, SO_2R, OSO_3R и NO_2, где R представляет собой незамещенный C_1-C_{10} алкил. Кроме того, один, или более заместителей можно независимо выбрать из группы, включающей в себя: оксо (=O), OJ'", COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH_2, SH, SO_3H и NO_2. Кроме того, один, или более заместителей можно независимо выбрать из группы, включающей в себя: оксо (=O), OJ'", COOH, OH, F, Cl, Br и I. Кроме того, один, или более заместителей можно независимо выбрать из группы, включающей в себя: оксо (=O), OH, F, Cl, Br и I. Кроме того, один, или более заместителей можно независимо выбрать из группы, включающей в себя: оксо (=O) и OH. Кроме того, R может представлять собой незамещенный C_1-C_5 алкил. Каждый из C_1-C_{10} алкила и

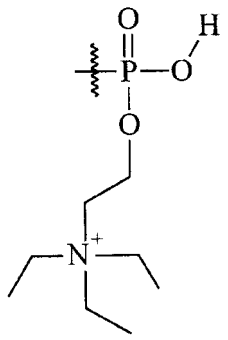
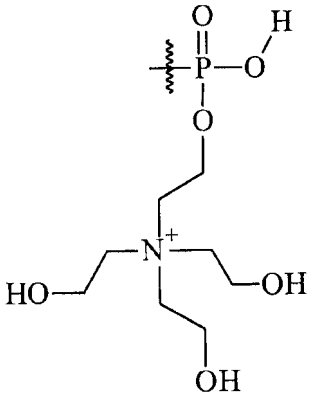
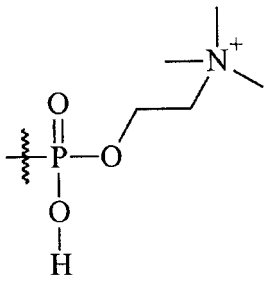
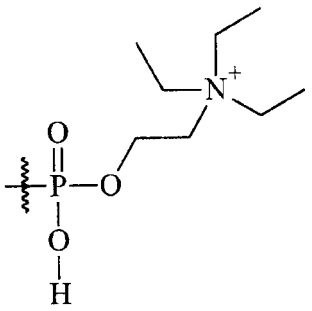
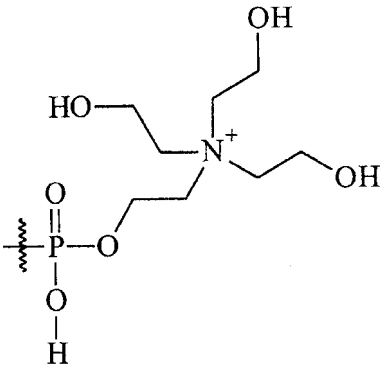
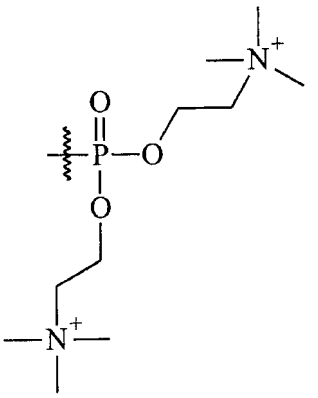
циклического C_3-C_{10} алкила может быть замещен, например, и без ограничения, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 заместителями.

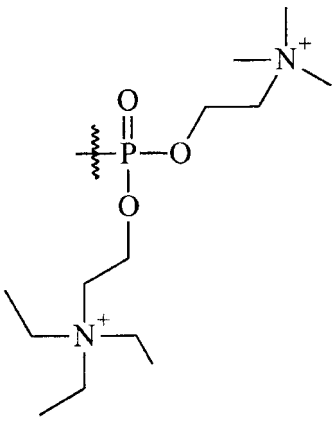
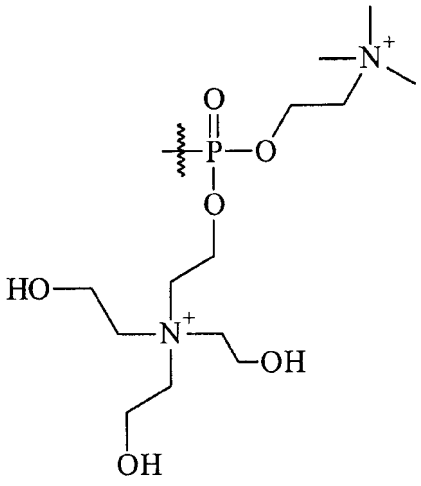
Использованный символ «  » (который в дальнейшем могут называть «место соединяющей связи») обозначает связь, которая является местом соединения двух химических объектов, один из которых изображен как присоединенный к месту соединяющей связи, а второй не изображен, как присоединенный к месту соединяющей связи. Например, «XY  » указывает на то, что химический объект “XY” связан с другим химическим объектом через место соединяющей связи. Кроме того, конкретное место связывания с не изображенным химическим объектом можно точно установить при помощи умозаключения. Например, соединение CH_3-R^3, где R^3 представляет собой H, или «XY  » означает, что когда R^3 представляет собой “XY”, местом соединяющей связи является та же связь, что и связь, при помощи которой R^3 изображена, как связанная с CH_3.

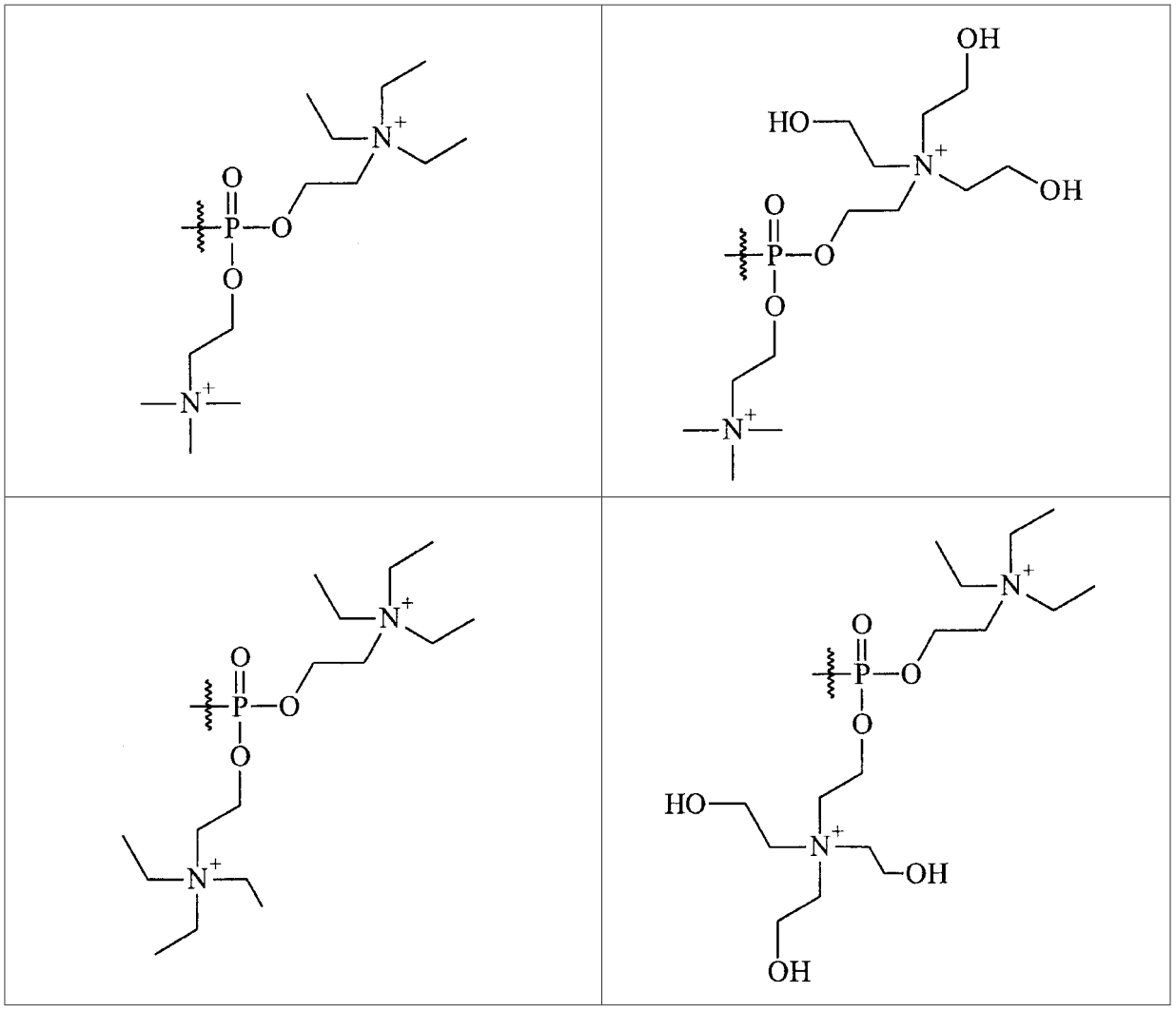
Использованный здесь термин «объект» относится к группе, приведенной в следующей Таблице 1.

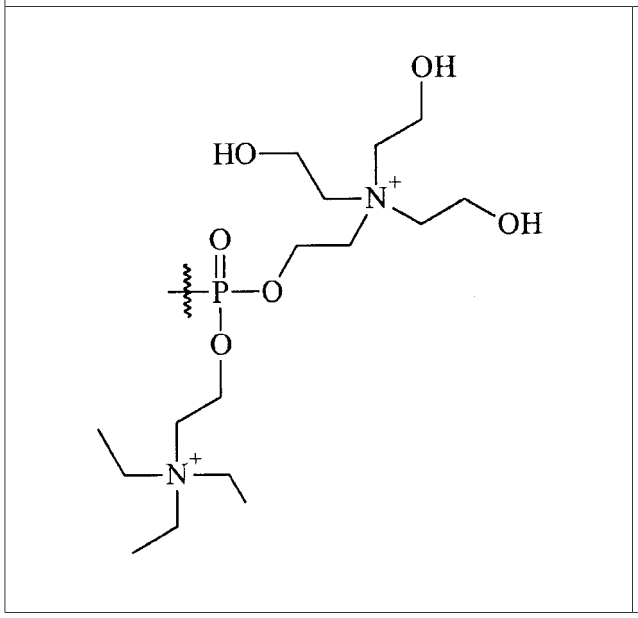
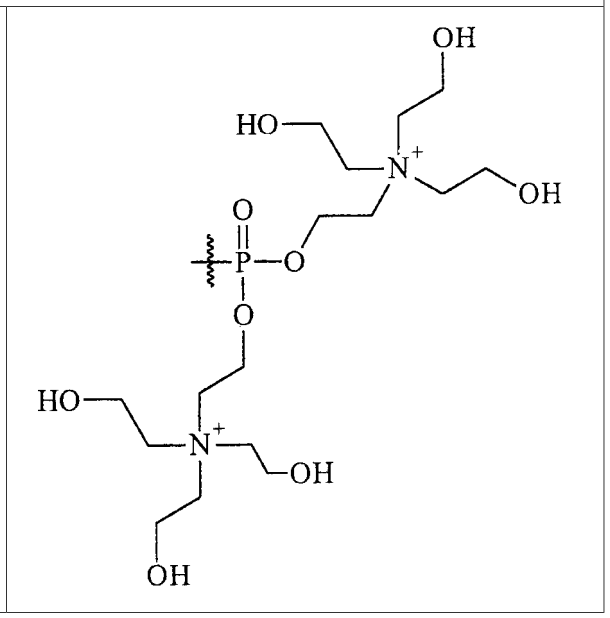
Таблица 1

ГРУППЫ	
Группы на основе аминокислоты	
 (aa)=боковая цепь любой существующей в природе аминокислоты	
	
Группы на основе полиэтиленгликоля	
 n = 1-200	 n = 1-200
Группы на основе фосфатов	
	

ГРУППЫ	
	
	
	

ГРУППЫ	
	



ГРУППЫ	
	

Группы можно, например, и без ограничения, подразделить на три группы: 1) группы на основе аминокислоты, 2) группы на основе полиэтиленгликоля и 3) группы на основе фосфатов. В группах приведенной выше Таблицы 1 первые четыре группы представляют собой группы на основе аминокислоты, пятая и шестая являются группами на основе

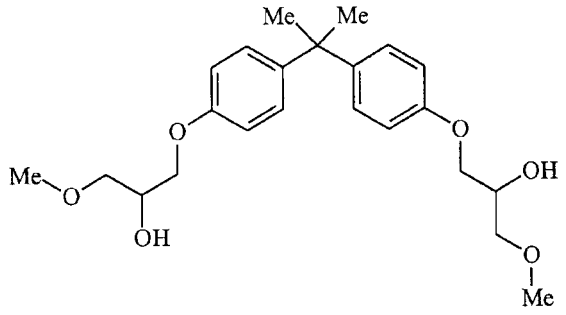
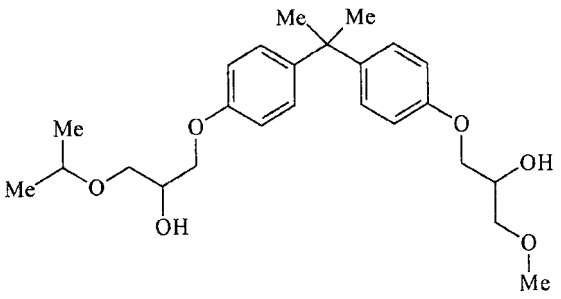
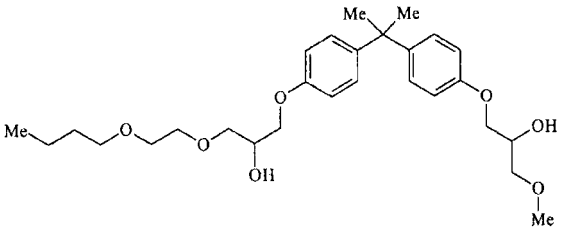
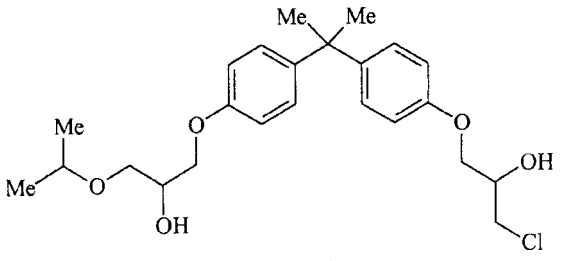
полиэтиленгликоля, а остальные группы представляют собой группы на основе фосфатов.

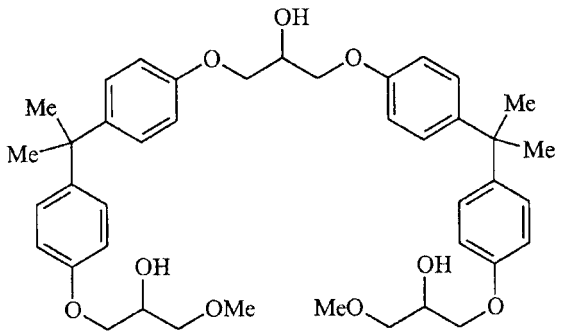
Аминокислотные боковые цепи существующих в природе аминокислот (часто обозначаемые здесь с использованием «(aa)») хорошо известны специалисту в данной области и могут быть найдены во множестве учебников, таких, как “Molecular Cell Biology” James Darnell *et al.* Third Edition, опубликованном Scientific Americal Books в 1995. Часто существующие в природе аминокислоты представляют формулой $(NH_2)C(COOH)(H)(R)$, где каждая химическая группу в скобках связана с атомом углерода не в скобках. R представляет собой боковые цепи в данной конкретной формуле.

Специалисты в данной области примут во внимание, что место ковалентного присоединения группы к описанным здесь соединениям может быть, например, и без ограничения, расщеплено в определенных условиях. Определенные условия могут включать в себя, например, и без ограничения, ферментативные и не ферментативные способы *in vivo*. Расщепление группы может произойти, например, и без ограничения, самопроизвольно, или оно может быть катализировано, вызвано другим агентом, или изменением физического параметра, или параметра окружающей среды, например, фермента, света, кислоты, температуры, или pH. Данная группа может представлять собой, например, и без ограничения, защитную группу, которая выступает в качестве маскировки защитной группы, группу, выступающую в качестве субстрата для одного, или более активных, или пассивных механизмов переноса, или группу, которая действует для придания, или усиления свойства какого-либо соединения, например, растворимости, биодоступности, или локализации.

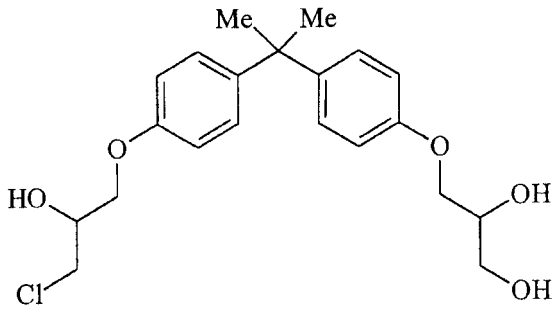
В других вариантах осуществления приведенных выше формулы I и формулы II, в таблице 2 предоставлены следующие соединения:

Таблица 2

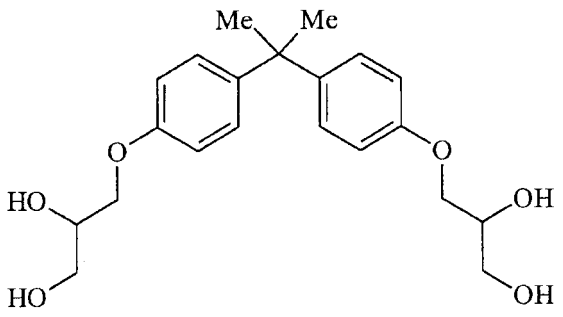
 Экстракт губки: PNG01-185-017-2	 Экстракт губки: PNG01-185-017-5
 Экстракт губки: PNG01-185-017-6	 Экстракт губки: PNG01-185-017-7



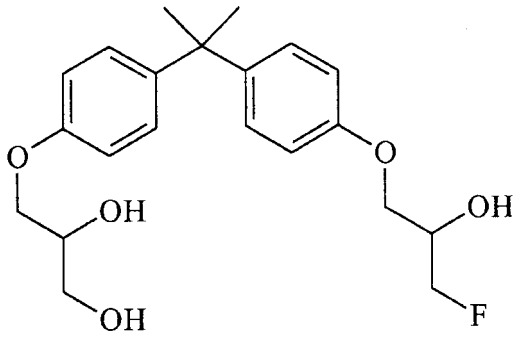
Экстракт губки:
PNG01-185-017-8

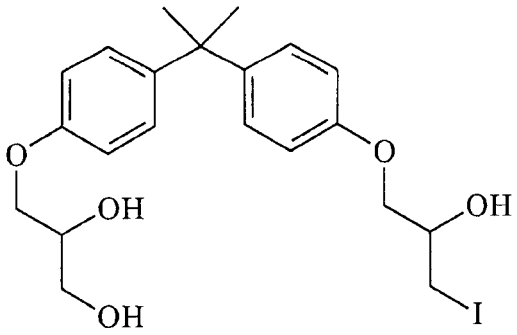


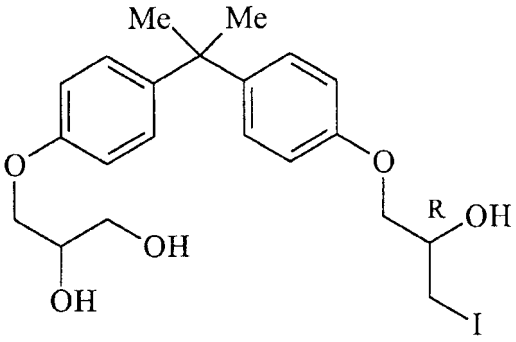
Экстракт губки:
PNG01-185-017-9-2
PNG01-185-17-9-2
185-9-2
B2



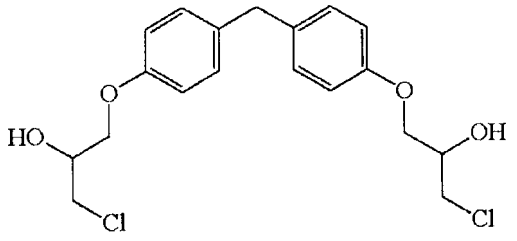
PNG01-185-017-9-1
PNG01-185-17-9-1
185-9-1

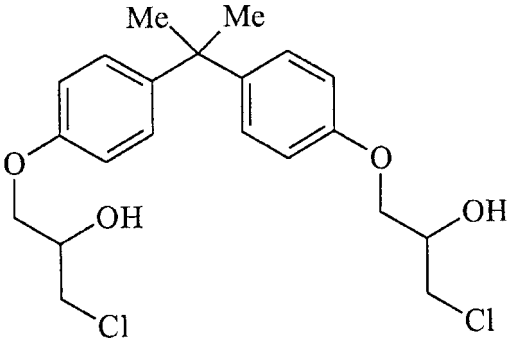




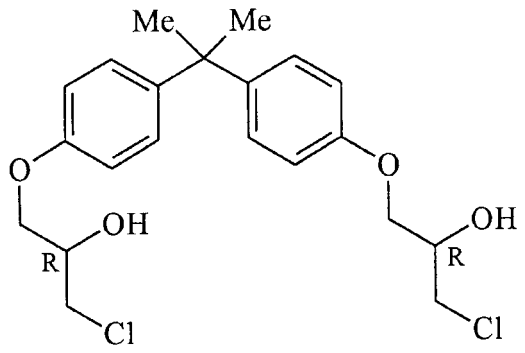


(R)-BADGE × HI × H_2O
(2-R) Изомеры BADGE × HI × H_2O

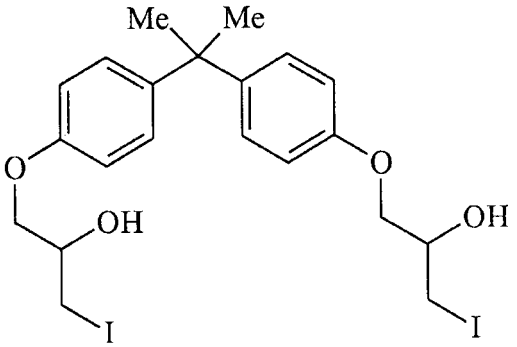




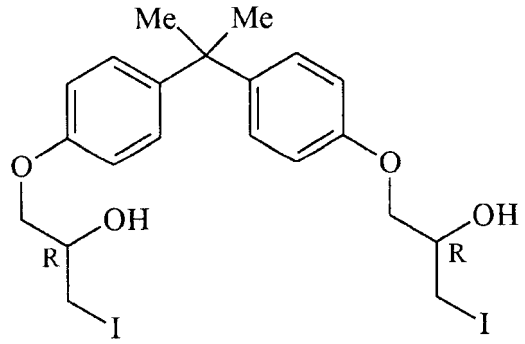
BADGE × 2HCL
BADGE.2HCL
B3



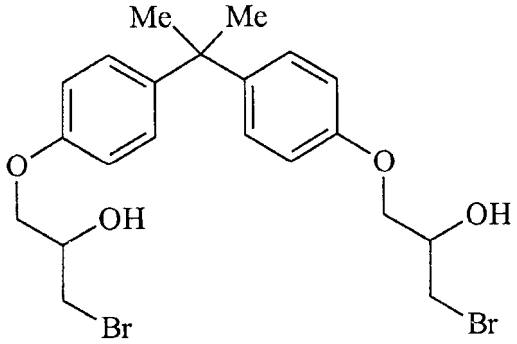
(R)-BADGE × 2HCL
(2-R) Изомеры BADGE × 2HCL



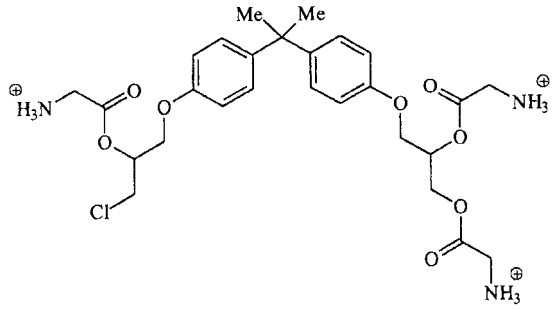
BADGE × 2HI



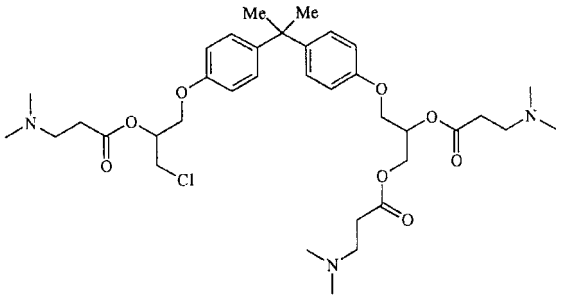
(R)-BADGE × 2HI
(2-R) Изомеры BADGE × 2HI

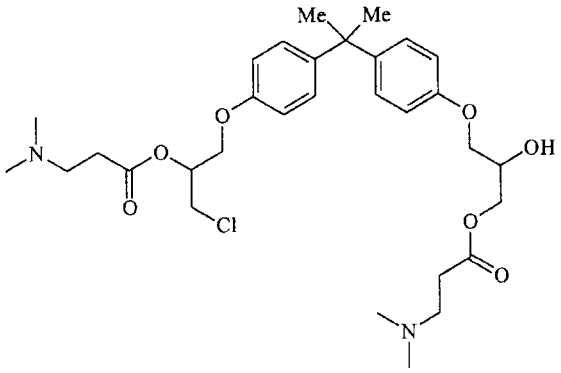


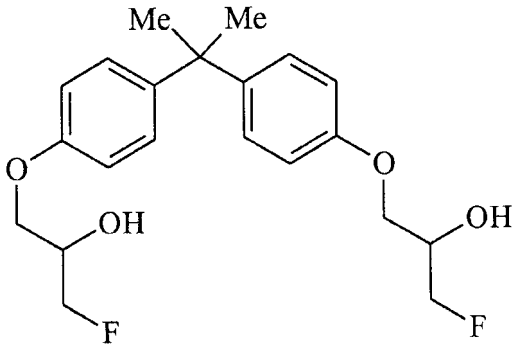
BADGE × 2HBr



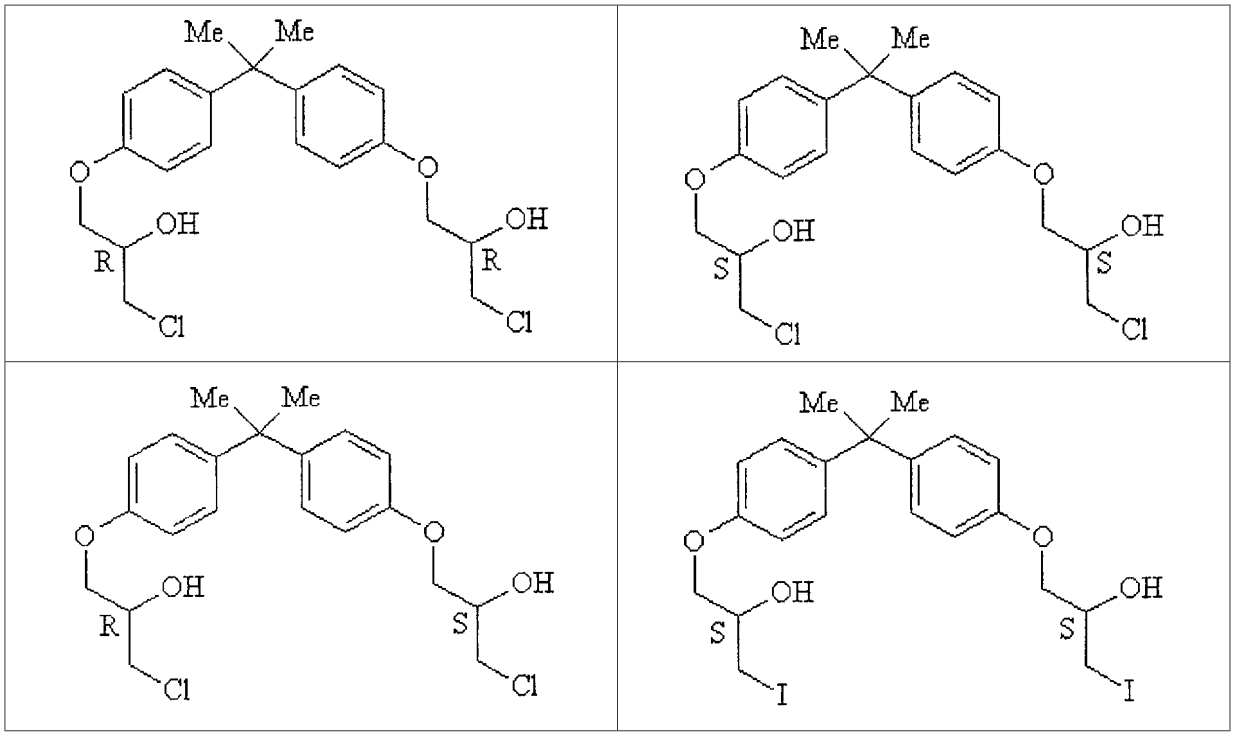
Tri-Gly-BADGE × HCL × H_2O

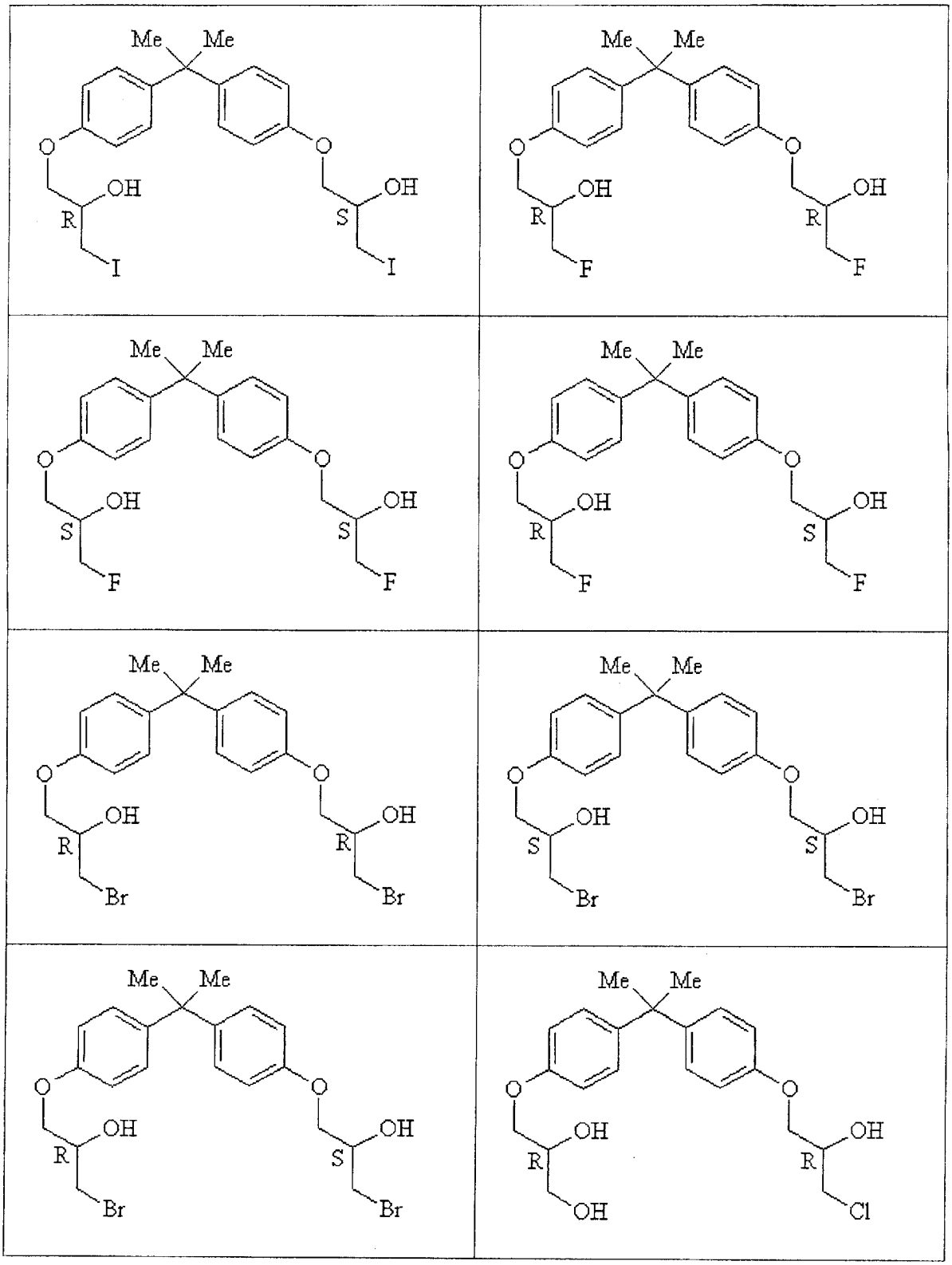


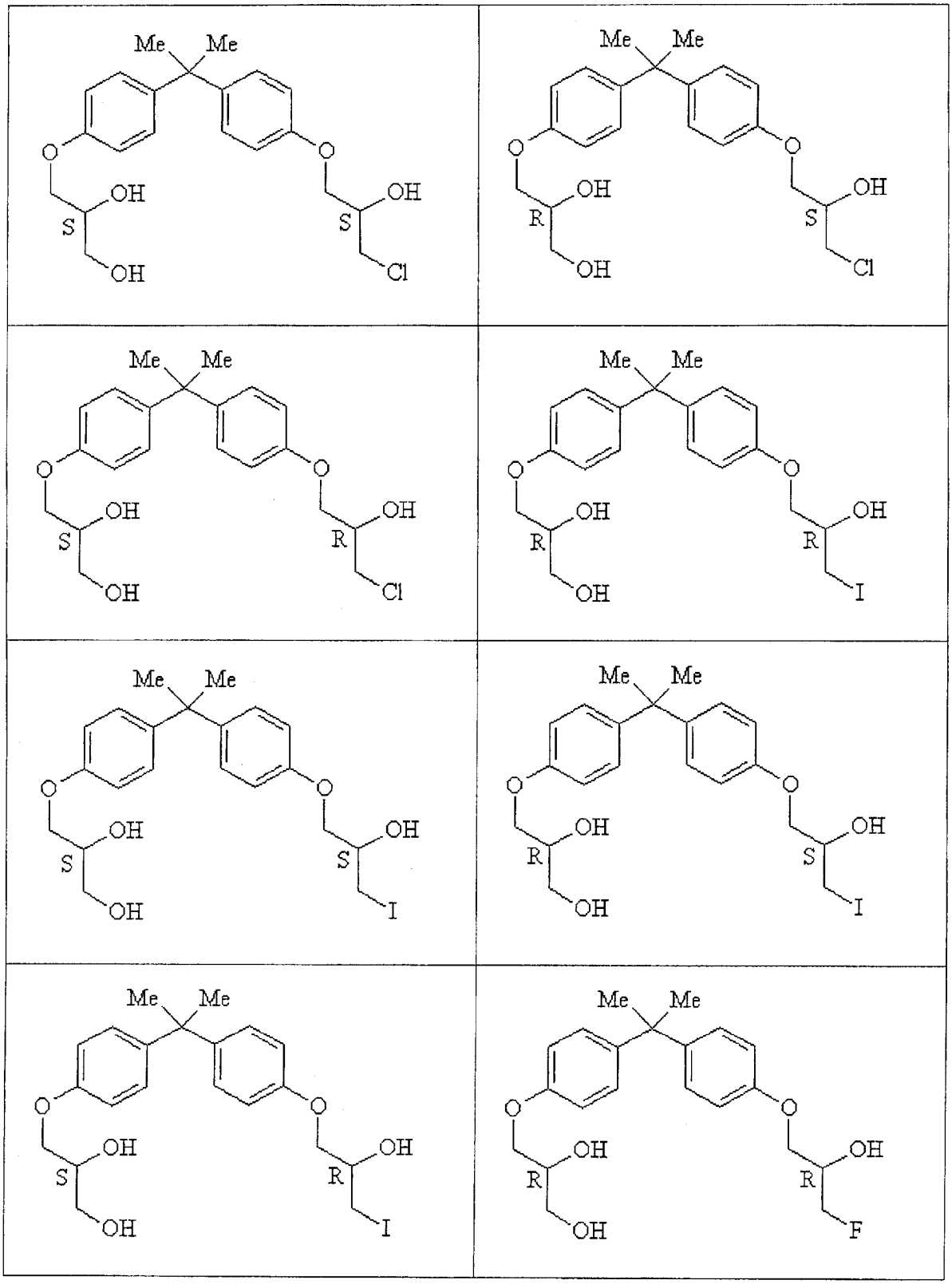


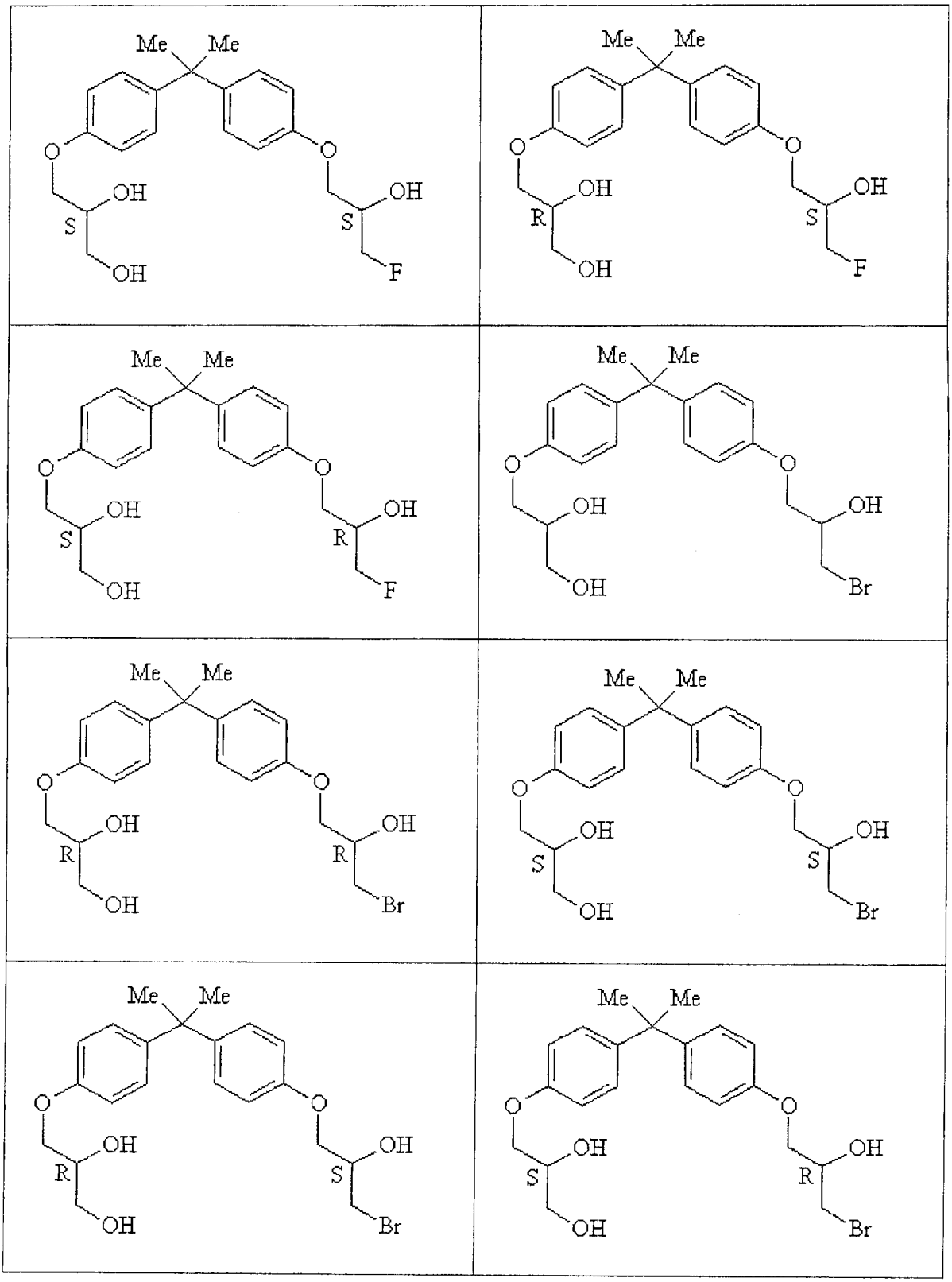


BADGE × 2HF


Me
Me
O
OH
R
Cl
O
OH
R
Cl
Me
Me
O
OH
S
Cl
O
OH
S
Cl
Me
Me
O
OH
R
Cl
O
OH
S
Cl
Me
Me
O
OH
S
I
O
OH
S
I


Me Me
O
OH
R
I
S
OH
I
Me Me
O
OH
R
F
R
OH
F
Me Me
O
OH
S
F
S
OH
F
Me Me
O
OH
R
F
S
OH
F
Me Me
O
OH
R
Br
R
OH
Br
Me Me
O
OH
S
Br
S
OH
Br
Me Me
O
OH
R
Br
S
OH
Br
Me Me
O
OH
R
OH
R
OH
Cl

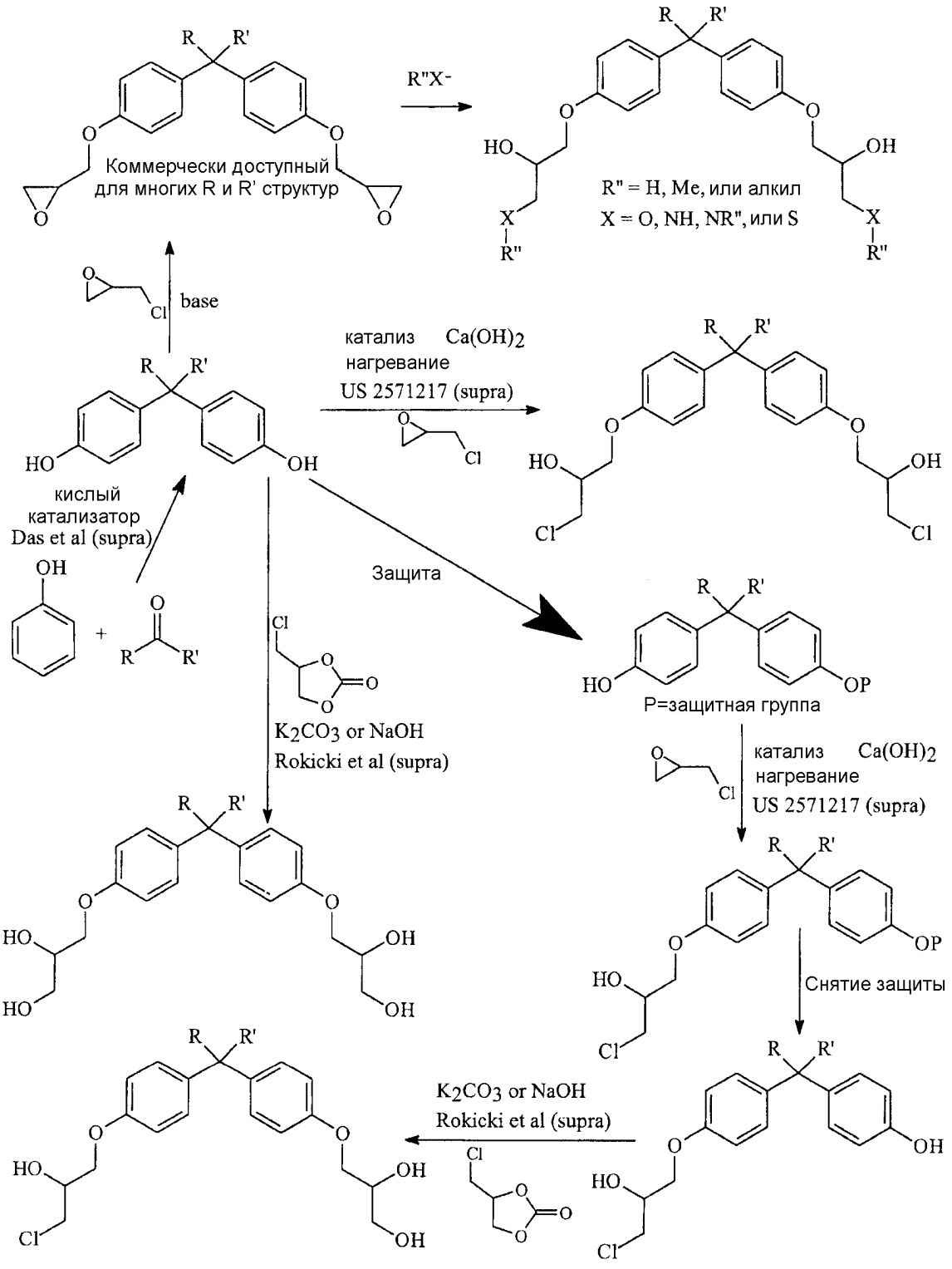

Me Me
O
OH
S
OH
O
OH
S
Cl
Me Me
O
OH
R
OH
O
OH
S
Cl
Me Me
O
OH
S
OH
O
OH
R
Cl
Me Me
O
OH
R
OH
O
OH
R
I
Me Me
O
OH
S
OH
O
OH
S
I
Me Me
O
OH
R
OH
O
OH
S
I
Me Me
O
OH
S
OH
O
OH
R
I
Me Me
O
OH
R
OH
O
OH
R
F



Кроме того, специалисты могут понять способы получения, или синтеза соединений настоящего изобретения, обратившись к известным принципам химического синтеза. Например, у Auzou *et al* 1974 *European Journal of Medicinal Chemistry* 9(5), 548-554 описаны подходящие методики синтеза, которые можно рассматривать и подходящим образом адаптировать для получения соединений формулы I и формулы II. Прочие ссылки, которые могут быть полезны для получения соединений формулы I и формулы II,

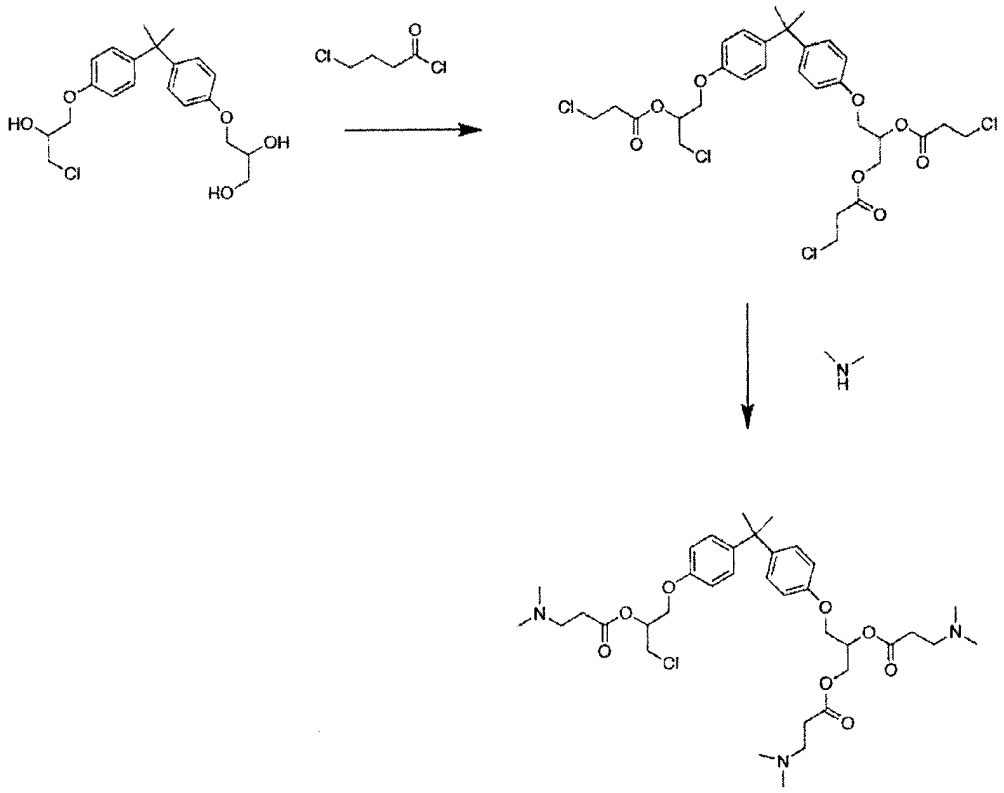
включают в себя: Debasish Das, Jyh-Fu Lee and Soofin Cheng "Sulfonic acid functionalized mesoporous MCM-41 silica as a convenient catalyst for Bisphenol-A synthesis" *Chemical Communications,* (2001) 2178-2179; US Patent 2571217 Davis, Orris L.; Knight, Horace S.; Skinner, John R. (Shell Development Co.) "Halohydrin ethers of phenols." (1951); and Rokicki, G.; Pawlicki, J.; Kuran, W. "Reactions of 4-chloromethyl-l,3-dioxolan-2-one with phenols as a new route to polyols and cyclic carbonates." Journal fuer Praktische Chemie (Leipzig) (1985) 327, 718-722.

Химическое получение соединений формулы I и формулы II описано ниже в примерах и при помощи следующей неограничивающей примерной схемы синтеза.



В приведенной выше схеме R и R' могут быть, например, и без ограничения, независимо выбраны из группы, включающей в себя H, Me, или алкил.

Соединения, входящие в рамки формулы изобретения, можно получить при помощи следующей реакции, приведенной в качестве примера.



Специалист в данной области сможет модифицировать описанные здесь синтетические подходы, в сочетании, или не в сочетании с описанными здесь методиками выделения, для получения соединений формулы I и формулы II.

В некоторых вариантах осуществления описанные выше соединения формулы I и формулы II можно использовать для системного лечения, по меньшей мере, одного показания, выбранного из группы, состоящей из: рака предстательной железы, рака груди, рака яичника, рака эндометрия, выпадения волос, акне, гирсутизма, кисты яичника, болезни поликистоза яичников, преждевременного полового созревания и возрастной дегенерации желтого пятна. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I и формулы II можно использовать для получения лекарственного препарата, или композиции для системного лечения любого описанного здесь показания. В некоторых вариантах осуществления предоставлены также способы системного лечения любого из описанных здесь показаний.

Описанные соединения могут находиться в свободной форме, или в форме ее соли. В некоторых вариантах осуществления описанные здесь соединения могут находиться в форме фармацевтически приемлемой соли, которые известны в данной области (Berge et al., *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1). Использованные в настоящем описании фармацевтически приемлемые соли включают в себя, например, соли, обладающие желательной фармакологический активностью исходного соединения (соли, которые сохраняют биологическую эффективность и/или свойства исходного соединения, и которые не являются нежелательными с биологической и/или иных точек зрения). Описанные здесь соединения, имеющие одну, или более функциональных групп, которые способны к образованию соли, можно, например, получить в виде фармацевтически приемлемой соли.

Соединения, содержащие одну, или более основных функциональных групп, могут образовывать фармацевтически приемлемую соль, например, с фармацевтически приемлемой органической, или неорганической кислотой. Фармацевтически приемлемые соли можно получить, например, и без ограничения, из уксусной кислоты, адипиновой кислоты, альгиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, аскорбиновой кислоты, бензойной кислоты, бензолсульфоновой кислоты, масляной кислоты, коричной кислоты, лимонной кислоты, камфарной кислоты, камфорсульфоновой кислоты, циклопентанпропионовой кислоты, диэтилуксусной кислоты, диглюконовой кислоты, додецилсульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, муравьиной кислоты, фумаровой кислоты, глюкогептанкарбоновой кислоты, глюконовой кислоты, глицерофосфорной кислоты, гликолевой кислоты, гидросульфоновой кислоты, гептанкарбоновой кислоты, гексанкарбоновой кислоты, хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, йодистоводородной кислоты, 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты, изоникотиновой кислоты, молочной кислоты, яблочной кислоты, малеиновой кислоты, малоновой кислоты, миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, 2-нафталинсульфоновой кислоты, нафталиндисульфоновой кислоты, п-толуосульфоновой кислоты, никотиновой кислоты, азотной кислоты, щавелевой кислоты, памовой кислоты, пектиновой кислоты, 3-фенилпропионовой кислоты, фосфорной кислоты, пикриновой кислоты, пимелиновой кислоты, пивалевой кислоты, пропионовой кислоты, пировиноградной кислоты, салициловой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты, сульфаминовой кислоты, винной кислоты, тиоциановой кислоты, или ундеканкарбоновой кислоты. Соединения, содержащие одну, или более кислотных функциональных групп, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемым основание, например, и без ограничения, с неорганическими основаниями на основе щелочных металлов, или щелочноземельных металлов, или органическими основаниями, такими, как соединения первичных аминов, соединения вторичных аминов, соединения третичных аминов, соединения четвертичных аминов, замещенные амины, существующие в природе замещенные амины, циклические амины, или основные ионообменные смолы. Фармацевтически приемлемые соли можно получить, например, и без ограничения, из гидроксида, карбоната, или гидрокарбоната фармацевтически приемлемого катиона металла, такого, как аммоний, натрий, калий, литий, кальций, магний, железо, цинк, медь, марганец, или алюминий, бензатин, меглумин, метиламин, диметиламин, триметиламин, этиламин, диэтиламин, триэтиламин, изопропиламин, трипропиламин, трибутиламин, этаноламин, диэтаноламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кафеин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, глюкамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, прокаин, N-этилпиперидин, соединения тетраметиламмония, соединения тетраэтиламмония, пиридин, N,N-диметиланилин, N-метилпиперидин, морфолин, N-метилморфолин, N-этилморфолин, дибензиламин, N,N-дибензилфенетиламин, 1-эфенамин, N,N'-дибензилэтилендиамин, или полиаминные смолы. В некоторых вариантах осуществления описанные здесь соединения могут содержать и кислотные, и основные группы, и могут находиться в форме внутренних солей, или цвиттер-ионов, например, и без ограничения, бетаинов. Описанные здесь соли можно получить обычными способами, которые известны специалистам в данной области, например, и без ограничения, взаимодействием свободной формы с органической кислотой, или неорганической кислотой, или основанием, или при помощи анионного обмена, или катионной обмена из других солей. Специалисты в данной

области примут во внимание, что получение солей может произойти *in situ* в процессе выделения и очистки соединений, или получение солей может иметь место в результате отдельного взаимодействия выделенного и очищенного соединения.

В некоторых вариантах осуществления соединения и все его различные формы (например, свободные формы, соли, полиморфы, изомерные формы), могут находиться в форме присоединения растворителя, например, сольватов. Сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя в ассоциации с соединением, или его солью. Растворитель может представлять собой, например, и без ограничения, фармацевтически приемлемый растворитель. Например, гидраты образуются в том случае, когда растворителем является вода, или алкоголяты образуются в том случае, когда растворителем является спирт.

В некоторых вариантах осуществления соединения и все его различные формы (например, свободные формы, соли, сольваты, изомерные формы), могут включать кристаллические и аморфные формы, например, полиморфы, псевдополиморфы, конформационые полиморфы, аморфные формы, или их сочетания. Полиморфы включают в себя различные расположения кристаллической упаковки одинакового элементного состава соединения. Полиморфы обычно имеют различные рентгенограммы, инфракрасные спектры, температуры плавления, плотность, твердость, форму кристаллов, оптические и электрические свойства, устойчивость и/или растворимость. Специалисты в данной области примут во внимание, что преобладание единственной кристаллической формы могут вызвать различные факторы, включая растворитель перекристаллизации, скорость перекристаллизации и температура хранения.

В некоторых вариантах осуществления соединения и все его различные формы (например, свободные формы, соли, сольваты, полиморфы), могут включать в себя изомеры, такие, как геометрические изомеры, оптические изомеры на основе асимметрического атом углерода, стереоизомеры, таутомеры, индивидуальные энантиомеры, индивидуальные диастереомеры, рацематы, диастереомерные смеси, и их сочетания, и не ограничены описанием формулы, приведенной для удобства.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции согласно данному изобретению могут включать в себя соль подобного соединения, предпочтительно, фармацевтически, или физиологически приемлемую соль. Фармацевтические препараты обычно будут содержать один, или более носителей, эксципиентов, или разбавителей, приемлемых для способа введения данного препарата, осуществляется ли он путем инъекции, ингаляции, местного введения, промывания полости, или другими способами, подходящими для выбранного способа лечения. Подходящими носителями, эксципиентами, или разбавителями являются такие, которые известны в данной области для использования при подобных способах введения.

Подходящие фармацевтические композиции можно составить при помощи известных в данной области способов, а способ их введения и дозу определит опытный практикующий врач. Для парентерального введения соединение можно растворить в стерильной воде, или физиологическом растворе, или фармацевтически приемлемом носителе, используемом для введения нерастворимых в воде соединений, таком, как носители, используемые в случае витамина К. Для энтерального введения соединение можно вводить в виде таблетки, капсулы, или растворенным в жидкой форме. Таблетка, или капсула может иметь кишечно-растворимое покрытие, или находиться в виде препарата для длительного высвобождения. Известно много подходящих фармацевтических составов, включая полимерные, или белковые микрочастицы,

инкапсулирующие соединение, подлежащее высвобождению, мази, пасты, гели, гидрогели, или растворы, которые можно использовать местным, или локальным образом для введения соединения. Для обеспечения высвобождения в течение длительного периода времени можно использовать пластырь с длительным высвобождением, или имплантат. Множество методик, известных специалисту в данной области, описаны у *Remington: The Science & Practice of Pharmacy* Alfonso Gennaro, 20th ed., Lippencott Wiliams & Wilkons (2000). Фармацевтические составы для парентерального введения могут, например, содержать эксципиенты, полиалкиленгликоли, такие, как полиэтиленгликоли, масла растительного происхождения, или гидрированные нафталины. Для регулирования высвобождения соединения можно использовать биосовместимый, биоразлагаемый лактидный полмер, лактид/гликолидный сополимер, или сополимеры полиоксиэтилена-полиоксипропилена. Другие потенциально применимые системы парентеральной доставки для модулирующих соединений включают в себя частицы сополимера этилена-винилацетата, осмотические насосы, имплантируемые инфузионные системы и липосомы. Составы для ингаляции могут содержать эксципиенты, например, лактозу, или могут представлять собой водные растворы, содержащие, например, полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир, гликохолят и дезоксихолят, или могут представлять собой растворы в масле для введения в виде назальных капель, или в виде геля.

Соединения, или фармацевтические композиции согласно данному изобретению, или для использования в данном изобретении, можно вводить при помощи медицинского приспособления, или устройства, такого, как имплантат, трансплантат, протез, стент и так далее. Кроме того, можно разработать имплантаты, предназначенные для содержания и высвобождения подобных соединений, или композиций. Примером мог бы служить имплантат, изготовленный из полимерного вещества, адаптированного для высвобождения соединения в течение определенного промежутка времени.

«Эффективное количество» фармацевтической композиции согласно изобретению включает терапевтически эффективное количество, или профилактически эффективное количество. «Терапевтически эффективное количество» относится к количеству, которое эффективно, при дозах и в течение необходимых периодов времени, для достижения желательного терапевтического результата, такого, как уменьшенный размер опухоли, увеличенная продолжительность жизни, или вероятность продолжительной жизни. Терапевтически эффективное количество соединения может изменяться в соответствии с такими факторами, как состояние болезни, возраст, пол и масса субъекта, и способность соединения вызвать желательную реакцию у субъекта. Для обеспечения оптимальной терапевтической реакции можно корректировать режимы дозировки. Терапевтически эффективное количество также представляет собой такое количество, в котором терапевтически благоприятные эффекты превосходят какие-либо токсические, или неблагоприятные эффекты соединения. «Профилактически эффективное количество» относится к количеству, которое эффективно, при дозах и в течение необходимых периодов времени, для достижения желательного профилактического результата, такого, как уменьшение размера опухоли, увеличенная продолжительность жизни, повышение вероятности продолжительной жизни, или предотвращение развития рака предстательной железы в андроген-независимую форму. Обычно для субъектов до, или во время ранней стадии заболевания используют профилактическую дозу, так что профилактически эффективное количество может быть меньше, чем терапевтически эффективное количество.

Следует отметить, что величины доз могут изменяться в зависимости от тяжести

состояния, которое нужно облегчить. Для любого конкретного субъекта определенные режимы дозировок можно корректировать с течением времени в соответствии с индивидуальной необходимостью и профессиональным мнением лица, осуществляющим введение, или руководящего введением данных композиций. Приведенные здесь интервалы дозировок являются лишь примерными и не ограничивают интервалы дозировок, которые могут быть выбраны практикующими врачами. Количество активного соединения (соединений) в композиции может изменяться в зависимости от таких факторов, как состояние заболевания, возраст, пол и масса субъекта. Можно корректировать режимы дозировок, чтобы обеспечить оптимальную терапевтическую реакцию. Например, можно вводить один болюс, можно вводить несколько разделенных доз в течение времени, или дозу можно пропорционально уменьшить, или увеличить по показаниям острой необходимости терапевтической ситуации. Может оказаться выгодным составить парентеральные композиции в виде разовой дозированной формы для простоты введения и однородности дозировки.

В некоторых вариантах осуществления соединения и все их описанные здесь различные формы можно использовать, например, и без ограничения, в сочетании с другими способами лечения, по меньшей мере, для одного показания, выбранного из группы, включающей в себя: рак предстательной железы, рак груди, рак яичника, рак эндометрия, выпадение волос, акне, гирсутизм, кисты яичника, болезнь поликистоза яичников, преждевременное половое созревание и возрастную дегенерацию желтого пятна. Например, соединения и все их описанные здесь различные формы можно использовать как неоадъювантную (до), дополнительную (во время), и/или дополнительную (после) терапию с хирургическим вмешательством, облучением (брахитерапия, или внешний пучок), или другими видами терапии (например, HIFU).

В целом, соединения данного изобретения следует использовать, не вызывая значительно токсичности. Токсичность соединений изобретения можно определить при помощи стандартных методик, например, тестированием в культурах клеток, или на подопытных животных, и определяя терапевтический индекс, то есть соотношение между LD50 (дозой, летальной для 50% популяции) и LD100 (дозой, летальной для 100% популяции). Однако, в некоторых обстоятельствах, таких, как в случае состояний тяжелого заболевания, может потребоваться введение значительного избытка композиций. Некоторые соединения данного изобретения могут быть токсичными в некоторых концентрациях. Для определения токсичных и нетоксичных концентраций можно использовать титриметрические исследования. Токсичность можно оценить, исследуя специфичность конкретного соединения, или композиции в отношении клеточных линий с использованием клеток PC3 в качестве отрицательного контроля, не экспрессирующего AR. Для указания на то, оказывает ли соединение какое-либо влияние на другие ткани, можно использовать исследования на животных. Системная терапия, мишенью которой является AR, вероятно, не вызовет значительных проблем с другими тканями, поскольку антиандрогены и синдром нечувствительности к андрогенам не являются смертельными.

Описанные здесь соединения можно вводить субъекту. Использованный термин «субъект» может представлять собой человека, примата, не относящегося к человеку, крысу, мышь, корову, лошадь, свинью, овцу, козла, собаку, кошку и так далее. У данного субъекта могут предполагать наличие, или риск возникновения рака, такого, как рак предстательной железы, рак груди, рак яичника, или рак эндометрия, или предполагать наличие, или риск возникновения акне, гирсутизма, алопеции, злокачественной гиперплазии предстательной железы, кисты яичника, болезни поликистоза яичников,

преждевременного полового созревания, или возрастной дегенерации желтого пятна. Специалистам в данной области известны методы диагностики различных видов рака, таких, как рак предстательной железы, рак груди, рак яичника, или рак эндометрия, и методы диагностики акне, гирсутизма, алопеции, злокачественной гиперплазии предстательной железы, кисты яичника, болезни поликистоза яичников, преждевременного полового созревания, или возрастной дегенерации желтого пятна, и клиническая трансдифференцировка рака, такого, как рак предстательной железы, рак груди, рак яичника, или рак эндометрия, постановка диагноза и клиническая трансдифференцировка акне, гирсутизма, алопеции, злокачественной гиперплазии предстательной железы, кисты яичника, болезни поликистоза яичников, преждевременного полового созревания, или возрастной дегенерации желтого пятна.

Используемые определения включают в себя лиганд-зависимую активацию андрогенного рецептора (AR) андрогенами, такими, как дигидротестостерон (DHT), или синтетическим андрогеном (R1881), используемым для исследовательских целей. Лиганд-независимая активация AR относится к трансактивации AR в отсутствие андрогена (лиганда), например, за счет стимуляции пути цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) форсколином (FSK). Некоторые соединения и композиции данного изобретения способны ингибировать и FSK, и R1881 индукцию ARE-люциферазы (ARE-luc) (см. пример 1). Подобные соединения могут блокировать механизм, который является общим как для лиганд-зависимой, так и лиганд-независимой активации AR. Это могло бы включать в себя любую стадию при активации AR, включая диссоциацию белков теплового шока, существенные посттрансляционные модификации (например, ацетилирование, фосфорилирование), ядерную транслокацию, белок-белковые взаимодействия, образование транскрипционного комплекса, высвобождение ко-репрессоров и/или повышенную деградацию.

Некоторые соединения и композиции данного изобретения могут ингибировать только R1881 и способны препятствовать механизму, специфичному к лиганд-зависимой активации (например, доступность лиганд-связывающего домена (LBD) для андрогена). Многочисленные нарушения в дополнение к раку предстательной железы включают в себя андрогенную ось (например, акне, гирсутизм, алопецию, злокачественную гиперплазию предстательной железы), и соединения, препятствующие данного механизму, могут быть использованы для лечения подобных состояний.

Некоторые соединения и композиции данного изобретения могут ингибировать только индукцию FSK и могут являться специфическими ингибиторами лиганд-независимой активации AR. Данные соединения и композиции могут препятствовать каскаду событий, которые обычно происходят при FSK и/или PKA активности, или любых нисходящих эффектах, которые могут иметь значение в отношении AR (например, FSK повышает активность MAPK, который обладает значительным влиянием на активность AR). Примеры могут включать в себя ингибитор цАМФ и/или PKA, или других киназ.

Некоторые соединения и композиции данного изобретения могут индуцировать базальные уровни активности AR (отсутствие андрогена, или стимуляции пути PKA).

Некоторые соединения и композиции данного изобретения могут повышать индукцию за счет R1881, или FSK. Подобные соединения и композиции могут стимулировать транскрипцию, или трансактивацию AR.

Некоторые соединения и композиции данного изобретения могут ингибировать активность N-терминального домена андрогенного рецептора (AR-NTD). Интерлейкин-6 (IL-6) также вызывает лиганд-независимую активацию AR в клетках LNCaP и может

быть использован в дополнение к FSK.

Некоторые соединения и композиции данного изобретения могут взаимодействовать с AR-NTD, или с другим белком, необходимым для трансактивации AR-NTD.

В настоящем описании приведены различные альтернативные варианты осуществления и примеры изобретения. Эти варианты осуществления и примеры являются иллюстративными и не должны рассматриваться как ограничивающие рамки данного изобретения.

ПРИМЕРЫ

ОБЩИЕ МЕТОДИКИ

Клеточные линии, андроген и репортеры

Первоначально для всех экспериментов использовали клетки LNCaP, поскольку они являются хорошо дифференцированными клетками рака предстательной железы человека, в которых была охарактеризована лиганд-независимая активация AR FSK (Nazareth *et al* 1996 *J. Biol. Chem. 27l,* 19900-19907; and Sadar 1999 J. *Biol. Chem.* 274, 7777-7783). Клетки LNCaP экспрессируют эндогенный AR и секретируют простатспецифический антиген (PSA) (Horoszewicz *et al* 1983 *Cancer Res.* 43. 1809-1818). Клетки LNCaP можно выращивать либо в виде монослоев в клеточной культуре, либо в виде опухолей в хорошо охарактеризованной модели ксенотрансплантата, который развивается в независимость от андрогена у кастрированных реципиентов (Sato *et al* 1996 *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 58, 139-146; Gleave *etal* 1991 *Cancer Res.* 51, 3753-3761; Sato *et al* 1997 *Cancer Res.* 57, 1584-1589; and Sadar *et al* 2002 *Mol. Cancer Then* 1(8), 629-637). Раковые клетки предстательной железы человека PC3 не экспрессируют функциональный AR (Kaighn *et al* 1978 *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 49, 17-21) и были использованы для тестирования специфичности соединения в отношении AR. Малые молекулы (соединения с низким молекулярным весом), которые специфично избирают мишенью AR-NTD, не должны влиять на клетки PC3. Это означает, что они не должны влиять на пролиферацию клеток PC3, если они специфически блокируют AR для опосредования их ингибирующего влияния. Использовали R1881, поскольку он устойчив и позволяет избежать сложностей, связанных с лабильным физиологическим лигандом дигидротестостероном (DHT). Специфичность репортера можно определить с использованием нескольких альтернативных конструктов репортерного гена. Некоторые хорошо охарактеризованные конструкты репортерного гена, полученные из ARE, которые широко использовались, представляют собой энхансер/промотор PSA (6,1 кб), содержащий несколько ARE и сильно индуцируемый андрогенами, а также FSK (Ueda *et al* 2002 A *J. Biol. Chem.* 277, 7076-7085) и ARR3-тимидинкиназу (tk)-люциферазу, которая является искусственным репортерным конструктом, содержащим три тандемных повтора области пробазина крысы ARE 1 и ARE2 по восходящей от репортера люциферазы (Snoek *et alJ. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 59, 243-250). Для определения того, что соединение не оказывает общего ингибирующего влияния на транскрипцию, использовали CMV-luc (отсутствуют AREs и конститутивно активна).

Животные-модели

Некоторые эксперименты включали использование мышей SCID. Мыши SCID были выбраны потому, что клеточные линии человека и трансплантируемые опухоли выживают у животных с ослабленным иммунитетом, а у мышей SCID проявлялись лучшие скорости приживания. Все методики были одобрены комитетом по этике животных Университета Британской Колумбии и ежегодно проверяются. В случае непредвиденного события, когда невозможно обеспечить должный уход за животным, животных подвергают эвтаназии на усмотрение ветеринаров, или группы по уходу за

животными. Ветеринары отвечают за осмотры и консультацию. В подписанном свидетельстве об уходе за животными конкретно заявлено, что «комитет по уходу за животными изучил и одобрил использование животных для описанного выше экспериментального проекта, или обучающего курса, и получил гарантию того, что за участвующими животными будет осуществлен уход в соответствии с принципами, содержащимися в Уходе за подопытными животными - руководство для Канады, опубликованном канадским Советом по уходу за животными».

Подкожные ксенотрансплантаты

Шести-восьминедельным самцам тимусэктомированных мышей SCID подкожно инокулировали в область бока 150 мкл суспензии раковых клеток предстательной железы LNCaP, или PC3 (1×10^6 клеток) при помощи иглы 27 размера. Инокуляции происходили, пока животное находилось под действием изофлурановой анестезии. Процент приживания опухоли составляет приблизительно 75%. Мышей с опухолями в 100 $мм^3$ произвольно распределяли по группам лечения. Кастрацию проводили, как описано ниже. Объем опухоли (формула: $L \times W \times H \times 0{,}5236$) измеряли у мышей с подкожными опухолями LNCaP, которые становились пальпируемыми, или видимыми, и составляли, по меньшей мере, 40 $мм^3$. Мониторинг животных проводили ежедневно и измеряли опухоли каждые 5 дней.

Продолжительность экспериментов

Оценка объема опухоли (не должен превышать 1000 $мм^3$) представляла собой критерий для определения завершения экспериментов с подкожными ксенотрансплантатами.

Гистология и иммуногистохимия

Для стандартной гистологии основные органы и ксенотрансплантаты собирали по окончании эксперимента и фиксировали в 10%-ном нейтральном забуференном формалине, а затем заливали парафином. Делали фиксированные срезы и окрашивали H&E. Для определения возможного влияния соединений на скорости пролиферации и апоптоза в ксенотрансплантатах осуществляли иммуноокрашивание Ki-67 и анализ TUNEL. При иммуноокрашивании Ki-67 использовали моноклональное антитело MIB-1 при IgG концентрации 0,5 мкг/мл (1:50) на обработанных срезах тканей. Концентрации AR определяли при помощи иммуногистохимии, или анализа методом вестерн-блоттинга.

Отмена андрогенов для вызывания развития

Отмену андрогенов завершали при помощи кастрации. Под действием изофлурановой анестезии, использовали 5 мм вертикальный разрез для осторожного удаления слоя эпидидимального жира, к которому присоединялось яичко, и удаляли яичко из тела. Канатик, связывающий яичко с подачей крови, лигировали наложением шва, затем перерезали. После этого канатик возвращали в брюшную полость. Для закрытия разреза использовали хирургический шов. Для ослабления боли перед хирургическим вмешательством делали инъекцию бупренорфина (0,05 мг/кг).

Ксенотрансплантат и извлечение органов

Все ксенотрансплантаты и основные органы извлекали для анализов. Извлечение осуществляли после умерщвления путем остановки сердца под действием газообразного CO_2, и удаляли ксенотрансплантаты, или органы для иммуногистохимического анализа.

Эвтаназия

Животных умерщвляли путем остановки сердца под действием газообразного CO_2. Этот способ представляет собой метод, установленный комитетом по уходу за

животными и является экологически чувствительным, эффективным, экономичным и одобренным с этической точки зрения.

Химический синтез

Все реакции проводили в высушенных на огне круглодонных колбах. Колбы снабжали резиновыми септумами и осуществляли реакции при положительном давлении аргона, если не указано иначе. Для переноса чувствительных к воздуху и влаге жидкостей использовали шприцы из нержавеющей стали. Колоночную флэш-хроматографию осуществляли, как описано у Still *et al.* (Still, W.C., Kahn, M., Mitra, A., *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2923) с использованием силикагеля 230-400 меш. Тонкослойную хроматографию осуществляли с использованием алюминиевых пластин, предварительно покрытых 0,25 мм силикагеля 230-400 меш, пропитанного флуоресцентным индикатором (254 нм). Пластины для тонкослойной хроматографии визуализировали, подвергая действию ультрафиолетового света и раствора п-анисового альдегида (1% п-анисовый альдегид, 2% H_2SO_4, 20% уксусной кислоты и 77% этанола) с последующим нагреванием (~1 мин) при помощи термопистолета (~250°C). Органические растворы концентрировали на роторных испарителях Buechi B-114 при ~25 торр при 25-30°C.

Реагенты и растворители промышленного производства использовали в том виде, в которых их получали. Все растворители, использованные для экстракции и хроматографии, имели качество для ВЭЖХ. Sep paks™ с силикагелем с нормальной фазой приобретали у Waters, Inc. Пластины для тонкослойной хроматографии представляли собой Kieselgel $60F_{254}$. Все реагенты для синтеза приобретали у Sigma Aldrich Canada.

Спектры протонного магнитного резонанса (ЯМР ^1H) измеряли при 25°C на спектрометрах Bruker 400 с реверсным датчиком и Bruker 400, представлены в миллионных долях по шкале δ, и приведены относительно сигнала остаточного протона в растворителе для ЯМР ($CDCl_3$: δ 7,24 ($CHCl_3$), ДМСО-d_6: δ 2,50 (ДМСО-d_5)). Данные представлены следующим образом: химический сдвиг [мультиплетность (с=синглет, д=дублет, дд=дублет дублетов, ддд= дублет дублетов дублетов, дм=дублет мультиплетов, т=триплет, м=мультиплет), константа(константы) взаимодействия в Герц, интеграл].

Спектры магнитного резонанса на ядре углерода (ЯМР ^{13}C) измеряли на спектрометре Bruker 400, представлены в миллионных долях по шкале δ, и приведены относительно сигналов ядер углерода растворителя ($CDCl_3$: δ 77,23, ДМСО-d_6: δ 39,51). Данные представлены следующим образом: химический сдвиг. Спектры магнитного резонанса на ядре фтора (ЯМР ^{19}F) измеряли при 25°C на спектрометрах Bruker 300, представлены в миллионных долях по шкале δ. Данные представлены следующим образом: химический сдвиг [мультиплетность (тд=триплет дублетов), константа(константы) взаимодействия в Герц].

ПРИМЕР 1

Для идентификации соединений, ингибирующих активность AR NTD, использовали применение ряда скрининговых исследований. Первоначальный скрининг представлял собой анализ ячеечным методом, включающим в себя клетки LNCaP, содержащиеся в культуре. Анализ состоял из активации AR с использованием как андрогена (лиганд-зависимый), так и форсколина (лиганд-независимый) и определения концентрации секретированного клетками LNCaP PSA в присутствии и в отсутствие необработанных экстрактов. PSA представляет собой андроген-регулирующий ген, содержащий несколько охарактеризованных AREs.

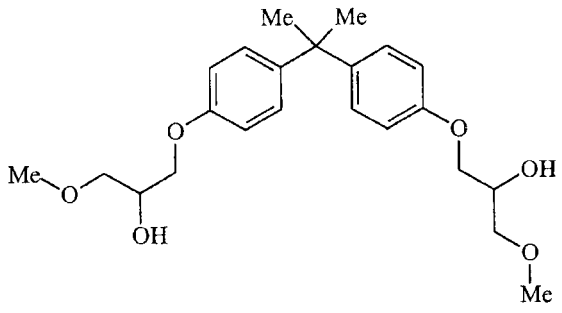
Андроген-независимые увеличения экспрессии гена PSA имеют место в раковых клетках предстательной железы по механизму, зависящему от AR. Наблюдалось, что экстракт PNG 01-185 блокирует секрецию PSA, вызванную как андрогеном, так и форсколином.

Для гарантии того, что ингибирующее влияние экстракта PNG 01-185 на эндогенный белок PSA происходило на уровне транскрипции, исследовали также конструкты репортерного гена. Активацию эндогенного AR определяли в раковых клетках LNCaP предстательной железы при помощи определения чувствительных к андрогену репортеров, которые содержали элементы андрогенного ответа (AREs), такие, как конструкт репортерного гена PSA-люциферазы, или репортер ARR3-люциферазы. Клетки LNCaP, содержащиеся в виде монослоев, трансфектировали с PSA-люциферазой и использовали для проведения скрининга необработанных экстрактов, полученных из морских губок, а также некоторых выбранных коммерческих соединений. Осуществляли определение как PSA-luc, так и ARR3-luc, поскольку PSA-luc сильно индуцируется андрогеном, а в отсутствие андрогенов индуцируется FSK. Для опосредования лиганд-зависимой активации FSR использовали R1881 (1нМ), а для опосредования лиганд-независимой активации AR использовали концентрации FSK (50 мкМ). Обнаруживали, что PGN 01-185 блокирует активность PSA-люциферазы, вызванную как R1881, так и FSK (фиг.1). Контрольные опыты включали в себя параллельные эксперименты с клеточными линиями, не экспрессировавшими AR, и другими репортерами, не содержащими AREs.

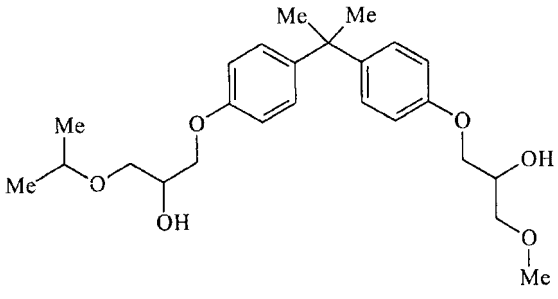
Экстракт PNG 01-185 фракционировали в соответствии со схемой, показанной на фиг.2, получая PNG 01-185-17. Каждую фракцию PNG 01-185-17 повторно тестировали на предмет активности ARR3-luc, и фракции 3 и 8 проявляли, по меньшей мере, 50% ингибирование (фиг.3). Затем эти фракции тестировали на предмет их способности ингибировать AR NTD. Клетки LNCaP ко-трансфектировали с вектором экспрессии для Gal4DBD-ASR_{1-558} и комплиментарным рецептором 5XGal4UAS-люциферазы, как показано на фигуре 4. Индукция данного репортера FSK представляет собой меру трансактивации гибридного белка Gal4DBD-ASR_{1-558} (Sadar 1999 *J. Biol. Chem.* 274, 7777-7783). Скрининг идентифицированных выше экстрактов проводили при помощи подобных реакций, а также некоторых соединений, полученных от коммерческих поставщиков. R1881 не вызывает таких реакций (связывается с лиганд-связывающим доменом (LBD) AR, который не присутствует в химере Gal4DBD-ASR_{1-558}) и поэтому использовался только в качестве отрицательного контроля. Данные исследования показали, что PNG 01-185-17-8 ингибировал активацию AR NTD.

Следующее в Таблице 3 представляет собой химические структуры соединений из экстракта губки, или коммерчески доступные соединения, проявившие активность при использовании описанных выше анализов:

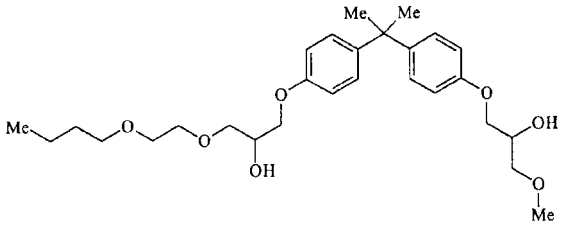
Таблица 3



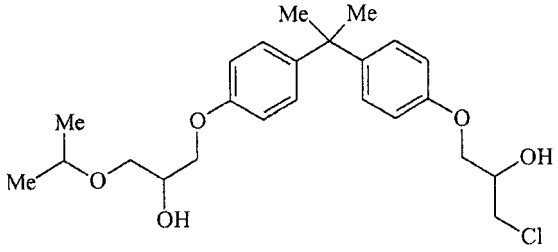
Экстракт губки:
PNG01-185-017-2



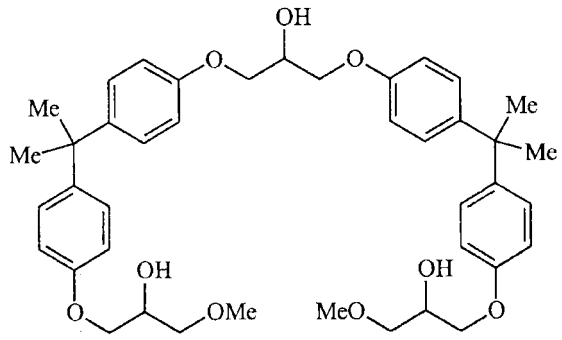
Экстракт губки:
PNG01-185-017-5



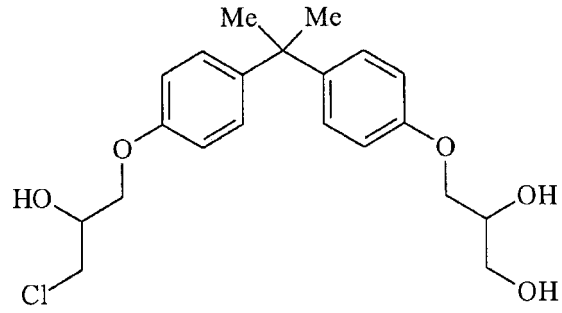
Экстракт губки:
PNG01-185-017-6



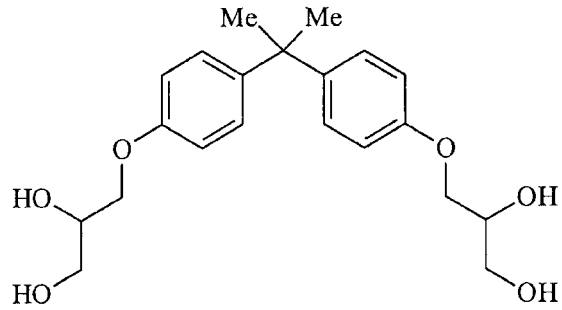
Экстракт губки:
PNG01-185-017-7



Экстракт губки:
PNG01-185-017-8



Экстракт губки:
PNG01-185-017-9-2
PNG01-185-17-9-2
185-9-2
B2



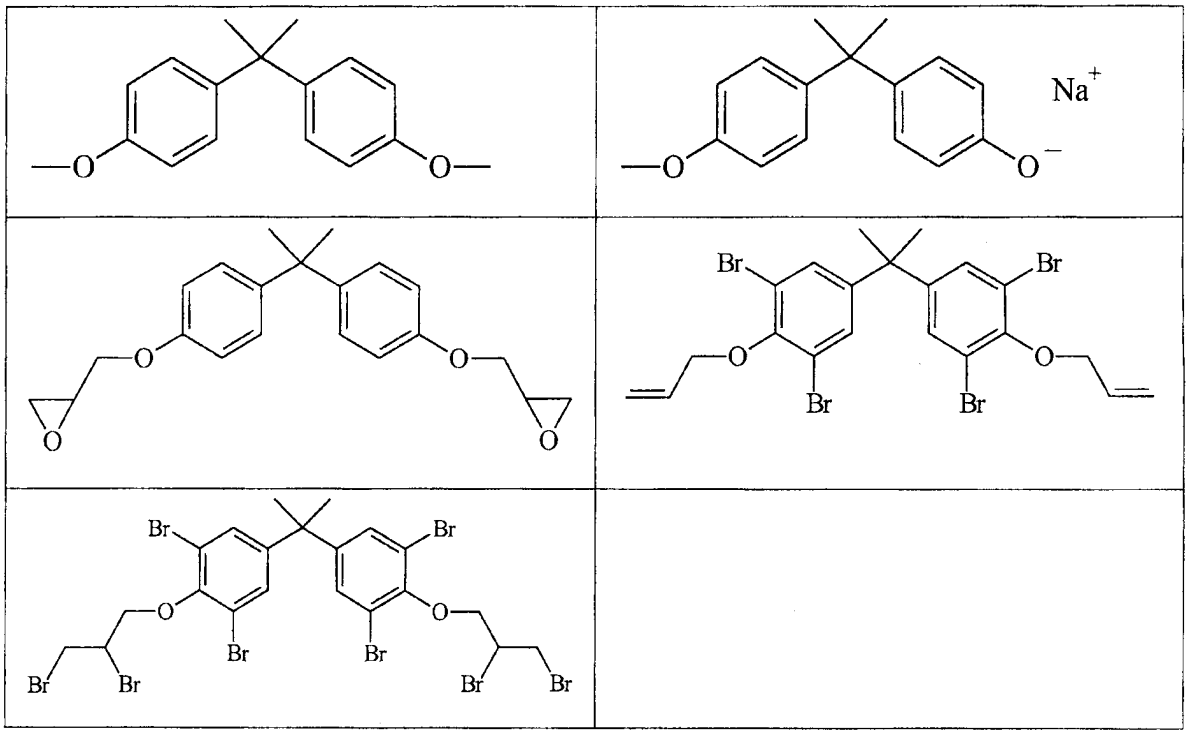
Приобретенное соединение
(Aldrich)
PNG01-185-017-9-1
PNG01-185-17-9-1
185-9-1

Для каждого хита, показавшего реакцию на дозу, определяли IC50. Идентифицированные экстракты использовали для выделения очищенной формы соединения из библиотеки природных соединений, которые опосредовали ингибирующее влияние на трансактивацию AR, как описано в примере 2, с последующими вторичными скрининговыми исследованиями, описанными в примере 3.

Следующие соединения в таблице 4 не проявили активности в описанных выше

анализах.

Таблица 4



Структурное сходство некоторых активных соединений с BADGE (диглицидиловый эфир бисфенола А) указывает на то, что, наиболее вероятно, они имеют промышленное происхождение. Собранная губка, вероятно, бионакапливала соединения из загрязненной морской воды. Это представляет собой казус, поскольку маловероятно, чтобы данные соединения проходили скрининг в биоанализах при любых других обстоятельствах.

ПРИМЕР 2

Из экстрактов, описанных в примере 1, выделяли очищенное активное соединение. Образцы *Geodia lindgreni* (Lendenfeld, 1903) собирали вручную при помощи SCUBA на глубине 5 м из-под скалы на защитном рифе рядом с островом Лолоата, Папуа Новая Гвинея. Впоследствии замороженную губку (890 г) полностью экстрагировали MeOH и наблюдали активность необработанных экстрактов в анализах, описанных выше в Примере 1. В результате направляемого биоанализами фракционирования экстракта при помощи последовательного применения Sephadex LH20, колоночной флэш-хроматографией с обращенной фазой и градиентной ВЭЖХ с обращенной фазой получали образцы PNG01-185-017-2, -5, -6, -7 и -8 (фиг.2). Структуру выясняли путем анализа данных ЯМР и МС и они приведены выше в Примере 1.

При направляемом биоанализами фракционировании активных экстрактов следовали стандартному протоколу. Сначала необработанный экстракт суспендировали в воде и последовательно промывали гексаном, CH_2Cl_2 и EtOAc для получения четырех суб-фракций с различной полярностью. Первая хроматография, проведенная с активной фракцией от данного начального разделения, представляла собой хроматографию на Sephadex LH20 с использованием в качестве элюента либо чистого метанола, или смешанной системы растворителей. Последующее фракционирование проводили открытой колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, либо флэш-хроматографией с обращенной фазой, ВЭЖХ (с нормальной фазой и/или обращенной фазой), или центрифугальной противоточной хроматографией (на приборе Ito Coil), и так далее,

как предписывала ситуация. Выяснение структуры новых метаболитов достигалось при помощи спектроскопического анализа с использованием методов 1D и 2D ЯМР и масс-спектрометрии, включая ЯМР спектрометр Bruker AV 600, снабженный криодатчиком, и ЯМР спектрометр NANUC Varian 800 МГц в Эдмонтоне, Альберта, Канада. Очищенные соединения тестировали на предмет активности с использованием описанных выше в примере 1 методов скрининга (активности ARE-люциферазы и трансактивация NTD), а затем использовали для вторичных скринингов, описанных в Примере 3.

ПРИМЕР 3

Правильность выбора соединений подтверждали применением вторичных скринингов. Очищенные соединения проверяли на предмет их способности ингибировать: трансактивацию N-терминального домена андрогенного рецептора (AR NTD), другие стероидные рецепторы (специфичность), эндогенную экспрессию PSA мРНК, AR взаимодействие с AREs, взаимодействие N/C и пролиферацию раковых клеток предстательной железы в ответ на андроген.

Трансактивация AR NTD

В отсутствие сыворотки и андрогена, как форсколин (FSK), который стимулирует активность PKA, так и IL-6 повышают экспрессию гена PSA в раковых клетках предстательной железы по механизму, включающему в себя трансактивацию AR NTD (Sadar, M.D., *J. Biol. Chem. 214, 7777*-7783 (1999); Ueda, T., Bruchovsky, N., Sadar, M.D., *J. Biol. Chem.* 277, 7076-7085 (2002); Ueda, T., Mawji, N.R., Bruchovsky, N., Sadar, M.D., *J. Biol. Chem.* 277, 38087-38094 (2002 B); Quayle SN, Mawji NR, Wang J, Sadar M.D., Proc Natl Acad Sci USA. 2007 Jan 23; 104(4): 1331-6.) Способность 185-9-2 ингибировать трансактивацию AR NTD тестировали путем клонирования аминокислот 1-558 AR NTD человека в С-конец Gal4DBD. Векторы экспрессии для данных химерных белков ко-трансфектировали в клетки LNCaP репортерным геном, содержащим сайт связывания Gal4 в качестве цис-действующих элементов (p5xGal4UAS-TATA-люцифераза). Клетки предварительно обрабатывали бикалутамидом (BIC, 10 мкМ), или 185-9-2 (5 уг/мл=12 мкМ) перед добавлением FSK, или IL-6. Контрольные опыты включали в себя бикалутамид, который не влиял на подобные анализы, поскольку он связывается с LBD AR, который отсутствует в химере Gal4DBD-ASR_{1-558}. Наблюдали, что 185-9-2 уменьшает вызванную как FSK, так и IL-6 трансактивацию AR NTD до базисных уровней (фиг.5). Наблюдали, что IC_{50} 185-9-2 для ингибирования трансактивации AR NTD составляет ~6,6 мкМ.

Специфичность стероидных рецепторов

Сходство последовательности аминокислот в AR с родственными стероидными рецепторами человека PR и глюкокортикоидным рецептором (GR) является значительным в некоторых доменах, таких, как DBD. Процент гомологии AR NTD с PR и GR составляет менее 15%, но эти рецепторы взаимодействуют с некоторыми из одних и тех же белков (например, SRC-1 и CBP). Поэтому анализы репортерных генов использовали для определения того, оказывают ли соединения-кандидаты, блокирующие активность AR, влияние на транскрипционную активность PR и GR. Клетки ко-трансфектировали плазмидами экспрессии для непроцессированного hGR, pRβ и сравнительного репортера (то есть репортера pGR-Luc, или PRE-E1b-Luc). Затем клетки обрабатывали растворителем этанолом, дексаметазоном (GR), 4-прегнен-3,20-дионом (прогестерон) (PR) с последующим определением активности люциферазы. 185-9-2 ингибировал транскрипционную активность AR, но НЕ ингибировал активность PRE-люциферазы, или GRE-люциферазы в ответ на лиганд (фиг.6). Напротив, бикалутамид (10 мкМ) ингибировал транскрипционную активность PR. Некоторые антиандрогены,

используемые в настоящее время во врачебной практике, обладают прогестациональным и глюкокортикоидальным видами активности. У взрослых самцов роль активность PR неясна. 185-9-2 не ингибирует трансактивацию других стероидных рецепторов. При помощи данных исследований получили доказательства того, что 185-9-2 не оказывает неспецифическое и общее влияния на транскрипцию, или трансляцию, поскольку он не ингибирует индукцию данных репортеров люциферазы в ответ на родственные им лиганды. То, что 185-9-2 блокирует активность репортерного гена PSA-люциферазы, содержащего несколько AREs, и является индуцируемым андрогенами и FSK, подтверждает, что его ингибирующее влияние находится на уровне транскрипции. Данные исследования позволяют предположить, что 185-9-2 специфичен к AR, подразумевая, что от системной доставки должно было бы быть меньше побочных эффектов в отличие от того, как если бы оказывалось влияние на стероидные рецепторы.

Экспрессия эндогенного гена

Индукция PSA мРНК под действием как R1881 (лиганд-зависимая), так и FSK (лиганд-независимая) в клетках LNCaP зависит от AR (Sadar, M.D., *J. Biol. Chem. 21 A, 7777-7783* (1999); Wang G, Jones SJ, Marra MA, Sadar MD, *Oncogene* 2006;25:7311-23). Для проверки того, оказывают ли соединения влияние на экспрессию эндогенного гена, определяли концентрации PSA мРНК в клетках LNCaP, подвергнутых действию R1881. Клетки LNCaP (в среде, не содержащей сыворотки и не содержащей фенолового красного) инкубировали с соединениями в течение 1 часа перед прибавлением R1881 (1 нМ) в течение еще 16 часов перед сбором и выделением целой ДНК. Концентрацию мРНК определяли с использованием QPCR. Уровни PSA мРНК нормализовывали до уровней GAPDH мРНК. Наблюдали, что 185-9-2 блокирует эндогенную PSA мРНК индукцию за счет R1881 практически до базисных уровней (фиг.7).

Взаимодействие AR с AREs на ДНК

Для определения того, препятствует ли 185-9-2 связыванию AR с эндогенными AREs в области энхансера гена PSA в физиологическом контексте структуры хроматина, использовали иммуноосаждение хроматина (ChIP). AR проявил конститутивную занятость в отношении PSA промотора ARE, тогда как энхансер ARE имеет индуцируемую занятость в ответ на андроген (Jia L, Coetzee GA., Cancer Res. 2005 Sep 1;65(17):8003-8). Занятость AR в данных регуляторных областях достигает максимума к 16 ч обработки андрогеном (Jia L, Choong CS, Ricciardelli C, Kim J, Tilley WD, Coetzee GA., *Cancer Res.* 2004 Apr l;64(7):2619-26; Louie MC, Yang HQ, Ma AH, Xu W, Zou JX, Kung HJ, Chen HW., Proc Natl Acad Sci USA. 2003 Mar 4;100(5):2226-30; Wang Q, Carroll JS, Brown M., *Mol Cell.* 2005 Sep 2;19(5):631-42). Клетки LNCaP обрабатывали в течение краткого (3 ч), или оптимального (16 ч) периода времени DHT плюс, или минус 185-9-2 перед сшиванием 1% формальдегидом и сбором клеток. Клетки лизировали, обрабатывали ультразвуком и использовали экстракты для иммуноосаждения анти-AR антителом. 185-9-2 ингибировал взаимодействие AR с ARE на энхансере PSA в клетках LNCaP в ответ на андроген (фиг.8A). Уменьшение AR взаимодействия с ARE происходило не из-за сниженных концентраций белка AR. При помощи анализа методом вестерн-блоттинга белка AR из целых лизатов, полученных из клеток LNCaP, собранных в эти моменты времени, было выяснено, что 185-9-2 НЕ снижает концентрацию белка AR (фиг.8B). Длительное инкубирование клеток LNCaP с 185-9-2 не ингибирует транскрипционную активность за счет уменьшения концентрации белка AR. Это позволяет предположить, что механизм действия 185-9-2 уникален в отличие от других соединений, таких, как рибозим AR РНК рыбы-молота, AR миРНК, пиранокумарин, кальпаин, фенетилизотиоцианат, фулвестрант декурзин, LAQ824 и байкалеин, которые

снижают концентрацию белка AR и исследуются в других лабораториях.

185-9-2 не препятствует ядерной транслокации AR

Другой возможный механизм, при помощи которого любой из данных ингибиторов может понижать активацию AR, мог бы включать в себя предупреждение ядерной транслокации белка AR. В отсутствие как андрогенов, или стимуляции при помощи альтернативных путей, AR первоначально является цитоплазматическим. Методами клеточного фракционирования и флуоресцентной микроскопии (фиг.10 A, B) было выявлено, что 185-9-2 не вызывает ядерной транслокации AR сам по себе в отсутствие андрогена, а также не препятствует ядерной транслокации белка AR в ответ на андроген (дигидротестостерон, DHT).

N/C взаимодействие

Для лиганд-зависимой активности AR необходимо взаимодействие между амино (N) и карбокси (C) концами для образования антипараллельного димера (He B, Kemppainen JA, Voegel JJ, Gronemeyer H, Wilson EM., *J Biol Chem.* 1999, 274(52):37219-25). Антиандрогены, такие, как бикалутамид, флутамид и ципротеронацетат не стимулируют данное взаимодействие сами по себе, и каждый ингибирует N/C взаимодействие, вызванное андрогеном (Wong, C. I., Zhou, Z. X., Sar, M., and Wilson, E. M. (1993) *J. Biol, Chem.* 268,19004-19012; Langley, E., Zhou, Z. X., and Wilson, E. M. (1995) *J. Biol. Chem.* 270, 29983-29990; Kemppainen, J. A., Langley, E., Wong, C. I., Bobseine, K., Kelce, W. R., and Wilson, E. M. (1999) *Mol. Endocrinol.* 13, 440-454; Masiello D, Cheng S, Bubley GJ, Lu ML, Balk SP. (2002) *J. Biol. Chem.,* 277, 29, 26321-26326). Для определения этого взаимодействия использовали двухгибридную систему млекопитающего. Клетки CV1 ко-трансфектировали вектором экспрессии для гибридного белка аминокислот 1-565 AR NTD, связанного с VP16 по N-концу (VP16-ARTAD, N-конец), вектором экспрессии для DBD Gal4, связанного с LBD AR (аминокислоты 628-919; Gal4-ARLBD; C-конец) и репортером Gal4-люциферазы (Masiello D, Cheng S, Bubley GJ, Lu ML, Balk SP. (2002) *J. Biol. Chem.,* 277, 29, 26321-26326). В отсутствие андрогена детектируемого взаимодействия между VP16-ARTAD и Gal4-ARLBD не было (фигура 11). Андроген стимулировал данное взаимодействие, определенное при помощи возросшей активности люциферазы, которую блокировали бикалутамидом (см. также, например, Masiello D, Cheng S, Bubley GJ, Lu ML, Balk SP. (2002) *J. Biol. Chem.,* 277, 29, 26321-26326). Важно отметить, что наблюдалось, что 185-9-2 ингибирует андроген-стимулированное N/C взаимодействие (сравни колонки 6 и 2). Таким образом, предполагается, что 185-9-2 ингибирует транскрипционную активность AR за счет препятствования N/C взаимодействию.

Исследование клеточной пролиферации

Предстательная железа представляет собой андроген-зависимый орган, в котором андрогены являются преобладающим митогенным стимулом (Isaacs JT, Scott WW, Coffey DS., *Prog Clin Biol Res.* 1979;33:133-44). Эта зависимость от андрогенов предоставляет логическое основание для лечения рака предстательной железы путем химической, или хирургической кастрации. Андроген (0,1 нМ) стимулирует пролиферацию клеток LNCaP. Для проверки того, снижает ли интерференция 185-9-2 с функцией AR AF-1 андроген-зависимую пролиферацию клеток LNCaP, по аналогии с тем, что наблюдали в случае клинически используемых антиандрогенов, клетки LNCaP предварительно обрабатывали в течение 1 ч бикалутамидом (10 мкМ, положительный контроль), или 185-9-2 (5 мкг/мл) перед прибавлением 0,1 нМ R1881. Внедрение BrdU определяли через 4 дня, чтобы показать изменения в пролиферации в ответ на андроген (фиг.12). R1881 (0,1 нМ) повышал пролиферацию по сравнению с контрольным опытом (носитель для R1881 и малые молекулы). Обнаруживали, что 185-9-2 является таким же эффективным, как и

бикалутамид при блокировании андроген-вызванной пролиферации. Обнаруживали, что 185-9-2 не блокирует пролиферацию раковых клеток предстательной железы человека (фиг.13, p>0,05), которые не экспрессируют нормальный AR и, таким образом, не зависят от AR в отношении рост и выживания (Kaighn *et al* 1978 *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 49, 17-21).

ПРИМЕР 4

Для проверки того, оказывают ли малые молекулы, которые ингибируют активацию андрогенного рецептора *in vitro*, какое-либо влияние на данные опухоли, использовали модели подкожных ксенотрансплантатов. PNG01-185-017-9-2 тестировали *in vivo* с использованием моделей подкожных ксенотрансплантатов LNCaP и PC3. Эксперименты *in vivo* проводили, чтобы получить информацию, относящуюся к токсичности, требованию эндогенной экспрессии AR, и тому, оказывает ли PNG01-185-017-9-2 влияние на рост опухоли и развитие андрогенной независимости. Мониторинг размера опухоли проводили на обеих моделях ксенотрансплантатов.

PNG01-185-017-9-2 приводил к уменьшению размера опухоли ксенотрансплантатов LNCaP

Раковые клетки LNCaP предстательной железы человека экспрессируют эндогенный андрогенный рецептор (AR) и простат-специфический антиген (PSA) и приводят к развитию андрогенной независимости у кастрированных реципиентов. Клетки LNCaP (10^6/мл) имплантировали подкожно самцам мышей NOD-SCID, по меньшей мере, 8 недель от роду. Клетки суспендировали в 75 мкл среды RPMI 1640 (5% FBS) с 75 мкд Matrigel и делали инъекцию в область бока реципиента под анестезией. Животных кастрировали, когда опухоли достигали приблизительно 100 мм^3 (среднее=131,1 ± 24,9 мм^3; n=19) и распределяли случайным образом по двум группам. Через одну неделю после кастрации животных лечили каждые 5 дней внутриопухолевой (i.t.) дозой 185-9-2, составлявшей 20 мг/кг массы тела, или согласованным объемом носителя (контроль, ДМСО). Животным делали инъекции 185-9-2 в течение 25 дней и собирали через 5 дней после последней инъекции. Животное получало в целом 5 доз. Объем опухоли и массу тела измеряли каждые 5 дней. Обнаруживали, что 185-9-2 приводит к значительному уменьшению опухолей, даже после первой инъекции (фиг.14). На протяжении эксперимента опухоли, обработанные 185-9-2, имели размер 35,4 ± 15,7 мм^3, тогда как опухоли, обработанные носителем, продолжали расти, и имели размер 435,6 ± 334,9 мм^3. Таким образом, наблюдалось, что 185-9-2 приводит к уменьшению объема опухоли и совершенно замедляет ее рост. Это позволяет предположить, что 185-9-2 может оказаться лечебным веществом в случае андроген-независимого рака предстательной железы. Кроме того, наблюдалось, что I.T. доставка родственного соединения, BADGE.HCl, приводит к уменьшению объема опухоли от 109,6 ± 17,4 мм^3 до 79,0 ± 63,6 мм^3 по сравнению с I.T. доставкой ДМСО, при которой она продолжали расти (начиная от 105,2 ± 15,1 мм^3 до 256,6 ± 73,4 мм^3), при следовании тому же режиму обработки, что и для 185-9-2 (фиг.15A). Измерения сыворотки PSA коррелировали с данными относительно объема опухолей (данные по сыворотке PSA не показаны).

Важно отметить, что при i.v. доставке при помощи инъекций в хвостовую вену на каждый следующий день (50 мг/кг массы тела) проявлялось похожая скорость циторедукции опухолей (фиг.15A). Обнаруживали, что в течение все лишь 2 недель i.v. доставка 185-9-2 приводила к уменьшению размера опухолей от 105,6 ± 12,0 мм^3 до

64,3 ± 29,6 мм^3, тогда как у животных, получавших i.v. инъекцию ДМСО, размер опухолей составлял 187,9 ± 42,8 мм^3. На основании этих многообещающих данных подчеркивается, что системная доставка эффективна для уменьшения андроген-независимого рака предстательной железы. При помощи данных иммуногистохимии (IHC) с использованием маркера для апоптоза (TUNEL) и пролиферации (Ki67) показано, что внутривенная доставка 185-9-2 усиливает апоптоз и уменьшает пролиферацию (фиг.16), согласующуюся с циторедукцией опухолей. Данные IHC получали в коммерческой лаборатории, не имевшей сведений о лечении. Наблюдалось, что 185-9-2 не вызывает общей токсичности у животных, на что указывает отсутствие изменения в поведении животного, или массы тела (фиг.14C и 15C). Обзор патологий срезов легких, сердца, печени, селезенки и почек, изъятых у мышей, получавших 185-9-2, или ДМСО путем i.v. доставки, показал отсутствие признаков токсичности (фиг.16).

Концентрации белка AR в собранных ксенотрансплантатах

IHC (фиг.17A) и анализ методом вестрен-блоттинга (фиг.17B) предоставляют доказательства того, что I.V., или I.T. доставка 185-9-2 не снижают концентрации белка AR в ксенотрансплантатах по сравнению с концентрациями белка AR в ксенотрансплантатах, обработанных носителем. В качестве показания количества эпителиальных клеток в образцах ксенотрансплантатов определяли концентрации цитокератина 18.

Влияние на ангиогенез

Ангиогенез при раке предстательной железы преимущественно зависит от фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF). Тестостерон является сильным индуктором VEGF в предстательной железе (Haeggstroem *et al* 1999 *J Urol.* 161, 1620-1625), а повторная экспрессия VEGF в андроген-независимых тканях согласуется с повторной экспрессией андроген-регулируемых генов (Gregory *et al* 1998 *Cancer Res.* 58, 5718-5724). Экспрессия VEGF связана с независимостью от андрогенов (Mitsiades *et al* 2001 *Expert Opin Investig Drugs.* 10, 1099-1115) и агрессивным метастатическим заболеванием (Harper *et al* 1998 *J Pathol.* 186, 169-177; Balbay *et al* 1999 *Clin Cancer Res.* 5, 783-789; Melnyk *et al* 1999 *J Urol.* 161, 960-963). При окрашивании полученных опухолей на предмет VEGF выявлено, что PNG01-185-017-9-2 ингибирует экспрессию VEGF (фиг.18).

Модели подкожного ксенотрансплантата PC3 у некастрированных реципиентов

Использовали модель ксенотрансплантата PC3 для получения указания на то, должен ли экспрессироваться эндогенный AR, чтобы соединения уменьшали опухолевое бремя. PC3 представляют собой раковые клетки предстательной железы человека, которые не экспрессируют функциональный AR и, следовательно, не должны реагировать на терапию данными малыми молекулами, которые были выбраны из-за их специфичности в блокировании трансактивации AR-NTD. Клетки PC3 имплантировали подкожно самцам мышей NOD-SCID. Животных распределяли на две группы случайным образом, когда опухоли составляли приблизительно 100 мм^3 (n=9 и 10; средний объем опухоли= 112,1 ± 19,7 мм^3).

Животных лечили каждые 5 дней подкожной дозой в 20 мг/кг массы тела PNG01-185-017-9-2, или согласованным объемом носителя (контроль, ДМСО). Объем опухоли и массу тела измеряли каждые 5 дней. В отличие от ксенотрансплантатов LNCaP, PNG01-185-017-9-2 не приводил к уменьшению опухолей, но действительно слегка замедлял рост ксенотрансплантатов PC3 (фиг.19A, B). В соответствии с предшествующими экспериментами, приведенными в настоящем описании, токсичности не наблюдалось, на что указывало поведение животных и измерение массы тела в ходе эксперимента

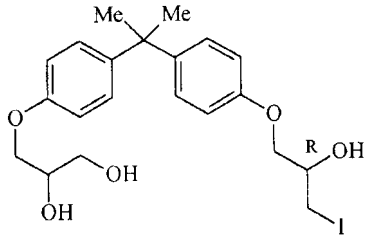
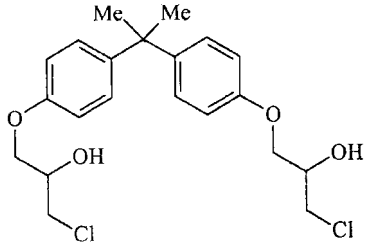
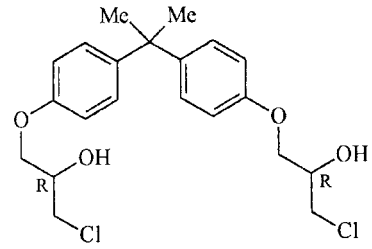
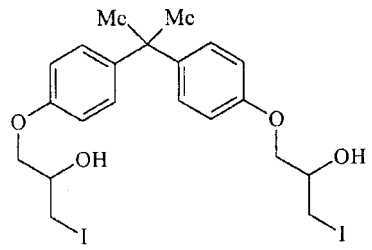
(фиг.19C).

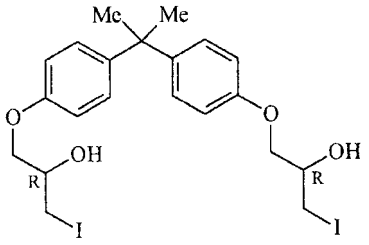
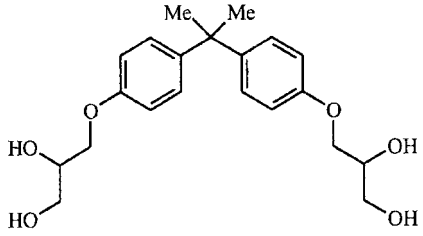
ПРИМЕР 5

Для улучшения доставки 185-9-2 получали производное глицинового эфира BADGE.HCl.H2O (фиг.20A). Он неограниченно растворим в воде. Это соединение подвергали ячеечному тестированию и обнаруживали, что оно ингибирует трансактивацию AR NTD, индуцируемую интерлейкином-6 (IL-6) (фиг.20B, сравни полосу 2 с полосой 4).

В следующую Таблицу 5 включены экспериментальные данные, относящиеся к приведенным соединениям.

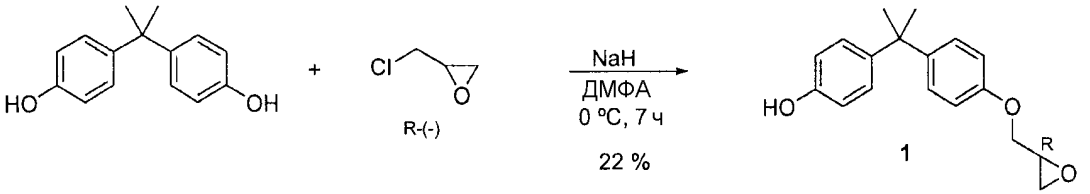
Таблица 5

Соединение	Экспериментальные данные
 (R)-BADGE × HI × H_2O (2-R)-BADGE × HI × H_2O	7% ингибирования активации FSK Gal4ARN при 20 мкМ 33% ингибирования активации R1881 p6.1luc при 20 мкМ и 20% при 12,5 мкМ
 Рацемический BADGE × 2HCl	79% ингибирования активации FSK gal4ARN при 12,5 мкМ 69% ингибирования активации R1881 p6.1luc при 12,5 мкМ 63% ингибирования активации R1881 p6.1luc при 12,5 мкМ
 (R)-BADGE × 2HCl (2-R)изомеры BADGE × 2HCl	88% ингибирования активации FSK gal4ARN при 12,5 мкМ 34,8% ингибирования активации R1881 p6.1luc 55% ингибирования активации R1881 p6.1luc при 12,5 мкМ
 Рацемический BADGE × 2HI	33% ингибирования активации FSK gal4ARN при 20 мкМ 35% ингибирования активации R1881 p6.1luc при 12,5 мкМ 33% ингибирования активации R1881 p6.1luc при 12,5 мкМ

 (R)-BADGE × 2HI (2-R)изомеры BADGE × 2HI	42% ингибирования активации R1881 p6.1luc при 12,5 мкМ 29% ингибирования активации R1881 p6.1luc при 12,5 мкМ
 Купленное соединение (Aldrich) PNG01-185-017-9-1 PNG01-185-17-9-1 185-9-1	10% ингибирования активации R1881 p6.1luc при 50 мкМ

ПРИМЕР 6

(R)-BAGE (1)

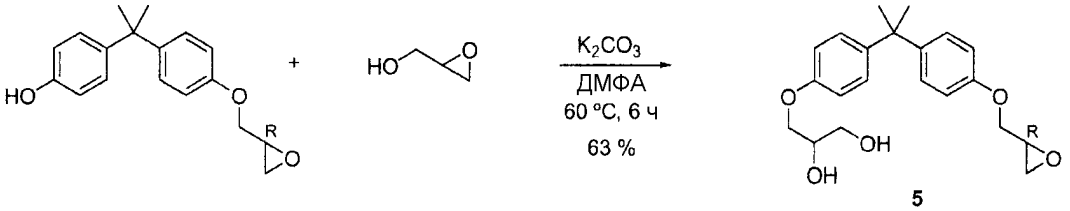


NaH в виде 60%-ной дисперсии с минеральном масле (96 мг, 2,40 ммоль, 2,2 эквив.) суспендировали в безводном диметилформамиде (5 мл) в атмосфере аргона. Смесь охлаждали до 0°C и прибавляли бисфенол A (250 мг, 1,09 ммоль, 1 эквив.). Через 15 мин при помощи шприца добавляли (R)-эпихлоргидрин (214 мкл, 2,73 ммоль, 2,5 эквив, 99% ее) и оставляли смесь взаимодействовать при комнатной температуре в течение 7 ч. Затем раствор гасили деионизированной водой (~3 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×3 мл). Органический слой промывали деионизированной водой (2 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (элюент: хлористый метилен и 2% метанола в хлористом метилене), получая (R)-BAGE (67 мг, 22%) в виде пенистого остатка белого цвета.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 9,13 (с, 1H), 7,09 (д, J= 8,8, 2H), 6,97 (д, J=8,4, 2H), 6,83 (д, J= 8,8, 2H), 6,63 (д, J= 8,8, 2H), 4,25 (дд, J=11,2, 2,8, 1H), 3,78 (дд, J=11,2, 6,4, 1H), 3,29 (м, 1H), 2,82 (т, J=4,8, 1H), 2,68 (дд, J=4,8, 2,4, 1H), 1,54 (с, 6H). ^{13}C ЯМР(100 МГц, ДМСО-d_6): δ 156,5, 155,6, 143,8, 141,3, 128,0, 127,9, 115,2, 114,4, 69,5, 50,4, 44,4, 41,7, 31,4, ТСХ (5% метанол в хлористом метилене), Rf: 0,45 (УФ, п-анисовый альдегид).

(R)-BADGE × H_2O (5)

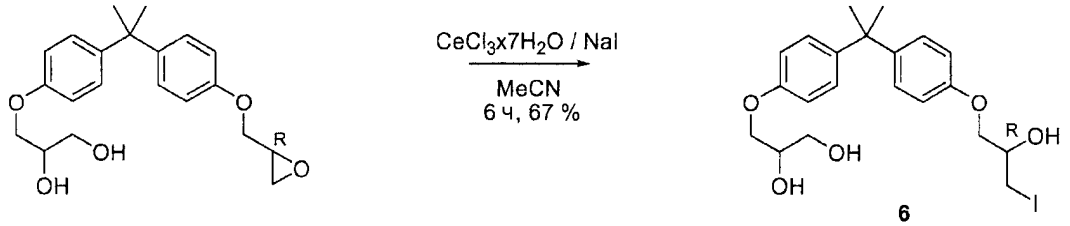


5

К перемешиваемому раствору (R)-BAGE (13 мг, 0,045 ммоль, 1 эквив) в безводном диэтилформамиде (0,3 мл) при комнатной температуре прибавляли K_2CO_3 (6 мг, 0,045 ммоль, 1 эквив) и рацемический глицидол (9 мкл, 0,135 ммоль, 3 эквив). После перемешивания в течение 6 ч при 60°C к полученному оранжево-коричневому раствору добавляли деионизированную воду (0,2 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×1 мл). Органический слой промывали деионизированной водой (2 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле Sep pak 2 г (элюент: хлористый метилен и 5% метанола в хлористом метилене), получая (R)-BADGE × H_2O (10,3 мг, 63%) в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 7,08 (дд, J= 8,0, 5,2, 4H), 6,83 (дд, J=10,8, 8, 4H), 4,89 (д, J=5,2, 1H), 4,62 (т, J=5,6, 1H), 4,26 (дд, J=11,6, 2,8, 1H), 3,93 (дд, J=9,6, 4,0, 1H), 3,78 (м, 3H), 3,42 (т, J=5,6, 2H), 3,29 (м, 1H), 2,82 (т, J=4,8, 1H), 2,68 (дд, J=4,8, 2,4 J=11,6, 2,8, 1H), 1,57 (с, 6H). ТСХ (5% метанол в хлористом метилене), Rf: 0,36 (УФ, п-анисовый альдегид).

(R)-BADGE × HI × H_2O (6)



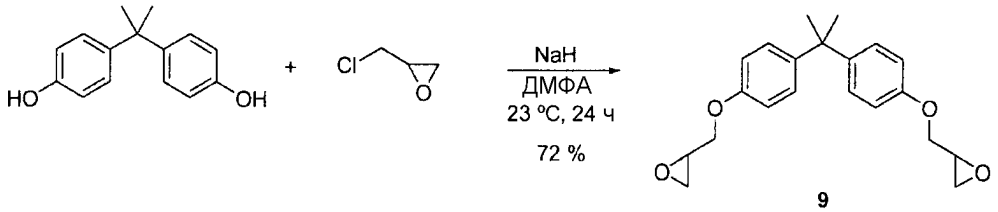
6

К раствору (R)-BADGE × H_2O (10 мг, 0,029 ммоль, 1 эквив.) в ацетонитриле (0,5 мл) прибавляли $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (21 мг, 0,057 ммоль, 2 эквив.) и NaI (9 мг, 0,057 ммоль, 2 эквив.). После перемешивания в течение 6 ч при комнатной температуре полученную желтую суспензию концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь растворяли в хлористом метилене (2 мл) и промывали H_2O (3×0,5 мл), органический слой сушили над безводным сульфатом магния и удаляли растворитель при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле Sep pak 2 г (элюент: хлористый метилен и 10% метанола в хлористом метилене), получая (R)-BADGE × HI × H_2O (9 мг, 67%) в виде бесцветной пены.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 7,09 (м, 4H), 6,81 (м, 4H), 5,52 (д, J=4,8, 1H), 4,86 (д, J=4,8,1H), 4,59 (т, J=5,6, 1H), 3,88 (м, 3H), 3,75 (м, 3H), 3,40 (м, 3H), 3,31 (м, 1H), 1,57 (с, 6H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО-d_6): δ 157,1, 156,7, 143,4, 143,0, 128,0, 127,9, 114,5, 114,4, 71,4, 70,6, 70,1, 68,6, 63,4, 41,8, 31,3, 12,7. ТСХ (5% метанол в хлористом метилене), Rf: 0,30 (УФ, п-анисовый альдегид).

ПРИМЕР 7

Рацемический BADGE (9)

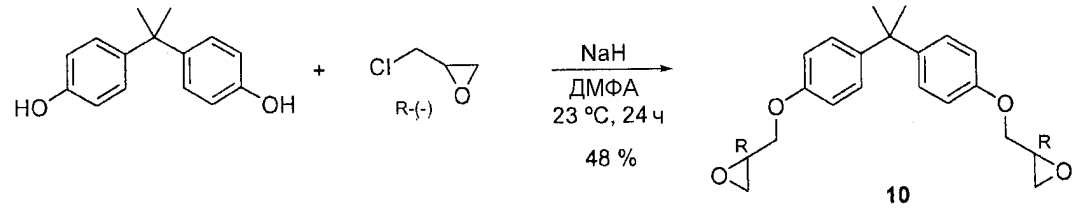


9

В круглодонную колбу последовательно загружали NaH (200 мг, 4,80 ммоль, 2,2 эквив.) и бисфенол А (500 мг, 2,18 ммоль, 1 эквив.) и помещали содержимое в атмосферу аргона. При помощи шприца прибавляли безводный диметилформамид (5 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре. Через 15 мин при помощи шприца прибавляли рацемический эпихлоргидрин (700 мкл, 8,96 ммоль, 4,1 эквив.) и оставляли смесь взаимодействовать при комнатной температуре в течение 18 ч. После этого раствор гасили деионизированной водой (~1 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (3×4 мл). Органический слой промывали деионизированной водой (2 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (элюент: хлористый метилен), получая рацемический BADGE (536 мг, 72%) в виде пенистого остатка белого цвета.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 7,10 (д, J=8,8, 4H), 6,84 (д, J=8,8, 4H), 4,25 (дд, J=11,6, 2,8, 2H), 3,78 (дд, J=11,2, 6,4, 2H), 3,29 (м, 2H), 2,81 (т, J=4,8, 2H), 2,68 (м, 2H), 1,60 (с, 6H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО-d_6): δ 156,6, 143,5, 128,0, 114,5, 69,5, 50,3, 44,4, 41,8, 31,3. ТСХ (5% метанол в хлористом метилене), Rf: 0,77 (УФ, п-анисовый альдегид).

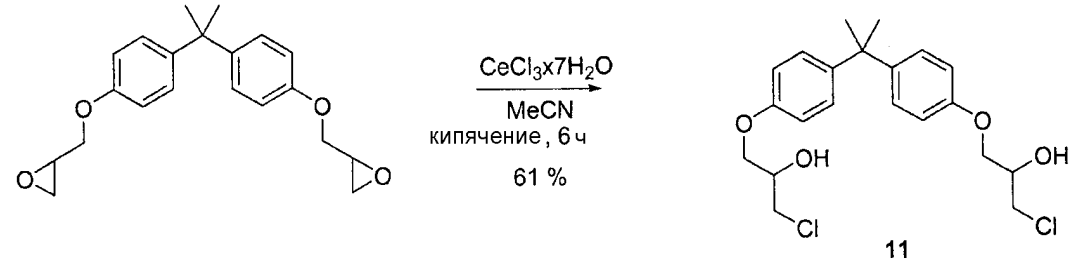
(R)-BADGE (10)



10

Методика аналогична описанной ранее для рацемического BADGE, но с использованием (R)-эпихлоргидрина.

Рацемический BADGE × 2HCl (11)



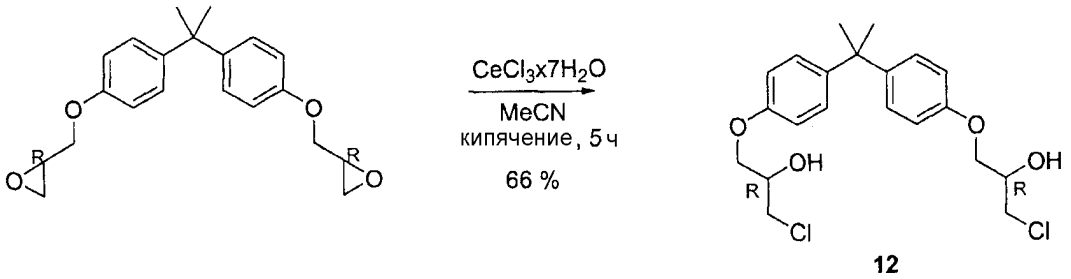
11

К раствору рацемического BADGE (95 мг, 0,279 ммоль, 1 эквив.) в ацетонитриле (1,0 мл) прибавляли $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (208 мг, 0,558 ммоль, 2 эквив.) и кипятили смесь в течение 6 ч. Полученную белую пасту фильтровали с хлористым метиленом и концентрировали прозрачную суспензию при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле Sep pak 2 г (элюент: хлористый метилен и 10% метанола в хлористом метилене), получая рацемический BADGE × 2HCl (70 мг, 61%) в виде бесцветной пены.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 7,09 (д, J=8,8, 4H), 6,83 (д, J=8,4, 4H), 5,50 (д, J=5,2, 2H), 3,99 (м, 2H), 3,92 (д, J=5,6, 4H), 3,73 (дд, J=11,2, 4,4, 2H), 3,65 (дд, J=11,2, 5,6, 2H), 1,57 (с, 6H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО-d_6): δ 156,7, 143,4, 128,0, 114,5, 69,5, 69,3, 47,4, 41,8, 31,3. ТСХ (5% метанол в хлористом метилене), Rf: 0,31 (УФ, п-анисовый альдегид).

ПРИМЕР 8

(R)-BADGE × 2HCl (12)

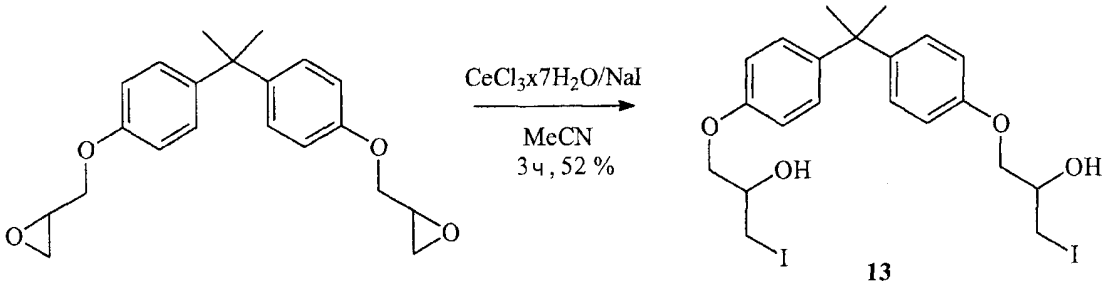


12

Методика аналогична описанной ранее для рацемического BADGE ×2HCl, но с использованием (R)-BADGE в качестве исходного соединения.

ПРИМЕР 9

Рацемический BADGE × 2HI (13)



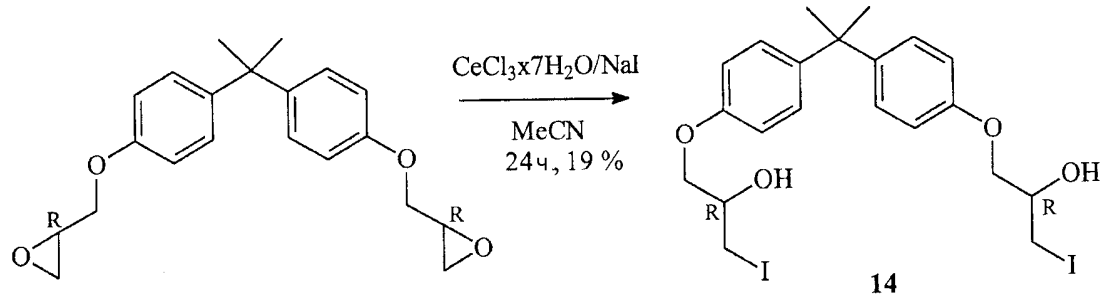
13

К раствору рацемического BADGE (60 мг, 0,176 ммоль, 1 эквив.) в ацетонитриле (1,0 мл) прибавляли $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (131 мг, 0,352 ммоль, 2 эквив.) и NaI (53 мг, 0,352 ммоль, 2 эквив.). После перемешивания в течение 3 ч при комнатной температуре полученную желтую суспензию концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь растворяли в хлористом метилене (3 мл) и промывали H_2O (3×1 мл), органический слой сушили над безводным сульфатом магния и удаляли растворитель пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле Sep pak 2 г (элюент: хлористый метилен и 10% метанола в хлористом метилене), получая рацемический BADGE × 2HI (55 мг, 52%) в виде пены коричневого цвета.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 7,09 (д, J=8,8, 4H), 6,82 (д, J=8,8, 4H), 5,53 (д, J=5,2, 2H), 3,87 (м, 4H), 3,71 (м, 2H), 3,40 (дд, J=10,4, 4,8, 2H), 3,31 (м, 2H), 1,57 (с, 6H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО-d_6): δ 156,7, 143,5, 128,1, 114,5, 71,4, 68,6, 41,8, 31,3, 12,7. ТСХ (5% метанол в хлористом метилене), Rf: 0,43 (УФ, п-анисовый альдегид).

ПРИМЕР 10

(R)-BADGE × 2HI (14)

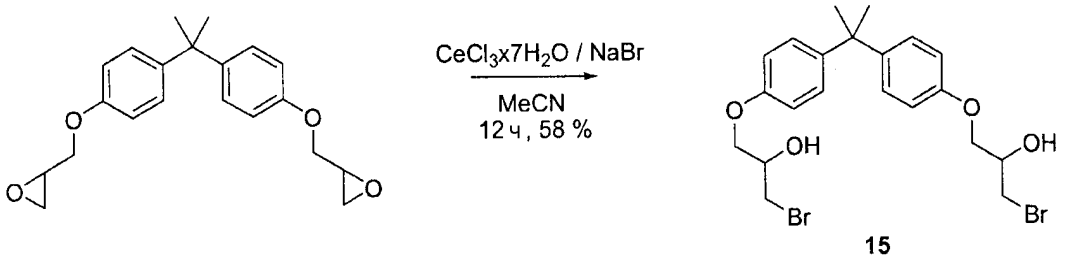


14

Методика аналогична описанной ранее для рацемического BADGE ×2HI, но с использованием (R)-BADGE в качестве исходного соединения.

ПРИМЕР 11

Рацемический BADGE × 2HBr (15)



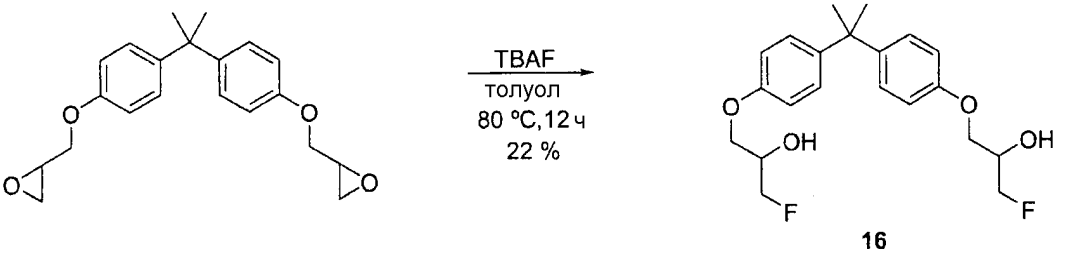
15

К раствору рацемического BADGE (60 мг, 0,176 ммоль, 1 эквив.) в ацетонитриле (1,0 мл) прибавляли $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (131 мг, 0,352 ммоль, 2 эквив.) и NaBr (36 мг, 0,352 ммоль, 2 эквив.). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре, суспензию фильтровали с хлористым метиленом (6 мл) и промывали H_2O (3×2 мл), органический слой сушили над безводным сульфатом магния и удаляли растворитель пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле Sep pak 2 г (элюент: хлористый метилен и от 5 до 10% метанола в хлористом метилене), получая рацемический BADGE × 2HBr (33 мг, 58%) в виде бесцветной пены.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 7,09 (д, J=8,4, 4H), 6,83 (д, J=8,8, 4H), 5,54 (д, J=5,2, 2H), 3,98 (м, 2H), 3,93 (д, J=5,6, 4H), 3,62 (дд, J=10,0, 4,4, 2H), 3,53 (дд, J=10,4, 5,2, 2H), 1,57 (с, 6H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО-d_6): δ 156,7, 143,5, 128,1, 114,5, 70,2, 68,8, 41,8, 37,2, 31,3. ТСХ (5% метанол в хлористом метилене), Rf: 0,53 (УФ, п-анисовый альдегид).

ПРИМЕР 12

Рацемический BADGE × 2HF (16)



16

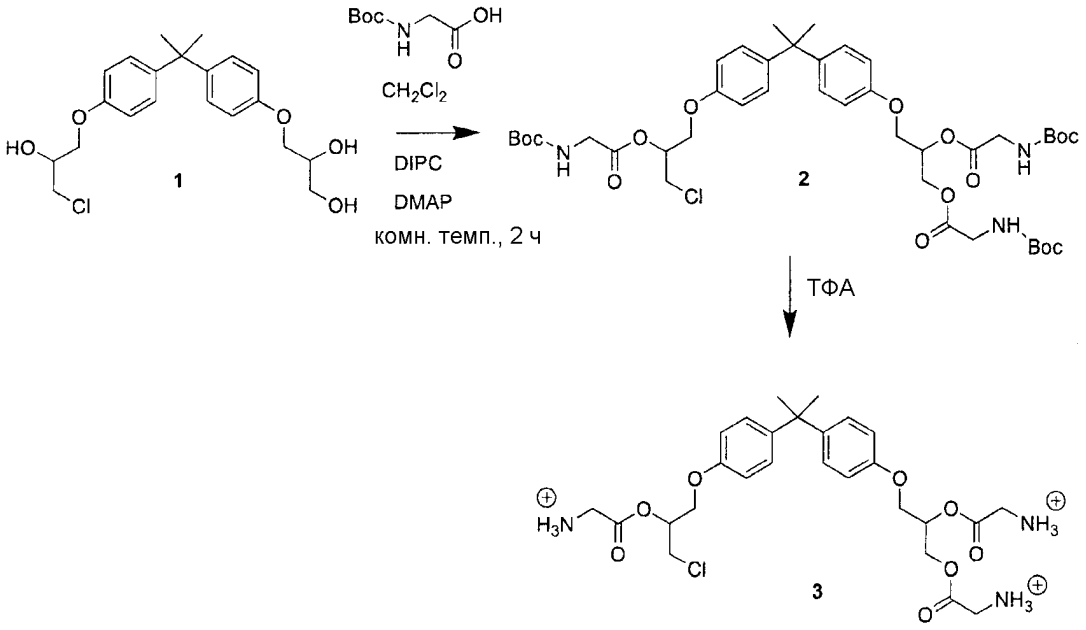
К раствору рацемического BADGE (60 мг, 0,176 ммоль, 1 эквив.) в безводном толуоле (1,0 мл) прибавляли 1M раствор TBAF в ТГФ (0,88 мл, 0,88 ммоль, 5 эквив.) и оставляли смесь перемешиваться при 80°C в течение 12 ч. Смесь подвергали колоночной хроматографии на короткой колонке (элюент: хлористый метилен и 5% метанола в хлористом метилене), чтобы удалить TBAF. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле Sep pak 2 г (элюент: 30% этилацетата в гексане),

получая рацемический BADGE × 2HF (14 мг, 22%) в виде бесцветной пены.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 7,09 (д, J=8,4, 4H), 6,82 (д, J=8,8, 4H), 5,40 (д, J=5,2, 2H), 4,50 (ддд, J=47,6, 9,6, 3,6, 2H), 4,39 (ддд, J=47,6, 9,6, 3,6, 2H), 3,99 (дм, J=20,8, 2H), 3,90 (м, 4H), 1,56 (с, 6H). ^{19}F ЯМР (282,4 МГц, ДМСО-d_6): δ -230,4 (тд, J=50,4, 22,2). ТСХ (5% метанол в хлористом метилене), Rf: 0,38 (УФ, п-анисовый альдегид).

ПРИМЕР 13

Синтез триглицинового эфира 3 BADGE.HCl.H_2O



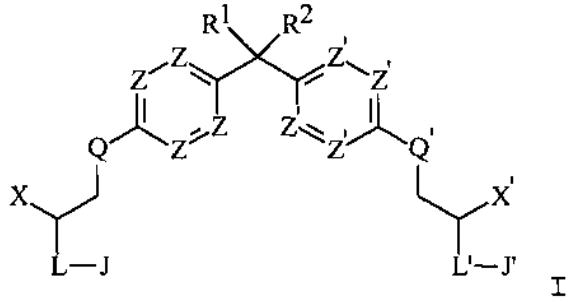
Экспериментальная часть для синтеза соли ТФУ 3 три-Gly-Badge.HCl.H_2O (1): К раствору BADGE.HCl.H_2O (1) (8,80 мг, 0,02 ммоль) в 1 мл CH_2Cl_2 прибавляли BOC-Gly-OH (30,8 мг, 0,18 ммоль), DMAP (каталитическое количество) и DIPC (0,03 мл, 0,18 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов, а затем фильтровали. Фильтрат прибавляли к 2 мл ТФУ, перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между EtOAc и водой и водный слой концентрировали, сушили, а затем пропускали через колонку LH-20 (элюируя 100% MeOH), получая чистый продукт 3. После концентрирования продукта соли ТФУ его растворяли в 2 мл MeOH, затем прибавляли 2 мл 2N HCl. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, концентрировали в токе N_2, а затем сушили в вакууме в течение ночи, получая соли HCl.

Несмотря на то, что описаны различные варианты осуществления изобретения, можно сделать множество адаптаций и модификаций в рамках изобретения в соответствии с общими знаниями специалистов данной области техники. Такие модификации включают в себя замещение известных эквивалентов для любого аспекта данного изобретения, чтобы достигнуть того же результата, по существу, другим путем. Числовые интервалы включают в себя числа, ограничивающие данный интервал. Слово «включающий» используется в качестве неограниченного термина, по существу, эквивалентного фразе «включая, но не ограничиваясь», а слово «включает» имеет соответствующее значение. Как использовано здесь, формы единственного числа включают обозначаемые объекты во множественном числе, если в контексте ясно не

сказано иначе. Так, например, ссылка на «предмет» включает в себя более одного подобного предмета. Цитирование ссылок в настоящем описании не является допущением того, что подобные ссылки представляют собой предшествующий уровень техники относительно настоящего изобретения. Любой приоритетный документ(ы) и все публикации, включая, но не ограничиваясь патентами и патентными заявками, цитированные в данной спецификации, включены здесь ссылкой, как если бы каждая отдельная публикация была конкретно и индивидуально указана как включенная здесь ссылкой, и как если бы была полностью изложена здесь. Данное изобретение включает в себя все варианты осуществления и варианты, по существу, как описанные здесь ранее, и со ссылкой на примеры и рисунки.

Формула изобретения

1. Способ ингибирования активности андрогенного рецептора (AR), включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы I

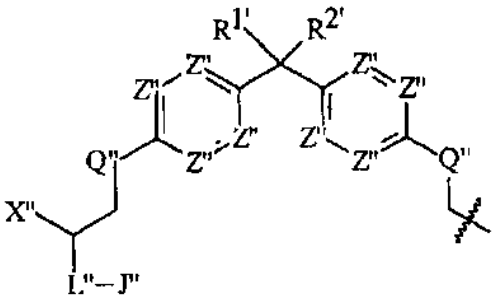


I

в которой

X представляет собой CH_2F, CH_2Br, CH_2I, CH_2OG, CH_2OGOG';

X′ представляет собой CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2OJ''', CH_2OG, CH_2OGOG', или



;

X″ представляет собой CH_2OG или CH_2OJ''';

каждый из J, J′, J″ и J‴ независимо представляет собой H;

каждый из L, L′ и L″ независимо представляет собой O;

каждый из Q, Q′ и Q″ независимо представляет собой O;

каждый из Z, Z′ и Z″ независимо представляет собой CH;

каждый из R^1, R^2, $R^{1'}$ и $R^{2'}$ независимо представляет собой разветвленный или неразветвленный, незамещенный C_1-C_{10} алкил;

каждый из G, G′ и G″ независимо представляет собой разветвленный, неразветвленный незамещенный, насыщенный C_1-C_{10} алкил; и

где X представляет собой CH_2OG и X′ представляет собой CH_2OG, X и X′ оба не являются $-CH_2O(CH_2)_2CH_3$, $-CH_2O(CH_2)_3CH_3$ или $-CH_2OC(CH_3)_3$, и где, когда X представляет собой CH_2OGOG' и X′ представляет собой CH_2OGOG', X и X′ оба не

являются $-CH_2O(CH_2)_2-O-CH_3$, $-CH_2O(CH_2)_2-O-CH_2CH_3$,

или $-CH_2O(CH_2)_2-O-(CH_2)_3CH_3$.

2. Способ по п. 1, где ингибирование активности андрогенного рецептора (AR) происходит в клетке млекопитающего.

3. Способ по п. 1, где X′ представляет собой CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2OJ''', CH_2OG, CH_2OGOG' или X″ представляет собой CH_2OG или CH_2OJ'''; и каждый из Z, Z′ и Z″ представляет собой CH.

4. Способ по п. 1, где каждый из R^1, $R^{1\prime}$, R^2 и $R^{2\prime}$ представляет собой CH_3.

5. Способ по п. 1, где X представляет собой CH_2F, CH_2Br, CH_2I, CH_2OG или CH_2OGOG'.

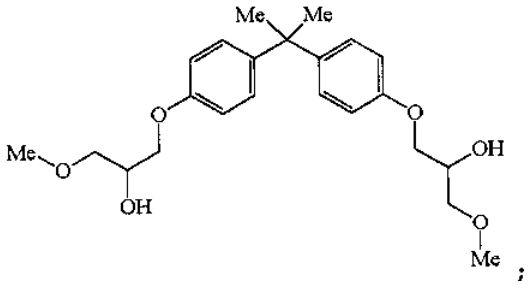
6. Способ по п. 1, где X представляет собой CH_2F, CH_2I, CH_2Br, CH_2OCH_3 или CH_2O (изопропил).

7. Способ по п. 1, где X′ представляет собой CH_2OH, CH_2OCH_3 или CH_2O (изопропил).

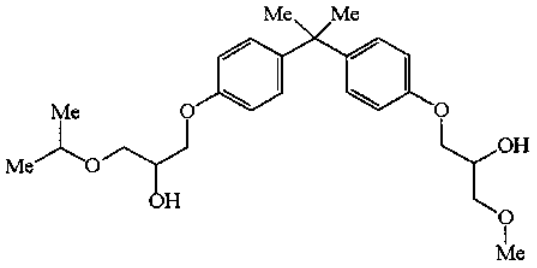
8. Способ по п. 1, где X″ представляет собой CH_2OH, CH_2OCH_3 или CH_2O (изопропил); или

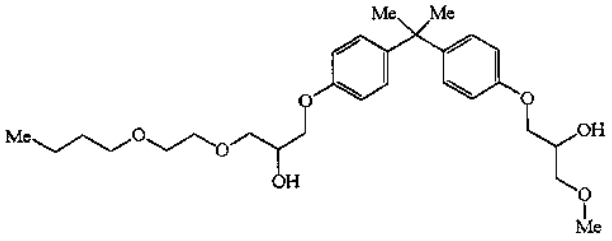
где X″ представляет собой CH_2OCH_3, и X представляет собой CH_2OCH_3.

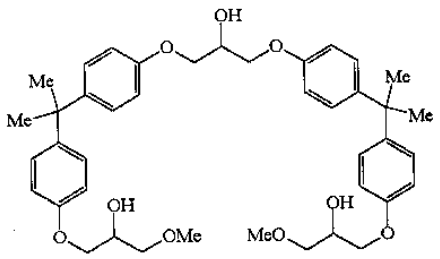
9. Способ по п. 1, где соединение выбирают из одного или более из следующих:



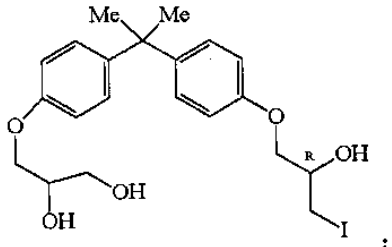
;



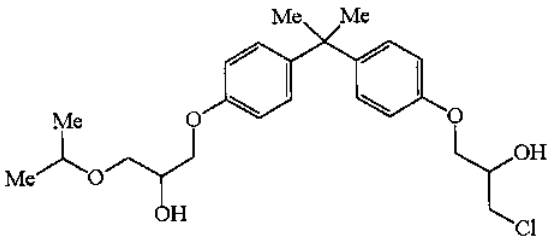




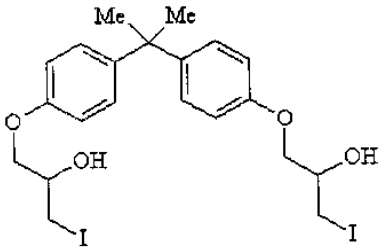
;



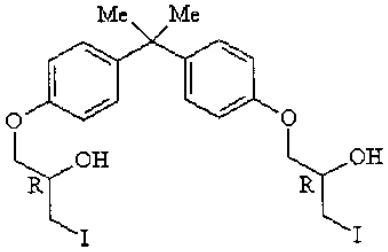
;



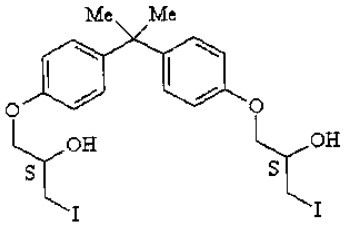
;



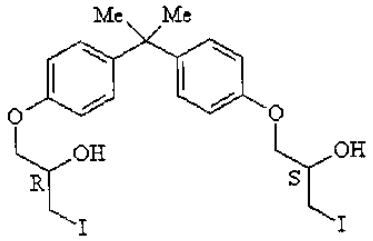
;



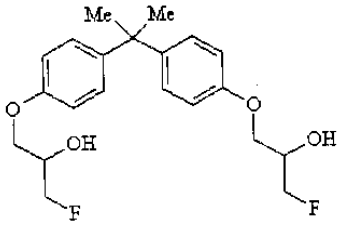
;



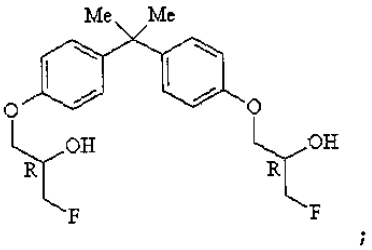
;



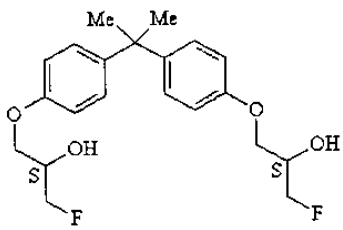
;



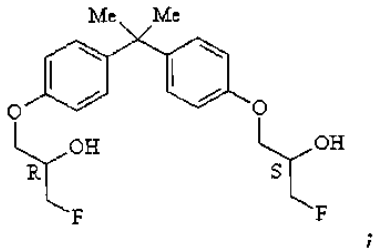
;



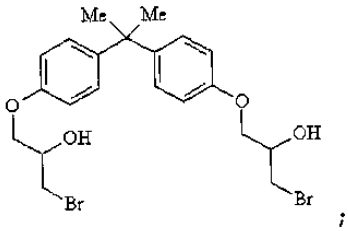
;



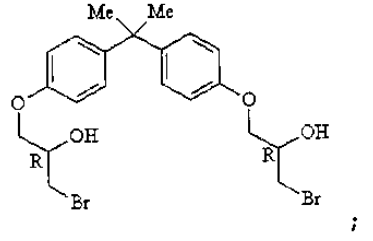
;



;



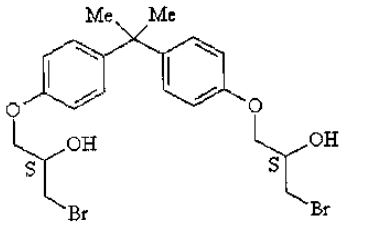
;

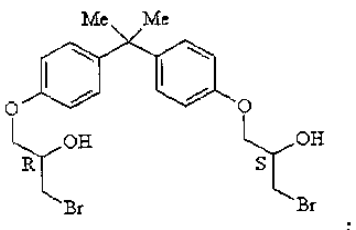


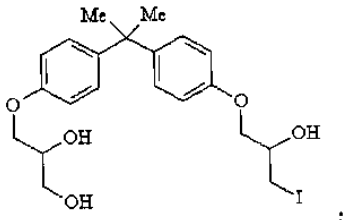
;

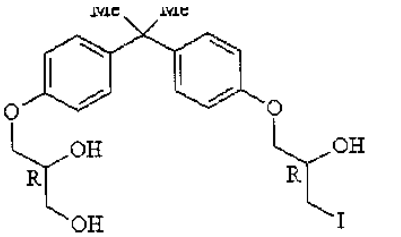
;

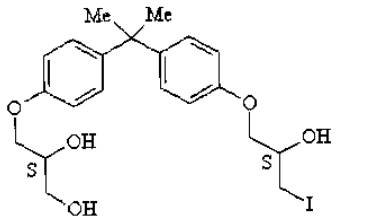
;

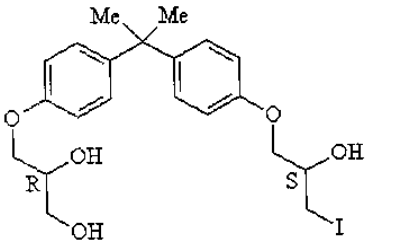

;

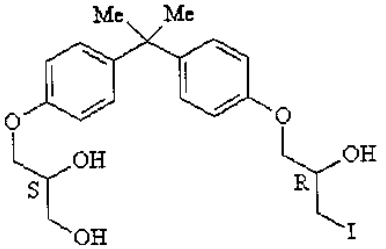

;

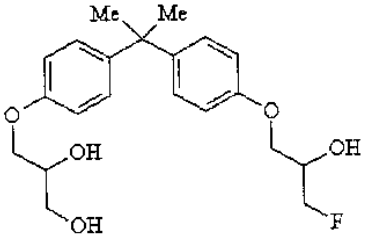

;

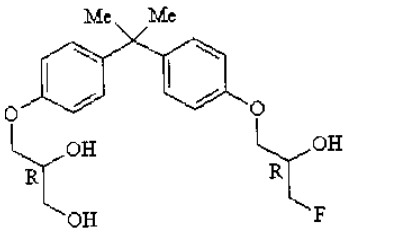

;

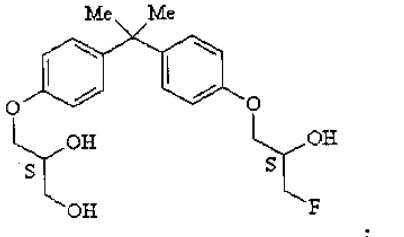

;

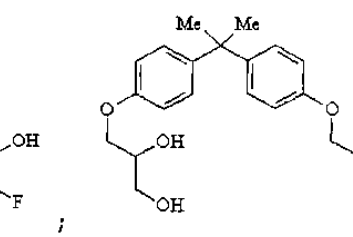

;

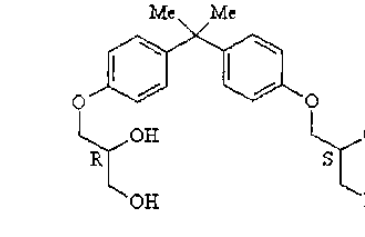

;


;

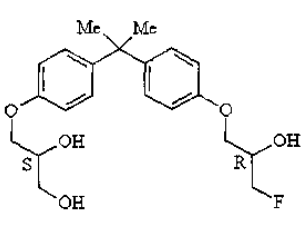

;


;

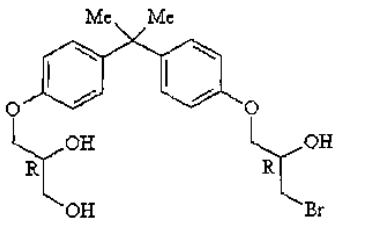

;


;

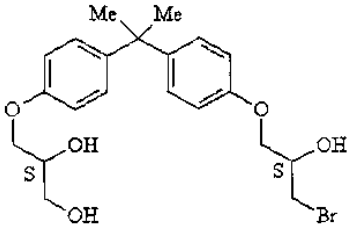
;


;

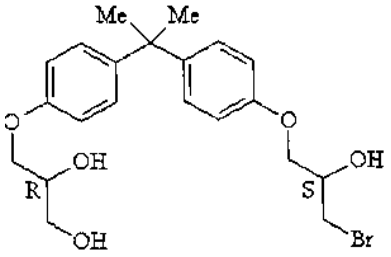
;



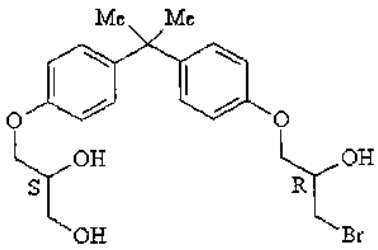
;



;



; и



.

10. Способ по п. 1, где ингибирование активности андрогенного рецептора происходит в клетке млекопитающего, и клетка млекопитающего представляет собой клетку человека.

11. Способ по п. 1, где ингибирование активности AR является ингибированием активности N-терминального домена AR.

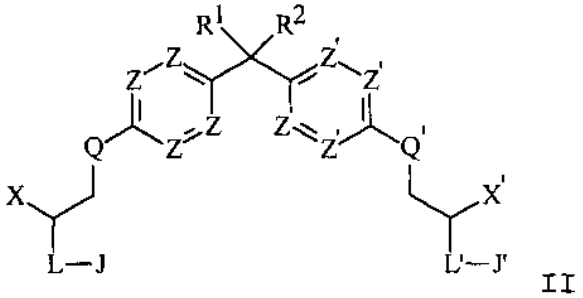
12. Способ по п. 1, где ингибирование активности андрогенного рецептора происходит in vivo.

13. Способ по п. 1, где ингибирование активности AR предназначено для лечения, по меньшей мере, одного показания, выбранного из группы, состоящей из: рака предстательной железы, рака молочной железы, рака яичника, рака эндометрия, выпадения волос, акне, гирсутизма, кисты яичника, поликистозного заболевания яичника, преждевременного полового созревания и возрастной дегенерации желтого пятна.

14. Способ по п. 1, где ингибирование активности AR предназначено для лечения рака предстательной железы.

15. Способ по п. 14, где рак предстательной железы представляет собой андроген-независимый рак предстательной железы или где рак предстательной железы представляет собой андроген-зависимый рак предстательной железы.

16. Соединение, имеющее структуру формулы II

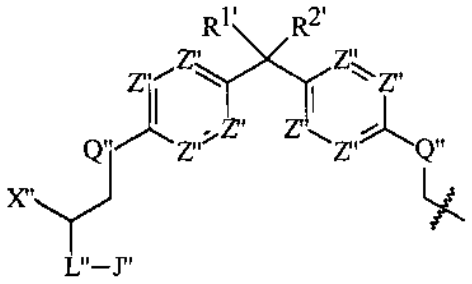


II

в которой:

X представляет собой CH_2F, CH_2Br, CH_2I, CH_2OG, CH_2OGOG';

X′ представляет собой CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2OJ''', CH_2OG, CH_2OGOG' или



;

X″ представляет собой CH_2OG;

каждый из J, J′, J″ и J‴ независимо представляет собой H;

каждый из L, L′ и L″ независимо представляет собой O;

каждый из Q, Q′ и Q″ независимо представляет собой O;

каждый из Z, Z′ и Z" независимо представляет собой CH;

каждый из R^1, R^2, $R^{1\prime}$ и $R^{2\prime}$ независимо представляет собой разветвленный или неразветвленный, незамещенный C_1-C_{10} алкил;

каждый из G, G′ и G″ независимо представляет собой разветвленный, неразветвленный, незамещенный, насыщенный C_1-C_{10} алкил; и

где X представляет собой CH_2OG и X′ или X″ представляет собой CH_2OG, X и X′ или X″ оба не являются $-CH_2O(CH_2)_2CH_3$, $-CH_2O(CH_2)_3CH_3$, $-CH_2O(C=O)-CH_3$, $-CH_2O(C=O)-CH_2CH_3$, $-CH_2O(C=O)-CH(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_2(CF_2)_2CF_3$, $-CH_2OCH_2(CF_2)_3CF_2H$ или $-CH_2OC(CH_3)_3$, и где, когда X представляет собой CH_2OGOG' и X′ или X″ представляет собой CH_2OGOG', X и X′ или X″ оба не являются $-CH_2O(CH_2)_2-O-CH_3$, $-CH_2O(CH_2)_2-O-CH_2CH_3$, $-CH_2O(C=O)-O-CH_3$, $-CH_2O(CH_2)_3-O-CH_3$, или $-CH_2O(CH_2)_2-O-(CH_2)_3CH_3$;

где, когда X представляет собой CH_2OG и X′ представляет собой CH_2OH, X не является $-CH_2O(CH_2)_2CH_3$, или $-CH_2O(CH_2)_3CH_3$;

где, когда X представляет собой CH_2OG и X′ представляет собой CH_2Cl, X не является $-CH_2O(CH_2)_3CH_3$, $-CH_2O(CH_2)_2CH_3$ или $-CH_2O(C=O)-CH_3$;

где, когда X представляет собой CH_2OGOG' и X′ представляет собой CH_2OH, X не является $-CH_2O(CH_2)_2-O-(CH_2)_3CH_3$, $-CH_2O(CH_2)_2-O-CH_3$,

или $-CH_2O(CH_2)_2-O-CH_2CH_3$;

где, когда X и X′ оба представляют собой CH_2OG, комбинация X и X′ не является $-CH_2O(CH_2)_2CH_3$ и $-CH_2O(CH_2)_3CH_3$, или $-CH_2OCH_3$ и $-CH_2O(CH_2)_3CH_3$; и

где, когда комбинация X и X′ представляет CH_2OG и CH_2OGOG', комбинация не является $-CH_2O(CH_2)_2CH_3$ и $-CH_2O(CH_2)_2-O-(CH_2)_3CH_3$, $-CH_2O(CH_2)_3CH_3$ и $-CH_2O(CH_2)_3-O-CH_3$, или $-CH_2OCH_3$ и $-CH_2O(CH_2)_3-O-CH_3$, и где, когда X представляет собой CH_2Br, X' не является CH_2Br, и где, когда X представляет собой CH_2I, X' не является CH_2I.

17. Соединение по п. 16, где каждый из R^1, $R^{1\prime}$, R^2 и $R^{2\prime}$ независимо представляет собой CH_3.

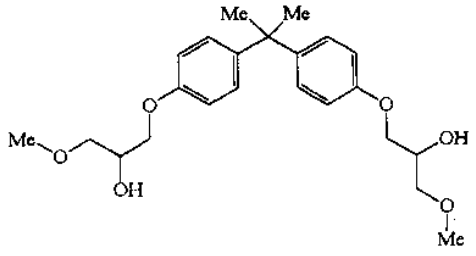
18. Соединение по п. 16, где X представляет собой CH_2I, CH_2Br, CH_2F, CH_2OCH_3 или CH_2O (изопропил).

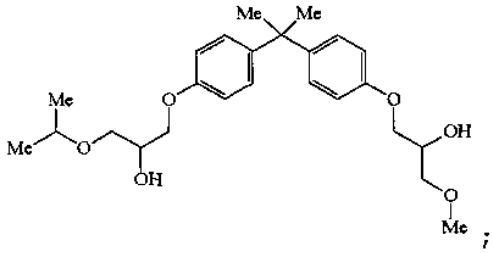
19. Соединение по п. 16, где X′ представляет собой CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2OG или CH_2OGOG'.

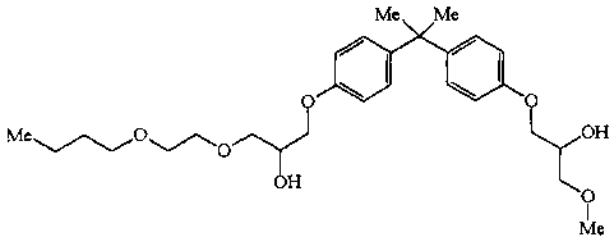
20. Соединение по п. 16, где X′ представляет собой CH_2I, CH_2Br, CH_2F, CH_2Cl, CH_2OCH_3 или CH_2O (изопропил).

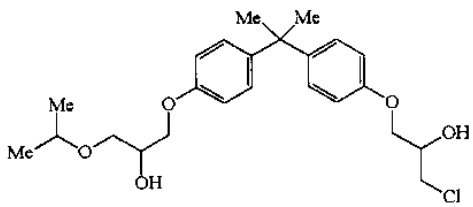
21. Соединение по п. 16, где X″ представляет собой CH_2OH, CH_2OCH_3 или CH_2O (изопропил).

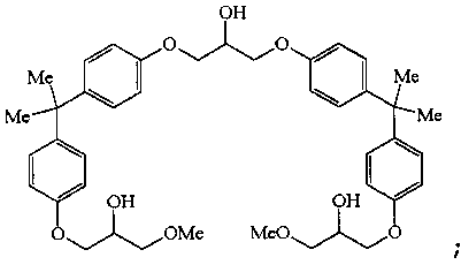
22. Соединение по п. 16, где соединение выбирают из одного или более из следующих соединений:

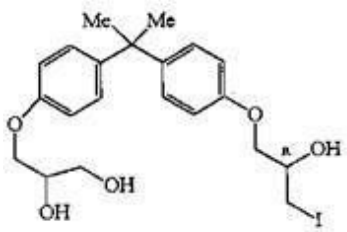

;

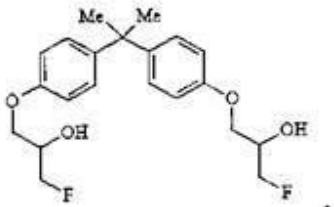

;

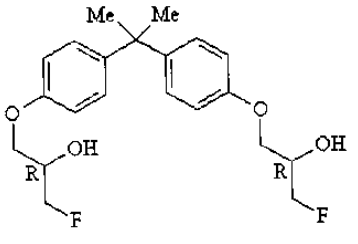


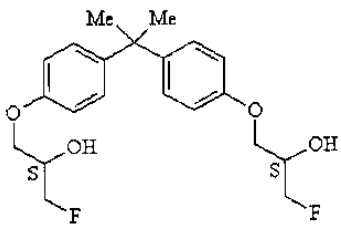

;

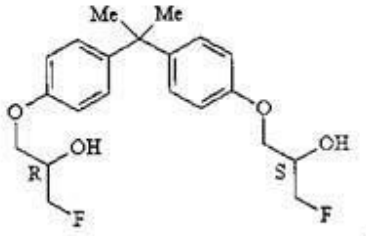

;

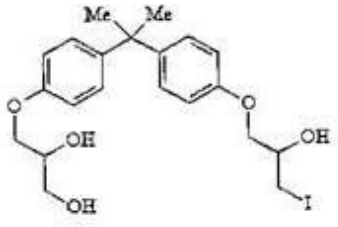

;

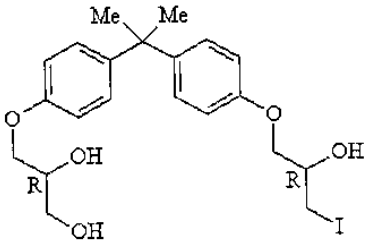

;

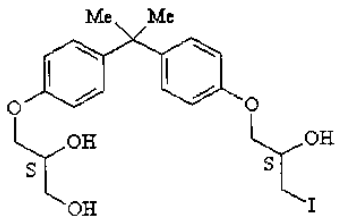

;

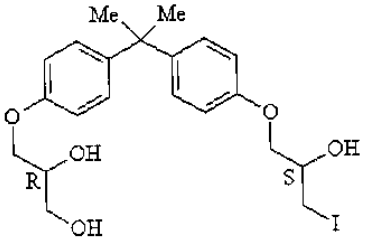

;

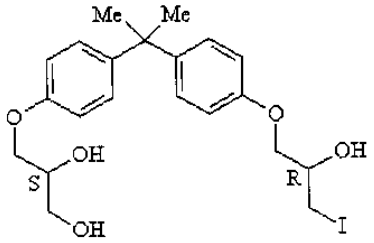

;

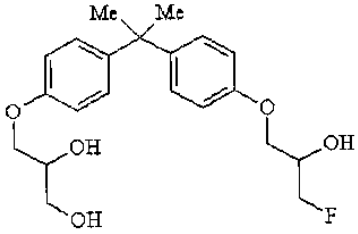

;

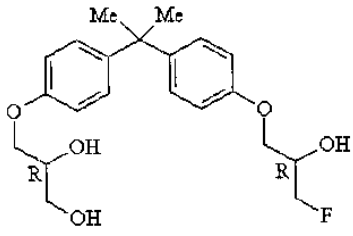

;

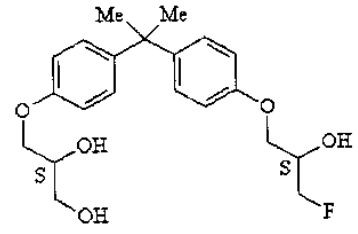

;


;

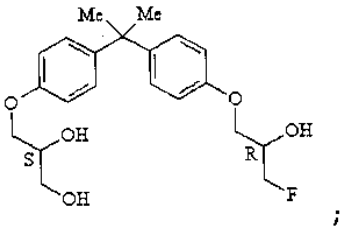

;

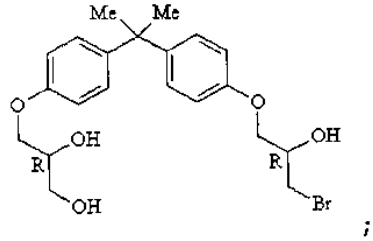

;


;

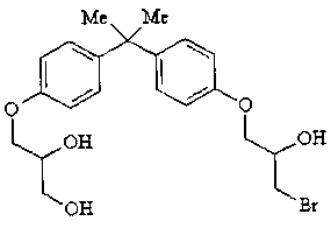

;

;

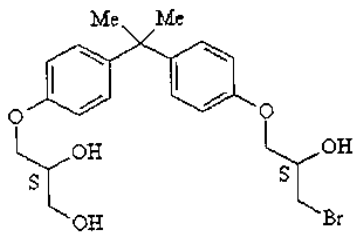

;


;

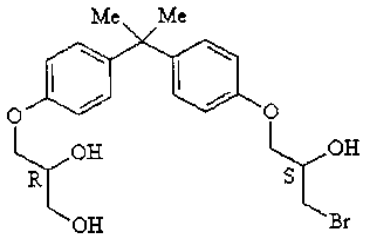
;


;

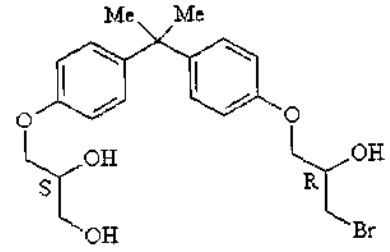
;



;

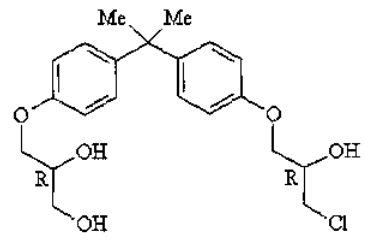


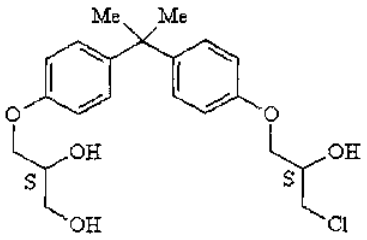
; и



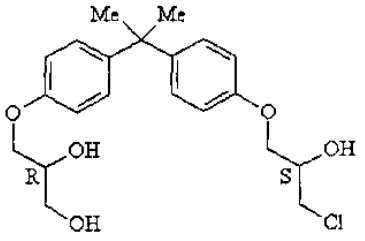
.

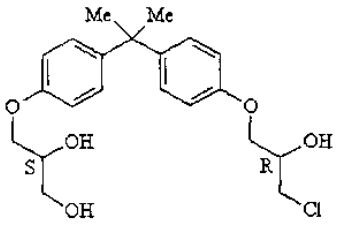
23. Соединение, выбранное из одного из следующих:





;

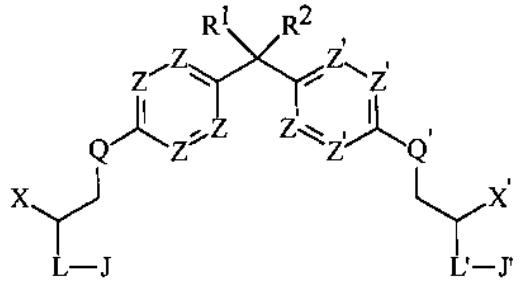




; и .

24. Фармацевтическая композиция для ингибирования активности андрогенного рецептора (AR), содержащая эффективное количество соединения по любому из пп. 16-22 или 23 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

25. Фармацевтическая композиция для ингибирования активности андрогенного рецептора (AR), содержащая эффективное количество соединения, имеющего структуру формулы I

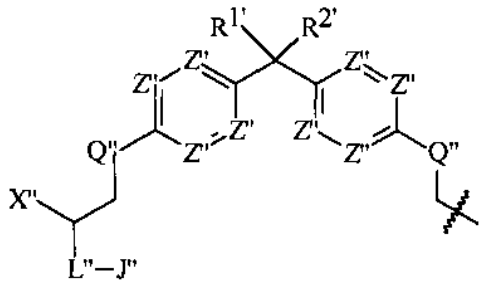


I

где:

X представляет собой CH_2F, CH_2Br, CH_2I, CH_2OG, CH_2OGOG';

X′ представляет собой CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2OJ''', CH_2OG, CH_2OGOG' или



;

X″ представляет собой CH_2OG;

каждый из J, J′, J″ и J‴ независимо представляет собой H;

каждый из L, L′ и L″ независимо представляет собой O;

каждый из Q, Q′ и Q″ независимо представляет собой O;

каждый из Z, Z′ и Z″ независимо представляет собой CH;

каждый из R^1, R^2, $R^{1\prime}$ и $R^{2\prime}$ независимо представляет собой разветвленный или неразветвленный, незамещенный C_1-C_{10} алкил; и

каждый из G, G′ и G" независимо представляет собой разветвленный, неразветвленный, незамещенный, насыщенный C_1-C_{10} алкил;

где, когда X представляет собой CH_2OG и X′ представляет собой CH_2OG, X и X′ оба не являются $-CH_2O(CH_2)_2CH_3$, $-CH_2O(CH_2)_3CH_3$ или $-CH_2OC(CH_3)_3$, и где, когда X представляет собой CH_2OGOG' и X′ представляет собой CH_2OGOG', X и X′ оба не являются $-CH_2O(CH_2)_2-O-CH_3$, $-CH_2O(CH_2)_2-O-CH_2CH_3$, или $-CH_2O(CH_2)_2-O-(CH_2)_3CH_3$;

и фармацевтически приемлемый эксципиент.

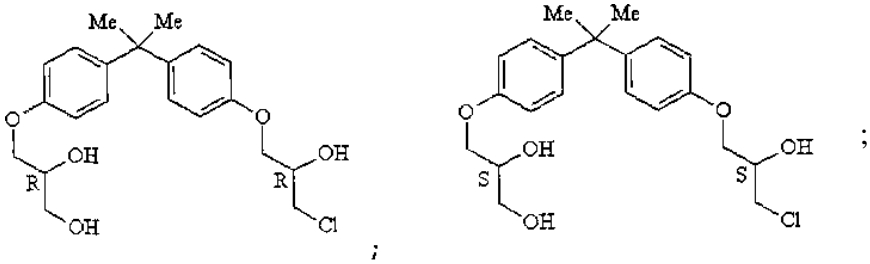
26. Способ ингибирования активности андрогенного рецептора (AR) in vitro, включающий введение в клетку млекопитающего соединения по любому из пп. 16-23.

27. Соединение по п.16, где X″ представляет собой CH_2OCH_3 и X представляет собой CH_2OCH_3.

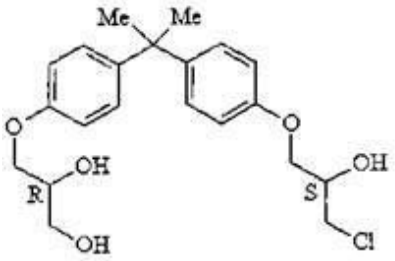
28. Применение соединения по любому из пп. 16-23 и 27 для изготовления лекарственного средства для ингибирования активности андрогенного рецептора (AR).

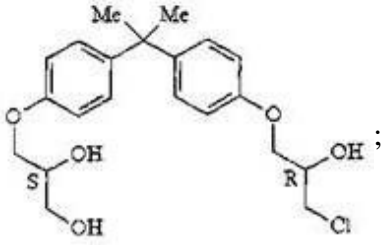
29. Способ по п. 1, где X представляет собой CH_2F, CH_2Br или CH_2I.

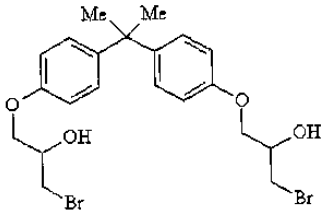
30. Способ ингибирования активности N-терминального домена андрогенного рецептора (AR), включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения, выбранного из следующих:

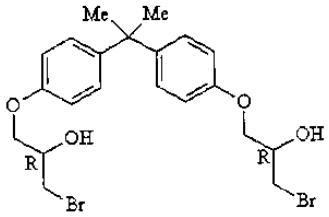


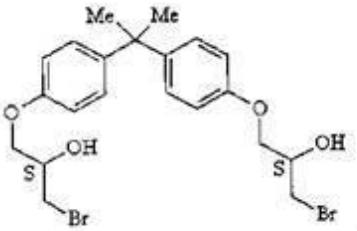
;

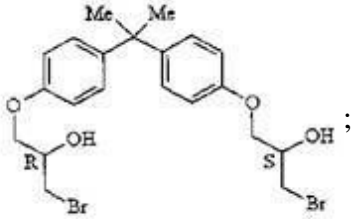

Me
Me
O
OH
R
OH
O
OH
S
Cl
;

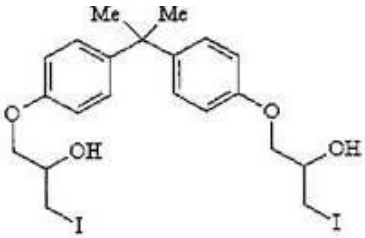

Me
Me
O
OH
S
OH
O
OH
R
Cl
;

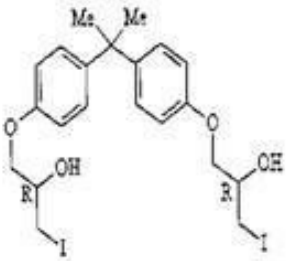

Me
Me
O
OH
Br
O
OH
Br
;

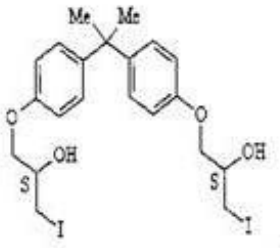

Me
Me
O
OH
R
Br
O
OH
R
Br
;

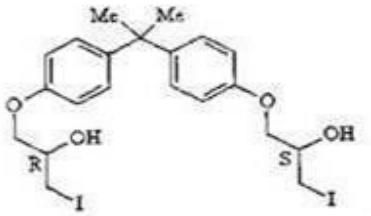

Me
Me
O
OH
S
Br
O
OH
S
Br
;

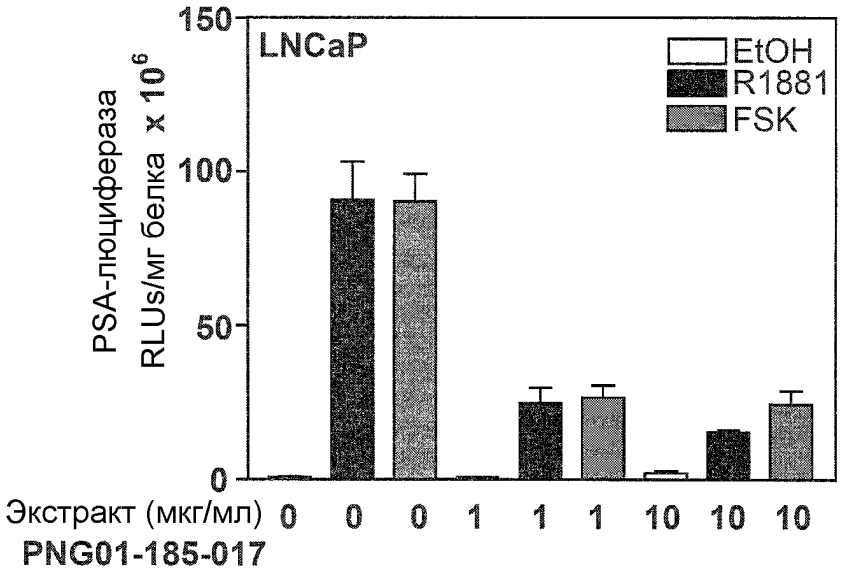

Me
Me
O
OH
R
Br
O
OH
S
Br
;


Me
Me
O
OH
I
O
OH
I
;

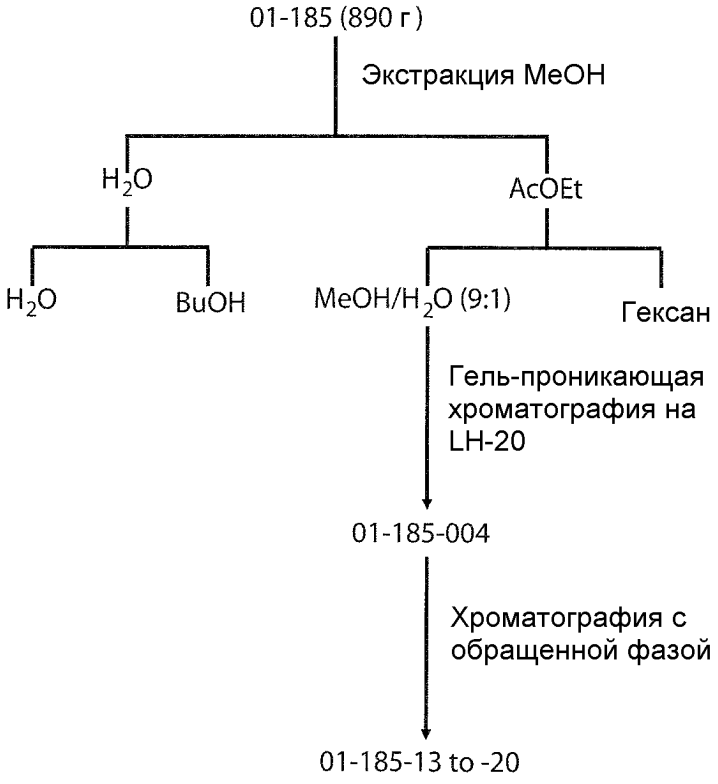

Me
Me
O
OH
R
I
O
OH
R
I
;


Me
Me
O
OH
S
I
O
OH
S
I
;

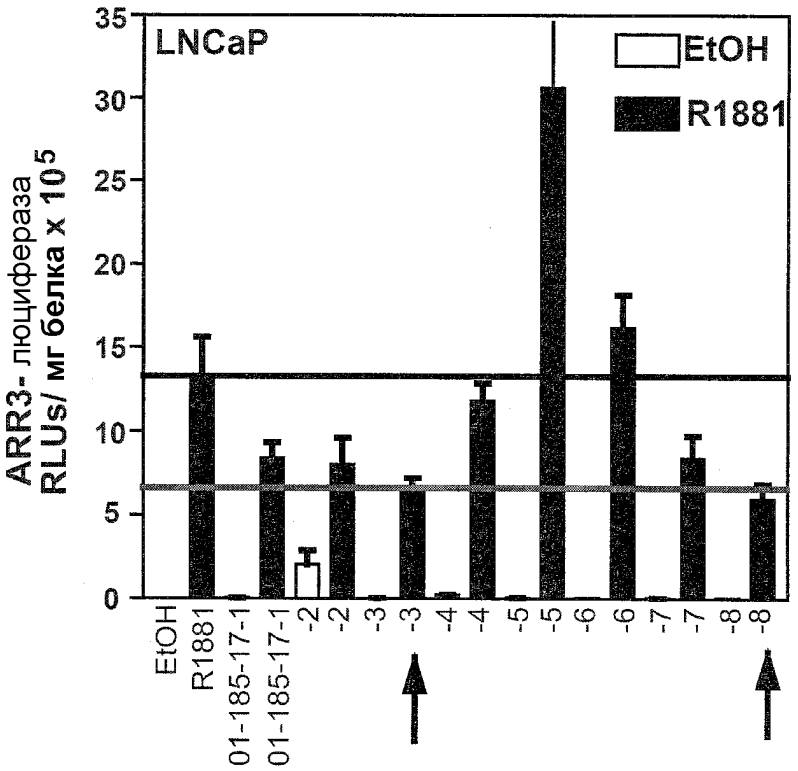

Me
Me
O
OH
R
I
O
OH
S
I
.


150
100
50
0
LNCaP
EtOH
R1881
FSK
PSA-люцифераза
RLUs/мг белка x 10^6
Экстракт (мкг/мл) 0 0 0 1 1 1 10 10 10
PNG01-185-017

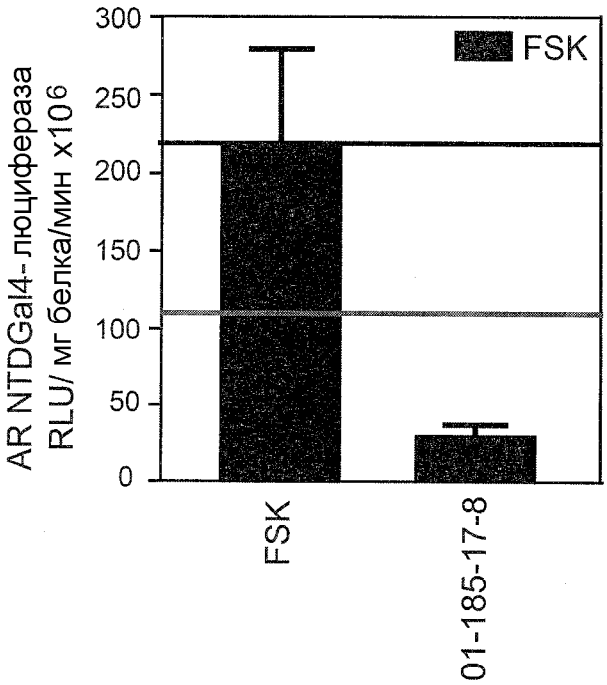
ФИГ. 1


01-185 (890 г)
Экстракция MeOH
H2O
AcOEt
H2O
BuOH
MeOH/H2O (9:1)
Гексан
Гель-проникающая хроматография на LH-20
01-185-004
Хроматография с обращенной фазой
01-185-13 to -20

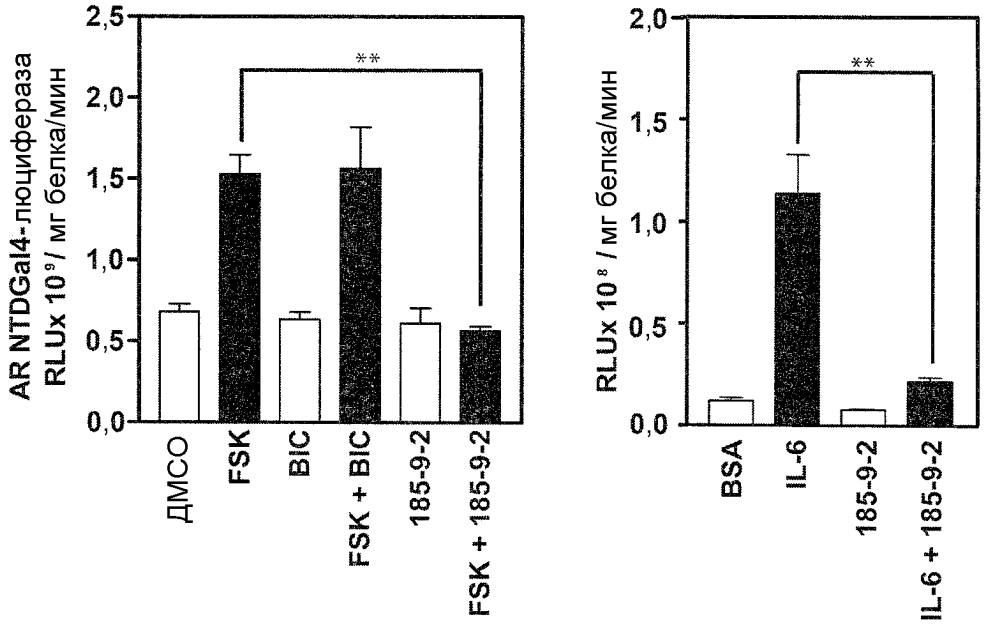
ФИГ. 2


LNCaP
EtOH
R1881
ARR3- люцифераза
RLUs/ мг белка x 10^5
35
30
25
20
15
10
5
0
EtOH
R1881
01-185-17-1
01-185-17-1
-2
-2
-3
-3
-4
-4
-5
-5
-6
-6
-7
-7
-8
-8

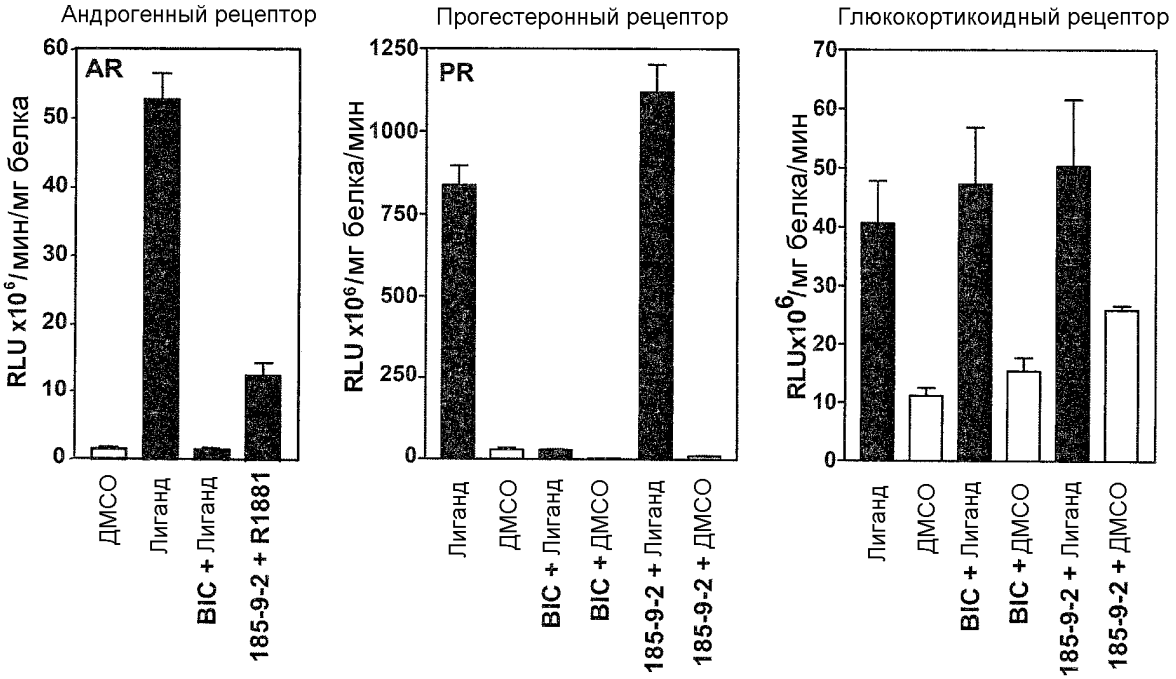
ФИГ. 3


FSK
AR NTDGal4- люцифераза
RLU/ мг белка/мин x10^6
300
250
200
150
100
50
0
FSK
01-185-17-8

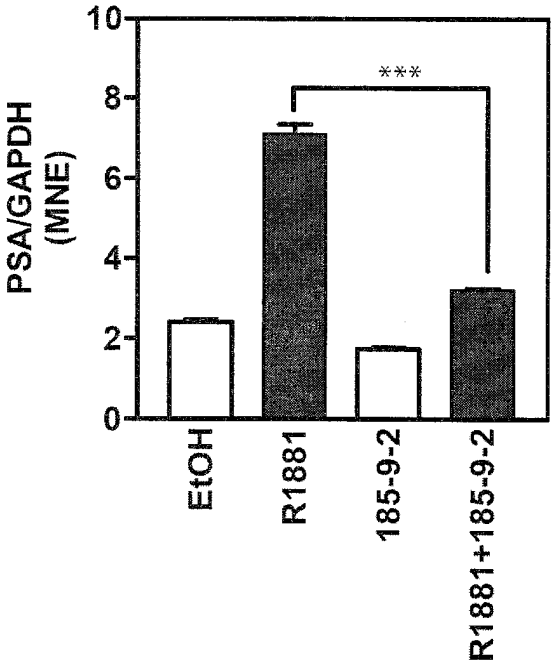
ФИГ. 4


AR NTDGal4-люцифераза
RLUx 10⁹/ мг белка/мин
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
**
ДМСО
FSK
BIC
FSK + BIC
185-9-2
FSK + 185-9-2
RLUx 10⁸ / мг белка/мин
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
**
BSA
IL-6
185-9-2
IL-6 + 185-9-2

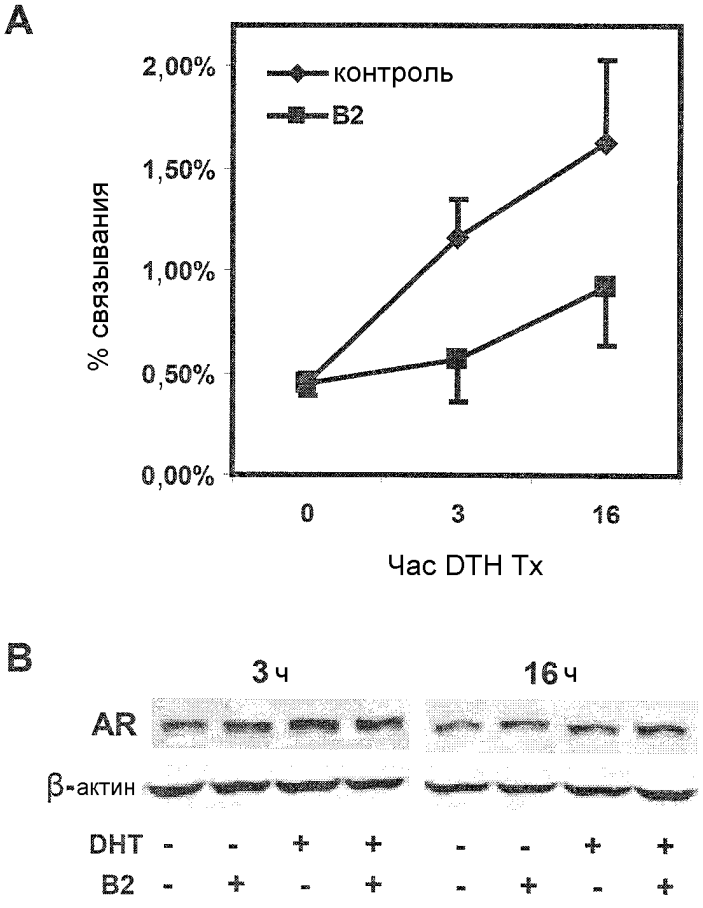
ФИГ. 5


Андрогенный рецептор
AR
RLU x10⁶/мин/мг белка
60
50
40
30
20
10
0
ДМСО
Лиганд
BIC + Лиганд
185-9-2 + R1881
Прогестеронный рецептор
PR
RLU x10⁶/мг белка/мин
1250
1000
750
500
250
0
Лиганд
ДМСО
BIC + Лиганд
BIC + ДМСО
185-9-2 + Лиганд
185-9-2 + ДМСО
Глюкокортикоидный рецептор
RLUx10⁶/мг белка/мин
70
60
50
40
30
20
10
0
Лиганд
ДМСО
BIC + Лиганд
BIC + ДМСО
185-9-2 + Лиганд
185-9-2 + ДМСО

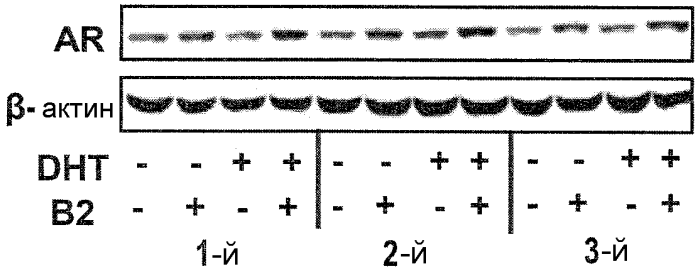
ФИГ. 6


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

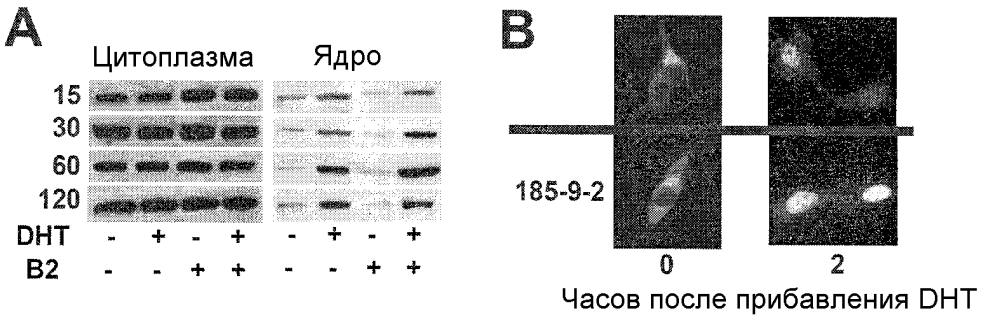
ФИГ. 7


A
2,00%
1,50%
1,00%
0,50%
0,00%
% связывания
контроль
B2
0
3
16
Час DTH Tx
B
3 ч
16 ч
AR
β-актин
DHT - - + + - - + +
B2 - + - + - + - +

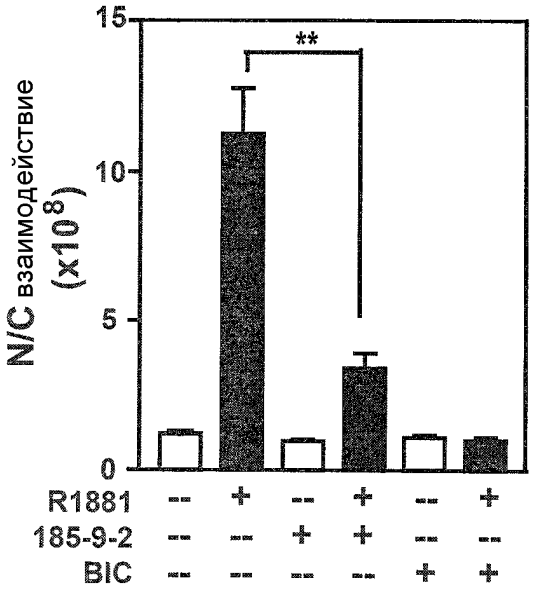
ФИГ. 8



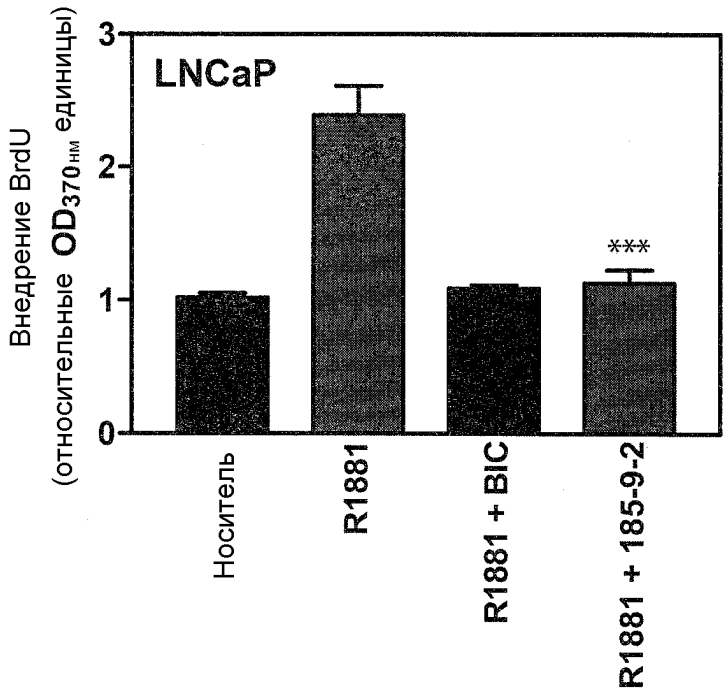
ФИГ. 9



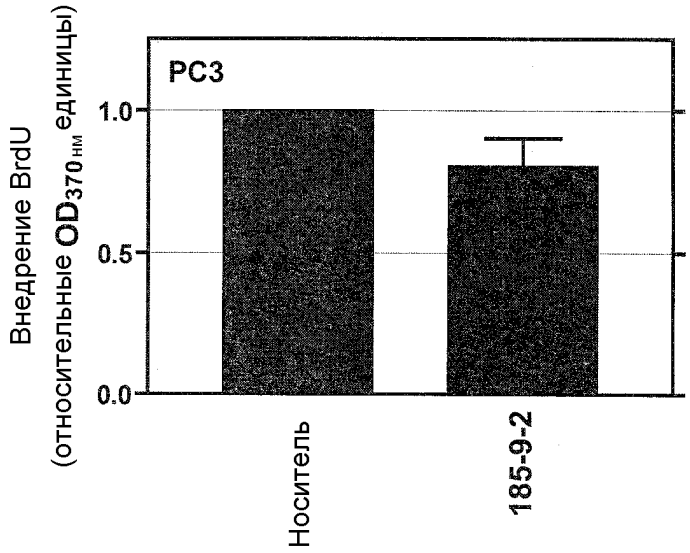
ФИГ. 10



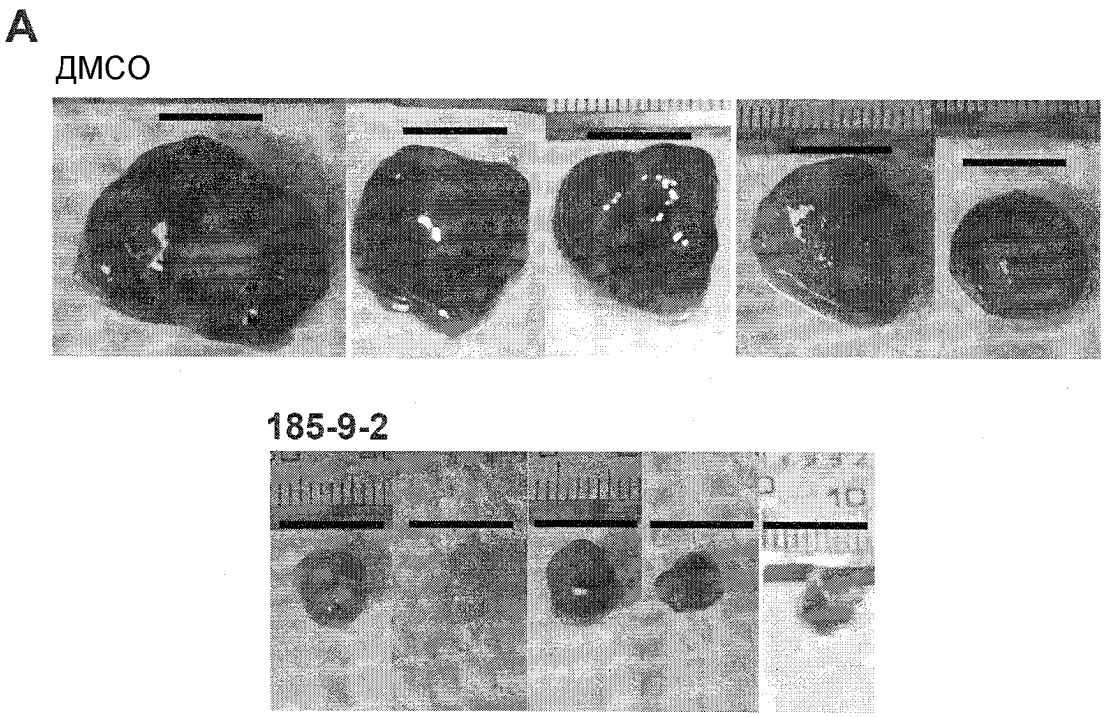
ФИГ. 11


LNCaP
Внедрение BrdU
(относительные $OD_{370\,нм}$ единицы)
3
2
1
0
***
Носитель
R1881
R1881 + BIC
R1881 + 185-9-2

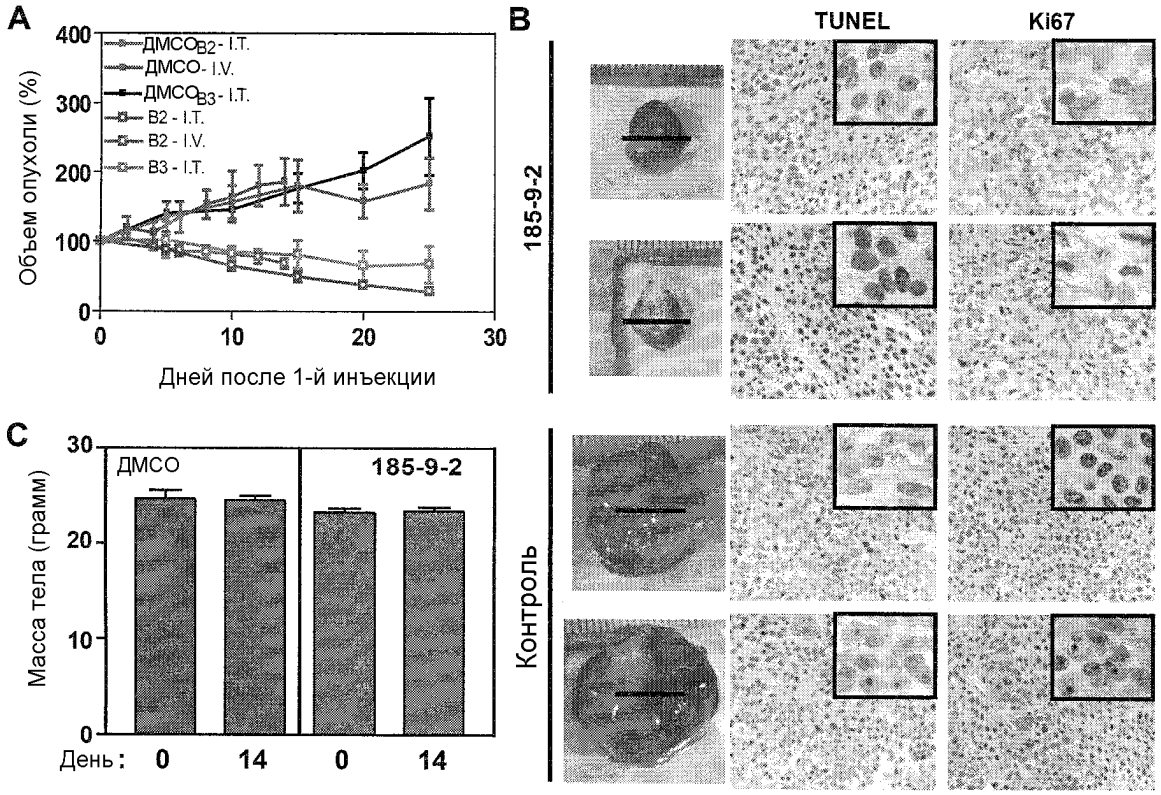
ФИГ. 12


PC3
Внедрение BrdU
(относительные $OD_{370\,нм}$ единицы)
1.0
0.5
0.0
Носитель
185-9-2

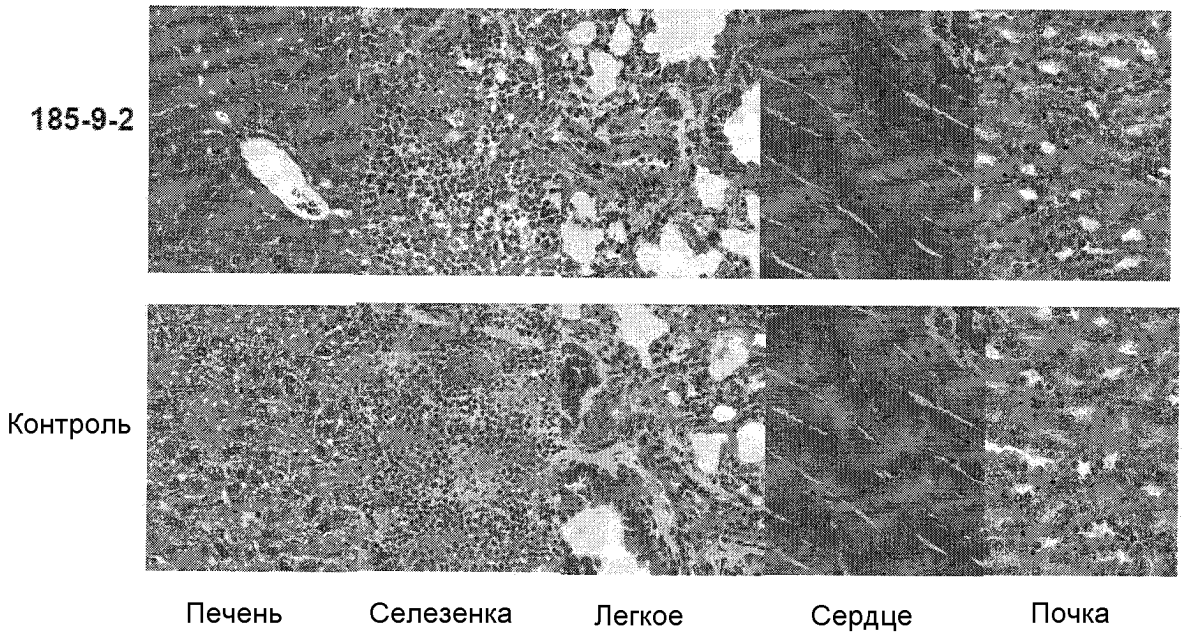
ФИГ. 13


A
ДМСО
185-9-2
B
Объем опухоли (%)
250
200
150
100
50
0
0
5
10
15
20
25
30
Дней после 1-й инъекции
*
**
**
***
***
C
Масса тела (грамм)
35
30
25
20
15
10
5
0
ДМСО
185-9-2
**
День 0
День 25
День 0
День 25

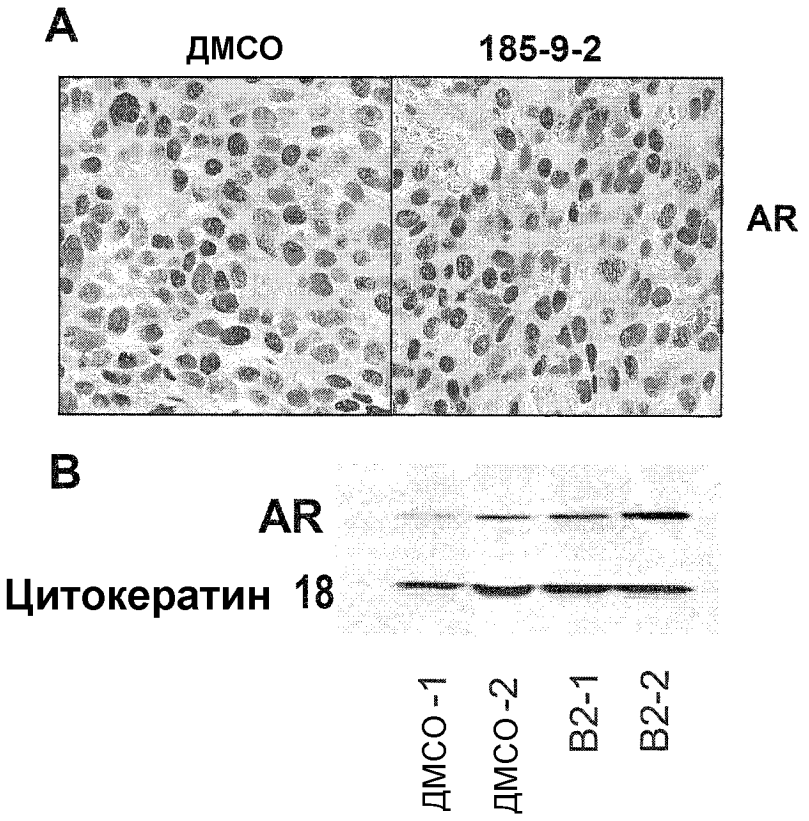
ФИГ. 14


A
Объем опухоли (%)
400
300
200
100
0
0
10
20
30
Дней после 1-й инъекции
ДМСО$_{B2}$- I.T.
ДМСО- I.V.
ДМСО$_{B3}$- I.T.
B2 - I.T.
B2 - I.V.
B3 - I.T.
B
TUNEL
Ki67
185-9-2
Контроль
C
Масса тела (грамм)
30
20
10
0
ДМСО
185-9-2
День: 0 14 0 14

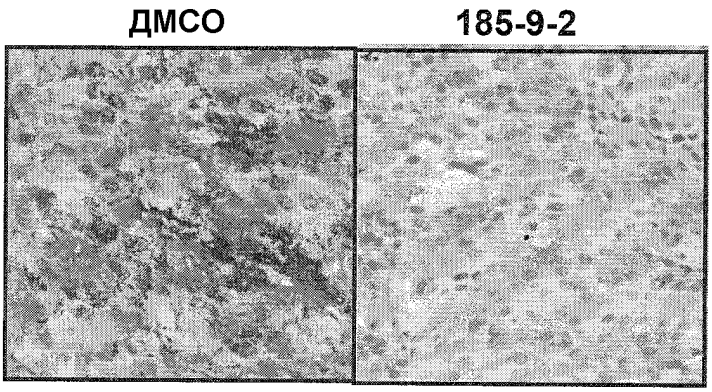
ФИГ. 15


185-9-2
Контроль
Печень
Селезенка
Легкое
Сердце
Почка

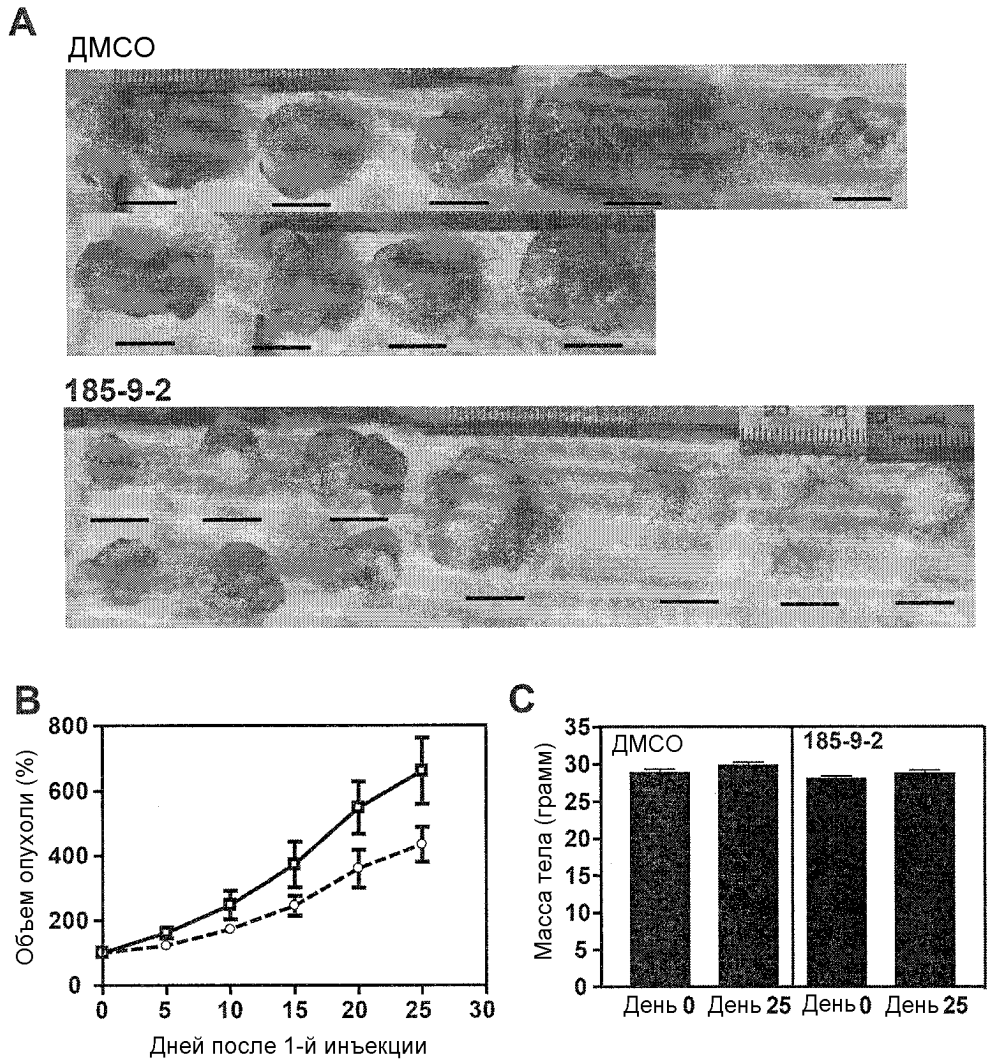
ФИГ. 16


A
ДМСО
185-9-2
AR
B
AR
Цитокератин 18
ДМСО-1
ДМСО-2
B2-1
B2-2

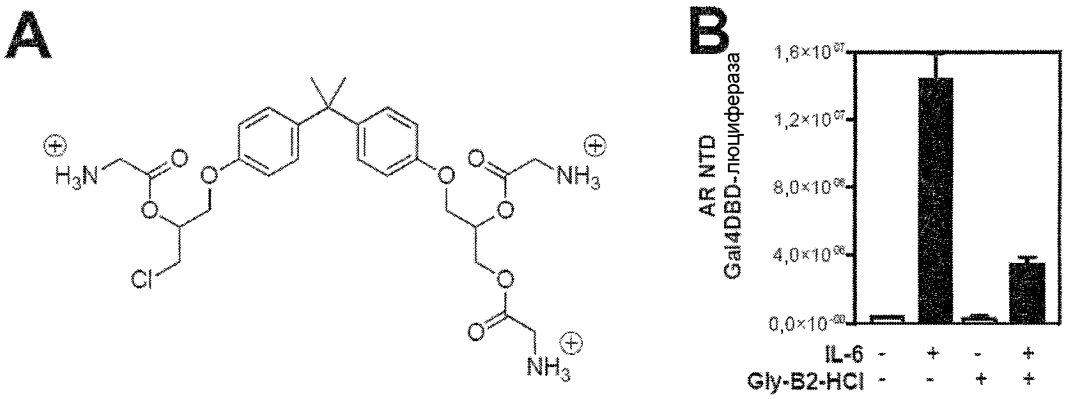
ФИГ. 17


ДМСО
185-9-2

ФИГ. 18


A
ДМСО
185-9-2
B
Объем опухоли (%)
800
600
400
200
0
0
5
10
15
20
25
30
Дней после 1-й инъекции
C
Масса тела (грамм)
35
30
25
20
15
10
5
0
ДМСО
185-9-2
День 0
День 25
День 0
День 25

ФИГ. 19


A
H3N
NH3
NH3
Cl
B
AR NTD
Gal4DBD-люцифераза
1,6×10^07
1,2×10^07
8,0×10^06
4,0×10^06
0,0×10^00
IL-6 - + - +
Gly-B2-HCl - - + +

ФИГ. 20