专论 Perspectives

雄激素受体降解剂的研究进展

王 傲[1]，王雅琬[2]，杨玉社[1*]
（1. 中国科学院上海药物研究所，上海 201203；2. 南京中医药大学，新中药学院，江苏南京 210023）

摘要：由于雄激素受体配体结合域的点突变、表达剪切变异体等诸多因素，使得现有的前列腺癌治疗手段相继无效，因此亟需新的策略用于前列腺癌的治疗。近年来靶向蛋白降解技术取得巨大进展，其中雄激素受体降解剂通过促进雄激素受体的降解来阻断雄激素受体信号通路，有望解决临床前列腺癌患者出现耐药的问题。该综述围绕靶向雄激素受体的蛋白降解靶向嵌合体（PROTAC）技术和小分子降解剂，分别从作用机制和代表性化合物两方面概述了该领域的研究进展。相较于 PROTAC 分子固有的成药性缺陷，小分子雄激素受体降解剂更具优势，现正成为治疗前列腺癌的主要研究方向。

关键词：前列腺癌；雄激素受体；蛋白降解靶向嵌合体(PROTAC)；雄激素受体降解剂
中图分类号：R737.25 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2023)02-0165-10
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.02.001

Research Progress of Androgen Receptor Degraders

WANG Ao[1], WANG Yawan[2], YANG Yushe[1*]
(*1. Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203;*
2. School of Chinese Materia Medic, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023)

ABSTRACT: Due to many factors, such as point mutations in the ligand-binding domain of the androgen receptor (AR) and expression of splice variants, the existing treatment methods for prostate cancer have been successively ineffective. Therefore, new strategies for prostate cancer treatment are urgently needed. In recent years, significant progress has been made in targeted protein degradation technology. For example, AR degraders, which are expected to solve the problem of drug resistance in clinical prostate cancer patients, can block the androgen receptor signaling pathway by promoting AR degradation. This review focuses on the proteolysis targeting chimeras (PROTAC) technology and small molecule degraders targeting AR, and summarizes the research progress in this field from the mechanism of action and representative compounds, respectively. Compared with the inherent druggability defects of PROTAC molecules, small molecule AR degraders have more advantages and are now becoming the leading research direction for the treatment of prostate cancer.

Key Words: prostate cancer; androgen receptor; proteolysis targeting chimeras (PROTAC); androgen receptor degrader



【专家介绍】杨玉社，博士，1996年在中国科学院上海药物研究所获得博士学位，现任中国科学院上海药物研究所研究组长、博士生导师和二级研究员。主要从事抗菌药物、抗肿瘤药物、抗凝血药物研发以及药物合成新工艺、新方法的研究，积累了丰富的创新药物研究、开发经验。2009年成功研制出我国第一个具有自主知识产权的氟喹诺酮新药盐酸安妥沙星。近年来主持多项国家新药创制重大专项、自然科学基金、上海市科委新药重点课题，3个1.1类新药转让给企业开发。在*J Med Chem*、*J Org Chem*、*Bioorg Med Chem Lett*、*Eur J Med Chem*等杂志上发表论文67篇，申请国内、国际专利47项，获授权20余项，其中多项专利转让给国内大型企业实施。在新药产业化方面取得重大成绩，获得国家1.1类新药证书2个，二类新药证书8个。

前列腺癌（prostate cancer）是男性泌尿生殖系统常见的恶性肿瘤，严重危害男性健康。根据全球癌症流行病学数据库（GLOBOCAN）2020年统计报告，2020年全球前列腺癌新增发病人数1 414 259例、死亡人数375 304例，占全球恶性肿瘤总发病率的7.3%和恶性肿瘤相关死亡总人数的3.8%[1]。随着人口老龄化及饮食结构的变化，我国前列腺癌的发病率及死亡率逐年递增，形势严峻。

临床上根据TNM分期系统（T代表肿瘤的大小，N代表肿瘤细胞是否扩散到附近的淋巴结，M代表肿瘤细胞是否扩散到骨骼或其他器官或已转移）将前列腺癌分为3个阶段。早期肿瘤细胞在前列腺内，为局限性前列腺癌，可通过放疗或手术去势进行治疗[2]。当肿瘤逐渐增大，并转移到远端的淋巴腺及骨骼组织，就发展成为晚期转移性前列腺癌，此时根据疾病的进展可选择雄激素剥夺疗法（androgen deprivation therapy，ADT）、雄激素受体（androgen receptor，AR）拮抗药或雄激素合成酶（CYP17A1）抑制剂进行治疗。如果经过上述治疗手段，疾病仍未能受到良好控制，继续恶化，最终会发展为致死性的去势抵抗性前列腺癌（castration resistant prostate cancer，CRPC）。

前列腺癌的生长、进展受到AR信号通路的调控。雄激素与AR结合后可使AR环化，形成活化的二聚体结构，在共活化因子的作用下进入细胞核，与具有靶基因的雄激素反应元件结合，诱导靶基因转录，从而促进肿瘤细胞的生长、增殖以及前列腺特异性抗原（prostate specific antigen，PSA）的分泌[3]。AR信号通路的激活是CRPC的主要驱动因素[4]，因此若能靶向AR，使其降解，也许可实现完全阻断AR信号通路，用于各个阶段前列腺癌的治疗。

收稿日期：2022-01-20

基金项目：国家自然科学基金（82073684）

作者简介：王　傲（1993—），男，博士，从事抗前列腺癌药物研发及合成新工艺的研究。

通信作者：杨玉社（1963—），男，博士，博士生导师，研究员，从事抗菌药物、抗肿瘤药物、抗凝血药物研发以及药物合成新工艺、新方法的研究。

E-mail：ysyang@simm.ac.cn

近年来靶向蛋白降解技术飞速发展，其中靶向AR的蛋白降解靶向嵌合体（proteolysis targeting chimeras，PROTAC）分子和选择性AR降解剂（selective androgen receptor degraders，SARDs）在临床前体内外药效模型中效果显著，为解决日益严重的前列腺癌患者耐药问题提供了有希望的方法。本研究归纳总结了前列腺癌治疗药物，重点是AR降解剂的研究进展，期望为后续抗前列腺癌药物的研发提供文献参考。

1　前列腺癌药物的治疗现状

早期的前列腺癌为雄激素依赖型，可通过ADT［包括手术去势、促黄体素释放激素（luteinizing hormone releasing hormone，LHRH）类似物或第一代AR拮抗药比卡鲁胺（bicalutamide，**1**，化学结构如图1所示）等化学药物去势］得到良好控制[5]。但经过18～24个月的缓解期，肿瘤细胞会适应体内低水平雄激素的状态，重新恢复生长，最终发展为CRPC[3]。CRPC的预后差、生存率低，成为前列腺癌治疗的一个难点。

目前CRPC的治疗药物主要包括第二代AR拮抗药恩杂鲁胺（enzalutamide，**2**）[6]、阿帕他胺（apalutamide，**3**）[7]和达罗他胺（darolutamide，**4**）[8]，以及细胞色素P450羟化酶（CYP17A1）抑制剂醋酸阿比特龙（abiraterone acetate，**5**）[9]。上述药物的化学结构如图1所示。但经过9～15个月治疗，上述药物由于多种原因如AR配体结合域（AR ligand binding domain，AR-LBD）的点突变、表达剪切变异体（AR-SVs）以及共活化因子的过表达等而产生继发性耐药[10—12]，因此临床亟需找到治疗耐药CRPC的新策略[13]。

传统的小分子蛋白调节剂大多以酶、离子通道抑制或受体拮抗（或激动）的方式实现其药理作用[14]。通常，其需要与内源性配体竞争性结合到目标蛋白的“口袋”以发挥效力，需要较高剂量以保证足够的作用时间，增加了因药物脱靶而导致不良反应的风险[15]。持续的蛋白抑制导致下游信号反馈激活而产生的代偿性蛋白过表达，以及受体结合域突变等皆易使目标蛋白产生继发性耐药[16—17]。

近年来，靶向蛋白降解技术取得了巨大进展，该技术利用泛素 - 蛋白酶体系统（ubiquitin-proteasomes system，UPS）实现对靶蛋白的特异性降解，理论上产生继发性耐药的概率更低、疗效更强、选择性更高且不良反应更轻微，已成为药物研发中炙手可热的新兴领域。若能将 UPS 靶向 AR 并使其降解，也许可实现完全阻断 AR 信号通路，用于各个阶段前列腺癌，包括 CRPC 的治疗，因而靶向蛋白降解技术成为开发下一代 CRPC 治疗药物的重要方向。

2 靶向 AR 的 PROTAC 研究进展

PROTAC 是一种利用 UPS 诱导靶蛋白降解以治疗疾病的全新药物开发技术。在结构上，PROTAC 由三部分（图 2）组成：连接靶蛋白的配体、泛素连接酶（ubiquitin protein ligase）E3 的配体和连接子。UPS 主要包括泛素（ubiquitin，Ub）、泛素活化酶（ubiquitin activating enzyme）E1、泛素结合酶（ubiquitin conjugating enzyme）E2、E3 连接酶以及 26S 蛋白酶体。PROTAC 分子结合靶蛋白和 E3 连接酶后，形成三元复合物，拉进了靶蛋白与 E3 连接酶的距离，靶蛋白被打上泛素化的标签，接着被细胞内的 26S 蛋白酶体识别并降解[18]。

PROTAC 作为近年来的研究热点，设计理念上打破了传统药物的作用模式，PROTAC 只是提供结合活性，是事件驱动（event-driven），区别于传统的占有驱动（occupancy-driven），不需要直接抑制目标蛋白的功能活性，使许多“不可成药”的靶点具备了成药可能，还能重复利用，具有较高的安全性和耐药性。然而，由于缺乏能够与不同 E3 连接酶高度选择性结合的小分子化合物，目前只有少数 E3 连接酶被成功应用于 PROTAC 技术，如 VHL、Mdm2、cIAP-1 和 CRBN。另外，仅改变连接子的长度或结构就会对 PROTAC 的降解能力产生影响。

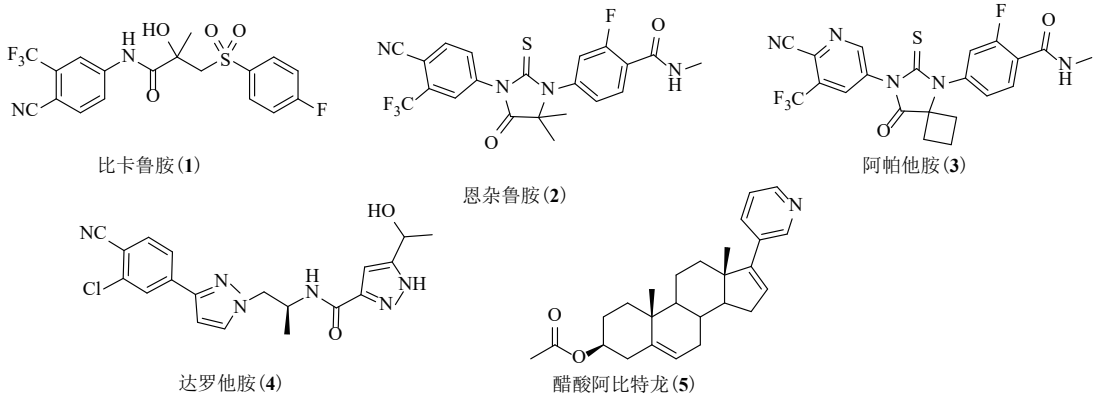


图 1 抗雄激素药物的化学结构

Fig.1 Chemical Structures of Antiandrogen Drugs

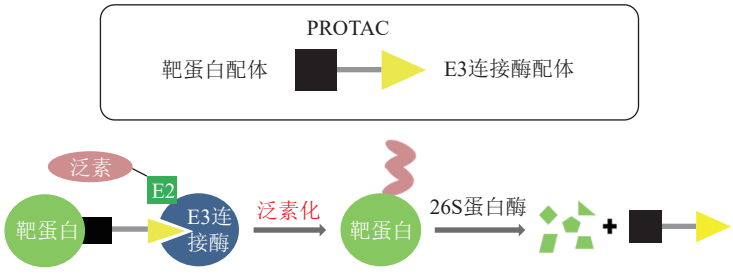


图 2 PROTAC 作用机制示意图

Fig.2 Schematic Diagram of Action Mechanism of PROTAC

鉴于目前仍未解析得到靶蛋白 -PROTAC-E3 连接酶三元复合物的晶体结构，因此对连接子的改造缺少指导方向[19]。此外，由于 PROTAC 的相对分子质量较大，其口服生物利用度、理化性质和药动学 / 药效学（PK/PD）特点等成药性质存在固有缺陷，亟待解决[20]。

目前，美国 Arvinas 公司研发的 bavdegalutamide（ARV-110，**6**）于 2019 年 5 月获得 FDA 快速通道的认定，主要用于治疗患有转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）的患者[21]，目前处于Ⅱ期临床阶段。2022 年 2 月 14 日，Arvinas 公司展示了 bavdegalutamide 在治疗 mCRPC 的临床试验中具有持续抗肿瘤活性和患者获益的证据。该临床数据表明，在携带 AR T878X/H875Y（T878X=T878A 或 T878S）突变肿瘤患者中，bavdegalutamide 使 46% 患者的 PSA 水平降低≥ 50%。此外，还有许多靶向 AR 的 PROTAC 分子处于临床前阶段，部分代表性化合物的结构如图 3 所示。

3　小分子 AR 降解剂的研究进展

3.1　降解 AR 的作用机制

可诱导 AR 降解的机制有多种。例如，参与 AR 降解的 E3 连接酶——Mdm2，可被磷酸化的 AR［通过磷脂酰肌醇 3- 激酶（PI3K）/ 丝氨酸苏氨酸激酶（Akt）信号通路，AR 的第 213 位丝氨酸和

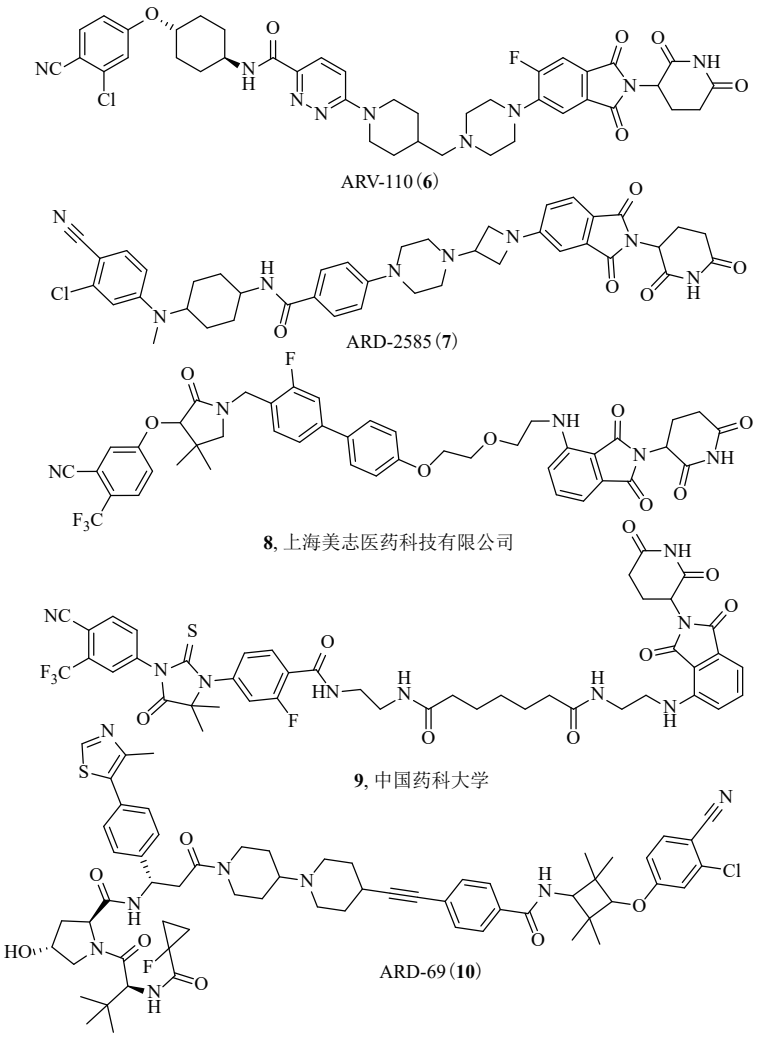


图 3　代表性靶向 AR 的 PROTAC 分子

Fig.3　Representative AR Targeting PROTAC Molecules

第 791 位丝氨酸被磷酸化］招募，并发生相互作用，从而诱导 AR 泛素化并使之被蛋白酶降解 [22—23]。正常情况下，AR 通过与分子伴侣［如热休克蛋白（Hsp）70、Hsp90］相互作用而维持某种折叠状态，以保证配体可结合到 LBD 疏水区，从而激活下游信号通路。另一种参与 AR 降解的 E3 连接酶——Hsp70 碳端相互作用蛋白（carboxyl terminus of Hsp70-interacting protein，CHIP），可利用结构中的 U-box 环指结构与 Hsp 相互作用，从而抑制 AR 折叠，促进其降解 [24—25]。人第 10 号染色体缺失的磷酸酶（PTEN）为一种肿瘤抑制因子，可在天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3（caspase-3）作用下诱导 AR 降解 [26]。尽管小分子 AR 降解剂的原理目前尚未被确切阐述，但可通过以上机制来实现 AR 的降解。

3.2 代表性小分子 AR 降解剂

3.2.1 加来特龙（galeterone）系列

酮康唑是一个中等强度的 CYP17A1 抑制剂，在临床研究中对氟他胺耐药的患者展现出较好的治疗效果 [27]，但肝毒性限制了其进一步的临床开发。基于此，CLEMENT 等 [28] 期望找到对 CYP17A1 酶活性抑制作用更强且具有选择性的化合物来减轻或消除酮康唑的不良反应，他们以 CYP17A1 的天然配体黄体酮和孕烯醇酮为先导化合物，设计合成了一系列 C-17 位的含氮杂环化合物，希望增加 C-17 位基团与 CYP17A1 酶活性位点中血红素铁的配位能力。其中，化合物 VN/85-1（**11**）和 VN/87-1（**12**）（化学结构如图 4 所示）展现出强效的抑制 CYP17A1 活性特征（**11** 和 **12** 的 IC_{50} 分别为 50 和 377.3 nmol/L），且能有效地抑制人前列腺癌细胞（LNCaP 细胞）的增殖 [28]。但在以人前列腺癌细胞（LAPC-4 细胞）异种移植小鼠为模型的体内试验中，若皮下注射 0.15 mmol/kg、每天给药 2 次，则 **11** 试验组的疗效与去势治疗组无明显差别 [29]。为提高该类化合物的活性，该课题组继续对 C-17 位进行修饰，用苯并咪唑、苯并三唑、嘧啶、吡嗪等杂环替换，最终得到 galeterone（**13**）。虽然其抑制 CYP17A1 活性的作用仅相当于 **11** 的 1/6（IC_{50}=300 nmol/L），但若皮下注射 0.15 mmol/kg、每天给药 2 次，相比于去势治疗组，**13** 能显著抑制 LAPC-4 细胞的生长（93.8%；*P*=0.000 65）[30]。进一步的机制研究表明，**13** 在体外对野生型 AR 和 T877A 突变型 AR 均有完全拮抗活性；更重要的是，**13** 具有降解完整 AR（fAR）和 AR-V7 的活性，其强大的体内活性可能来源于对 AR 受体的降解活性。在表达 fAR 的 LNCaP 细胞和表达 AR-V7 的人前列腺癌细胞（CWR22Rv1 细胞）中，**13** 可加强 fAR 与 E3 连接酶 Mdm2、ARV7 与 Hsp70 C 端 CHIP 的相互作用，从而诱导 AR 降解 [31]。

随后该团队以 **13** 为先导化合物，对其 C-3、C-16、C-17 位结构进行优化和改造，最终得到化合物 **14**，不仅在 LNCaP 细胞和 CWR22RV1 细胞中能够降解 AR，抗 LNCaP 细胞的增殖抑制活性更是 **13** 的 4 倍（化合物 **14** 和 **13** 的 IC_{50} 分别为 0.87 和 3.35 μmol/L）[32]。但化合物 **14** 的结构中含有酯基，在体内易被代谢。为改善该系列衍生物的代谢稳定性，进一步对 C-3 位进行结构改造，所得化合物 **15** 的 CYP17A1 抑制活性（IC_{50}=0.48 μmol/L）、AR 拮抗活性（IC_{50}=190 nmol/L）以及 AR 降解活性进一步提高，更重要的是其抑制 LNCaP 细胞和 CWR22RV1 细胞的增殖活性比 **13** 提高了 2.4 和 3.5 倍 [33]。目前该系列衍生物仍处于临床前研究阶段。

3.2.2 田纳西大学系列（UT 系列）

UT 系列是美国田纳西大学报道的作用于 AR N 端，通过 UPS 发挥 AR 降解作用的二芳基丙酰胺类小分子化合物（化学结构如图 5 所示）。该研究团队在寻找 AR 拮抗药的过程中得到了一系列二芳基化合物 [34]，通过构效关系研究发现右侧芳环取代基对活性的影响较大 [35—36]，经过不断优化，最终得到了右侧芳环为异硫氰酸酯的系列化合物，虽然该系列化合物对 AR 有较强的亲和力，但抗前列腺癌细胞增殖的活性较弱（IC_{50} 为 20.6 ～ 23.8 μmol/L）[34]。为了进一步提高化合物抑制肿瘤细胞增殖的活性，PONNUSAMY 等 [37] 在右侧芳环上引入了不同的仲胺和叔胺片段，得到了对 AR 具有较强亲和力、同时具有降解活性的 UT-69（**16**），但因其代谢性质差，未展现出体内活性，于是采用药物化学中常用的关环策略，将氨基上的甲基与右侧苯环关环，设计了吲哚类与二氢吲哚类 2 个系列化合物，通过进一步探索，最后得到了 UT-155（**17**）。**17** 对 AR 的拮抗活

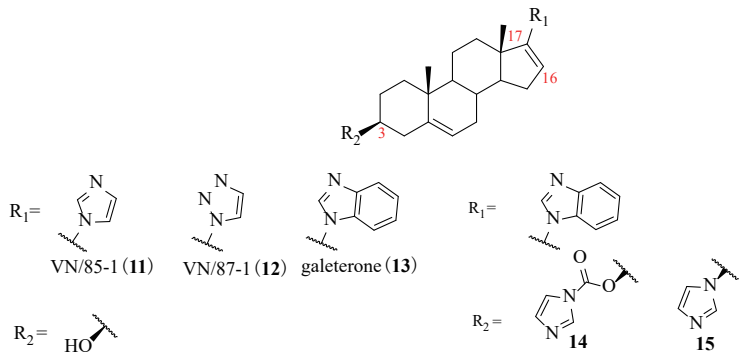


图 4　加来特龙系列衍生物的化学结构

Fig.4　Chemical Structures of Galeterone Derivatives

性优于恩杂鲁胺（二者 IC_{50} 分别为 85 和 216 nmol/L），并且对 fAR 和 AR-SVs 均有较强降解活性。然而，在鼠和人的肝微粒体试验中，较差的药动学性质限制了 **17** 的进一步发展 [38]。随后，研究人员用吡唑环替代吲哚环，得到了代谢性质改善的 UT-34（**18**）。并且，**18** 对不同突变型 AR 均有较强的拮抗活性，可有效降解 fAR（DC_{50}=0.74 μmol/L）和 AR-SVs。在人前列腺癌细胞（VCaP 细胞）异种移植瘤模型小鼠的体内试验中，口服给予恩杂鲁胺 30 mg/kg 的肿瘤抑制率为 85%，而口服给予 **18** 60 mg/kg 的效果更优，可使肿瘤体积减小到可测量水平以下。因传统 AR 拮抗药均为竞争性拮抗药，因此在未阉割动物模型中会因体内雄激素水平过高而无法达到治疗效果，但研究发现 **18** 在未阉割的啮齿动物模型中也可显著抑制肿瘤生长并减少 AR 表达。这表明 **18** 有不同于传统 AR 拮抗药的作用机制，有可能通过非竞争性结合 AR 而产生降解活性，下调 AR 表达水平 [39]。

虽然 **18** 的药动学性质得到一定的提升，但其在体外对各种类型 AR 的降解活性均弱于 **16** 和 **17**。因此，为了寻求活性与代谢性质之间的平衡，研究人员在 **18** 的基础上进行了更细致的构效关系探索。分别对左侧苯环及取代基、中间的丙酰胺连接体以及右侧吡唑环取代基的位置和个数进行改造，最终得到了化合物 **19**。由于引入更多的吸电子基团，右侧吡唑环不易被氧化代谢，**19** 的代谢稳定性相较于 **18** 获得较大改善，具有超过 24 h 的半衰期，且在对恩杂鲁胺耐药的 VCaP 细胞异种移植模型中，每天 10 mg/kg 的给药方案能达到 83%的肿瘤生长抑制率。因此，**19** 被认为是具有巨大治疗潜力的候选药物 [40]。

前期的构效关系研究表明，右侧芳杂环的电子云密度对于 AR 拮抗及降解活性有较大影响。随后，该研究团队又以 **18** 为先导化合物，对右侧的吡唑环进一步探索，分别用不同的芳环、芳杂环、脂肪环进行替换或进一步延伸为二芳基结构，通过体外 AR 拮抗活性测试、fAR 和 AR-SVs 降解活性测试、小鼠肝微粒体稳定性试验、体内 Hershberger 筛检和小鼠体内异种移植瘤模型试验等评估，最终得到了化合物 **20**。在小鼠肝微粒体稳定性试验中，**20** 的半衰期相比于 **18** 提高了 3.4 倍（**18** 和 **20** 的 $t_{1/2}$ 分别为 265 和 77.96 min）；在恩杂鲁胺耐药的人前列腺癌细胞（MR49F 细胞，同时表达 T877A 和 F876L 突变）异种移植模型小鼠中，每天给予 **20** 60 mg/kg，能达到 95%的肿瘤生长抑制率 [41]。一系列结果表明，**20** 有可能解决目前临床 CRPC 患者对恩杂鲁胺耐药的问题。

3.2.3　ASC-J9

ASC-J9（**21**，化学结构如图 6 所示）是美国 AndroScience 公司与美国北卡罗来纳大学教堂山分校联合研发的新型 AR 降解剂。该化合物以天然产物姜黄素为先导化合物，通过结构优化得到 [42]。在 LNCaP 细胞中，**21** 可通过干扰 AR 与某些辅助调节因子（如协同激活剂 ARA55、ARA70）间的

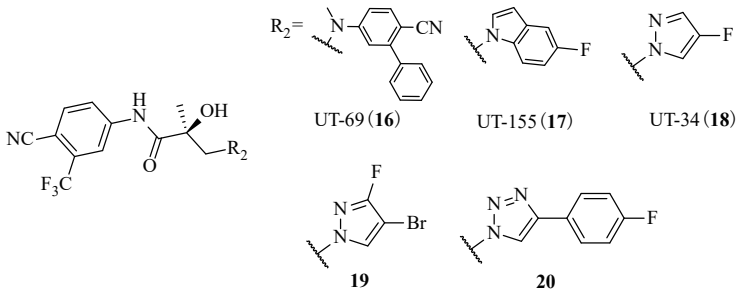
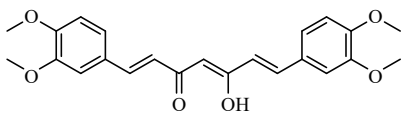


图 5 UT 系列衍生物的化学结构

Fig.5 Chemical Structures of UT Derivatives

相互作用，使 AR 与这些因子分离，并且加强 AR-Mdm2 复合物的构象稳定性，使得 AR 泛素化，从而被蛋白酶体降解 [43]。除通过 UPS 降解 AR 外，**21** 也通过影响 AR 的转录实现 AR 表达量的下调。信号转导及转录激活因子 3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）是一种常见的细胞质转录因子，参与众多生物过程，包括细胞增殖、分化以及血管生成。研究 [44] 发现，**21** 可诱导 STAT3 类泛素化，并抑制其磷酸化，影响 EMT-SNAIL2 信号通路，从而抑制前列腺癌细胞入侵，抑制肿瘤细胞的转移。脂肪酸合酶（FASN）是一种参与从头合成长链脂肪酸的酶，但在肿瘤组织中，FASN 可能参与肿瘤的生长和转移过程 [45]。在表达 AR 及不表达 AR 的部分前列腺癌细胞系中，**21** 可显著抑制细胞生长并下调 FASN[46]。由此可见，**21** 作用于多个信号通路，体内外数据均展示其对不同类型 AR 均具有降解能力，目前对 **21** 的更多机制研究及相关适应证的开发正在进行中。



ASC-J9（**21**）

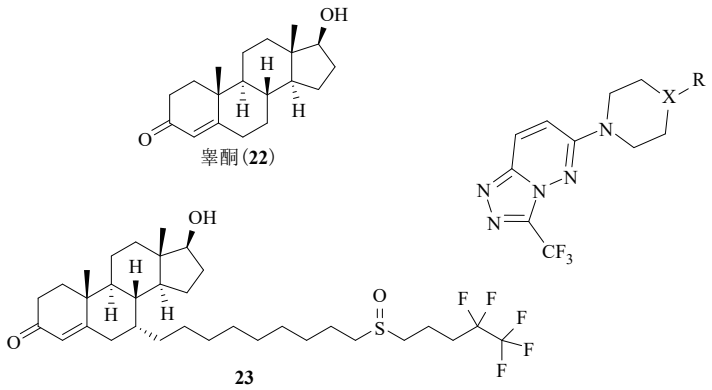
图 6 ASC-J9 的化学结构

Fig.6 Chemical Structure of ASC-J9

3.2.4 AZD 系列

AZD 系列（化学结构如图 7 所示）是由英国阿斯利康公司研发的一类可口服的小分子 AR 降解剂。受到雌激素受体（estrogen receptor，ER）降解剂氟维司群的启发，科学家在内源性雄激素睾酮（**22**）的 C-7 位引入与氟维司群相似的侧链，设计了以化合物 **23** 为代表的一系列甾体化合物，期望能达到降解 AR 的目的。该类化合物虽然在 LNCaP 细胞中展现出一定的 AR 降解活性，但由于较差的药动学性质而不能达到有效的体内治疗浓度。为规避甾体类化合物的缺陷，他们采用高通量技术从 100 000 个化合物中筛选出结构新颖的三氮唑并哒嗪母核化合物 **24**，其对 AR 具有中等强度的结合能力，但对其他核受体的选择性较高。随后，通过对三氮唑并哒嗪母核的一系列结构修饰，得到了 ARD-1（**25**）。**25** 不但具有 AR 拮抗活性，而且具备良好的 AR 降解活性 [47]。尽管 **25** 的优点突出，但较强的人类果蝇相关基因（hERG）抑制和较差的水溶性限制了其进一步发展。

为弥补以上 2 个缺陷，以 **25** 为先导化合物进行结构优化，得到了候选化合物 AZD-3514（**26**）[48]。体外试验表明，**26** 在 LNCaP 细胞系中能显著下调 AR 的表达（IC_{50}=1.78 μmol/L）。**26** 可剂量依赖性地抑制二氢睾酮（dihydrotestosterone，DHT）驱动的 LNCaP 细胞生长，也可通过抑制 AR 来调控下游 PSA 和跨膜丝氨酸蛋白酶 2（TMPRSS2）的表达。体内抗肿瘤活性表明，**26** 相比于空白对照组具有明显的抑制肿瘤生长作用（64%；P<0.001），同时能减少肿瘤细胞中核 AR 蛋白的表达。基于较好的临床前研究结果，**26** 进入了Ⅰ期临床试验；但由于临



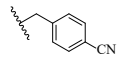
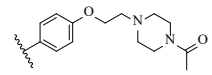
编号	X	R
24	C	H
ARD-1(**25**)	N	
AZD-3514(**26**)	N	

图 7　AZD 系列衍生物的化学结构

Fig.7　Chemical Structures of AZD Derivatives

床治疗效果不佳，其研究已中止。

4　总结与展望

综上所述，靶向于 AR 的降解剂已成为下一代 CRPC 治疗药物的主要研究方向，且展现出令人鼓舞的初步结果。小分子 AR 降解剂相较于 PROTAC 分子固有的成药性缺陷，具有相对分子质量小、细胞穿透能力强以及成药性好等优势，将成为未来 AR 降解剂的主要研究方向。其中，**13** 及 UT 系列化合物的研究较为全面系统，这些化合物不仅可有效降解野生型以及剪切变异体 AR，而且能显著抑制敏感型和各种耐药型前列腺肿瘤细胞的增殖。由此可见，AR 降解剂将会为 CRPC 耐药患者带来治愈的曙光。但目前报道的小分子 AR 降解剂都是在机制研究中偶然发现的，其研发过程缺乏理论指导，限制了该系列分子的快速发展。相信随着降解机制研究的不断深入和清晰，基于作用机制的 AR 降解剂设计将会成为可能，将来一定会解决 CRPC 耐药的难题。

参考文献：

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, GODING SAUER A, *et al*. Colorectal cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, **70**(3): 7-30.

[2] SIA M, RODRIGUES G, MÉNARD C, *et al*. Treatment-related toxicity and symptom-related bother following postoperative radiotherapy for prostate cancer[J]. *Can Urol Assoc J*, 2010, **4**(2): 105-111.

[3] AGOULNIK I U, WEIGEL N L. Androgen receptor action in hormone-dependent and recurrent prostate cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2006, **99**(2): 362-372.

[4] XU X, DU Q M, MENG Y, *et al*. Discovery of pyridine tetrahydroisoquinoline thiohydantoin derivatives with low blood-brain barrier penetration as the androgen receptor antagonists[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, **192**: 112196.

[5] KARANTANOS T, CORN P G, THOMPSON T C. Prostate cancer progression after androgen deprivation therapy: mechanisms of castrate resistance and novel therapeutic approaches[J]. *Oncogene*, 2013, **32**(49): 5501-5511.

[6] JUNG M E, OUK S, YOO D, *et al*. Structure-activity relationship for thiohydantoin androgen receptor antagonists for castration-resistant prostate cancer(CRPC)[J]. *J Med Chem*, 2010, **53**(7): 2779-2796.

[7] CHI K N, AGARWAL N, BJARTELL A, *et al*. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, **381**(1): 13-24.

[8] FIZAZI K, ALBIGES L, LORIOT Y, *et al*. ODM-201: a new-generation androgen receptor inhibitor in castration-resistant prostate cancer[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2015, **15**(9): 1007-1017.

[9] BRYCE A, RYAN C J. Development and clinical utility of abiraterone acetate as an androgen synthesis inhibitor[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, **91**(1): 101-108.

[10] ATTARD G, COOPER C S, DE BONO J S. Steroid hormone receptors in prostate cancer: a hard habit to break?[J]. *Cancer Cell*, 2009, **16**(6): 458-462.

[11] HU R, LU C X, MOSTAGHEL E A, *et al*. Distinct transcriptional programs mediated by the ligand-dependent

full-length androgen receptor and its splice variants in castration-resistant prostate cancer [J]. *Cancer Res*, 2012, **72**(14): 3457-3462.

[12] MOSTAGHEL E A, MARCK B T, PLYMATE S R, *et al*. Resistance to CYP17A1 inhibition with abiraterone in castration-resistant prostate cancer: induction of steroidogenesis and androgen receptor splice variants [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, **17**(18): 5913-5925.

[13] PIKE A C, BRZOZOWSKI A M, WALTON J, *et al*. Structural insights into the mode of action of a pure antiestrogen [J]. *Structure*, **9**(2): 145-153.

[14] EDMONDSON S D, YANG B, FALLAN C. Proteolysis targeting chimeras (PROTACs) in 'beyond rule-of-five' chemical space: recent progress and future challenges [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2019, **29**(13): 1555-1564.

[15] TOURE M, CREWS C. Small-molecule PROTACS: new approaches to protein degradation [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2016, **55**(6): 1966-1973.

[16] ROZENGURT E, SOARES H, SINNETT-SMITH J. Suppression of feedback loops mediated by PI3K/mTOR induces multiple overactivation of compensatory pathways: an unintended consequence leading to drug resistance [J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, **13**(11): 2477-2488.

[17] DOGAN S, SHEN R, ANG D C, *et al*. Molecular epidemiology of EGFR and KRAS mutations in 3 026 lung adenocarcinomas: higher susceptibility of women to smoking-related KRAS-mutant cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, **18**(22): 6169-6177.

[18] CHURCHER I. Protac-induced protein degradation in drug discovery: breaking the rules or just making new ones? [J]. *J Med Chem*, 2017, **61**(2): 444-452.

[19] ZENG S X, HUANG W H, ZHENG X L, *et al*. Proteolysis targeting chimera (PROTAC) in drug discovery paradigm: recent progress and future challenges [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, **210**: 112981.

[20] SUN X Y, GAO H Y, YANG Y Q, *et al*. PROTACs: great opportunities for academia and industry [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2019, **4**: 64.

[21] NEKLESA T, SNYDER L B, WILLARD R R, *et al*. ARV-110: an oral androgen receptor PROTAC degrader for prostate cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2019, **37**(7): 259.

[22] LIN H K, WANG L, HU Y C, *et al*. Phosphorylation-dependent ubiquitylation and degradation of androgen receptor by Akt require Mdm2 E3 ligase [J]. *EMBO J*, 2002, **21**: 4037-4048.

[23] WEN Y, HU M C, MAKINO K, *et al*. HER-2/neu promotes androgen-independent survival and growth of prostate cancer cells through the Akt pathway [J]. *Cancer Res*, 2001, **60**(24): 6841-6845.

[24] CARDOZO C P, MICHAUD C, OST M C, *et al*. C-Terminal Hsp-interacting protein slows androgen receptor synthesis and reduces its rate of degradation [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2003, **410**(1): 134-140.

[25] SARKAR S, BRAUTIGAN D L, PARSONS S J, *et al*. Androgen receptor degradation by the E3 ligase CHIP modulates mitotic arrest in prostate cancer cells [J]. *Oncogene*, 2014, **33**(1): 26-33.

[26] LIN H K, HU Y C, LEE D K, *et al*. Regulation of androgen receptor signaling by PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10) tumor suppressor through distinct mechanisms in prostate cancer cells [J]. *Mol Endocrinol*, 2004, **18**(10): 2409-2423.

[27] SMALL E J, BARON A D, FIPPIN L, *et al*. Ketoconazole retains activity in advanced prostate cancer patients with progression despite flutamide withdrawal [J]. *J Urol*, 1997, **157**(4): 1204-1207.

[28] CLEMENT O O, FREEMAN C M, HARTMANN R W, *et al*. Three dimensional pharmacophore modeling of human CYP17 inhibitors. Potential agents for prostate cancer therapy [J]. *J Med Chem*, 2003, **46**(12): 2345-2351.

[29] HANDRATTA V D, VASAITIS T S, NJAR V C O, *et al*. Novel C-17-heteroaryl steroidal CYP17 inhibitors/antiandrogens: synthesis, *in vitro* biological activity, pharmacokinetics, and antitumor activity in the LAPC4 human prostate cancer xenograft model [J]. *J Med Chem*, 2005, **48**(8): 2972-2984.

[30] NJAR V C O, BRODIE A M H. Discovery and development of galeterone (TOK-001 or VN/124-1) for the treatment of all stages of prostate cancer [J]. *J Med Chem*, 2015, **58**(5): 2077-2087.

[31] KWEGYIR-AFFUL A K, RAMALINGAM S, PURUSHOTTAMACHAR P, *et al*. Galeterone and VNPT55 induce proteasomal degradation of AR/AR-V7, induce significant apoptosis via cytochrome c release and suppress growth of castration resistant prostate cancer xenografts *in vivo* [J]. *Oncotarget*, 2015, **6**(29): 27440-27460.

[32] PURUSHOTTAMACHAR P, GODBOLE A M, GEDIYA L K, *et al*. Systematic structure modifications of multitarget

prostate cancer drug candidate galeterone to produce novel androgen receptor down-regulating agents as an approach to treatment of advanced prostate cancer [J]. *J Med Chem*, 2013, **56**(12): 4880-4898.

[33] PURUSHOTTAMACHAR P, KWEGYIR-AFFUL A K, MARTIN M S, *et al*. Identification of novel steroidal androgen receptor degrading agents inspired by galeterone 3β-imidazole carbamate [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2016, **7**(7): 708-713.

[34] HWANG D J, YANG J, XU H, *et al*. Arylisothiocyanato selective androgen receptor modulators (SARMs) for prostate cancer [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, **14**(19): 6525-6538.

[35] CHEN J Y, HWANG DJ, CHUNG K, *et al*. *In vitro* and *in vivo* structure-activity relationships of novel androgen receptor ligands with multiple substituents in the B-ring [J]. *Endocrinology*, 2005, **146**(12): 5444-5454.

[36] GAO W Q, BOHL C E, DALTON J T. Chemistry and structural biology of androgen receptor [J]. *Chem Rev*, 2005, **105**(9): 3352-3370.

[37] PONNUSAMY S, COSS C C, THIYAGARAJAN T, *et al*. Novel selective agents for the degradation of androgen receptor variants to treat castration-resistant prostate cancer [J]. *Cancer Res*, 2017, **77**(22): 6282-6298.

[38] HWANG D J, HE Y L, PONNUSAMY S, *et al*. New generation of selective androgen receptor degraders: our initial design, synthesis, and biological evaluation of new compounds with enzalutamide-resistant prostate cancer activity [J]. *J Med Chem*, 2019, **62**(2): 491-511.

[39] PONNUSAMY S, HE Y L, HWANG D J, *et al*. Orally-bioavailable androgen receptor degrader, a potential next-generation therapeutic for enzalutamide-resistant prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, **25**(22): 6764-6780.

[40] HE Y L, HWANG D J, PONNUSAMY S, *et al*. Pyrazol-1-yl-propanamides as SARD and pan-antagonists for the treatment of enzalutamide-resistant prostate cancer [J]. *J Med Chem*, 2020, **63**(21): 12642-12665.

[41] HE Y L, HWANG D J, PONNUSAMY S, *et al*. Exploration and biological evaluation of basic heteromonocyclic propanamide derivatives as SARDs for the treatment of enzalutamide-resistant prostate cancer [J]. *J Med Chem*, 2021, **64**(15): 11045-11062.

[42] OHTSU H, XIAO Z Y, ISHIDA J, *et al*. Antitumor agents. 217. Curcumin analogues as novel androgen receptor antagonists with potential as anti-prostate cancer agents [J]. *J Med Chem*, 2002, **45**(23): 5037-5042.

[43] FUJIMOTO N, MIZOKAMI A, HARADA S, *et al*. Different expression of androgen receptor coactivators in human prostate [J]. *Urology*, 2001, **58**(2): 289-294.

[44] WEN S M, TIAN J, NIU Y J, *et al*. ASC-J9®, and not Casodex or Enzalutamide, suppresses prostate cancer stem/progenitor cell invasion via altering the EZH2-STAT3 signals [J]. *Cancer Lett*, 2016, **376**(2): 377-386.

[45] WU D P, XU J, YU G M, *et al*. Expression staus of fatty acid synthase (FAS) but not HER2 is correlated with the differentiation grade and prognosis of esophageal carcinoma [J]. *Hepatogastroenterology*, 2013, **60**(121): 99-106.

[46] WEN S M, NIU Y J, LEE S O, *et al*. Targeting fatty acid synthase with ASC-J9 suppresses proliferation and invasion of prostate cancer cells [J]. *Mol Carcinog*, 2016, **55**(12): 2278-2290.

[47] BRADBURY R H, HALES N J, RABOW A A, *et al*. Small-molecule androgen receptor downregulators as an approach to treatment of advanced prostate cancer [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, **21**(18): 5442-5445.

[48] BRADBURY R H, ACTON D G, GRIFFIN N L, *et al*. Discovery of AZD3514, a small-molecule androgen receptor downregulator for treatment of advanced prostate cancer [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, **23**(7): 1945-1948.