

· 综 述 ·

非甾体类雄激素受体的靶向药物研究进展

刘 忍^{1,2}, 毕常芬², 魏会强², 李祎亮^{1,2*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 中国医学科学院 北京协和医学院 放射医学研究所 天津市放射医学与分子核医学重点实验室, 天津 300192

摘 要: 雄激素受体在前列腺癌的发生和发展中作用明确。临床上用于治疗前列腺癌的药物为雄激素受体配体结合域的竞争性抑制剂。然而, 这类药物的疗效因患者表现出抵抗而受到限制, 导致疾病发展为去势抵抗性前列腺癌。近年来靶向雄激素受体 N-端结合域或 DNA 结合域的药物被报道, 这些药物能够克服当前药物治疗的缺点, 目前正在临床研究中。对不同靶向的非甾体类雄激素受体的研究进展进行综述。

关键词: 非甾体类雄激素受体; 前列腺癌; 雄激素受体

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2018)01 - 0197 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.01.044

Research progress on targeted drugs of non-steroidal androgen receptor

LIU Ren^{1,2}, BI Chang-fen², WEI Hui-qiang², LI Yi-liang^{1,2}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300192, China

Abstract: The role of androgen receptor in the initiation and progression of prostate cancer is well established. Competitive inhibition of the androgen receptor ligand-binding domain has been employed to combat the disease in clinic. However, their efficacy has often been limited by the emergence of resistance, as a result, leading to disease development for castration-resistant prostate cancer. In recent years, targeting drugs of amino-terminal domain or DNA-binding domain of the androgen receptor have been reported, which can overcome the shortcomings of current drugs, and the clinical research on these drugs is now underway. Research progress on targeted drugs of non-steroidal androgen receptor is reviewed in this paper.

Key words: non-steroidal androgen receptor; prostate cancer; androgen receptor

前列腺癌是指发生在前列腺上皮的恶性肿瘤, 是男性常见的恶性肿瘤之一。近年来我国前列腺癌发病率呈逐年上升趋势^[1], 位居男性恶性肿瘤发病的第6位, 每年发病约6万人^[2]。在良性前列腺中, 雄激素受体通过雄激素信号维持着下游分化和细胞成长之间的平衡。而在前列腺癌细胞中雄激素受体的平衡被打破, 细胞的分化功能减弱增殖和抗凋亡功能增强。目前前列腺癌患者采用雄激素剥夺治疗, 这种疗法最初可以使癌症衰退, 但最终癌细胞会发

展其他方法激活雄激素受体以适应低水平的雄激素, 即发展为去势抵抗性前列腺癌 (CRPC)。

雄激素受体作为前列腺癌药物的重要靶点, 其结构对药物研发有着重要指导作用。雄激素受体由4个结构域组成, 依次为 N-端结合域 (NTD)、DNA 结合域 (DBD)、铰链区 (HR)、C-端结合域 (LBD)^[3-5]。NTD 是转录激活区, 是最不保守序列区域, 由外显子1编码, 而且该区域含有两个独立的转录激活功能区域 AF1 和 AF5^[3-5]。其中 AF1 区域中还包含两

收稿日期: 2017-10-19

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (2016-I2M-3-022、2017-I2M-3-019)

作者简介: 刘 忍 (1991—), 男, 安徽蚌埠人, 硕士在读, 药物化学专业。E-mail: liurenlr@126.com

*通信作者 李祎亮 Tel: (022)85683040 E-mail: liyiliang@163.com

个转录单位 Tau-1 和 Tau-5。DBD 是受体与 DNA 结合区,是最保守的序列区域,由外显子 2 和外显子 3 编码^[3-5]。DBD 含有 3 个 α -螺旋形成的两个富含半胱氨酸的锌指结构,第 1 个锌指结构包含 P-box 序列,在 DNA 结合过程中这个螺旋可以与 DNA 沟槽相互作用,调节 DNA 的结合功能,有助于雄激素与 DNA 上反应元件的结合。第 2 个锌指结构包含 D-box 序列,可以使受体与激素反应元件稳定结合^[6-8]。LBD 是配体结合区,其保守性次于 DBD 区域,由外显子 4~8 编码^[3-5]。LBD 包含一个埋藏激素结合口袋(HBP)和 1 个转录激活功能区域 AF2。AF2 在同源二聚体的形成中起重要作用,AF2 包含螺旋 3、4、5 和 12 (H3、H4、H5、H12)^[3],H12 在配体结合时可以改变位置,当配体与结合口袋结合时,H12 会向后折叠靠近结合位点,防止配体脱离^[9]。

临床上治疗前列腺癌的雄激素受体抑制剂类药物主要有两大类:甾体类抑制剂和非甾体类抑制剂。甾体类抑制剂有醋酸环丙孕酮,甾体类抑制剂由于与雄激素结构类似,可以结合到受体上,最初用在临床上来治疗前列腺癌,但随后发现它们有肝脏毒性、性欲丧失等不良反应,导致它们的临床应用受到限制^[5]。第 1 代非甾体类抑制剂主要有氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺,最初表现出抗雄激素活性而不发挥激动作用,因此在临床上用于治疗前列腺癌,然而,他们的使用最终会像甾体抑制剂一样引起血清睾酮水平升高^[5, 10]。第 2 代非甾体类抑制剂有恩杂鲁胺、ARN-509、ODM-201 等,其中恩杂鲁胺已上市,ARN-509、ODM-201 正处于 III 期临床研究中。非甾体类抑制剂由于具有较高的选择性和良好的耐受性,且没有甾体类药物的副作用,临床上应用更为广泛^[11],故非甾体类抑制剂是近年来研究的主要方向。

1 靶向 LBD 结合域的药物

目前已知的非甾体药物的作用靶点是 LBD,这些药物通过与 LBD 的结合,引起雄激素受体构象的改变,进而诱导共抑制蛋白抑制雄激素受体介导的转录激活和肿瘤的生长^[12],如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺和恩杂鲁胺。这些药物的治疗依赖于雄激素受体 LBD 的存在,对于缺乏 LBD 的组成型活性雄激素受体剪接变体则没有疗效,而且最终不可避免的发展成 CRPC。

1.1 恩杂鲁胺

恩杂鲁胺由 Medivation 和安斯泰来制药(中国)

有限公司合作研发,是一种口服的雄激素受体抑制剂。它能够竞争性抑制雄激素与雄激素受体的结合,抑制活化受体的核易位以及 DNA 的相互作用^[13],能够减少前列腺癌细胞的增殖和诱导其死亡。恩杂鲁胺 I 期临床研究(NCT00510718)选取 140 名 CRPC 患者,每日口服剂量包括 30、60、150、240、360、480、600 mg,其中最常见的不良反应是疲劳(11%),而癫痫只发生在 360、480、600 mg 剂量的治疗组中,结果表明恩杂鲁胺对前列腺癌治疗的有效性和安全性^[13],III 期临床 AFFIRM 研究(NCT00974311)选取 1 199 名接受过多西他赛治疗的转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)患者使用恩杂鲁胺和安慰剂的比较,mCRPC 患者按 2:1 方式随机分到恩杂鲁胺组和安慰剂组,其中恩杂鲁胺组每天口服剂量 160 mg,研究到达主要终点后,总体生存率恩杂鲁胺组为 18.4 个月,安慰剂组为 13.6 个月(风险比 0.63, $P < 0.001$),恩杂鲁胺治疗的死亡风险下降 37%。III 期临床 PREVAIL 研究(NCT01212991)选取 1 717 名未接受过多西他赛治疗的 mCRPC 患者,患者按 1:1 方式随机分到恩杂鲁胺组和安慰剂组,恩杂鲁胺组每天口服剂量 160 mg,结果表明恩杂鲁胺组的影像学无进展生存期中位数是 20.0 个月,安慰剂组是 5.4 个月,恩杂鲁胺治疗组影像学进展或死亡风险下降 68% (风险比 0.32, $P < 0.001$)。AFFIRM 和 PREVAIL 研究表明恩杂鲁胺可以显著改善患者的生活质量并推迟病情恶化^[14-17]。基于临床效果显著,恩杂鲁胺在 2012 年获得美国 FDA 批准上市,作为雄激素受体抑制剂,用于既往接受过多西他赛疗法的转移性去势难治的前列腺癌患者的治疗。恩杂鲁胺的化学结构见图 1。

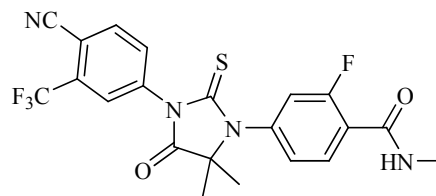


图 1 恩杂鲁胺的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of enzalutamide

1.2 ARN-509

ARN-509 由强生公司研发,是依据构效关系设计的联芳硫代乙内酰脲化合物^[18],是近年来新发现的雄激素受体抑制剂,用于治疗 CRPC。ARN-509 能够抑制雄激素受体的核易位和雄激素受体与雄激素

素反应元件的结合，即便是在雄激素受体过度表达的环境中也不显示激动活性，这一点与比卡鲁胺不同，并且 ARN-509 与 LBD 结构域的结合亲和力是比卡鲁胺的 5 倍^[19]。LNCaP 细胞实验显示 ARN-509 的 IC₅₀ 值为 16 μmol/L^[20]。Cleeg 等^[20]在 CRPC 小鼠异种移植模型中，分别 ig ARN-509 和恩杂鲁胺 30、100 mg/(kg·d)，持续给药 28 d，结果发现，在 30 mg/(kg·d)的剂量下，ARN-509 组 65%的小鼠肿瘤体积减小程度 > 50%，恩杂鲁胺组为 15.7%，在 100 mg/(kg·d)的剂量下，ARN-509 组 68%的小鼠肿瘤体积减小程度 > 50%，恩杂鲁胺组为 63%，结果表明，相同疗效抗肿瘤疗效下，ARN-509 的给药剂量是恩杂鲁胺的 1/3。在另一组 CRPC 小鼠异种移植模型中，分别 ig ARN-509 和恩杂鲁胺 10 mg/(kg·d)，持续给药 28 d，最后一次给药 24 h 后测 ARN-509 和恩杂鲁胺在血浆和脑组织中的稳态水平，ARN-509 给药组中 ARN-509 在血浆和脑组织中的浓度分别为 (1.64 ± 0.30)、(0.479 ± 0.132) μg/mL，恩杂鲁胺给药组中恩杂鲁胺在血浆和脑组织中浓度分别为 (10.5 ± 2.3)、(2.01 ± 0.83) μg/mL。ARN-509 在脑中的分布浓度为恩杂鲁胺的 1/4，降低了癫痫发作的几率。相比于恩杂鲁胺，ARN-509 有更高的治疗指数和安全指数。在 I 期临床研究中 (NCT01171898)，选取 30 名 CRPC 患者，连续给药 1 周，口服剂量为 30、60、90、120、180、240、300、390、480 mg。其中最常见不良反应是疲劳 (47%)，最重要的是 ARN-509 在任何剂量下都未发现癫痫发生的报告^[19]，表明 ARN-509 有着良好的安全性和耐受性。II 期临床研究 (NCT01171898) 选取了 47 名高危 nmCRPC 患者，ARN-509 的给药剂量为 240 mg/d，研究达到主要终点后，89% 患者的前列腺特异性抗原 (PSA) 下降程度 ≥ 50%，主要不良反应有疲劳 (45%)、腹泻 (29%)、恶心 (25%)，未见严重的不良反应和癫痫的报道^[21]。结果表明 ARN-509 对高危 nmCRPC 患者治疗的有效性和安全性。ARN-509 目前正处在 III 期临床研究阶段，其化学结构见图 2。

1.3 ODM-201

ODM-201 由芬恩制药与拜耳公司共同研发，是一种新型的雄激素受体抑制剂。其结构与任何已知的雄激素抑制剂结构不同。发挥药效作用的是 ODM-201 和其活性代谢产物 ORM-15341。AR-HEK293 细胞实验发现 ODM-201 的 IC₅₀ 值为

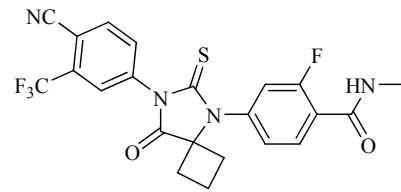


图 2 ARN-509 的化学结构
Fig. 2 Chemical structure of ARN-509

26 nmol/L，ORM-15341 的 IC₅₀ 值为 38 nmol/L，恩杂鲁胺的 IC₅₀ 值为 219 nmol/L，ARN-509 的 IC₅₀ 值为 200 nmol/L^[22]，这表明 ODM-201 是高效力的雄激素受体拮抗剂。Moilanen 等^[22]通过体外研究发现 ODM-201 和 ORM-15341 对雄激素受体突变体 (AR F876L、AR W741L、AR T877A) 均有抑制作用，恩杂鲁胺和 ARN-509 对 AR T877A 有抑制作用，对 AR F876L 则有部分激动活性。在小鼠 CRPC 模型中，将小鼠随机分为空白对照组、ODM-201 给药组 (50 mg/kg，2 次/d)、恩杂鲁胺给药组 (20 mg/kg，1 次/d)。持续给药 3 周，结果发现 ODM-201 能够抑制肿瘤生长，抗肿瘤活性也优于恩杂鲁胺。此外，还发现 ODM-201 和 ORM-15341 透过血脑屏障的量可以忽略不计，不会增加癫痫发作的风险。I 期临床研究选取 30 名 mCRPC 患者，口服剂量为 600 mg，2 次/d，mCRPC 患者在接受 ODM-201 治疗 12 周后，83% 的患者 PSA 下降程度 ≥ 50%，PSA 进展时间中位数是 54 周，影像学进展时间中位数为 66 周。91% 的不良事件都是 1~2 级，其中最常见的是疲劳 (13%) 和恶心 (13%)，没有癫痫的报道^[23]，数据与 ARADES 临床研究结果相似^[24]。结果表明 ODM-201 具有良好的抗肿瘤活性、安全性和耐受性。ODM-201 目前正处于 III 期临床研究阶段 (NCT02799602)。ODM-201 和 ORM-15341 的化学结构见图 3。

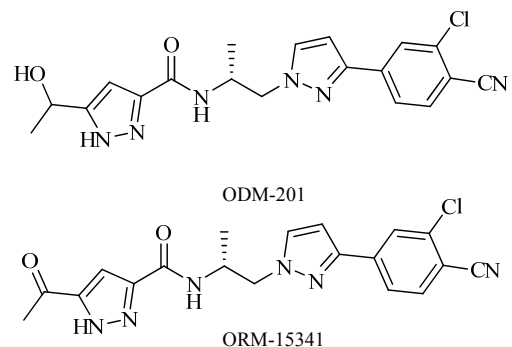


图 3 ODM-201 和 ORM-15341 的化学结构
Fig. 3 Chemical structures of ODM-201 and ORM-15341

1.4 ODM-204

ODM-204 由芬恩制药公司研发, 用于治疗 mCRPC。ODM-204 是一种强效的、口服给药的 CYP17A1 和雄激素受体的非甾体类双重抑制剂, 具有良好的耐受性, 并显示良好的口服生物利用度。有研究报道了 ODM-204 以高亲和力($K_i=47$ nmol/L) 选择性结合雄激素受体, 抑制睾丸酮介导的雄激素受体的核易位和突变型雄激素受体 (T877A、W741L、F876L) [25-27]。I 期临床研究中 (NCT02344017) 选取 23 名 mCRPC 患者接受递增剂量的 ODM-204 50、100、200、300、500 mg, 2 次/d, 在 12 周时, 3 名 (13%) 患者 PSA 下降程度 $\geq 50\%$, 表明在 mCRPC 患者中 ODM-204 具有抗癌活性, 但观察到稳态浓度降低。目前正处于 II 期临床研究阶段 (NCT02344017)。其具体结构尚未披露。

1.5 TAS3681

TAS3681 由大鹏药品工业株式会社研发, 用于治疗 CRPC。Kajiwara 等 [28] 报道在过度表达雄激素受体的前列腺癌细胞中, TAS3681 通过雄激素受体下调有效抑制雄激素受体反式激活和细胞增殖, TAS3681 能够有效地拮抗 F876L 突变型雄激素受体, 此外 TAS3681 在体外和体内能够降低前列腺癌细胞 FL-AR 和 AR-v7 蛋白质表达, 并且在 AR-v7 阳性异种移植物中显示出强的抗肿瘤功效。目前 TAS3681 正处在 I 期临床研究阶段 (NCT02566772)。其具体结构尚未披露。

2 靶向 NTD 结合域的药物

近年出现了以 NTD 结构域为靶点小分子雄激素受体抑制剂, 雄激素受体的 NTD 结构域对于雄激素受体活性是必须的, 并且存在于雄激素受体的所有形式中, 靶向该关键区域将预期会抑制抗性相关的雄激素受体剪接变体的活性, 能够克服目前药物治疗上的缺点。

2.1 EPI-001

EPI-001 是从海洋生物海绵提取物中分离得到的天然化合物, 能够抑制雄激素受体转录活性必需的蛋白质-蛋白质相互作用。Myung 等 [29] 发现 EPI 类似物共价结合 NTD 以阻断雄激素受体及其剪接变体的转录活性, 并降低 CRPC 异种移植物的生长。此外 Banuelos 等 [30] 发现 EPI-001 的结合位点为 AF1 中 Tau-5。目前 EPI-002 正处在 II 期临床研究阶段 (NCT02606123)。EPI-001 和 EPI-002 的化学结构见图 4。

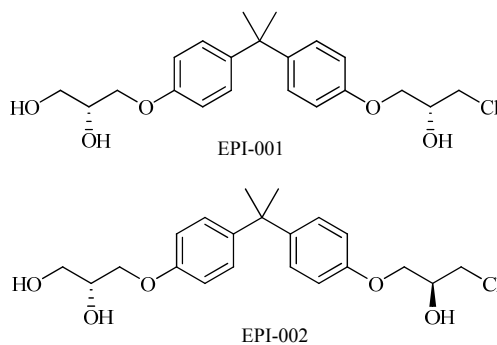


图 4 EPI-001 和 EPI-002 的化学结构

Fig. 4 Chemical structures of EPI-001 and EPI-002

2.2 sintokamides

sintokamides 是从海洋生物海绵中提取的具有生物活性的天然化合物, 共包括 sintokamide A~E。Banuelos 等 [30] 研究发现 sintokamide A 直接抑制 NTD 结构域中的转录激活功能区域 AF1、减弱 FL-AR 和 AR-Vs 的转录活性、能够使体内肿瘤体积减少和血浆 PSA 水平下降。此外 Banuelos 还发现 sintokamide A 与 EPI-002 在 AF1 上的结合位点不同, 有着不同的作用机制。目前 sintokamide A 正处在临床前的研究中, 其化学结构见图 5。

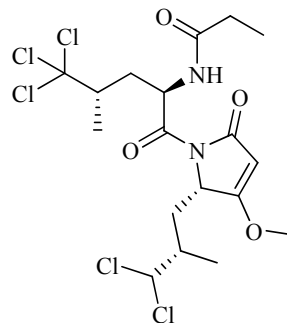


图 5 sintokamide A 的化学结构

Fig. 5 Chemical structure of sintokamide A

3 靶向 DBD 结合域的药物

近年还出现以 DBD 结构域为靶点的小分子雄激素受体抑制剂, 这些小分子化合物可能通过干扰 DNA 与转录复合物结合阻断雄激素受体与染色质的相互作用, 可能导致雄激素受体靶基因表达和雄激素受体介导的肿瘤生长的抑制。

Dalal 等 [31] 报道了将 DBD 表面上暴露的口袋作为一个可供选择的雄激素受体靶点, 并发现了小分子 VPC-14337、14228、14449 可以选择性结合到口袋上, 在微摩尔浓度上阻止全长或剪接变体的雄激素受体活性。实验发现 VPC-14337、14228、14449

对全长雄激素受体的抑制的 IC₅₀ 值分别为 0.194、2.36、0.340 μmol/L, 相同条件下恩杂鲁胺的 IC₅₀ 值为 0.314 μmol/L. Dalal 在小鼠 LNCaP 异种移植模型中, 将小鼠随机分为 3 组, 空白对照组、10 mg/kg 恩杂鲁胺组、100 mg/kg VPC-14449 组, ip 给药, 2 次/d, 持续 4 周, 结果发现 VPC-14449 有效的抑制了肿瘤体积和血清 PSA, 与恩杂鲁胺效果相当。目前 VPC-14449 正处在临床前的研究中, 其化学结构见图 6。

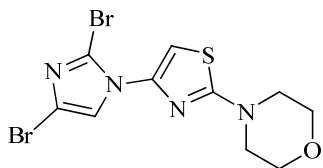


图 6 VPC-14449 的化学结构
Fig. 6 Chemical structure of VPC-14449

4 结语

雄激素受体与前列腺癌的发生和发展密切相关。雄激素受体作为抗前列腺癌药物重要的靶点, 一直以来是药物化学家们研究的热门方向。目前临床上使用的非甾体类雄激素受体抑制剂药物全都作用于 LBD 结合域, 靶点过于单一, 使得对前列腺癌患者的治疗存在局限性。通过对雄激素受体结构的了解, 雄激素受体中的 NTD 结合域、DBD 结合域也可作为抗前列腺癌药物的作用靶点, 目前报道有人正在从事这方面的临床研究, 相信在不久的将来能够投入临床使用, 使得对治疗前列腺癌药物的选择具有多样性, 将来在临床上可以采用多靶点联合用药策略, 增大疗效, 以期提高前列腺癌患者的生活质量。

参考文献

[1] Chen W, Zheng R, Baade P D, *et al.* Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
 [2] 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2013 年中国老年人群恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2017, 39(1): 60-66.
 [3] Duan M, Liu N, Zhou W, *et al.* Structural diversity of ligand-binding androgen receptors revealed by microsecond long molecular dynamics simulations and enhanced sampling [J]. *J Chem Theory Comput*, 2016, 12(9): 4611-4619.
 [4] Helsen C, Claessens F. Looking at nuclear receptors from a new angle [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 382(1): 97-106.
 [5] Sakkiah S, Ng H W, Tong W, *et al.* Structures of androgen

receptor bound with ligands: advancing understanding of biological functions and drug discovery [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2016, 20(10): 1267-1282.
 [6] Claessens F, Verrijdt G, Schoenmakers E, *et al.* Selective DNA binding by the androgen receptor as a mechanism for hormone-specific gene regulation [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2011, 76(1/5): 23-30.
 [7] Dahlman-Wright K, Wright A, Gustafsson J A, *et al.* Interaction of the glucocorticoid receptor DNA-binding domain with DNA as a dimer is mediated by a short segment of five amino acids [J]. *J Biol Chem*, 1991, 266(5): 3107-3112.
 [8] Umesono K, Evans R M. Determinants of target gene specificity for steroid/thyroid hormone receptors [J]. *Cell*, 1989, 57(7): 1139-1146.
 [9] Hu X, Lazar M A. Transcriptional repression by nuclear hormone receptors [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2000, 11(1): 6-10.
 [10] Denmeade S R, Isaacs J T. A history of prostate cancer treatment [J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(5): 389-396.
 [11] Wirth M P, Hakenberg O W, Froehner M. Antiandrogens in the treatment of prostate cancer [J]. *Eur Urol*, 2007, 51(2): 306-313.
 [12] Tan M H, Li J, Xu H E, *et al.* Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(1): 3-23.
 [13] Semenas J, Dizzei N, Persson J L. Enzalutamide as a second generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2013, 7: 875-881.
 [14] 张鑫, 武进峰, 康云鹏. 恩杂鲁胺在晚期前列腺癌患者中的应用 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2014, 29(9): 838-841.
 [15] Baciarello G, Sternberg C N. Treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (Mcrpc) with enzalutamide [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 106: 14-24.
 [16] Quintela M L, Mateos L L, Estévez S V, *et al.* Enzalutamide: a new prostate cancer targeted therapy against the androgen receptor [J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41(3): 247-253.
 [17] Loriot Y, Miller K, Sternberg C N, *et al.* Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16: 509-521.
 [18] 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.
- [19] Rathkopf D E, Morris M J, Fox J J, *et al.* Phase I study of ARN-509, a novel antiandrogen, in the treatment of castration-resistant prostate cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(28): 3525-3531.
- [20] Clegg N J, Wongvipat J, Joseph J D, *et al.* ARN-509: a novel antiandrogen for prostate cancer treatment [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(6): 1494-1503.
- [21] Smith M R, Antonarakis E S, Ryan C J, *et al.* Phase 2 study of the safety and antitumor activity of apalutamide (ARN-509), a potent androgen receptor antagonist, in the high-risk nonmetastatic castration-resistant prostate cancer cohort [J]. *Eur Urol*, 2016, 70(6): 963-970.
- [22] Moilanen A M, Riikonen R, Oksala R, *et al.* Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signalling-directed prostate cancer therapies [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12007.
- [23] Massard C, Penttinen H M, Vjaters E, *et al.* Pharmacokinetics, antitumor activity, and safety of ODM-201 in patients with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: an open-label phase 1 study [J]. *Eur Urol*, 2016, 69(5): 834-840.
- [24] Fizazi K, Massard C, Bono P, *et al.* Activity and safety of ODM-201 in patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (ARADES): an open-label phase 1 dose-escalation and randomised phase 2 dose expansion trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(9): 975-985.
- [25] Kallio P, Oksala R, Moilanen A, *et al.* ODM-204, a novel dual inhibitor of CYP17A1 and androgen receptor for the treatment of castration-resistant prostate cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(2_suppl): 230.
- [26] Oksala R, Moilanen A, Riikonen R, *et al.* ODM-204, a novel dual inhibitor of CYP17A1 and androgen receptor for the treatment of castration-resistant prostate cancer: preclinical data [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(7_suppl): 221.
- [27] Fizazi K, Jones R H, Massard C, *et al.* ODM-204, a novel dual inhibitor of CYP17A1 and androgen receptor: early results from phase I dose escalation in men with castration-resistant prostate cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(6_suppl): 246.
- [28] Kajiwara D, Minamiguchi K, Seki M, *et al.* TAS3681, a new type of androgen receptor antagonist, disrupts aberrant AR signaling that drives tumor resistance to AR-targeted therapies by downregulating full-length and splice variant AR [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 69(suppl 1): s127-s127.
- [29] Myung J K, Banuelos C A, Fernandez J G, *et al.* An androgen receptor N-terminal domain antagonist for treating prostate cancer [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(7): 2948-2960.
- [30] Banuelos C A, Tavakoli I, Tien A H, *et al.* Sintokamide A is novel antagonist of androgen receptor that uniquely binds activation function-1 in its amino-terminal domain [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(42): 22231-22243.
- [31] Dalal K, Roshan-Moniri M, Sharma A, *et al.* Selectively targeting the DNA-binding domain of the androgen receptor as a prospective therapy for prostate cancer [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(38): 26417-26429.