

文章编号:1674-2869(2015)09-0011-07

# 抗前列腺癌药恩杂鲁胺的研究进展

曾令康<sup>1,2</sup>, 冯菊红<sup>1,2</sup>, 葛燕丽<sup>1,2</sup>, 胡学雷<sup>1,2\*</sup>

1. 武汉工程大学化工与制药学院, 湖北 武汉 430074;

2. 绿色化工过程教育部重点实验室(武汉工程大学), 湖北 武汉 430074

**摘 要:**前列腺癌是中老年男性常见的癌症之一,近年来抗前列腺癌药物成为药物研发的新热点. 恩杂鲁胺是一种雄激素受体抑制剂,用于治疗去势难治性前列腺癌(Castration-resistant Prostate cancer, CRPC)患者且效果良好,逐渐成为治疗 CRPC 患者的新方案. 它可以阻止二氢睾酮(Dihydrotestosterone, DHT)与雄激素受体结合,抑制前列腺癌细胞核和 DNA 结合. 相比于第一代抗前列腺癌药物,恩杂鲁胺具有疗效更好、安全性更高、副作用更小等优点. 因此,对恩杂鲁胺的药学研究具有重要意义. 以“恩杂鲁胺”“雄激素受体抑制剂”“Enzalutamide”“MDV3100”等为关键词,综合检索清华数据库、维普数据库、PubMed、SciFinder Scholar 中有关恩杂鲁胺的研究文献,就其临床研究、合成研究、原料药的含量测定方法、药物多晶型及其剂型研究等方面进行了综述,并展望了今后的发展方向.

**关键词:**抗前列腺癌;恩杂鲁胺;雄激素受体抑制剂;综述

中图分类号:TB35

文献标识码:A

doi: 10.3969/j.issn.1674-2869.2015.09.002

## 0 引 言

恩杂鲁胺(1, 见图 1)为白色或灰白色的非吸湿性结晶固体,熔点为 195~196 °C,通用名为 enzalutamide,商品名为 Xtandi<sup>[1]</sup>. 化合物代号为 MDV3100, 分子式:  $C_{21}H_{16}F_4N_4O_2S$ , CAS 登记号: 915087-33-1<sup>[2]</sup>, 中文名称为 4-[3-(4-氰基-3-三氟甲基苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-噻唑啉基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺,由 Medivation 公司和 Astellas 公司合作研发,属于第二代抗雄激素药物,用于治疗<sup>[3]</sup>. 相比于第一代抗雄激素药物比卡鲁胺(bicalutamide),恩杂鲁胺对耐药的前列腺癌细胞株有更好的抑制作用<sup>[1]</sup>,而且降低了前列腺癌患者约 37%的可能死亡率<sup>[4]</sup>. 2013 年,恩杂鲁胺成为 NCCA (national comprehensive cancer network) 指南索引推荐用药. 当前我国上市的抗前列腺癌药物有限,以一线内分泌治疗药物为主,化疗药物仅有多西他赛(docetaxel)可选. 但是,CRPC 患者经多西他赛治疗期间可能发生外周神经毒性、中性粒细胞减少等不良反应. 而恩杂鲁胺不仅能显著改善患者的生存率,使肿瘤回归,而且不需要甾体类激素的辅助,耐受性非常好<sup>[5]</sup>,无严重的不良反应. 本文就抗前列腺癌药恩杂鲁胺的研究进展进行综述.

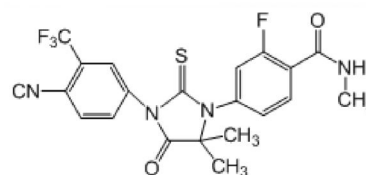


图 1 恩杂鲁胺的化学结构

Fig.1 Chemical structures of Enzalutamide

## 1 临床研究

### 1.1 临床前的初步研究

雄激素受体(androgen receptor, AR)是前列腺癌病理发展中的作用靶点. 除雄激素去除疗法以外的 AR 抑制剂治疗前列腺癌的研究已经在进行之中. 然而,较早的 AR 抑制剂(如氟他胺和比卡鲁胺)针对激素敏感转移性前列腺癌患者的作用十分有限<sup>[6-8]</sup>. 第一代 AR 抑制剂在 AR 中的过度表达被识别对前列腺癌的治疗过程造成困扰<sup>[9]</sup>. 例如,比卡鲁胺相比于二氢睾酮(DHT)对 AR 的亲性和性更低<sup>[10]</sup>. 在早期的临床前实验中,恩杂鲁胺表现出优于第一代 AR 抑制剂(如氟他胺、尼鲁米特和比卡鲁胺)对 AR 的亲性和性<sup>[1]</sup>. 实验研究结果表明,作为一个纯粹的 AR 受体抑制剂,恩杂鲁胺对 AR 的亲合力是比卡鲁胺的 10 倍. 临床前的研究结果给 CRPC 患者带来了希望, I / II / III 期临床试验相

收稿日期:2015-08-23

基金项目:武汉工程大学研究生教育创新基金项目(CX2014006)

作者简介:曾令康(1989-),男,湖北云梦人,硕士研究生.研究方向:药物合成.\* 通信联系人

继续展开.

## 1.2 I/II 期临床研究

在 I/II 期临床试验中,主要评估了恩杂鲁胺的有效性和安全性. 140 位 CRPC 患者每天分别口服恩杂鲁胺 30 mg 至 600 mg<sup>[11]</sup>,其中,大约一半的患者先前接受过化疗,超过 75% 的患者先前至少接受过两种激素治疗方案. 在此临床试验中,患者的 PSA 均有明显下降,发生影像学可见的骨转移中位时间为 47 周<sup>[11]</sup>. 56% 的患者骨转移趋向稳定的时间持续 12 周以上. 患者主要的不良反应包括头痛、潮热和疲劳. 其中,11% 的患者有剂量依赖性疲劳,3 例患者有癫痫发作. 经过较长时间的随访和观察,结果表明恩杂鲁胺耐受性良好、疗效和安全性较高.

## 1.3 III 期临床研究

I/II 期临床试验的研究完成之后,一项 III 期 AFFIRM 随机安慰剂对照临床试验也随之展开. 基于 III 期临床试验的研究成果,FDA 于 2012 年 8 月 31 日批准了恩杂鲁胺用于治疗转移性 CRPC 患者<sup>[12]</sup>.

III 期 AFFIRM 试验按 2:1 的比例随机将 1 199 位患者分为恩杂鲁胺组和安慰剂组<sup>[12]</sup>. 恩杂鲁胺组每天口服剂量为 160 mg, 试验主要终点为总体生存期. 患者经恩杂鲁胺治疗后,中位生存期从 13.6 个月增加至 18.4 个月 (HR, 0.63;  $P < 0.001$ ). 次要终点也显著改善,包括 PSA 降低率大于 50% 的患者比例 (54% vs 2%)、影像学缓解 (29% vs 4%)、影像学无进展生存期 (18.3 个月 vs 2.9 个月) 和至首次 SRE 时间 (16.7 个月 vs 13.3 个月). 不良反应为轻度,包括头痛 (12% vs 6%)、潮热 (20% vs 10%)、癫痫 (0.6% vs 0%)、疲劳 (34% vs 29%) 和腹泻 (21% vs 18%).

III 期临床研究中的患者持续接受 GnRH 激动剂/拮抗剂治疗,并且可以加入骨骼支持药物进行配合治疗. 因此,恩杂鲁胺成为继多西他赛治疗后治疗转移 CRPC 患者的一种新方案.

I 期、II 期和 III 期临床研究表明: 恩杂鲁胺作为新型抗癌药物,不仅能够用于治疗尚未接受化疗的晚期前列腺癌患者,也可用于治疗已接受化疗的 CRPC 患者. 它明显降低了疾病进一步恶化的风险,降低了化疗治疗的要求,综合改善了前列腺癌患者的生活质量.

## 2 合成研究

恩杂鲁胺是以化合物 RU59063<sup>[13]</sup> (一种雄激素受体激动剂,图 2) 为先导化合物,根据构效关

系,不断地进行结构修饰、改造设计而成. 所以恩杂鲁胺的合成研究主要是围绕母核结构乙内酰硫脲来展开的.

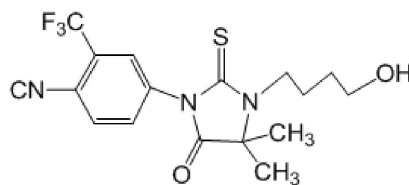


图 2 RU 59063 的化学结构

Fig.2 Chemical structures of RU 59063

已报道的恩杂鲁胺合成路线主要有 3 条: 以 2-氟-4-硝基甲苯为原料合成、以 2-氟-4-溴苯甲酸为原料合成和“一锅法”合成. 美国加利福尼亚大学洛杉矶分校 (UCLA) 的 Sawyers 教授、Jung 教授等 2005 年 5 月 13 日初次申请了恩杂鲁胺的化合物专利,授权后专利号为 WO2006124118<sup>[14]</sup>,该专利于 2026 年到期. 在此之后关于恩杂鲁胺已授权的专利有中国专利 CN200680025545.1<sup>[15]</sup>、欧洲的专利 EP2397469A1<sup>[16]</sup>,以及美国的专利 US2007254933<sup>[17]</sup>等.

### 2.1 以 2-氟-4-硝基甲苯(2)为原料

如图 3 所示,(2)经高碘酸、三氧化铬等氧化生成 2-氟-4-硝基苯甲酸(3),收率为 81%; 3 相继与二氯亚砶、甲胺发生酰胺化反应生成 N-甲基-2-氟-4-硝基苯甲酰胺(4),收率为 85%; 之后 4 经铁粉还原生成 N-甲基-2-氟-4-氨基苯甲酰胺(5),收率为 92%; 5 在丙酮氢醇、硫酸镁混合物的作用下反应生成 N-甲基-2-氟-4-(1,1-二甲基-氰基甲基)-氨基苯甲酰胺(6),收率为 75%; 2-三氟甲基-4-氨基苯甲腈(7)与硫光气反应生成 2-三氟甲基-4-异硫氰基苯甲腈(8)<sup>[18]</sup>,收率为 99%; 最后,6 和

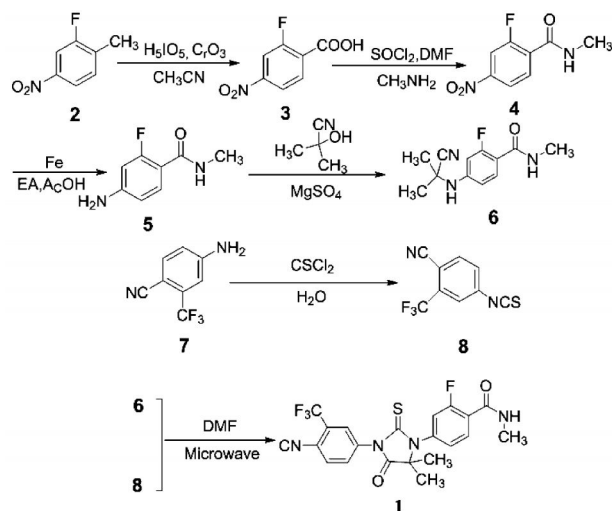


图 3 恩杂鲁胺的合成路线 I

Fig.3 Synthetic scheme I of Enzalutamide

8 发生关环反应得到恩杂鲁胺(**1**),收率为 25%.

该合成路线中,采用高碘酸、三氧化铬做氧化剂,毒性大且价格昂贵;还原反应采用铁粉还原,会产生大量铁泥、废水等;徐德锋<sup>[19]</sup>针对这些不足进行工艺改进,以高锰酸钾替代三氧化铬作氧化剂,还原反应采用 Pd/C 加氢还原,不仅提高了收率,而且更加清洁环保. 在关键中间体异硫氰酸酯(**8**)的合成过程使用到硫光气,硫光气是一种剧毒的挥发性液体<sup>[20]</sup>,不稳定,极易分解产生剧毒烟雾 SO<sub>2</sub>,对人体有害.宋丽君<sup>[21]</sup>对此步反应做出改进,用二硫化碳取代硫光气<sup>[22-24]</sup>,使反应更安全.Yoshino<sup>[25]</sup>对关环反应进行优化,在无水 DMF、有机碱三乙胺条件下得到恩杂鲁胺,使反应更简洁、方便.

## 2.2 以 2-氟-4-溴苯甲酸(**9**)为原料

以 **9** 为原料的合成路线如图 4 所示.

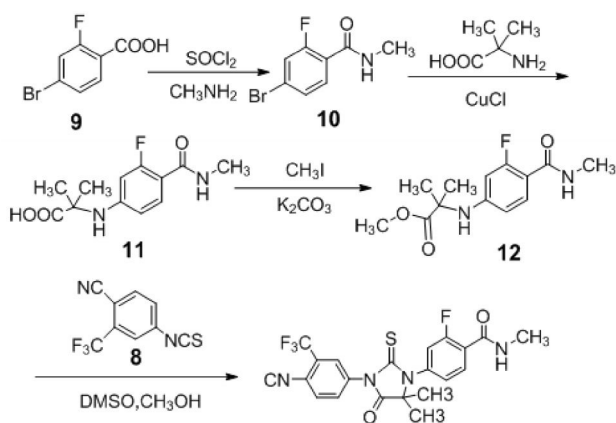


图 4 恩杂鲁胺的合成路线 II

Fig.4 Synthetic scheme II of Enzalutamide

**9** 经酰胺化反应生成 N-甲基-2-氟-4-溴苯甲酰胺(**10**),收率 90%;**10** 与 2-氨基异丁酸在氯化亚铜的催化下反应生成 2-(3-氟-4-甲氨基酰基)苯胺基异丁酸(**11**),收率 76%;**11** 随后与碘甲烷反应生成 2-(3-氟-4-甲氨基酰基)苯胺基异丁酸甲酯(**12**),收率 95%;最后,**8** 与 **12** 进行环合反应最终得到产物恩杂鲁胺(**1**),收率 78%<sup>[26]</sup>.

本路线的亮点是充分考虑了氟代甲酰基溴苯(**10**)的反应活性<sup>[27]</sup>,采用铜(I)催化的交叉偶联反应. 以 DMSO、甲醇为溶剂,85 °C 下进行关环反应,与路线 1 采用高温微波辐射条件相比,收率更高,反应条件更趋温和,更加适用于工业化生产.美中不足的是,在本路线中使用的甲基化试剂碘甲烷购买、贮运和使用都十分麻烦.

## 3.3 “一锅法”合成法

阮诗文等<sup>[28]</sup>报道了“一锅法”合成恩杂鲁胺的方法,如图 5 所示.该方法利用 N-甲基-2-氟-4-

溴苯甲酰胺(**10**)与 2-甲基丙氨酸发生 Buchwald 反应,随后加入卤代烃反应生成酯,最后加入中间体 2-三氟甲基-4-异硫氰基苯甲腈(**8**)发生 Bucherer-Bergs 反应生成恩杂鲁胺(**1**),总收率 56.5%.

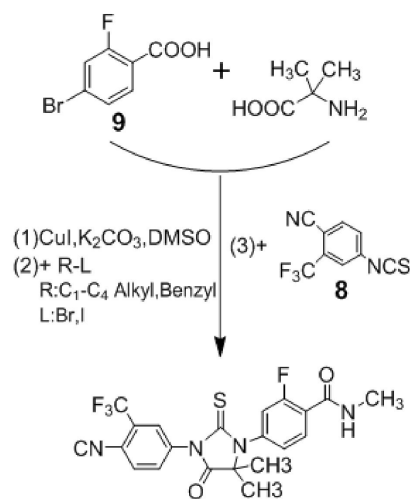


图 5 恩杂鲁胺的合成路线 III

Fig.5 Synthetic scheme III of Enzalutamide

本合成路线采取“一锅法”合成,起始原料成本较高,可自主合成. 优势在于操作简单,省去了中间产物分离的繁琐,工艺周期短,产率比较理想,为工业化批量生产奠定了基础.

## 3 原料药的含量测定方法

高效液相色谱法具有高效分离、高灵敏度和高选择性测定的特点<sup>[29]</sup>,已经越来越广泛地应用到药物的定量分析.

作为美国上市新药,恩杂鲁胺目前处于监测期,尚未录入美国药典(USP)和美国国家处方集(NF). 文献<sup>[30]</sup>建立了一种用高效液相色谱法测定恩杂鲁胺含量的方法.

该方法采用 Shimadzu LC-20AT 型液相色谱仪,色谱柱为 Luma C<sub>18</sub> 色谱柱(5 μm, 4.6×250 mm),甲醇-水(7:3)为流动相,结果检测得样品在 240 nm 波长有最大吸收,保留时间为 6.09 min,按外标法以峰面积计算得样品含量 99.74%. 结果表明本方法分析速度快且专属性强,比较适合恩杂鲁胺的含量测定.

## 4 药物多晶型及其剂型研究

在药学领域,同一种药物,由于结晶条件的不同,可以生成完全不同类型的晶体,这种现象称为药物的多晶型现象或同质异构现象.目前已报道的

恩杂鲁胺的晶型有两种:A2 晶型<sup>[31]</sup>和 B1 晶型<sup>[32]</sup>.不同晶型的药物,其理化性质,如溶解度、熔点、密度、蒸气压、光学和电学性质发生改变,稳定性也出现差异<sup>[33]</sup>.可见,晶型的不同也会对药物的制剂研究产生重大影响.

#### 4.1 药物多晶型

Peddy 等<sup>[31]</sup>报道了恩杂鲁胺 A2 晶型及其制备方法.该专利中有 31 种对恩杂鲁胺粗品结晶,其中以异丙醇结晶为典型示例.将恩杂鲁胺粗品和异丙醇在 26 ℃下开始搅拌加热,至 75 ℃得到澄清透亮溶液,冷却至 5 ℃下搅拌 15 min,之后过滤收集得 A2 型晶体.其 X 射线粉末衍射图谱如图 6 所示.

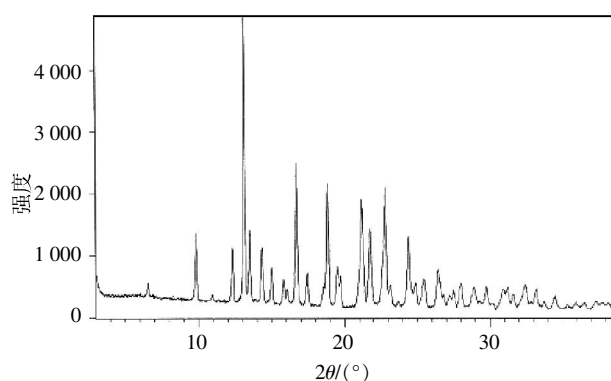


图 6 A2 晶型恩杂鲁胺的 X 射线粉末衍射图<sup>[31]</sup>

Fig.6 A2 type crystal X-ray powder diffraction pattern of Enzalutamide<sup>[31]</sup>

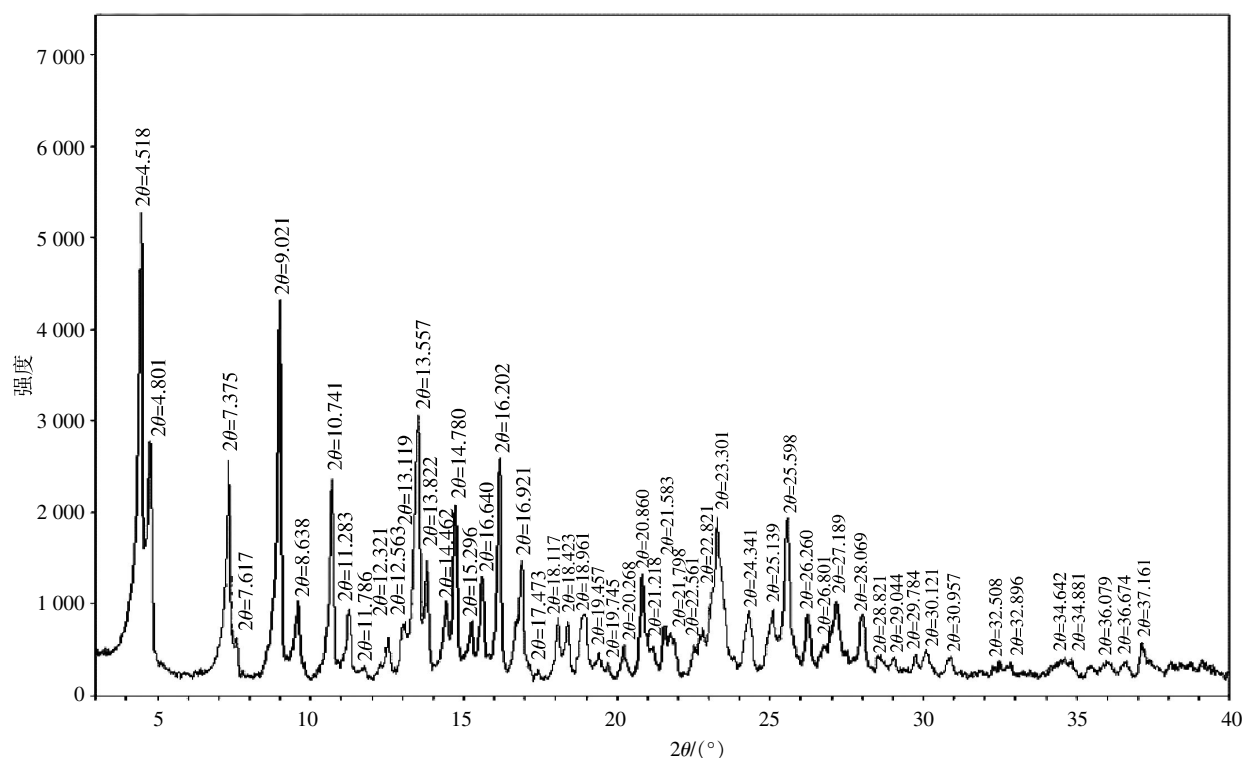


图 7 B1 晶型恩杂鲁胺的 X 射线粉末衍射图<sup>[32]</sup>

Fig.7 B1 type crystal X-ray powder diffraction pattern of Enzalutamide<sup>[32]</sup>

文献<sup>[31]</sup>中通过 PXRD 图谱表征 A2 晶型恩杂鲁胺,从峰形、峰宽、结晶度等方面分析,该晶型性质稳定,适用于恩杂鲁胺剂型处方研究.该晶型已被选为美国上市剂型—Xtandi 软胶囊剂的处方主药,应用于 CRPC 患者的治疗.

杜焕达等<sup>[32]</sup>报道了恩杂鲁胺 B1 晶型及其制备方法.将恩杂鲁胺粗品加入到 DMSO:甲苯=1:2 (质量比)混合溶剂中,加热至 90 ℃溶解至澄清透亮,之后冷却至 50 ℃,用乙酸乙酯稀释,最后用饱和食盐水洗涤,干燥、过滤等后处理得 B1 晶型.其 X 射线粉末衍射图谱如图 7 所示.

该专利<sup>[32]</sup>通过 X 射线粉末衍射和差示扫描量热法(differential scanning calorimetry, DSC)的实验数据证明:B1 晶型恩杂鲁胺性质稳定,适用于恩杂鲁胺药物新制剂的开发.

由此得出,恩杂鲁胺晶型的不同,其表现出来的药品性能特征也会有所差异,新的药物晶型为改善药物的性能提供了可能性.研发人员正在努力寻找和探索恩杂鲁胺的多晶型,以期找出恩杂鲁胺所有的多晶型形式,从而设计出恩杂鲁胺制剂的最佳处方.

#### 4.2 剂型研究

Medivation 公司和 Astellas 公司联合申请了一系列名为“Formulation of Enzalutamide”<sup>[34-38]</sup>的发明

专利,从安全性、有效性、可控性、稳定性等方面对恩杂鲁胺的剂型处方做了深入严谨的研究。

FDA于2012年8月31日批准恩杂鲁胺美国上市,2014年5月,恩杂鲁胺在日本上市。上市商品名:Xtandi Capsules,是以恩杂鲁胺为活性物质、剂量40 mg的软胶囊。

早期的动物研究<sup>[1]</sup>表明,当恩杂鲁胺作为一个溶剂而不是悬浮液或固体制剂时,其生物利用度更大。因此,科研人员将最初研究目标设定为将恩杂鲁胺以液体形式包裹于软质囊材中制成软胶囊。恩杂鲁胺软胶囊剂的处方组成如表1所示:

表1 恩杂鲁胺软胶囊剂处方<sup>[34]</sup>

Table 1 Enzalutamide soft capsule prescription<sup>[34]</sup>

组分	量/(毫克/颗)
A型恩杂鲁胺	40.000
辛酰己酰聚氧甘油酯	904.960
丁基化羟基苯甲醚	0.946
丁基羟基甲苯	0.095
总质量	946.001

其中处方可选用的赋形剂包括:辛酰己酰聚氧甘油酯、纯水、丁基化羟基甲苯(BHT)、丁基化羟基苯甲醚(BHA,抗氧化剂)、明胶(外壳材料)、玉米淀粉衍生的糖醇溶液、甘油(增塑剂)、二氧化钛(颜料和避光剂)、聚醋酸乙烯酯。结果论证活性物质与赋形剂相容性良好。

在恩杂鲁胺软胶囊剂研制成功之后,Douglas等<sup>[38]</sup>研发出了一种包含有恩杂鲁胺固体分散体的片剂剂型。首先,用喷雾干燥器将60%A型恩杂鲁胺制成固体分散体,然后再加入二氧化硅胶体混合均匀,将微晶型纤维素、乳糖一水合物以及交联羧甲基纤维素钠加入掺合均匀并持续研磨,最后加入硬脂酸镁经压片机制成片剂。该片剂处方组成如表2所示。

表2 恩杂鲁胺片剂处方<sup>[38]</sup>

Table 2 Enzalutamide tablets prescription<sup>[38]</sup>

组分	量/(毫克/片)
60%A型恩杂鲁胺	266.7
二氧化硅胶体	2.5
微晶型纤维素	94.8
乳糖一水合物	94.7
交联羧甲基纤维素钠	40.0
硬脂酸镁	1.3
总质量	500.0

该处方中,二氧化硅胶体作为助流剂降低了固体分散体颗粒之间的摩擦力以改善流动性;乳糖一水合物作填充剂,增加药物的重量和体积以利于成型;微晶型纤维素起到黏合剂的作用;硬脂酸镁作润滑剂;交联羧甲基纤维素钠作为崩解剂促使片剂在胃肠液中迅速碎裂成细小颗粒。

实验结果证明:该恩杂鲁胺片剂的生物利用度和稳定性较高。与恩杂鲁胺软胶囊剂组的对照试验<sup>[38]</sup>表明:二者药代动力学参数AUC值(191vs187)十分接近。利用固体分散体技术不仅可明显提高药物的生物利用度,而且可降低毒副作用<sup>[33]</sup>。制成片剂之后,药物的化学稳定性较好且携带、服用方便。

## 5 展 望

根据目前的癌症统计数字,前列腺癌是欧美国家发病率位居首位的男性恶性肿瘤,占有男性恶性肿瘤的29%,其死亡率居第二位,仅次于肺癌。虽然我国的前列腺癌发病率远低于西方国家,但近年来随着人们生活质量的提高及癌症早期筛查的普及,前列腺癌的发病也明显呈现上升趋势。恩杂鲁胺的设计、开发、审批以及上市令人鼓舞<sup>[39]</sup>,给晚期前列腺癌患者带来了福音。希望不久之后,能够建立一套恩杂鲁胺原料药合成、理化检测、结构确证、稳定性实验的完整体系,制定出标准物质的质量标准和技术规范。笔者认为,伴随着制药企业研发热情的持续增长,关于恩杂鲁胺的各项研究也会日趋成熟。

## 致 谢

感谢武汉工程大学研究生处的资助!

## 参考文献:

- [1] TRAN C,OUK S,CLEGG N,et al. Development of a second generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer [J]. Science,2009,324(5928): 787-790.
- [2] 刘子建. 恩杂鲁胺[J]. 中国药物化学杂志,2013,23(1):79. LIU Zi-jian. Enzalutamide[J]. Chinese Journal of Medicinal Chemistry,2013,23(1): 79. (in Chinese)
- [3] CHARLES LS,MICHAEL EJ,CHARLIE DC,et al. Diarylhydantoin Compounds;US,7709517[P].2010-05-04.
- [4] HOWARD L SCHER,KARIM FIZAZI,FRED SAAD,et al. Increased survival with enzalutamide in prostate after chemotherapy[OL]. N Engl Med;2012-8-15.
- [5] 王明超,程跃. 新型去势难治性前列腺癌治疗药物MDV3100研究简介 [J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志,

- 2013,5(6): 373-374.
- WANG Ming-chao, CHENG Yue. The new castration resistant prostate cancer treatment drug mdv3100 research profile[J]. J Contemp Urol Reprod Oncol, 2013, 5(6): 373-374. (in Chinese)
- [6] FOSSA SD, SLEE PH, Brausi M, et al. Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase III study of the European organization for research and treatment of cancer genitourinary group[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(1): 62-71.
- [7] AKAZA H, HINOTSU S, USAMI M, et al. Study group for the combined androgen blockade therapy of prostate cancer combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival[J]. Cancer, 2009; 115(15): 3437-3445.
- [8] CRAWFORD E D, EISENBERGER M A, MCLEOD DG, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma[J]. N Engl J Med, 1989, 321(7): 419-424.
- [9] CHEN CD, WELSBIE DS, TRAN C, et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy[J]. Nat Med, 2004, 10(1): 33-39.
- [10] KOLVENBAG GJ, FURR BJ, BLACKLEDGE GR. Receptor affinity and potency of non-steroidal antiandrogens: translation of preclinical findings into clinical activity [J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 1998(6): 307-314.
- [11] SCHER H I, BEER TM, HIGANO CS, et al; Prostate Cancer Foundation/Department of defense prostate cancer clinical trials consortium antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study[J]. Lancet, 2010, 375(9724): 1437-1446.
- [12] SCHER HI, FIZAZI K, SAAD F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy [J]. N Engl J Med, 2012, 367: 1187-1197.
- [13] MARCIAN E D, DIANE M R, BESS W. Design, Synthesis, and Pharmacological Characterization of 4-[4,4-Dimethyl-3-(4-hydroxybutyl)-5-oxo-2-thioxo-1-imidazolidinyl]-2-iodobenzonitrile as a High-Affinity Nonsteroidal Androgen Receptor Ligand [J]. J Med Chem, 2000, 43(17): 3344-3347.
- [14] SAWYERS C, JUNG M, CHEN C, et al. Diarylhydantoin compounds; WO, 2006124118 [P]. 2006-11-23.
- [15] SAWYERS C, JUNG M, CHEN C, et al. Diarylhydantoin compounds; CN, 200680025545.1 [P]. 2008-7-16.
- [16] JUNG M, YOO D, SAWYERS C, et al. Diarylhydantoin Compounds; EP, 2397469A1 [P]. 2008-10-24.
- [17] JUNG M, YOO D, SAWYERS C, et al. Diarylthiohydantoin compounds; US, 20070254933 [P]. 2007-11-01.
- [18] WONG R, DOLMAN S J. Isothiocyanates from tosyl chloride mediated decomposition of in situ generated dithiocarbamic acid salts [J]. J Org Chem, 2007, 72(10): 3969-3971.
- [19] 徐德锋. 一种 4-氨基-2-氟-N-甲基苯甲酰胺的制备方法; CN, 103304439A [P]. 2013-09-18.
- XU De-feng. A method for Preparing 4-amino-2-fluoro-N-methylbenzamide; CN, 103304439A [P]. 2013-09-18. (in Chinese)
- [20] 杜晓华, 许响生, 傅幼锋, 等. 非硫光气法合成一些难合成的芳基异硫氰酸酯 [J]. 农药, 2004, 43(2): 78-79.
- DU Xiao-hua, XU Xiang-sheng, FU You-feng, et al. Overcoming aromatic isothiocyanate synthesis difficulties with a method avoiding use of thiophosgene [J]. Chinese Journal of Pesticides, 2004, 43(2): 78-79. (in Chinese)
- [21] 宋丽君, 王颀, 李志裕, 等. 雄激素受体拮抗剂 MDV3100 的合成研究 [J]. 精细化工中间体, 2012, 42(1): 34-36.
- SONG Li-jun, WANG Yang, LI Zhi-yu, et al. Synthesis of androgen receptor antagonists MDV3100 [J]. Fine Chemical Intermediates, 2012, 42(1): 34-36. (in Chinese)
- [22] JACOBSEN E J, TENBRINK R E, STELZER L S, et al. High-affinity partial agonist imidazo [1,5-a] quinoxaline amides, carbamates, and ureas at the gamma-aminobutyric acid A/benzodiazepine receptor complex [J]. J Med Chem, 1996, 39(1): 158-175.
- [23] OHCANDA J, STRICKLAND C L, BLASKOVICH M A, et al. Structure based design of imidazole-containing peptidomimetic inhibitors of protein farnesyltransferase [J]. Org Biomol Chem, 2006, 4(3): 482-492.
- [24] MICHEAL E, SAMEDY O, DONGWON Y, 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.
- [25] YOSHINO H, SATO H, TACHIBANA K, et al. Structure-activity relationships of bioisosteric replacement of the carboxylic acid in novel androgen receptor pure antagonists [J]. Bio Org Med Chem, 2010, 18(9): 3159-3168.
- [26] 汤普森 A, 兰伯森 C, 格林菲尔德 S, 等. 合成二芳基乙内酰硫脲和二芳基乙内酰脲化合物的方法; CN, 103108549 [P]. 2013-05-15.
- THOMPSON A, LAMBERSON C, GREENFIELD S, et al. Processes for the synthesis of diarylthiohydantoin

- and diarylhydantoin compounds; CN,103108549[P]. 2013-05-15. (in Chinese)
- [27] 张霁,聂飏,张英俊. 有机合成在创新药物研发中的应用与进展[J]. 有机化学,2015,35,337-361.
- ZHANG Ji,NIE Biao,ZHANG Ying-jun. Application and progress of organic synthesis in the discovery of innovative drugs [J]. Chinese Journal of Organic Chemistry,2015,35,337-361. (in Chinese)
- [28] 阮诗文,严海艳,夏洪飞,等. 一种“一锅法”合成恩杂鲁胺的方法: CN104016924[P].2014-09-03.
- RUAN Shi-wen,YAN Hai-yan,XIA Hong-fei,et al. A method of one-pot synthesis of Enzalutamide; CN104016924[P]. 2014-09-03. (in Chinese)
- [29] 杭太俊,于治国,范国荣,等. 药物分析[M]. 北京: 人民卫生出版社,2011.
- HANG Tai-jun,YU Zhi-guo,FAN Guo-rong,et al. Pharmaceutical analysis[M]. Beijing: People's Medical Publishing House,2011. (in Chinese)
- [30] 谢文成. 雄激素受体拮抗剂 MDV3100 的合成研究[D]. 济南: 山东大学药学院,2014.
- XIE Weng-cheng. Synthesis study of MDV3100 as androgen receptor antagonists [D]. Jinan: School of Pharmaceutical Science,Shandong University,2014. (in Chinese)
- [31] PEDDY V,BOGE R,MADIVADA L R. Enzalutamide polymorphic forms and its preparation; WO,2014041487A2 [P]. 2014-03-20.
- [32] 杜焕达,罗瑾,叶鑫杰,等. 恩杂鲁胺新晶型及其制备方法; CN,104356068A[P].2015-02-18
- DU Huan-da,LUO Jin,YE Xin-jie,et al. Enzalutamide new crystal form and preparation method thereof; CN,104356068A[P].2015-02-18. (in Chinese)
- [33] 崔福德,吕万良,陆彬,等. 药剂学[M]. 北京: 人民卫生出版社,2008.
- CUI FU-de,LYU WAN-liang,LU Bin,et al. Pharmaceutics [M]. Beijing: People's Medical Publishing House,2008. (in Chinese)
- [34] LORENZ DA,KONAGURTHU S,WALD R J,et al. Formulation of enzalutamide; WO,2014043208A1 [P]. 2014-03-20.
- [35] DOUGLAS A L,SANJAY K,RANDY JW,et al. Formulations of Enzalutamide; US,20140100256 [P]. 2014-04-10.
- [36] DOUGLAS A L,SANJAY K,RANDY JW,et al. Formulations of enzalutamide; US,2014179749 [P].2014-07-26.
- [37] DOUGLAS A L,SANJAY K,RANDY JW,et al. Formulations of enzalutamide; US,2014378517 [P].2014-12-25.
- [38] DOUGLAS A L,SANJAY K,RANDY JW,et al. Formulations of enzalutamide; CA,2884795 [P].2014-03-20.
- [39] JOELLE EA,NIHAR P,ASHLEY F,et al. Metastatic castration-resistant prostate cancer: critical review of enzalutamide[J]. Clinical Medicine Insights:Oncology, 2013(7):235-245.

## Research progress of anti-prostate cancer drug enzalutamide

ZENG Ling-kang<sup>1,2</sup>, FENG Ju-hong<sup>1,2</sup>, GE Yan-li<sup>1,2</sup>, HU Xue-lei<sup>1,2</sup>

1. School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China;

2. Key Laboratory of Green Chemical Process(Wuhan Institute of Technology), Ministry of Education, Wuhan 430074, China

**Abstract:** Prostate cancer is one of common cancers to the middle-aged and old male. The anti-prostate cancer drugs become the new hot spot for drug development in recent years. Enzalutamide is a kind of androgen receptor inhibitor in the use of treatment of patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC), and it has gradually become a new treatment for patients with CRPC because of its good effect. It can prevent the combination of dihydrotestosterone and androgen receptor, and inhibit the binding of prostate cancer cell nucleus and DNA. Compared with the first generation of anti-prostate cancer drugs, enzalutamide has many advantages such as better curative effect, higher safety and fewer side effect, etc. So it is essential to do some pharmaceutical research on enzalutamide. Using androgen receptor inhibitor, enzalutamide, MDV310 as keywords, we studied the relevant research literature of enzalutamide in databases of China National Knowledge Infrastructure, VIP, PubMed, SciFinder Scholar, and reviewed its researching status from clinical research, synthesis research, method for determination of APIs, drugs and dosage form polymorph research. Research prospects in this field were discussed.

**Keywords:** anti-prostate cancer; enzalutamide; AR antagonist; review

本文编辑:张 瑞