

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0090696 (43) 공개일자 2014년07월17일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07J 63/00 (2006.01)		(71) 출원인 스테릭스 리미티드 영국 벌크쉬어 에스엘1 3엑스이 슬로우 190 배쓰 로드
(21) 출원번호 10-2014-7017580(분할)		(72) 발명자 포터 배리 빅터 로이드 영국 버크셔 에스엘1 3엑스이 슬로우 배쓰 로드 190 스테릭스 리미티드
(22) 출원일자(국제) 2007년02월28일 심사청구일자 없음		리드 마이클 존 영국 버크셔 에스엘1 3엑스이 슬로우 배쓰 로드 190 스테릭스 리미티드 (뒷면에 계속)
(62) 원출원 특허 10-2008-7024037 원출원일자(국제) 2007년02월28일 심사청구일자 2012년02월17일		(74) 대리인 장훈
(85) 번역문제출일자 2014년06월25일		
(86) 국제출원번호 PCT/GB2007/000686		
(87) 국제공개번호 WO 2007/099304 국제공개일자 2007년09월07일		
(30) 우선권주장 0604142.0 2006년03월01일 영국(GB)		

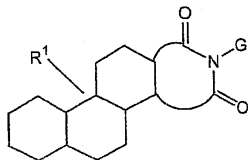
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **스테로이드 설파타제 억제제로서의 스테로이드 화합물**

(57) 요약

본 발명에는 스테로이드 설파타제를 억제할 수 있는 화학식 I의 화합물이 제공된다.

화학식 I

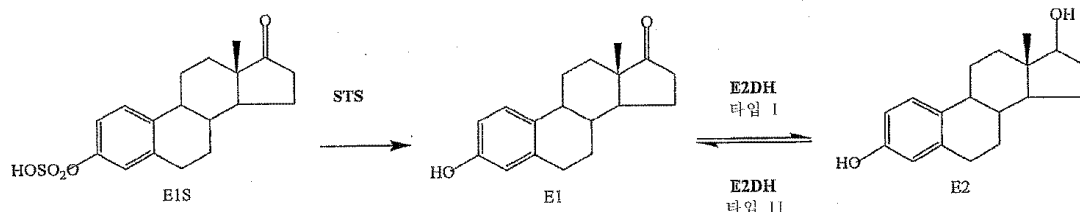


상기 화학식 I에서,

G는 플루오로카빌 그룹이고,

R¹은 -OH, 설파메이트 그룹, 포스포네이트 그룹, 티오포스포네이트 그룹, 설포네이트 그룹 또는 설포아미드 그룹 중의 임의의 하나이다.

대표도



(72) 발명자

우 록 웨이 로렌스

영국 버크셔 에스엘1 3엑스이 슬라우 베쓰 로드
190 스테릭스 리미티드

푸로히트 아틀

영국 버크셔 에스엘1 3엑스이 슬라우 베쓰 로드
190 스테릭스 리미티드

포스터 폴

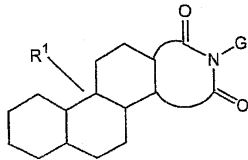
영국 버크셔 에스엘1 3엑스이 슬라우 베쓰 로드
190 스테릭스 리미티드

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 착물.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

G는 플루오로카빌 그룹이고,

R¹은 -OH, 설페이트 그룹, 포스포네이트 그룹, 티오포스포네이트 그룹, 설포네이트 그룹 또는 설포아미드 그룹 중의 임의의 하나이다.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 스테로이드 설파타제를 억제할 수 있는 화합물을 제공한다.

배경기술

[0002] 유방암은 대부분의 서방 국가 여성의 주요 사망 원인인 파괴적인 질환이다. 지구 전체에 매년 대략 100만명의 여성이 걸리는 것으로 추정된다.¹

[0003] 매년 유방암 진단을 받는 여성이 35,000명으로 이는 모든 암의 경우의 5명 중 거의 1명이 차지하는 것으로, 영국은 유방암 사망률이 세계에서 가장 높은 나라 중의 하나이다. 영국에서 85세까지 사는 10명의 여성 중의 1명은 사는 동안 유방암이 발생할 것으로 추정된다. 현대적 치료방법 뿐만 아니라 질환의 초기 발견이 생존률을 크게 개선시켰으나, 유방암은 35 내지 54세 여성의 사망 원인으로 손꼽힌다.²

[0004] 다수의 위험 인자의 대부분이 여성 호르몬과 출산력 뿐만 아니라 이들 질환의 가족 배경이 관련된 것으로 확인되었지만, 모든 여성은 유방암 위험에 처해있다. 높은 위험에 처해있는 여성은 일반적으로 당해 질환에 대한 강한 가족력이 있고 초경 시작이 빠르고 폐경기 시작이 느리거나 첫 출산이 30세 이후인 여성이다.²

[0005] 유방암 초기 단계에서, 수술 치료를 선택할 것으로 여겨진다. 대부분의 경우, 가슴(들)의 종괴(들)의 국부 절개와 같은 유방 보존 외과 수술은 유방 절제술보다 덜 복잡하다. 당해 질환의 어떠한 재발도 예방하기 위해, 특히 유방 보존 기술이 복잡했다면 방사선치료가 종종 지시되기도 한다.³ 보존 수술이 수행될 수 있도록 대형 종양을 수술가능한 크기로 감소시키기 위해 사용되기도 한다.⁴

[0006] 진행성 유방암의 경우, 종양이 퍼져있거나 재발했을 때, 치료 목적은 더 이상 치료가 아니라 완화적 조절이다. 이는, 종양의 전이가 골, 피부, 임파액, 결절 또는 뇌와 같은 위치에 퍼져있을 경우이다. 환자의 호르몬 상태(치료될 여성이 폐경전 또는 폐경후인지) 및 종양의 타입에 따라 치료는 달라진다. 특정 종양은 실제로 이들의 성장과 발달이 에스트로겐에 의존하는 것으로 입증되었으며 소위 호르몬 의존성 유방암(HDBC, 참조 I-1)이라 불린다. 세포독성제⁵의 배합물을 사용하여 종양 세포를 상이하게 죽이는 것이 목적인 비-HDBC는 화학요법으로 치료하지만, HDBC는 내분비 치료에 반응할 것으로 예상된다.

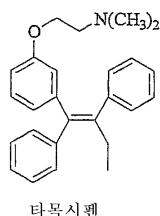
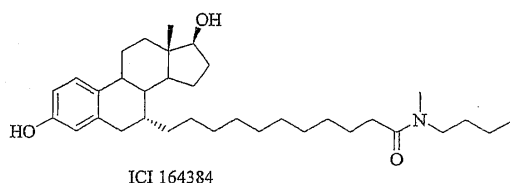
[0007] 호르몬 의존성 종양의 개념은 에스트로겐 작용 모델이 처음 도입된 1960년대 초기에 생겨났다.⁶ 에스트로겐이 사람의 세포 성장과 기능을 조절하기 위해, 사람 에스트로겐 수용체(hER)라 불리는 특이 단백질이 존재해야 한다.⁷ 핵에 위치하는 이러한 단백질은 에스트로겐과 상호작용하여 결합 착물이 형성된다. 이는, 하나 이상이 아마도 효율적인 종양 세포 성장에 필수적인 특이 유전자로부터 m-RNA의 생성을 활성화시킴으로써 전사 인자로서 작용한다.

[0008] 측정가능한 수준의 수용체 단백질을 갖는 환자는 에스트로겐-수용체-네가티브(ER-)에 반대되는 에스트로겐-수용체-포지티브(ER+)로 분류된다. 폐경기 전 여성의 약 50%와 폐경기 후 여성의 75%가 ER+ 그룹으로 분류되는데,⁸ 이때 유방암의 진행은 에스트로겐의 존재와 직접 관련될 수 있다. 약물을 사용하여 세포에 대한 에스트로겐 자극이 손실되는 내분비 치료가 HDBC를 치료하기 위한 효율적인 접근이라고 입증되었다. 초기에, 상이한 치료법에 반응하는 두 부류의 약물이 개발되었다: 항-에스트로겐 억제제 및 아로마타제 억제제.

[0009] 에스트로겐 수용체의 길항제로서 항-에스트로겐은 HDBC에 고려되는 첫 번째 치료 중의 하나이다. 이의 작용은 특이 수용체 단백질 hER에 경쟁적으로 결합하는 이들의 능력에 좌우되어, 이들의 특이 결합 부위로 내인성 에스트로겐의 접근을 방지한다. 그 결과, 천연 호르몬은 종양 성장을 유지할 수 없다.

[0010] 유방암 치료에 통상적으로 사용되는 항-에스트로겐 중에서, 분자의 매우 낮은 독성 프로파일 때문에 타목시펜(이하)이 가장 널리 사용된다. 이의 비-스테로이드성 골격에도 불구하고, 타목시펜은 이의 치료 가능성을 제한하는 혼합 효능제-길항제 활성을 갖는다.⁹ 또한, 일부 형태의 약물 내성이 장기간 타목시펜 치료 후 환자에서 보고되었다.¹⁰

[0011] 신규한 순수한 항-에스트로겐 약물, 예를 들면, ICI 164384(이하)가 밝혀졌으나, 타목시펜에 비해 잠재력이 손실되어 보다 강력한 목적물을 구상할 필요성이 제안되었다.¹¹

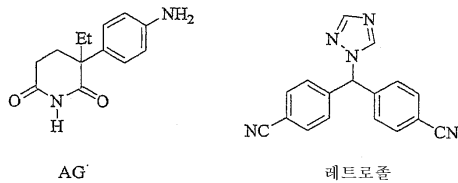


[0012]

[0013] 최근 수년 동안, 표적 조직(예: 골 또는 간)에서 에스트로겐 효능작용과 생식 조직(예: 유방 또는 자궁)에서의 길항작용 및/또는 최소 효능작용을 결합시키는 새로운 타입의 항-에스트로겐이 등장하였다.¹² 선택적 에스트로겐 수용체 변형체(SERM)로서 고안된 이들 화합물은 환자의 유방암 위험을 감소시키는데 잠재적으로 유효할 뿐만 아니라, 폐경기 후 여성의 골 미네랄 밀도를 증가시키고 골다공증을 예방하는 것으로 밝혀졌다. 타목시펜은 이러한 부류의 화합물 중 임상학적으로 처음 사용되었다.¹³ 현재는 SERM가 임상 시험에 널리 사용되며, 이들 분자는 언젠가는 HDBC를 앓는 여성의 1차 치료로서 타목시펜을 대체할 것이다.

[0014] 스테로이드 생합성 경로 중의 하나 또는 수개의 효소를 억제하는 치료제의 사용은 에스트로겐-의존성 종양의 진행을 조절하기 위한 또 다른 중요한 치료법이다.¹⁴ 안드로겐성 C19 스테로이드를 에스트로겐성 C18 스테로이드로 전환시키는 효소인 아로마타제는 에스트로겐 수준을 감소시키는 것이 주요 목적이었다. 시토크롬 P450 헤모단백질을 함유하는 이러한 효소 착물은, 안드로겐 A-환의 방향족화를 촉진시킨 다음, 후속적으로 C19 메틸 그룹을 손실하여 에스트로겐을 수득한다.

[0015] 아미노글루테티미드(이하)는 유방암을 치료하는데 사용되는 제1 아로마타제 억제제이다. 그러나, 이는 기타 P450-의존성 효소에 이의 광범위한 억제 효과를 제공하는 다수의 바람직하지 않은 부작용을 나타내고, 원래 구조를 개선시키기 위해 시도하여, 임상 시험에 참여하는 다수의 비-스테로이드 화합물을 수득하였다.¹⁵ 마지막 세대로 레트로졸과 같은 화합물이 개발되었고 이는 효소에 대해 높은 잠재력과 선택성을 겸비하고 있으며 내성이 더 우수하다.



[0016]

[0017]

[0018]

[0019]

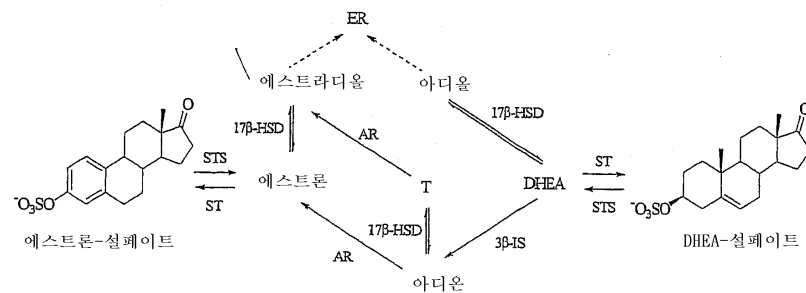
[0020]

상이한 타입의 아로마타제 억제제의 구조. I세대: 아미노글루테티미드, AG; III세대, 레트로졸.

통상적으로, 아로마타제 억제제는 질환이 타목시펜에 의해 더 이상 조절되지 않는 진행성 HDBC 환자의 2차 치료 방법으로 남겨둔다. 그러나, 최신 아로마타제 억제제의 일부가 매우 우수한 독성 프로파일을 갖기 때문에, 최근 임상 시험을 수행하여 HDBC의 1차 치료로서 이들의 적합성을 평가하였다.

에스트로겐 생합성에 다른 경로가 관련되기 때문에 효소 아로마타제만을 억제하여 HDBC에 대한 에스트로겐성 자극을 효과적으로 감소시킬 수 없다는 생화학적으로 그리고 임상적으로 강력한 증거가 과거 10년에 걸쳐 알려졌다. 현재 설파타제 경로가 유방 종양 에스트로겐 합성의 주요 경로로 간주되고 있는데, 이는 설파타제 활성이 아로마타제 활성보다 10배 많은 에스트론을 제공하기 때문으로 밝혀졌기 때문이다.¹⁶

설파타제 경로에서, 에스트로겐은 두 개의 효소(이하 반응식)를 통해 매우 유용한 전구체 에스트론-설페이트로부터 합성된다: 에스트론-설페이트를 에스트론으로 가수분해시키는 에스트론 설파타제(STS)와 에스트론을 에스트라디올로 환원시키는 17β -하이드록시스테로이드 데하이드로게나제(17β -HSD). 이들 두 가지의 효소는 에스트로겐 회피 치료법에 대한 가장 최근의 목적이다.



[0021]

[0022]

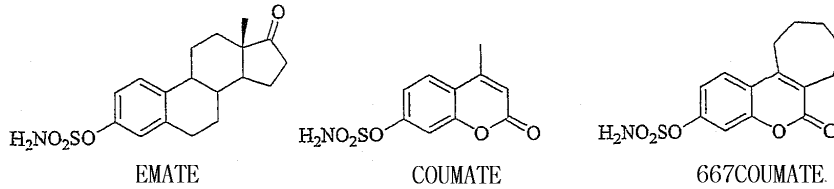
정상 유방 세포와 종양 유방 세포에서 에스트로겐의 발생. AR, 아로마타제; ST: 스테로이드 설포트랜스퍼라제; STS, 스테로이드 설파타제; 17β -HSD, 17β -하이드록시스테로이드 데하이드로게나제; 3β -IS, 3β -하이드록시스테로이드 데하이드로게나제 Δ^5 , Δ^4 -아이소머라제; ER, 에스트로겐 수용체.

[0023]

에스트론 설파타제에 대한 수개의 잠재적인 억제제가 확인되었다. 이들 모두는 효소 기질, 에스트론-설페이트의 페놀성 A-환을 모방한 치환체를 갖는 방향족 환의 구조적 특성을 공유한다. 스테로이드성 억제제의 개발시, 다양한 화학 그룹이, 3-O-설페이트가 에스트론 분자에 가장 강력한 것으로 밝혀진 C3에 도입되었다. 생성된 화합물, 에스트론-3-O-설페이트(이하)로 STS를 강력히 억제하는데 필요한 활성 약리작용단으로서 아릴-O-설페이트 구조를 확인하였다. EMATE는 시간-의존성 및 농도-의존성 방식¹⁷으로 스테로이드 설파타제 활성을 억제하는 것으로 나타났으며, 경구 투여시 생체내에서 활성이었다.¹⁸ 그러나, EMATE는 매우 에스트로겐성인 것으로 밝혀져, hER에 효능제 활성이 없는 STS 억제제를 고안할 필요성이 야기되었다.

[0024]

활성 스테로이드 핵과 관련된 문제를 피하기 위해, 비스테로이드계 억제제가 합성되었다. 활성 약리작용단을 유지하고 있는 쿠마린 설파메이트, 예를 들면, 4-메틸쿠마린-7-O-설페이트(COUMATE, 이하)는 확인된 타입의 제1 억제제 중의 하나였다.¹⁹ COUMATE가 EMATE보다 덜 강력하지만, 비-에스트로겐성이 유리하다.²⁰ 몇몇 트리사이클릭 쿠마린계 설파메이트가 개발되었고, 이의 비-에스트로겐성을 유지하면서 COUMATE보다 훨씬 더 강력한 것으로 밝혀졌다.²¹ 시험관 내에서 EMATE보다 약 3배 더 강력한 667COUMATE는 현재 임상 시험을 위해 임상전 개발되었다.²²



[0025]

[0026] 스테로이드 설파타제 억제제 EMATE, COUMATE 및 667COUMATE의 구조.

[0027]

제PCT/GB92/01587호에는 신규한 스테로이드 설파타제 억제제 및 에스트론 의존성 종양, 특히 유방암 치료에 사용하기 위해 이들을 함유하는 약제학적 조성물이 교시되어 있다. 이들 스테로이드 설파타제 억제제는 설파메이트 에스테르, 예를 들면, N,N-디메틸 에스트론-3-설파메이트, 바람직하게는 에스트론-3-설파메이트(EMATE)이다. 0.1 mM에서 손상되지 않은 MCF-7 세포에서 E1-STs 활성의 99% 이상이 억제되기 때문에, EMATE가 강력한 E1-STs 억제제라고 공지되어 있다. EMATE가 또한 활성 부위-지시된 불활성화제로서 작용함을 나타내는 시간-의존성 및 농도-의존성 방식으로 E1-STs 효소를 억제한다. EMATE가 원래 E1-STs를 억제하기 위해 고안되었으나, 에스트로겐성 스테로이드 안드로스텐디올의 생합성을 조절할 때 중추 역할을 하는 효소인 테하이드로에피안드로스테론 설파타제(DHA-STs)도 억제한다. 또한, 안드로스텐디올이 유방 종양 성장 촉진물로서 더 중요할 수 있다는 새로운 증거가 제안되었다. EMATE는 또한 경구 투여 또는 피하 투여될 때 래트 간 E1-STs(99%) 및 DHA-STs(99%) 활성을 거의 완전히 억제시키기 때문에, 생체내에서 활성이다. 또한, EMATE는 래트의 기억 개선 효과가 있음을 나타내었다. 마우스에서의 연구는 DHA-STs 활성과 면역 반응의 일부의 조절 간의 관련성을 암시하고 있다. 이것이 사람에게도 발생할 수 있다고 생각된다. EMATE에서 설파메이트 잔기의 O-원자 브릿징은 활성 억제에 중요하다. 따라서, 에스트론-3-N-설파메이트와 에스트론-3-S-설파메이트에서와 같이 3-O-원자가 기타 헤테로원자로 대체될 경우, 이들 동족체는 더 약한 비-시간-의존성 비활성화제이다.

[0028]

E1-STs를 억제하기 위한 최적 유효성이 EMATE에서 획득될 수 있지만, 에스트론은 설파타제 억제 동안 방출될 수 있고 EMATE와 이의 에스트라디올 동족체가 에스트로겐성 활성을 가질 수 있다.

[0029]

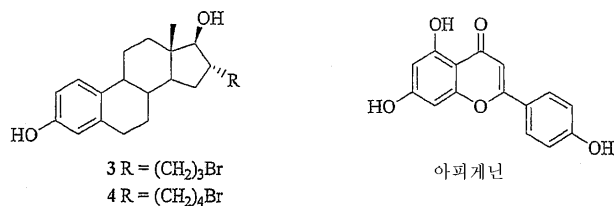
에스트로겐 및 안드로겐 생합성에서 최종 단계를 촉진시키는 17β -HSD는 또한 에스트로겐 회피 치료법의 목적으로 제시되었다. 상기 효소는 스테로이드의 산화 형태(덜 활성)와 환원된 형태(보다 활성)의 상호전환을 초래한다. 바람직하게는 상기 효소는 에스트론을 에스트라디올²⁵로 환원시키고 작은 정도로 안드로겐 DHEA의 전환을 통해 안드로스텐디올(Adiol)로 환원시키기 때문에, 이의 활성은 에스트로겐 의존성 종양의 성장과 진행을 직접적으로 지지하며, 최근에 에스트로겐성을 가지며 에스트로겐 수용체에 결합될 수 있음이 입증되었다²⁶.

[0030]

17β -HSD는 아이소엔자임(isoenzymes) 계열에 속하며, 지금까지 확인되고 복제된 것은 11개이다.²⁷ 각 타입은 선택적 기질 치환도 및 방향성(directional) 활성을 갖는데, 이는 약물 작용의 선택도가 성취되어야 함을 의미한다. 17β -HSD 타입 1은 에스트론과 에스트라디올의 상호전환을 촉진시키는 아이소타입이다.

[0031]

STS 억제제와 달리, 단지 몇몇 17β -HSD 억제제가 보고되었다. 17β -HSD 타입 1에 대한 스테로이드성 억제제의 대부분은 일반적으로 D-환 개질된 구조를 갖는다. 16 α -위치에서 우수한 이탈 그룹을 갖는 측쇄를 함유하는 에스트라디올 유도체는 강력한 부류의 억제제임을 나타내었다. 특히, 측쇄가 효소의 활성 자리에서 친핵성 아미노산 잔기에 대해 높은 반응성을 나타내는 16 α -(브로모알킬)-에스트라디올²⁸은 강력한 비가역성 억제제인 것으로 밝혀졌다. 16위치에서 짧은 브로모알킬 잔기를 함유하는 동족체는 가장 강력한 시리즈(3 및 4)인 16 α -(브로모프로필)-에스트라디올에 이어, 16 α -(브로모부틸)-에스트라디올로 최고 활성을 나타내었다. 그러나, 이들은 에스트로겐 수용체의 순수한 효능제로 밝혀졌다.



[0032]

[0033] 17β -HSD 타입 1 억제제: 16 α -(브로모프로필)-에스트라디올, 3;

- [0034] 16 α -(브로모프로필)-에스트라디올, 4 및 플라본 유도체, 아피제닌.
- [0035] 강력한 억제제의 고유의 에스트로겐성을 제거하고 가능한 동시에 항-에스트로겐성을 분자로 처리하기 위한 시도에서, 공지된 항-에스트로겐 ICI 164384의 C7 α -알킬아미드 측쇄를 함유하는 몇몇 16 α -(광범위하게)-에스트라디올 유도체가 합성되었다.²⁹ 그러나, 완전히 파괴되거나 도입되지 않은 에스트로겐성과 항-에스트로겐성을 각각 갖는, 다수 불량한 억제물의 17 β -HSD 타입 1을 수득하였다.
- [0036] 동시에, 17 β -HSD 타입 1의 비-스테로이드성 억제제가 명시되었다. 에스트로겐과 구조적으로 유사한 플라보노이드를 에스트로겐성 또는 항-에스트로겐성 활성을 갖는 에스트로겐 수용체에 결합시킬 수 있다.³⁰ 아로마타제 활성에 대한 이들의 작용은 문서에 잘 기록되어 있으며, 최근 연구에서 17 β -HSD 타입 1에 의해 촉매화되어 에스트론의 에스트라디올로의 전환이 감소되는 것으로 밝혀졌다.³¹ 플라본 유도체, 예를 들면, 아피제닌(도 6)은 억제 농도에서 에스트로겐성 없이 17 β -HSD 타입 1에서 일부 억제 활성을 갖는 유망 화합물로서 SAR 연구로부터 알려졌다.³²
- [0037] 문헌[참조: Ahmed et al, Biochem Biophys Res Commun 1999 Jan 27;254(3):811-5]에는 STS의 스테로이드성 또는 비스테로이드성 억제제의 구조-활성 관계 연구가 보고되어 있다.
- [0038] 스테로이드 데하이드로게나제(DH), 예를 들면, 에스트라디올 17 β -하이드록시스테로이드 데하이드로게나제(E2HSD)는 에스트로겐 수용체와 상호작용하는 리간드의 유용성을 조절할 때 중추 역할을 한다. E2HSD 타입 I은 에스트론(E1)을 생물학적으로 활성인 에스트로겐인 에스트라디올(E2)로 환원시키는 한편, E2HSD 타입 II는 이의 산화를 촉진시킴으로써 E2를 E1로 불활성화시킨다. 따라서, DH 억제 활성을 갖는 화합물, 특히 E2HSD 타입 I의 억제제의 확인은 E2의 형성을 억제할 때 치료학적 가치가 있다.
-
- [0039] 국제 공개공보 제WO 03/033518호에는 화학식 의 화합물(여기서, G는 H 또는 치환체이다)이 기재되어 있다. 상기 화합물은 특히 스테로이드 설파타제 억제제로서 활성을 갖는다.

발명의 내용

해결하려는 과제

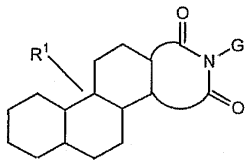
- [0040] 본 발명의 개략적인 측면
- [0041] 본 발명은 유효한 스테로이드 설파타제 억제제로서 작용할 수 있는 신규한 화합물을 제공한다. 본 발명의 화합물이 유효한 스테로이드 설파타제 억제제임을 본 발명으로 확인하였다.
- [0042] 도 1은 에스트론 설페이트 및 에스트라디올로부터 에스트론의 동일반응계내에서의 합성에 관련된 일부 효소를 나타낸다. "STS"는 에스트론 설파타제를 나타내고, "E2DH 타입 I"은 에스트라디올 17 β -하이드록시스테로이드 데하이드로게나제 타입 I 또는 에스트라디올 17 β -하이드록시스테로이드 데하이드로게나제 타입 1, 3, 5 및/또는 7을 나타내며, "E2DH 타입 II"는 에스트라디올 17 β -하이드록시스테로이드 데하이드로게나제 타입 II 또는 에스트라디올 17 β -하이드록시스테로이드 데하이드로게나제 타입 2 및/또는 8을 나타낸다.
- [0043] 알 수 있는 바와 같이, 에스트로겐의 말초 합성에 관련된 두 가지 효소는 효소 에스트라디올 17 β -하이드록시스테로이드 데하이드로게나제와 효소 에스트론 설파타제이다.
- [0044] 에스트로겐의 동일반응계에서의 합성은 중앙에서 에스트로겐의 높은 수준에 중요한 기여를 하여, 에스트로겐 생합성의 특정 억제제가 내분비-의존성 종양을 치료하는데 강력한 가치가 있다고 생각된다.
- [0045] 또한, 에스트로겐 제형이 설파타제 경로를 통해 악성 유방 및 자궁내막 조직에서 고농도의 에스트로겐에 큰 기여를 할지라도, 에스트로겐의 생체내 합성에 기여하는 여전히 다른 효소 경로가 있다.

- [0046] 따라서, 이들 암을 치료하기 위한 새로운 치료법 개발이 긴급히 요구되고 있다.
- [0047] 따라서, 본 발명은 유방암과 자궁내막암을 치료하는 종래의 방법과 관련된 하나 이상의 문제를 극복하려고 시도하고 있다.
- [0048] 따라서, 한 측면에서, 본 발명은, 에스트론 설페타제 경로 -에스트론을 에스트라디올로 그리고 에스트라디올로부터 전환시키는 경로 -를 수행, 예를 들면, 실질적으로 억제할 수 있고/있거나, 스테로이드 데하이드로게나제 경로 -에스트론을 에스트라디올로 그리고 에스트라디올로부터 전환시키는 경우- 를 수행, 예를 들면, 실질적으로 억제할 수 있는 약제를 제조하기 위한 화합물의 용도를 제공한다.
- [0049] 본 발명의 측면은, 한가지 타입의 화합물의 투여로 인해, 에스트론 또는 E1S로부터 에스트라디올의 합성을 차단할 수 있기 때문에 유리하다. 따라서, 본 발명은 특히 유방암과 자궁내막암을 치료하는데 상당한 치료상 이점을 갖는 화합물을 제공한다.
- [0050] 본 발명의 화합물은 다른 치환체를 포함할 수 있다. 이들 다른 치환체는, 예를 들면, 본 발명의 화합물의 활성 및/또는 안정성(생체외 및/또는 생체내)을 추가로 증가시킬 수 있다.

과제의 해결 수단

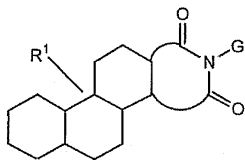
- [0051] 본 발명의 한 측면에 따르면, 화학식 I의 화합물이 제공된다.

[화학식 I]



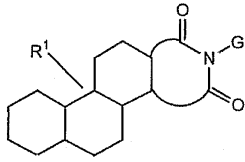
- [0053]
- [0054] 상기 화학식 I에서,
- [0055] G는 플루오로카빌 그룹이고,
- [0056] R¹은 -OH, 설페메이트 그룹, 포스포네이트 그룹, 티오포스포네이트 그룹, 설포네이트 그룹 또는 설포아미드 그룹 중의 임의의 하나이다.
- [0057] 본 발명의 한 측면에 따르면, 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 부형제 또는 보조제와 혼합되어 있는, 화학식 I의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[화학식 I]



- [0059]
- [0060] 상기 화학식 I에서,
- [0061] G는 플루오로카빌 그룹이고,
- [0062] R¹은 -OH, 설페메이트 그룹, 포스포네이트 그룹, 티오포스포네이트 그룹, 설포네이트 그룹 또는 설포아미드 그룹 중의 임의의 하나이다.
- [0063] 본 발명의 한 측면에 따르면, 약제로 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물이 제공된다.

[0064] 화학식 I



[0065]

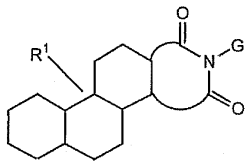
[0066] 상기 화학식 I에서,

[0067] G는 플루오로카빌 그룹이고,

[0068] R¹은 -OH, 설파메이트 그룹, 포스포네이트 그룹, 티오포스포네이트 그룹, 설포네이트 그룹 또는 설포아미드 그룹 중의 임의의 하나이다.

[0069] 본 발명의 한 측면에 따르면, 스테로이드 설파타제(STS)와 관련된 상태 또는 질환의 치료에 사용하기 위한 약제 제조시 화학식 I의 화합물의 용도가 제공된다.

[0070] 화학식 I



[0071]

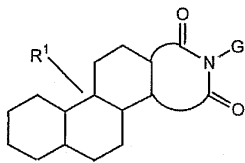
[0072] 상기 화학식 I에서,

[0073] G는 플루오로카빌 그룹이고,

[0074] R¹은 -OH, 설파메이트 그룹, 포스포네이트 그룹, 티오포스포네이트 그룹, 설포네이트 그룹 또는 설포아미드 그룹 중의 임의의 하나이다.

[0075] 본 발명의 한 측면에 따르면, 유해한 STS 수준과 관련된 상태 또는 질환의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조시 화학식 I의 화합물의 용도가 제공된다.

[0076] 화학식 I



[0077]

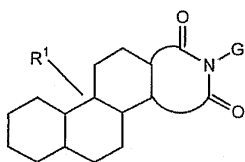
[0078] 상기 화학식 I에서,

[0079] G는 플루오로카빌 그룹이고,

[0080] R¹은 -OH, 설파메이트 그룹, 포스포네이트 그룹, 티오포스포네이트 그룹, 설포네이트 그룹 또는 설포아미드 그룹 중의 임의의 하나이다.

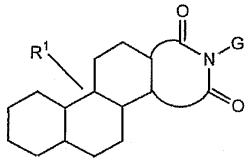
[0081] 본 발명의 한 측면에 따르면, 스테로이드 설파타제(STS) 활성을 억제하기 위한 약제의 제조시 화학식 I의 화합물의 용도가 제공된다.

[0082] 화학식 I

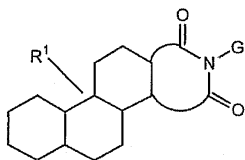


[0083]

- [0084] 상기 화학식 I에서,
- [0085] G는 플루오로카빌 그룹이고,
- [0086] R¹은 -OH, 설페이트 그룹, 포스포네이트 그룹, 티오포스포네이트 그룹, 설포네이트 그룹 또는 설포아미드 그룹 중의 임의의 하나이다.
- [0087] 본 발명의 한 측면에 따르면, 화학식 I의 화합물의 투여를 포함하여, 스테로이드 설페타제(STS) 활성을 억제할 필요가 있는 대상에서 스테로이드 설페타제(STS) 활성을 억제하는 방법이 제공된다.
- [0088] 화학식 I



- [0089]
- [0090] 상기 화학식 I에서,
- [0091] G는 플루오로카빌 그룹이고,
- [0092] R¹은 -OH, 설페이트 그룹, 포스포네이트 그룹, 티오포스포네이트 그룹, 설포네이트 그룹 또는 설포아미드 그룹 중의 임의의 하나이다.
- [0093] 본 발명의 한 측면에 따르면, 세포 순환을 조절 및/또는 정지 및/또는 억제하고/하거나 세포사를 조절 및/또는 유발하기 위한 약제의 제조시 화학식 I의 화합물의 용도가 제공된다.
- [0094] 화학식 I



- [0095]
- [0096] 상기 화학식 I에서,
- [0097] G는 플루오로카빌 그룹이고,
- [0098] R¹은 -OH, 설페이트 그룹, 포스포네이트 그룹, 티오포스포네이트 그룹, 설포네이트 그룹 또는 설포아미드 그룹 중의 임의의 하나이다.

도면의 간단한 설명

- [0099] 도 1은 에스트론 설페이트 및 에스트라디올로부터 에스트론의 동일반응계내에서의 합성에 관련된 일부 효소를 나타낸다.
- 도 2는 STX1938의 래트 간에서 STS 활성의 억제를 나타낸다.
- 도 3은 STX1938에 의한 종양 성장 억제율을 나타낸다.
- 도 4는 STX1938에 의한 종양 STS 활성의 억제율을 나타낸다.
- 도 5는 STX1938에 의한 종양 성장 억제율을 나타낸다.
- 도 6은 STX1938 또는 STX64에 의한 간 STS의 억제율을 나타낸다.
- 도 7은 STX1938 또는 STX64에 의한 종양 STS의 억제율을 나타낸다.
- 도 8은 STX1938 또는 STX64 투여 후의 혈장 E2 수위를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

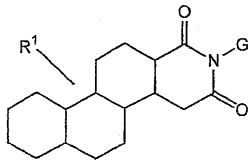
[0100] 쉽게 참고하기 위해, 본 발명의 이러한 측면 및 추가의 측면이 적합한 섹션 제목하에 논의되어 있다. 그러나, 이러한 섹션하의 교시는 각각의 특정 섹션으로 반드시 제한되지는 않는다.

[0101] 참고 측면

[0102] 환 시스템

[0103] 본 발명의 일부 측면에서, 바람직하게는 화학식 II의 화합물을 갖는다.

[0104] **[화학식 II]**



[0105]

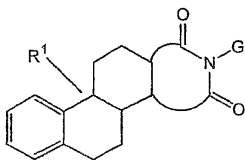
[0106] 상기 화학식 II에서,

[0107] G는 플루오로카빌 그룹이고,

[0108] R¹은 -OH, 설페이트 그룹, 포스포네이트 그룹, 티오포스포네이트 그룹, 설포네이트 그룹 또는 설포아미드 그룹 중의 임의의 하나이다.

[0109] 본 발명의 일부 측면에서, 바람직하게는 화학식 III의 화합물을 갖는다.

[0110] **[화학식 III]**



[0111]

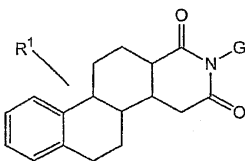
[0112] 상기 화학식 III에서,

[0113] G는 플루오로카빌 그룹이고,

[0114] R¹은 -OH, 설페이트 그룹, 포스포네이트 그룹, 티오포스포네이트 그룹, 설포네이트 그룹 또는 설포아미드 그룹 중의 임의의 하나이다.

[0115] 본 발명의 일부 측면에서, 바람직하게는 화학식 IV의 화합물을 갖는다.

[0116] **[화학식 IV]**



[0117]

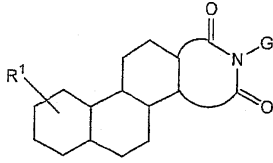
[0118] 상기 화학식 IV에서,

[0119] G는 플루오로카빌 그룹이고,

[0120] R¹은 -OH, 설페이트 그룹, 포스포네이트 그룹, 티오포스포네이트 그룹, 설포네이트 그룹 또는 설포아미드 그룹 중의 임의의 하나이다.

[0121] 본 발명의 일부 측면에서, 바람직하게는 화학식 V의 화합물을 갖는다.

[0122] [화학식 V]



[0123]

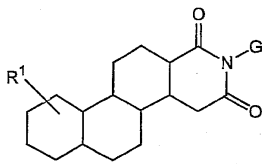
[0124] 상기 화학식 V에서,

[0125] G는 플루오로카빌 그룹이고,

[0126] R¹은 -OH, 설파메이트 그룹, 포스포네이트 그룹, 티오포스포네이트 그룹, 설포네이트 그룹 또는 설포아미드 그룹 중의 임의의 하나이다.

[0127] 본 발명의 일부 측면에서, 바람직하게는 화학식 VI의 화합물을 갖는다.

[0128] [화학식 VI]



[0129]

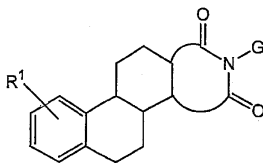
[0130] 상기 화학식 VI에서,

[0131] G는 플루오로카빌 그룹이고,

[0132] R¹은 -OH, 설파메이트 그룹, 포스포네이트 그룹, 티오포스포네이트 그룹, 설포네이트 그룹 또는 설포아미드 그룹 중의 임의의 하나이다.

[0133] 본 발명의 일부 측면에서, 바람직하게는 화학식 VII의 화합물을 갖는다.

[0134] [화학식 VII]



[0135]

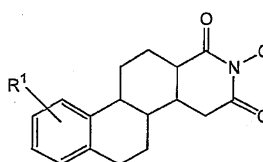
[0136] 상기 화학식 VII에서,

[0137] G는 플루오로카빌 그룹이고,

[0138] R¹은 -OH, 설파메이트 그룹, 포스포네이트 그룹, 티오포스포네이트 그룹, 설포네이트 그룹 또는 설포아미드 그룹 중의 임의의 하나이다.

[0139] 본 발명의 일부 측면에서, 바람직하게는 화학식 VIII의 화합물을 갖는다.

[0140] [화학식 VIII]



[0141]

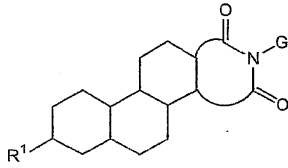
[0142] 상기 화학식 VIII에서,

[0143] G는 플루오로카빌 그룹이고,

[0144] R^1 은 -OH, 설파메이트 그룹, 포스포네이트 그룹, 티오포스포네이트 그룹, 설포네이트 그룹 또는 설포나미드 그룹 중의 임의의 하나이다.

[0145] 본 발명의 일부 측면에서, 바람직하게는 화학식 IX의 화합물을 갖는다.

[0146] **[화학식 IX]**



[0147]

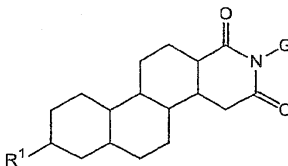
[0148] 상기 화학식 IX에서,

[0149] G는 플루오로카빌 그룹이고,

[0150] R^1 은 -OH, 설파메이트 그룹, 포스포네이트 그룹, 티오포스포네이트 그룹, 설포네이트 그룹 또는 설포나미드 그룹 중의 임의의 하나이다.

[0151] 본 발명의 일부 측면에서, 바람직하게는 화학식 X의 화합물을 갖는다.

[0152] **[화학식 X]**



[0153]

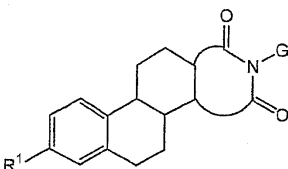
[0154] 상기 화학식 X에서,

[0155] G는 플루오로카빌 그룹이고,

[0156] R^1 은 -OH, 설파메이트 그룹, 포스포네이트 그룹, 티오포스포네이트 그룹, 설포네이트 그룹 또는 설포나미드 그룹 중의 임의의 하나이다.

[0157] 본 발명의 일부 측면에서, 바람직하게는 화학식 XI의 화합물을 갖는다.

[0158] **[화학식 XI]**



[0159]

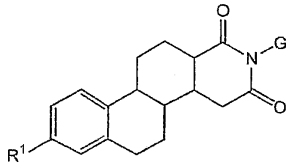
[0160] 상기 화학식 XI에서,

[0161] G는 플루오로카빌 그룹이고,

[0162] R^1 은 -OH, 설파메이트 그룹, 포스포네이트 그룹, 티오포스포네이트 그룹, 설포네이트 그룹 또는 설포나미드 그룹 중의 임의의 하나이다.

[0163] 본 발명의 일부 측면에서, 바람직하게는 화학식 XII의 화합물을 갖는다.

[0164] [화학식 XII]



[0165]

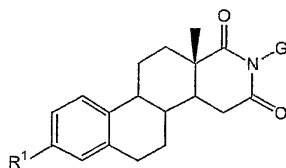
[0166] 상기 화학식 XII에서,

[0167] G는 플루오로카빌 그룹이고,

[0168] R¹은 -OH, 설페이트 그룹, 포스포네이트 그룹, 티오포스포네이트 그룹, 설포네이트 그룹 또는 설포아미드 그룹 중의 임의의 하나이다.

[0169] 본 발명의 일부 측면에서, 바람직하게는 화학식 XIII의 화합물을 갖는다.

[0170] [화학식 XIII]



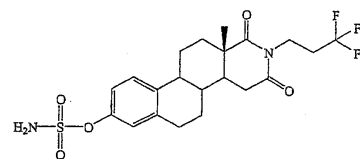
[0171]

[0172] 상기 화학식 XIII에서,

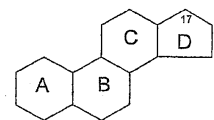
[0173] G는 플루오로카빌 그룹이고,

[0174] R¹은 -OH, 설페이트 그룹, 포스포네이트 그룹, 티오포스포네이트 그룹, 설포네이트 그룹 또는 설포아미드 그룹 중의 임의의 하나이다.

[0175] 매우 바람직한 화합물은 하기 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 에스테르이다:



[0176]



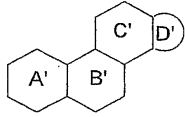
[0177] 당해 기술분야에 익히 공지되어 있는 바와 같이, 전형적인 스테로이드 환 구조는 일반식을 갖는다.

[0178] 상기 화학식에서, 환은 편리한 방식으로 불린다.

[0179] 생-동배체(bio-isostere)의 예는 임의의 하나 이상의 환 A, B, C 및 D가 헤테로사이클릭 환이고/이거나 임의의 하나 이상의 환 A, B, C 및 D가 치환되고/되거나 임의의 하나 이상의 환 A, B, C 및 D가 개질될 때이지만, 생-동배체는 스테로이드 특성을 갖는다.

[0180] 이와 관련하여, 본 발명의 환 시스템은 스테로이드 환 구조와 유사하며, 스테로이드 환 구조의 생-동배체일 수 있다.

[0181] 당해 폴리사이클릭 구조는 다음과 같이 존재할 수 있다:



[0182]

[0183] 상기식에서,

[0184] 각각의 환 A', B' 및 C'는 독립적으로 헤테로사이클릭 환 또는 비-헤테로사이클릭 환을 나타내며, 각각의 환은 독립적으로 치환 또는 비치환, 포화 또는 불포화될 수 있다.

[0185] 일례로, 임의의 하나 이상의 환 A', B', C' 및 D'는 적합한 그룹, 예를 들면, 알킬 그룹, 아릴 그룹, 하이드록시 그룹, 할로 그룹, 하이드로카빌 그룹, 옥시하이드로카빌 그룹 등으로 독립적으로 치환될 수 있다.

[0186] 하나 이상의 A', B' 및 C'는 헤테로사이클릭 그룹(헤테로사이클) 또는 비-헤테로사이클릭 그룹일 수 있다.

[0187] 하나 이상의 A', B', C' 및 D'는 포화 환 구조 또는 불포화 환 구조(예: 아릴 그룹)일 수 있다

[0188] 바람직하게는, 하나 이상의 A', B', C' 및 D'는 아릴 환이다.

[0189] 바람직하게는, 화합물은, 모든 치환체를 포함하여 탄소원자를 약 50개 이하, 보다 일반적으로 탄소원자 약 30 내지 40개를 함유할 것이다.

[0190] D'의 예는 5원 또는 6원 환이다.

[0191] 본 발명의 화합물이 기본이 될 수 있는 바람직한 스테로이드 중심 환 A'-D'는 하기의 환 A-D를 포함한다:

[0192] 에스트론 및 치환된 에스트론, 즉:

[0193] 에스트론 16 β -OH-에스트론

[0194] 4-OH-에스트론 17-데옥시에스트론

[0195] 6 α -OH-에스트론 2-OH-에스트론

[0196] 7 α -OH-에스트론 2-MeO-에스트론

[0197] 16 α -OH-에스트론 에스트론

[0198] 에스트라디올 및 치환된 에스트라디올, 즉:

[0199] 4-OH-17 β -에스트라디올 16 β -OH-17 β -에스트라디올

[0200] 6 α -OH-17 β -에스트라디올 17 α -에스트라디올

[0201] 7 α -OH-17 β -에스트라디올 17 β -에스트라디올

[0202] 4-OH-17 α -에스트라디올 17 α -에티닐-17 β -에스트라디올

[0203] 6 α -OH-17 α -에스트라디올 17 β -에티닐-17 α -에스트라디올

[0204] 7 α -OH-17 α -에스트라디올 17-데옥시에스트라디올

[0205] 16 α -OH-17 α -에스트라디올 2-OH-17 α -에스트라디올

[0206] 16 α -OH-17 β -에스트라디올 2-OH-17 β -에스트라디올

[0207] 16 β -OH-17 α -에스트라디올 2-MeO-17 α -에스트라디올

[0208] 2-MeO-17 β -에스트라디올

[0209] 에스트리올 및 치환된 에스트리올, 즉:

[0210] 에스트리올 17-데옥시에스트리올

[0211] 4-OH-에스트리올 2-OH-에스트리올

[0212] 6 α -OH-에스트리올 2-MeO-에스트리올

[0213] 7 α -OH-에스트리올

[0214] 데하이드로에피안드레스테론 및 치환된 데하이드로에피안드레스테론, 즉:

[0215] 데하이드로에피안드로스테론 16 α -OH-데하이드로에피안드로스테론

[0216] 6 α -OH-데하이드로에피안드로스테론 16 β -OH-데하이드로에피안드로스테론

[0217] 7 α -OH-데하이드로에피안드로스테론 5-안드로스텐디올

[0218] 그룹 G

[0219] 그룹 G는 플루오로카빌 그룹이다. 본원에 사용된 용어 "플루오로카빌"은 하나 이상의 탄소원자와 불소원자를 포함하는 그룹을 의미한다.

[0220] 한 양태에서, 그룹 G는 퍼플루오로알킬 그룹이다. 보다 바람직하게는, 그룹 G는 C1-10 퍼플루오로알킬 그룹이다.

[0221] 본원에 사용된 용어 "퍼플루오로알킬"은 알킬 그룹을 의미하는데, 여기서 모든 수소원자는 불소로 대체된다. 퍼플루오로알킬 그룹의 예는 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 헵타플루오로프로필 등이다.

[0222] 선택적인 바람직한 양태에서, 그룹 G는 적어도 탄소, 불소 및 하나의 추가의 원소를 포함한다. 보다 바람직하게는, 그룹 G는 적어도 탄소, 불소 및 수소를 포함한다. 보다 바람직하게는, 그룹 G는 단지 탄소, 불소 및 수소를 포함한다.

[0223] 바람직하게는, 그룹 G는 탄소원자를 1 내지 10개, 보다 바람직하게는, 1 내지 6개, 보다 바람직하게는, 1 내지 3개 포함한다.

[0224] 바람직하게는, 그룹 G는 화학식 -A-B의 그룹(여기서, A는 탄소수 1 내지 9의 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬렌 그룹이고, B는 탄소수 1 내지 10의 선형, 분지형 또는 사이클릭 퍼플루오로알킬 그룹이다)이다. 바람직하게는, A는 화학식 -(CH₂)_n-의 그룹(여기서, n은 1 내지 9의 정수이다)이다. 바람직하게는, A는 2개의 탄소원자를 갖는다. 바람직하게는, B는 화학식 -(CF₂)_mCF₃의 그룹(여기서, m은 0이거나, 1 내지 9의 정수이다)이다. 바람직하게는, B는 하나의 탄소원자를 갖는다.

[0225] 바람직하게는, 그룹 G는 화학식 -(CH₂)_n(CF₂)_mCF₃(여기서, n은 1 내지 9의 정수이고, m은 0이거나 1 내지 9의 정수이다)이다. 바람직하게는, n+m은 1 내지 10이다. 바람직하게는, n은 2이다. 바람직하게는, m은 0이다.

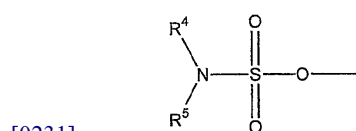
[0226] 가장 바람직하게는, 그룹 G는 3,3-트리플루오로프로필(-CH₂CH₂CF₃)이다.

[0227] R¹ 그룹

[0228] 본 발명의 화합물의 그룹 R¹은 -OH, 설파메이트 그룹, 포스포네이트 그룹, 티오포스포네이트 그룹, 설포네이트 그룹 또는 설포나미드 그룹 중의 임의의 하나이다.

[0229] 하나의 바람직한 측면에서, R¹은 바람직하게는 설파메이트 그룹이다.

[0230] R¹ 또는 설파메이트 그룹은 하기 화학식의 설파메이트 그룹일 수 있다:



[0232] 상기식에서,

- [0233] R^4 및 R^5 는 독립적으로 H, 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 아릴 및 이들의 조합으로부터 선택되거나, R^4 와 R^5 는 함께 알킬렌을 나타내고, 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬 또는 알케닐은 임의로 하나 이상의 헤테로원자 또는 그룹을 함유한다.
- [0234] 선택적인 바람직한 양태에서, R^1 은 -OH이다.
- [0235] 본 발명의 일부 측면에서, 바람직하게는 하나 이상의 R^4 및 R^5 는 H이다.
- [0236] 본 발명의 일부 측면에서, 바람직하게는 R^4 및 R^5 는 H이다.
- [0237] 치환체
- [0238] 본 발명의 화합물은 본 명세서에 제시된 환 시스템의 것과 다른 치환체를 가질 수 있다. 또한, 본 발명의 환 시스템은 일반식으로 제시되며, 그 자체로 해석되어야 한다. 제시된 환 구성원상의 특별히 제시된 치환체중 어느 하나의 부재는 환 구성원이 이의 H가 단지 한 예인 잔기에 의해 치환될 수 있음을 나타낸다. 환 시스템은 하나 이상의 불포화도를 함유할 수 있으며, 예를 들면, 환 시스템 중 하나 이상의 환이 방향족인 어떤 측면이 있다. 환 시스템은 카보사이클릭이거나, 하나 이상의 헤테로 원자를 함유할 수 있다.
- [0239] 본 발명의 화합물 특히, 본 발명의 환 시스템 화합물은 본 명세서에 제시된 것과 다른 치환체를 함유할 수 있다. 예로서, 이들 다른 치환체는 하기그룹 중의 하나 일 수 있다: 하나 이상의 설파메이트 그룹(들), 하나 이상의 포스포네이트 그룹(들), 하나 이상의 티오포스포네이트 그룹(들), 하나 이상의 설포네이트 그룹(들), 하나 이상의 설폰아미드 그룹(들), 하나 이상의 할로 그룹, 하나 이상의 O 그룹, 하나 이상의 하이드록시 그룹, 하나 이상의 아미노 그룹, 하나 이상의 황 함유 그룹(들), 하나 이상의 하이드로카빌 그룹(들) - 예를 들면, 옥시하이드로카빌 그룹일 수 있다.
- [0240] 일반적으로, 본 발명의 환 시스템 A'B'C'D'라는 용어는 다양한 비간섭 치환체를 함유할 수 있다. 특히, 환 시스템 A'B'C'D'는 하나 이상의 하이드록시, 알킬, 특히 저급 (C_1 - C_6) 알킬(예: 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, n-펜틸 및 다른 펜틸 이성체와, n-헥실 및 다른 헥실 이성체), 알콕시 특히, 저급 (C_1 - C_6) 알콕시(예: 메톡시, 에톡시, 프로폭시 등), 알키닐(예: 에티닐) 또는 할로젠(예: 플루오로 치환체)을 함유할 수 있다.
- [0241] 본 발명의 일부 화합물의 경우, 환 시스템이 하이드로카빌설파닐 그룹으로 치환되는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는, 환 시스템의 A' 환은 하이드로카빌설파닐 그룹으로 치환된다. 용어 "하이드로카빌설파닐"은 하나 이상의 하이드로카빌 그룹(본 명세서에 정의된 바와 같음) 및 황, 바람직하게는, -S-하이드로카빌, 보다 바람직하게는 -S-탄화수소를 포함하는 그룹을 의미한다. 이러한 황 그룹은 임의로 산화될 수 있다.
- [0242] 본 발명의 일부 화합물의 경우, 환 시스템의 A' 환의 2개 이상의 위치가 하이드로카빌설파닐 그룹으로 치환되는 것이 매우 바람직하다.
- [0243] 바람직하게는, 하이드로카빌설파닐 그룹은 -S- C_{1-10} 알킬, 보다 바람직하게는, -S- C_{1-5} 알킬, 보다 바람직하게는, -S- C_{1-3} 알킬, 보다 바람직하게는, -S- $CH_2CH_2CH_3$, -S- CH_2CH_3 또는 -SCH₃이다.
- [0244] 본 발명의 일부 화합물의 경우, 환 시스템의 A' 환이 알콕시 그룹으로 치환되는 것이 매우 바람직하다.
- [0245] 본 발명의 일부 화합물의 경우, 환 시스템의 A' 환의 2개 이상의 위치가 알콕시 그룹으로 치환되는 것이 매우 바람직하다.
- [0246] 바람직하게는, 알콕시 그룹은 메톡시이다.
- [0247] 본 발명의 일부 화합물의 경우, 적어도 환 시스템의 A' 환이 하이드로카빌 그룹으로 치환되는 것이 매우 바람직하다.
- [0248] 본 발명의 일부 화합물의 경우, 환 시스템의 A' 환의 2개 이상의 위치가 알킬 그룹으로 치환되는 것이 매우 바람직하다.
- [0249] 바람직하게는, 알킬 그룹은 에틸이다.

[0250] 본 발명의 일부 화합물의 경우, 화합물이 2개 이상의 설파메이트 그룹, 포스포네이트 그룹, 티오포스포네이트 그룹, 설포네이트 그룹 또는 설포아미드 그룹을 포함하는 것이 매우 바람직하다.

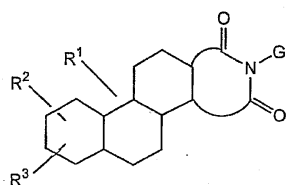
[0251] 본 발명의 일부 화합물의 경우, 화합물이 2개 이상의 설파메이트 그룹을 포함하는 것이 매우 바람직하다.

[0252] 본 발명의 일부 화합물의 경우, 화합물이 2개 이상의 설파메이트 그룹(여기서, 설파메이트 그룹은 동일 환에 존재하지 않는다)을 포함하는 것이 매우 바람직하다.

[0253] 본 발명의 일부 화합물의 경우, 환 시스템의 A' 환이 하나 이상의 설파메이트 그룹을 포함하고 환 시스템의 D' 환이 하나 이상의 설파메이트 그룹을 포함하는 것이 매우 바람직하다.

[0254] 본 발명의 일부 측면에서, 바람직하게는 A' 환은 하나 이상의 알콕시 치환체 및 알킬 치환체를 함유한다. 따라서, 본 발명의 한 측면에 따르면, 화학식 XIII의 화합물이 제공된다.

[0255] 화학식 XIII



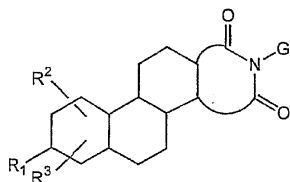
[0256]

[0257] 상기 화학식 XIII에서,

[0258] R^2 및 R^3 은 독립적으로 H 및 하이드로카빌 그룹으로부터 선택되고, 여기서 하나 이상의 R^2 및 R^3 은 하이드로카빌 그룹이다.

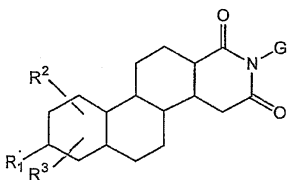
[0259] 본 발명의 바람직한 측면에서, 화학식 XIV 내지 화학식 XIX의 화합물로부터 선택된 화합물이 제공된다.

[0260] [화학식 XIV]



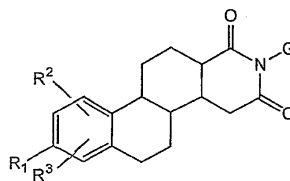
[0261]

[0262] [화학식 XV]



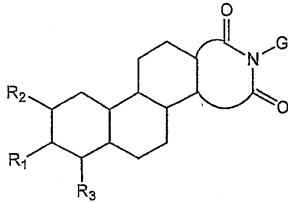
[0263]

[0264] [화학식 XVI]



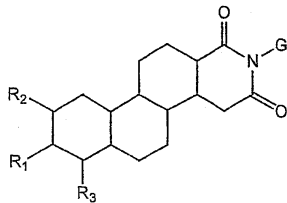
[0265]

[0266] [화학식 XVII]



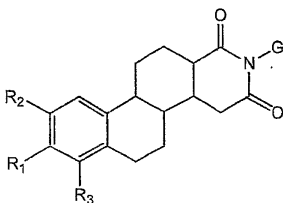
[0267]

[0268] [화학식 XVIII]



[0269]

[0270] [화학식 XIX]



[0271]

[0272] 상기 화학식 XIV 내지 XIX에서,

[0273] R^2 및 R^3 은 독립적으로 H 및 하이드로카빌 그룹으로부터 선택되고, 여기서 하나 이상의 R^2 및 R^3 은 하이드로카빌 그룹이다.

[0274] 바람직하게는, 하나 이상의 R^2 및 R^3 은 알킬 그룹이다. 바람직하게는, 하나 이상의 R^2 및 R^3 은 C_1 - C_{10} 알킬 그룹, 바람직하게는 C_1 - C_6 알킬 그룹, 바람직하게는 C_1 - C_3 알킬 그룹이다. 바람직하게는, 하나 이상의 R^2 및 R^3 은 $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$ 이다.

[0275] 한 측면에서, 바람직하게는 R^2 는 하이드로카빌 그룹이고, R^3 은 H이다.

[0276] 또 다른 바람직한 측면에서, 하나 이상의 R^2 및 R^3 은 알콕시 그룹이다. 바람직하게는, 하나 이상의 R^2 및 R^3 은 메톡시이다.



[0277] 본 발명의 매우 바람직한 화합물은 $-S-Me$ 이다]로부터 선택될 수 있다.

[여기서, R은 $(CH_2)_2CF_3$ 이고, R_2 는 H, OMe 또는

[0278] 추가적 측면

[0279] 본 발명의 한 측면에 따르면, 약물로 사용하기 위한 본 발명에 따르는 화합물이 제공된다.

[0280] 본 발명의 한 측면에 따르면, 임의로 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 또는 보조제와 혼합되어 있는 본 발명에 따르는 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0281] 본 발명의 한 측면에 따르면, STS와 관련된 상태 또는 질환의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조시 본 발명에

따르는 화합물의 용도가 제공된다.

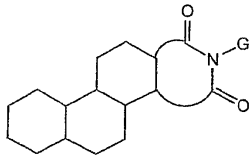
- [0282] 본 발명의 한 측면에 따르면, 유해한 STS 수준과 관련된 상태 또는 질환의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조시 본 발명에 따르는 화합물의 용도가 제공된다.
- [0283] 일부 적용의 경우, 바람직하게는 화합물은 에스트로겐 효과를 전혀 갖지 않거나 최소로 갖는 것이다.
- [0284] 일부 적용의 경우, 바람직하게는 화합물은 에스트로겐 효과를 갖는다.
- [0285] 일부 적용을 위해, 바람직하게는 화합물은 가역적 작용을 한다.
- [0286] 일부 적용을 위해, 바람직하게는 화합물은 비가역적 작용을 한다.
- [0287] 한 양태로, 본 발명의 화합물은 유방암의 치료시 유용하다.
- [0288] 본 발명의 화합물은 염의 형태로 존재할 수 있다.
- [0289] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 제조하는데 유용한 신규 중간체를 포함한다. 예를 들면, 본 발명은 화합물을 위한 신규 알콜 전구체를 포함한다. 다른 예로서, 본 발명은 화합물을 위한 보호된 전구체를 포함한다. 이들 전구체 각각의 예가 본 명세서에 제시되어 있다. 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 합성을 위한 전구체를 각각 또는 모두 포함하는 공정을 포함한다.
- [0290] 본 발명자들은 또한 본 발명의 일부 측면에서 본 발명의 화합물이 스테로이드 데하이드로게나제(HSD)의 활성을 억제시킬 수도 있음을 확인하였다.
- [0291] 스테로이드 데하이드로게나제 또는 HSD란, 17 β 하이드록시 스테로이드 데하이드로게나제를 의미한다. 한 측면에서, 17 β 하이드록시 스테로이드 데하이드로게나제는 EC 1.1.1.62이다.
- [0292] 바람직하게는, HSD는 타입 1, 3, 5 및/또는 7이다. 바람직하게는, HSD는 에스트론(케톤)을 에스트라디올(하이드록시)로 전환시킨다.
- [0293] 바람직하게는, HSD는 타입 2 및/또는 8이다. 바람직하게는, HSD는 에스트라디올(하이드록시)을 에스트론(케톤)으로 전환시킨다.
- [0294] 따라서, 추가의 측면에서 본 발명은 다음을 제공한다:
- [0295] ●스테로이드 데하이드로게나제와 관련된 상태 또는 질환의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조시 본 발명의 화합물의 용도.
- [0296] ●유해한 스테로이드 데하이드로게나제 수준과 관련된 상태 또는 질환의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조시 본 발명의 화합물의 용도.
- [0297] ●스테로이드 데하이드로게나제 활성을 억제하기 위한 약제의 제조시 본 발명의 화합물의 용도.
- [0298] ●스테로이드 데하이드로게나제 활성을 억제하기 위한 약제의 제조시 본 발명의 화합물의 용도.
- [0299] ●(a) 본 발명의 하나 이상의 후보 화합물을 사용하여 스테로이드 데하이드로게나제 검정을 수행하고, (b) 하나 이상의 후보 화합물이 스테로이드 데하이드로게나제 활성을 조절할 수 있는 지를 측정하고, (c) 스테로이드 데하이드로게나제 활성을 조절할 수 있는 하나 이상의 후보 화합물을 선택함을 포함하는 방법.
- [0300] ●(a) 본 발명의 하나 이상의 후보 화합물을 사용하여 스테로이드 데하이드로게나제 검정을 수행하고, (b) 하나 이상의 후보 화합물이 스테로이드 데하이드로게나제 활성을 억제할 수 있는 지를 측정하고, (c) 스테로이드 데하이드로게나제 활성을 억제할 수 있는 하나 이상의 후보 화합물을 선택함을 포함하는 방법.
- [0301] ●임의로 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 또는 보조제와 혼합된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 약제에서 상기 방법에 의해 이들의 용도가 확인된 화합물.
- [0302] 본 발명의 일부 측면에서, 스테로이드 데하이드로게나제가 스테로이드 데하이드로게나제 타입 I인 것이 바람직하다.
- [0303] 본 발명의 일부 측면에서, 스테로이드 데하이드로게나제가 스테로이드 데하이드로게나제 타입 II인 것이 바람직하다.
- [0304] 바람직하게는, HSD는 타입 1, 3, 5 및/또는 7이다. 바람직하게는, HSD는 에스트론(케톤)을 에스트라디올(하이드록시)로 전환시킨다.

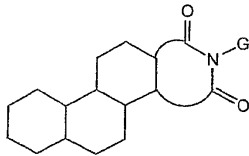
드록시)로 전환시킨다.

[0305] 바람직하게는, HSD는 타입 2 및/또는 8이다. 바람직하게는, HSD는 에스트라디올(하이드록시)을 에스트론(케톤)으로 전환시킨다.

[0306] 본 발명의 발명자들은, 일부 측면에서 스테로이드 데하이드로게나제(HSD)의 활성을 억제하기 위해, 본 발명의 화합물을 하나의 실파메이트 그룹, 포스포네이트 그룹, 티오포스포네이트 그룹, 설포네이트 그룹 또는 설폰아미드 그룹으로 치환시킬 필요가 없음을 확인하였다. 따라서, 일부 측면에서, 본 발명은 R¹이 임의의 치환체인 본원에 정의된 화합물을 제공한다. 이러한 측면에서, 바람직하게는 R¹은 H, OH 또는 하이드로카빌 그룹, 보다 바람직하게는 OH이다.

[0307] 따라서, 추가의 측면에서 본 발명은 다음을 제공한다.



[0308] ●화학식  의 화합물(여기서, G는 플루오로카빌 그룹이다).

[0309] ●스테로이드 데하이드로게나제와 관련된 상태 또는 질환의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조시 상기 화합물의 용도.

[0310] ●유해한 스테로이드 데하이드로게나제 수준과 관련된 상태 또는 질환의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조시 상기 화합물의 용도.

[0311] ●스테로이드 데하이드로게나제 활성을 억제하기 위한 약제의 제조시 상기 화합물의 용도.

[0312] ●스테로이드 데하이드로게나제 활성을 억제하기 위한 약제의 제조시 상기 화합물의 용도.

[0313] ●(a) 상기 화학식을 갖는 하나 이상의 후보 화합물을 사용하여 스테로이드 데하이드로게나제 검정을 수행하고, (b) 하나 이상의 당해 후보 화합물이 스테로이드 데하이드로게나제 활성을 조절할 수 있는 지를 측정하고, (c) 스테로이드 데하이드로게나제 활성을 조절할 수 있는 하나 이상의 당해 후보 화합물을 선택함을 포함하는 방법.

[0314] ●(a) 상기 화학식을 갖는 하나 이상의 후보 화합물을 사용하여 스테로이드 데하이드로게나제 검정을 수행하고, (b) 하나 이상의 당해 후보 화합물이 스테로이드 데하이드로게나제 활성을 억제할 수 있는 지를 측정하고, (c) 스테로이드 데하이드로게나제 활성을 억제할 수 있는 하나 이상의 당해 후보 화합물을 선택함을 포함하는 방법.

[0315] ●임의로 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 또는 보조제와 혼합된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 약제에서 상기 방법에 의해 이들의 용도가 확인된 화합물.

[0316] 몇몇 이점

[0317] 본 발명의 하나의 중요 이점은 본 발명의 화합물이 STS 억제제로서 작용할 수 있다는 점이다.

[0318] 본 발명의 화합물의 또 다른 이점은 이들의 생체 내에서 효능이 있을 수 있다는 점이다.

[0319] 본 발명의 일부 화합물은 비-에스트로겐성 화합물일 수 있다. 여기서, 용어 "비-에스트로겐성"은 에스트로겐성 활성을 전형 또는 본질적으로 나타내지 않음을 의미한다.

[0320] 또 다른 이점은, 일부 화합물은 호르몬 활성을 나타내거나 이를 유발하는 화합물로 신진대사될 수 없다.

[0321] 본 발명의 일부 화합물은 또한 경구적으로 활성화될 수 있어 유리하다.

[0322] 본 발명의 일부 화합물은 공지된 STS 억제제에 비해 생체 내에서 작용 기간이 개선된다.

[0323] 본 발명의 일부 화합물은 암, 예를 들면, 유방암 뿐만 아니라 (또는 대안으로) 비-악성 상태의 치료, 예를 들면, 자가-면역 질환의 예방에 유용할 수 있는데, 특히 약제가 어린 연령에서부터 투여될 필요가 있을 때이다.

[0324] 따라서, 본 발명의 일부 화합물은 또한 내분비-의존성 암의 치료, 예를 들면, 자가면역 질환의 치료 이외의 치료상 용도를 갖는 것으로 간주된다.

- [0325] 스테로이드 설파타제
- [0326] 스테로이드 설파타제 - 스테로이드 설파타제 또는 스테릴 설파타제 또는 약어 "STS"로도 종종 불림 - 는 수개의 황산화된 스테로이드, 예를 들면, 에스트론 설페이트, 테하이드로에피안드로스테론 설페이트 및 콜레스테롤 설페이트로 가수분해된다. STS는 효소 번호 EC 3.1.6.2로 정해진다.
- [0327] STS는 복제되고 발현된다. 예를 들면, 문헌[참조: Stein et al, J. Biol. Chem. 264: 13865-13872(1989); Yen et al, Cell 49: 443-454(1987)]을 참조한다.
- [0328] STS는 다수의 질환 상태와 관련된 효소이다.
- [0329] 일례로, 발명자들은 STS의 절대적인 결핍이 어린선을 유발한다고 밝혀냈다. 몇몇 발명자들에 따르면, STS 결핍이 일본에서 널리 퍼지고 있다. 같은 발명자들[참조: Sakura et al, J Inherit Metab Dis 1997 Nov; 20(6): 807-10]은 또한 알레르기 질환 - 예를 들면, 기관지 천식, 알레르기 비염 또는 아토피 피부염 - 이 스테로이드 설파타제 결핍과 관련될 수 있음을 보고하였다.
- [0330] STS 활성의 절대적인 결핍에 의해 발생한 질환 상태 이외에, STS 활성의 증가된 수준은 또한 질환 상태를 초래할 수도 있다. 일례로, 그리고 위에 나타낸 바와 같이, 유방암 성장 및 전이에서 STS의 역할을 지지하는 강력한 증거가 있다.
- [0331] STS는 또한 다른 질환 상태에도 관련된다. 일례로, 리 로이(Le Roy) 등[참조: Behav Genet 1999 Mar; 29(2): 131-6]은 마우스에서 스테로이드 설파타제 농도와 발병 거동(attack behaviour) 간의 유전 상관성이 있을 수 있음을 입증하였다. 저자는 돌연변이 생성에 의한 공격과 관련됨을 나타내는 유전자를 포함하여, 스테로이드의 황산화가 복잡한 네트워크의 원동력일 수 있을 것으로 단정하였다.
- [0332] STS 억제
- [0333] STS 활성과 관련된 일부 질환 상태는 비활성 황산화 에스트론의 활성 비황산화 에스트론으로의 전환에 기인하는 것으로 여겨진다. STS 활성과 관련된 질환 상태에서, STS 활성을 억제하는 것이 바람직하다.
- [0334] 여기서, 용어 "억제하다"는 STS의 유해한 작용을 감소시키고/시키거나, 제거하고/하거나, 차단하고/하거나, 예방함을 포함한다.
- [0335] STS 억제제
- [0336] 본 발명에 따르면, 본 발명의 화합물은 STS 억제제로서 작용할 수 있다.
- [0337] 이때, 본 발명의 화합물에 대해 본 발명에 사용된 용어 "억제제"는 STS의 유해한 작용을 감소시키고/시키거나, 제거하고/하거나, 차단하고/하거나, 예방함과 같이, STS 활성을 억제할 수 있는 화합물을 의미한다. STS 억제제는 길항제로서 작용할 수 있다.
- [0338] 에스트론 설파타제 활성을 억제하기 위한 화합물의 능력은 손상되지 않은 MCF-7 유방암 세포 또는 태반 마이크로솜을 사용하여 평가할 수 있다. 또한, 동물 모델이 사용될 수 있다. 적합한 검정 프로토콜에 대한 세부사항은 다음 부분에 제시되어 있다. 다른 검정법을 사용하여 STS 활성과 이에 따라 STS 억제율을 측정할 수 있음이 언급될 것이다. 예를 들면, 국제 공개공보 제W0 A-99/50453호의 교시를 참고할 수 있다.
- [0339] 바람직하게는, 일부 적용의 경우, 당해 화합물은, 설파메이트 그룹이 설페이트 그룹에 의해 치환되어 설페이트 유도체를 형성된다면, 즉 pH 7.4에서 37℃에서 스테로이드 설파타제 EC 3.1.6.2로 배양될 경우 설페이트 유도체가 스테로이드 설파타제(E.C. 3.1.6.2) 활성을 갖는 효소로 가수분해됨을 추가의 특징으로 한다.
- [0340] 하나의 바람직한 양태에서, 당해 화합물의 설파메이트 그룹이 설페이트 그룹으로 대체되어 설페이트 화합물을 형성한 다음, pH 7.4에서 37℃에서 스테로이드 설파타제 EC 3.1.6.2로 배양될 경우 이러한 설페이트 화합물이 스테로이드 설파타제(E.C. 3.1.6.2) 활성을 갖는 효소에 의해 가수분해되어 200mmol 미만, 바람직하게는 150mmol 미만, 바람직하게는 100mmol 미만, 바람직하게는 75mmol 미만, 바람직하게는 50mmol 미만의 Km 값을 수득할 것이다.

- [0341] 하나의 바람직한 양태에서, 당해 화합물의 설파메이트 그룹이 설페이트 그룹으로 대체되어 설페이트 화합물을 형성한 다음, pH 7.4에서 37℃에서 스테로이드 설파타제 EC 3.1.6.2로 배양될 경우 이러한 설페이트 화합물이 스테로이드 설파타제(E.C. 3.1.6.2) 활성을 갖는 효소에 의해 가수분해되어 200 μmol 미만, 바람직하게는 150 μmol 미만, 바람직하게는 100 μmol 미만, 바람직하게는 75 μmol 미만, 바람직하게는 50 μmol 미만의 Km 값을 수득할 것이다.
- [0342] 바람직한 양태에서, 본 발명의 화합물은 스테로이드 설파타제(E.C. 3.1.6.2) 활성을 갖는 효소에 의해 가수분해되지 않는다.
- [0343] 일부 적용의 경우, 바람직하게는 본 발명의 화합물은 목적하는 표적(예: STS)에 비해 약 100배 이상의 선택도, 바람직하게는 목적하는 표적에 대해 약 150배 이상의 선택도, 바람직하게는 목적하는 표적에 대해 약 200배 이상의 선택도, 바람직하게는 목적하는 표적에 대해 약 250배 이상의 선택도, 바람직하게는 목적하는 표적에 대해 약 300배 이상의 선택도, 바람직하게는 목적하는 표적에 대해 약 350배 이상의 선택도를 갖는다.
- [0344] STS 활성을 억제하는 이의 능력 이외에 또는 이의 능력에 대안으로, 본 발명의 화합물이 다른 유익한 특성을 가질 수 있음을 주목해야 한다.
- [0345] 스테로이드 데하이드로게나제
- [0346] 스테로이드 데하이드로게나제 또는 약어로 "DH"는 2개의 타입 - 타입 I 및 타입 II로 이루어진 것으로 분류될 수 있다. 2개 타입의 효소, 예를 들면, 에스트라디올 17 β -하이드록시스테로이드 데하이드로게나제(E2HSD)는 에스트로겐 수용체와 상호작용하는 리간드의 유용성을 조절할 때 중추 역할을 한다. 타입 I은 에스트론(E1)을 생물학적 활성 에스트로젠인 에스트라디올(E2)로 환원시키는 한편, E2HSD 타입 II는 E1로 이의 산화를 촉진시킴으로써 E2를 불활성화시킨다.
- [0347] DH 억제
- [0348] DH 활성과 관련된 일부 질환 상태는 비활성 에스트론의 활성 에스트라디올로의 전환에 기인하는 것으로 사료된다. DH 활성과 관련된 질환 상태에서, DH 활성을 억제하는 것이 바람직하다.
- [0349] 여기서, 용어 "억제하다"는 DH의 유해한 작용을 감소시키고/시키거나, 제거하고/하거나, 차단하고/하거나, 예방함을 포함한다.
- [0350] DH 억제제
- [0351] 본 발명에 따르면, 본 발명의 화합물은 DH 억제제로서 작용할 수 있다.
- [0352] 이때, 본 발명의 화합물에 대해 본 발명에 사용된 용어 "억제제"는 DH의 유해한 작용을 감소시키고/시키거나, 제거하고/하거나, 차단하고/하거나, 예방함과 같이, DH 활성을 억제할 수 있는 화합물을 의미한다. DH 억제제는 길항제로서 작용할 수 있다.
- [0353] 스테로이드 데하이드로게나제 활성을 억제하는 화합물의 능력은 E2HSD 타입 I 활성이 풍부한 T47D 유방암 세포 또는 타입 II 억제제 연구에 대한 MDA-MB-231 세포를 사용하여 평가할 수 있다. 상기 세포주 둘 다에서, 생성물의 형성은 시간과 세포 수에 직선이다. 적합한 검정 프로토콜에 대한 세부사항은 실시예 부분에 제시되어 있다.
- [0354] DH 활성을 억제하는 이의 능력 이외에 또는 이의 능력에 대안으로, 본 발명의 화합물이 다른 유익한 특성을 가질 수 있음을 주목해야 한다.
- [0355] 설파메이트 그룹
- [0356] 한 양태에서, 환 X는 치환체로서 설파메이트 그룹을 갖는다. 본원에 사용된 용어 "설파메이트"는 설파산의 에스테르 또는 설파산의 N-치환된 유도체의 에스테르, 또는 이들의 염을 포함한다.

- [0357] R^1 이 설페이트 그룹이라면, 본 발명의 화합물은 설페이트 화합물로 불린다.
- [0358] 통상적으로, 설페이트 그룹은 하기 화학식을 갖는다.
- [0359] $(R^4)(R^5)N-S(O)(O)-O-$
- [0360] 상기 화학식에서,
- [0361] R^4 및 R^5 는 바람직하게는 H, 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 아릴 및 이들의 조합으로부터 독립적으로 선택되거나, R^4 와 R^5 는 함께 알킬렌을 나타내고, 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬 또는 알케닐은 임의로 하나 이상의 헤테로원자 또는 그룹을 함유한다.
- [0362] 치환되는 경우, 본 발명의 N-치환된 화합물은 바람직하게는 최대 10개의 탄소원자를 함유하거나 이를 각각 함유하는, 1개 또는 2개의 N-알킬, N-알케닐, N-사이클로알킬 또는 N-아릴 치환체를 함유할 수 있다. R^4 및/또는 R^5 가 알킬인 경우, 바람직하게는 R^4 및 R^5 가 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬 그룹, 즉 메틸, 에틸, 프로필 등으로부터 선택된다. R^4 및 R^5 는 둘 다 메틸일 수 있다. R^4 및/또는 R^5 가 아릴인 경우, 이는 전형적으로 페닐 및 톨릴($PhCH_3$; o)이다. R^4 및 R^5 가 사이클로알킬을 나타내는 경우, 이는 전형적으로 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등이다. R^4 와 R^5 가 함께 결합되는 경우, 이들은 하나 이상의 헤테로원자 또는 그룹에 의해 임의로 차단되어 5원 헤테로사이클(예: 모르폴리노, 피롤리디노 또는 피페리디노)을 제공하는, 전형적으로 탄소수 4 내지 6의 채를 제공하는 알킬렌 그룹을 나타낸다.
- [0363] 알킬, 사이클로알킬, 알케닐 및 아릴 중에는, 당해 화합물의 설페타제 억제 활성을 방해하지 않는 하나 이상의 그룹을 치환체로서 함유하는 치환된 그룹이 포함된다. 비방해성 치환체의 예에는 하이드록시, 아미노, 할로, 알콕시, 알킬 및 아릴이 포함된다.
- [0364] 일부 양태에서, 설페이트 그룹은 그룹 X 내에 또는 상에 하나 이상의 원자에 융합된(또는 이와 결합된) 환 구조를 형성할 수 있다.
- [0365] 일부 양태에서, 하나 이상의 설페이트 그룹이 존재할 수 있다. 일례로, 두 개의 설페이트(즉, 비스-설페이트 화합물)가 존재할 수 있다. 이들 화합물이 스테로이드 중심부를 기본으로 한다면, 바람직하게는 제2(또는 하나 이상의 추가의) 설페이트 그룹이 스테로이드 중심부의 17위치에 위치한다. 이들 그룹은 동일할 필요는 없다.
- [0366] 일부 바람직한 양태에서, 하나 이상의 R^4 및 R^5 는 H이다.
- [0367] 일부 추가의 바람직한 양태에서, R^4 및 R^5 는 각각 H이다.
- [0368] 포스포네이트 그룹
- [0369] R^1 이 포스포네이트 그룹이라면, 본 발명의 화합물은 포스포네이트 화합물로 불린다.
- [0370] 통상적으로, 포스포네이트 그룹은 하기 화학식을 갖는다.
- [0371] $(R^6)-P(O)(OH)-O-$
- [0372] 상기 화학식에서,
- [0373] R^6 은 바람직하게는 H, 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 아릴 또는 이들의 조합이고, 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬 또는 알케닐은 임의로 하나 이상의 헤테로원자 또는 그룹을 함유한다.
- [0374] 치환되는 경우, 본 발명의 N-치환된 화합물은 바람직하게는 최대 10개의 탄소원자를 함유하거나 이를 각각 함유하는, 1개 또는 2개의 N-알킬, N-알케닐, N-사이클로알킬 또는 N-아릴 치환체를 함유할 수 있다. R^6 이 알킬인

경우, R^6 은 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬 그룹, 즉 메틸, 에틸, 프로필 등일 수 있다. 일례로, R^6 은 메틸일 수 있다. R^6 이 아릴인 경우, 이는 전형적으로 페닐 및 톨릴(PhCH_3 ; o)이다. R^6 이 사이클로알킬인 경우, 이는 전형적으로 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등이다. R^6 은, 하나 이상의 헤테로원자 또는 그룹에 의해 임의로 차단되어 5원 헤테로사이클(예: 모르폴리노, 피롤리디노 또는 피페리디노)을 제공하는, 탄소수 4 내지 6의쇄를 제공하는 알킬렌 그룹을 포함할 수도 있다.

[0375] 알킬, 사이클로알킬, 알케닐 및 아릴 중에는, 당해 화합물의 설파타제 억제 활성을 방해하지 않는 하나 이상의 그룹을 치환체로서 함유하는 치환된 그룹이 포함된다. 비방해성 치환체의 예에는 하이드록시, 아미노, 할로, 알콕시, 알킬 및 아릴이 포함된다.

[0376] 일부 양태에서, 포스포네이트 그룹은 그룹 X 내에 또는 상에 하나 이상의 원자에 융합된(또는 이와 결합된) 환 구조를 형성할 수 있다.

[0377] 일부 양태에서, 하나 이상의 포스포네이트 그룹이 존재할 수 있다. 일례로, 두 개의 포스포네이트(즉, 비스-포스포네이트 화합물)가 존재할 수 있다. 이들 화합물이 스테로이드 중심부를 기본으로 한다면, 바람직하게는 제 2(또는 하나 이상의 추가의) 포스포네이트 그룹이 스테로이드 중심부의 17위치에 위치한다. 이들 그룹은 동일할 필요는 없다.

[0378] 티오포스포네이트 그룹

[0379] R^1 이 티오포스포네이트 그룹이라면, 본 발명의 화합물은 티오포스포네이트 화합물로 불린다.

[0380] 통상적으로, 티오포스포네이트 그룹은 하기 화학식을 갖는다.

[0381] $(R^7)\text{-P(S)(OH)-O-}$

[0382] 상기 화학식에서,

[0383] R^7 은 바람직하게는 H, 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 아릴 또는 이들의 조합이고, 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬 또는 알케닐은 임의로 하나 이상의 헤테로원자 또는 그룹을 함유한다.

[0384] 치환되는 경우, 본 발명의 N-치환된 화합물은 바람직하게는 최대 10개의 탄소원자를 함유하거나 이를 각각 함유하는, 1개 또는 2개의 N-알킬, N-알케닐, N-사이클로알킬 또는 N-아릴 치환체를 함유할 수 있다. R^7 이 알킬인 경우, R^7 은 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬 그룹, 즉 메틸, 에틸, 프로필 등일 수 있다. 일례로, R^7 은 메틸일 수 있다. R^7 이 아릴인 경우, 이는 전형적으로 페닐 및 톨릴(PhCH_3 ; o)이다. R^7 이 사이클로알킬인 경우, 이는 전형적으로 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등이다. R^7 은, 하나 이상의 헤테로원자 또는 그룹에 의해 임의로 차단되어 5원 헤테로사이클(예: 모르폴리노, 피롤리디노 또는 피페리디노)을 제공하는, 탄소수 4 내지 6의쇄를 제공하는 알킬렌 그룹을 포함할 수도 있다.

[0385] 알킬, 사이클로알킬, 알케닐 및 아릴 중에는, 당해 화합물의 설파타제 억제 활성을 방해하지 않는 하나 이상의 그룹을 치환체로서 함유하는 치환된 그룹이 포함된다. 비방해성 치환체의 예에는 하이드록시, 아미노, 할로, 알콕시, 알킬 및 아릴이 포함된다.

[0386] 일부 양태에서, 티오포스포네이트 그룹은 그룹 X 내에 또는 상에 하나 이상의 원자에 융합된(또는 이와 결합된) 환 구조를 형성할 수 있다.

[0387] 일부 양태에서, 하나 이상의 티오포스포네이트 그룹이 존재할 수 있다. 일례로, 두 개의 티오포스포네이트(즉, 비스-티오포스포네이트 화합물)가 존재할 수 있다. 이들 화합물이 스테로이드 중심부를 기본으로 한다면, 바람직하게는 제2(또는 하나 이상의 추가의) 티오포스포네이트 그룹이 스테로이드 중심부의 17위치에 위치한다. 이들 그룹은 동일할 필요는 없다.

[0388] 설포네이트 그룹

- [0389] R^1 이 설포네이트 그룹이라면, 본 발명의 화합물은 설포네이트 화합물로 불린다.
- [0390] 통상적으로, 설포네이트 그룹은 하기 화학식을 갖는다.
- [0391] $(R^8)-S(O)(O)-O-$
- [0392] 상기 화학식에서,
- [0393] R^8 은 바람직하게는 H, 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 아릴 또는 이들의 조합이고, 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬 또는 알케닐은 임의로 하나 이상의 헤테로원자 또는 그룹을 함유한다.
- [0394] 치환되는 경우, 본 발명의 N-치환된 화합물은 바람직하게는 최대 10개의 탄소원자를 함유하거나 이를 각각 함유하는, 1개 또는 2개의 N-알킬, N-알케닐, N-사이클로알킬 또는 N-아릴 치환체를 함유할 수 있다. R^8 이 알킬인 경우, R^8 은 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬 그룹, 즉 메틸, 에틸, 프로필 등일 수 있다. 일례로, R^8 은 메틸일 수 있다. R^8 이 아릴인 경우, 이는 전형적으로 페닐 및 톨릴($PhCH_3$; o)이다. R^8 이 사이클로알킬인 경우, 이는 전형적으로 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등이다. R^8 은, 하나 이상의 헤테로원자 또는 그룹에 의해 임의로 차단되어 5원 헤테로사이클(예: 모르폴리노, 피롤리디노 또는 피페리디노)을 제공하는, 탄소수 4 내지 6의쇄를 제공하는 알킬렌 그룹을 포함할 수도 있다.
- [0395] 알킬, 사이클로알킬, 알케닐 및 아릴 중에는, 당해 화합물의 설파타제 억제 활성을 방해하지 않는 하나 이상의 그룹을 치환체로서 함유하는 치환된 그룹이 포함된다. 비방해성 치환체의 예에는 하이드록시, 아미노, 할로, 알콕시, 알킬 및 아릴이 포함된다.
- [0396] 일부 양태에서, 설포네이트 그룹은 그룹 X 내에 또는 상에 하나 이상의 원자에 융합된(또는 이와 결합된) 환 구조를 형성할 수 있다.
- [0397] 일부 양태에서, 하나 이상의 설포네이트 그룹이 존재할 수 있다. 일례로, 두 개의 설포네이트(즉, 비스-설포네이트 화합물)가 존재할 수 있다. 이들 화합물이 스테로이드 중심부를 기본으로 한다면, 바람직하게는 제2(또는 하나 이상의 추가의) 설포네이트 그룹이 스테로이드 중심부의 17위치에 위치한다. 이들 그룹은 동일할 필요는 없다.
- [0398] 설포네이트/포스포네이트/티오포스포네이트/설파메이트의 배합
- [0399] 본 발명의 일부 화합물의 경우, 본원에 정의된 하나의 설포네이트로서, 본원에 정의된 포스포네이트로서, 본원에 정의된 티오포스포네이트로서, 본원에 정의된 설파메이트로서; 본원에 정의된 또 다른 설포네이트로서, 본원에 정의된 포스포네이트로서, 본원에 정의된 티오포스포네이트로서, 본원에 정의된 설파메이트로서 존재할 수 있다. 일례로, 본 발명의 화합물은 하나의 설파메이트 그룹과 하나의 포스포네이트 그룹을 포함할 수 있다.
- [0400] 본 발명의 이들 화합물은 스테로이드 중심부를 기본으로 하며, 바람직하게는 당해 그룹의 나머지는 스테로이드 중심부의 17위치에 위치한다.
- [0401] 하이드로카빌
- [0402] 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "하이드로카빌 그룹"은 하나 이상의 C 및 H를 포함하는 그룹을 의미하며, 하나 이상의 다른 적절한 치환체를 임의로 포함할 수 있다. 이러한 치환체의 예는 할로, 알콕시, 니트로, 알킬 그룹, 사이클릭 그룹 등을 포함할 수 있다. 치환체가 사이클릭 그룹인 가능성 이외에, 치환체의 조합으로 사이클릭 그룹을 형성할 수 있다. 하이드로카빌 그룹이 하나 이상의 C를 포함하는 경우, 이들 탄소는 반드시 서로에 대해 결합될 필요는 없다. 예를 들면, 둘 이상의 탄소는 적절한 원소 또는 그룹을 통해 결합될 수 있다. 따라서, 하이드로카빌 그룹은 헤테로 원자를 포함할 수 있다. 적절한 헤테로 원자는 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려져 있고, 예를 들면, 황, 질소 및 산소를 포함한다. 하이드로카빌 그룹의 비제한적 예는 아실 그룹이다.
- [0403] 통상의 하이드로카빌 그룹은 탄화수소 그룹이다. 이때, 용어 "탄화수소"는 직쇄, 측쇄 또는 사이클릭형일 수

있는 알킬 그룹, 알케닐 그룹, 알키닐 그룹, 또는 아릴 그룹 중 어느 하나를 의미한다. 용어 탄화수소는 또한 이들 그룹을 포함하지만, 여기서 이들은 임의로 치환된다. 탄화수소가 치환체(들)를 갖는 측쇄형 구조인 경우에, 치환은 탄화수소 골격 위에 또는 측쇄 위에 존재할 수 있고, 또한, 치환은 탄화수소 골격 및 측쇄 위에 존재할 수 있다.

[0404] 옥시하이드로카빌

[0405] 본 명세서에 사용된 용어 "옥시하이드로카빌" 그룹은 하나 이상의 C, H 및 O를 포함하는 그룹을 의미하며, 하나 이상의 다른 적절한 치환체를 임의로 포함할 수 있다. 이러한 치환체의 예로는 할로-, 알콕시-, 니트로-, 알킬 그룹, 사이클릭 그룹 등을 포함할 수 있다. 치환체가 사이클릭 그룹인 가능성 이외에, 치환체의 조합이 사이클릭 그룹을 형성할 수 있다. 옥시하이드로카빌 그룹이 하나 이상의 C를 포함하는 경우에, 이들 탄소는 반드시 서로에 대해 결합될 필요는 없다. 예를 들면, 둘 이상의 탄소는 적절한 원소 또는 그룹을 통해 결합될 수 있다. 따라서, 옥시하이드로카빌 그룹은 헤테로 원자를 포함할 수 있다. 적절한 헤테로 원자는 당해 분야의 숙련자에게 잘 알려져 있고, 예를 들면, 황 및 질소를 포함한다.

[0406] 본 발명의 한 양태로, 옥시하이드로카빌 그룹은 옥시탄화수소 그룹이다.

[0407] 이때, 용어 "옥시탄화수소"는 직쇄, 측쇄 또는 사이클릭형일 수 있는 알콕시 그룹, 옥시알케닐 그룹, 옥시알키닐 그룹, 또는 옥시아릴 그룹 중 어느 하나를 의미한다. 용어 옥시탄화수소는 또한 이들 그룹을 포함하지만, 여기서 이들은 임의로 치환된다. 옥시탄화수소가 치환체(들)를 갖는 측쇄형 구조인 경우에, 치환은 탄화수소 골격 위에 또는 측쇄 위에 존재할 수 있고, 또한, 치환은 탄화수소 골격 및 측쇄 위에 존재할 수 있다.

[0408] 통상적으로, 옥시하이드로카빌 그룹은 화학식 $C_{1-6}O$ (예: $C_{1-3}O$)이다.

[0409] 암 세포를 사용하여 STS 활성을 측정하기 위한 검정법

[0410] (프로토콜 1)

[0411] MCF-7 세포에서 스테로이드 설파타제 활성의 억제

[0412] 스테로이드 설파타제의 활성은 시험관내에서 손상되지 않은 MCF-7 사람의 유방암 세포를 사용하여 측정한다. 이러한 호르몬 의존성 세포주는 사람의 유방암 세포 성장의 조절 연구에 널리 사용된다. 당해 호르몬은 현저한 스테로이드 설파타제 활성을 보유하고 있으며[참조 문헌: MacIndoe et al. Endocrinology, 123, 1281-1287 (1988); Purohit & Reed, Int. J. Cancer, 50, 901-905 (1992)], 미국에서는 어메리칸 타입 컬처 콜렉션[American Type Culture Collection(ATCC)]으로부터, 영국에서는, 예를 들어 더 임페리얼 캔서 리서치 펀드(The Imperial Cancer Research Fund)로부터 입수할 수 있다.

[0413] 세포를 HEPES 20mM, 태아 소의 혈청 5%, 글루타민 2mM, 비필수 아미노산 및 중탄산나트륨 0.075%를 함유하는 최소 필수 배지(MEM)[스코틀랜드 이르빈 소재의 플로우 라보러토리즈(Flow Laboratories)에서 시판]에 유지시킨다. 25cm² 조직 배양 플라스크의 30개 이하의 복제물을, 상기한 배지를 사용하여 약 1×10^5 세포/플라스크로 시딩(seeding)시킨다. 세포는 80% 유착점까지 성장시키고 배지는 3일마다 교체한다.

[0414] 25cm² 조직 배양 플라스크 3개 중의 MCF-7 세포의 손상되지 않은 단일층은 이얼의 평형 염용액[Earle's Balanced Salt Solution; EBSS, 영국 하이 위콤(High Wycombe) 소재의 ICN 플로우(ICN Flow)에서 시판]으로 세척하고, 에스트론-3-설페이트(11가지 농도: 0; 1fM; 0.01pM; 0.1pM; 1pM; 0.01nM; 0.1nM; 1nM; 0.01mM; 0.1mM; 1mM)와 함께 혈청을 함유하지 않는 MEM(2.5ml)중의 [6,7-³H]에스트론-3-설페이트[미국 매사추세츠주 보스턴 소재의 뉴 잉글랜드 뉴클리어(New England Nuclear)에서 시판, 고유 활성(specific activity) 60Ci/mmol] 5pmol(7×10^5 dpm)을 사용하여 37°C에서 3 내지 4시간 동안 배양한다. 배양 후, 각 플라스크를 냉각시키고 배지(1ml)는 피펫을 사용하여 [¹⁴C] 에스트론(7×10^3 dpm)[영국 아머삼 소재의 아머삼 인터내셔널 라디오케미칼 센터(Amersham International Radiochemical Centre)에서 시판, 고유 활성 97Ci/mmol]을 함유하는 별도의 튜브에 옮긴다. 혼합물을 톨루엔(5ml)과 함께 30초 동안 완전히 진탕시킨다. 실험은 90%를 초과하는 [¹⁴C]에스트론 및 0.1% 미만의 [³H]에스트론-3-설페이트가 당해 처리에 의해 수성 상으로부터 제거됨을 나타낸다. 유기 상의 분

획(2ml)을 제거하고 증발시킨 다음, 잔기의 ^3H 및 ^{14}C 함량을 섬광 분광분석법에 의해 측정한다. 가수분해된 에스트론-3-설페이트의 질량은 수득되는 ^3H 수(사용되는 배지 및 유기 상의 용적과 첨가되는 [^{14}C]에스트론의 회수에 대해 보정됨) 및 기질의 고유 활성으로부터 계산한다. 각각의 시험 배치는 사람의 설페타제-양성 태반(양성 대조)으로부터 준비한 마이크로솜의 배양물과 세포가 없는 플라스크(기질의 겔보기 비효소적 가수분해를 평가하기 위함)를 포함한다. 플라스크당 세포핵의 수는 세포 단일층을 자포닌으로 처리한 후 쿨터 계수기(Coulter Counter)를 사용하여 측정한다. 각각의 배치중 1개의 플라스크가 트리판 블루 배제방법[Trypan Blue exclusion method, Phillips, H.J. (1973) In: Tissue culture and applications, (eds: Kruse, D.F. & Patterson, M.K.); pp. 406-408; Academic Press, New York]을 사용하여 세포막의 상태 및 생존력을 평가하는데 사용된다.

[0415] 에스트론-3-설페이트에 대한 데이터는 표 1과 도 2 및 도 4에 나타내었다. 스테로이드 설페타제 활성에 대한 결과는 10^6 세포에 대해 계산된 배양 기간(20시간) 동안 형성되는 총 생성물(에스트론 + 에스트라디올)의 평균 ± 1 S.D.로서 나타내며, 통계학적 유의성을 나타내는 값은 에스트론-3-설페이트를 함유하지 않는 배양물에 대한 감소율(억제율, %)로서 나타낸다. 언페어드 스튜던트 t-시험(Unpaired Student t-test)이 결과에 대한 통계학적 유의성을 시험하는데 사용된다.

[0416] 태반 마이크로솜을 사용하여 STS 활성을 측정하기 위한 검정법

[0417] (프로토콜 2)

[0418] 태반 마이크로솜에서 스테로이드 설페타제 활성의 억제

[0419] 통상적인 의미의 임산부로부터 사람의 설페타제 양성 태반[런던 성마리츠 병원(St. Mary's Hospital)의 산부인과 병동으로부터 입수]을 가위로 미세하게 잘라서 차가운 인산염 완충제(pH 7.4, 50mM)로 1회 세척한 다음, 차가운 인산염 완충제(5ml/조각 g)에 재현탁시킨다. 울트라-터락스 균질화기(Ultra-Turrax homogeniser)로 얼음 속에서 냉각 기간 2분 간격의 3회 10초 파열을 이용하여 균질화시킨다. 핵 및 세포의 부스러기는 2000g에서 30분 동안 원심분리(4℃)하여 제거하고 상층액 분획(2ml)은 -20℃에서 저장한다. 상층액의 단백질 농도는 브래드포드(Bradford) 방법에 의해 측정한다[참조 문헌: Anal. Biochem., 72, 248-254 (1976)].

[0420] 배양액(1ml)은 단백질 농도 100mg/ml, 기질 농도 20mM의 [6,7- ^3H]에스트론-3-설페이트(미국 매사추세츠주 보스턴 소재의 뉴잉글랜드 뉴클리어에서 시판, 고유 활성 60Ci/mmol)를 사용하고, 37℃에서 20분 동안 배양한다. 에스트론-3-설페이트의 8가지 농도를 사용한다: 0(즉, 대조); 0.05mM; 0.1mM; 0.2mM; 0.4mM; 0.6mM; 0.8mM; 1.0mM. 배양한 후, 각각의 샘플을 냉각시키고 배지(1ml)는 [^{14}C]에스트론 (7×10^3 dpm)(영국 아머삼 소재의 아머삼 인터내셔널 라디오케미칼 센터에서 시판, 고유 활성 97Ci/mmol)을 함유하는 별도의 튜브에 피펫으로 옮긴다. 혼합물은 톨루엔(5ml)과 함께 30초 동안 완전히 진탕시킨다. 실험은 90%를 초과하는 [^{14}C]에스트론 및 0.1% 미만의 [^3H]에스트론-3-설페이트가 이와 같은 처리에 의해 수성 상으로부터 제거됨을 나타낸다. 유기 상의 분획(2ml)을 제거하고 증발시키고, 잔사중의 ^3H 및 ^{14}C 함량을 섬광 분광분석법에 의해 측정한다. 가수분해된 에스트론-3-설페이트의 질량은 수득되는 ^3H 수(사용되는 배지 및 유기 상의 용적과 첨가되는 [^{14}C]에스트론의 회수에 대해 보정됨)와 기질의 고유 활성으로부터 계산한다.

[0421] STS 활성을 측정하기 위한 동물 검정 모델

[0422] (프로토콜 3)

[0423] 생체 내에서 에스트론 설페타제 활성의 억제

[0424] 본 발명의 화합물은 동물 모델, 특히 난소절출된 래트를 사용하여 연구될 수 있다. 이 모델에서, 에스트로겐성인 화합물은 자궁 성장을 촉진시킨다.

[0425] 비히클(프로필렌 글리콜)만을 섭취한 또 다른 동물 그룹과 함께 화합물(5일 동안 10mg/Kg/일)을 래트에 경구 투여하였다. 추가의 그룹에 5일 동안 10 µg/일의 양으로 피하주사로 화합물 EMATE를 주입시킨다. 연구 말미에, 간 조직 샘플을 수득하여, 이전에 기재된 바와 같이(참조: PCT/GB95/02638) 기질로서 3H 에스트론 설페이트를

사용하여 에스트론 설파타제 활성을 평가하였다.

- [0426] 에스트로겐 활성을 측정하기 위한 동물 검정 모델
- [0427] (프로토콜 4)
- [0428] 생체내 에스트로겐 활성의 결핍
- [0429] 본 발명의 화합물은 동물 모델, 특히 난소절출된 래트를 사용하여 연구될 수 있다. 이 모델에서, 에스트로겐성인 화합물은 자궁 성장을 촉진시킨다.
- [0430] 비히클(프로필렌 글리콜)만을 섭취한 또 다른 동물 그룹과 함께 화합물(5일 동안 10mg/Kg/일)을 래트에 경구 투여하였다. 추가의 그룹에 5일 동안 10 µg/일의 양으로 피하주사로 에스트로겐 화합물 EMATE를 주입시킨다. 연구 말미에, 자궁을 수득하여, 자궁 질량/전체 체중 x 100으로 나타낸 결과를 사용하여 칭량하였다.
- [0431] 자궁 성장에 상당한 영향을 미치지 않는 화합물은 에스트로겐성이 아니다.
- [0432] 치료법
- [0433] 본 발명의 화합물은 치료제로서 - 즉, 치료 용도에 사용될 수 있다.
- [0434] 용어 "치료"는 치료 효과, 완화 효과 및 예방 효과를 포함한다.
- [0435] 치료는 사람 또는 동물, 바람직하게는 암컷 동물에 이루어질 수 있다.
- [0436] 약제학적 조성물
- [0437] 한 측면으로, 본 발명은 본 발명에 따르는 화합물 및 임의로, 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제(이의 조합을 포함함)를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0438] 약제학적 조성물은 사람 및 수의 약제에서 사람 또는 동물용일 수 있으며, 통상 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 희석제, 담체 또는 부형제를 포함한다. 치료용으로 허용되는 담체 또는 희석제가 약제 분야에 잘 공지되어 있고, 예를 들면, 문헌(참조: Remington's Pharmaceutical Science, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985))에 기술되어 있다. 약제학적 담체, 부형제 또는 희석제의 선택은 의도하는 투여 경로 및 표준 약제학적 실행에 따라 수행될 수 있다. 약제학적 조성물은 담체, 부형제 또는 희석제로서, 또는 담체, 부형제 또는 희석제 이외에, 적절한 결합제(들), 윤활제(들), 현탁제(들), 피복제(들), 가용화제(들)를 포함할 수 있다.
- [0439] 방부제, 안정화제, 염료 및 심지어 향미제가 약제학적 조성물에 제공될 수 있다. 방부제의 예로는 나트륨 벤조에이트, 소르브산 및 p-하이드록시벤조산의 에스테르가 포함된다. 산화 방지제 및 현탁제가 또한 사용될 수 있다.
- [0440] 상이한 전달 시스템에 따라 상이한 조성물/제형 요건이 존재할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 약제학적 조성물은 미니-펌프를 사용하여, 또는 점막 경로에 의해, 예를 들면, 비내 분무 또는 흡입용 에어로졸 또는 섭취 가능한 용액으로, 또는 조성물이 투여를 위해 주사 가능한 형태로 제형화되는 비경구적으로, 예를 들면, 정맥내, 근육내 또는 피하 경로로 전달되도록 제형화될 수 있다. 또한, 제형은 두 경로 모두에 의해 전달되도록 고안될 수 있다.
- [0441] 제제가 위장 점막을 통해 점막으로 전달되는 경우에, 위장관을 통해 전달 도중 안정하게 유지될 수 있어야 한다. 예를 들면, 단백질 분해에 대해 내성이어야 하고, 산 pH에서 안정해야 하며, 담즙의 계면 활성 효과에 내성이어야 한다.
- [0442] 적절한 경우에, 약제학적 조성물은 흡입에 의해, 좌제 또는 폐사리의 형태로, 로션, 용액, 크림, 연고 또는 산제 분말의 형태로 국소적으로, 피부 패치의 사용에 의해, 부형제(예: 전분 또는 락토즈)를 함유하는 정제의 형태나, 단독으로 또는 부형제와 혼합된 캡슐제 또는 소란으로, 또는 향미제나 착색제를 함유하는 엘릭서, 용액 또는 현탁액의 형태로 경구로 투여하거나, 이들은 비경구적으로, 예를 들면, 정맥내, 근육내 또는 피하 주사할 수 있다. 비경구 투여를 위해, 조성물은 다른 물질, 예를 들면, 혈액과 등장성인 용액을 제조하기에 충분한 염

또는 단당류를 함유할 수 있는 멸균 수용액의 형태로 최상으로 사용될 수 있다. 볼 또는 설하 투여를 위하여, 조성물은 통상의 방법으로 제형화될 수 있는 정제 또는 로젠지제의 형태로 투여할 수 있다.

[0443] 혼합 약제

[0444] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 다른 활성 제제, 예를 들면, 하나 이상의 다른 약제학적으로 활성인 제제와 혼합하여 사용할 수 있다.

[0445] 예를 들면, 본 발명의 화합물은 다른 STS 억제제 및/또는, 아로마타제 억제제(예: 4-하이드록시안드로스테네디온(4-OHA)) 및/또는 스테로이드 - 예를 들면, 천연 발생 스테르뉴로스테로이드 데하이드로에피안드로스테론 설페이트(DHEAS) 및 프레그네놀론 설페이트(PS) 및/또는 다른 구조적으로 유사한 유기 화합물과 같은 다른 억제제와 혼합하여 사용할 수 있다. 기타 STS 억제제의 예는 상기 문헌에서 알 수 있다. 예로는, 본 발명에 사용하기 위한 STS 억제제는 EMATE, 및 2-에틸 또는 2-메톡시 17-테옥시 화합물, 또는 이들 둘 다가 포함되는데, 이들은 본원에 제시된 화합물 5와 유사하다.

[0446] 또한, 또는 대안으로, 본 발명의 화합물은 생물학적 반응 개질제와 혼합하여 사용할 수 있다.

[0447] 용어 생물학적 반응 개질제("BRM")는 사이토킨, 면역 조절제, 성장 인자, 조절 조절 인자, 콜로니 자극 인자, 화학 주성, 용혈성 및 혈전성 인자, 세포 표면 수용체, 리간드, 백혈구 유착 분자, 모노클로날 항체, 예방 및 치료용 백신, 호르몬, 세포외 기질 성분 및 피브로넥틴 등을 포함한다. 일부 적용을 위하여, 바람직하게는, 생물학적 반응 개질제는 사이토킨이다. 사이토킨의 예로는 인터류킨(IL)(예: IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-19); 종양 괴사 인자(TNF)(예: TNF- α); 인터페론 α , β 및 γ ; TGF- β 가 포함된다. 일부 적용을 위해, 바람직하게는, 사이토킨은 종양 괴사 인자(TNF)이다. 일부 적용을 위해, TNF는 이의 유도체 또는 혼합물을 포함하는 특정 형태의 TNF(예: TNF- α , TNF- β)일 수 있다. 보다 바람직하게는, 사이토킨은 TNF- α 이다. TNF에 대한 교시는 당해 분야, 예를 들면, WO-A-98/08870 및 WO-A-98/13348에서 확인할 수 있다.

[0448] 투여

[0449] 통상, 의사는 개개 대상에 가장 적합한 실제 용량을 결정하고, 이는 특별한 환자의 연령, 체중 및 반응에 따라 변한다. 하기 용량은 평균 경우의 예이다. 물론, 보다 높거나 낮은 용량 범위가 유익한 개개 경우가 존재할 수 있다.

[0450] 본 발명의 조성물은 직접 주사에 의해 투여할 수 있다. 조성물은 비경구, 점막, 근육내, 정맥내, 피하, 안구내 또는 경피 투여를 위해 제형화될 수 있다. 필요에 따라, 제제는 0.01 내지 30mg/체중 kg, 예를 들면, 0.1 내지 10mg/kg, 보다 바람직하게는 0.1 내지 1mg/체중 kg의 용량으로 투여할 수 있다.

[0451] 다른 예로서, 본 발명의 제제는 하루에 1 내지 4회, 바람직하게는 하루에 1 또는 2회의 요법에 따라 투여할 수 있다. 특별한 환자의 경우 특정 용량 수준 및 투여 빈도는 변할 수 있고, 사용되는 특별한 화합물의 활성, 대사 안정성 및 화합물의 작용 길이, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이, 투여 형태와 시간, 분비 속도, 약제 조합, 특별한 상태의 중증 정도 및 치료를 받는 대상을 포함하는 다양한 요인에 따라 좌우된다.

[0452] 통상의 투여 형태 이외에 - 상기 제시된 바와 같이 - 용어 "투여함"은 또한 지질 매개 형질감염, 리포솜, 면역 리포솜, 리포펙틴, 양이온성 안면 양성기호성 인자(CFA; cationic facial amphiphiles) 및 이들의 조합과 같은 기술에 의한 전달을 포함한다. 이러한 전달 메커니즘의 경로는 이로써 제한되는 것은 아니지만, 점막, 비내, 경구, 비경구, 위장, 국소 또는 설하 경로를 포함한다.

[0453] 용어 "투여함"은 이로써 제한되는 것은 아니지만, 점막 경로에 의한 투여(예: 비내 분무 또는 흡입용 에어로졸로서 또는 섭취 가능한 용액으로서); 전달이 주사 가능한 형태로 이루어지는 비경구 경로(예: 정맥내, 근육내 또는 피하 경로)에 의한 투여를 포함한다.

[0454] 따라서, 약제학적 투여를 위해, 본 발명의 STS 억제제는 통상의 약제학적 제형화 기술 및 약제학적 담체, 보조제, 부형제, 희석제 등을 사용하여, 대개는 비경구 투여를 위해 적절한 방식으로 제형화될 수 있다. 근사한 유효량의 범위는 본 발명의 화합물의 개개 활성에 따라, 평균(70kg) 체중인 환자의 경우, 1 내지 1000mg/일, 예를 들면, 10 내지 900mg/일 또는 심지어 100 내지 800mg/일의 범위일 수 있다. 바람직하게, 보다 활성인 화합물에

대한 보다 통상적인 용량 범위는 200 내지 800mg/일, 보다 바람직하게는 200 내지 500mg/일, 가장 바람직하게는 200 내지 250mg/일의 범위이다. 이들은 단일 용량 요법, 분할 용량 요법 및/또는 수 일 동안 지속되는 다용량 요법으로 제공될 수 있다. 경구 투여의 경우, 이들은 단위 용량당 100 내지 500mg의 화합물을 함유하는 정제, 캡슐제, 액제 또는 현탁제의 형태로 제형화될 수 있다. 또한, 바람직하게, 본 화합물은 적절한 비경구적으로 투여할 수 있는 담체에서, 200 내지 800mg, 바람직하게는 200 내지 500mg, 보다 바람직하게는 200 내지 250mg의 범위로 단일 하루 용량 범위를 제공하면서 비경구 투여를 위하여 제형화된다. 그러나, 이러한 하루 유효량은 활성 성분의 고유 활성 및 환자의 체중에 따라 변하며, 이러한 변화는 숙련가 및 전문의의 판단에 의한다.

[0455] 낮은 투여 빈도

[0456] 매우 바람직한 측면에 따르면, 본 발명의 화합물은 매일보다 덜 자주 투여 요법으로 투여될 수 있다. 놀랍게도, 본 발명의 화합물은 공지된 스테로이드 설파타제 억제제에 비해 놀라운 작용 기간을 나타낸다.

[0457] 따라서, 본 발명은 매주 투여, 1주에 2회 투여, 격주 투여, 1개월에 2회 투여 및 매달 투여로 이루어진 그룹으로부터 선택된 간격으로 투여되는 연속 투여 일정을 포함하여 본 발명의 화합물을 투여하는 방법을 제공한다.

[0458] 또한, 본 발명은 3일에 대략 한번씩 내지 16일에 대략 한번씩의 투여 주기 범위를 갖는 연속 투여 일정을 포함하여 본 발명의 화합물을 투여하는 방법을 제공한다.

[0459] 바람직하게는, 목적하는 치료 효과가 성취될 때까지, 연속 투여 일정을 유지한다.

[0460] 1주에 한번 투여란, 본 발명의 화합물의 단위 투여량이 1주에 한번, 즉 7일 동안 1회, 바람직하게는 매주 같은 날에 투여됨을 의미한다. 매주 1회 투여 요법에서, 단위 투여량은 일반적으로 대략 7일마다 투여된다. 1주에 한번의 투여 요법의 비제한적인 예는, 본 발명의 화합물의 단위 투여량을 일요일마다 투여함을 수반할 것이다. 단위 투여량이 연속적인 날에 투여되지 않는 것이 바람직하나, 1주에 한번의 투여 요법은, 단위 투여량이 2개의 상이한 1주 내에 연속 이틀 동안 투여되는 투여 요법을 포함할 수 있다.

[0461] 대략적인 유효 투여량의 범위는 당해 화합물의 개별적인 활성에 좌우되고 환자의 평균 체중(70kg)에 대해 1 내지 1000mg/주, 예를 들면, 10 내지 900mg/주 또는 100 내지 800mg/주일 수 있다. 바람직하고 보다 활성인 화합물에 대한 더욱 통상적인 투여량은 200 내지 800mg/주, 보다 바람직하게는 200 내지 500mg/주, 가장 바람직하게는 200 내지 250mg/주일 수 있다. 이는 단일 용량 요법, 분할 용량 요법 및/또는 수일에 걸쳐 지속되는 다수 용량 요법으로 제공될 수 있다. 경구 투여의 경우, 이들은 단위 투여량당 화합물을 100 내지 500mg 함유하는 정제, 캡슐제, 액제 또는 현탁제로 제형화할 수 있다. 대안으로서 바람직하게는 본 발명의 화합물은, 비경구 투여할 수 있는 적합한 담체로 비경구 투여용으로 매주 1회 투여량 200 내지 800mg, 바람직하게는 200 내지 500mg, 보다 바람직하게는 200 내지 250mg의 범위를 제공하도록 제형화될 것이다.

[0462] 1주에 2회 투여란, 본 발명의 화합물의 단위 투여량이 1주에 2번, 즉 7일 동안 2회, 바람직하게는 매주 같은 2일에 투여됨을 의미한다. 매주 2회 투여 요법에서, 단위 투여량은 일반적으로 대략 3~4일마다 투여된다. 1주에 2번의 투여 요법의 비제한적인 예는, 본 발명의 화합물의 단위 투여량을 일요일과 수요일마다 투여함을 수반할 것이다. 단위 투여량이 같은날 또는 연속적인 날에 투여되지 않는 것이 바람직하나, 1주에 2번의 투여 요법은, 단위 투여량이 1주간 또는 상이한 1주간 내에 연속 이틀 동안 투여되는 투여 요법을 포함할 수 있다.

[0463] 대략적인 유효 투여량의 범위는 당해 화합물의 개별적인 활성에 좌우되고 환자의 평균 체중(70kg)에 대해 매주 2회당 1 내지 1000mg, 예를 들면, 매주 2회당 10 내지 900mg 또는 매주 2회당 100 내지 800mg일 수 있다. 바람직하고 보다 활성인 화합물에 대한 더욱 통상적인 투여량은 매주 2회당 200 내지 800mg, 보다 바람직하게는 매주 2회당 200 내지 500mg, 가장 바람직하게는 매주 2회당 200 내지 250mg일 수 있다. 이는 단일 용량 요법, 분할 용량 요법 및/또는 수일에 걸쳐 지속되는 다수 용량 요법으로 제공될 수 있다. 경구 투여의 경우, 이들은 단위 투여량당 화합물을 100 내지 500mg 함유하는 정제, 캡슐제, 액제 또는 현탁제로 제형화할 수 있다. 대안으로서 바람직하게는 본 발명의 화합물은, 비경구 투여할 수 있는 적합한 담체에서, 비경구 투여용으로 매주 단독 2회 투여량 200 내지 800mg, 바람직하게는 200 내지 500mg, 보다 바람직하게는 200 내지 250mg의 범위를 제공하도록 제형화될 것이다.

[0464] 격주 투여란 본 발명의 화합물의 단위 투여가 2주에 한번, 즉 14일 동안 1회, 바람직하게는 각 2주 동안 같은 날에 투여됨을 의미한다. 격주 투여 요법에서, 각각의 단위 투여량은 일반적으로 대략 14일마다 투여된다. 격주에 투여 요법의 비제한적인 예는, 본 발명의 화합물의 단위 투여량을 한주 건너 일요일마다 투여함을 수반할

것이다. 단위 투여량이 연속적인 날에 투여되지 않는 것이 바람직하나, 격주 투여 요법은, 단위 투여량이 2개의 상이한 격주간 내에서 연속 이틀 동안 투여되는 투여 요법을 포함할 수 있다.

[0465] 대략적인 유효 투여량의 범위는 당해 화합물의 개별적인 활성에 좌우되고 환자의 평균 체중(70kg)에 대해 1 내지 1000mg/격주, 예를 들면, 10 내지 900mg/격주 또는 100 내지 800mg/격주일 수 있다. 바람직하고 보다 활성인 화합물에 대한 더욱 통상적인 투여량은 200 내지 800mg/격주, 보다 바람직하게는 200 내지 500mg/격주, 가장 바람직하게는 200 내지 250mg/격주일 수 있다. 이는 단일 용량 요법, 분할 용량 요법 및/또는 수일에 걸쳐 지속되는 다수 용량 요법으로 제공될 수 있다. 경구 투여의 경우, 이들은 단위 투여량당 화합물을 100 내지 500mg 함유하는 정제, 캡슐제, 액제 또는 현탁제로 제형화할 수 있다. 대안으로서 바람직하게는 본 발명의 화합물은, 비경구 투여할 수 있는 적합한 담체에서, 비경구 투여용으로 단일 격주 투여량 200 내지 800mg, 바람직하게는 200 내지 500mg, 보다 바람직하게는 200 내지 250mg의 범위를 제공하도록 제형화될 것이다.

[0466] 1개월에 2회 투여란 본 발명의 화합물의 단위 투여가 2번, 즉 1개월의 기간 동안 2회 투여됨을 의미한다. 1개월에 2회 요법의 경우, 투여량은 1개월마다 같은 2일날에 제공되는 것이 바람직하다. 1개월에 2회 투여 요법에서, 각각의 단위 투여량은 일반적으로 애략 14일 내지 16일 마다 투여된다. 1개월에 2회 투여 요법의 비제한적인 예는, 달의 첫번째 날에 또는 대략 첫번째 날과 15번째 날에 또는 대략 15번째 날, 즉 그 달의 중간쯤에 투여함을 수반할 것이다. 단위 투여량이 같은날 또는 연속적인 날에 투여되지 않는 것이 바람직하나, 1개월에 2회 투여 투여 요법은, 단위 투여량이 1개월 또는 다른 1개월 내에 이틀 연속해서 투여되는 투여 요법을 포함할 수 있다. 1개월에 2회 요법은 격주 투여 요법과는 다르지만 이를 포함하지 않는 것으로 정의되는데, 왜냐하면 2개의 요법이 상이한 주기를 가져서 장기간에 걸쳐 상이한 투여수로 투여되기 때문이다. 예를 들면, 1년에 걸쳐, 1개월에 2회 요법에 따라 총 약 24회 투여(1년이 12개월이기 때문)되는 반면, 격주 투여 요법에 따라 약 26회 투여(1년이 약 52주이기 때문)될 것이다.

[0467] 대략적인 유효 투여량의 범위는 당해 화합물의 개별적인 활성에 좌우되고 환자의 평균 체중(70kg)에 대해 1개월에 2회당 1 내지 1000mg, 예를 들면, 1개월에 2회당 10 내지 900mg 또는 1개월에 2회당 100 내지 800mg일 수 있다. 바람직하고 보다 활성인 화합물에 대한 더욱 통상적인 투여량은 1개월에 2회당 200 내지 800mg, 보다 바람직하게는 1개월에 2회당 200 내지 500mg, 가장 바람직하게는 1개월에 2회당 200 내지 250mg일 수 있다. 이는 단일 용량 요법, 분할 용량 요법 및/또는 수일에 걸쳐 지속되는 다수 용량 요법으로 제공될 수 있다. 경구 투여의 경우, 이들은 단위 투여량당 화합물을 100 내지 500mg 함유하는 정제, 캡슐제, 액제 또는 현탁제로 제형화할 수 있다. 대안으로서 바람직하게는 본 발명의 화합물은, 비경구 투여할 수 있는 적합한 담체에서, 비경구 투여용으로 매달 단독 2회 투여량 200 내지 800mg, 바람직하게는 200 내지 500mg, 보다 바람직하게는 200 내지 250mg의 범위를 제공하도록 제형화될 것이다.

[0468] 매달 투여란, 본 발명의 화합물의 단위 투여가 1번, 1개월 동안 1회 투여됨을 의미한다. 매달 요법의 경우, 투여량은 매달 같은 날에 제공되는 것이 바람직하다. 매달 투여 요법에서, 각각의 단위 투여량은 일반적으로 약 29일 내지 32일마다 투여된다.

[0469] 대략적인 유효 투여량의 범위는 당해 화합물의 개별적인 활성에 좌우되고 환자의 평균 체중(70kg)에 대해 1 내지 1000mg/개월, 예를 들면, 10 내지 900mg/개월 또는 100 내지 800mg/개월일 수 있다. 바람직하고 보다 활성인 화합물에 대한 더욱 통상적인 투여량은 200 내지 800mg/개월, 보다 바람직하게는 200 내지 500mg/개월, 가장 바람직하게는 200 내지 250mg/개월일 수 있다. 이는 단일 용량 요법, 분할 용량 요법 및/또는 수일에 걸쳐 지속되는 다수 용량 요법으로 제공될 수 있다. 경구 투여의 경우, 이들은 단위 투여량당 화합물을 100 내지 500mg 함유하는 정제, 캡슐제, 액제 또는 현탁제로 제형화할 수 있다. 대안으로서 바람직하게는 본 발명의 화합물은, 비경구 투여할 수 있는 적합한 담체에서, 비경구 투여용으로 매달 1회 투여량 200 내지 800mg, 바람직하게는 200 내지 500mg, 보다 바람직하게는 200 내지 250mg의 범위를 제공하도록 제형화될 것이다.

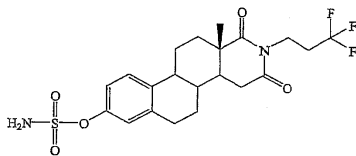
[0470] 매우 바람직한 양태에서, 본 발명은 하루 이상의 투여 간격을 갖는 일정에 따라 단위 투여량으로서 약제학적 유효량의 본 발명의 화합물을 포유류에 투여함을 포함하여, 스테로이드 설파타제와 관련된 상태 또는 질환의 치료가 필요한 포유류에서 스테로이드 설파타제와 관련된 상태 또는 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 바람직하게는, 투여 간격은 매주 1회 투여, 1주에 2회 투여, 격주 투여, 1개월에 2회 투여 및 매달 투여로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 매우 바람직하게는, 투여 간격은 매주 1회 투여이다.

[0471] 선택적으로 매우 바람직한 양태에서, 본 발명은 하루 이상의 투여 간격을 갖는 일정에 따라 단위 투여량으로서 약제학적 유효량의 본 발명의 화합물을 포유류에 투여함을 포함하여, 유해한 STS 수준과 관련된 상태 또는 질환의 치료가 필요한 포유류에서 유해한 STS 수준과 관련된 상태 또는 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 바람직

하게는, 투여 간격은 매주 1회 투여, 1주에 2회 투여, 격주 투여, 1개월에 2회 투여 및 매달 투여로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 매우 바람직하게는, 투여 간격은 매주 1회 투여이다.

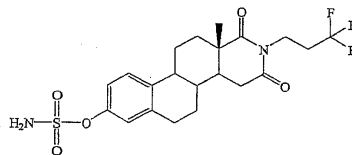
[0472] 선택적으로 매우 바람직한 양태에서, 본 발명은 하루 이상의 투여 간격을 갖는 일정에 따라 단위 투여량으로서 약제학적 유효량의 본 발명의 화합물을 포유류에 투여함을 포함하여, 암 치료가 필요한 포유류에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 바람직하게는, 투여 간격은 매주 1회 투여, 1주에 2회 투여, 격주 투여, 1개월에 2회 투여 및 매달 투여로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 매우 바람직하게는, 투여 간격은 매주 1회 투여이다. 바람직하게는, 암은 내분비 의존성 암으로부터 선택된다. 보다 바람직하게는, 암은 유방암, 자궁내막암 또는 전립선암으로부터 선택되며, 가장 바람직하게는 유방암이다.

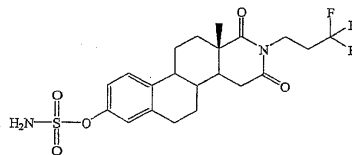
[0473] 선택적으로 매우 바람직한 양태에서, 본 발명은 하루 이상의 투여 간격을 갖는 일정에 따라 단위 투여량으로서 약제학적 유효량의 본 발명의 화합물을 포유류에 투여함을 포함하여, 암 치료가 필요한 포유류에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 바람직하게는, 투여 간격은 매주 1회 투여, 1주에 2회 투여, 격주 투여, 1개월에 2회 투여 및 매달 투여로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 매우 바람직하게는, 투여 간격은 매주 1회 투여이다. 바람직하게는, 암은 내분비 의존성 암으로부터 선택된다. 보다 바람직하게는, 암은 유방암, 자궁내막암 또는 전립선암으로부터 선택되며, 가장 바람직하게는 유방암이다.



[0474]

[0475] 선택적으로 매우 바람직한 양태에서, 본 발명은 매주 한번의 투여 간격을 갖는 일정에 따라 단위 투여량으로서



약제학적 유효량의 화학식  의 화합물을 포유류에 투여함을 포함하여, 유방암 암 치료가 필요한 포유류에서 유방암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0476] 치료용 키트

[0477] 추가의 양태에서, 본 발명은 본 발명에 따르는 방법을 편리하고 효율적으로 수행하기 위한 키트에 관한 것이다. 이러한 키트는 정제 또는 캡슐과 같은 고정 경구용 형태를 운반하기에 특히 적합하다. 이러한 키트는 일반적으로 다수의 단위 투여량을 포함한다. 이러한 키트는 이들의 소정의 사용 순서로 방향을 맞춘 투여량을 갖는 카드를 포함할 수 있다. 이러한 키트의 예는 "블리스터 팩(blister pack)"이다. 블리스터 팩은 팩킹 산업에 익히 공지되어 있으며, 약제학적 단위 투여량 제형을 팩킹하는데 널리 사용된다. 경우에 따라, 투여량을 투여할 수 있는 처리 일정에 날짜를 표시하는, 예를 들면, 수, 문자 또는 다른 표시 형태로 또는 달력 삽입물을 사용하는 등의 기억 보조장치가 제공될 수 있다. 선택적으로, 비스포스포네이트 투여량과 유사하거나 다른 형태의 칼슘 또는 식이 공급물, 또는 위약 투여량이 매일 투여되는 키트를 제공하는데 포함될 수 있다.

[0478] 약제학적으로 허용되는 염

[0479] 본 발명의 화합물이 염기성 잔기를 함유할 경우, 약제학적으로 허용되는 염은 유기산 및 무기산, 예를 들면, 아세트산, 프로피온산, 락트산, 시트르산, 타르타르산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 말론산, 만델산, 말산, 프탈산, 염산, 브롬화수소산, 인산, 질산, 황산, 메탄설폰산, 나프탈렌설폰산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산, 캄포르설폰산 및 유사하게 공지된 허용되는 산으로부터 형성될 수 있다. 본 발명의 화합물이 산성 잔기를 함유할 경우, 염은 유기 및 무기 염기로부터 형성될 수도 있으며, 예를 들면, 나트륨, 리튬 또는 칼륨 등의 알칼리 금속염이 바람직하다.

[0480] 세포 순환

- [0481] 본 발명의 화합물은 세포 순환 순서의 치료법에서 유용할 수 있다.
- [0482] 문헌[참조: "Molecular Cell Biology" 3rd Ed. Lodish et al. pages 177-181]에 논의된 바와 같이, 상이한 진핵 세포가 아주 상이한 속도로 성장하고 분할될 수 있다. 효모 세포는, 예를 들면, 120분 마다 분할될 수 있고, 성체 및 곤충의 배아 세포중 수정란의 제1 분할은 단지 1530분이 걸리는데, 이는 하나의 큰 미리 존재하는 세포가 하부 분할되기 때문이다. 그러나, 대부분의 성장하는 식물 및 동물 세포는 10 내지 20시간 내지 2배가 소요되고, 어떤 것은 훨씬 더 느린 속도로 2배가 걸린다. 성인의 많은 세포(예: 신경 세포 및 종선 근육 세포)는 전혀 분할되지 않으며, 상처 치유를 돕는 섬유아세포와 같은 다른 것은 요구에 따라 성장하지만, 다른 것은 정지된다.
- [0483] 또한, 분할되는 모든 진핵 세포는 두 개의 딸 세포로 동일한 유전 물질을 공급할 준비가 되어 있어야 한다. 진핵 세포중 DNA 합성은 세포 분할 주기를 통해 일어나지 않지만, 세포 분할 전에 이의 일부로 제한된다.
- [0484] 진핵성 DNA 합성 및 세포 분할간의 관계는 성장 및 분할을 모두 할 수 있는 포유동물 세포의 배양시 철저히 분석되어 왔다. 세균과는 대조적으로, 진핵 세포는 DNA 합성시 이들의 시간의 단지 일부만을 보내는 것으로 확인되었고, 세포 분할하기 수 시간 전에 완결된다(유사 분열). 따라서, DNA 합성후 및 세포 분할 전에 시간의 갭이 생기고, 다른 갭은 분할후 및 다음 DNA 합성 단계 전 발생되는 것으로 밝혀졌다. 이러한 분석은 진핵 세포 순환이 M(유사 분열) 단계, G_1 단계(제1 갭), S(DNA 합성) 단계, G_2 단계(제2 갭) 및 M으로 돌아가는 단계로 이루어진다는 결론을 유도하였다. 유사 분열 사이의 단계(G_1 , S 및 G_2)는 총체적으로 중간기로서 공지되어 있다.
- [0485] 조직(예: 모든 정지된 섬유아세포)에서 많은 비분할 세포는 유사 분열 후에, DNA 합성 바로 전에 주기에 체류시키며, 이러한 "체류된" 세포는 세포 주기로부터 배출되어 G_0 단계로 된다고 말한다.
- [0486] 이들이 이들의 상대적인 DNA 함량을 측정하기 위하여 형광-활성화 세포 분류기(FACS)를 사용함으로써, 세포 주기의 세 중간기 단계중 하나에서 존재하는 경우에, 세포를 확인할 수 있고, G_1 (DNA 합성 전)에 있는 세포는 S(DNA 복제) 단계 도중 DNA의 한정량 x 을 가지며, x 내지 $2x$ 이고, G_2 (또는 M)에 있는 경우에는, DNA의 $2x$ 이다.
- [0487] 동물 세포에서 유사 분열 및 세포질 분열의 단계는 다음과 같다.
- [0488] (a) 중간기. 중간기의 G_2 단계는 유사 분열의 초기에 즉시 진행된다. 염색체 DNA는 S 단계 도중, 복제되어 단백질에 결합되지만, 염색체는 아직까지 독특한 구조물로서 확인되지 않았다. 인은 광현미경 아래에서 볼 수 있는 유일한 핵 서브 구조물이다. DNA 복제 전에 이배체 세포에는, 각 형태의 두 개의 형태학적 염색체가 존재하며, 세포는 $2n$ 으로 존재한다고 말한다. G_2 에서, DNA 복제 후에, 세포는 $4n$ 이다. 각각의 염색체 DNA의 4배로 존재한다. 자매 염색체가 서로로부터 아직 분리되지 않았기 때문에, 이들은 자매 염색분체라고 부른다.
- [0489] (b) 초기 전기. 새로이 형성된 딸 중심소체를 각각 갖는 중심소체는 세포의 반대쪽 극을 향해 움직이기 시작하며, 염색체는 긴 실처럼 보여질 수 있다. 핵 막은 소낭으로 분해되기 시작한다.
- [0490] (c) 중간 및 후기 전기. 염색체 축합이 완결되고, 각각의 볼 수 있는 염색체 구조는 이들의 동원체에서 함께 유지되는 두 개의 염색분체로 구성된다. 각각의 염색분체는 두 개의 새로이 복제된 딸 DNA 분자중 하나를 함유한다. 미세 관형 방추가 중심소체에 바로 인접한 영역으로부터 방사되기 시작되고, 이는 이들의 극에 더 가깝게 이동한다. 일부 방추 섬유는 극에서 극으로 도달되고, 대부분은 염색분체로 이동되어, 동원체에서 결합된다.
- [0491] (d) 중기. 염색체는 세포의 적도면 쪽으로 이동하고, 여기서 이들은 적도면에 배열되기 시작한다. 자매 염색분체는 아직 분리되지 않는다.
- [0492] (e) 후기. 두 개의 자매 염색분체는 독립적인 염색체로 분리된다. 각각은 방추 섬유에 의해 이동되는 한 극으로 연결되는 동원체를 함유한다. 따라서, 각 염색체의 하나의 복제물이 각각의 딸 세포로 공급된다. 동시에, 세포는 극-대-극 방추를 하면서 신장된다. 세포질 분열은 분해구가 형성되기 시작하면서 시작된다.
- [0493] (f) 말기. 새로운 막이 딸 핵 주위에 형성되고, 염색체는 풀려서, 덜 독특하게 되며, 인이 다시 보이기 시작하고, 핵막이 각각의 딸 핵 주위에 형성된다. 세포질 분열이 거의 완결되고, 방추는 미세관 및 다른 섬유가 분해될 때 사라진다. 유사 분열을 통해, 각각의 극에서 "딸" 중심소체는 완전한 길이가 될 때 까지 성장한다. 말기에서, 본래 중심소체 각각의 중복이 완결되고, 새로운 딸 중심소체가 다음 중간기 동안 생성된다.

- [0494] (g) 중간기. 세포질 분열이 완결되자 마자, 세포는 세포 주기의 G₁ 단계로 도입되어, 주기를 다시 진행한다.
- [0495] 세포 순환은 상당한 중요한 세포 과정임을 알 수 있다. 정상 세포 순환으로부터의 이탈은 수많은 의학적 질환을 유발할 수 있다. 증가되고/되거나 제한되지 않은 세포 순환이 암에서 일어날 수 있다. 감소된 세포 순환은 변성 상태를 유발할 수 있다. 본 발명의 화합물의 사용으로 이러한 질환 및 상태를 치료하는 방법을 제공할 수 있다.
- [0496] 따라서, 본 발명의 화합물은 호르몬 의존성 및 호르몬 무관한 암을 포함하는 암과 같은 세포 순환 질환의 치료 시 사용하기에 적합할 수 있다.
- [0497] 본 발명의 화합물, 조성물 및 방법에 의해 치료될 암은 다음과 같지만, 이로써 제한되지 않는다: 심장: 육종(혈관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 및 기형종; 폐: 기관지 암종(편평상피 세포, 미분화 소형 세포, 미분화 대형 세포, 선암), 폐포(세기관지) 암종, 기관지 선종, 육종, 림프종, 연골종 과오종, 중피종; 위장: 식도(편평상피 세포 암종, 선암, 평활근육종, 림프종), 위(암종, 림프종, 평활근육종), 췌장(관선 암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트리노마, 카르시노이드 종양, 비포마(vipoma)], 소장(선암, 림프종, 카르시노이드 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 대장(선암, 관상 선종, 용모성 선종, 과오종, 평활근종), 결장, 대장, 직장; 비뇨생식기: 신장(선암, 빌립스 종양[신포세포종], 림프종, 백혈병), 방광 및 요도(편평상피 세포 암종, 이행 세포 암, 선암), 전립선(선암, 육종), 정소(정상피종, 기형종, 배아 암종, 기형암종, 용모막암종, 육종, 간세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 유선 종양, 지방종); 간: 간암(간세포 암종), 담관암, 간 모세포종, 혈관육종, 간세포 선종, 혈관종; 골: 골원성 육종(골육종), 섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 연골육종, 에빙스 육종, 악성 림프종(세망 세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대 세포 종양 척색종, 오스테오크론프로마(osteochronfroma)(골연골성 외골증), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골혼합성 섬유종, 유골 골종 및 거대 세포 종양; 신경계: 두개골(골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 오스틴 변형성 골염), 뇌막(뇌수막종, 메닌지오육종, 신경교종), 뇌(성상세포종, 수포세포종, 신경교종, 상의세포종, 배아종[송과체종양], 다형성 교아 세포종, 핑지교종, 신경초종, 망막아세포종, 선천성 종양), 척수 신경섬유종, 뇌수막종, 신경교종, 육종); 부인과: 자궁(자궁내막 암종), 자궁경부 (자궁경부 암종, 종양전 자궁 목 이행종), 난소(난소암[장액성 난소암종, 점액성 난소암종, 분류되지 않은 암종], 과립막-협막 세포 종양, 씨틀릴-레이디그 세포 종양, 미분화세포종, 악성 기형종), 음부(편평상피 세포 암종, 상피내 암종, 선암, 섬유육종, 흑색종), 질(투명 세포 암종, 편평상피 세포 암종, 포도상형 육종(배아 횡문근육종), 나팔관(암종); 혈액(Hematologic): 혈액(blood)(골수성 백혈병[급성 및 만성], 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 골수 증식 질환, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군), 호지킨병, 비-호지킨 림프종[악성 림프종]; 피부: 악성 흑색종, 바젤 세포 암종, 편평상피 세포 암종, 카포시 육종, 이행성 모반, 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 흉터, 건선; 및 부신: 신경아세포종. 따라서, 본원에 제공된 용어 "암 세포"는 상기 확인된 상태들 중의 어느 하나를 앓고 있는 세포를 포함한다.
- [0498] 또한, 본 발명의 화합물은 암, 예를 들면, 유방암, 난소암, 자궁내막암, 육종, 흑색종, 전립선암, 췌장암 및 기타 고체 종양의 치료시 적합할 수 있다.
- [0499] 바람직한 양태에서, 본 발명의 화합물은 내분비 의존성 암을 치료하는데 유용하다. 바람직한 내분비 의존성 암은 유방암, 자궁내막암, 전립선암 및 난소암이다.
- [0500] 일부 적용의 경우, 세포 순환은 억제되고/되거나, 예방되고/되거나, 정지시키며, 바람직하게는 이때 세포 순환은 예방되고/되거나, 정지된다. 한 측면으로, 세포 순환은 G₂/M 단계에서 억제되고/되거나, 예방되고/되거나, 정지될 수 있다. 한 측면으로, 세포 순환은 비가역적으로 예방되고/되거나, 억제되고/되거나, 정지될 수 있고, 바람직하게는 세포 순환이 비가역적으로 예방되고/되거나, 정지된다.
- [0501] 용어 "비가역적으로 예방되고/되거나, 억제되고/되거나, 정지된다"함은 본 발명의 화합물의 적용후, 화합물의 제거시, 화합물의 효과, 즉 세포 순환의 예방 및/또는 억제 및/또는 정지가 여전히 관찰될 수 있음을 의미한다. 보다 특히, 용어 "비가역적으로 예방되고/되거나, 억제되고/되거나, 정지된다"함은 본 명세서에 제시된 세포 순환 검정법에 따라 검정하는 경우에, 관심있는 화합물로 처리한 세포가 대조용 세포보다 프로토콜 1의 단계 2 후 에 덜 성장을 보임을 의미한다. 이 프로토콜에 대한 상세한 설명은 하기에 제시되어 있다.
- [0502] 따라서, 본 발명은 시험관내에서 세포 순환의 예방 및/또는 억제 및/또는 정지에 의해 에스트로겐 수용체 포지티브(ER+) 및 ER 네가티브(ER-) 유방암 세포의 성장 억제를 유발하고/하거나; 완전한 동물(즉, 난소 척출되지 않음)에서 니트로소-메틸 우레아(NMU) 유도된 포유동물 종양의 회귀를 유발하고/하거나; 암 세포에서 세포 순환

을 예방하고/하거나, 억제하고/하거나, 정지하고/하거나; 생체내에서 세포 순환의 예방 및/또는 억제 및/또는 정지에 의해 작용하고/하거나, 세포 순환 효능제로서 작용하는 화합물을 제공한다.

[0503] 세포 순환 검정법

[0504] (프로토콜 5)

[0505] 과정

[0506] 단계 1

[0507] MCF-7 유방암 세포는 10^5 개의 세포/웰의 밀도로 다중-웰 배양 플레이트로 씨딩한다. 세포는 이들이 다음과 같이 처리되는 경우에 약 30% 합류될 때 까지 부착시키고 성장시킨다:

[0508] 대조용 - 미처리

[0509] 관심 화합물(COI) 20 μ M

[0510] 세포는 3일 마다 배지/COI를 바꾸어 주면서, COI를 함유하는 성장 배지에서 6일 동안 성장시킨다. 이 기간이 끝날 무렵, 세포수를 쿨터 셀 카운터(Coulter cell counter)를 사용하여 계수한다.

[0511] 단계 2

[0512] COI 세포로 6일 동안 세포를 처리한 후에, 10^4 개의 세포/웰의 밀도로 다시 씨딩한다. 추가의 처리를 하지 않는다. 세포를 계속해서 성장 배지의 존재하에 다시 6일 동안 성장시킨다. 이 기간이 끝날 무렵, 세포수를 다시 계수한다.

[0513] 암 세포를 사용하여 DH 활성을 측정하기 위한 검정법

[0514] (프로토콜 6)

[0515] 에스트론의 에스트라디올(E1 $\rightarrow$ E2, E2DH 타입 I)로의 전환과 에스트라디올의 에스트론(E2 $\rightarrow$ E1, E2DH 타입 II)으로의 전환은 각각 T47D 및 MDA-MB-231 유방암 세포의 손상되지 않은 세포 단일층에서 측정하였다. 이들의 80 내지 90%가 융합될 때까지 세포를 플라스크에서 배양하였다. 배지 2.5ml 중의 각종 시험 화합물(10 μ M)의 부재하에 또는 존재하에 ^{3} H-E1 또는 ^{3} H-E2(6pmol, $\sim$ 90 Ci/mmol)을 각 플라스크에 가하였다. 기질을 세포 없이 플라스크에 가함과 동시에 배양(블랭크)하였다.

[0516] 37°C에서 T47D 세포를 30분 동안 또는 MDA 세포를 3시간 동안 배양한 후에, ^{4} C-E2 또는 ^{14} C-EI($\sim$ 5000cpm) 및 50 μ g E2 또는 E1을 각각 함유하는 시험 튜브에 배지 2ml를 가하였다. 디에틸 에테르(4ml)를 갖는 수성 배지로부터 스테로이드를 추출시켰다. 고형 이산화탄소-메탄올 혼합물 중의 수성 상을 동결시킨 후에, 에테르 상을 개별적인 튜브로 옮겼다. 40°C에서 공기 스트림 하에 에테르를 증발 건조시켰다. 잔류물을 적은 용적의 디에틸 에테르에 용해시키고, 형광 지시약을 함유하는 TLC 판에 적용하였다. E1과 E2는 DCM-에틸 아세테이트(4:1 v/v)를 사용하여 TLC에 의해 분리되었다. 자외선하에 가시화한 후에 각 배양 플라스크로부터의 생성물의 위치를 TLC판에 표시하였다. 표시된 영역을 절단하여 메탄올(0.5ml)을 함유하는 신틸레이션 바이알에 넣어 생성물을 용출시킨다. 신틸레이션 분광법 후에, 형성된 ^{3} H-생성물의 양과 회수된 ^{14} C-E1 또는 ^{14} C-E2의 양을 계산하였다. 각 플라스크 내의 세포수와 과정상의 손실에 대해 형성된 생성물의 양을 수정하였다.

[0517] 앞

[0518] 제시된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 세포 순환 질환의 치료시 유용할 수 있다. 특별한 세포 순환 질환은 암이다.

[0519] 암은 대부분의 서양에서 사망율의 주요 원인이 되고 있다. 지금까지 개발된 암 치료법은 호르몬-의존성 종양의

성장을 억제하는 호르몬의 작용 또는 합성의 차단을 유도하였다. 그러나, 보다 공격적인 화학요법이 최근에 호르몬-무관한 종양의 치료를 위해 사용된다.

[0520] 따라서, 화학요법과 관련된 부작용의 일부 또는 전부가 결여된, 호르몬 의존성 및/또는 무관한 종양의 항암 치료를 위한 약제의 개발이 주요한 치료학적 진보를 나타낸다.

[0521] 에스트로겐은 이들의 합성 후 많은 수산화반응과 공액화 반응을 진행하는 것으로 공지되어 있다. 최근까지, 이러한 반응은, 결국에는 에스트로겐이 물에 용해되도록 하고 신체로부터 이들의 제거를 개선시키는 대사 과정의 일부라고 생각되었다. 현재, 일부 하이드록시 대사물(예: 2-하이드록시 및 16알파-하이드록시)과 공액화합물(예: 에스트론 설페이트, E1S)은 에스트로겐을 체내에 갖는 일부 복합 작용을 측정하는데 중요하다는 것이 명백하다.

[0522] 발명가들은 유방암 위험을 바꾸는 상태에 관한 2- 및 16-하이드록시화 에스트로겐의 형성을 연구하였다. 현재, 2-하이드록시화 활성을 증가시키는 인자가 감소된 암 위험과 관련있지만, 증가하는 16알파-하이드록시화가 유방암 위험을 개선시킬 수 있다는 증거가 있다. 에스트로겐 대사물의 생물학적 역할에 대한 추가의 관심은, 2-메톡시에스트라디올이 항-유사분열 특성을 갖는 내인성 대사물이라는 증거인 성장하는 신체에 의해 자극되었다. 2-MeOE2는, 신체에 널리 분포되어 있는 효소인 카테콜 에스트로겐 메틸 트랜스퍼라제에 의해 2-하이드록시 에스트라디올(2-OHE2)로부터 형성된다.

[0523] 발명자들은 생체내 2-MeOE2가 메쓰(Meth) A 육종, B16 흑색종 또는 MDA-MB-435 에스트로겐 수용체 네가티브(ER-) 유방암 세포의 피하 주사로부터 발생하는 종양 성장을 억제한다. 또한 내피 세포 증식 및 이동, 및 시험관내 신생혈관형성을 억제한다. 생체내 종양 성장을 억제하는 2-MeOE2의 능력은 종양 세포의 직접적인 증식 억제보다는 종양에 의한 신생혈관형성을 억제하는 이의 능력에 기인할 것이라고 제안되었다.

[0524] 2-MeOE2가 이의 강력한 항-유사분열 및 항-신생혈관형성 효과를 발휘하는 메카니즘이 밝혀졌다. 고농도에서 미세소관 중합을 억제할 수 있고 튜블린에 결합하는 콜히친의 약한 억제제로서 작용할 수 있다는 증거가 있다. 그러나, 최근에, 유사분열을 차단하는 농도에서, 세포 내의 튜블린 필라멘트는 분리되지만 독성 치료후 보여지는 동일한 형태를 갖는 것으로 알려져 있지 않다. 따라서, 탁솔과 마찬가지로, 유방암과 난소 유방암 치료에 사용되는 약물 2-MeOE2는 미세소관 역학을 안정화시킴으로써 작용한다.

[0525] 암의 새로운 치료법으로서 2-MeOE2의 증명이 중요한 개선을 나타내지만, 경구 투여된 에스테로겐의 생체이용률은 불량하다. 또한, 이들은 간을 첫번째로 통과하는 동안 광범위한 대사작용을 겪을 수 있다. 유방암 치료를 위한 스테로이드 설파타제 억제제를 개발하기 위한 연구 프로그램의 일부로서, 에스트론-3-O-설파메이트(EMATE)는 강력한 활성 부위-지시된 억제제로 확인되었다. 예상과 달리, EMATE이 래트에서 에스트라디올보다 100배 더 높은 이의 경구 자궁비대 활성을 갖는 강력한 에스트로겐성을 갖는 것으로 입증되었다. 이의 개선된 에스트로겐성은 간을 통과하는 동안 불활성으로부터 이를 보호하고 장시간에 걸쳐 이의 느린 방출에 대한 저장고로서 작용하는 적혈구(rbcs)에 의해 이의 흡수로부터 발생하는 것으로 사료된다. 2-메톡시에스트론-3-O-설파메이트를 포함하는 다수의 A-환 개질된 동족체가 합성되고 시험되었다. 이러한 화합물은 스테로이드 설파타제 억제제로서 EMATE와 효능이 같지만, 에스트로겐성은 없다.

[0526] 본 발명의 화합물이 암, 특히 유방암을 치료하기 위한 수단을 제공하는 것으로 여겨진다.

[0527] 또한 또는 대안으로서, 본 발명의 화합물은 백혈병 및 고형성 종양, 예를 들면, 유방, 자궁내막, 전립선, 난소 및 췌장 종양을 포함하는 암 성장을 차단하는데 유용할 수 있다.

[0528] 에스트로겐에 관한 치료

[0529] 본 발명의 발명자들은 본 발명의 일부 화합물이 특히 여성의 체내에서 에스트로겐 수준을 조절하는데 유용할 것이라고 생각한다. 따라서, 일부 화합물은 경구 피임용 정제, 환제, 용액 또는 로젠지제와 같은 출산을 조절 수단을 제공하는데 유용할 수 있다. 또는, 화합물은 임플란트 또는 패치 형태일 수 있다.

[0530] 따라서, 본 발명의 화합물은 에스트로겐과 관련된 호르몬 상태 치료에 유용할 수 있다.

[0531] 또한 또는 대안으로, 본 발명의 화합물은 에스트로겐과 관련된 것 이외에 호르몬 상태 치료에 유용할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 호르몬 활성화에 영향을 미칠 수도 있으며 면역 반응에 영향을 미칠 수도 있다.

[0532] 퇴행성신경 질환

[0533] 본 발명의 일부 화합물은 퇴행성신경 질환 및 유사 상태를 치료하는데 유용할 수 있다.

[0534] 일례로, STS 억제제는 기억상실증, 머리 손상, 알츠하이머병, 간질성 치매, 초로기 치매, 외상후 치매, 노인 치매, 혈관성 치매 및 뇌졸중후 치매와 같은 질환을 겪는 환자 또는 기억 개선을 추구하는 다른 개인의 기억 기능을 개선시키는데 유용할 수 있는 것으로 여겨진다.

[0535] TH1

[0536] 본 발명의 일부 화합물은 TH1 관련하여 유용할 것으로 여겨진다.

[0537] 일례로, 대식세포 또는 기타 항원을 나타내는 세포 내의 STS 억제제의 존재는 감작화 T 세포의 능력을 감소시켜 TH1(고 IL-2, IFN γ 저 IL-4) 반응이 개시되도록 할 수 있을 것으로 여겨진다. 글루코코르티코이드와 같은 기타 스테로이드의 정상적인 조절 영향이 우세할 것이다.

[0538] 염증 상태

[0539] 본 발명의 일부 화합물은 염증성 질환 - 예를 들면, 다음 중의 하나 이상과 관련된 질환을 치료하는데 유용할 것으로 여겨진다: 예를 들면, 류마티스 관절염, I형 및 II형 당뇨병, 진신 홍반성 루프스, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 갑상선염, 혈관염, 궤양성 대장염 및 크론병(Crohn's disease)을 포함하는 자가면역, 피부 질환, 예를 들면, 건선 및 접촉성 피부염; 이식편대 숙주 질환; 습진; 천식 및 이식후 장기 거부증.

[0540] 일례로, STS 억제제는 면역 및/또는염증성 반응에서 DHEA 또는 관련 스테로이드의 정상적인 생리학적 효과를 방해할 것으로 여겨진다 .

[0541] 본 발명의 화합물은 내인성 글루코코르티코이드와 같은 효과를 나타내는 약제의 제조시 유용할 수 있다.

[0542] 다른 치료법

[0543] 본 발명의 화합물/조성물이 다른 중요한 의학적 관계를 가짐을 또한 알아야 한다.

[0544] 예를 들면, 본 발명의 화합물 또는 조성물은 국제 공개공보 제W0-A-99/52890호에 제시된 질환의 치료시 유용할 수 있다 - 즉:

[0545] 또한, 또는 대안으로, 본 발명의 화합물 또는 조성물은 국제 공개공보 제 W0-A 98/05635호에 제시된 질환의 치료시 유용할 수 있다. 참조를 용이하게 하기 위하여, 리스트가 지금 제공하는 부분은 다음과 같다: 암, 염증 또는 염증성 질환, 피부 질환, 열, 심혈관 효과, 출혈, 응고 및 급성 단계 반응, 악액질, 식욕 부진, 급성 감염, HIV 감염, 속 상태, 이식편-대-숙주 반응, 자가면역 질환, 재관류 손상, 수막염, 편두통 및 아스피린-의존성 항혈전증; 종양 성장, 침입 및 전파, 혈관 형성, 전이, 악성 복수 및 악성 흉막 삼출; 뇌 허혈증, 허혈성 심장 질환, 골관절염, 류마티스 관절염, 골다공증, 천식, 다발성 경화증, 신경변성, 알츠하이머 병, 아테롬성경화증, 졸중, 혈관염, 크론씨 병 및 궤양성 대장염; 치근막염, 치은염, 건선, 아토피성 피부염, 만성 궤양, 수포성 표피박리증; 각막 궤양화, 망막증 및 수술 상처 치유; 비염, 알러지성 결막염, 습진, 과민증; 재발협착증, 울혈성 심부전증, 자궁내막증, 죽상경화증 또는 엔도스클레로시스(endosclerosis).

[0546] 또한, 또는 대안으로, 본 발명의 화합물 또는 조성물은 W0-A-98/07859에 제시된 질환의 치료시 유용할 수 있다. 참조를 용이하게 하기 위하여, 리스트가 지금 제공하는 부분은 다음과 같다: 사이토킨 및 세포 증식/미분화 활성; 면역억제 또는 면역촉진 활성(예: 사람의 면역 결핍 바이러스에 의한 감염을 포함하는, 면역결핍증의 치료; 림프구 성장의 조절; 암 및 많은 자가면역 질환의 치료 및 이식물 거부를 방지하거나, 종양 면역성을 유도하기 위한); 조혈 조절, 예를 들면, 척수성 또는 림프성 질환의 치료; 예를 들면, 상처 치유, 화상, 궤양 및 치근막 질환과 신경변성의 치료를 위한 뼈, 연골, 힘줄, 인대 및 신경 조직의 성장 촉진; 난포-자극 호르몬의 억제 또는 활성화(임신률의 조절); 화학주성/화학운동성 작용(예: 특정 세포 형태를 손상 또는 감염 부위로 이동시키기 위함); 지혈 및 혈전용해 작용(예: 혈우병 및 졸중의 치료를 위함); 소염 작용(예: 패혈성 속 또는 크론씨 병의 치료를 위함); 항미생물제로서; 예를 들면, 대사작용 또는 거동의 조절제; 마취제로서; 특정 결핍 질환의 치료

를 위해; 예를 들면, 사람 또는 수의 약제에서 건선의 치료시.

[0547] 또한, 또는 대안으로, 본 발명의 화합물 또는 조성물은 WO-A-98/09985에 제시된 질환의 치료시 유용할 수 있다. 참조를 용이하게 하기 위하여, 리스트가 지금 제공하는 부분은 다음과 같다: 대식세포 억제 및/또는 T 세포 억제 작용 및 이에 따른 소염 작용; 자가면역 작용, 즉 염증과 관련되지 않은 반응을 포함하는, 세포성 및/또는 호르몬 면역 반응에 대한 억제 효과; T 세포에서 상승-조절된 fas 수용체 발현 뿐만 아니라, 세포의 기질 성분 및 피브로넥틴에 유착되는 대식세포 및 T 세포의 능력을 억제; 관절염(류마티스성 관절염 포함), 과민성과 관련된 염증, 알러지성 반응, 천식, 전신 홍반성 루프스, 콜라겐 질환 및 다른 자가면역 질환, 아테롬성경화증과 관련된 염증, 동맥경화증, 아테롬성경화증 심장 질환, 재관류 손상, 심장 정지, 심근경색, 혈관 염증성 질환, 호흡 곤란 증후군 또는 다른 심폐 질환, 소화 궤양, 궤양성 대장성 및 위장관의 다른 질환과 관련된 염증, 간 섬유증, 간경화 또는 다른 간성 질환, 갑상선염 또는 다른 림프절 질환, 사구체신염 또는 다른 신장 및 비뇨기 질환, 귀염 또는 다른 이-비-인후 질환, 피부염 또는 다른 피부 질환, 치근막 질환 또는 다른 치과 질환, 고환 또는 부고환 고환염, 불임, 고환 창상 또는 다른 면역-관련 고환 질환, 태반 이상, 태반 기능 부전, 습관 유산, 자간, 자간전증 및 다른 면역 및/또는 염증-관련 부인과 질환, 후방 포도막염, 중간 포도막염, 전방 포도막염, 결막염, 맥락망막염, 포도막 망막염, 시각 신경염, 안구내 염증, 예를 들면, 망막염 또는 낭포 황반 부종, 교감 눈 염증, 공막염, 색소 망막염, 퇴행성 폰더스(fondus) 질환의 면역 및 염증성 구성 부분, 안구 외상의 염증성 구성 부분, 감염에 의해 유발되는 안구 염증, 증식성 유리체 망막병증, 급성 시각 신경염, 예를 들면, 녹내장 침윤 수술에 따르는 지나친 흉터, 안구 이식에 대한 면역 및/또는 염증 반응과, 다른 면역 및 염증-관련 안 질환, 중추 신경계(CNS) 또는 다른 기관 모두에서 면역 및/또는 염증 억제가 유용한 자가면역 질환이나 상태 또는 질병과 관련된 염증, 파킨슨씨 병, 파킨슨씨 병의 치료시 합병증 및/또는 부작용, AIDS 관련 치매 합병 HIV-관련 뇌증, 데비씨 병(Devic's disease), 시덴햄 코레아(Sydenham chorea), 알쯔하이머 병 및 CNS의 다른 퇴행성 질환, 상태 또는 질병, 졸중의 염증성 구성 부분, 소아마비후 증후군, 정신의학 질환의 면역 및 염증성 구성 부분, 척수염, 뇌염, 아급성 경화 범뇌염, 뇌척수염, 급성 신경병증, 아급성 신경병증, 만성 신경병증, 길라임-바르 증후군(guillain-Barre syndrome), 시덴햄 코라, 중증 근무력증, 가성 뇌종양, 다운 증후군, 헌팅턴씨 병, 근위축성 측삭 경화증, CNS 압박증 또는 CNS 창상이나, CNS 감염의 염증성 구성 부분, 근위축과 퇴행 위축의 염증성 구성 부분 및 중추 및 말초 신경계의 면역과 염증 관련 질환, 상태 또는 질병, 창상후 염증, 패혈성 속, 감염 질환, 수술의 염증성 합병증 또는 부작용, 골수 이식 또는 다른 이식 합병증 및/또는 부작용, 예를 들면, 비루스성 캐리어에 의한 감염으로 인한 유전자 치료의 염증성 및/또는 면역 합병증과 부작용, 또는 AIDS 관련 염증을 포함한, 원치않는 면역 반응 및 염증의 억제; 호르몬 및/또는 세포성 면역 반응의 억제시, 단핵 세포 또는 림프구의 양을 감소시켜 단핵 세포 또는 백혈구 증식성 질환(예: 백혈병)의 치료 또는 완화시, 천연 또는 인공 세포, 조직 및 기관(예: 각막, 골수, 기관, 렌즈, 페이스메이커, 천연 또는 인공 피부 조직)을 이식하는 경우에 이식편 거부 예방 및/또는 치료를 위해.

[0548] 실과메이트 화합물 제조

[0549] 본 발명의 실과메이트 화합물은 적합한 알콜을 적합한 염화물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 일례로, 본 발명의 실과메이트 화합물은 적합한 알콜을 화학식 $R^4R^5NSO_2Cl$ 의 적합한 염화실과모일과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0550] 반응을 수행하는 통상적인 조건은 다음과 같다.

[0551] 수산화나트륨과 염화실과모일을 0℃에서 무수 디메틸포름아미드 중의 알콜 교반액에 가한다. 이후, 반응을 실온으로 가온시키고, 이때 추가로 24시간 동안 계속해서 교반한다. 반응 혼합물을 중탄산나트륨의 차가운 포화액에 붓고, 생성된 수성 상을 디클로로메탄으로 추출시킨다. 합한 유기 추출물을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시킨다. 여과하고, 진공하에 용매를 증발시키고, 톨루엔으로 동시증발시켜 조악한 잔류물을 수득하고, 이를 섬광 크로마토그래피로 추가로 정제한다.

[0552] 바람직하게는, 알콜은 염화실과모일과 반응시키기 전에 적합하게 유도체화시킨다. 경우에 따라, 알콜 내의 기능성 그룹은 공지된 방식으로 보호되고, 보호 그룹(들)은 반응의 말기에 제거된다.

[0553] 바람직하게는, 실과메이트 화합물은 문헌[참조: Page et al (1990 Tetrahedron 46; 2059-2068)]의 교시에 따라 제조된다.

- [0554] 포스포네이트 화합물은 문헌[참조: Page et al (1990 Tetrahedron 46; 2059-2068)]과 제PCT/GB92/01586호의 교시를 적절히 조합하여 제조될 수 있다.
- [0555] 설포네이트 화합물은 문헌[참조: Page et al (1990 Tetrahedron 46; 2059-2068)]과 제PCT/GB92/01586호의 교시를 절절히 적용시켜 제조될 수 있다.
- [0556] 티오포스포네이트 화합물은 문헌[참조: Page et al (1990 Tetrahedron 46; 2059-2068)]과 제PCT/GB91/00270호의 교시를 절절히 적용시켜 제조될 수 있다..
- [0557] 바람직한 제조방법은 또한 이후 텍스트에 제시된다.
- [0558] 요약
- [0559] 요약하면, 본 발명은 스테로이드 설파타제 억제제 및/또는 스테로이드 데하이드로게나제 억제제로서 사용하기 위한 화합물, 및 이를 위한 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0560] 이제 본 발명은 단지 예시 방식으로 기재될 것이다.
- [0561] 실시예
- [0562] 요약
- [0563] 유방암은 유럽과 북미에서 크게 중요한 질환이다. 영국에서, 임의의 다른 타입의 암보다 더 많은 사람들이 유방암으로 사망한다. 호르몬 의존성 유방암은 폐경 여성의 경우 약 2/3를 나타낸다; 종양이 이들의 성장 및 진행에 대해 에스트로겐에 의존하는 유방암 타입에 상응한다.
- [0564] 에스트로겐 순환 수준이 에스트로겐 생합성시 하나 또는 수개의 효소 경로를 억제하는 약물의 사용을 통해 조절되는 내분비 치료는 HDBC에 반응한다. 상이한 표적이 고려될 수 있으며, 대부분의 작업이 항에스트로겐 및 아로마타제 억제제 주위에서 수행되었다. 효소인 스테로이드 설파타제 및 17 β -HSD 타입 1은 강력한 표적으로 최근에 등장하였다.
- [0565] 수개의 강력한 억제제가 STS를 위해 개발되었으나, 17 β -HSD 타입 1은 관심을 끌지 못했고, 단지 몇몇 활성 분자만이 보고되었다. EMATE의 D-환 유도체가 17 β -HSD 타입 1의 강력한 억제제라는 사실에 의존하여, 감소된 에스트로겐성을 갖는 EMATE 동족체의 디자인 및 합성을 개시하였다. 이로서, D-환이 피페리딘 디온 잔기이고 N-원자가 각종 측쇄를 함유하는 일련의 화합물이 되었다.
- [0566] 유방암 세포에서 수행되는 STS에 대한 생물학적 시험은 프로필 또는 피콜릴 측쇄를 갖는 유도체에 대해 매우 높은 활성을 나타내었다. IC₅₀이 1 nM이면, 이들은 EMATE보다 훨씬 더 강력하다.
- [0567] 실험
- [0568] 1 - 일반적인 방법
- [0569] 모든 화학약품은 알드리치 케미칼 캄파니(Aldrich Chemical Co.)(영국 도르셋 길링햄 소재) 또는 랑카스터 신세스(Lancaster Synthesis)(영국 랑카셔 모어캄베 소재)로부터 구입하였다. A.R. 등의 모든 유기 용매는 피손스 피아이씨(Fisons pic)(영국 러프버러 소재)로부터 구입하였다. 모든 N-알킬화 반응 및 설파모일화 반응에 각각 사용된 무수 N,N-디메틸포름아미드(DMF) 및 N,N-디메틸아세트아미드(DMA)는 알드리치로부터 구입하고 사용 후 N₂의 포지티브 압력하에 저장하였다. 염화설파모일은 Apel과 Berger⁴⁸의 방법을 적용시켜 제조되었고, 우(Woo) 등¹⁶이 기재한 바와 같이 톨루엔 속에서 용액으로 저장하였다. 적합한 용적의 이러한 용액을 사용 직전에 진공하에 신선하게 농축시켰다.
- [0570] EIS 및 E1은 시그마 케미칼 캄파니(Sigma Chemical Co.)(영국 폴 소재)로부터 구입하였다. [6,7-³H]EIS(고유 활성, 50Ci/mmol) 및 [4-¹⁴C]EI(고유 활성, 52mCi/mmol)은 뉴 잉글랜드 뉴클리어(New England Nuclear)(영국 보

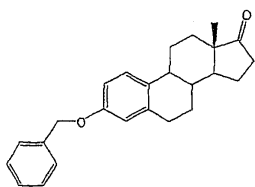
스톤 소재)로부터 구입하였다. [6,7-³H]EI(고유 활성, 97Ci/mmol)는 마어삼 인터내셔널 레이디오케미칼 센터(Amersham International Radiochemical Centre)(영국 아머삼 소재)로부터 구입하였다.

[0571]

박층 크로마토그래피(TLC)는 예비코팅된 판[머크(Merck) TLC 알루미늄 시트 실리카 겔 60 F₂₅₄, Art. No. 5554]에서 수행하였다. 생성물(들) 및 출발 물질(SM)은 UV 광으로 조사하거나 포스포몰리브드산의 메탄올성 용액으로 처리한 다음, 가열하여 검출하였다. 섬광 컬럼 크로마토그래피는 실리카 겔(Sorbsil C60)에서 수행하였다. IR 스펙트럼은 퍼킨-엘머(Perkin-Elmer) 스펙트럼 RXI FT-IR을 사용하여 KBr 디스크로서 측정하고, 피크 위치는 cm⁻¹로 나타낸다. ¹H NMR 및 DEPT-편집된 ¹³C NMR 스펙트럼은 JMN-GX 400 NMR 분광계로 기록하였으며, 화학적 이동은 내부 표준물질로서 테트라메틸실란(TMS)에 대해 ppm(δ)으로 기록된다. 다음 약어가 ¹H NMR과 ¹³C NMR 스펙트럼에서 공명을 기록하는데 사용된다: br, 브로드; s, 단일선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; m, 다중선 및 조합, 예를 들면, dd, 이중선의 이중선. AB 시스템의 화학적 이동(δ_A 및 δ_B)은 각 이중선의 중간과 J_{AB} 또는 J_{BA}로 표시한 상응하는 커플링 상수를 고려하여 어렵잡는다. 예로서, δ_A 및 δ_B는 화합물 21에 대해 부록 2에 나타난 다음 화학식을 측정하였다. HPLC 분석은 워터스(Waters) 996 PDA 검출기를 갖춘 워터스 밀레니엄³² 장치로 수행하였다. 미량은 2mL/분으로 메탄올/물 구배로 용출되는 워터스 레디알팩(Waters Radialpack) C18, 8 x 100mm 컬럼으로 기록하였다. 질량 스펙트럼은 바스(Bath) 대학 질량 분광법 서비스 센터에 기록되었다. FAB-MS는 매트릭스로서 m-니트로벤질 알콜(NBA)을 사용하여 수행되었고, 원소분석은 바스 대학의 미량분석 서비스로 수행되었다. 용점은 Reichert-Jung Thermo Galen Kofler block을 사용하여 측정하였고, 보정하지 않았다.

[0572]

3-벤질옥시-에스트론



[0573]

[0574]

수산화나트륨(광유 중의 60% 분산액, 0.68g, 20.34mmol)을 N₂ 대기하에 0℃에서 무수 DMF(50ml) 중의 에스트론(5.0g, 18.49mmol)의 교반액에 가하고, 생성된 현탁액을 1시간 동안 교반하였다. 이후, 브롬화벤질(2.42ml, 20.34mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 가열하였다. 생성된 용액을 얼음/물에 붓고, 분리된 유기 분획을 에틸 아세테이트(150ml)로 추출하고, 물(4 x 50 ml)로 세척하고, 건조(MgSO₄)시키고, 여과시킨 다음, 진공하에 증발시켰다. 생성된 담황색의 조악한 물질을 이소프로필 알콜로부터 재결정화시켜 백색의 얇은 조각 결정(4.73g, 71%)으로서 3-벤질옥시-에스트론을 수득하였다: 용점(mp) 129-131℃[문헌²⁶(석유 에테르) 132-134℃].

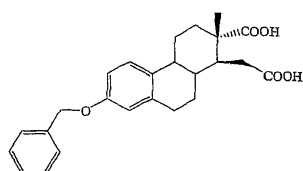
IR (KBr)

ν_{최대} 3100, 2950-2840, 1730, 1600, 1500 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.91 (3H, s, C-18-H₃), 1.41-2.54 (13H, m), 2.86-2.93 (2H, m, C-6-H₂), 5.04 (2H, s, OCH₂Ar), 6.73 (1H, d, J = 2.5 Hz, C-4-H), 6.80 (1H, dd, J = 8.6 Hz 및 J = 2.5 Hz, C-2-H), 7.20 (1H, d, J = 8.6 Hz, C-1-H) 및 7.30-7.44 (5H, m, C₆H₅).

[0575]

[0576]

3-벤질옥시-마리아놀산



[0577]

[0578] MeOH 95ml 중의 요오드(7.6g, 29.94mmol) 용액과 물 27mL 및 MeOH 61mL 중의 KOH(13.7g) 용액을, 선택적으로 MeOH(1L) 중의 2-벤질옥시-에스트론(3.8g, 10.54mmol)의 교반액에 적가하여, 혼합물의 색이 오렌지색/갈색이 되도록 한다. 45분에 걸쳐 첨가하고, 생성된 담황색 용액을 N₂ 대기하에 실온에서 밤새 교반하였다. 이후, 혼합물을 농축시키고, 물(800mL)에 부었다. 5M HCl로 산성화시킨 후에, 유기 분획을 에테르(600mL)로 추출시키고, 수성 티오황산나트륨(4 x 100mL), 물(4 x 100mL)로 세척한 다음, 건조(MgSO₄)시키고, 여과시킨 다음, 진공하에 증발시켰다. 이후, 생성된 황색 발포체(4.54g)를 MeOH/H₂O 1:2(228mL) 중의 KOH(7.6g) 용액에 용해시키고, 4시간 동안 가열 환류시켰다. 최종 갈색 혼합물을 물(800mL)에 붓고, 5M HCl로 산성화시킨 후에 유기물을 에틸 아세테이트(300mL)로 추출시켰다. 염수(4 x 200mL)로 세척한 후에, 유기 층을 건조(MgSO₄)시키고, 여과시키고 진공하에 증발시켜 황색 잔류물(4.32g)을 수득하였다. 이를 클로로포름/헥산(5:3)으로부터 재결정화하여 크림색 분말(3.25g, 75%)로서 3-벤질옥시-마리아놀산을 수득하였다: mp 212-215°C [문헌¹⁸ (수성 MeOH) 226-227°C].

IR (KBr) $\nu_{\text{최대}}$ 3050-2650, 1700, 1600-1500 cm⁻¹. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.02 (3H, s, C-18-H₃), 1.20-2.78 (11H, m), 2.72-2.76 (2H, m, C-6-H₂), 5.05 (2H, s, OCH₂Ar), 6.68 (1H, d, *J* = 2.5 Hz, C-4-H), 6.75 (1H, dd, *J* = 8.7 Hz 및 *J* = 2.5 Hz, C-2-H), 7.18 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, C-1-H), 7.30-7.42 (5H, m, C₆H₅) 및 12.14 (2H, s, CO₂H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 15.4 (q), 25.8, 26.5, 29.7, 35.8, 36.1(모두 t), 40.7, 41.8, 42.5(모두 d), 46.2 (s), 68.9 (t), 112.3, 114.0, 126.3, 127.3 (2x), 127.5, 128.2 (2x)(모두 d), 131.6, 137.2 (2x), 156.0, 173.9 및 178.6(모두 s). MS *m/z* (FAB+) 408.2 [41, M⁺], 91.1 [100, (CH₂Ar)⁺].

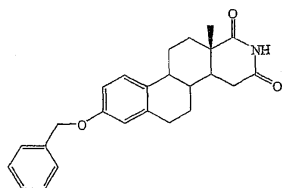
[0579]

[0580] C₂₅H₂₈O₅에 대한 HRMS *m/z* (FAB+)

[0581] 계산치: 408.1937.

[0582] 실측치: 408.1940.

[0583] 3-벤질옥시-16,17-세코-에스트라-1,3,5(10)-트리엔-16,17-이미드



[0584]

[0585] 3-벤질-마리아놀산(3.25g, 7.96mmol)과 우레아(3.25g, 54.11mmol)를 N₂ 대기하에 180°C에서 45분 동안 가열하였다. 생성된 갈색 잔류물을 압착시키고 아세톤(200mL)을 가하여 갈색 현탁액을 수득하였다. 이 혼합물을 약 100mL로 농축시키고, 실리카 겔을 가하고, 용매를 제거하였다. 생성된 분말을 섬광 크로마토그래피 컬럼으로 옮겼다. 클로로포름/아세톤(96:4)으로 용출시켜 백색 고체(2.75g, 89%)로서 3-벤질옥시-16,17-세코-에스트라-1,3,5(10)-트리엔-16,17-이미드를 수득하였다. 분석을 위해, 샘플을 EtOH로부터 재결정화하여 무색 바늘형을 수득하였다: mp 225-226°C.

IR (KBr) ν_{max} 3260, 2900-2870, 1720, 1700, 1600-1500 cm⁻¹. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.09 (3H, s, C-18-H₃), 1.20-2.72 (11H, m), 2.76-2.80 (2H, m, C-6-H₂), 5.05 (2H, s, OCH₂Ar), 6.72 (1H, d, *J* = 2.5 Hz, C-4-H), 6.76 (1H, dd, *J* = 8.7 Hz 및 *J* = 2.5 Hz, C-2-H), 7.19 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, C-1-H), 7.31-7.44 (5H, m, C₆H₅) 및 10.63 (1H, s, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 16.2 (q), 25.1, 25.2, 29.2, 32.4, 32.7 (모두 t), 37.8, 40.3 (모두 d), 40.5 (s), 41.9 (d), 68.9 (t), 112.2, 114.1, 126.0, 127.3 (2x), 127.4, 128.2 (2x) (모두 d), 131.5, 137.0, 137.1, 156.0, 172.1 및 178.9 (모두 s). MS *m/z* (FAB+) 390.2 [58, (M+H)⁺], 91.1 [100, (CH₂Ar)⁺].

[0586]

[0587] C₂₅H₂₈NO₃에 대한 HRMS *m/z* (FAB+)

[0588] 계산치: 390.2069.

[0589] 실측치: 390.2059.

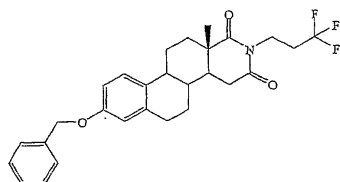
[0590] $C_{25}H_{27}NO_3$ 에 대한 원소분석

[0591] 계산치: C, 77.09; H, 6.99; N, 3.60.

[0592] 실측치: C, 76.90; H, 6.99; N, 3.73.

[0593] 3-벤질옥시-N-(3,3,3-트리플루오로프로필)-16,17-세코-에스트라-1,3,5(10)-트리엔-16,17-이미드(CMS01179)

[0594] $C_{28}H_{30}F_3NO_3$ MW 485.54



[0595]

[0596] 무수 아세트니트릴(250ml) 중의 3-벤질옥시-16,17-세코-에스트라-1,3,5(10)-트리엔-16,17-이미드(2.0g, 5.14mmol) 용액에 탄산칼륨(0.780g, 5.66mmol, 1.1당량), 요오드화칼륨(0.1g), 3-브로모-1,1,1-트리플루오로프로판(1.61g, 10.3mmol, 2당량) 및 18-크라운-6(2.98g, 11.31mmol, 2.2당량)을 가하고, 반응을 82℃에서 24시간 동안 가열하였다. 냉각시키고, 아세트니트릴을 증발시킨 후에, 생성된 유기 발포체를 에틸 아세테이트(200ml)에 재용해시키고, 염수(2 x 200ml)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시켰다. 섬광 크로마토그래피(5cm Ø 컬럼을 사용하는 실리카 200g, 20% 에틸 아세테이트/헥산으로 플러쉬함)로 백색 결정성 고체(1.36g, 54%)로서 표제 화합물을 용출시켰다;

[0597] mp 180-182℃;

[0598] R_f : 0.52(20% 에틸 아세테이트/헥산);

^1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 1.38 (3H, s, 18- CH_3), 1.10-2.00 (6H, m), 2.20-2.50 (6H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 2.97 (1H, dd, J = 4.7 및 -8.3 Hz) 3.90-4.20 (2H, m, CH_2CF_3), 5.02 (2H, s, O- CH_2) 6.71 (1H, d, J = 2.7 Hz, 4-CH), 6.79 (1H, dd, J = 2.7 및 8.5 Hz, 2-CH) 및 7.20 (1H, d, J = 8.5 Hz, 1-CH) 및 7.30-7.50 (5H, m, 5 x ArH);

^{13}C NMR (67.9 MHz, $CDCl_3$) δ 16.8 (CH_3), 25.5, 25.8 및 29.7(모두 CH_2), 31.9 (q, J = 29.3 Hz, CH_2CF_3), 33.3, 33.5 및 33.7(모두 CH_2), 38.6 및 40.3(둘 다 CH), 41.6 (CH_2), 42.5 (CH), 70.0 (O- CH_2), 112.8, 114.7 및 126.4(모두 CH), 127.5 (2 x CH), 128.0 (CH) 및 128.7 (2 x CH), 131.6, 137.1, 137.5, 157.1, 171.6 및 178.2(모두 C);

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -65.30 (3F, t, J = 10.53 Hz CF_3);

[0599]

[0600] HPLC(H_2O 중의 70% CH_3CN) t_r = XXX (100 %);

[0601] LCMS (AP^-), m/z 394.26(M^- , 100%).

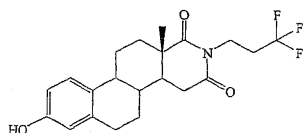
[0602] $C_{28}H_{30}F_3NO_3$ 에 대한 원소분석

[0603] 계산치: C 69.26, H 6.23, N 2.28.

[0604] 실측치: C, H, N %.

[0605] 3-하이드록시-N-(3,3,3-트리플루오로프로필)-16,17-세코-에스트라-1,3,5(10)-트리엔-16,17-이미드(CMS01181, STX1937)

[0606] $C_{21}H_{24}F_3NO_3$ MW 395.42



[0607]

[0608] 메탄올(40mL)과 테트라하이드로푸란(40mL) 중의 10% Pd/C(0.10g)를 갖는 3-벤질옥시-N-(3,3,3-트리플루오로프로필)-16,17-세코-에스트라-1,3,5(10)-트리엔-16,17-이미드(1.10g, 2.27mmol) 용액을 수소 대기하에 3시간 동안 교반하였다. 셀라이트 패드를 통해 여과하여 결정을 제거한 후에, 용매를 증발시켜 백색 고체를 수득하였다. 재결정화(디에틸 에테르/헥산)하여 백색 결정성 고체(0.870g, 97%)로서 표제 화합물을 수득하였다;

[0609] mp 194-196°C;

[0610] R_f : 0.41(20% 에틸 아세테이트/헥산);

^1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 1.16 (3H, s, 18-CH₃); 1.20-1.60 (3H, m), 1.65-2.00 (3H, m), 2.20-2.50 (6H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 2.96 (1H, dd, J = 4.7 및 8.3 Hz) 3.90-4.20 (2H, m, CH_2CF_3), 6.57 (1H, d, J = 2.5 Hz, 4-CH), 6.64 (1H, dd, J = 2.5 및 8.4 Hz, 2-CH) 및 7.15 (1H, d, J = 8.4 Hz, 1-CH);

^{13}C NMR (67.9 MHz, $CDCl_3$) δ 16.3 (CH₃), 25.5, 25.7 및 29.5(모두 CH₂), 31.9 (q, J = 28.7 Hz, CH_2CF_3), 33.2 (q, J = 3.1 Hz, $CH_2CH_2CF_3$), 33.5 및 33.7 (둘 다 CH₂), 38.6 및 40.2 (둘 다 CH), 41.6 (C), 42.4 (CH), 113.1 및 115.0 (둘 다 CH)

[0611]

[0612] 126.0(q, J = 276.8 Hz, CH₃)로 예상되지만 존재하지 않음, 126.5(CH), 131.4, 137.4, 153.6, 171.6 및 178.4 (모두 C);

[0613] ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -65.341 (3F, t, J = 10.52 Hz, CF_3);

[0614] HPLC (H_2O 중에서 70% CH_3CN) t_r = 2.58분(95.15%);

[0615] LCMS (AP^-), m/z 394.26(M^- , 100%).

[0616] $C_{21}H_{24}F_3NO_3$ 에 대한 원소 분석

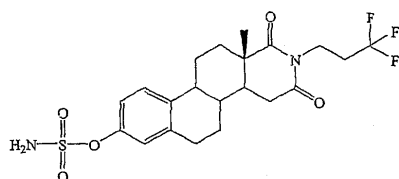
[0617] 계산치: C 63.79, H 6.12, N 3.52.

[0618] 실측치: C, H, N %

[0619] HRMS (ES+) 실측치: 396.1765; $C_{21}H_{25}F_3NO_3$ ($M+H$)⁺ 요구치: 396.1781

[0620] 3-설파모일옥시-N-(3,3,3-트리플루오로프로필)-16,17-세코-에스트라-1,3,5(10)-트리엔-16,17-이미드(CMS01188, STX1938)

[0621] $C_{21}H_{25}F_3N_2O_5S$ MW 474.49



[0622]

[0623] 톨루엔(5.80mL, 3.50mmol, 2.5당량) 중의 0.6M 염화설파모일을 감압하에 실온에서 증발시켰다. 생성된 백색 고체를 무수 N,N-디메틸아세트아미드(2.5mL)에 용해시키고, 질소하에 0°C로 냉각시켰다. 이러한 교반액에 N,N-디메틸아세트아미드(2.5mL) 중의 3-하이드록시-N-(3,3,3-트리플루오로프로필)-16,17-세코-에스트라-1,3,5(10)-트

리엔-16,17-이미드(0.55g, 1.39mmol) 용액을 적가하고, 외부 냉각을 제거하고, 반응을 실온에서 밤새 방치시켰다. 수득한 담갈색 현탁액을 에틸 아세테이트(50mL)로 희석시키고, 포화 염화암모늄 수용액(3 x 50mL)과 염수(50mL)로 세척한 다음, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 증발시켰다. 생성된 고무를 소량의 디클로로메탄(5mL)에 용해시키고, 디에틸 에테르(25mL)를 가한 다음, 헥산(100mL)을 소량 가하여 침전이 개시되었다. 재결정화(디클로로메탄/헥산)하여 백색 결정성 고체(0.584g, 88%)로서 표제 화합물을 수득하였다;

mp 192-194°C;

R_f: 0.18(20% 에틸 아세테이트/헥산);

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.16 (3H, s, 18-CH₃), 1.20-2.00 (6H, m), 2.20-2.50 (6H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 2.96 (1H, dd, J = 4.7 및 8.3 Hz) 3.92-4.15 (2H, m, CH₂-CF₃), 4.97 (2H, s, NH₂), 7.05 (1H, d, J = 2.5 Hz, 4-CH), 6.64 (1H, dd, J = 2.5 및 8.5 Hz, 2-CH) 및 7.15 (1H, d, J = 8.5 Hz, 1-CH);

¹³C NMR (67.9 MHz, CDCl₃) δ 16.3 (CH₃), 25.3, 25.4 및 29.3(모두 CH₂), 31.9 (q, J = 29.1 Hz, CH₂CF₃), 33.2 (q, J = 3.8 Hz, CH₂CH₂CF₃), 33.4 및 33.5(둘 다 CH₂), 38.0 및 40.2(둘 다 CH), 41.4 (C), 42.6 (CH), 119.3 및 121.8(둘 다 CH), 126.0 (q, J = 276.8 Hz, CF₃), 126.8 (CH), 138.2, 138.25, 148.1, 171.3 및 178.1(모두 C);

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -65.317 (3F, t, J = 10.52 Hz, CF₃);

HPLC (H₂O 중의 90% CH₃CN) t_r = 1.070 s (1.45%) t_r = 1.921 s (98.55%);

LCMS (ES-) m/z 473.16 [(M-H)⁻], 100%

HRMS (ES+) 실측치: 497.1325; C₂₁H₂₅F₃N₂NaO₅S (M+Na)⁺ 요구치: 497.1334

XXX (M)⁺에 대한 HRMS (FAB+) 계산치: 실측치;

C₂₁H₂₅F₃N₂O₅S에 대한 원소분석

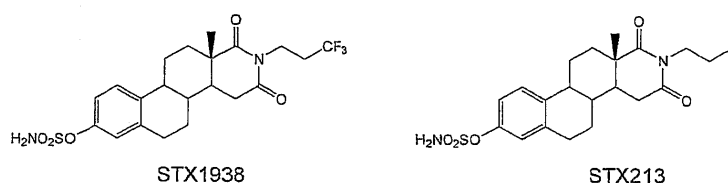
계산치: C 53.16, H 5.13, N 5.90.

실측치: C, H, N %.

본 발명의 화합물과 공지된 스테로이드 설파타제 억제제와의 IC₅₀ 값 비교

STX1938의 IC₅₀ 값은 JEG-3 세포에서 측정하였다. STX 1938의 IC₅₀은 35pM이고, 이는 동일한 검정법으로 측정된 STX213에 대한 180pM 값과 비교된다.

비교를 위해 STX1938과 STX213의 구조를 나타내었다:



도 2는 STX1938의 단일 p.o. 투여 후에 15일간 래트 간에서 STS 활성의 억제를 나타낸다. 대조용으로, STX213의 경우 STS 활성은 69%까지 회복되었다, 즉 단지 31%만이 억제되었다.

STX1938의 생체내 효능

시험 절차

- [0641] MCF-7_{STS} 세포(세포 과발현 STS)
- [0642] MCF-7 세포는 일상적으로 10% FCS를 사용하여 RPMI에서 배양되었다. STS에 대한 cDNAs는 pCI-Neo 벡터로 복제되어 네오마이신 내성 유전자를 함유하며 MCF-7 세포로 형질감염되었다. G418 및 확립된 세포주를 사용하여 적합한 클론을 선택하고, 효소 발현 및 활성에 대해 평가하였다.
- [0643] 마우스
- [0644] 난소적출된 가슴샘없는 암컷 MF-1 누드 마우스(nu/nu)(6-8주령)를 Harlan Olac로부터 구입하였다. MCF-7_{STS} 세포를 접종하기 24시간 전에 동물에 에스트라디올 설페이트(E2S)를 피하주사하였다. 접종한 당일에, 5×10^6 개의 MCF-7_{STS} 세포(마트리셀 중의 $50\mu\text{l}$)를 마우스의 오른쪽 옆구리에 피하 주사하였다. 세포 접종한 후, 마우스에 E2S($100\mu\text{g}/50\mu\text{l}$)를 주사하고, 24시간 후에 이들 스테로이드를 또 다시 주사하였다. 이후, 마우스에 연구 마지막까지 1주당 3회 E2S를 주사하였다. 종양이 대략 80mm^3 에 도달하면, $1\text{mg}/\text{kg}$ 으로 화합물의 경구 투여($100\mu\text{l}$; 비히클 10% THF: 90% 프로필렌 글리콜)를 개시하였다. 종양 측정 및 동물의 체중을 매주 기록하였다. 혈액과 함께 종양과 간 조직의 샘플을 투여 중지 후에 다수의 시간 지점에서 수집하였다.
- [0645] 연구 1
- [0646] 연구 동안 마우스에 STX1938을 $0.1\text{mg}/\text{kg}$, $1\text{mg}/\text{kg}$ 및 $10\text{mg}/\text{kg}$ 으로 1주당 5/7일 비경구 투여하였다.
- [0647] 연구 2
- [0648] STX1938 대 STX64의 효능을 비교하기 위해, 마우스에 화합물을 $1\text{mg}/\text{kg}$ 으로 7주 동안 1주일마다 1회 비경구 투여하였다.
- [0649] 종양
- [0650] 종양을 매주 측정하고, 이들의 용적은 수학식 길이 x 폭²/2를 사용하여 측정하였다.
- [0651] STS 활성 측정
- [0652] 종양 또는 간 조직의 샘플을 인산 완충 식염수(pH 7.4, 250mM 슈크로스를 함유함)에서 균질화시켰다. 2배 분취량(duplicate aliquots)을 표지되지 않은 기질[시그마, 영국 도르셋 풀 소재]을 갖는 최종 농도 $20\mu\text{M}$ 로 조절된 [³H-E1S][53 Ci/mmol, 2-3nM, 퍼킨 엘머(Perkin Elmer), 미국 매사추세츠주 보스턴 소재]로 4시간 동안 배양시켰다. [4-¹⁴C] 에스트론을 반응 혼합물에서 포함시켜 절차상 손실을 모니터링하였다. 배양 기간 말미에, 생성물 에스트론을 톨루엔 분배에 의해 반응 혼합물로부터 분리시켰다. 톨루엔 분취량을 제거하고, 액체 신타레이션 분광법을 사용하여 ³H 및 ¹⁴C 방사능을 측정하였다. 가수분해된 에스트론 설페이트 질량을 검출된 ³H 수로부터 계산하고, 손실을 보정하였다.
- [0653] 혈장 에스트라디올 농도
- [0654] 혈장 에스트라디올 농도는 특정 방사선 면역분석방법 과정에 의해 측정하였다.
- [0655] 데이터 분석

- [0656] 스튜던트 시험을 사용하여 상이한 그룹의 종양 용적 차이의 중요성을 평가하였다.
- [0657] 결과
- [0658] 연구 1
- [0659] STX1938을 1mg/kg 및 10mg/kg로 투여하면 누드 마우스에서 E2S 자극된 종양의 성장이 상당히 감소되었다(도 3). 1mg/kg 및 10mg/kg 투여로 종양 STS 활성은 거의 완전히 억제되었다(도 4).
- [0660] 연구 2
- [0661] STX1938를 매주 1회 투여하여 이러한 투여 스케줄로 종양 성장이 상당히 감소하였으나, STX64는 효과가 없다(도 5). STX1938로 매투 투여하면 종양(도 7) 및 간(도 6) STS가 거의 완전히 억제되었다. 이러한 효소의 활성은 투여 말기 후에 연장된 기간 동안 계속 억제될 것이다. 대조적으로, 이러한 투여 일정에서 STX64는 간 및 종양 STS 활성이 25-50%까지만 감소하였다. 혈장 에스트라디올 수준은 STX1938 투여의 중지 후에 장시간 동안 상당히 감소되었다(Fig 8).
- [0662] 요약
- [0663] STX1938은, 1mg/kg 및 10mg/kg 을 투여하여 MCF-7 유방암 세포 과발현 STS로부터 유도되는 E2S-자극된 이종골 이식 종양의 성장을 상당히 억제하는 잠재력있는 STS 억제제이다. 종양 STS 활성은 STX1938에 의해 거의 완전히 억제된다.
- [0664] 1주당 1회의 투여 스케줄로 제공되는 경우 STX1938은 MCF-7 세포 과발현 STS로부터 유도된 이종골 이식 종양의 E2S-자극된 성장을 차단할 수도 있다. 종양 및 간 STS 활성도 완전히 억제된다. 매주 투여되는 경우 STX64에 비해 STX1938의 효율이 더 큰 것은, 생체내에서 STX64의 작용 기간에 비해 STX1938의 작용 기간이 더 길기 때문 일 것으로 생각된다. 이는, STX1938가 1주당 1회 치료제로서 발전시키기에 적합할 것임을 암시한다.
- [0665] 상기 명세서에 언급된 모든 문헌들, 특허 및 특허 공보는 본 명세서에 참조로 인용된 것이다.
- [0666] 본 발명의 범위 및 취지를 벗어나지 않고 본 발명에 기술된 방법 및 시스템의 다양한 변형 및 변환이 가능함을 당해 분야의 숙련가는 알 수 있을 것이다. 본 발명이 특정 바람직한 양태와 관련하여 기술되었지만, 청구된 본 발명은 이러한 특정 양태로 적합치 못하게 제한되어서는 안됨을 이해해야 한다. 실제로, 화학, 생물학 또는 관련 분야에서 숙련자에게 명백한 본 발명을 수행하기 위한 기술된 방법의 다양한 변형도 다음의 청구의 범위내에 포함시키고자 한다.
- [0667] 약어
- [0668] Å 옹스트롬
- [0669] Ac 아세틸
- [0670] Acc MS 정밀 질량 분석법
- [0671] Adiol 안드로스텐디올
- [0672] Adione 안드로스텐디온
- [0673] AG 아미노글루테트이미드
- [0674] aq 수성
- [0675] Ar 아릴
- [0676] arom 방향족
- [0677] BMA 3-벤질-마리아놀산

[0678]	Bn	벤질
[0679]	br	브로드
[0680]	°C	섭씨 온도
[0681]	¹³ C NMR	탄소 NMR
[0682]	ca	대략
[0683]	cm	센티미터
[0684]	COUMATE	4-메틸쿠마린-7-0-설파메이트
[0685]	δ	화학적 이동(ppm)
[0686]	d	이중선
[0687]	dd	이중선의 이중선
[0688]	DHEA	데하이드로에피안드로스테론
[0689]	DMF	N,N-디메틸포름아미드
[0690]	DMSO	디메틸설폭사이드
[0691]	E1	에스트론
[0692]	E2	에스트라디올
[0693]	EMATE	에스트론-3-0-설파메이트
[0694]	ER	에스트로겐 수용체
[0695]	eq	당량
[0696]	FAB	신속한 원자 포격
[0697]	g	그램(들)
[0698]	h	시간(들)
[0699]	hER	사람 에스트로겐 수용체
[0700]	¹ H NMR	양자 NMR
[0701]	HPLC	고압 액체 크로마토그래피
[0702]	17 β -HSD	17 β -하이드록시스테로이드 데하이드로게나제
[0703]	Hz	헤르츠
[0704]	IC ₅₀	50% 억제율을 유발하는 농도
[0705]	IR	적외선
[0706]	J	커플링 상수(Hz)
[0707]	λ 최대	최대 흡수 파장
[0708]	lit.	참조문헌
[0709]	μ	마이크로
[0710]	m	다중선
[0711]	M	mol/ℓ
[0712]	m-NBA	메타-니트로벤질 알콜

[0713]	m-RNA	메신저 리보 핵산
[0714]	MHz	메가헤르츠
[0715]	min	분
[0716]	mmol	밀리몰
[0717]	mol	몰
[0718]	mp	융점
[0719]	MS	질량 분석법
[0720]	m/z	질량 대 전하 비
[0721]	NADPH	니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오타이드 포스페이트
[0722]	nM	나노몰
[0723]	NMR	핵 자기 공명
[0724]	ppm	100만부당
[0725]	R _f	머무름 인자
[0726]	r . t .	실온
[0727]	S.D.	표준 편차
[0728]	Pd-C	팔라듐-숯
[0729]	TBAF	테트라부틸암모늄 플루오라이드
[0730]	TBDMS	3급-부틸-디메틸실릴
[0731]	THF	테트라하이드로푸란
[0732]	TLC	박층 크로마토그래피
[0733]	TMS	테트라메틸실란
[0734]	ν	단일 주파수(Hz)
[0735]	vs	대

참조

- (1) Saunders, C. M.; Baum, M. Management of early breast cancer. *Oncol. in Pract.* **1994**, 3, 4-8
- (2) Nicholls P. J. Breast cancer management: science and care together. *Pharm. J.* **1997**, 259, 459-470
- (3) Miller, B. A.; Kolonel, L. N.; Bernstein, L.; Young, Jr. J. L.; Swanson, G. M.; West, D.; Key, C. R.; Liff, J. M.; Glover, C. S.; Alexander, G. A.; et al. (eds). Racial/Ethnic patterns of cancer in the united states 1988-1992. *National Cancer Institute* **1996**
- (4) (a) Kaae, S. and Johansen, H. Does simple mastectomy followed by irradiation offer the survival comparable to radical procedures? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* **1977**, 2, 1163-1166 (b) Holli, K.; Saaristo, R.; Isola, J.; Joensuu, H. and Hakama, M. Lumpectomy with or without postoperative radiotherapy for breast cancer with favourable prognostic features: results of a randomised study. *Br. J. Cancer* **2001**, 84(2), 164-169
- (5) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant Tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. *N. Eng. J. Med.* **1988**, 319, 1681-1692
- (6) Gorski, J.; Toft, D.; Shyamala, G.; Smith, D.; Notides, A. Hormones receptors: studies on the interaction of estrogens with the uterus. *Recent Prog. Horm. Res.* **1968**, 24, 45-80
- (7) Gorski, J. and Gannon F. Current models of steroid hormone action: a critique. *Ann. Rev. Physiol.* **1976**, 38, 425-450
- (8) Coulson, C. J. Steroid biosynthesis and action, 2nd edition. *Molecular Mechanism of Drug Action.* **1994**, 95-122
- (9) (a) Horwitz, K. B. and McGuire, W. L. Nuclear mechanism of estrogen action: effects of oestradiol and anti-estrogens on estrogens receptors and nuclear receptor processing. *J. Biol. Chem.* **1978**, 253, 8185-8191 (b) Horwitz, K. B.; Koseki, Y. and McGuire, W. L. Oestrogen control of progesterone receptor in human breast cancer: role of oestradiol and antiestrogen. *Endocrinology* **1978**, 103, 1742-1751
- (10) (a) Jordan, V. C. The strategic use of antiestrogens to control the development and growth of breast cancer. *Cancer.* **1992**, 70, 977-982 (b) Powles, T. J. Breast cancer prevention *Breast Cancer Res.* **2000**, 2, 10-12
- (11) Wakeling, A. E.; Bowler, J. Steroidal pure antiestrogens. *J. Endocrinol.* **1987**,

[0736]

112, R7-R10

- (12) Sexton, M. J.; Gherman, R. B. Selective estrogen receptor modulators : the ideal estrogen replacement? *Prim. Care. Update Ob/Gyns* **2001**, 8(1), 25-30
- (13) Agnusdei, D.; Liu-Leage, S.; Augendre-Ferrante, B. *Ann. Endocrinol.* **1999**, 60(3), 242-246
- (14) John Smith, H.; Nicholls, P. J.; Simons, C.; Le Lain, R. Inhibitors of steroidogenesis as agents for the treatment of hormone-dependent breast cancer. *Exp. Opin. Ther. Patents* **2001**, 11, 789-824
- (15) (a) Castiglione-Gertsch, M. New aromatase inhibitors: more selectivity, less toxicity, unfortunately, the same activity. *Eur. J. Cancer* **1996**, 32A, 393-395 (b) Miller, W. R. Aromatase inhibitors – where are we now? *Br. J. Cancer* **1996**, 73, 415-417
- (16) Santner, S. J.; Feil, P. D and Santen, R. J. In situ estrogen production via the oestrone sulphatase pathway in breast tumour: relative importance vs the aromatase pathway. *J. Clin. Endocrin. Metab.* **1984**, 59, 29-33
- (17) Purohit, A. Williams, G. J.; Howarth, N. M.; Potter, B. V. L. and Reed, M. J. Inactivation of steroid sulphatase by an active site-directed inhibitor, estrone-3-O-sulfamate. *Biochem.* **1995**, 34, 11508-11514
- (18) Purohit, A.; Williams, G. J.; Roberts, C. J.; Potter, B. V. L.; Reed, M. J. *In vivo* inhibition of oestrone sulphatase and dehydroepiandrosterone sulphatase by estrone-3-O-sulfamate. *Int. J. Cancer* **1995**, 62, 106-111
- (19) Woo, L. W. L.; Howarth, N. M.; Purohit, A.; Hejaz, H. A. M.; Reed, M. J. and Potter, B. V. L. Steroidal and nonsteroidal sulfamates as potent inhibitors of steroid sulphatase. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1068-1083
- (20) Purohit, A.; Woo, L. W. L.; Singh, A.; Winterborn, C. J.; Potter, B. V. L. and Reed, M. J. *In vivo* activity of 4-methylcoumarin-7-O-sulfamate, a non steroidal, non estrogenic steroid sulphatase inhibitor. *Cancer Res.* **1996**, 56, 4950-4955
- (21) (a) Woo, L. W. L.; Purohit, A.; Malini, B.; Reed, M. J. and Potter, B. V. L. Potent active site-directed inhibition of steroid sulphatase by tricyclic coumarin-based sulfamates. *Chemistry & Biology* **2000**, 7, 773-791 (b) Malini, B.; Purohit, A.; Ganeshapillai, D.; Woo, L. W. L.; Potter, B. V. L.; Reed, M. J. Inhibition of steroid sulphatase activity by tricyclic coumarin sulfamates. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* **2000**, 75, 253-25 (c) Purohit, A.; Woo, L. W. L.; Barrow, D.; Hejaz, H. A. M.; Nicholson, R. I.; Potter, B. V. L.; Reed, M. J. Non-steroidal and steroidal sulfamates: new drugs for cancer therapy. *Mol. Cell. Endocrinol.* **2001**, 171, 129-135

[0737]

- (22) Purohit, A.; Woo, L. W. L.; Potter, B. V. L.; Reed, M. J. *In vivo* inhibition of oestrone sulphatase activity and growth of nitrosomethylurea-induced mammary tumours by 667 COUMATE. *Cancer Res.* **2000**, *60*, 3394-3396
- (23) Claussner, A.; Nédélec, L.; Nique, F.; Philibert, D.; Teush, G.; Van de Velde, P. 11 β -Amidoalkylestradiols as new series of pure anti-estrogens. *J. Steroid. Biochem.* **1992**, *41*, 609-614
- (24) Li, P.-K.; Chu, G.-C.; Guo, J. P.; Selcer, K. W. Development of potent non-estrogenic oestrone sulphatase inhibitors. *Steroids* **1998**, *63*, 425-432
- (25) (a) Jin, J.-Z.; Lin, S.-X. Human estrogenic 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase: predominance of oestrone reduction and its induction by NADPH. *Biochem. Biophys. Res.* **1999**, *259*, 489-493 (b) Penning, T. M. Molecular endocrinology of hydroxysteroid dehydrogenases. *Endocrine Reviews* **1997**, *18*, 281-305
- (26) (a) Labrie, F. At the cutting edge. Intracrinology. *Mol. Cell. Endocrinol.* **1991**, *78*, C113-C118 (b) Poulin, R.; Labrie, F. Stimulation of cell proliferation and estrogenic response by adrenal C₁₉- Δ^5 -steroids in the ZR-75-1 Human Breast Cancer Cell Line. *Cancer Res.* **1986**, *46*, 4933-4937
- (27) (a) Peltoketo, H.; Luu-The, V.; Simard, J.; Adamski, J. 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase (HSD) / 17-ketosteroid reductase (KSR) family; nomenclature and main characteristics of the 17 HSD / KSR enzymes. *J. Mol. Endocrinol.* **1999**, *23*, 1-11 (b) Peltoketo, H.; Isomaa, V.; Maentausta, O.; Vihko, R. Complete amino acid sequence of human placental 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase deduced from cDNA. *FEBS Lett.* **1988**, *239*, 73-77 (c) Wu, L.; Einstein, M.; Geissler, W. M.; Chan, H. K.; Elliston, K. O.; Andersson, S. Expression cloning and characterization of human 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2, a microsomal enzyme possessing 20 α -hydroxysteroid dehydrogenase activity. *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 12964-12969 (d) Geissler, W. M.; Davis, D. L.; Wu, L.; Bradshaw, K. D.; Patel, S.; Mendonca, B. B.; Elliston, K. O.; Wilston, J. D.; Russell, D. W.; Andersson, S. Male pseudohermaphroditism caused by mutation of testicular 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase 3. *Nat. Genet.* **1994**, *7*, 34-39 (e) Adamski, J.; Normand, T.; Leenders F.; Monte, D.; Begue, A.; Stehelin, D.; Jungblut, P. W.; de Launoit, Y. Molecular cloning of a novel widely expressed human 80 kDa 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase IV. *Biochem. J.* **1995**, *311*, 437-443 (f) Deyashiki, Y.; Ohshima, K.; Nakanishi, M.; Sato, K.; Matsuura, K.; Hara, A. Molecular cloning and characterization of mouse oestradiol 17 β -dehydrogenase (A-specific), a member of the aldoketoreductase family. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 10461-10467

[0738]

- (28) Tremblay, M. R.; Auger, S. and Poirier, D. Synthesis of 16-(bromoalkyl)-estradiols having inhibitory effect on human placental oestradiol 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase (17 β -HSD type 1). *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, 3, 505-523
- (29) Tremblay, M. R.; Poirier, D. Overview of a rational approach to design type I 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitors without estrogenic activity: chemical synthesis and biological evaluation. *J. Steroid. Biochem.* **1998**, 66, 179-191
- (30) Collins, B. M.; Mac Lachlan, J. A.; Arnold, S. F. The estrogenic and anti-oestrogenic activities of phytochemicals with the human estrogen receptor expressed in yeast. *Steroids* **1997**, 62, 365-372
- (31) (a) Makela, S.; Poutanen, M.; Kostian, M. L.; Lehtimäki, N.; Strauss, L.; Santti, R.; Vihko, R. Inhibition of 17 beta-hydroxysteroid oxidoreductase by flavonoids in breast and prostate cancer cells. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1998**, 217, 310-316
- (32) LeBail, J. C.; Laroche, T.; Marre-Fournier, F.; Habrioux, G. Aromatase and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibition by flavonoids. *Cancer Lett.* **1998**, 133, 101-106
- (33) Coldham, N. G.; James, V. H. T. A possible mechanism for increased breast cell proliferation by progestins through increased reductive 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity. *Int. J. Cancer* **1990**, 45, 174-178
- (34) Purohit, A.; Hejaz, H. A. M.; Walden, J.; MacCarthy-Marrogh, L.; Packam, G.; Potter, B. V. L.; Reed, M. J. The effect of 2-methoxyestrone-3-O-sulphamate on the growth of breast cancer cells and induced mammary tumours. *Int. J. Cancer* **2000**, 85, 584-589
- (35) Heer, J.; Miescher, K. Über Steroide. Marrianol- und Doisyinsäure. Über oestrogene carbonsäuren II. *Helv. Chim. Acta* **1945**, 28, 156-165
- (36) (a) Matkovics, B.; Taródi, B.; Baláspiri, L. Rearrangement of steroids, VII. Schmidt reaction and Beckmann rearrangement of oestrone and its derivatives. *Acta Chim. Acad. Scien. Hung.* **1974**, 80, 79-87 (b) Regan, B. M.; Newton Hayes, F. 17- and 17-Aza-D-homosteroids. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 639-643
- (37) Gupta, R. and Jindal, D. P. Synthesis and biological activity of some D-ring modified oestrone derivatives. *Ind. J. Chem.* **1999**, 38B, 563-571
- (38) Love, B. and Dawson, C. R. Alkylphenols related to the poison ivy principle. An improved method of synthesis involving the Na-Butanol cleavage of benzyl ethers. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 6095-6101
- (39) Okada, M.; Iwashita, S.; Koizumi, N. Efficient general method for sulfamoylation of

[0739]

a hydroxyl group. *Tet. Lett.* **2000**, 41, 7047-7051.

(40) C. A. Hioruchi & J. Y. Satoh, Regioselective 2-Iodination of Estradiol, Estriol & Oestrone, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1982, 671-672.

(41) M. Numazawa and Y. Ogura, *J. Chem Soc., Chem. Commun.* 1983, 9, 533.

(42) Williams, G. J.; Woo, L. W. L.; Mahon, M. F.; Purohit, A.; Reed, M. J.; Potter, B. V. L. X-ray crystal structure and mechanism of action of oestrone 3-O-sulphamate, a synthetic active site-directed inhibitor of oestrone sulphatase. *Pharm. Sci.* **1996**, 2, 11-16

(43) Ghosh, D.; Pletnev, V. Z.; Zhu, D-W. et al. Structure of the human estrogenic 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase at 2.20 Å resolution. *Structure*, **1995**, 3, 503-513

(44) (a) Lin, S. X.; Han, Q.; Azzi, A.; Zhu, D-W.; Gongloff, A.; Campbell, R. L. 3D structure of human estrogenic 17β-HSD: binding with various steroids. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **1999**, 69, 425-429 (b) Puranen, T.; Poutanen, M.; Ghosh, D.; Vihko, R. and Vihko, P. Origin of substrate specificity of human and rat 17β-hydroxysteroid dehydrogenase Type 1, using chimeric enzymes and site-directed substitutions. *Endocrinology* **1997**, 138, 3532-3539

(45) Breton, R.; Housset, D.; Mazza, C.; Fontecilla-Camps, J. C. The structure of a complex of human 17β-hydroxysteroid dehydrogenase with oestradiol and NADP⁺ identifies two principal targets for the design of inhibitors. *Structure (Lond)* **1996**, 4, 905-915

(46) Apel, R.; Berger, G. Über das hydrazidosulfamid *Chem. Ber.* **1958**, 91, 1339-1341

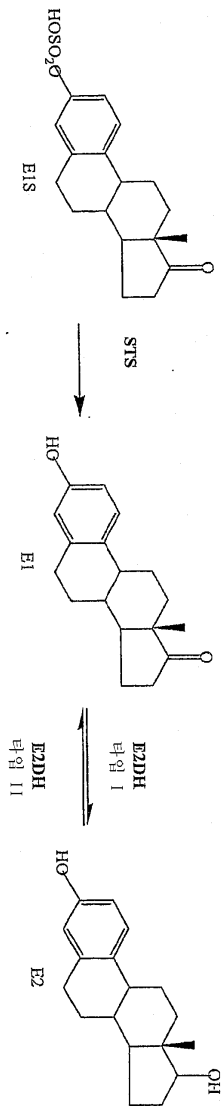
(47) Woo, L. W. W.; Lightowler, M.; Purohit, A.; Reed, M. J.; Potter, B. V. L. Heteroatom-substituted analogues of the active-site directed inhibitor estra-1,3,5(10)-trien-17-one-3-sulphamate inhibit oestrone sulphatase by different mechanism. *J. Steroid Biochem Mol. Biol.* **1996**, 57, 79-88

(48) Duncan, L.; Purohit, A.; Howarth, N. M.; Potter, B. V. L.; Reed, M. J. Inhibition of oestrone sulphatase activity by estrone-3-methyl-thiophosphonate : a potential therapeutic agent in breast cancer *Cancer Res.* **1993**, 53, 298-303

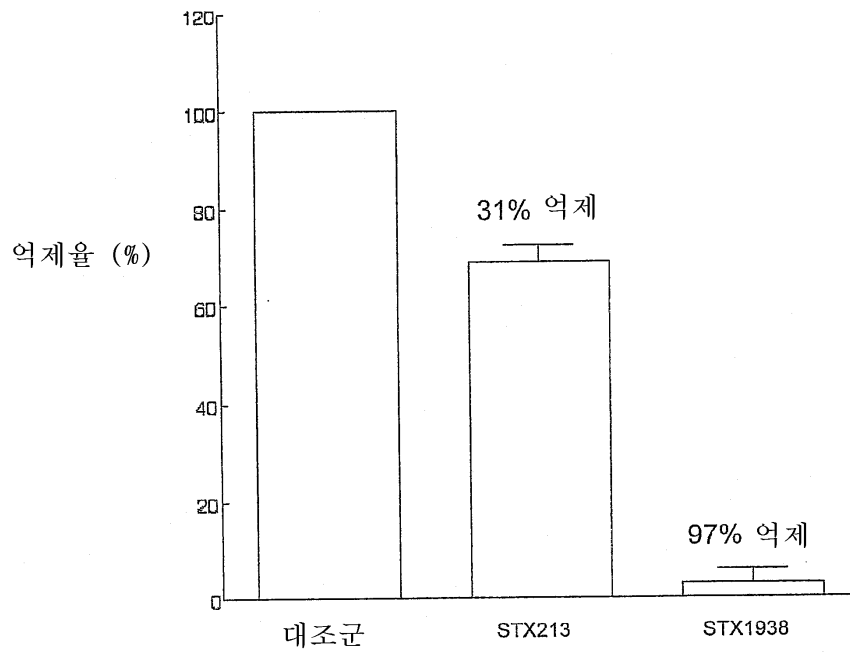
[0740]

도면

도면1

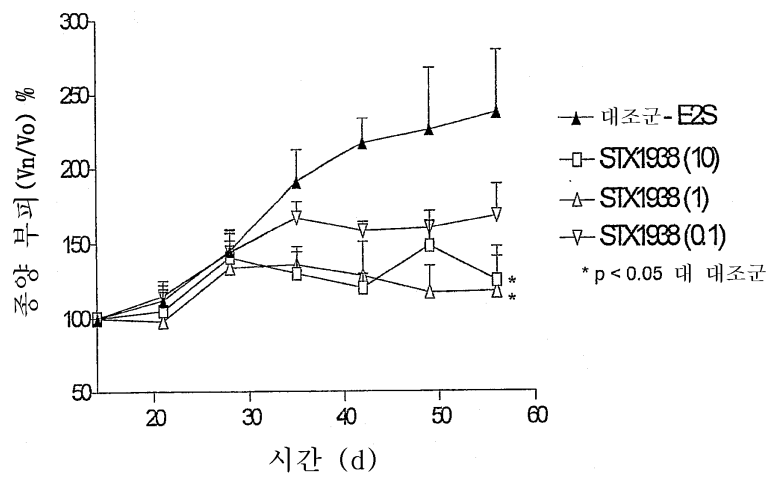


도면2



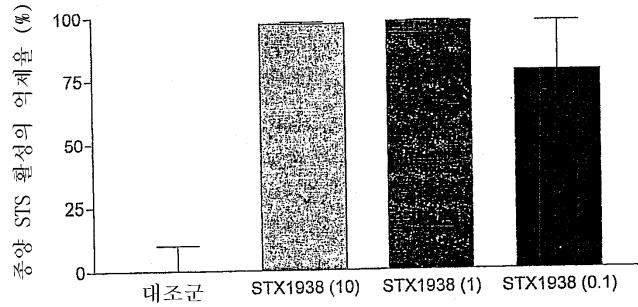
도면3

1주당 5/7일 투여하여 STX 1938에 의한
종양 성장 억제율



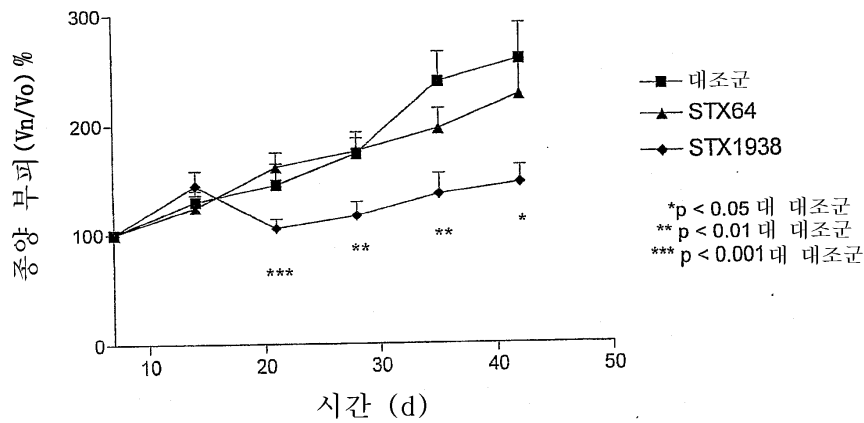
도면4

1주당 5/7일 투여하여 STX 1938에 의한
중양 STS 활성의 억제율



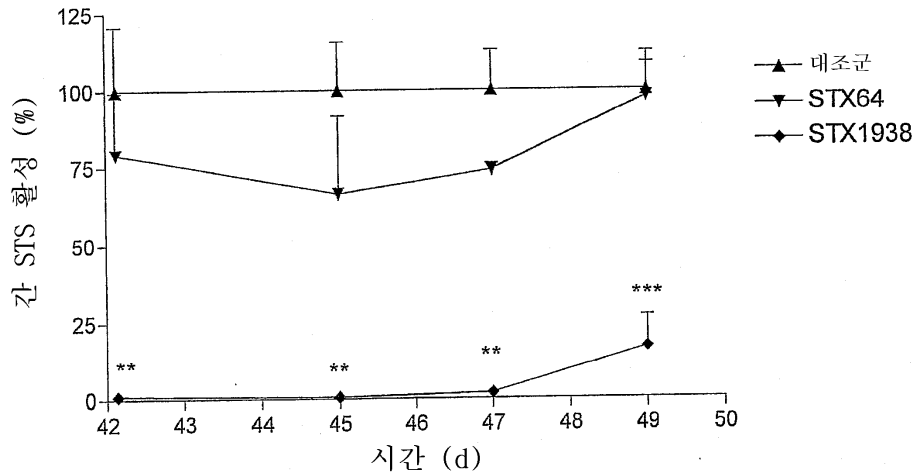
도면5

1주당 1일 투여하여 STX 1938에 의한
중양 성장 억제율



도면6

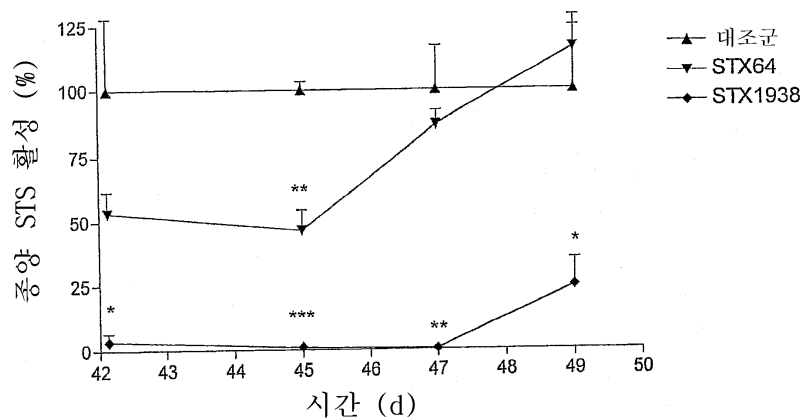
매주 투여 후의 STX 1938 또는 STX 64에 의한
간 STS의 억제율



(나타낸 시간에서 복용 시간의 말미에 수거한 샘플)

도면7

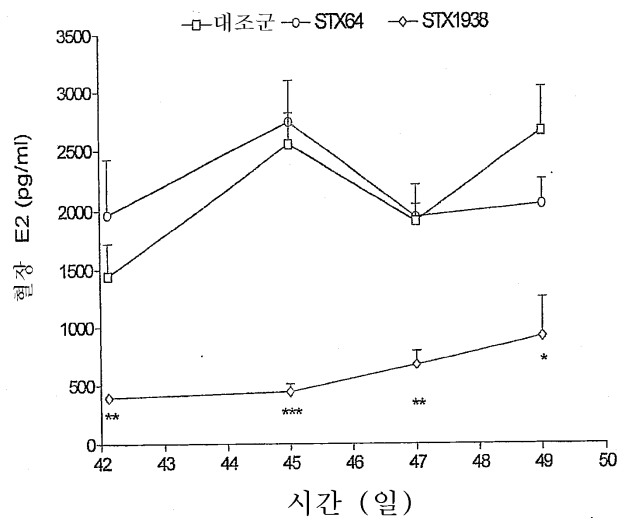
매주 투여 후의 STX 1938 또는 STX 64에 의한
종양 STS의 억제율



(나타낸 시간에서 복용 시간의 말미에 수거한 샘플)

도면8

STX 1938 또는 STX 64로 매주 간격으로 투여한 후의
혈장 E2 수위의 감소



(나타낸 시간에서 복용 시간의 말미에 수거한 샘플)