



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년04월09일
(11) 등록번호 10-2238970
(24) 등록일자 2021년04월06일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/167 (2006.01) A61K 31/325 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) C07C 271/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/167 (2013.01)
A61K 31/325 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7016499(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2013년03월07일
심사청구일자 2020년06월09일
- (85) 번역문제출일자 2020년06월09일
- (65) 공개번호 10-2020-0069394
- (43) 공개일자 2020년06월16일
- (62) 원출원 특허 10-2015-7003951
원출원일자(국제) 2013년03월07일
심사청구일자 2018년03월06일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/029667
- (87) 국제공개번호 WO 2014/011220
국제공개일자 2014년01월16일
- (30) 우선권주장
61/671,366 2012년07월13일 미국(US)
61/726,274 2012년11월14일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
JP2006516286 A
JP2006516291 A
US20050137172 A1

- (73) 특허권자
지티엑스, 인코포레이티드
미국 테네시주, 멤피스, 도요타 플라자 175, 7층
(우:38103)
- (72) 발명자
달튼 제임스 티.
미국 38002 테네시주 레이크랜드 루 비엔빌 플레
이스 9896
스테이너 미첼 에스.
미국 38139 테네시주 저먼타운 포레스트-힐 이레
네 로드 2600
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 15 항

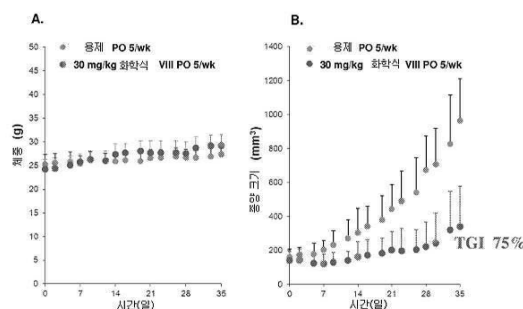
심사관 : 정의준

(54) 발명의 명칭 선택적 안드로젠 수용체 조절자(SARMS)를 이용한 안드로젠 수용체(AR) 양성 유방암의 치료 방법

(57) 요약

본 발명은 대상자, 예를 들어, 여성 대상자의 안드로젠 수용체 양성 유방암의 치료에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 치료적으로 유효한 양의 선택적 안드로젠 수용체 조절자(SARM) 화합물을 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, 치료적으로 유효한 양의 본 발명의 SARM 화합물을 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, a) 유방암을 앓는 (뒷면에 계속)

대표도



대상자의 치료방법, b) 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, c) 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, d) AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, e) AR 양성 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, f) AR 양성 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, g) AR 양성 및 ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, h) 삼중 음성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, i) 진행된 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, j) SERM(타목시펜, 토레미펜), 아로마타제 억제제, 트라스투주맙(허셉틴, 아도-트라스투주맙 엠탄신), 퍼투주맙(페르제타), 라파티닙, 엑세메스탄(아로마신), 베바시주맙(아바스틴) 및/또는 폴베스트란트 치료에 실패한 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, k) 유방암을 앓는 대상자에서 전이의 치료, 예방, 억제 또는 저해방법, l) 유방암 대상자의 생존 연장방법, 및/또는 m) 유방암 대상자의 무진행 생존을 연장하는 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

C07C 271/02 (2013.01)

(72) 발명자

나라야난 라메시

미국 38018 테네시주 코르도바 헤링 레인 487

안선주

미국 38120 테네시주 멤피스 벤틀리 플레이스 5395

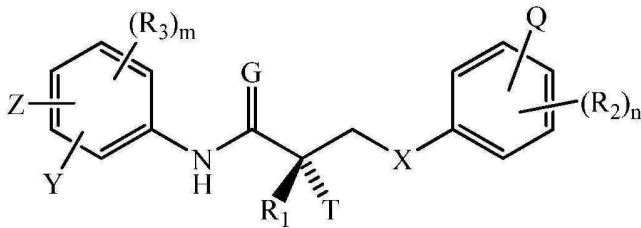
명세서

청구범위

청구항 1

유방암을 앓는 대상자의 치료, AR-양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, 또는 유방암을 앓는 대상자에서의 골격 관련 사건(skeletal-related event; SRE)의 치료, 예방, 억제 또는 저해에 사용되는,

하기 화학식 I:



I

(상기 식에서,

X는 결합, O, CH₂, NH, S, Se, PR, NO, 또는 NR이고;

G는 O 또는 S이며;

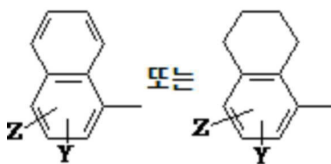
T는 OH, OR, -NHCOCH₃, 또는 NHCOR이고;

R은 알킬, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 아틸, 페닐, 할로젠, 알케닐, 또는 OH이며;

R₁은 CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, 또는 CF₂CF₃이고;

R₂는 H, F, Cl, Br, I, CH₃, CF₃, OH, CN, NO₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, 알킬, 아릴알킬, OR, NH₂, NHR, N(R)₂, 또는 SR이며;

R₃는 H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, COR, COOH, CONHR, CF₃, 또는 Sn(R)₃이거나, R₃는 R₃가 부착되는 벤젠 고리와 함께,



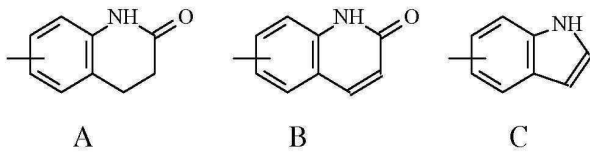
의 구조로 나타내어지는 융합 고리 시스템을 형성하고;

Z는 NO₂, CN, COR, COOH, 또는 CONHR이며;

Y는 CF₃, F, Br, Cl, I, CN, 또는 Sn(R)₃이고;

Q는 CN, 알킬, 할로젠, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, 또는 SR이거나;

Q는 Q가 부착되는 벤젠 고리와 함께,



구조 A, B 또는 C에 의해 나타내어지는 융합 고리 시스템이며;

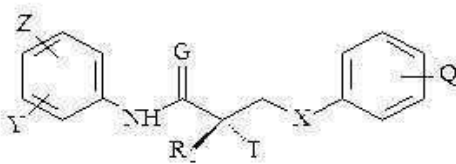
n은 1-4의 정수이고;

m은 1-3의 정수이다)

의 구조로 표시되는 선택적 안드로젠 수용체 조절자(Selective Androgen Receptor Modulator; SARM) 화합물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 SARM 화합물은 하기 화학식 II:



II

(상기 식에서,

X는 결합, O, CH₂, NH, Se, PR, 또는 NR이고;

G는 O 또는 S이며;

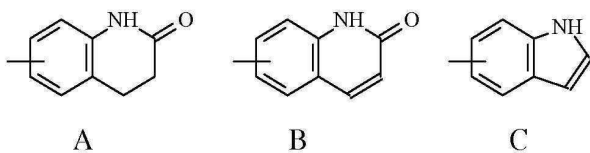
T는 OH, OR, -NHCOCH₃, 또는 NHCOR이고;

Z는 NO₂, CN, COR, COOH, 또는 CONHR이며;

Y는 I, CF₃, Br, Cl, 또는 Sn(R)₃이고;

Q는 CN, 알킬, 할로젠, N(R)₂, NHCOR, NHCOR₂, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, 또는 SR이거나;

Q는 Q가 부착되는 벤젠 고리와 함께,



구조 A, B, 또는 C로 나타내어지는 융합 고리 시스템이며;

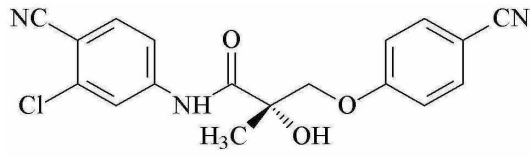
R은 C₁-C₄ 알킬, 아릴, 페닐, 알케닐, 하이드록실, C₁-C₄ 할로알킬, 할로젠, 또는 할로알케닐이고;

R₁은 CH₃, CF₃, CH₂CH₃, 또는 CF₂CF₃이다)

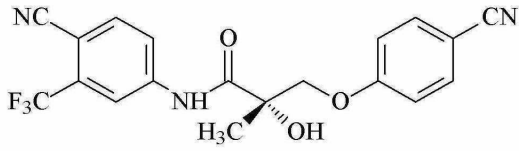
의 구조로 표시되는, SARM 화합물.

청구항 3

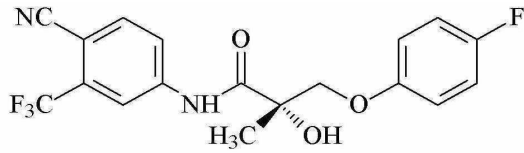
제1항에 있어서, 상기 SARM 화합물이 하기 식 VIII, IX, X, XI, XII, XIII, 또는 XIV:



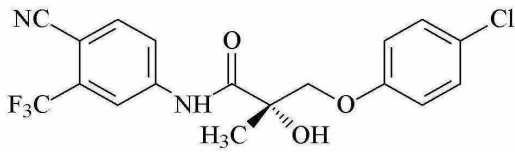
VIII



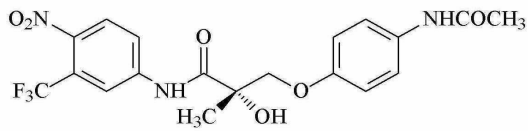
IX



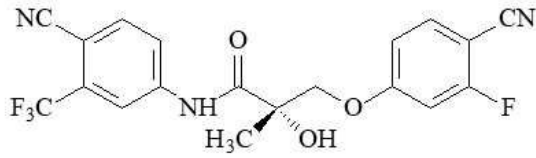
X



XI

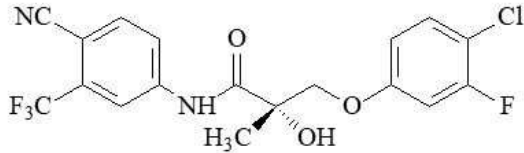


XII



XIII

또는



XIV

의 구조로 표시되는, SARM 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유방암은 AR-양성 유방암; ER-양성 유방암; 삼중 음성 유방암; HER2-양성 유방암; 진행성 유방암; 불응성 유방암; 전이성 유방암; 또는 선택적 에스트로겐 수용체 조절자(타목시펜, 토레미펜), 아로마타제 억제제 (엑세메스탄, 아나스트로졸, 레트로졸), 트라스투주맙, 아도-트라스투주맙, 엠탄신, 퍼투주맙, 라파티닙, 베바시주맙 및 폴베스트란트 치료 중에서 선택되는 하나 이상의 치료가 실패했던 유방암인, SARM 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 유방암은 AR-양성 전이성 유방암인, SARM 화합물.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 유방암은 AR-양성 불응성 유방암인, SARM 화합물.

청구항 7

제4항에 있어서, 상기 ER-양성 유방암은 AR-양성 및 ER-양성 유방암, 또는 AR-음성 및 ER-양성 유방암인, SARM 화합물.

청구항 8

제4항에 있어서, 상기 AR-양성 유방암은 ER-음성; ER-음성, PR-음성 및 HER2-음성; ER-음성, PR-음성 및 HER2-양성; ER-음성, PR-양성 및 HER2-음성; ER-음성, PR-양성 및 HER2-양성; ER-양성, PR-음성 및 HER2-음성; ER-양성, PR-양성 및 HER2-음성; ER-양성, PR-음성 및 HER2-양성; 또는 ER-양성, PR-양성 및 HER2-양성인, SARM 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 SARM 화합물이 유방암을 앓고 있는 대상자의 생존을 연장하고, 유방암을 앓고 있는 대상자의 무진행 생존을 연장하는, SARM 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, 골격 관련 사건(SRE)은 골절, 척수 압박, 골 전이, 골 손실, 고칼슘혈증, 또는 골-관련 통증, 또는 이들의 조합인, SARM 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 골 손실이 골다공증, 골감소증 또는 이들의 조합을 포함하는, SARM 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 대상자가 에스트로겐-박탈 치료법을 받았거나 받고 있는, 유방암을 갖는 대상자에서 골격 관련 사건(SRE)의 치료, 예방, 억제 또는 저해에 사용하기 위한 것인, SARM 화합물.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 SARM 화합물은 비스포스포네이트와 병용 투여되고, 유방암을 앓는 대상자에서 골격 관련 사건(SRE)의 치료, 예방, 억제 또는 저해에 사용하기 위한 것인, SARM 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SARM 화합물이 SARM 화합물의 광학 이성질체, 라세미 혼합물, 약제학적으로 허용되는 염, 약제학적 산물, 수화물, N-옥시드 또는 결정, 또는 이들의 임의의 조합의 형태인, SARM 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SARM 화합물이 펠렛, 정제, 캡슐제, 용액제, 현탁액, 유화액, 엘릭서, 겔, 크림, 좌제 또는 비경구 제형의 형태로 사용되는, SARM 화합물

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 대상자, 예를 들어, 여성 대상자의 안드로겐 수용체 양성 유방암의 치료에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 치료적으로 유효한 양의 선택적 안드로겐 수용체 조절자(selective androgen receptor modulator, SARM) 화합물을 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, a) 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, b) 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, c) 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, d) AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, e) AR 양성 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, f) AR 양성 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, g) AR 양성 및 ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, h) 에스트로겐 수용체(ER), 프로게스테론 수용체(PR) 및/또는 인간 상피 성장인자 수용체 2(HER2)의 발현이 있거나 없는 AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, i) 삼중 음성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, j) 진행된 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, k) 선택적 에스트로겐 수용체 조절자(SERM)(타목시펜, 토레미펜), 아로마타제 억제제(AI), 트라스투주맙(허셉틴, 아도-트라스투주맙 엠탄신), 퍼투주맙(페르제타), 라파티닙, 엑세메스탄(아로마신), 베마시주맙(아바스틴) 및/또는 폴베스트란트 치료에 실패한 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, l) ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, m) 유방암을 앓는 대상자에서 전이의 치료, 예방, 억제 또는 저해방법, n) 유방암 대상자의 생존 연장방법, o) 대상자에서 유방암의 진행을 늦추는 방법 및/또는 p) 유방암 대상자의 무진행 생존을 연장하는 방법을 제공한다.

배경 기술

[0002] 유방암은 미국에서만 매년 45,000명이 넘는 여성을 사망에 이르게 하는 질병이다. 180,000만 건 이상의 새로운 유방암 사례가 해마다 진단되며, 여성 8명 중 1명에서 유방암이 발달할 것으로 추정된다. 이러한 수치는 유방암이 현재 여성이 직면하는 가장 위험한 질병 중 하나임을 나타낸다. 암 연구 결과, 유방암의 원인을 확인할 수 없었고, 적절한 치료법 또는 예방법을 찾지 못했다.

[0003] 현재의 치료 기준은 호르몬 수용체인 에스트로겐 수용체(ER)와 프로게스테론 수용체(PR), 그리고 인간 상피 성장인자 수용체 2(HER2) 키나아제의 발현 수준에 대해 종양을 스크리닝하는 것을 포함한다. 현재, 유방암 진단을 받은 여성은 표적 치료법이 시작되기 전에 예비적으로 수술, 화학요법(일부 사례에서는 선택적임) 및 방사선으로 치료를 받을 수 있다. 호르몬 수용체 양성 유방암은 선택적 에스트로겐 수용체 조절자(SERM)(예컨대, 타목시펜, 토레미펜), 아로마타제 억제제(예컨대, 아나스트로졸), 또는 선택적 에스트로겐 수용체 분해제(SERD)(예컨대, 폴베스트란트)를 이용한 호르몬 요법에 민감하다. 아로마타제 억제제(AI)와 같은 호르몬 요법은 체내에서

에스트로겐 생성을 차단하지만(전형적으로 폐경 후 여성에 이용됨), SERM과 SERD는 에스트로겐의 유방암 세포에 대한 증식성 작용을 차단한다. HER2 양성 유방암은 HER2 키나아제 억제제(예컨대, 트라스투주맙과 라파티닙)에 민감하며, 일반적으로 전이성 질병에 이용된다. 항혈관신생 요법(베바시주맙)도 전이성 질병에 승인되었다. 이러한 여러 단계의 표적 치료에도 불구하고, 환자들은 자주 불응성 형태의 유방암을 앓거나 발병시킨다. 불응성 유방암의 예로는 삼중 음성(ER, PR, HER2), 호르몬 저항성(SERM-, SERD-, 또는 AI-저항성) 또는 키나아제 억제제 저항성인 원발성 종양, 또는 전이성 유방암 종양을 포함한다. 일단 표적 치료법이 실패하거나 종양이 전이되면, 불응성 유방암 종양을 제거하기 위해서는 방사선 및 고용량 화학요법이 요구된다. 불응성 유방암 치료에 현재 이용할 수 있는 화학요법에는 안트라사이클린, 탁산 및 에포틸론이 포함되는데, 이것들은 유독성이고, 위험하며, 값이 비싸고, 특히 전이성 질병 치료에서 종종 비효과적이다.

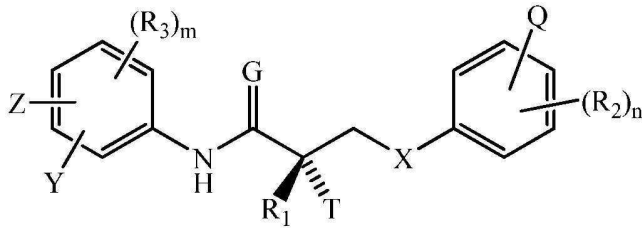
[0004] 많은 임상적 증거들은 안드로겐이 보통 유방 성장을 억제함을 시사한다. 예를 들어, 안드로겐이 부족한 여성은 유방암을 발병시킬 위험이 높다. 안드로겐 신호 전달은 유방 항상성에 결정적인 역할을 하여, 유방에서 에스트로겐 신호 전달의 증식성 효과를 무로 돌아가게 한다. 그러나 안드로겐이 에스트로겐으로 변형될 때(아로마타제 경로), 그것들은 세포 증식 및 유방 발암 위험을 증가시킨다. 역사적으로, 스테로이드성 안드로겐 수용체 작용제인 테스토스테론, 플루옥시메스테론 및 칼루스테론은 진행된 유방암에 이용되었다. 이들 작용제는 과도한 남성화, 에스트로겐 수용체와의 교차 반응성 및 에스트로겐으로의 방향족화와 같은 부작용을 겪었다. 진행된 유방암에서의 스테로이드성 안드로겐의 이용은 호르몬 및 키나아제 수용체에 대한 유방암 스크리닝보다 앞선다. 최근에는, AR이 유방 종양의 50~90%에서 발현됨이 밝혀져, AR 양성 유방암에 대한 표적 요법으로 안드로겐을 이용하는 메커니즘을 제공한다.

[0005] 선택적 안드로겐 수용체 조절자(SARM)는 AR이 매개된 조직 선택적 활성을 나타내는 화합물이다. 그것들의 스테로이드 전구체와는 달리, SARM은 방향족화 불가능하며, 일반적으로 ER과 PR을 포함하는 다른 스테로이드 수용체에 전혀 활성을 나타내지 않고, 비남성화성이다. 나아가, SARM은 불응성 유방암 환자의 경우 고용량 화학요법에 대한 내성을 향상시키는 과근육동화(hypermyoanabolic) 효과 때문에 불응성 유방암 환자에 유익할 수 있다.

[0006] a) 유방암을 앓는 대상자 치료, b) 전이성 유방암을 앓는 대상자 치료, c) 불응성 유방암을 앓는 대상자 치료, d) AR 양성 유방암을 앓는 대상자 치료, e) AR 양성 불응성 유방암을 앓는 대상자 치료, f) AR 양성 전이성 유방암을 앓는 대상자 치료, g) AR 양성 및 ER 양성 유방암을 앓는 대상자 치료 및/또는 h) 유방암을 앓는 대상자에서 전이 치료, 예방, 억제 또는 저해에 유용한 화합물을 개발하기 위해서는 새로운 혁신적인 접근법이 기초 과학 및 임상적인 수준 모두에서 절실히 필요하다.

발명의 내용

[0007] 일 구현예에서, 본 발명은 대상자, 예를 들어, 여성 대상자의 안드로겐 수용체 양성 유방암의 치료에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 본 출원에 기술된 바와 같이, 치료적으로 유효한 양의, 화학식 I의 화합물로 나타내어지는 선택적 안드로겐 수용체 조절자(SARM) 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구약물 또는 이의 임의의 조합물을 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, a) 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, b) 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, c) 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, d) AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, e) AR 양성 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, f) AR 양성 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, g) AR 양성 및 ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, h) ER, PR 및/또는 HER2의 발현이 있거나 없는 AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, i) 삼중 음성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, j) 진행된 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, k) SERM(타목시펜, 토레미펜), 아로마타제 억제제, 트라스투주맙(허셉틴, 아도-트라스투주맙 엠탄신), 퍼투주맙(페르체타), 라파티닙, 엑세메스탄(아로마신), 베바시주맙(아바스틴) 및/또는 폴베스트란트 치료에 실패한 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, l) ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, m) 유방암을 앓는 대상자에서 전이의 치료, 예방, 억제 또는 저해방법, n) 유방암 대상자의 생존 연장방법, o) 대상자에서 유방암의 진행을 늦추는 방법 및/또는 p) 유방암 대상자의 무진행 생존을 연장하는 방법을 제공한다:



I

[0008]

X는 결합, O, CH₂, NH, S, Se, PR, NO 또는 NR이고;

[0010]

G는 O 또는 S이고;

[0011]

T는 OH, OR, -NHCOCH₃, 또는 NHCOR이고;

[0012]

R은 알킬, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 아릴, 페닐, 할로젠, 알케닐 또는 OH 이고;

[0013]

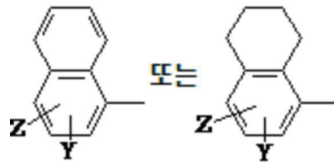
R₁은 CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, 또는 CF₂CF₃이고;

[0014]

R₂는 H, F, Cl, Br, I, CH₃, CF₃, OH, CN, NO₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, 알킬, 아릴알킬, OR, NH₂, NHR, N(R)₂, SR이고;

[0015]

R₃는 H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, COR, COOH, CONHR, CF₃, Sn(R)₃이거나, R₃는 R₃가 부착되는 벤젠 고리와 함께,



[0016]

의 구조로 나타내어지는 융합 고리 시스템을 형성하고;

[0018]

Z는 NO₂, CN, COR, COOH, 또는 CONHR이고;

[0019]

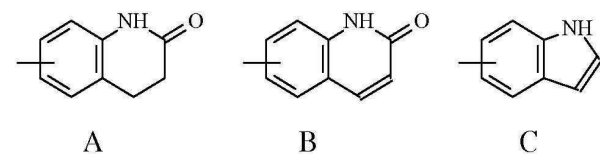
Y는 CF₃, F, Br, Cl, I, CN, 또는 Sn(R)₃이고;

[0020]

Q는 CN, 알킬, 할로젠, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCF₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R 또는 SR이거나;

[0021]

Q는 Q가 부착되는 벤젠 고리와 함께,



[0022]

구조 A, B 또는 C로 나타내어지는 융합 고리 시스템이고;

[0024]

n은 1~4의 정수이고;

[0025]

m은 1~3의 정수이다. 일 구현예에서, 대상자는 여성 대상자이다. 일 구현예에서, 대상자는 남성 대상자이다.

도면의 간단한 설명

[0026]

본 발명으로 간주되는 대상은 특히 본 명세서의 결론부에 언급되어 있으며, 명확하게 청구된다. 그러나 구성 및

작동 방법에 관하여 본 발명은, 이의 목적, 특징 및 장점과 함께, 첨부된 도면과 함께 읽힐 때, 다음과 같은 상세한 설명을 참조함으로써 가장 잘 이해될 수 있다.

도 1은 DHT와 화학식 IX의 화합물이 MDA-MB-231 삼중 음성 유방암 세포 성장을 억제함을 도시한다. 도 1의 A는 형질감염 후 AR의 MDA-MB-231 세포 발현을 보여준다. 도 1의 B는 AR 양성 MDA-MB-231 세포의 IC₅₀을 보여준다.

도 1의 C, D, E, F, G, H, I 및 J는 DHT, 화학식 IX, 비칼루타미드 및 화학식 IX의 (R) 거울상 이성질체의 세포 생존율(%)에 미치는 영향을 보여준다. (도 1C, 1E, 1G 및 1I 세포들은 차콜 스트립된(charcoal-stripped) FBS에서 처리되었다. 도 1D, 1F, 1H 및 1J 세포들은 전체 혈청에서 처리되었다). ●lacZ 처리 MDA-MB-231; ○ AR 200 μm 처리 MDA-MB-231; ▲ AR 500 μm 처리 MDA-MB-231.

도 2는 DHT와 화학식 IX가 HCC-38 삼중 음성 유방암 세포 성장을 억제함을 도시한다. 도 2A는 형질감염 후 AR의 HCC-38 세포 발현을 보여준다. 도 2B는 AR 양성 HCC-38 세포의 IC₅₀을 보여준다. 도 2C, 2D, 2E, 2F, 2G 및 2H는 DHT, 화학식 IX 및 비칼루타미드의 세포 생존율(%)에 미치는 영향을 보여준다. (도 2C, 2E 및 2G 세포들은 차콜 스트립된 FBS에서 처리되었다. 도 2D, 2F 및 2H 세포들은 전체 혈청에서 처리되었다). ●lacZ 처리 HCC-38; ○ AR 200 μm 처리 HCC-38; ▲ AR 500 μm 처리 HCC-38.

도 3은 DHT와 화학식 IX가 MDA-MB-231 세포에 미치는 영향이 비칼루타미드에 의해 역전됨을 도시한다. 도 3A, 3B, 3C 및 3D는 비칼루타미드 존재 또는 부재 시, 세포 생존율(%)에 미치는 DHT 또는 화학식 IX의 영향을 보여준다. (도 3A 및 3C 세포들은 차콜 스트립된 FBS에서 처리되었다. 도 3B와 3D 세포들은 전체 혈청에서 처리되었다). ●lacZ 및 10 μm 비칼루타미드 처리; ○ lacZ; ▲ AR 및 10 μm 비칼루타미드 처리; △AR. 도 3E는 비칼루타미드를 이용한 전체리 존재 또는 부재 시 AR 양성 세포에서 IC₅₀ 값을 보여준다.

도 4는 AR 작동제가 삼중 음성 유방암 세포 성장을 억제함을 도시한다. 도 4A, 4B, 4E, 4F, 4G, 4H, 4K, 4L, 4M, 4N, 4O 및 4P는 세포 생존율(%)에 미치는 AR 작동제의 영향을 보여준다. 도 4C 및 4D는 세포 생존율(%)에 미치는 AR 길항제의 영향을 보여준다. 도 4I 및 4J는 세포 생존율(%)에 미치는 AR 비결합제의 영향을 보여준다. 도 4A, 4C, 4E, 4G, 4I, 4M 및 4O 세포들은 차콜 스트립된 FBS에서 처리되었다. 도 4B, 4D, 4F, 4H, 4J, 4L, 4N 및 4P 세포들은 전체 혈청에서 처리되었다. 도 4Q는 AR 양성 세포에서의 EC₅₀ 및 IC₅₀ 값을 보여준다.

도 5는 성장 억제 리간드가 MDA-MB-231 세포에서는 AR 작동제임을 도시한다.

도 6은 MDA-MB-231 세포에서의 성장 억제 효과는 AR에 대해 선택적임을 도시한다. 도 6A 및 6B는 각각 형질감염 후 MDA-MB-231 세포에서의 ERα 또는 ERβ 발현을 보여준다. 도 6C, 6D 및 6E는 세포 생존율(%)에 미치는 에스트라디올(E2) 또는 ICI 182,780(ICI)의 영향을 보여준다. (도 6C 세포들은 차콜 스트립된 혈청에서 처리되었다. 도 6D와 6E 세포들은 전체 혈청에서 처리되었다).

도 7은 DHT가 MDA-MB-231 세포의 형태를 변경함을 보여준다.

도 8은 스테로이드 수용체 전사 활성화(작동제 모드)에 미치는 화학식 VIII의 영향을 도시한다.

도 9는 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 IX의 R-거울상 이성질체 및 RU486에 대한 PR 활성(길항제 모드)의 용량 반응 곡선을 묘사한다. 검은색 원(●)은 화학식 VIII 데이터 포인트에 해당한다(IC₅₀ = 17.05nM); 흰색 원(○)은 화학식 IX에 해당한다(IC₅₀ = 162.9nM); 검은색 삼각형(▼)은 화학식 IX의 R-거울상 이성질체에 해당한다(IC₅₀ = 1689nM); 흰색 삼각형(△)은 RU486에 해당한다(IC₅₀ = 0.048nM).

도 10은 SARM(화학식 VIII)이 MDA-MB-231-AR 종양 성장을 억제함을 보여준다. MDA-MB-231-AR 삼중 음성 유방암 세포로부터 150~200mm³ 종양을 가지고 있는 온전한 암컷 누드 마우스에서 35일 동안 체중(A)과 종양 크기(B)를 측정된 다음, 용제(●) 또는 30mg/kg의 화학식 VIII(●)을 경구 투여하였다.

도 11은 SARM(화학식 VIII)이 MDA-MB-231-AR 종양 성장을 억제함을 보여준다. MDA-MB-231-AR 삼중 음성 유방암 세포로부터 150~200mm³ 종양을 가지고 있는 온전한 암컷 누드 마우스에서 35일 후 종양 크기(mm³)(A) 및 종양 크기의 변화(%) (B)뿐만 아니라, 종양 중량(C)을 측정된 다음, 용제 또는 30mg/kg의 화학식 VIII을 경구 투여하였다.

도 12는 AR로 안정적으로 형질감염된 MDA-MB-231 유방암 세포(MDA-MB-231-AR 세포)의 형태를 보여준다. 이 결과는 AR 작동제인 DHT, 화학식 IX 및 화학식 VIII이 용제, 비칼루타미드 또는 화학식 IX의 불활성 이성질체와 비

교할 때, 더욱 흡착된 표현형으로 그 형태를 바꿈을 나타낸다. 이는 낮은 전이성 유방암 표현형을 나타낼 수 있다.

도 13은 HEK-293(A) 또는 MDA-MB-231(B & C) 세포에 대한 표시된 리간드의 결합 및 전사 활성화를 보여준다. DHT, 화학식 IX 및 화학식 VIII은 유방암 세포에서 AR의 작동제이다. (실시예 16)

도 14는 AR로 안정적으로 형질감염된 MDA-MB-231 유방암 세포에서 DHT와 SARM의 항증식 활성을 보여준다. 렌티 바이러스를 이용하여 AR로 안정적으로 형질감염된 MDA-MB-231 세포를 6일 동안 표시된 리간드로 처리하고, 콜터 계수기를 이용하여 세포를 계수하였다. DHT와 SARM은 AR로 안정적으로 형질감염된 MDA-MB-231 삼중 음성 유방암의 증식을 억제하였으나, AR 길항제인 비칼루타미드는 그렇지 않았다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] 일 구현예에서, 본 발명은 대상자의 안드로겐 수용체 양성 유방암 치료에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 치료적으로 유효한 양의, 본 출원에 기술된 본 발명의 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구약물 또는 이의 임의의 조합물을 대상자에 투여함으로써, a) 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, b) 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, c) 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, d) AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, e) AR 양성 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, f) AR 양성 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, g) AR 양성 및 ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, h) ER, PR 및/또는 HER2의 발현이 있거나 없는 AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, i) 삼중 음성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, j) 진행된 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, k) SERM(타목시펜, 토레미펜), 아로마타제 억제제, 트라스투주맙(허셉틴, 아도-트라스투주맙 엠탄신), 퍼투주맙(페르체타), 라파티닙, 엑세메스탄(아로마신), 베바시주맙(아바스틴) 및/또는 폴베스트란트 치료에 실패한 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, l) ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, m) 유방암을 앓는 대상자에서 전이의 치료, 예방, 억제 또는 저해방법, n) 유방암 대상자의 생존 연장방법, o) 대상자에서 유방암의 진행을 늦추는 방법 및/또는 p) 유방암 대상자의 무진행 생존을 연장하는 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 대상자는 남성이다. 일 구현예에서, 대상자는 여성이다.

[0028] 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명의 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 대상자의 유방암을 치료하는 데 효과적인 양으로 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, 유방암을 앓는 대상자를 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 대상자는 여성 대상자이다. 다른 구현예에서, 대상자는 남성 대상자이다.

[0029] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 대상자의 전이성 유방암을 치료하는 데 효과적인 양으로 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, 전이성 유방암을 앓는 대상자를 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 대상자는 여성 대상자이다. 다른 구현예에서, 대상자는 남성 대상자이다.

[0030] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 대상자의 불응성 유방암을 치료하는 데 효과적인 양으로 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, 불응성 유방암을 앓는 대상자를 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 대상자는 여성 대상자이다. 다른 구현예에서, 대상자는 남성 대상자이다.

[0031] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 대상자의 AR 양성 유방암을 치료하는 데 효과적인 양으로 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, AR 양성 유방암을 앓는 대상자를 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 대상자는 여성 대상자이다. 다른 구현예에서, 대상자는 남성 대상자이다.

[0032] 일 구현예에서, AR 양성 유방암은 ER, PR 및 HER2 양성이다. 또 다른 구현예에서, AR 양성 유방암은 ER, PR 및 HER2 음성이다. 일 구현예에서, AR 양성 유방암은 ER 양성이고, PR 및 HER2 음성이다. 다른 구현예에서, AR 양성 유방암은 ER 및 PR 양성이고, HER2 음성이다. 또 다른 구현예에서, AR 양성 유방암은 ER 및 HER2 양성이고, PR 음성이다. 또 다른 구현예에서, AR 양성 유방암은 ER 음성이고, PR 및 HER2 양성이다. 추가적인 구현예에서, AR 양성 유방암은 ER 및 PR 음성이고, HER2 양성이다. 또 다른 추가적인 구현예에서, AR 양성 유방암은 ER 및

HER2 음성이고, PR 양성이다. 일 구현예에서, AR 양성 유방암은 ER 음성이다. 다른 구현예에서, AR 양성 유방암은 ER 양성이다.

- [0033] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 대상자의 AR 양성 불응성 유방암을 치료하는 데 효과적인 양으로 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, AR 양성 불응성 유방암을 앓는 대상자를 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 대상자는 여성 대상자이다. 다른 구현예에서, 대상자는 남성 대상자이다.
- [0034] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 대상자의 AR 양성 전이성 유방암을 치료하는 데 효과적인 양으로 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, AR 양성 전이성 유방암을 앓는 대상자를 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 대상자는 여성 대상자이다. 다른 구현예에서, 대상자는 남성 대상자이다.
- [0035] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 대상자의 AR 양성 전이성 유방암을 치료하는 데 효과적인 양으로 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, AR 양성 및 ER 양성 유방암을 앓는 대상자를 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 대상자는 여성 대상자이다. 다른 구현예에서, 대상자는 남성 대상자이다.
- [0036] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 대상자의 ER 양성 유방암을 치료하는 데 효과적인 양으로 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, ER 양성 유방암을 앓는 대상자를 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 대상자는 여성 대상자이다. 다른 구현예에서, 대상자는 남성 대상자이다.
- [0037] 일 구현예에서, ER 양성 유방암은 AR 양성이다. 다른 구현예에서, ER 양성 유방암은 AR 음성이다.
- [0038] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 대상자의 삼중 음성 유방암을 치료하는 데 효과적인 양으로 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, 삼중 음성 유방암을 앓는 대상자를 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 대상자는 여성 대상자이다. 다른 구현예에서, 대상자는 남성 대상자이다.
- [0039] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 대상자의 진행된 유방암을 치료하는 데 효과적인 양으로 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, 진행된 유방암을 앓는 대상자를 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 대상자는 여성 대상자이다. 다른 구현예에서, 대상자는 남성 대상자이다.
- [0040] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 대상자의 SERM(타목시펜, 토레미펜), 아로마타제 억제제, 트라스투주맙(허셉틴, 아도-트라스투주맙 엠탄신), 퍼투주맙(페르제타), 라파티닙, 엑세메스탄(아로마신), 베바시주맙(아바스틴) 및/또는 풀베스트란트 치료에 실패한 유방암을 치료하는 데 효과적인 양으로 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, SERM(타목시펜, 토레미펜), 아로마타제 억제제, 트라스투주맙(허셉틴, 아도-트라스투주맙 엠탄신), 퍼투주맙(페르제타), 라파티닙, 엑세메스탄(아로마신), 베바시주맙(아바스틴) 및/또는 풀베스트란트 치료에 실패한 유방암을 앓는 대상자를 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 대상자는 여성 대상자이다. 다른 구현예에서, 대상자는 남성 대상자이다.
- [0041] 본 출원에 사용되는 바와 같이, 일 구현예에서, 용어 "치료"는 치료, 예방, 진행 지연, 재발 예방 또는 재발 치료를 지칭할 수 있다. 일 구현예에서, 용어 "치료"는 유방암과 관련하여, 이환율, 사망률, 또는 이의 조합을 지칭한다.
- [0042] 본 출원에 사용되는 바와 같이, 용어 "유방암"은 유방암, 진행된 유방암, 전이성 유방암, AR 양성 유방암, ER 양성 유방암, ER, PR 및/또는 HER2의 발현이 있거나 없는 AR 양성 유방암, ER의 발현이 있거나 없는 AR 양성 유방암, AR의 발현이 있거나 없는 ER 양성 유방암, AR 양성 및 ER 양성 유방암, 불응성 유방암, AR 양성 불응성

유방암, ER 양성 불응성 유방암, AR 양성 전이성 유방암, ER 양성 전이성 유방암, SERM(타목시펜, 토레미펜), 아로마타제 억제제, 트라스투주맙 (허셉틴, 아도-트라스투주맙 엠탄신), 퍼투주맙(페르제타), 라파티닙, 엑세메스탄(아로마신), 베바시주맙(아바스틴) 및/또는 폴베스트란트 치료에 실패한 유방암, 또는 삼중 음성 유방암, 또는 이의 임의의 조합을 지칭할 수 있다.

- [0043] 일 구현예에서, 용어 "유방암"은 대상자의 한쪽 또는 양쪽 유방에서 비정상적인 세포들의 이례적으로 급속한 증식을 특징으로 하는 상태를 지칭한다. 비정상적인 세포는 흔히 "종양성 세포"라 지칭되며, 이는 일부 구현예에서, 고휘 종양을 형성할 수 있는 변형된 세포를 지칭한다. 용어 "종양"은 일부 구현예에서 악성이든 양성이든 과도하거나 비정상적인 세포 분열로부터 기인하는 세포들로 이루어진 비정상적인 덩어리 또는 집단(즉, 둘 이상의 세포들) 및 전암성 세포와 암 세포를 지칭한다. 악성 종양은 조절되지 않는 세포 증식 이외에, 주변의 조직에 침입할 수 있고, 전이될 수 있다는 점에서 양성 성장 또는 종양과는 구별된다.
- [0044] 유방암에서, 종양성 세포는 한쪽 또는 양쪽 유방에서만 확인되고 다른 조직 또는 기관에서는 확인되지 않을 수 있고, 한쪽 또는 양쪽 유방과 하나 이상의 인접한 조직 또는 기관(예컨대, 림프절)에서, 또는 유방과 유방암 세포가 전이된 하나 이상의 인접하지 않은 조직 또는 기관에서 확인될 수 있다.
- [0045] 용어 "전이"는 일부 구현예에서, 암 세포가 하나의 기관 또는 조직으로부터 다른 인접하지 않은 기관 또는 조직으로 이동하는 과정을 지칭한다. 유방(들)의 암 세포는 대상자의 조직 및 기관으로 확산될 수 있고, 역으로 다른 기관 또는 조직으로부터의 암 세포가 유방에 침입하거나 유방으로 전이될 수 있다. 유방(들)로부터의 암 세포는 신체의 임의의 다른 기관 또는 조직에 침입하거나 그곳으로 전이될 수 있다. 유방암 세포는 흔히 림프절 세포에 침입하고/침입하거나 간, 뇌 및/또는 뼈로 전이되고, 이들 조직과 기관에 암을 퍼뜨린다. 용어 "침입"은 일부 구현예에서, 인접한 주변 조직으로의 암 세포의 확산을 지칭한다.
- [0046] 본 출원에 사용되는 바와 같이, 용어 "진행된 유방암"은 신체 내의 다른 장소로 확산된 암을 지칭하며, 대개는 현재의 치료로 치유하거나 조절할 수 없다.
- [0047] 본 출원에 사용되는 바와 같이, 용어 "AR 양성 유방암"은 암 세포의 적어도 일부분이 적어도 안드로겐 수용체 (AR)를 발현하는 유방암을 지칭할 수 있다.
- [0048] 본 출원에 사용되는 바와 같이, 용어 "ER 양성 유방암"은 적어도 암 세포의 일부분이 적어도 에스트로겐 수용체 (ER)를 발현하는 유방암을 지칭할 수 있다.
- [0049] 본 출원에 사용되는 바와 같이, 용어 "삼중 음성 유방암"은 에스트로겐 수용체(ER), 프로게스테론 수용체(PR), 또는 다량의 HER2/neu 단백질을 가지고 있지 않은 유방암 세포를 지칭할 수 있다. "삼중 음성 유방암"은 본 출원에서 HER 음성 PR 음성 HER2/neu 음성 유방암"으로 지칭될 수도 있다.
- [0050] 본 출원에 사용되는 바와 같이, 용어 "불응성"은 치료에 반응하지 않는 유방암을 지칭할 수 있다. 유방암은 치료 개시 시에 저항적일 수 있거나, 치료하는 동안 저항적이 될 수 있다."불응성 유방암"은 본 출원에서 "저항성 암"으로도 지칭될 수 있다.
- [0051] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 대상자의 전이를 치료, 예방, 억제 또는 저해하는 데 효과적인 양으로 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, 유방암을 앓는 대상자의 전이를 치료, 예방, 억제 또는 저해하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 대상자는 여성 대상자이다. 다른 구현예에서, 대상자는 남성 대상자이다.
- [0052] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 유방암 대상자의 생존을 연장하는 데 효과적인 양으로 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, 유방암 대상자의 생존을 연장하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 대상자는 여성 대상자이다. 다른 구현예에서, 대상자는 남성 대상자이다.
- [0053] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 대상자에서 유방암의 진행을 늦추는 데 효과적인 양으로 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, 대상자에서 유방암의 진행을 늦추는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 대상자는 여성 대상자이다. 다른 구현예에서, 대상자는 남성 대상자이다.

- [0054] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 유방암 대상자의 무진행 생존을 연장하는 데 효과적인 양으로 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, 유방암 대상자의 무진행 생존을 연장하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 대상자는 여성 대상자이다. 다른 구현예에서, 대상자는 남성 대상자이다.
- [0055] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 유방암 대상자의 바이오마커 수준을 낮추는 데 효과적인 양으로 상기 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, 유방암 대상자에서 바이오마커 수준을 낮추는 방법이 제공된다. 다른 구현예에서, 이러한 방법은 본 발명의 화학식 I-XIV의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0056] 본 출원에 사용되는 바와 같이, 용어 "바이오마커"는 과정, 사건 또는 상태의 지표로 사용되는 물질을 지칭할 수 있다. 바이오마커는 핵산 분자(예컨대, 마이크로RNA, 게놈 DNA 등), 단백질, 다당류 등과 같은 생체 분자일 수 있다. 바이오마커는 종양 항원 및 종양 마커를 포함한다. 일 구현예에서, 바이오마커는 암, 예컨대, 유방암의 존재를 나타낸다. 일 구현예에서, 바이오마커는 치료의 효능을 결정하는 데 이용될 수 있다. 일 구현예에서, 바이오마커는 상태, 예컨대, 유방암의 진행을 결정하는 데 이용될 수 있다.
- [0057] MUC-1과 관련된 항원, 또는 CA 27.29는 유방암과 매우 관련이 높은 암 항원이다. 본 출원에 사용되는 바와 같이, 용어 "CA27.29 바이오마커"는 유방암에 대한 바이오마커를 지칭한다. 일 구현예에서, CA27.29는 진행된 유방암에 대한 바이오마커이다.
- [0058] "PSA(전립선 특이적 항원, prostate-specific antigen) 바이오마커"는 전립선 암에 대한 바이오마커로 사용되나, PSA는 유방암이 없는 여성과 비교하여 더 높은 수준으로 유방암이 있는 여성의 혈액에서도 발견된다. PSA는 유방암에 대한 바이오마커로서도 유용하다.
- [0059] "CTX 바이오마커"와 "NTX 바이오마커"는 각각 콜라겐 I 유형의 C 텔로펩티드와 N 텔로펩티드로, 이들은 골격 교체의 바이오마커로 이용된다. NTX와 CTX 바이오마커는 유방암 환자에서 뼈 전이의 존재에 대한 민감한 지표일 수 있다.
- [0060] 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 CA27.29 바이오마커를 낮추는 걸 주제로 한다. 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 대상자에서 PSA를 낮춘다. 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 대상자에서 CTX 바이오마커를 낮춘다. 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 대상자에서 NTX 바이오마커를 낮춘다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 대상자에서 CA27.29의 수준을 유지한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 대상자에서 PSA의 수준을 유지한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 대상자에서 CTX 바이오마커의 수준을 유지한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 NTX 바이오마커의 수준을 유지한다. 일 구현예에서, 대상자는 유방암을 앓고 있다. 일 구현예에서, 대상자는 진행된 유방암을 앓고 있다. 다른 구현예에서, 대상자는 불응성 유방암을 앓고 있다. 또 다른 구현예에서, 대상자는 AR 양성 유방암을 앓고 있다. 또 다른 구현예에서, 대상자는 ER 양성 유방암을 앓고 있다.
- [0061] 일 구현예에서, 본 발명의 화합물은 길항제이다. 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 작동제이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 부분적인 작동제/부분적인 길항제이다. 일 구현예에서, 본 발명의 화합물은 AR 작동제이다. 다른 구현예에서, 화합물은 AR 길항제이다. 또 다른 구현예에서, 화합물은 부분적인 AR 작동제 및 AR 길항제이다. 일 구현예에서, 본 발명의 화합물은 PR 작동제이다. 다른 구현예에서, 화합물은 PR 길항제이다. 또 다른 구현예에서, 화합물은 부분적인 PR 작동제 및 PR 길항제이다.
- [0062] 일 구현예에서, 본 발명의 화합물은 AR 작동제 및 PR 길항제이다.
- [0063] 본 발명의 SARM 화합물은 일부 구현예에서, a) 제1 골격 관련 사건(SRE)의 치료, 예방, 개시 지연, 제1 골격 관련 사건까지의 시간 증가, 대상자에서의 병리적 골절, 뼈 수술, 뼈에 대한 방사선 요법, 척수 압박, 새로운 뼈 전이 및/또는 뼈 손실과 같은 골격 관련 사건(SRE) 억제 또는 저해, 또는 발병 위험 감소; b) 예를 들어, 리비도(libido) 증가를 위한, 대상자에서의 다양한 호르몬 관련 상태의 치료, 예방, 억제 또는 저해, 또는 이의 발병 위험의 감소; 및/또는 c) 대상자에서의 삶의 질 향상에 유용할 수 있다.
- [0064] 골다공증은 낮은 골 질량과 뼈 조직의 퇴화, 그리고 그에 따른 골 취약성 및 골절 용이성 증가를 특징으로 하는 전신성 골격 질환이다. 미국에서는, 이러한 상태가 2천5백만 명이 넘는 사람들에게 영향을 미치며, 해마다 500,000건의 척추 골절, 250,000건의 둔부 골절 및 240,000건의 손목 골절을 포함한, 매년 130만 건이 넘는 골

절을 유발한다. 둔부 골절은 골다공증의 가장 심각한 결과로서, 환자의 5~20%가 1년 이내에 죽고, 생존자의 50% 이상이 무력하게 된다. 노인은 골다공증의 위험이 가장 높으며, 따라서 인구의 고령화에 따라 이러한 문제는 상당히 증가하게 될 것이라 예측된다. 세계적인 골절 발생률은 향후 60년 동안 3배 증가할 것으로 예상되고, 한 연구는 2050년에는 전 세계적으로 450만 건의 둔부 골절이 있으리라 추정하였다.

[0065] 여성은 남성보다 골다공증의 위험이 더 크다. 여성은 폐경 후 5년 동안 급격한 골 손실을 경험한다. 위험을 증가시키는 기타 인자로는 흡연, 알코올 남용, 앉아서 생활하는 생활양식 및 낮은 칼슘 섭취를 포함한다. 그러나 골다공증은 남성에서도 자주 발생한다. 남성의 골 무기물 밀도가 연령에 따라 감소한다는 점은 잘 밝혀져 있다. 감소된 양의 골 무기물 함량과 밀도는 감소된 골 강도와 관련이 있고, 골절이 되기 쉽다. 비 생식 조직에서의 성 호르몬의 다면 발현성 효과의 기저를 이루는 분자 메커니즘은 겨우 이해되기 시작하고 있지만, 안드로겐과 에스트로겐의 생리적 농도가 생애 주기 전반에 걸쳐 골 항상성을 유지하는 데 중요한 역할을 하고 있다는 점은 명백하다. 결과적으로, 안드로겐 또는 에스트로겐 부족이 일어날 때, 그에 따라, 흡수와 형성의 균형을 전반적인 골 질량의 손실의 원인이 되는 흡수에 유리한 방향으로 기울이는 골 재형성(bone remodeling)의 속도 증가가 이루어진다. 남성에서는, 성숙기의 성 호르몬의 자연스러운 감소(안드로겐의 직접적인 감소뿐만 아니라, 안드로겐의 지엽적인 방향족화로부터 유도된 낮은 수준의 에스트로겐)는 골 취약성과 관련이 있다. 이러한 효과는 거세된 남성에서도 관찰된다.

[0066] 일 구현예에서, 본 발명은 a) 골 관련 장애 치료, b) 골 관련 장애 예방, c) 골 관련 장애 억제, d) 골 관련 장애 저해, e) 대상자의 골 강도 증가, f) 대상자의 골 질량 증가, g) 파골세포 형성 저해를 위한 이용을 위한, 본 출원에 기술된 화합물, 또는 이의 전구 약물, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 다형체, 결정체, 불순물, N-산화물, 수화물, 또는 이의 임의의 조합물의 용도를 제공한다.

[0067] 일 구현예에서, 본 발명은 a) 골 수복 가속화, b) 골 장애 치료, c) 골 밀도 손실 치료, d) 낮은 골 무기물 밀도(BMD) 치료, e) 감소된 골 질량 치료, f) 대사성 골 질병 치료, g) 골 성장 또는 재생장 촉진, h) 골 복원 촉진, i) 골절 회복 촉진, j) 골 재형성 촉진, k) 얼굴, 둔부 또는 관절을 포함하는 재건 수술 후의 골 손상 치료, l) 골 강도 및 기능 증진, m) 피질골 질량 증가, n) 섬유주 연결성 증가를 위한, 본 출원에 기술된 화합물, 또는 이의 전구 약물, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 다형체, 결정체, 불순물, N-산화물, 수화물, 또는 이의 임의의 조합물의 용도를 제공한다.

[0068] 일 구현예에서, 골 관련 장애는 유전적 장애이거나, 다른 구현예에서는, 주어진 질병에 대한 치료 요법의 결과로서 유도된다. 예를 들어, 그리고 일 구현예에서, 본 출원에 기술된 화합물은 뼈로의 암 전이의 결과로, 또는 다른 구현예에서, 예를 들어, 대상자의 전립선 발암에 대응하여 제공된, 안드로겐 박탈 치료법의 결과로 발생하는 골 관련 장애를 치료하는 데 유용하다.

[0069] 본 출원에 사용되는 바와 같이, "에스트로겐 박탈 치료법"은 대상자의 유방암에 대응하여 제공되는 치료법을 지칭할 수 있다. 공지된 치료로는 SERM, SERD, 또는 아로마타제 억제제(AI)를 이용하는 치료를 포함한다. 예를 들어, 그리고 일 구현예에서, 본 출원에 기술된 화합물은 뼈로의 암 전이의 결과로, 또는 다른 구현예에서, 예를 들어, 대상자의 유방암에 대응하여 제공된, 에스트로겐 박탈 치료법의 결과로 발생하는 골 관련 장애를 치료하는 데 유용하다.

[0070] 일 구현예에서, 골 관련 장애는 골 무기물 밀도(BMD)의 손실이다. 다른 구현예에서, 골 관련 장애는 골다공증이다. 다른 구현예에서, 골 관련 장애는 골감소증이다. 다른 구현예에서, 골 관련 장애는 증가된 골 흡수이다. 다른 구현예에서, 골 관련 장애는 골절이다. 다른 구현예에서, 골 관련 장애는 골 약화이다. 다른 구현예에서, 골 관련 장애는 골다공증, 골감소증, 증가된 골 흡수, 골절, 골 약화 및 BMD 손실의 임의의 조합이다. 각각의 장애는 본 발명의 별도의 구현예를 나타낸다.

[0071] "골다공증"은 일 구현예에서, 칼슘과 골 단백질의 고갈로 인한, 골 질량 감소를 수반하는 뼈의 가늘어짐을 지칭한다. 다른 구현예에서, 골다공증은 낮은 골 질량과 뼈 조직의 퇴화, 그리고 그에 따른 골 취약성 및 골절 용이성 증가를 특징으로 하는 전신성 골격 질병이다. 골다공증 환자에서는, 골 강도가 비정상적인데, 일 구현예에서는, 그에 따라 골절 위험이 증가한다. 다른 구현예에서는, 골다공증은 칼슘과 뼈에서 정상적으로 발견되는 단백질인 콜라겐을 모두 고갈시켜, 일 구현예에서, 비정상적인 골의 질 또는 감소된 골 밀도를 초래한다. 다른 구현예에서, 골다공증에 의해 영향 받는 뼈는 정상적으로는 골절을 유발하지 않을 경미한 낙상 또는 부상만으로 골절될 수 있다. 이러한 골절은 일 구현예에서, (둔부 골절에서와 같이) 균열 또는 (척추의 압박골절에서와 같이) 붕괴의 형태 중 하나일 수 있다. 척추, 둔부 및 손목은 골다공증으로 유도되는 골절이 흔히 일어나는 부위이지만, 골절은 기타 골격 부위에서도 발생할 수 있다. 억제되지 않은 골다공증은 다른 구현예에서, 자세 변화, 신

체 이상 및 이동성 감소를 초래할 수 있다.

- [0072] 일 구현예에서, 골다공증은 안드로겐 부족으로부터 기인한다. 다른 구현예에서, 골다공증은 안드로겐 부족 이후에 발생한다. 다른 구현예에서, 골다공증은 에스트로겐 박탈 치료법으로부터 기인한다. 다른 구현예에서, 골다공증은 에스트로겐 박탈 치료법 이후에 발생한다. 다른 구현예에서, 골다공증은 1차 골다공증이다. 다른 구현예에서, 골다공증은 2차 골다공증이다. 다른 구현예에서, 골다공증은 폐경기 후 골다공증이다. 다른 구현예에서, 골다공증은 청소년 골다공증이다. 다른 구현예에서, 골다공증은 특발성 골다공증이다. 다른 구현예에서, 골다공증은 노인성 골다공증이다.
- [0073] 다른 구현예에서, 1차 골다공증은 I형 1차 골다공증이다. 다른 구현예에서, 1차 골다공증은 II형 1차 골다공증이다. 각 유형의 골다공증은 본 발명의 개별적인 구현예를 나타낸다.
- [0074] 본 발명의 이러한 양태에 따라, 그리고 일 구현예에서, 골 관련 장애는 본 출원에 기술된 화합물 또는 이의 조합물로 치료된다. 다른 구현예에서, 본 출원에 기술된 화합물 또는 화합물들의 투여 전에, 동시에, 또는 투여 후에, 다른 골 자극 화합물이 대상자에 제공될 수 있다. 일 구현예에서, 그러한 골 자극 화합물은 천연 물질 또는 합성 물질을 포함할 수 있다.
- [0075] 일 구현예에서, 골 자극 화합물은 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 인식하는 바와 같이, 골 형성 단백질(bone morphogenetic protein, BMP), 성장 인자, 예컨대, 표피 성장 인자(EGF), 섬유아세포 성장 인자(FGF), 형질 전환 성장 인자(TGF), 인슐린 성장 인자(IGF), 혈소판 유래 성장 인자(PDGF), 헤지호그 단백질, 예컨대, 소닉, 인디언 및 테저트 헤지호그, 호르몬, 예컨대, 난포 자극 호르몬, 부갑상선 호르몬, 부갑상선 호르몬 관련 펩티드, 액티빈, 인히빈, 폴리스타틴, 프리즐드 단백질, frzb 단백질 또는 프래즐드 단백질, BMP 결합 단백질, 예컨대, 코르딘 및 페투인, 사이토카인, 예컨대, IL-3, IL-7, GM-CSF, 케모카인, 예컨대, 에오타신, 콜라겐, 오스테오칼신, 오스테오넥틴 등을 포함할 수 있다.
- [0076] 다른 구현예에서, 본 발명의 골 장애를 치료하는 데 이용하기 위한 조성물은 본 출원에 기술된 화합물 또는 화합물들, 추가적인 골 자극 화합물 또는 화합물들, 및 골형성 세포를 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 골형성 세포는 줄기 세포 또는 전구세포일 수 있는데, 이는 골모세포로 분화되도록 유도될 수 있다. 다른 구현예에서, 이러한 세포는 골모세포일 수 있다. 다른 구현예에서, 골 자극 화합물을 암호화하는 핵산이 대상자에 투여될 수 있는데, 이는 본 발명의 일부분으로 간주되어야 한다.
- [0077] 일 구현예에서, 본 발명은 본 출원에 기술된 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 암 대상자에서 골절, 뼈 수술, 뼈에 대한 방사선 요법, 척수 압박, 새로운 뼈 전이, 뼈 손실, 또는 이의 조합과 같은 골격 관련 사건(SRE)의 치료, 예방, 억제 또는 저해, 또는 발병 위험 감소를 제공한다. 그 중에서도, 본 발명은 (a) 안드로겐 박탈 치료법(ADT)을 받고 있거나 받았던 전립선암 대상자에서, 또는 (b) 에스트로겐 박탈 치료법을 받고 있거나 받았던 유방암 대상자에서, 본 발명의 화합물로 SRE를 치료하는 것과 관련이 있다.
- [0078] 일 구현예에서, 본 출원에 제공된 방법을 이용하고/이용하거나 본 출원에 제공된 조성물을 활용하여 치료되는 골격 관련 사건은 골절로, 이는 일 구현예에서, 병리적 골절, 비 외상성 골절, 척추 골절, 비 척추 골절, 계량 형태적 골절, 또는 이의 조합이다. 일부 구현예에서, 골절은 단순 골절, 복합 골절, 횡단 골절, 불완전 골극 골절, 또는 분쇄골절일 수 있다. 일 구현예에서, 골절은 체내의 임의의 뼈에서 일어날 수 있으며, 이는 일 구현예에서, 팔, 손목, 손, 손가락, 다리, 발목, 발, 발가락, 둔부, 쇄골, 또는 이의 조합 중 임의의 하나 이상의 뼈의 골절이다.
- [0079] 다른 구현예에서, 본 출원에 제공된 방법 및/또는 조성물은 병리적 골절, 척수 압박, 고칼슘혈증, 골 관련 통증 또는 그것들의 조합과 같은 골격 관련 사건의 치료, 예방, 억제, 저해 또는 골격 관련 사건 위험의 감소에 효과적이다.
- [0080] 다른 구현예에서, 본 출원에 제공된 방법을 이용하여 및/또는 본 출원에 제공된 조성물을 활용하여 치료하고자 하는 골격 관련 사건은 뼈 수술 및/또는 뼈 방사선 치료의 필요성을 포함하는데, 이는 일부 구현예에서, 일 구현예에서 뼈 손상 또는 신경 압축으로부터 기인하는 통증의 치료를 위한 것이다. 다른 구현예에서, 본 출원에 제공된 방법을 이용하여 및/또는 본 출원에 제공된 조성물을 활용하여 치료하고자 하는 골격 관련 사건은 척수 압박, 또는 대상자에서, 호르몬 치료법의 변화를 포함하는, 항종양 치료법의 변화의 필요성을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 출원에 제공된 방법을 이용하여 및/또는 본 출원에 제공된 조성물을 활용하여 치료하고자 하는 골격 관련 사건은 뼈 전이 또는 골 손실의 치료, 억제, 예방, 발병률 감소, 또는 뼈 전이 또는 골 손실의 진행

또는 중증도 지연을 포함한다. 일 구현예에서, 골 손실은 골다공증, 골감소증, 또는 이의 조합을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 골격 관련 사건은 본 출원에 열거된 구현예들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0081] 일 구현예에서, 본 출원에 제공된 방법 및/또는 본 출원에 제공된 조성물의 활용은 병변의 수, 병변의 크기, 또는 이의 조합에 관해서와 같이, 뼈로의 전이를 감소시키는 데 효과적이다. 본 발명의 이러한 양태에 따라, 그리고 일 구현예에서, 토레미펜, 탈록시펜, 타목시펜 또는 유사체, 기능적 유도체, 대사산물 또는 이의 조합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물을 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, 대상자에서 뼈로의 암 전이를 예방 또는 억제하는 방법이 본 출원에 제공된다. 일 구현예에서, 그러한 대사산물은 오스페미펜, 피스페미펜 또는 그것들의 조합물을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 이러한 암은 전립선암이다. 일 구현예에서, 이러한 암은 유방암이다.

[0082] 일 구현예에서, 골격 관련 사건은 암 치료법의 결과이다. 일 구현예에서, 골격 관련 사건은 호르몬 박탈 치료법의 결과이지만, 다른 구현예에서, 골격 관련 사건은 안드로겐 박탈 치료법(ADT)의 산물이고, 다른 구현예에서는 골격 관련 사건은 에스트로겐 박탈 치료법의 산물이다.

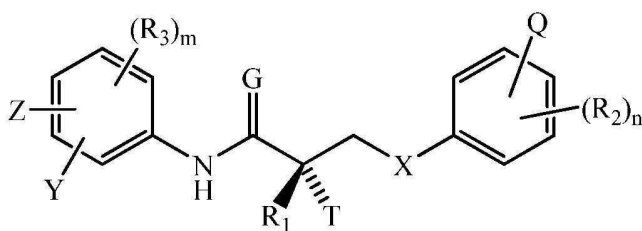
[0083] 본 출원에 사용되는 바와 같이, 용어 "리비도"는 성적 욕망을 지칭할 수 있거나, 실시예 9에서 정의된 바와 같이 지칭할 수 있다.

[0084] 본 출원에 사용된 바와 같이, 용어 "삶의 질"은 치료 후 삶이 끝날 때까지 상태 또는 질병을 앓는, 예를 들어, 유방암을 앓는 대상자의 건강과 삶에 대한 초점을 지칭할 수 있다. 그것은 진단 및 치료 단계를 넘어서, 대상자가 마주하는 신체적, 심리사회적 및 경제적 이슈를 아우른다. 용어 "삶의 질"은 본 출원에서 "생존자권"으로 지칭될 수도 있다. 일 구현예에서, 생존자권은 건강 관리 및 후속 치료를 받을 수 있는 능력과 관련된 문제, 치료의 후유 효과, 제2의 암, 및 삶의 질을 포함한다. 가족 구성원, 친구 및 간병인도 생존자권 경험의 일부분으로 간주된다.

[0085] 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 인간인 대상자에게 유용하다. 일 구현예에서, 대상자는 남성이다. 다른 구현예에서, 대상자는 여성이다. 일부 구현예에서, 본 출원에 기술된 방법이 남성 또는 여성을 치료하는 데 유용할 수 있지만, 특정 방법의 경우, 여성이 특정 화합물의 투여에 더욱 유리하게 반응할 수 있다. 다른 구현예에서는, 본 출원에 기술된 방법이 남성 또는 여성을 치료하는 데 유용할 수 있지만, 특정 방법의 경우, 남성이 특정 화합물의 투여에 더욱 유리하게 반응할 수 있다.

[0086] **선택적 안드로겐 수용체 조절자(SARM) 화합물**

[0087] 일 구현예에서, a) 유방암을 앓는 대상자의 치료, b) 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료, c) 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료, d) AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, e) AR 양성 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료, f) AR 양성 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료, g) AR 양성 및 ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, h) ER, PR 및/또는 HER2의 발현이 있거나 없는 AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, i) 삼중 음성 유방암을 앓는 대상자의 치료, j) 진행된 유방암을 앓는 대상자의 치료, k) SERM(타목시펜, 토레미펜), 아로마타제 억제제, 트라스투주맙(허셉틴, 아도-트라스투주맙 엠탄신), 퍼투주맙(페르제타), 라파티닙, 엑세메스탄(아로마신), 베바시주맙(아바스틴) 및/또는 풀베스트란트 치료에 실패한 유방암을 앓는 대상자의 치료, l) ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, m) 유방암을 앓는 대상자에서 전이의 치료, 예방, 억제 또는 저해, n) 유방암 대상자의 생존 연장, o) 대상자에서 유방암의 진행 둔화 및/또는 p) 유방암 대상자의 무진행 생존 연장에 효과적인 본 발명의 화합물은 화학식 I의 구조에 의해 나타내어지는 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물이다:



I

[0088]

[0089] X는 결합, O, CH₂, NH, S, Se, PR, NO 또는 NR이고;

[0090] G는 O 또는 S이고;

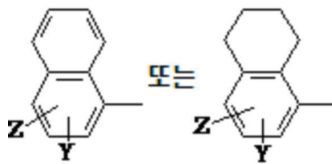
[0091] T는 OH, OR, -NHCOCH₃, 또는 NHCOR이고;

[0092] R은 알킬, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 아릴, 페닐, 할로젠, 알케닐 또는 OH 이고;

[0093] R₁은 CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, 또는 CF₂CF₃이고;

[0094] R₂는 H, F, Cl, Br, I, CH₃, CF₃, OH, CN, NO₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, 알킬, 아릴알킬, OR, NH₂, NHR, N(R)₂, SR이고;

[0095] R₃는 H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, COR, COOH, CONHR, CF₃, Sn(R)₃이거나, R₃는 R₃가 부착되는 벤젠 고리와 함께,



[0096]

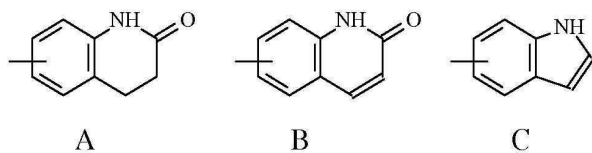
[0097] 의 구조로 나타내어지는 융합 고리 시스템을 형성하고;

[0098] Z는 NO₂, CN, COR, COOH, 또는 CONHR이고;

[0099] Y는 CF₃, F, Br, Cl, I, CN, 또는 Sn(R)₃이고;

[0100] Q는 CN, 알킬, 할로젠, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R 또는 SR이거나;

[0101] Q는 Q가 부착되는 벤젠 고리와 함께,



[0102]

[0103] 구조 A, B 또는 C로 나타내어지는 융합 고리 시스템이고;

[0104] n은 1~4의 정수이고;

[0105] m은 1~3의 정수이다.

[0106] 일 구현예에서, 화학식 I의 G는 O이다. 다른 구현예에서, 화학식 I의 X는 O이다. 다른 구현예에서, 화학식 I의 T는 OH이다. 다른 구현예에서, 화학식 I의 R₁은 CH₃이다. 다른 구현예에서, 화학식 I의 Z는 NO₂이다. 다른 구현예에서, 화학식 I의 Z는 CN이다. 다른 구현예에서, 화학식 I의 Y는 CF₃이다. 다른 구현예에서, 화학식 I의 Y는 Cl이다. 다른 구현예에서, 화학식 I의 Q는 CN이다. 다른 구현예에서, 화학식 I의 Q는 할로젠이다. 다른 구현예에서, 화학식 I의 Q는 F이다. 다른 구현예에서, 화학식 I의 Q는 Cl이다. 다른 구현예에서, 화학식 I의 Q는 NHCOCH₃이다. 다른 구현예에서, 화학식 I의 Q는 CN이고, R₂는 F이다. 다른 구현예에서, 화학식 I의 Q는 Cl이고, R₂는 F이다. 다른 구현예에서, 화학식 I의 Q는 파라 위치에 존재한다. 다른 구현예에서, 화학식 I의 Z는 파라 위치에 존재한다. 다른 구현예에서, 화학식 I의 Y는 메타 위치에 존재한다.

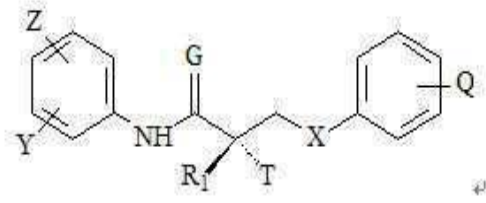
[0107] 치환기 Z, Y 및 R₃는 이들 치환기를 함유하는 고리(이하 A 고리)의 임의의 위치에 존재할 수 있다. 일 구현예에서, 치환기 Z는 A 고리의 파라 위치에 존재한다. 다른 구현예에서, 치환기 Y는 A 고리의 메타 위치에 존재한다.

다. 다른 구현예에서, 치환기 Z는 A 고리의 파라 위치에 존재하고, 치환기 Y는 A 고리의 메타 위치에 존재한다.

[0108] 치환기 Q 및 R₂는 이들 치환기를 함유하는 고리(이하 B 고리")의 임의의 위치에 존재할 수 있다. 일 구현예에서, 치환기 Q는 B 고리의 파라 위치에 존재한다. 다른 구현예에서, 치환기 R₂는 B 고리의 메타 위치에 존재한다. 다른 구현예에서, 치환기 Q는 CN이고, B 고리의 파라 위치에 존재한다.

[0109] 본 출원에서 고려되는 바와 같이, 정수 m과 n이 1보다 클 때, 치환기 R₂와 R₃는 하나의 특정 치환기로 제한되지 않으며, 위에 열거된 치환기의 임의의 조합일 수 있다.

[0110] 다른 구현예에서, a) 유방암을 앓는 대상자의 치료, b) 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료, c) 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료, d) AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, e) AR 양성 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료, f) AR 양성 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료, g) AR 양성 및 ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, h) ER, PR 및/또는 HER2의 발현이 있거나 없는 AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, i) 삼중 음성 유방암을 앓는 대상자의 치료, j) 진행된 유방암을 앓는 대상자의 치료, k) SERM(타목시펜, 토레미펜), 아로마타제 억제제, 트라스투주맙(허셉틴, 아도-트라스투주맙 엠탄신), 퍼투주맙(페르제타), 라파티닙, 엑세메스탄(아로마신), 베바시주맙(아바스틴) 및/또는 폴베스트란트 치료에 실패한 유방암을 앓는 대상자의 치료, l) ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, m) 유방암을 앓는 대상자에서 전이의 치료, 예방, 억제 또는 저해, n) 유방암 대상자의 생존 연장, o) 대상자에서 유방암의 진행 둔화 및/또는 p) 유방암 대상자의 무진행 생존 연장에 효과적인 본 발명의 화합물은 화학식 II의 구조에 의해 나타내어지는 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물이다:



II

[0111]

[0112] 이때, X는 결합, O, CH₂, NH, Se, PR, 또는 NR이고;

[0113] G는 O 또는 S이고;

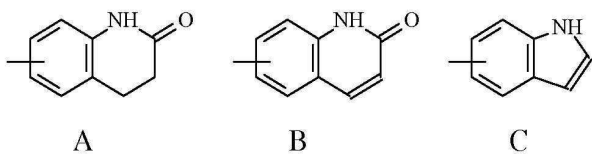
[0114] T는 OH, OR, -NHCOCH₃, 또는 NHCOR이고;

[0115] Z는 NO₂, CN, COR, COOH 또는 CONHR이고;

[0116] Y는 I, CF₃, Br, Cl, 또는 Sn(R)₃이고;

[0117] Q는 CN, 알킬, 할로젠, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R 또는 SR이거나;

[0118] Q는 Q가 부착되는 벤젠 고리와 함께,

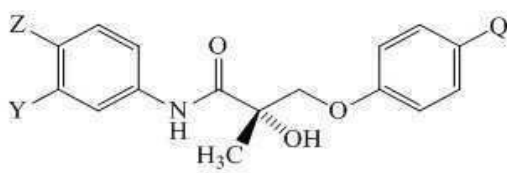


[0119]

[0120] 구조 A, B 또는 C로 나타내어지는 융합 고리 시스템이고;

[0121] R은 C₁-C₄ 알킬, 아릴, 페닐, 알케닐, 하이드록실, C₁-C₄ 할로알킬, 할로젠, 또는 할로알케닐이고;

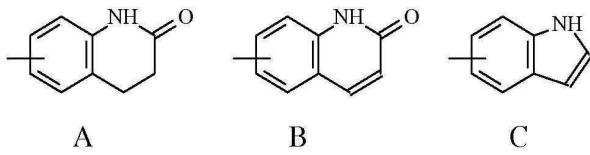
- [0122] R₁은 CH₃, CF₃, CH₂CH₃, 또는 CF₂CF₃이다.
- [0123] 일 구현예에서, 화학식 II의 G는 O이다. 다른 구현예에서, 화학식 II의 X는 O이다. 다른 구현예에서, 화학식 II의 T는 OH이다. 다른 구현예에서, 화학식 II의 R₁은 CH₃이다. 다른 구현예에서, 화학식 II의 Z는 NO₂이다. 다른 구현예에서, 화학식 II의 Z는 CN이다. 다른 구현예에서, 화학식 II의 Y는 CF₃이다. 다른 구현예에서, 화학식 II의 Y는 할로겐이다. 다른 구현예에서, 화학식 II의 Y는 Cl이다. 다른 구현예에서, 화학식 II의 Q는 CN이다. 다른 구현예에서, 화학식 II의 Q는 할로겐이다. 다른 구현예에서, 화학식 II의 Q는 Cl이다. 다른 구현예에서, 화학식 II의 Q는 F이다. 다른 구현예에서, 화학식 II의 Q는 NHC(O)CH₃이다. 다른 구현예에서, 화학식 II의 Q는 파라 위치에 존재한다. 다른 구현예에서, 화학식 II의 Z는 파라 위치에 존재한다. 다른 구현예에서, 화학식 II의 Y는 메타 위치에 존재한다. 다른 구현예에서, 화학식 II의 G는 O이고, T는 OH이고, R₁은 CH₃이고, X는 O이고, Z는 CN이고, Y는 CF₃ 또는 할로겐이고, Q는 CN 또는 F이다. 다른 구현예에서, 화학식 II의 G는 O이고, T는 OH이고, R₁은 CH₃이고, X는 O이고, Z는 NO₂이고, Y는 CF₃이고, Q는 NHC(O)CH₃, F 또는 Cl이다.
- [0124] 치환기 Z 및 Y는 이들 치환기를 함유하는 고리(이하 "A 고리")의 임의의 위치에 존재할 수 있다. 일 구현예에서, 치환기 Z는 A 고리의 파라 위치에 존재한다. 다른 구현예에서, 치환기 Y는 A 고리의 메타 위치에 존재한다. 다른 구현예에서, 치환기 Z는 A 고리의 파라 위치에 존재하고, 치환기 Y는 A 고리의 메타 위치에 존재한다.
- [0125] 치환기 Q는 이 치환기를 함유하는 고리(이하 "B 고리")의 임의의 위치에 존재할 수 있다. 일 구현예에서, 치환기 Q는 B 고리의 파라 위치에 존재한다. 다른 구현예에서, 치환기 Q는 CN이고, B 고리의 파라 위치에 존재한다.
- [0126] 다른 구현예에서, a) 유방암을 앓는 대상자의 치료, b) 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료, c) 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료, d) AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, e) AR 양성 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료, f) AR 양성 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료, g) AR 양성 및 ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, h) ER, PR 및/또는 HER2의 발현이 있거나 없는 AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, i) 삼중 음성 유방암을 앓는 대상자의 치료, j) 진행된 유방암을 앓는 대상자의 치료, k) SERM(타목시펜, 토레미펜), 아로마타제 억제제, 트라스투주맙(허셉틴, 아도-트라스투주맙 엠탄신), 퍼투주맙(페르제타), 라파티닙, 엑세메스탄(아로마신), 베바시주맙(아바스틴) 및/또는 폴베스트란트 치료에 실패한 유방암을 앓는 대상자의 치료, l) ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, m) 유방암을 앓는 대상자에서 전이의 치료, 예방, 억제 또는 저해, n) 유방암 대상자의 생존 연장, o) 대상자에서 유방암의 진행 둔화 및/또는 p) 유방암 대상자의 무진행 생존 연장에 효과적인 본 발명의 화합물은 화학식 III의 구조에 의해 나타내어지는 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물이다:



III

- [0127] 이때,
- [0128] Z는 NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR 또는 CONHR이고;
- [0129] Y는 CF₃, F, I, Br, Cl, CN, C(R)₃ 또는 Sn(R)₃이고;
- [0130] Q는 CN, 알킬, 할로겐, N(R)₂, NHC(O)CH₃, NHC(O)CF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R 또는 SR이거나,

[0132] Q는 Q가 부착되는 벤젠 고리와 함께,

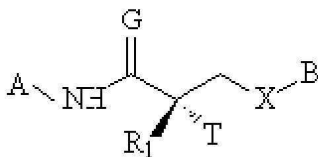


[0133] 구조 A, B 또는 C로 나타내어지는 융합 고리 시스템이고;
 [0134] R은 알킬, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 아릴, 페닐, 할로겐, 알케닐 또는 OH 이다.

[0135] 일 구현예에서, 화학식 III의 Z는 NO₂이다. 다른 구현예에서, 화학식 III의 Z는 CN이다. 다른 구현예에서, 화학식 III의 Y는 CF₃이다. 다른 구현예에서, 화학식 III의 Y는 Cl이다. 다른 구현예에서, 화학식 III의 Y는 할로겐 이다. 다른 구현예에서, 화학식 III의 Q는 CN이다. 다른 구현예에서, 화학식 III의 Q는 할로겐이다. 다른 구현예에서, 화학식 III의 Q는 F이다. 다른 구현예에서, 화학식 III의 Q는 Cl이다. 다른 구현예에서, 화학식 III의 Q는 NHC(=O)CH₃이다. 다른 구현예에서, Z는 CN이고, Y는 CF₃ 또는 할로겐이고, Q는 CN 또는 F이다. 다른 구현예에서, Z는 NO₂이고, Y는 CF₃이고, Q는 NHC(=O)CH₃, F 또는 Cl이다.

[0136] 다른 구현예에서, a) 유방암을 앓는 대상자의 치료, b) 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료, c) 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료, d) AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, e) AR 양성 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료, f) AR 양성 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료, g) AR 양성 및 ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, h) ER, PR 및/또는 HER2의 발현이 있거나 없는 AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, i) 삼중 음성 유방암을 앓는 대상자의 치료, j) 진행된 유방암을 앓는 대상자의 치료, k) SERM(타목시펜, 토레미펜), 아로마타제 억제제, 트라스투주맙(허셉틴, 아도-트라스투주맙 엠탄신), 퍼투주맙(페르제타), 라파티닙, 엑세메스탄(아로마신), 메마시주맙(아바스틴) 및/또는 풀베스트란트 치료에 실패한 유방암을 앓는 대상자의 치료, l) ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, m) 유방암을 앓는 대상자에서 전이의 치료, 예방, 억제 또는 저해, n) 유방암 대상자의 생존 연장, o) 대상자에서 유방암의 진행 둔화 및/또는 p) 유방암 대상자의 무진행 생존 연장에 효과적인 본 발명의 화합물은 화학식 IV의 구조에 의해 나타내어지는 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물이다:

[0137] 다른 구현예에서, a) 유방암을 앓는 대상자의 치료, b) 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료, c) 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료, d) AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, e) AR 양성 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료, f) AR 양성 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료, g) AR 양성 및 ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, h) ER, PR 및/또는 HER2의 발현이 있거나 없는 AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, i) 삼중 음성 유방암을 앓는 대상자의 치료, j) 진행된 유방암을 앓는 대상자의 치료, k) SERM(타목시펜, 토레미펜), 아로마타제 억제제, 트라스투주맙(허셉틴, 아도-트라스투주맙 엠탄신), 퍼투주맙(페르제타), 라파티닙, 엑세메스탄(아로마신), 메마시주맙(아바스틴) 및/또는 풀베스트란트 치료에 실패한 유방암을 앓는 대상자의 치료, l) ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, m) 유방암을 앓는 대상자에서 전이의 치료, 예방, 억제 또는 저해, n) 유방암 대상자의 생존 연장, o) 대상자에서 유방암의 진행 둔화 및/또는 p) 유방암 대상자의 무진행 생존 연장에 효과적인 본 발명의 화합물은 화학식 IV의 구조에 의해 나타내어지는 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물이다:



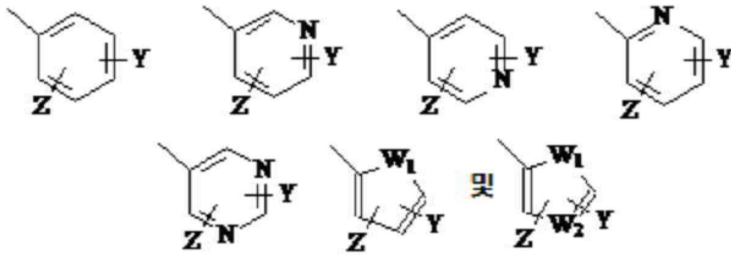
[0138] ...
 [0139] IV
 [0140] 이때, X는 결합, O, CH₂, NH, S, Se, PR, NO 또는 NR이고;

[0141] G는 O 또는 S이고;
 [0142] R₁은 CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, 또는 CF₂CF₃이고;

[0143] T는 OH, OR, -NHC(=O)CH₃, 또는 NHCOR'이고;

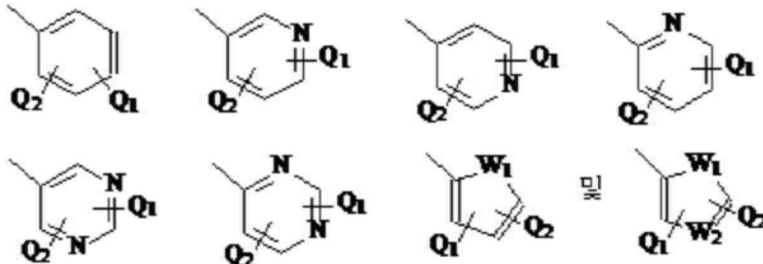
[0144] R은 알킬, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 아릴, 페닐, 할로겐, 알케닐 또는 OH 이고;

[0145] A는



[0146] 로부터 선택된 고리이고;

[0147] B는



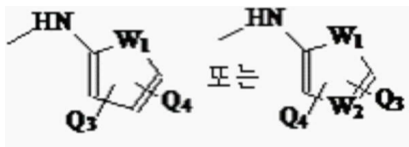
[0148] 로부터 선택된 고리이며,

[0149] 이때, A와 B는 동시에 벤젠 고리일 수 없고;

[0150] Z는 NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR 또는 CONHR이고;

[0152] Y는 CF₃, F, I, Br, Cl, CN, C(R)₃ 또는 Sn(R)₃이고;

[0153] Q₁과 Q₂는 독립적으로 수소, 알킬, 할로젠, CF₃, CN, C(R)₃, Sn(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR,



[0154] 이고,

[0155] Q₃ 및 Q₄는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로젠, CF₃, CN, C(R)₃, Sn(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R 또는 SR이고;

[0156] W₁은 O, NH, NR, NO 또는 S이고;

[0157] W₂은 N 또는 NO이다.

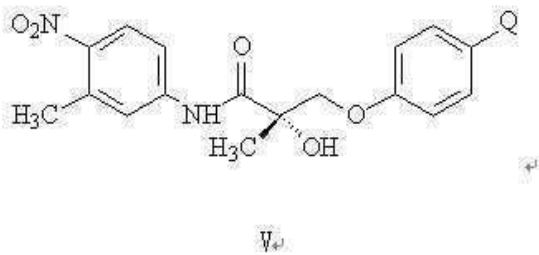
[0158] 일 구현예에서, 화학식 IV의 G는 O이다. 다른 구현예에서, 화학식 IV의 X는 O이다. 다른 구현예에서, 화학식 IV의 T는 OH이다. 다른 구현예에서, 화학식 IV의 R₁은 CH₃이다. 다른 구현예에서, 화학식 IV의 Z는 NO₂이다. 다른 구현예에서, 화학식 IV의 Z는 CN이다. 다른 구현예에서, 화학식 IV의 Y는 CF₃이다. 다른 구현예에서, 화학식 IV의 Y는 할로젠이다. 다른 구현예에서, 화학식 IV의 Y는 Cl이다. 다른 구현예에서, 화학식 II의 Q₁은 CN이다. 다른 구현예에서, 화학식 IV의 Q₁은 F이다. 다른 구현예에서, 화학식 IV의 Q₁은 Cl이다. 다른 구현예에서, 화학식 II의 Q₁은 NHCOCH₃이다. 다른 구현예에서, 화학식 IV의 Q₁은 파라 위치에 존재한다. 다른 구현예에서, 화학식 IV의 Z는 파라 위치에 존재한다. 다른 구현예에서, 화학식 IV의 Y는 메타 위치에 존재한다. 다른 구현예에서, 화학식 IV의 G는 O이고, T는 OH이고, R₁은 CH₃이고, X는 O이고, Z는 NO₂ 또는 CN이고, Y는 CF₃ 또는 할로젠이고, Q₁은 CN, F, Cl, 또는 NHCOCH₃이다.

[0159] 치환기 Z 및 Y는 이들 치환기를 함유하는 고리(이하 "B 고리")의 임의의 위치에 존재할 수 있다. 일 구현예에서, 치환기 Z는 A 고리의 파라 위치에 존재한다. 다른 구현예에서, 치환기 Y는 A 고리의 메타 위치에

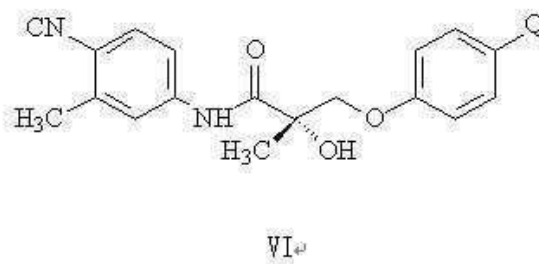
존재한다. 다른 구현예에서, 치환기 Z는 A 고리의 파라 위치에 존재하고, 치환기 Y는 A 고리의 메타 위치에 존재한다.

[0160] 치환기 Q₁ 및 Q₂는 이들 치환기를 함유하는 고리(이하 "B 고리")의 임의의 위치에 존재할 수 있다. 일 구현예에서, 치환기 Q₁은 B 고리의 파라 위치에 존재한다. 다른 구현예에서, 치환기는 Q₂이며 H이다. 다른 구현예에서, 치환기 Q₁은 B 고리의 파라 위치에 존재하고, 치환기는 Q₂이며 H이다. 다른 구현예에서, 치환기 Q₁은 CN이고, B 고리의 파라 위치에 존재하고, 치환기는 Q₂이며 H이다.

[0161] 본 출원에서 고려되는 바와 같이, 본 발명의 범위 내에 포함되며, a) 유방암을 앓는 대상자의 치료, b) 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료, c) 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료, d) AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, e) AR 양성 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료, f) AR 양성 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료, g) AR 양성 및 ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, h) ER, PR 및/또는 HER2의 발현이 있거나 없는 AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, i) 삼중 음성 유방암을 앓는 대상자의 치료, j) 진행된 유방암을 앓는 대상자의 치료, k) SERM(타목시펜, 토레미펜), 아로마타제 억제제, 트라스투주맙(허셉틴, 아도-트라스투주맙 엠탄신), 퍼투주맙(페르제타), 라파티닙, 엑세메스탄(아로마신), 베바시주맙(아바스틴) 및/또는 폴베스트란트 치료에 실패한 유방암을 앓는 대상자의 치료, l) ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, m) 유방암을 앓는 대상자에서 전이의 치료, 예방, 억제 또는 저해, n) 유방암 대상자의 생존 연장, o) 대상자에서 유방암의 진행 둔화 및/또는 p) 유방암 대상자의 무진행 생존 연장에 유용한 화합물들의 기타 특이적인 구현예는 화학식 V 또는 VI이다. 이들 화합물의 유사체, 유도체, 대사산물, 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 다형체, 결정체, 전구 약물 또는 이의 조합물은 본 발명의 범위 내에 포함된다고 이해된다:

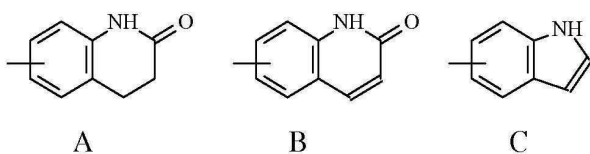


[0162] 또는
[0163]



[0164] 이때, Q는 CN, 알킬, 할로젠, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSF₃, NHCSR NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R 또는 SR이거나;

[0166] Q는 Q가 부착되는 벤젠 고리와 함께,

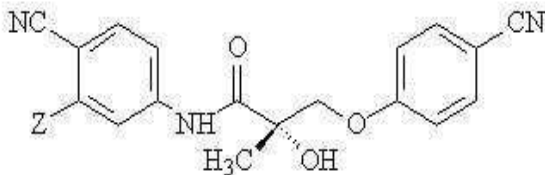


[0167] 구조 A, B 또는 C로 나타내어지는 융합 고리 시스템이고;
[0168]

[0169] R은 알킬, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 아릴, 페닐, 할로겐, 알케닐 또는 OH이다.

[0170] 일 구현예에서, 화학식 V 또는 VI의 Q는 CN이다. 일 구현예에서, 화학식 V 또는 VI의 Q는 할로겐이다. 일 구현예에서, 화학식 V 또는 VI의 Q는 F이다. 일 구현예에서, 화학식 V 또는 VI의 Q는 Cl이다. 일 구현예에서, 화학식 V 또는 VI의 Q는 NHC(O)CH₃이다.

[0171] 다른 구현예에서, a) 유방암을 앓는 대상자의 치료, b) 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료, c) 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료, d) AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, e) AR 양성 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료, f) AR 양성 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료, g) AR 양성 및 ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, h) ER, PR 및/또는 HER2의 발현이 있거나 없는 AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, i) 삼중 음성 유방암을 앓는 대상자의 치료, j) 진행된 유방암을 앓는 대상자의 치료, k) SERM(타목시펜, 토레미펜), 아로마타제 억제제, 트라스투주맙(허셉틴, 아도-트라스투주맙 엠탄신), 퍼투주맙(페르제타), 라파티닙, 엑세메스탄(아로마신), 베바시주맙(아바스틴) 및/또는 풀베스트란트 치료에 실패한 유방암을 앓는 대상자의 치료, l) ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, m) 유방암을 앓는 대상자에서 전이의 치료, 예방, 억제 또는 저해, n) 유방암 대상자의 생존 연장, o) 대상자에서 유방암의 진행 둔화 및/또는 p) 유방암 대상자의 무진행 생존 연장에 효과적인 본 발명의 화합물은 화학식 VII의 구조로 나타내어지는 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물이다:

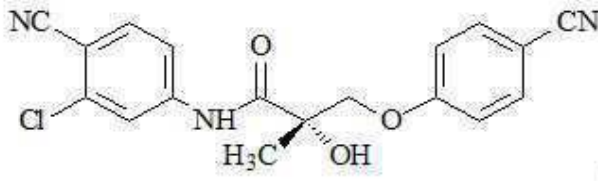


VII

[0172]

[0173] 이때, Z는 Cl 또는 CF₃이다.

[0174] 다른 구현예에서, a) 유방암을 앓는 대상자의 치료, b) 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료, c) 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료, d) AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, e) AR 양성 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료, f) AR 양성 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료, g) AR 양성 및 ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, h) ER, PR 및/또는 HER2의 발현이 있거나 없는 AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, i) 삼중 음성 유방암을 앓는 대상자의 치료, j) 진행된 유방암을 앓는 대상자의 치료, k) SERM(타목시펜, 토레미펜), 아로마타제 억제제, 트라스투주맙(허셉틴, 아도-트라스투주맙 엠탄신), 퍼투주맙(페르제타), 라파티닙, 엑세메스탄(아로마신), 베바시주맙(아바스틴) 및/또는 풀베스트란트 치료에 실패한 유방암을 앓는 대상자의 치료, l) ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, m) 유방암을 앓는 대상자에서 전이의 치료, 예방, 억제 또는 저해, n) 유방암 대상자의 생존 연장, o) 대상자에서 유방암의 진행 둔화 및/또는 p) 유방암 대상자의 무진행 생존 연장에 효과적인 화합물은 화학식 VIII의 구조로 나타내어지는 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물이다:

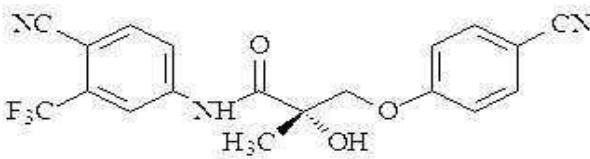


VIII.

[0175]

[0176]

다른 구현예에서, a) 유방암을 앓는 대상자의 치료, b) 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료, c) 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료, d) AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, e) AR 양성 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료, f) AR 양성 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료, g) AR 양성 및 ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, h) ER, PR 및/또는 HER2의 발현이 있거나 없는 AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, i) 삼중 음성 유방암을 앓는 대상자의 치료, j) 진행된 유방암을 앓는 대상자의 치료, k) SERM(타목시펜, 토레미펜), 아로마타제 억제제, 트라스투주맙(허셉틴, 아도-트라스투주맙 엠탄신), 퍼투주맙(페르제타), 라파티닙, 엑세메스탄(아로마신), 베바시주맙(아바스틴) 및/또는 풀베스트란트 치료에 실패한 유방암을 앓는 대상자의 치료, l) ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, m) 유방암을 앓는 대상자에서 전이의 치료, 예방, 억제 또는 저해, n) 유방암 대상자의 생존 연장, o) 대상자에서 유방암의 진행 둔화 및/또는 p) 유방암 대상자의 무진행 생존 연장에 효과적인 화합물은 화학식 IX의 구조로 나타내어지는 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물이다:

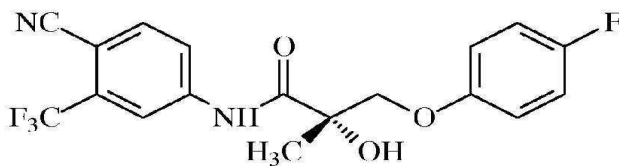


IX.

[0177]

[0178]

다른 구현예에서, a) 유방암을 앓는 대상자의 치료, b) 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료, c) 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료, d) AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, e) AR 양성 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료, f) AR 양성 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료, g) AR 양성 및 ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, h) ER, PR 및/또는 HER2의 발현이 있거나 없는 AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, i) 삼중 음성 유방암을 앓는 대상자의 치료, j) 진행된 유방암을 앓는 대상자의 치료, k) SERM(타목시펜, 토레미펜), 아로마타제 억제제, 트라스투주맙(허셉틴, 아도-트라스투주맙 엠탄신), 퍼투주맙(페르제타), 라파티닙, 엑세메스탄(아로마신), 베바시주맙(아바스틴) 및/또는 풀베스트란트 치료에 실패한 유방암을 앓는 대상자의 치료, l) ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, m) 유방암을 앓는 대상자에서 전이의 치료, 예방, 억제 또는 저해, n) 유방암 대상자의 생존 연장, o) 대상자에서 유방암의 진행 둔화 및/또는 p) 유방암 대상자의 무진행 생존 연장에 효과적인 화합물은 화학식 X의 구조로 나타내어지는 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물이다:



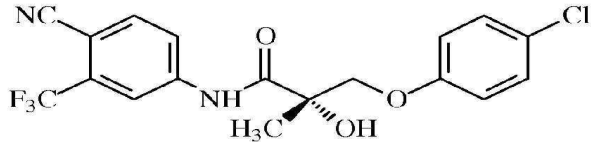
X.

[0179]

[0180]

다른 구현예에서, a) 유방암을 앓는 대상자의 치료, b) 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료, c) 불응성 유방암

을 앓는 대상자의 치료, d) AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, e) AR 양성 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료, f) AR 양성 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료, g) AR 양성 및 ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, h) ER, PR 및/또는 HER2의 발현이 있거나 없는 AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, i) 삼중 음성 유방암을 앓는 대상자의 치료, j) 진행된 유방암을 앓는 대상자의 치료, k) SERM(타목시펜, 토레미펜), 아로마타제 억제제, 트라스투주맙(허셉틴, 아도-트라스투주맙 엠탄신), 퍼투주맙(페르제타), 라파티닙, 엑세메스탄(아로마신), 베바시주맙(아바스틴) 및/또는 폴베스트란트 치료에 실패한 유방암을 앓는 대상자의 치료, l) ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, m) 유방암을 앓는 대상자에서 전이의 치료, 예방, 억제 또는 저해, n) 유방암 대상자의 생존 연장, o) 대상자에서 유방암의 진행 둔화 및/또는 p) 유방암 대상자의 무진행 생존 연장에 효과적인 화합물은 화학식 XI의 구조로 나타내어지는 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물이다:

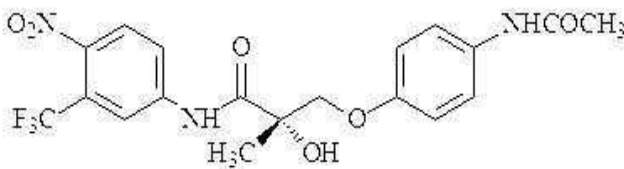


XI.

[0181]

[0182]

다른 구현예에서, a) 유방암을 앓는 대상자의 치료, b) 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료, c) 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료, d) AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, e) AR 양성 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료, f) AR 양성 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료, g) AR 양성 및 ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, h) ER, PR 및/또는 HER2의 발현이 있거나 없는 AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, i) 삼중 음성 유방암을 앓는 대상자의 치료, j) 진행된 유방암을 앓는 대상자의 치료, k) SERM(타목시펜, 토레미펜), 아로마타제 억제제, 트라스투주맙(허셉틴, 아도-트라스투주맙 엠탄신), 퍼투주맙(페르제타), 라파티닙, 엑세메스탄(아로마신), 베바시주맙(아바스틴) 및/또는 폴베스트란트 치료에 실패한 유방암을 앓는 대상자의 치료, l) ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, m) 유방암을 앓는 대상자에서 전이의 치료, 예방, 억제 또는 저해, n) 유방암 대상자의 생존 연장, o) 대상자에서 유방암의 진행 둔화 및/또는 p) 유방암 대상자의 무진행 생존 연장에 효과적인 화합물은 화학식 XII의 구조로 나타내어지는 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물이다:

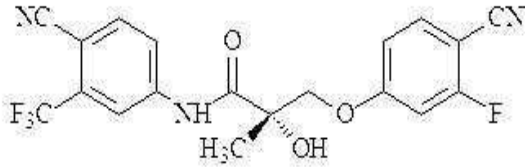


XII.

[0183]

[0184]

다른 구현예에서, a) 유방암을 앓는 대상자의 치료, b) 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료, c) 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료, d) AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, e) AR 양성 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료, f) AR 양성 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료, g) AR 양성 및 ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, h) ER, PR 및/또는 HER2의 발현이 있거나 없는 AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, i) 삼중 음성 유방암을 앓는 대상자의 치료, j) 진행된 유방암을 앓는 대상자의 치료, k) SERM(타목시펜, 토레미펜), 아로마타제 억제제, 트라스투주맙(허셉틴, 아도-트라스투주맙 엠탄신), 퍼투주맙(페르제타), 라파티닙, 엑세메스탄(아로마신), 베바시주맙(아바스틴) 및/또는 폴베스트란트 치료에 실패한 유방암을 앓는 대상자의 치료, l) ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, m) 유방암을 앓는 대상자에서 전이의 치료, 예방, 억제 또는 저해, n) 유방암 대상자의 생존 연장, o) 대상자에서 유방암의 진행 둔화 및/또는 p) 유방암 대상자의 무진행 생존 연장에 효과적인 화합물은 화학식 XIII의 구조로 나타내어지는 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물이다:

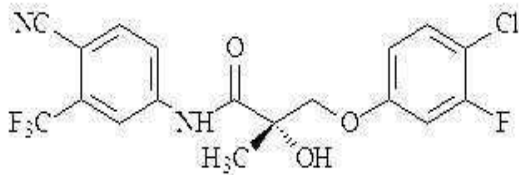


XIII.

[0185]

[0186]

다른 구현예에서, a) 유방암을 앓는 대상자의 치료, b) 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료, c) 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료, d) AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, e) AR 양성 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료, f) AR 양성 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료, g) AR 양성 및 ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, h) ER, PR 및/또는 HER2의 발현이 있거나 없는 AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, i) 삼중 음성 유방암을 앓는 대상자의 치료, j) 진행된 유방암을 앓는 대상자의 치료, k) SERM(타목시펜, 토레미펜), 아로마타제 억제제, 트라스투주맙(허셉틴, 아도-트라스투주맙 엠탄신), 퍼투주맙(페르제타), 라파티닙, 엑세메스탄(아로마신), 베바시주맙(아바스틴) 및/또는 폴베스트란트 치료에 실패한 유방암을 앓는 대상자의 치료, l) ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, m) 유방암을 앓는 대상자에서 전이의 치료, 예방, 억제 또는 저해, n) 유방암 대상자의 생존 연장, o) 대상자에서 유방암의 진행 둔화 및/또는 p) 유방암 대상자의 무진행 생존 연장에 효과적인 화합물은 화학식 XIV의 구조로 나타내어지는 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물이다:



XIV.

[0187]

[0188]

일 구현예에서, 본 발명의 방법은 화학식 I~XIV의 화합물의 유사체를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 화학식 I~XIV의 화합물의 유도체를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 화학식 I~XIV의 화합물의 이성질체를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 화학식 I~XIV의 화합물의 대사산물을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 화학식 I~XIV의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 화학식 I~XIV의 화합물의 약학적 산물을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 화학식 I~XIV의 화합물의 수화물을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 화학식 I~XIV의 화합물의 N-산화물을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 화학식 I~XIV의 화합물의 다형체를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 화학식 I~XIV의 화합물의 결정체를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 화학식 I~XIV의 화합물의 전구 약물을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 화학식 I~XIV의 화합물의 임의의 유사체, 유도체, 대사산물, 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 다형체, 결정체 또는 전구 약물의 조합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0189]

일 구현예에서, 본 발명의 방법은 화학식 I~XIV의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 화학식 I의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 화학식 II의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 화학식 III의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 화학식 IV의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 화학식 V의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 화학식 VI의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 화학식 VII의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 화학식 VIII의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 화학식 IX의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 화학식 X의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 화학식 XI의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 화학식 XII의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 화학식 XIII의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명의 방법은 화학식 XIV의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0190] 본 발명의 화합물은, 단독으로 또는 약학적 조성물로서, a) 유방암을 앓는 대상자의 치료, b) 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료, c) 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료, d) AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, e) AR 양성 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료, f) AR 양성 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료, g) AR 양성 및 ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, h) ER, PR 및/또는 HER2의 발현이 있거나 없는 AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, i) 삼중 음성 유방암을 앓는 대상자의 치료, j) 진행된 유방암을 앓는 대상자의 치료, k) SERM(타목시펜, 토레미펜), 아로마타제 억제제, 트라스투주맙(허셉틴, 아도-트라스투주맙 엠탄신), 퍼투주맙(페르제타), 라파티닙, 엑세메스탄(아로마신), 베바시주맙(아바스틴) 및/또는 폴베스트란트 치료에 실패한 유방암을 앓는 대상자의 치료, l) ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, m) 유방암을 앓는 대상자에서 전이의 치료, 예방, 억제 또는 저해, n) 유방암 대상자의 생존 연장, o) 대상자에서 유방암의 진행 둔화 및/또는 p) 유방암 대상자의 무진행 생존 연장에 유용하다.

[0191] 본 발명의 화합물을 이용하는 유방암의 치료는 심각한 부작용, 불편한 투여 방식, 또는 고가의 비용을 수반하지 않지만, 여전히 경구 생체이용가능성, 다른 스테로이드 수용체와의 교차 반응성 부족 및 긴 생물학적 반감기라는 장점을 보유하므로, 본 발명의 화합물은 스테로이드성 안드로겐 치료에 비해 상당한 발전을 제공한다.

[0192] 일 구현예에서, 본 발명은 대상자의 안드로겐 수용체 양성 유방암의 치료에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 본 출원에 기술된 바와 같은, 치료적으로 유효한 양의, 본 발명의 화학식 I~XIV의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 대상자에 투여함으로써, a) 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, b) 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, c) 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, d) AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, e) AR 양성 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, f) AR 양성 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, g) AR 양성 및 ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, h) ER, PR 및/또는 HER2의 발현이 있거나 없는 AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, i) 삼중 음성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, j) 진행된 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, k) SERM(타목시펜, 토레미펜), 아로마타제 억제제, 트라스투주맙(허셉틴, 아도-트라스투주맙 엠탄신), 퍼투주맙(페르제타), 라파티닙, 엑세메스탄(아로마신), 베바시주맙(아바스틴) 및/또는 폴베스트란트 치료에 실패한 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, l) ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료방법, m) 유방암을 앓는 대상자에서 전이의 치료, 예방, 억제 또는 저해방법, n) 유방암 대상자의 생존 연장방법, o) 대상자에서 유방암의 진행을 늦추는 방법 및/또는 p) 유방암 대상자의 무진행 생존을 연장하는 방법을 제공한다.

[0193] 본 출원에 정의된 바와 같이, 용어 "이성질체"는 광학 이성질체 및 유사체, 구조적 이성질체 및 유사체, 배위 이성질체 및 유사체 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 본 출원에 사용되는 바와 같이, 용어 "이성질체"는 본 출원에서 "이성질체"의 모든 품질과 성질을 보유하는 "거울상 이성질체"로 지칭될 수도 있다.

[0194] 일 구현예에서, 본 발명은 선택적 안드로겐 수용체 조절자의 다양한 광학 이성질체의 이용을 포괄한다. 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자가 적어도 하나의 키랄 중심을 함유한다는 점을 인식할 것이다. 따라서, 본 발명의 방법에 사용되는 선택적 안드로겐 수용체 조절자는 광학적으로 활성인 형태 또는 라세미 형태로 존재할 수 있고, 분리될 수 있다. 일부 화합물은 동질이상을 나타낼 수도 있다. 본 발명은 임의의 라세미 형태, 광학 활성 형태, 동질이상 형태, 또는 입체 이성질체 형태, 또는 임의의 조합을 포괄하며, 이러한 형태는 본 출원에 기술된 안드로겐 관련 상태의 치료에 유용한 성질을 보유한다는 점을 이해할 것이다. 일 구현예에서, 선택적 안드로겐 수용체 조절자는 순수한 (R)-이성질체이다. 다른 구현예에서, 선택적 안드로겐 수용체 조절자는 순수한 (S)-이성질체이다. 다른 구현예에서, 선택적 안드로겐 수용체 조절자는 (R) 이성질체와 (S) 이성질체의 혼합물이다. 다른 구현예에서, 선택적 안드로겐 수용체 조절자는 동량의 (R) 이성질체와 (S) 이성질체를 포함하는 라세미 혼합물이다. 광학적으로 활성인 형태를 제조하는 방법은 당해 기술 분야에 공지되어 있다(예를 들어, 재결정화 기법에 의한 라세미 형태의 분리, 광학 활성 출발물질로부터의 합성, 키랄 합성, 또는 키랄 정지상을 이용한 크로마토그래피 분리).

[0195] 본 발명은 본 발명의 화합물의 "약학적으로 허용 가능한 염"을 포함하는데, 이는 본 발명의 화합물을 산 또는

염기와 반응하게 하여 생성될 수 있다.

- [0196] 본 발명은 유기산 및 무기산, 예를 들어, 시트르산 및 염산과의 아미노 치환된 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 본 발명은 또한 본 출원에 기술된 화합물의 아미노 치환기의 N-산화물을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 염은 무기 염기, 예를 들어, 수산화나트륨과의 처리에 의해 폐놀성 화합물로부터 제조될 수도 있다. 또한, 폐놀성 화합물의 에스테르는 지방족 및 방향족 카르복시산, 예를 들어, 아세트산 및 벤조산 에스테르를 이용해 제조할 수 있다.
- [0197] 화학식 I-XIV의 화합물의 적절한 약학적으로 허용 가능한 염은 무기산으로부터 또는 유기산으로부터 제조될 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명의 화합물의 무기염의 예는 바이설페이트, 보레이트, 브로마이드, 클로라이드, 헤미설페이트, 하이드로브로메이트, 하이드로클로레이트, 2-하이드록시에틸설포네이트(하이드록시에탄설포네이트), 요오드산염, 요오드화물, 이소티오네이트, 나이트레이트, 퍼설페이트, 포스페이트, 설페이트, 설파메이트, 설파닐레이트, 설펜산(알킬설포네이트, 아릴설포네이트, 할로젠 치환된 알킬설포네이트, 할로젠 치환된 아릴설포네이트), 설포네이트 및 티오시아네이트이다.
- [0198] 일 구현예에서, 본 발명의 화합물의 유기염의 예는 유기산의 지방족, 고리지방족, 방향족, 아르지방족(araliphatic), 헤테로사이클, 카르복실 및 술폰기 부류로부터 선택될 수 있는데, 이들의 예는 아세테이트, 아르기닌, 아스파르테이트, 아스코르베이트, 아디페이트, 안트라닐레이트, 알케네이트, 알칸 카르복실레이트, 치환된 알칸 카르복실레이트, 알기네이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이설페이트, 부티레이트, 비카보네이트, 비타르트레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 사이클로헥실설파메이트, 사이클로펜탄 프로피오네이트, 칼슘 에테레이트, 캄실레이트, 카보네이트, 클라불라네이트, 신나메이트, 디카르복실레이트, 디글루코네이트, 도데실설포네이트, 디하이드로클로라이드, 데카노에이트, 에난투에이트(enanthuate), 에탄설포네이트, 에테레이트, 에디실레이트(edisylate), 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 포르메이트, 플루오라이드, 갈락투로네이트 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜레이트, 글루코네이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 글루셉테이트(glucseptate), 글리콜릴아르사닐레이트(glycollylarsanilate), 글루타레이트, 글루타메이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드록시말리에이트, 하이드록시카르복시산, 헥실레소르시네이트(hexylresorcinat), 하이드록시벤조에이트, 하이드록시나프토에이트, 하이드록시플루오에이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말리에이트(maleate), 메틸렌비스(베타-옥시나프토에이트), 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메탄설포네이트, 메틸브로마이드, 메틸나이트레이트, 메틸설포네이트, 모노포타슘 말리에이트, 뮤케이트(mucate), 모노카르복실레이트, 미트레이트(mitrate), 나프탈렌설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 납실레이트(napsylate), N-메틸글루카민, 옥살레이트, 옥타노에이트, 올레이트, 파모에이트(pamoate), 페닐아세테이트, 피크레이트(picrate), 페닐벤조에이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 프탈레이트, 페닐아세테이트, 펙티네이트, 페닐프로피오네이트, 팔미테이트, 판토텐네이트(pantothenate), 폴리갈락투레이트, 피루베이트, 퀴네이트(quinat), 살리실레이트, 숙시네이트, 스테아레이트, 설파닐레이트, 서브아세테이트(subacetate), 타르트레이트, 테오필린아세테이트(theophyllineacetate), p-톨루엔설포네이트(토실레이트), 트리플루오로아세테이트, 테레프탈레이트, 탄네이트(tannate), 테오클레이트, 트리할로아세테이트, 트리에티오다이드(triethiodide), 트리카르복실레이트, 운데카노에이트 및 발러레이트이다.
- [0199] 일 구현예에서, 이러한 염은 진공에서 또는 동결 건조에 의해, 또는 기존재하는 염 이온을 다른 이온이나 적합한 이온 교환 수지로 교환함으로써 제거되는, 물과 같은 용매 중에서, 또는 염 불용성인 용매 또는 매질 중에서, 1당량 이상의 적절한 산 또는 염기와 산물의 유리 염기 또는 유리 산 형태를 반응시키는 것과 같은 통상의 방식으로 형성할 수 있다.
- [0200] 본 발명은 선택적 안드로젠 수용체 조절자의 유도체를 더 포함한다. 용어 甾?뎨는 에테르 유도체, 산 유도체, 아마이드 유도체, 에스테르 유도체 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 또한, 본 발명은 선택적 안드로젠 수용체 조절자의 수화물을 더 포함한다. 용어 甾?뎨는 반수화물(hemihydrate), 일수화물(monohydrate), 이수화물(dihydrate), 삼수화물(trihydrate) 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0201] 본 발명은 선택적 안드로젠 수용체 조절자의 대사산물을 더 포함한다. 용어 甾?뎨는 대사 또는 대사 과정에 의해 다른 물질로부터 생성되는 임의의 물질을 의미한다.
- [0202] 본 발명은 선택적 안드로젠 수용체 조절자의 약학적 산물을 더 포함한다. 용어 "약학적 산물"은 본 출원에 정의된 바와 같이, 약학적 용도에 적합한 조성물(약학적 조성물)을 의미한다.
- [0203] 본 발명은 선택적 안드로젠 수용체 조절자의 전구 약물을 더 포함한다. 용어 "전구 약물"은 가수분해, 에스테르

화, 탈에스테르화, 활성화, 염 형성 등과 같은 반응에 의해 생물학적으로 활성이 있는 작용제로 생체 내에서 전환될 수 있는 물질을 의미한다.

- [0204] 본 발명은 선택적 안드로겐 수용체 조절자의 결정체를 더 포함한다. 나아가, 본 발명은 선택적 안드로겐 수용체 조절자의 다형체를 제공한다. 용어 "결정체"는 결정 상태의 물질을 의미한다. 용어 "다형체"는 X선 회절, IR 스펙트럼, 녹는점 등과 같은 특정 물리적 성질을 나타내는, 물질의 특정 결정 상태를 지칭한다.
- [0205] 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명의 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 대상자의 유방암을 치료하는 데 효과적인 양으로 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, 유방암을 앓는 대상자를 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 대상자는 여성 대상자이다. 다른 구현예에서, 대상자는 남성 대상자이다.
- [0206] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 화학식 I-XIV의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 대상자의 전이성 유방암을 치료하는 데 효과적인 양으로 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, 전이성 유방암을 앓는 대상자를 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 대상자는 여성 대상자이다. 다른 구현예에서, 대상자는 남성 대상자이다.
- [0207] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 화학식 I-XIV의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 대상자의 불응성 유방암을 치료하는 데 효과적인 양으로 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, 불응성 유방암을 앓는 대상자를 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 대상자는 여성 대상자이다. 다른 구현예에서, 대상자는 남성 대상자이다.
- [0208] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 화학식 I-XIV의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 대상자의 AR 양성 유방암을 치료하는 데 효과적인 양으로 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, AR 양성 유방암을 앓는 대상자를 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 대상자는 여성 대상자이다. 다른 구현예에서, 대상자는 남성 대상자이다.
- [0209] 일 구현예에서, AR 양성 유방암은 ER, PR 및 HER2 양성이다. 다른 구현예에서, AR 양성 유방암은 ER, PR 및 HER2 음성이다. 일 구현예에서, AR 양성 유방암은 ER 양성이고, PR 및 HER2 음성이다. 다른 구현예에서, AR 양성 유방암은 ER 및 PR 양성이고, HER2 음성이다. 또 다른 구현예에서, AR 양성 유방암은 ER 및 HER2 양성이고, PR 음성이다. 또 다른 구현예에서, AR 양성 유방암은 ER 음성이고, PR 및 HER2 양성이다. 추가적인 구현예에서, AR 양성 유방암은 ER 및 PR 음성이고, HER2 양성이다. 또 다른 추가적인 구현예에서, AR 양성 유방암은 ER 및 HER2 음성이고, PR 양성이다. 일 구현예에서, AR 양성 유방암은 ER 음성이다. 다른 구현예에서, AR 양성 유방암은 ER 양성이다.
- [0210] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 화학식 I-XIV의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 대상자의 AR 양성 불응성 유방암을 치료하는 데 효과적인 양으로 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, AR 양성 불응성 유방암을 앓는 대상자를 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 대상자는 여성 대상자이다. 다른 구현예에서, 대상자는 남성 대상자이다.
- [0211] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 화학식 I-XIV의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 대상자의 AR 양성 전이성 유방암을 치료하는 데 효과적인 양으로 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, AR 양성 전이성 유방암을 앓는 대상자를 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 대상자는 여성 대상자이다. 다른 구현예에서, 대상자는 남성 대상자이다.
- [0212] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 화학식 I-XIV의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 대상자의 ER 양성 유방암을 치료하는 데 효과적인 양으로 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, ER 양성 유방암을 앓는 대상자를 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 대상자는 여성 대상자이다. 다른 구현예에서, 대상자는 남성 대상자이다.
- [0213] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 화학식 I-XIV의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 및/또는 이의 유사체,

유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, *N*-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 대상자의 AR 양성 전이성 유방암을 치료하는 데 효과적인 양으로 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, AR 양성 및 ER 양성 유방암을 앓는 대상자를 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 대상자는 여성 대상자이다. 다른 구현예에서, 대상자는 남성 대상자이다.

[0214] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 화학식 I-XIV의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, *N*-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 대상자의 ER 양성 불응성 유방암을 치료하는 데 효과적인 양으로 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, ER 양성 불응성 유방암을 앓는 대상자를 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 대상자는 여성 대상자이다. 다른 구현예에서, 대상자는 남성 대상자이다.

[0215] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 화학식 I-XIV의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, *N*-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 대상자의 ER 양성 전이성 유방암을 치료하는 데 효과적인 양으로 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, ER 양성 전이성 유방암을 앓는 대상자를 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 대상자는 여성 대상자이다. 다른 구현예에서, 대상자는 남성 대상자이다.

[0216] 일 구현예에서, ER 양성 유방암은 AR 양성이다. 다른 구현예에서, ER 양성 유방암은 AR 음성이다.

[0217] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 화학식 I-XIV의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, *N*-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 대상자의 진행된 유방암을 치료하는 데 효과적인 양으로 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, 진행된 유방암을 앓는 대상자를 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 대상자는 여성 대상자이다. 다른 구현예에서, 대상자는 남성 대상자이다.

[0218] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 화학식 I-XIV의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, *N*-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 대상자의 AR 양성 및 ER 양성 불응성 유방암을 치료하는 데 효과적인 양으로 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, AR 양성 및 ER 양성 유방암을 앓는 대상자를 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 대상자는 여성 대상자이다. 다른 구현예에서, 대상자는 남성 대상자이다.

[0219] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 화학식 I-XIV의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, *N*-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 대상자의 AR 양성 및 ER 음성 전이성 유방암을 치료하는 데 효과적인 양으로 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, AR 양성 및 ER 음성 유방암을 앓는 대상자를 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 대상자는 여성 대상자이다. 다른 구현예에서, 대상자는 남성 대상자이다.

[0220] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 화학식 I-XIV의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, *N*-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 대상자의 삼중 음성 유방암을 치료하는 데 효과적인 양으로 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, 삼중 음성 유방암을 앓는 대상자를 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 대상자는 여성 대상자이다. 다른 구현예에서, 대상자는 남성 대상자이다.

[0221] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 화학식 I-XIV의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, *N*-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 대상자의 SERM(타목시펜, 토레미펜), 아로마타제 억제제, 트라스투주맙(허셉틴, 아도-트라스투주맙 엠탄신), 퍼투주맙(페르제타), 라파티닙, 엑세메스탄(아로마신), 베바시주맙(아바스틴) 및/또는 풀베스트란트 치료에 실패한 유방암을 치료하는 데 효과적인 양으로 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, SERM(타목시펜, 토레미펜), 아로마타제 억제제, 트라스투주맙(허셉틴, 아도-트라스투주맙 엠탄신), 퍼투주맙(페르제타), 라파티닙, 엑세메스탄(아로마신), 베바시주맙(아바스틴) 및/또는 풀베스트란트 치료에 실패한 유방암을 앓는 대상자를 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 대상자는 여성 대상자이다. 다른 구현예에서, 대상자는 남성 대상자이다.

[0222] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 화학식 I-XIV의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, *N*-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 대상자의 전이 치료, 예방, 억제 또는 저해에 효과적인 양으로 대상자에 투

여하는 단계를 포함하는, 유방암을 앓는 대상자의 전이 치료, 예방, 억제 또는 저해 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 대상자는 여성 대상자이다. 다른 구현예에서, 대상자는 남성 대상자이다.

[0223] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 화학식 I~XIV의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 대상자의 골격 관련 사건의 치료 및/또는 예방에 효과적인 양으로 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, 앓는 대상자의 골격 관련 사건을 치료 및/또는 예방하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 대상자는 여성 대상자이다. 다른 구현예에서, 대상자는 남성 대상자이다.

[0224] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 화학식 I~XIV의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 대상자의 리비도를 향상시키는 데 효과적인 양으로 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, 대상자의 리비도를 향상시키는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 대상자는 여성 대상자이다. 다른 구현예에서, 대상자는 남성 대상자이다.

[0225] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 화학식 I~XIV의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 대상자의 삶의 질에 효과적인 양으로 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, 대상자의 삶의 질을 향상시키는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 대상자는 여성 대상자이다. 다른 구현예에서, 대상자는 남성 대상자이다.

[0226] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 화학식 I~XIV의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정체, 다형체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물을 대상자의 전이 치료, 예방, 억제 또는 저해에 효과적인 양으로 대상자에 투여하는 단계를 포함하는, 유방암을 앓는 대상자의 전이 치료, 예방, 억제 또는 저해 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 대상자는 여성 대상자이다. 다른 구현예에서, 대상자는 남성 대상자이다.

[0227] 치환기 R은 본 출원에서 알킬, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃; 아릴, 페닐, 할로젠, 알케닐, 또는 하이드록실(OH)로 정의된다.

[0228] "알킬" 기는 직쇄, 측쇄 및 고리형 알킬 기를 포함하는, 포화 지방족 탄화수소를 지칭한다. 일 구현예에서, 알킬 기는 1~12개 탄소를 가지고 있다. 다른 구현예에서, 알킬 기는 1~7개 탄소를 가지고 있다. 다른 구현예에서, 알킬 기는 1~6개 탄소를 가지고 있다. 다른 구현예에서, 알킬 기는 1~4개 탄소를 가지고 있다. 알킬 기는 치환되지 않거나, 할로젠, 하이드록시, 알콕시 카르보닐, 아미도, 알킬아미도, 디알킬아미도, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 카르복실, 티오 및 티오알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0229] "할로알킬" 기는 위에 정의된 바와 같은 알킬 기로서, 하나 이상의 할로젠 원자, 예컨대, F, Cl, Br 또는 I로 치환된 알킬 기를 지칭한다.

[0230] "아릴" 기는 적어도 하나의 카르보사이클 방향족 기 또는 헤테로사이클 방향족 기를 가지고 있는 방향족 기를 지칭하는데, 이는 치환되지 않거나 할로젠, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시 카르보닐, 아미도, 알킬아미도, 디알킬아미도, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 카르복시 또는 티오 또는 티오알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있다. 아릴 고리의 비제한적인 예는 페닐, 나프틸, 피라닐, 피롤릴, 피라지닐, 피리미디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 퓨라닐, 티오펜일, 티아졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴 등이다.

[0231] "하이드록실" 기는 OH 기를 지칭한다. "알케닐"기는 적어도 하나의 탄소-탄소 이중결합을 가지고 있는 기를 지칭한다. 할로 기는 F, Cl, Br 또는 I를 지칭한다.

[0232] "아릴알킬" 기는 아릴에 결합된 알킬을 지칭하는데, 이때, 알킬과 아릴은 위에 정의된 바와 같다. 아르알킬 기의 예는 벤질 기이다.

[0233] **선택적 안드로겐 수용체 조절자의 생물학적 활성**

[0234] 본 출원에 제공된 선택적 안드로겐 수용체 조절자는 AR 양성 유방암의 성장을 억제하는 새로운 부류의 화합물이다. 본 발명의 화합물은 안드로겐 수용체에 대해 비스테로이드성 리간드의 조직-선택적인 근육동화 활성 프로파일을 나타낸다. 나아가, 본 발명의 화합물은 방향족화할 수 없고, 비남성화성이며, ER 및 PR과 일반적으로 교차반응하지 않는다. 또한, 일 구현예에서, 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자(SARM)는 동화작용 때문에 화

학요법을 받는 불응성 유방암 환자에 유익하다.

- [0235] 본 출원에서 고려되는 바와 같이, 본 발명의 적절히 치환된 선택적 안드로겐 수용체 조절자는 a) 유방암을 앓는 대상자의 치료, b) 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료, c) 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료, d) AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, e) AR 양성 불응성 유방암을 앓는 대상자의 치료, f) AR 양성 전이성 유방암을 앓는 대상자의 치료, g) AR 양성 및 ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, h) ER, PR 및/또는 HER2의 발현이 있거나 없는 AR 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, i) 삼중 음성 유방암을 앓는 대상자의 치료, j) 진행된 유방암을 앓는 대상자의 치료, k) SERM(타목시펜, 토레미펜), 아로마타제 억제제, 트라스투주맙(허셉틴, 아도-트라스투주맙 엠탄신), 퍼투주맙(페르제타), 라파티닙, 엑세메스탄(아로마신), 베바시주맙(아바스틴) 및/또는 풀베스트란트 치료에 실패한 유방암을 앓는 대상자의 치료, l) ER 양성 유방암을 앓는 대상자의 치료, m) 유방암을 앓는 대상자에서 전이의 치료, 예방, 억제 또는 저해, n) 유방암 대상자의 생존 연장, o) 대상자에서 유방암의 진행 둔화 및/또는 p) 유방암 대상자의 무진행 생존 연장에 유용하다.
- [0236] 일 구현예에서, "불응성 유방암"은 치료에 반응하지 않은 유방암이다. 다른 구현예에서, "불응성 유방암" 치료에 저항적인 유방암이다. 일 구현예에서, 불응성 유방암은 불응성 전이성 유방암이다. 일 구현예에서, 불응성 유방암은 안트라사이클린, 탁산, 카페시타빈, 익사베필론, SERM(타목시펜, 토레미펜), 아로마타제 억제제, 트라스투주맙(허셉틴, 아도-트라스투주맙 엠탄신), 퍼투주맙(페르제타), 라파티닙, 엑세메스탄(아로마신), 베바시주맙(아바스틴), 풀베스트란트 또는 이의 임의의 조합물을 이용한 치료에 반응하지 않았다.
- [0237] 일 구현예에서, "삼중 음성 유방암"은 에스트로겐, 프로게스테론 및 ErbB2(인간 상피 성장인자 수용체 2(HER2)라고도 알려져 있음) 수용체들의 발현 결여로 정의된다. 이러한 하위 군은 모든 유방암 유형의 15%를 차지한다. 이러한 유방암 하위 유형은 임상적으로, 표준 치료에 대해 더욱 공격적이며 덜 반응적인 것을 특징으로 하고, 더 불량한 전체 환자 예후와 관련이 있다.
- [0238] 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 등급, 단계 또는 이전의 치료와 관계없이, AR 양성 유방암을 앓는 대상자를 치료하는 것을 대상으로 한다.
- [0239] 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 유방암에 대한 1차, 2차, 3차 또는 4차 치료법이다. 1차 치료법은 질병, 징후 또는 증상의 초기 치료로 권고되는 의학적인 치료법을 지칭한다. 2차 치료법은 초기 치료(1차 치료법)이 듣지 않거나 작용을 중단할 때 제공된다. 3차 치료법은 초기 치료(1차 치료법)와 후속 치료(2차 치료법)이 듣지 않거나 작용을 중단할 때 등의 경우에 제공된다.
- [0240] 본 출원에 사용되는 바와 같이, 뽕개쥬뽕뽕은 ADP 또는 ATP와 같은 공여체로부터 수용체로 포스페이트 기를 전달하는 것을 촉진시키는 효소 군이다. 일 구현예에서, 인산화는 효소 활성화, 세포 위치, 또는 다른 단백질 키나아제와의 연계를 변화시켜, 표적 단백질(기질)의 기능적인 변화를 초래한다. 키나아제는 세포 경로의 대다수, 특히, 신호전달에 관련된 세포 경로를 조절한다. 일 구현예에서, 탈조절된 키나아제 활성화는 질병, 특히 암의 빈번한 원인이며, 이때, 키나아제는 세포 성장, 이동 및 사멸을 조절하는 여러 측면들을 조절한다. 일 구현예에서, 특정 키나아제를 억제하는 약물은 암을 포함하는, 키나아제 관련 질병을 치료하는 데 이용된다. 일 구현예에서, HER2 양성 유방암은 HER2 키나아제 억제제(예컨대, 트라스투주맙 및 라파티닙)에 민감하고, 일반적으로 전이성 질병에 이용된다. 그러나 일부 유방암은 HER2 키나아제 억제제 치료에 불응성이다.
- [0241] 본 출원에 사용되는 바와 같이, 세포 외 신호전달 분자에 대한 수용체는 집합적으로 "세포 신호전달 수용체"라고 지칭된다. 여러 세포 신호전달 수용체는 세포 표면 상의 막관통 단백질이다. 세포 신호전달 수용체가 세포 외 신호전달 분자(즉, 리간드)와 결합할 때, 세포 신호전달 수용체는 활성화되어 세포의 행위를 바꾸는 연쇄적인 세포 내 신호를 발생시킨다. 그에 반해, 일부 사례에서는, 수용체들이 세포 내부에 존재하고, 신호전달 리간드가 그것들을 활성화시키기 위하여 세포 내로 들어가야 한다. 따라서 이러한 신호전달 분자들은 세포의 원형질 막을 가로질러 확산될 수 있을 정도로 충분히 작고 소수성이어야 한다.
- [0242] 스테로이드 호르몬은 직접적으로 표적 세포의 원형질 막을 가로질러 확산되어 세포 내 세포 신호전달 수용체와 결합하는 작은 소수성 분자의 한 예이다. 이러한 수용체들은 구조적으로 관련이 있으며, 세포 내 수용체 슈퍼패밀리(또는 스테로이드 호르몬 수용체 슈퍼패밀리)를 구성한다. 스테로이드 호르몬 수용체는 프로게스테론 수용체, 에스트로겐 수용체, 안드로겐 수용체, 글루코코르티코이드 수용체 및 미네랄로코르티코이드 수용체를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 일 구현예에서, 본 발명은 안드로겐 수용체를 대상으로 한다. 일 구현예에서, 본 발명은 안드로겐 수용체 작동제를 대상으로 한다. 일 구현예에서, 본 발명은 프로게스테론 수용체를 대상으로 한다. 일 구현예에서, 본 발명은 프로게스테론 수용체 길항제를 대상으로 한다.

- [0243] 수용체에 대한 리간드 결합 이외에도, 이러한 수용체는 리간드 결합을 방지하기 위하여 차단될 수 있다. 물질이 수용체에 결합할 때, 이러한 물질의 3차원 구조는 수용체의 3차원 구조에 의해 생겨난 공간 내부에 볼 및 소켓 형 구조로 들어맞는다. 볼이 소켓에 더 잘 맞을수록, 더욱 긴밀하게 유지된다. 이러한 현상은 친화도라 불린다. 물질의 친화도가 본래 호르몬보다 더 클 경우, 그것은 호르몬과 경쟁하여, 결합 자리에 더욱 빈번하게 결합할 것이다. 일단 결합되면, 수용체를 통해 세포 내로 신호가 보내져, 세포는 어떤 방식으로 반응하게 될 수 있다. 이를 활성화라 한다. 활성화되면, 활성화된 수용체는 특정 유전자의 전사를 직접적으로 조절한다. 그러나 이러한 물질과 수용체는 세포를 활성화시키기 위하여 친화도 이외의 특정한 속성들을 보유할 수 있다. 이러한 물질의 원자들과 수용체의 원자들 사이의 화학적 결합이 형성될 수 있다. 일부 사례에서는, 이는 수용체의 구조의 변화를 초래하며, 이는 (신호전달이라 부르는) 활성화 과정을 시작하는 데 충분하다.
- [0244] 일 구현예에서, 본 발명의 화합물은 AR에 대한 작용을 통해 유방암 발달을 촉진하는 유전자 및 경로의 종양 내 발현을 저해한다. 일 구현예에서, 이러한 발명의 화합물은 Muc1, SLUG, VCAM1, SPARC 또는 MMP2, 또는 이의 임의의 조합의 종양 내 발현을 저해한다. 다른 구현예에서, 화합물 VIII은 유방암을 촉진하는 유전자 발현을 저해한다.
- [0245] 일 구현예에서, 수용체 길항제는 수용체와 결합하여 그것들을 불활성화시키는 물질이다. 일 구현예에서, 선택적 안드로겐 수용체 조절자는 생체 내 조직 선택성을 나타내는 분자로, 동화(근육, 뼈 등) 조직에서 안드로겐성 조직에서보다 더 큰 정도로 안드로겐 수용체(AR)의 신호전달 활성을 활성화시킨다. 따라서, 일 구현예에서, 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자는 스테로이드 호르몬 수용체와 결합하여 그것들을 활성화시키는 데 유용하다. 일 구현예에서, 본 발명의 SARM 화합물은 안드로겐 수용체와 결합하는 작동제이다. 다른 구현예에서, 이러한 화합물은 안드로겐 수용체에 대해 높은 친화도를 나타낸다.
- [0246] 본 발명의 화합물이 AR 작동제 또는 길항제인지를 결정하는 분석법은 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 잘 알려져 있다. 예를 들어, AR 작동 활성은 거세한 동물에서 중량으로 측정된 전립선 및 정낭과 같은 AR을 함유하는 안드로겐성 조직의 성장을 유지 및/또는 자극하는 선택적 안드로겐 수용체 조절자의 능력을 모니터링하여 결정할 수 있다. AR 길항적 활성은 선택적 안드로겐 수용체 조절자가 온전한 동물에서 AR을 함유하는 조직의 성장을 억제하는 능력 또는 거세한 동물에서 테스토스테론의 효과를 거스르는 능력을 모니터링하여 결정할 수 있다.
- [0247] 안드로겐 수용체(AR)는 임의의 종, 예를 들어, 포유류의 안드로겐 수용체이다. 일 구현예에서, 안드로겐 수용체는 인간의 안드로겐 수용체이다. 따라서, 다른 구현예에서, 선택적 안드로겐 수용체 조절자는 인간의 안드로겐 수용체와 가역적으로 결합한다. 다른 구현예에서, 선택적 안드로겐 수용체 조절자는 포유류의 안드로겐 수용체와 가역적으로 결합한다.
- [0248] 본 출원에서 고려되는 바와 같이, 용어 "선택적 안드로겐 수용체 조절자"(SARM)는 일 구현예에서 생체 내 조직 선택성을 나타내는 분자를 지칭하며, 동화(근육, 뼈 등) 조직에서 안드로겐성 조직에서보다 더 큰 정도로 안드로겐 수용체의 신호전달 활성을 활성화시킨다. 다른 구현예에서, 선택적 안드로겐 수용체 조절자는 선택적으로 안드로겐 수용체와 결합한다. 다른 구현예에서, 선택적 안드로겐 수용체 조절자는 선택적으로 안드로겐 수용체를 통한 신호전달에 영향을 미친다. 일 구현예에서, SARM은 부분적인 작동제이다. 일 구현예에서, SARM은 조직 선택적인 작동제이거나, 일부 구현예에서, 조직 선택적인 길항제이다.
- [0249] 일 구현예에서, 본 발명의 SARM은 조직-의존적인 방식으로 안드로겐 수용체에 영향을 미친다. 일 구현예에서, 본 발명의 SARM은 당해 기술 분야에 공지된 바와 같이, 또는 본 출원에 기술된 바와 같이 다른 구현예에서, AR 전사 활성화 분석법을 이용하여 결정한 바와 같이, AR에 대하여 IC₅₀ 또는 EC₅₀을 나타낼 것이다.
- [0250] 용어 "IC₅₀"은 일부 구현예에서, 표적(예컨대, AR)의 활성을 최대치의 절반 수준으로 감소시키는 SARM의 농도를 지칭한다.
- [0251] 용어 "EC₅₀"은 일부 구현예에서, 최대치의 절반의 효과를 생성하는 SARM의 농도를 지칭한다.
- [0252] 예를 들어, 전사 활성화 분석법을 활용하여 도 5는 본 발명의 화합물이 AR로 형질감염된 MDA-MB-231 세포에서 AR 작동제 활성을 나타냄을 보여준다.
- [0253] 본 출원에 정의된 바와 같이, "접촉"은 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자가 테스트 튜브, 플라스크, 조직 배양액, 칩, 어레이, 플레이트, 마이크로플레이트, 모세관 등 내에서 효소를 함유하는 샘플로 도입되고, 선택적 안드로겐 수용체 조절자가 수용체에 결합하도록 하기에 충분한 온도와 시간에서 배양되는 것을 의미한다.

샘플을 선택적 안드로겐 수용체 조절자 또는 다른 특정 결합 성분들과 접촉시키는 방법은 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 공지되어 있으며, 실시하고자 하는 분석 프로토콜 유형에 따라 선택될 수 있다. 배양 방법 또한 표준적이며, 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 공지되어 있다.

- [0254] 다른 구현예에서, 용어 "접촉"은 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자가 치료를 받는 대상자에 도입되고, 이러한 선택적 안드로겐 수용체 조절자가 생체 내에서 안드로겐 수용체와 접촉하도록 허용됨을 의미한다.
- [0255] 본 출원에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료"는 예방뿐만 아니라 장애 완화 치료를 포함한다. 본 출원에 사용되는 바와 같이, 용어 "감소", "억제" 및 "저해"는 통상적으로 이해되는 경감 또는 축소의 의미를 나타낸다. 본 출원에 사용되는 바와 같이, 용어 "진행"은 정도 또는 중증도의 증가, 진전, 성장 또는 악화를 의미한다. 본 출원에 사용되는 바와 같이, 용어 "재발"은 병의 차도 후 복귀를 의미한다. 본 출원에 사용되는 바와 같이, 용어 "지연"은 정지, 방해, 속도 완화, 연기, 중지 또는 저지를 의미한다. 본 출원에 사용되는 바와 같이, 용어 "전이"는 하나의 기관 또는 이의 부분으로부터 그것과 직접적으로 연결되지 않은 다른 곳으로 병이 이동함을 의미한다. 전이는 예를 들어 한 기관(예를 들어, 유방)으로부터 다른 기관으로 악성 세포가 이동한 결과, 발생할 수 있다.
- [0256] 일 구현예에서, "치료"는 실시예 8에서 나타난 바와 같이, 75%의 종양 성장 감소를 지칭한다. 다른 구현예에서, 치료는 적어도 75%의 종양 성장 감소를 지칭한다. 다른 구현예에서, 치료는 적어도 50%의 종양 성장 감소를 지칭한다. 다른 구현예에서, 치료는 적어도 25%의 종양 성장 감소를 지칭한다. 다른 구현예에서, 치료는 50~100%의 종양 성장 감소를 지칭한다. 다른 구현예에서, 치료는 70~80%의 종양 성장 감소를 지칭한다. 다른 구현예에서, 치료는 25~125%의 종양 성장 감소를 지칭한다.
- [0257] 다른 구현예에서, "치료"는 실시예 8에서 나타난 바와 같이, 50%의 종양 중량 감소를 지칭한다. 다른 구현예에서, 치료는 적어도 50%의 종양 중량 감소를 지칭한다. 다른 구현예에서, 치료는 적어도 40%의 종양 중량 감소를 지칭한다. 다른 구현예에서, 치료는 적어도 30%의 종양 중량 감소를 지칭한다. 다른 구현예에서, 치료는 적어도 20%의 종양 중량 감소를 지칭한다. 다른 구현예에서, 치료는 25~75%의 종양 성장 감소를 지칭한다. 다른 구현예에서, 치료는 25~100%의 종양 성장 감소를 지칭한다.
- [0258] 본 출원에 사용되는 바와 같이, 용어 "투여"는 대상자를 본 발명의 화합물과 접촉시킴을 지칭한다. 본 출원에 사용되는 바와 같이, 투여는 시험관 내, 즉, 테스트 튜브 내에서, 또는 생체 내, 즉, 살아있는 생명체, 예를 들어 인간의 세포 또는 조직에서 이루어질 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 대상자에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0259] 일 구현예에서, 본 발명의 화합물은 대상자에 주 1회 투여된다. 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 대상자에 주 2회 투여된다. 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 대상자에 주 3회 투여된다. 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 대상자에 주 4회 투여된다. 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 대상자에 주 5회 투여된다. 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 대상자에 매일 투여된다. 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 대상자에 매주 투여된다. 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 대상자에 격주로 투여된다. 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 대상자에 매월 투여된다.
- [0260] 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 유일한 활성 성분으로 투여하는 단계를 포함한다. 그러나 유방암 치료, 유방암 진행 지연 및 유방암 및/또는 유방암 전이의 재발 예방 및 치료를 위한 호르몬 치료법을 위한 방법 또한 본 발명의 범위 내에 포함되며, 이는 하나 이상의 치료제와 병용하여 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 이들 치료제로는 선택적 에스트로겐 수용체 조절자(SERM), 선택적 에스트로겐 수용체 분해제(폴베스트란트), HER2 억제제(라파티닙, 트라스투주맙), 베바시주맙, 화학 요법제, 탁산, 안트라사이클린, 에포틸론, LHRH 유사체, 가역적인 항안드로겐, 항에스트로겐, 항암제, 5-알파 환원효소 억제제, 아로마타제 억제제(엑세메스탄, 아나스트로졸, 레트로졸, 보로졸, 포르메스탄, 파드로졸), 프로게스틴, 프로게스테론 수용체와 에스트로겐 수용체 같은, 기타 핵 호르몬 수용체를 통해 작용하는 작용제, 에스트로겐, 프로게스틴, PDE5 억제제, 아포모르핀, 비스포스포네이트, (VEGF, IGF 등을 억제하는 것들과 같은) 성장인자 억제제, 또는 하나 이상의 추가적인 선택적 안드로겐 수용체 조절자(SARM)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0261] 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물과 병용하여 투여될 수 있는 추가적인 치료제로는 아비트렉세이트(R)(메토틱렉세이트), 아브락산(파클리탁셀 알부민 안정화 나노입자 제형), 아도-트라스투주맙 엠탄신, 아드리아마이신PFS (독소루비신 염산염), 아드리아마이신 RDF(독소루비신 염산염), 아드루실(플루오로우라실), 아

피니토(에버로리무스), 아나스트로졸, 아리미텍스(아나스트로졸), 아로마신(엑세메스탄), 카페시타빈, 클라펜(시클로포스파미드), 시클로포스파미드, 시톡산(시클로포스파미드), 도세탁셀, 독소루비신 염산염, 에푸텍스(플루오로우라실), 엘렌스(에피루비신 염산염), 에피루비신 염산염, 에버로리무스, 엑세메스탄, 파레스톤(토레미펜), 파스로텍스(폴베스트란트), 페마라(레트로졸), 플루오로폴텍스(플루오로우라실), 플루오로우라실, 폴텍스(메토티렉세이트), 폴텍스 PFS(메토티렉세이트), 폴베스트란트, 켈시타빈 염산염, 켈자(켈시타빈 염산염), 허셉틴(트라스투주맵), 익사베필론, 익셈프라(익사베필론), 라파티닙 디토실레이트, 레트로졸, 메토티렉세이트, 메토티렉세이트 LPF(메토티렉세이트), 맥세이트(메토티렉세이트), 맥세이트-AQ(메토티렉세이트), 네오사르(시클로포스파미드), 놀바텍스(타목시펜 시트레이트), 파클리탁셀, 파클리탁셀 알부민 안정화 나노입자 제형, 페르제타(퍼투주맵), 퍼투주맵, 야목시펜 시트레이트, 탁솔(파클리탁셀), 탁소티어(도세탁셀), 트라스투주맵, 토레미펜, 티커브(라파티닙 디토실레이트), 젤로다(카페시타빈)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0262] 따라서, 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 선택적 에스트로겐 수용체 조절자와 병용하여, 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 따라서, 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 선택적 에스트로겐 수용체 분해자(플루베스트란트)와 병용하여, 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 따라서, 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 HER2 억제제(라파티닙, 트라스투주맵)와 병용하여, 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 따라서, 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 VEGF-A 억제제(베바시주맵)와 병용하여, 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 따라서, 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 화학 요법제와 병용하여, 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 이러한 화학 요법제는 탁산이다. 다른 구현예에서, 이러한 화학 요법제는 안트라사이클린이다. 일 구현예에서, 이러한 화학 요법제는 에포틸론(익사베필론)이다. 따라서, 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 LHRH 유사체와 병용하여, 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 가역적인 항안드로겐과 병용하여, 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 항에스트로겐과 병용하여, 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 항암제와 병용하여 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 5-알파 환원효소 억제제와 병용하여 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 아로마타제 억제제와 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 프로게스틴과 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 다른 핵 호르몬 수용체를 통해 작용하는 작용제와 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 선택적 에스트로겐 수용체 조절자(SERM)와 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 프로게스틴 또는 항프로게스틴과 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 에스트로겐과 병용하여 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 PDE5 억제제와 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 아포모르핀과 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 비스포스포네이트와 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 성장인자 억제제와 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 하나 이상의 추가적인 선택적 안드로겐 수용체 조절자(SARM)와 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다.

[0263] 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 아비트렉세이트(메토티렉세이트)와 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 아브락산(파클리탁셀 알부민 안정화 나노입자 제형)과 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 아도-트라스투주맵 엠탄신과 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 아드리아마이신 PFS(독소루비신 염산염)와 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 아드리아마이신 RDF(독소루비신 염산염)와 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 아드루실(플루오로우라실)과 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 아피니토(에버로리무스)와 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 아나스트로졸과 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함

한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 아리미덱스(아나스트로졸)와 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 아로마신(엑세메스탄)과 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 카페시타빈과 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 클라펜(시클로포스파미드)과 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 시클로포스파미드와 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 시톡산(시클로포스파미드)과 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 도세탁셀과 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 독소루비신 염산염과 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 에푸텍스(플루오로우라실)와 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 엘렌스(에피루비신 염산염)와 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 에피루비신 염산염과 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 에버로리무스와 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 엑세메스탄과 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 프레스톤(토레미펜)과 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 파스로텍스(폴베스트란트)와 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 페마라(레트로졸)와 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 플루오로폴텍스(플루오로우라실)와 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 플루오로우라실과 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 폴렉스(메토티렉세이트)와 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 폴렉스 PFS(메토티렉세이트)와 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 폴베스트란트와 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 켄시타빈 염산염과 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 켄자(켄시타빈 염산염)와 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 허셉틴(트라스투주맵)과 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 역사베필론과 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 익셉트라(익사베필론)와 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 라파티닙 디토실레이트와 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 레트로졸과 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 메토티렉세이트와 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 메토티렉세이트 LPF(메토티렉세이트)와 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 맥세이트(메토티렉세이트)와 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 맥세이트-AQ(메토티렉세이트)와 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 네오사르(시클로포스파미드)와 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 놀바텍스(타목시펜 시트레이트)와 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 파클리탁셀과 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 파클리탁셀 알부민 안정화 나노입자 제형과 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 페르제타(피투주맵)와 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 피투주맵과 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 타목시펜 시트레이트와 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 탁술(파클리탁셀)과 병용하여 본

발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 탁소티어(도세탁셀)와 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 트라스투주맵과 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 오레미펜과 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 티커브(라파티닙 디토실레이트)와 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 젤로다(카페시타빈)와 병용하여 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 투여하는 단계를 포함한다.

[0264] 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 다형체, 결정체, 전구 약물 또는 이의 임의의 조합물; 및 적절한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물(또는 본 출원에서 상호 교환적으로 사용된, 약학적 제제)를 투여하는 단계를 포함한다.

[0265] **약학적 조성물:**

[0266] 본 출원에 사용되는 바와 같이, "약학적 조성물"은 적절한 희석제, 보존제, 가용화제, 유화제, 보조제 및/또는 담체와 함께 선택적 안드로겐 수용체 조절자의 치료적으로 유효한 양을 의미한다. 본 출원에 사용된 "치료적으로 유효한 양"은 주어진 상태 및 투여 계획에 대해 치료적 효과를 제공하는 양을 지칭한다. 그러한 조성물은 액체 또는 동결건조되었거나 그렇지 않으면 건조된 제형이고, 다양한 완충액 내용물(예컨대, 트리스-HCl., 아세트이트, 포스페이트), pH 및 이온 강도를 나타내는 희석제, 표면으로의 흡수를 방지하기 위한 알부민 또는 젤라틴과 같은 첨가제, 세제(예컨대, 트윈 20, 트윈 80, 플루로닉 F68, 담즙산염), 가용화제(예컨대, 글리세롤, 폴리 에틸렌 글리콜), 항산화제(예컨대, 아스코르브산, 소듐 메타비설파이트), 보존제(예컨대, 티메로살, 벤질 알코올, 파라벤), 증량제 또는 긴장성 변형제(예컨대, 락토오스, 만니톨), 단백질에 대한 폴리 에틸렌 글리콜과 같은 고분자의 공유적 부착, 금속 이온과의 복합체 형성, 또는 폴리락트산, 폴리글리콜산, 하이드로겔 등과 같은 고분자 화합물의 입자성 제제 내로 또는 그 위로, 또는 리포솜, 마이크로에멀전, 마이셀, 단일 박막 또는 다중 박막의 소포, 과일 적혈구, 또는 스페로플라스트) 상으로의 물질의 도입을 포함한다. 그러한 조성물은 물리적 상태, 용해도, 안정성, 생체 내 방출 속도 및 생체 내 청소 속도에 영향을 미칠 것이다. 제어 방출 또는 지연 방출 조성물은 친유성 저장소(depot)(예컨대, 지방산, 왁스, 오일) 내의 제형을 포함한다.

[0267] 고분자(예컨대, 폴록사머 또는 폴록사민)로 코팅된 입자성 조성물 또한 본 발명에 포함된다. 본 발명의 조성물의 다른 구현예는 입자성 형태 보호 코팅, 단백질 분해효소 억제제, 또는 비경구, 폐, 비강 및 구강을 포함하는 다양한 투여 경로에 대한 침투 증진제를 포함한다. 일 구현예에서, 약학적 조성물은 비경구, 암 근처로(paracancerally), 경점막, 경피, 근육 내, 정맥 내, 피부 내, 피하, 복막 내, 심실 내, 질 내, 두개 내 및 중앙 내로 투여된다.

[0268] 나아가, 본 출원에 사용된 "약학적으로 허용 가능한 담체"는 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 잘 알려져 있으며, 0.01~0.1M 그리고 바람직하게는 0.05M 인산염 완충액 또는 약 0.8% 식염수를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 추가적으로, 그러한 약학적으로 허용 가능한 담체는 수성 또는 비수성 용액, 현탁액 및 유화액일 수 있다. 비수성 용매의 예는 프로필렌 글리콜, 폴리 에틸렌 글리콜, 올리브유와 같은 식물성 오일, 및 에틸 올리에이트와 같은 주사 가능한 유기 에스테르이다. 수성 담체로는 물, 알코올성/수성 용액, 식염수 및 완충 매질을 비롯한, 유화액 또는 현탁액을 포함한다.

[0269] 비경구 용제(vehicle)로는 염화나트륨 용액, 링거 텍스트로오스, 텍스트로오스 및 염화 나트륨, 락테이트 링거 및 고정유를 포함한다. 정맥 내 용제로는 유체 및 영양분 보충물, 링거 텍스트로오스를 기반으로 한 것들과 같은 전해질 보충물 등을 포함한다. 예를 들어, 항미생물제, 항산화제, 대조제(collating agent), 불활성 기체 등과 같은 보존제 및 기타 첨가제도 존재할 수 있다.

[0270] 제어 방출 또는 지연 방출 조성물은 친유성 저장소(예컨대, 지방산, 왁스, 오일) 내의 제형을 포함한다. 고분자(예컨대 폴록사머 또는 폴록사민)로 코팅된 입자성 조성물, 그리고 조직 특이적인 수용체, 리간드 또는 항원을 대상으로 한 항체에 커플링된 화합물, 또는 조직 특이적인 수용체의 리간드에 커플링된 화합물도 본 발명에 포함된다.

[0271] 본 발명의 조성물의 다른 구현예는 입자성 형태, 보호 코팅, 단백질 분해효소 억제제, 또는 비경구, 폐, 비강 및 구강을 포함하는 다양한 투여 경로에 대한 침투 증진제를 포함한다.

[0272] 폴리 에틸렌 글리콜, 폴리 에틸렌 글리콜과 폴리프로필렌 글리콜의 공중합체, 카르복시메틸 셀룰로오스,

텍스트란, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리프롤린과 같은 수용성 고분자의 공유적 부착에 의해 개질된 화합물은 상응하는 개질되지 않은 화합물보다 정맥 내 주사 후에 혈액 내에서 상당히 더 긴 반감기를 나타낸다고 알려져 있다(Abuchowski et al., 1981; Newmark et al., 1982; 및 Katre et al., 1987). 또한, 그러한 개질은 수성 용액에서 화합물의 용해도를 증가시키고, 응집을 없애고, 화합물의 물리적 및 화학적 안정성을 증진시키며, 화합물의 면역원성과 반응성을 크게 감소시킬 수 있다. 그 결과, 원하는 생체 내 생물학적 활성은 그러한 고분자-화합물 부산물을 더 적은 빈도로 투여하거나, 개질되지 않은 화합물보다 더 낮은 용량으로 투여함으로써 달성될 수 있다.

[0273] 또 다른 구현예에서, 이러한 약학적 조성물은 제어 방출 시스템으로 전달될 수 있다. 예를 들어, 이러한 작용제는 정맥 내 주입, 삽입 가능한 삼투 펌프, 경피 패치, 리포솜 또는 기타 투여 방식을 이용하여 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 펌프가 이용될 수 있다(Langer, supra; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989) 참조). 다른 구현예에서, 고분자 물질이 이용될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 방출 제어 시스템이 치료 표적, 즉, 뇌에 근접하여 배치될 수 있으며, 따라서 전신 용량의 단지 일부만을 필요로 할 수 있다(예컨대, Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984) 참조). 다른 제어 방출 시스템은 Langer의 리뷰에서 논의되고 있다(Science 249:1527-1533 (1990)).

[0274] 약학적 제제는 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 단독으로 포함할 수 있거나, 약학적으로 허용 가능한 담체를 더 포함할 수 있으며, 정제, 산제, 캡슐제, 펠릿, 용액, 현탁액, 엘릭서, 유화액, 겔, 크림, 또는 직장 및 요도 좌제를 포함한 좌제와 같은, 고체 또는 액체 형태일 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 담체는 검류, 전분, 당류, 셀룰로오스 물질 및 이의 혼합물을 포함한다. 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 함유하는 약학적 제제는 예를 들어, 펠릿의 피하 삽입에 의해 대상자에 투여될 수 있다. 추가적인 구현예에서, 이러한 펠릿은 일정 기간 동안 선택적 안드로겐 수용체 조절자의 제어 방출을 제공한다. 이러한 제제는 액체 제제의 정맥 내, 동맥 내, 또는 근육 내 주사, 액체 또는 고체 제제의 경구 투여, 또는 국소 적용에 의해 투여될 수도 있다. 또한, 투여는 직장 좌제 또는 요도 좌제를 이용하여 이루어질 수 있다.

[0275] 본 발명의 약학적 제제는 공지된 용해, 혼합, 과립화, 또는 정제 형성 공정에 의해 제조될 수 있다. 경구 투여의 경우, 선택적 안드로겐 수용체 조절자 또는 염, 에스테르, N-산화물 등과 같은, 선택적 안드로겐 수용체 조절자의 생리적으로 용인되는 유도체는 용제(vehicle), 안정화제, 또는 불활성 희석제와 같은, 이러한 목적에 통상적인 첨가제와 혼합되어, 통상적인 방법에 의해 정제, 코팅 정제, 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐, 수성, 알코올성 또는 유성 용액과 같은, 투여에 적합한 형태로 전환된다. 적절한 불활성 용제의 예는 아카시아, 옥수수 전분, 젤라틴과 같은 결합제와 조합하는, 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산과 같은 붕해제와 조합하는, 또는 스테아르산 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제와 조합하는, 락토오스, 수크로오스, 또는 옥수수 전분과 같은 통상적인 정제 베이스이다.

[0276] 적절한 유성 용제 또는 용매의 예는 해바라기유 또는 어간유와 같은 식물성 또는 동물성 기름이다. 제제는 건조 과립과 습식 과립 모두로 산출될 수 있다. 비경구 투여(피하, 정맥 내, 동맥 내, 또는 근육 내 주사)의 경우, 선택적 안드로겐 수용체 조절자 또는 그것들의 염, 에스테르, N-산화물 등과 같은 생리적으로 용인되는 유도체는, 원한다면, 이러한 목적에 통상적이며 적절한 물질, 예를 들어, 가용화제 또는 기타 보조제와 함께, 용액, 현탁액 또는 유화액으로 전환된다. 그 예로는 계면활성제 및 기타 약학적으로 허용 가능한 보조제를 첨가하거나 첨가하지 않는 물 및 오일과 같은 멸균 액체이다. 예시적인 오일로는 석유, 동물성 오일, 식물성 오일, 또는 합성 기원의 오일, 예를 들어, 땅콩유, 대두유, 또는 광유가 있다. 일반적으로, 물, 식염수, 수성 텍스트로오스 및 관련된 당 용액, 그리고 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 글리콜이 특히 주사 가능한 용액으로 바람직한 액체 담체이다.

[0277] 활성 성분을 함유하는 약학적 조성물의 제조는 당해 기술 분야에 잘 이해되고 있다. 그러한 조성물은 비인두로 전달되는 활성 성분의 에어로졸, 또는 액체 용액 또는 현탁액으로 주사 가능한 물질로 제조될 수 있다. 그러나 용액에 적합한 고체 형태, 또는 현탁액에 적합한 고체 형태, 주사 전의 액체 또한 제조될 수 있다. 이러한 제제는 유화될 수도 있다. 활성이 있는 치료적 성분은 종종, 약학적으로 허용 가능하고, 활성 성분과 양립할 수 있는 부형제와 혼합된다. 적절한 부형제는 예를 들어, 물, 식염수, 텍스트로오스, 글리세롤, 에탄올 등, 또는 이의 조합물이다.

[0278] 또한, 이러한 조성물은 활성 성분의 효과를 증진시키는 습윤제 또는 유화제, pH 완충제와 같은 보조 물질을 소량 함유할 수 있다.

- [0279] 활성 성분은 중화된 약학적으로 허용 가능한 염 형태로서 조성물 내에 제형화될 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염은 (폴리펩티드 또는 항체 분자의 유리 아미노기와 형성된) 산 부가 염을 포함하며, 이것들은 예를 들어, 염산 또는 인산과 같은 무기 산, 또는 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 만델산 등과 같은 유기 산으로 형성된다. 유리 카르복실기로부터 형성된 염은 또한, 예를 들어, 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 또는 수산화철과 같은 무기 염기, 및 이소프로필아민, 트리메틸아민, 2-에틸아미노 에탄올, 히스티딘, 프로카인 등과 같은 유기 염기로부터 유래될 수 있다.
- [0280] 예를 들어, 크림, 겔, 드롭(drop) 등을 이용하여 신체 표면에 국소 투여하는 경우, 선택적 안드로겐 수용체 조절자 또는 그것들의 염, 에스테르, N-산화물 등과 같은 생리적으로 관용된 유도체는 약학적 담체와 함께, 또는 약학적 담체 없이, 생리적으로 허용 가능한 희석제 내의 용액, 현탁액, 또는 유화액으로 제조되어 적용된다.
- [0281] 다른 구현예에서, 활성 화합물은 소포, 특히 리포솜으로 전달될 수 있다(Langer, Science 249:1527-1533 (1990); Treat et al., in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, ibid., pp. 317-327 참조; 일반적으로 앞에서 언급한 것과 같은 문서 참조).
- [0282] 의약품인 경우, 선택적 안드로겐 수용체 조절자의 염은 약학적으로 허용 가능한 염일 것이다. 그러나 다른 염은 본 발명의 화합물 또는 그것들의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조에 유용할 수 있다. 본 발명의 화합물의 적절한 약학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어, 본 발명의 화합물의 용액을 염산, 황산, 메탄술폰산, 푸마르산, 말레산, 숙신산, 아세트산, 벤조산, 옥살산, 시트르산, 타르타르산, 탄산 또는 인산과 같은 약학적으로 허용 가능한 산의 용액과 혼합하여 형성될 수 있는, 산 부가염을 포함한다.
- [0283] 일 구현예에서, 용어 "약"은 표시된 숫자 또는 숫자 범위로부터 0.0001~5%의 편차값을 지칭한다. 일 구현예에서, 용어 "약"은 표시된 숫자 또는 숫자 범위로부터 1~10%의 편차값을 지칭한다. 일 구현예에서, 용어 "약"은 표시된 숫자 또는 숫자 범위로부터 최대 25%의 편차값을 지칭한다.
- [0284] 일부 구현예에서, 용어 "포함하다(comprise)" 또는 이의 문법적 형태는 본 발명의 화합물과 같은 표시된 활성 제제를 포함하는 것뿐만 아니라 약학 산업에서 공지된 바와 같이, 다른 활성 제제 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제, 연화제, 안정화제 등을 포함함을 지칭한다. 일부 구현예에서, 용어 "필수적으로 구성되는(consisting essentially of)"은 유일한 활성 성분은 표시된 활성 성분이지만, 표시된 활성 성분의 치료적 효과에는 직접적으로 관여하지는 않으면서, 이러한 제형을 안정화, 보존 등을 하기 위한 다른 화합물이 포함될 수 있는 조성물을 지칭한다. 일부 구현예에서, 용어 "필수적으로 구성되는"은 표시된 활성 성분과는 구별되는 메커니즘을 통해 치료적 효과를 발휘하는 성분을 지칭할 수 있다. 일부 구현예에서, 용어 "필수적으로 구성되는"은 치료적 효과를 발휘하며, 표시된 활성 성분과는 구별되는 화합물 부류에 속하는 성분을 지칭할 수 있다. 일부 구현예에서, 용어 "필수적으로 구성되는"은 치료적 효과를 발휘하며, 예를 들어, 상이한 작용 메커니즘을 통해 작용함으로써, 표시된 활성 성분과는 구별되는 화합물 부류에 속하는 성분을 지칭할 수 있고, 본 발명의 구현예를 나타내며, 조성물에 존재하는 T 세포 에피토프를 포함하는 폴리펩티드는 B 세포 에피토프를 포함하는 폴리펩티드와 특이적으로 결합될 수 있다. 일부 구현예에서, 용어 "필수적으로 구성되는"은 활성 성분의 방출을 촉진하는 성분을 지칭할 수 있다. 일부 구현예에서, 용어 "구성되는(consisting)"은 활성 성분 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 함유하는 조성물을 지칭한다.
- [0285] 나아가, 본 출원에 사용되는 바와 같이, 용어 "포함하는(comprising)"은 시스템이 인용된 요소를 포함하지만, 선택적일 수 있는 다른 것들을 배제하지는 않음을 의미하고자 한 것이다. 문구 "필수적으로 구성되는"은 인용된 요소를 포함하지만, 방법의 성능에 필수적인 중요한 영향을 미칠 수 있는 다른 요소를 배제하는 방법을 의미한다. 따라서, "~으로 구성되는(consisting of)"은 다른 요소의 흔적보다 많이 배제함을 의미한다. 이들 연결부(transition) 용어 각각에 의해 정의된 구현예는 본 발명의 범위 내에 있다.
- [0286] 일 구현예에서, 본 발명은 조합 제제(combined preparation)를 제공한다. 일 구현예에서, 용어 "조합 제제"는 위에서 정의된 바와 같은 조합 파트너가 독립적으로 투여되거나, 조합 파트너의 양에 차이가 있는 상이한 고정 조합물을 이용하여, 즉, 동시에, 공동으로, 별도로, 또는 순차적으로 투여될 수 있다는 의미에서, 특히 "성분 키트(kit of parts)"를 정의한다. 일부 구현예에서, 성분 키트의 성분들은 예컨대, 동시에 또는 연대순으로 시차를 두어, 즉, 성분 키트의 임의의 성분에 대해 상이한 시점에, 동일하거나 상이한 시간 간격으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 조합 파트너의 총량의 비율은 조합 제제로 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의하여 용이하게 이루어질 수 있는 바와 같이, 조합 제제는 예컨대, 치료할 환자 하위 집단의 필요에 대처하거나, 특정 질병, 질병의 중증도, 연령, 성별, 또는 체중에 기인할 수 있는 단

일한 환자의 상이한 필요에 대처하기 위하여 변경될 수 있다.

[0287] 일 구현예에서, 용어 "a" 또는 "1(one)" 또는 "an" 적어도 하나를 지칭한다. 일 구현예에서, 문구 "둘 이상"은 특정 목적에 맞는 임의의 단위명일 수 있다. 일 구현예에서, "약"은 표시된 한계로부터 ± 1%, 또는 일부 구현예에서 - 1%, 또는 일부 구현예에서 ±2.5%, 또는 일부 구현예에서 ±5%, 또는 일부 구현예에서 ±7.5%, 또는 일부 구현예에서 ±10%, 또는 일부 구현예에서 ±5%, 또는 일부 구현예에서 ±20%, 또는 일부 구현예에서 ± 25%의 편차값을 포함할 수 있다.

[0288] 다음의 실시예는 본 발명의 바람직한 구현예를 더욱 완벽하게 설명하기 위하여 제시된 것이다. 그러나 그것들은 어떠한 방식으로든 본 발명의 광범위한 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0290] **실험 세부사항 부문**

[0292] **일반적인 실험 방법**

[0293] **세포 성장 조건**

[0294] HCC 1937, HCC 1954, HCC 38, T47D-Kbluc, MDA-MB-453, 및 MDA-MB-231을 10% 소태아혈청(FBS)이 보충된 2mM L-글루타민을 함유하는 RPMI-1640 배지에서 성장시켰다. 세포를 37°C의 5% CO₂/95% 공기의 가습 대기에서 유지시켰다.

[0295] **술포로다민 B(SRB) 분석**

[0296] SRB 분석은 세포독성 실험 중 세포 수를 결정하는 데 이용되었다. 다음의 프로토콜을 이용하였다:

[0297] 세포를 0.25% 트립신으로 분리하였다.

[0298] 실험 배양물을 96웰 마이크로티터 플레이트에서 배양하였다(웰당 200uL 성장 배지; 웰당 1,000~200,000개 세포).

[0299] 배양물을 50uL 50% TCA(4°C)로 고정시켰다(자세한 내용은 세포 고정 프로토콜 참조).

[0300] 고정된 세포를 10분 동안 1% 아세트산 내의 0.4%(wt/vol) SRB 50uL로 염색하였다.

[0301] SRB를 제거하고, 배양물을 1% 아세트산으로 5회 신속하게* 세척하여 결합되지 않은 염료를 제거하였다**.

[0302] 눈에 보이는 수분이 없어질 때까지 배양물을 밤새 공기로 건조시켰다.

[0303] 진동하는 플랫폼 교반기 상에서 세포 단백질이 결합된 SRB를 30분 동안 200uL 미완충 트리스 염기(10mM, pH 10.5)로 용해시켰다.

[0304] 흡광도를 540nm에서 판독하였다.

[0305] * 세정 과정을 신속하게 수행하는 것은 단백질이 결합된 SRB의 탈착을 방지하기 위해서였다.

[0306] ** 개수대 위에서 플레이트를 재빨리 털어내어 잔류 세척 용액을 완전히 제거하였다.

[0307] **플라스틱 기질에 부착된 세포의 고정**

[0308] 세포를 고정하기 위하여 다음의 프로토콜을 이용하였다:

[0309] 50uL의 50% TCA(4°C)를 각 웰의 성장 배지 위에 조심스럽게 적층하여, 최종 TCA 농도가 10%가 되도록 하였다.

[0310] 배양물을 4°C에서 1시간 동안 항온배양하였다.

[0311] 배양물을 수돗물로 5회 세척하여, TCA, 성장 배지, 저분자량의 대사산물 및 혈청 단백질을 제거하였다.

[0312] 눈에 보이는 수분이 없어질 때까지 플레이트를 공기로 건조시켰다.

[0313] **실시예 1**

[0314] **안드로겐 수용체를 발현하는 상이한 유방암 세포주의 성장에 미치는 화학식 IX의 영향**

[0315] **재료 및 방법:**

[0316] MDA-MB-231과 HCC-38 삼중 음성 유방암 세포를 다양한 화학물의 성장 효과를 분석하는 데 이용하였다.

[0317] MDA-MB-231 및 HCC-38 삼중 음성 유방암 세포를 LacZ(음성 대조군) 또는 AR을 함유하는 아데노바이러스 200 μ l 또는 500 μ l 감염시키고, 다양한 AR 리간드(작동제: DHT 및 화학식 IX, 길항제: 비칼루타미드) 또는 화학식 IX와 구조적으로 비슷한 비 AR 결합제인 화학식 IX의 R-거울상 이성질체로 처리하였다. 세포를 차콜 스트립된 FBS(도 1C, 1E, 1G 및 1I; 2C, 2E 및 2G) 또는 전체 혈청(도 1D, 1F, 1H 및 1J; 2D, 2F 및 2H)에서 3일 동안 처리하고, 고정하고, 술포로다민 블루(SRB)로 염색하여 세포 생존율을 측정하였다. IC₅₀ 값을 계산하였다.

[0318] **결과:**

[0319] AR 또는 LacZ로 감염시킨 세포에서 AR의 발현을 웨스턴 블로팅을 이용하여 평가하였다(도 1A 및 도 2A).

[0320] AR 작동제인 DHT와 화학식 IX만이 MDA-MB-231과 HCC-38 삼중 음성 유방암 세포 성장을 저해하였다(도 1C, 1D, 1E, 1F 및 도 2C, 2D, 2E 및 2F). 이러한 저해는 AR 존재시에만 관찰되었다(w/lacZ과 w/AR 비교). DHT와 화학식 IX에 대한 AR 양성 세포의 IC₅₀ 값을 도 1B와 도 2B에 제시하였다.

[0321] **실시예 2**

[0322] **화학식 IX의 성장에 미치는 영향의 역전**

[0323] **재료 및 방법:**

[0324] AR 양성 세포에서의 DHT와 화학식 IX에 의해 관찰된 성장 저해가 AR 의존적인지를 결정하기 위하여, MDA-MB-231 세포를 LacZ(음성 대조군) 또는 AR을 함유하는 아데노바이러스로 감염시키고, AR 길항제인 비칼루타미드의 존재 하 또는 부재 하에 AR 작동제인 DHT 또는 화학식 IX로 처리하였다. 세포를 차콜 스트립된 FBS(도 3A 및 3C) 또는 전체 혈청(도 3B 및 3D)에서 3일 동안 처리하고, 고정하고, 술포로다민 블루(SRB)로 염색하여 세포 생존율을 측정하였다. IC₅₀ 값을 계산하였다.

[0325] **결과:**

[0326] 비칼루타미드의 존재 하에 약화된 성장 저해 효과로 보여지는 바와 같이(도 3A, 3B, 3C, 3D), DHT 및 화학식 IX는 모두 MDA-MB-231 세포 성장을 저해하기 위하여 AR을 필요로 했다. 비칼루타미드로 또는 비칼루타미드 없이 전처리된 AR 양성 세포의 DHT 및 화학식 IX에 대한 IC₅₀ 값을 도 3E에 나타내었다.

[0327] **실시예 3**

[0328] **유방암 세포 성장에 미치는 AR 리간드의 영향**

[0329] **재료 및 방법:**

[0330] 모든 AR 리간드가 삼중 음성 유방암 세포의 성장을 저해하는지를 결정하고자 MDA-MB-231 세포를 LacZ 또는 AR을 함유하는 아데노바이러스로 감염시키고, 다양한 AR 리간드(작동제: DHT, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XIII, 화학식 XIV; 길항제: 비칼루타미드) 및 비 AR 결합제: 화학식 IX의 R-거울상 이성질체로 처리하였다. 세포를 차콜 스트립된 FBS(도 4a, 4c, 4e, 4g, 4i, 4k, 4m 및 4o) 또는 전체 혈청(4b, 4d, 4f, 4h, 4j, 4l, 4n 및 4p)에서 3일 동안 처리하고, 고정하고, 술포로다민 블루(SRB)로 염색하여 세포 생존율을 측정하였다. 항증식성 IC₅₀ 값을 유방암 세포에서 계산하고, HEK-293 세포에서 생성된 전사 활성화 값, 즉, EC₅₀(작동제)과 IC₅₀(길항제) 값과 비교하였다. 유방암 세포에서 이들 분자들의 유방암 세포에서의 성장 조절 특징은 HEK-293 세포에서 얻어진 전사 활성화 값과 비교할 만하다.

[0331] **결과:**

[0332] 오로지 AR 작동제만 MDA-MB-231 세포의 성장을 저해하였고(도 4a~4b, 4e~4h, 및 4k~4p), 이들 리간드의 성장 저해 가능성은 HEK-293 세포에서 관찰된 그것들의 작동 활성화와 순위가 같았다(도 4q).

[0333] 실시예 14도 AR 작동제가 AR로 안정적으로 형질감염된 MDA-MB-231 세포의 증식을 저해하였음을 보여준다.

[0334] **실시예 4**

[0335] **유방암 세포에서의 AR 전사 활성화 분석**

[0336] **재료 및 방법:**

[0337] 성장 저해 특성을 유도한 리간드가 MDA-MB-231 세포에서 작동제임을 확인하기 위하여, MDA-MB-231 세포에서 AR

전사 활성화 분석을 수행하였다. AR 전사 활성화 분석을 HEK-293 세포에서 수행하였지만, 리간드가 작동제 또는 길항제로 기능하는 능력은 세포의 미세 환경에 달려있다. 따라서, MDA-MB-231 세포를 AR, GRE-LUC 및 정규화 대조군으로 CMV-LUC와 함께, 리포펙타민을 이용하여 형질감염시켰다. 세포를 형질감염 후 24시간에 처리하고, 형질감염 후 48시간에 루시페라아제 분석을 수행하였다.

결과:

도 5는 항증식 활성을 유도한 모든 AR 리간드가 AR로 형질감염된 MDA-MB-231 세포에서 작동제이며, 그것들의 작동제 및 성장 저해 특성이 잘 비교가 됨을 보여준다. 다시 말하자면, 성장 저해 리간드는 AR로 형질감염된 MDA-MB-231 세포에서 AR 작동제이다.

실시예 5

에스트로겐 수용체를 발현하는 유방암 세포에서의 성장 저해 효과 분석

재료 및 방법:

MDA-MB-231 세포에서 성장 저해 효과가 AR에 대해 선택적임을 확인하기 위하여, 그리고 리간드 의존적인 성장 저해 효과가 AR에 배타적인지를 결정하기 위하여, 또한, 이러한 효과가 아데노바이러스 감염의 아티팩트가 아님을 확인하기 위하여, MDA-MB-231 삼중 음성 유방암 세포를 ER- α 또는 ER- β 아데노바이러스 구성체로 감염시키고, 차콜 스트립된 혈청(도 6C) 또는 전체 혈청(도 6D 및 6E)에서 3일 동안 ER 작동제: 에스트라디올(E2) 또는 ER 길항제: ICI 182,780(ICI)로 처리하였다. 세포를 고정하고, 숄포도다민 블루(SRB)로 염색하여, 세포 생존율을 측정하였다. 감염된 세포에서의 ER 발현을 웨스턴 블로팅을 이용하여 평가하였다.

결과:

도 6A-6B는 형질감염 후의 MDA-MB-231 세포에서 ER α 또는 ER β 존재 또는 부재를 보여준다.

도 6C-6E는 MDA-MB-231 세포의 ER- α 또는 ER- β 의 과발현이 ER 작동제 또는 길항제 존재 시에 성장 저해를 촉진하지 못하였음을 보여준다. 따라서, MDA-MB-231 세포에서 관찰된 성장 저해 효과는 AR 및 AR 작동제의 존재에 대해 선택적이다.

실시예 6

유방암 세포의 형태에 미치는 AR 작동제의 영향

재료 및 방법:

MDA-MB-231 세포를 렌티바이러스를 이용하여 AR로 안정적으로 형질감염시켰다. 형질감염 후, 세포들을 표시된 농도의 DHT 또는 비칼루타미드로 3일 동안 처리하였다. 살아있는 세포를 광학 현미경으로 시각화하고 촬영하였다. 세포들을 동일한 배율로, 그리고 동일한 현미경 조건 하에서 이미지화하였다.

결과:

도 7은 DHT가 MDA-MB-231 세포의 형태를 더욱 흡착 의존적이고 분화된 세포로 변화시켰음을 보여주어, 작동제가 결합된 AR을 발현하는 유방암 세포는 침습성과 이동성이 더 적음(예컨대, 전이 가능성이 낮음)을 시사한다.

DHT와 SARM은 AR 양성 MDA-MB-231 세포의 형태를 바꾼다. MDA-MB-231 세포를 렌티바이러스를 이용하여 AR로 안정적으로 형질감염시키고, 표시된 농도의 용제 또는 AR 작동제로 처리하였다. 3일간의 배양이 끝날 때, 세포를 현미경 하에서 이미지화하였다(40X).

DHT와 SARM은 세포의 형태를 더욱 흡착 의존적인 표현형으로 바꾸었으나, AR 길항제인 비칼루타미드(테이터 미도시) 또는 화학식 IX의 불활성 이성질체는 그렇지 않았다(도 12).

실시예 7

다른 핵 호르몬 수용체와 화학식 VIII의 교차 반응성

본 발명의 화합물이 다른 핵 호르몬 수용체 신호전달에 영향을 미쳤는지를 결정하기 위하여, 화학식 VIII로 나타내어지는 화합물의 ER α -, ER β -, GR-, PR-, 또는 MR-매개 전사 활성화를 촉진(작동제) 또는 저해(길항제)하는 능력을 분석하였다.

재료 및 방법:

[0359] **일시적 형질감염**

[0360] 랫트의 GR, MR, PR, ER- α 및 ER- β 를 pCR3.1 벡터 백본에 개별적으로 클로닝하였다. 임의의 돌연변이의 부재를 확인하기 위하여 서열분석을 수행하였다. HEK-293 세포를 5% 차콜 스트립된 FBS가 보충된 둘베코 최소 필수 배지(Dulbecco's Minimal Essential Media) 내에 24웰 플레이트의 웰당 90,000개의 세포로 플레이팅하였다. 세포를 GR, MR 및 PR에 대해 0.25 μ g GRE-LUC, 그리고 ER- α 와 ER- β 에 대해 ERE-LUC, 0.5ng CMV-LUC(레닐라 루시페라아제), 그리고 각 수용체에 대한 각각의 발현 벡터 12.5~25ng으로 리포펙타민(인비트로젠(Invitrogen), 미국 캘리포니아 주 칼스배드)을 이용하여 형질감염시켰다. 대조군으로, 공지된 작동제(ER에 대해 에스트라디올; GR에 대해 텍사메타손; MR에 대해 알도스테론; PR에 대해 프로그스테론)의 부재(작동제 방식)와 존재(길항제 방식) 시, 화학식 VIII을 이용하여 형질감염 후 24시간에 세포를 처리하였다. 형질감염 후 48시간에 루시페라아제 분석을 수행하였다. 전사 활성화 값을 레닐라 루시페라아제에 대해 정규화된 파이어플라이 루시페라아제로 나타내었다.

[0361] **결과:**

[0362] ER- β , ER- α , GR, PR 및 MR에 미치는 화학식 VIII의 작동제 효과를 시험하고, 또한, 공지된 리간드의 활성과 비교하였다(도 8). 화학식 VIII의 화합물은 최고 시험 농도(1 μ M)에서조차 ER- β 또는 ER- α 를 활성화시키지 못했으나, 1nM 에스트라디올은 ER- α 및 ER- β 매개 전사활성화를 각각 3배와 5배 유도하였다. 화학식 VIII의 화합물은 GR- 또는 MR-매개 전사활성화를 활성화시키지 못했다. 모든 시험 농도에서 화학식 VIII의 화합물은 GR- 또는 MR-매개 전사활성화를 유도하지 않았지만, 공지된 리간드(텍사메타손 및 알도스테론)은 1nM의 농도에서 GR 또는 MR의 활성을 각각 70배와 60배 유도하였다. 그러나 화학식 VIII의 화합물은 1 μ M과 10 μ M에서 각각 3배와 8배로 PR의 전사활성화를 증가시켰다. 프로그스테론은 1nM 농도에서 23배 PR을 활성화시켜, 화학식 VIII의 화합물이 PR에 대한 내인성 작동제보다 10,000배를 초과하여 더 약하다는 점을 나타내었다.

[0363] 위에 언급된 수용체 각각에 대한 공지된 작동제의 영향을 억제하는, 화학식 VIII의 화합물의 능력도 시험하였다.

[0364] 표시된 농도의 화학식 VIII과 HEK 293 세포의 공동 배양은 에스트라디올 유도성 ER- β 또는 ER- α 활성, 텍사메타손으로 유도한 GR-매개성 전사활성화 또는 알도스테론으로 유도한 MR-매개성 전사활성화를 바꾸지 못했다.

[0365] 길항제 방식에서 화학식 VIII의 화합물에 대한 용량 반응 곡선은 PR 활성을 강력하게 부분적으로 저해하였다(도 9). 화학식 IX와 비교하여, 화학식 VIII은 10배 더 강력하였고, 화학식 IX의 R-거울상 이성질체보다 100배 더 강력하였다. RU486과 비교할 때, 화학식 VIII은 PR 길항제로서, RU486보다 약 1,000배 약하였다.

[0366] 화학식 VIII과 IX의 화합물은 AR에 대해 특이적이며, ER- α , ER- β , GR, 또는 MR의 수용체 매개성 전사활성화를 자극하거나 저해하지 않는다. 뜻밖에도, 화학식 VIII은 PR에 대해 중간 정도 효능의 부분적인 작동제 활성과 강력한 PR 부분적인 길항작용을 나타냈다(도 9 참조). 조합된 AR 효현작용(agonism) 및 PR 길항작용은 특정 유방암(예컨대, PR 양성 유방암)에 유의할 것이다.

[0367] **실시예 8**

[0368] **화학식 VIII은 마우스에서 삼중 음성 유방암 세포 종양 성장을 저해한다**

[0369] **재료 및 방법:**

[0370] MDA-MB-231-AR 삼중 음성 유방암 세포(2백만 개 세포/마우스; 렌티바이러스를 이용하여 AR로 안정적으로 형질감염시킨 MDA-MB-231 세포)를 매트릭셀과 혼합하고(1:1) 온전한 암컷 누드 마우스의 옆구리에 피하 주사하였다(n=5/군). 종양이 150~200mm³에 도달할 때, 동물을 2개 군으로 나누어, 한 쪽은 용제를, 다른 쪽은 30mg/kg 화학식 VIII을 경구로 제공하였다. 종양 부피를 매주 3회 측정하고, % 종양 성장 저해(TGI)를 계산하였다. 35일의 처리 종료시, 동물을 희생시켜, 종양을 절제하고, 칭량하고, 다양한 분석을 위해 수집하였다. 채혈하여, 약물 농도 측정을 위해 혈청을 분리하였다.

[0371] **결과:**

[0372] 화학식 VIII은 종양 성장을 약 75%의 TGI로 상당히 감소시켰다(도 10B). 종양 중량 또한 화학식 VIII 처리에 의해 50%를 초과하여 감소되었으며(도 11C), 종양 크기도 마찬가지로(도 11A~도 11B). 화학식 VIII은 임의의 관련된 독성 또는 체중 변화 없이 이러한 결과를 유도하였다(도 10A). 화학식 VIII 처리에 반응하여 자궁 중량 또한 증가하여(미도시), 생체 내 안드로겐성 반응을 나타내었다.

[0373] 요약하자면, 화학식 VIII SARM은 마우스에서 AR을 발현하는 삼중 음성 유방암 이종이식편의 성장을 퇴행하게 하는 데에 특히 효과적이며, 위와 아래에 기술된 바와 같이, 인간의 다양한 AR 양성 유방암에서 효과적인 가능성이 있다.

[0375] **실시예 9**

[0376] **전이성 또는 ER 및/또는 AR 양성 불응성 유방암을 앓는 여성에서 화학식 IX의 영향**

[0377] 본 임상 시험은 에스트로겐 수용체(ER)와 안드로겐 수용체(AR) 양성 전이성 유방암을 앓고 있으며, 호르몬 치료법에 이전에 반응했던 인간 여성 대상자에서 화학식 IX의 구조로 나타내어지는 화합물(화학식 IX)의 안전성 및 효능을 평가할 것이다. 본 연구의 목표는 이전에 호르몬 치료법에 반응했던 ER 양성 전이성 유방암을 앓는 여성에서 치료적 목표로서 AR 상태의 중요성을 결정하는 것이다.

[0378] **재료 및 방법:**

[0379] **대상자 집단**

[0380] 유방암 치료를 위해 최대 3회의 이전 호르몬 치료법으로 과거에 치료 받았던 ER 양성 전이성 유방암을 앓는 여성 대상자. 대상자는 = 3년 동안 이전의 보조제 치료법으로, 또는 진행 이전에 = 6개월 동안 전이성 질병에 대한 호르몬 치료법으로 치료를 받고, 반응을 했을 것이다. 상세한 대상자 선정 기준을 아래에 제시하였다:

[0381] 본 연구에 참여 자격이 있기 위해서는, 대상자는 자발적인, 기관 정책에 따른 고지에 입각한 동의 제공; ER 양성 전이성 유방암으로 진단 받았던 여성일 것; 폐경기 후로 임상적으로 확인될 것을 포함하는, 다음의 기준을 전부 충족해야 한다. 대상자는 본 연구를 시작하기 전에, 자연적인, 의학적인 또는 외과적인 폐경기의 개시를 겪었을 것이다. (자연적인 폐경기는 적어도 12개월 동안 무월경에 의해 표시되는 난소 기능의 자연적인 중단으로 정의된다. 대상자가 6개월 이상 12개월 미만 동안 무월경이었다면, 50mIU/mL 이상의 혈청 FSH 농도 및 25pg/mL 이하의 에스트라디올 농도를 나타내야 한다. 의학적인 폐경은 황체 형성 호르몬 수용체 호르몬 작용제를 이용한 치료로 정의된다. 외과적인 폐경은 양쪽 난소절제술로 정의된다).

[0382] 대상자가 충족해야 하는 추가적인 요건으로는 다음을 포함한다: = 3년 동안 이전의 보조제 호르몬 치료법, 또는 질병 진행 전 = 6개월 동안 전이성 질병에 대해 이전의 호르몬 치료법으로 치료 받았고 이에 반응함; 그들은 본 연구에서 2주의 무작위 기간 내에 유방암에 대해 방사선 치료법을 받지 않았으며, 본 연구에 참여하는 동안 방사선 치료법을 받을 계획이 없음. 대상자는 AR 및 ER 상태 결정을 위해 전이성 종양 병변(들)의 생검으로부터 조직 샘플을 제공할 용의가 있어야 한다. 원발성 종양 병변의 생검으로부터의 조직 샘플 또한 이용 가능하다면 제공될 것이다. 추가적으로, 대상자는 2 이하의 ECOG 스코어를 나타내고 18세 이상이어야 한다.

[0383] 다음의 배제 기준 중 임의의 기준을 가지고 있는 대상자는 본 연구의 등록 자격이 없을 것이다: 삼중 음성 유방암을 앓고 있음; 연구원의 판단으로, 임상적으로 중요한, 공존하는 병 또는 심리학적, 가족성, 사회적, 지리적 또는 적당한 후속 조치와 연구 프로토콜 준수를 허용하지 않는 기타 수반 상태를 보유하고 있음; 제어되지 않은 고혈압, 울혈성 심부전 또는 협심증을 앓고 있음; 4단계 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)을 앓고 있음; 대상자가 등록 10년 이상 전에 진단받지 않았고, 활발한 간 질병의 증거가 없는 경우 외에, HBsAg(B형 간염 표면 항원)으로 구성되는 B형 간염에 대해 양성 스크린을 나타냄; 정상치 상한(ULN)의 1.5배를 초과하는 ALT/SGOT 또는 AST/SGPT를 나타냄; A형 간염 항체 IgM 또는 HIV에 대해 양성 스크린을 나타냄; 본 연구 등록 전 3개월 이내에 전이성 유방암에 대해 화학요법을 받았거나 본 연구 중에 전이성 유방암에 대한 화학요법을 받을 것이 예상됨; 현재 테스토스테론, 메틸테스토스테론, 옥산드롤론(옥산드린(Oxandrin)®), 옥시메톨론, 다나졸, 플루옥시메스테론(할로테스틴(Halotestin)®), (디하이드로에피안드로스테론(DHEA), 안드로스텐디온, 및 약초를 포함하는 기타 안드로젠성 화합물과 같은) 테스토스테론 유사 제제, 또는 항안드로젠을 투여받고 있음; 테스토스테론 및 테스토스테론 유사 제제를 이용한 이전의 치료법이 30일의 세척으로 허용 가능함(만일 이전의 테스토스테론 치료법이 지난 6개월 이내의 장기적인 저장소라면, 이러한 장소는 본 연구에 대해 의료용 모니터를 접촉하여 적절한 세척 기간을 결정해야 한다); 치료되지 않은 또는 조절되지 않은 뇌 전이를 앓고 있음; 유방암 또는 비흑색종 피부암 외에, 지난 2년 이내에 암으로 진단을 받았거나 치료받았음.

[0384] 안드로겐 수용체(AR) 상태는 등록 후 모든 대상자에서 1차 및/또는 전이성 병변으로부터 평가될 것이다. ER 양성 유방암을 앓는 대상자 대부분(70~95%)도 그들의 원발성 종양 샘플에서 AR 및 전립선 특이 항원(PSA)를 발현할 것으로 예상된다(Niemeier LA, *et.al.* Androgen receptor in breast cancer: expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen-negative tumors with apocrine differentiation. *Modern*

Pathology 23:205-212, 2010; Narita D, *et al.* Immunohistochemical expression of androgen receptor and prostate-specific antigen in breast cancer. *Folia Histochemica Et Cytobiologica* 44:165-172, 2006). 또한, 진행된 유방암을 앓는 여성으로부터 얻어진, 높은 퍼센트(72~84%)의 전이성 병변은 AR 양성인 것으로 밝혀졌다(Lea OA. *et al.* Improved measurement of androgen receptors in human breast cancer. *Cancer Research* 49:7162-7167, 1989).

[0385] ER 양성 유방암을 앓는 여성의 70% 이상이 AR 양성인 종양을 가지고 있는 것으로 기대되므로, 본 연구는 각 용량군에서 AR 양성 유방암을 앓는 약 27명의 대상자를 등록하도록 설계되어, AR 양성 대상자에서 1차 종말점 측정을 가능하게 하고, 뿐만 아니라 AR 상태를 기초로 한 하위 세트에서 2차 및 3차 종말점 측정을 가능하게 한다(즉, 모든 대상자, AR 양성 대상자 및 AR 음성 대상자).

[0386] **치료**

[0387] 대상자는 기준선이 있고, 안전성 및 효능에 대한 연구 평가를 정기적으로 하는, 교대식(staggered) 용량 설계에서 화학식 IX를 3mg의 1일 용량 또는 9mg의 1일 용량으로 받게 될 것이다.

[0388] 40명의 대상자는 화학식 IX 3mg을 받을 것이고, 40명의 대상자는 화학식 IX 9mg을 받을 것이다. 본 연구 등록은 첫 번째 40명의 대상자가 3mg 화학식 IX 용량군에 등록하게 되는 식으로 교대될 것이다. 이들 대상자는 효능 및 안전성에 대해 평가될 것이다. 3mg 화학식 IX 용량군의 마지막 대상자가 본 용량군에 등록했고, 부작용 및 후원자에 의한 임상적 이익에 대한 검토를 기초로 하여 허용 가능한 안전성이 존재할 때, 나머지 40명의 대상자 등록이 9mg 화학식 IX 용량군으로 개시될 것이다.

표 1

용량군	용량	N	투여 캡슐
용량군 1	3mg QD	40	1 x 3mg 연질 겔 캡슐
용량군 2	9mg QD	40	3 x 3mg 연질 겔 캡슐

[0390] 본 발명의 과정에 걸쳐, 측정 가능 및 측정 불가능 병변(1차 및/또는 전이성)이 확인되고, 수정된 고형암의 반응 평가 기준(modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)(RECIST 1.1) 분류에 의해 평가될 것이다(아래에 상세하게 기술됨). **연구기간**

[0391] 무진행 생존(PFS) 종말점에 도착할 때까지(종양 진행 또는 사망) 본 연구에 등록된 각각의 대상자는 연구 개입을 받게 될 것이다. 중요한 상태에서만 치료가 중단된 후에 대상자를 추적하게 될 것이다.

[0392] **효능 종말점**

[0393] 1차 효능 분석은 수정된 고형암의 반응 평가 기준(RECIST 1.1) 분류에 의해 측정된 바와 같이, 6개월에 AR 양성 유방암을 앓는 대상자에서 임상적인 이익이 될 것이다. 모든 대상자 및 AR 음성 대상자에서 임상적인 이익의 핵심적인 2차 종말점은 물론, 객관적인 반응 속도, 무진행 생존, 진행까지의 시간, 반응의 지속시간, SRE의 발생률 및 AR 상태를 기초로 한 하위 세트(즉, 모든 대상자, AR 양성 대상자, 및 AR 음성 대상자)에서 제1 SRE까지의 시간도 평가될 것이다. CA 27-29, PSA, 골격 교체 마커, QOL, 및 리비도에 미치는 영향을 3차 종말점으로 평가할 것이다.

[0394] **1차 종말점**

[0395] 대상자의 임상적 이익은 아래에서 상세히 기술되는 수정된 RECIST 1.1에 의해 측정된 바와 같이, 완전 반응[CR], 부분 반응[PR] 또는 안정적인 질병[SD]으로 정의된다. (Eisenhauer EA et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 45:228-247, 2009).

[0396] 기준선에서 측정 불가능한(비표적) 질병만을 앓는 대상자의 경우, SD는 비 CR/비 PD 조합 반응을 나타내는 사람들로 정의될 것이다. 본 연구의 1차 종말점은 AR 양성 유방암을 앓는 대상자에서 6개월에 임상적 이익(PCB)을 얻은 대상자(CR+PR+SD)의 비율을 평가하는 것이다.

[0397] **2차 종말점**

[0398] 2차 효능 종말점은 다음을 포함한다:

- [0399] ● 화학식 IX로 처리된, 유방암을 앓는 모든 대상자에서 임상적 이익을 평가하는 것. 임상적 이익은 수정된 RECIST 1.1에 의해 측정된 바와 같이 완전 반응[CR] + 부분 반응[PR] + 안정적인 질병[SD]을 나타내는 대상자의 비율로 정의된다(Eisenhauer EA *et al.* New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (Version 1.1). *European Journal of Cancer* 45:228-247, 2009).
- [0400] ● 기준선에서 측정 불가능한(비표적) 질병만을 앓는 대상자의 경우, SD는 비 CR/비 PD 조합 반응을 나타내는 사람들로 정의될 것이다.
- [0401] ● 화학식 IX로 처리된 유방암 대상자에서 객관적인 반응 속도(ORR)를 평가하는 것. 객관적인 반응 속도는 수정된 RECIST 1.1에 의해 측정된 바와 같이 6개월에 CR 또는 PR을 나타내는 대상자의 비율로 정의된다. 기준선에서 측정 불가능한(비표적) 질병만을 앓는 대상자의 경우, ORR은 수정된 RECIST 1.1에 의해 측정된 바와 같이 6개월에 CR을 나타내는 대상자의 비율로 정의된다.
- [0402] ● 화학식 IX로 처리된 유방암 대상자에서 무진행 생존(PFS)을 평가하는 것. PFS는 치료 개시 및 수정된 RECIST 1.1에 의해 측정된 바와 같은 중앙 진행 또는 사망 사이에 경과된 시간으로 정의된다.
- [0403] ● 화학식 IX로 처리된 유방암 대상자에서 진행까지의 시간(TTP)을 평가하는 것. 중앙으로 진행되기까지의 시간은 치료 개시 및 수정된 RECIST 1.1에 의해 측정된 바와 같은 중앙 진행 사이에 경과된 시간으로 정의된다.
- [0404] ● 화학식 IX로 처리된 유방암 대상자에서 반응의 지속시간을 평가하는 것.
- [0405] ● 화학식 IX로 처리된 대상자에서 골격 관련 사건(SRE)의 발생률을 평가하는 것.
- [0406] ● 화학식 IX로 처리된 대상자에서 첫번째 골격 관련 사건(SRE)까지의 시간을 평가하는 것.
- [0407] **3차 종말점**
- [0408] ● 화학식 IX로 처리된 유방암 대상자에서 혈청 CA 27-29 변화를 평가하는 것.
- [0409] ● 화학식 IX로 처리된 유방암 대상자에서 혈청 PSA 변화를 평가하는 것.
- [0410] ● 화학식 IX로 처리된 대상자에서 골격 교체 마커(혈청 오스테오칼신, 혈청 콜라겐 I형 교차 결합된 C-텔로펩티드[CTX], 혈청 콜라겐 I형 교차 결합된 N-텔로펩티드[NTX], 혈청의 골 특이적 알칼리 포스파타아제 및 소변의 NTX)의 변화를 평가하는 것.
- [0411] ● 화학식 IX로 처리된 대상자에서 FACIT-F 설문지에 의해 측정된, 삶의 질(QOL)에 미치는 화학식 IX의 영향을 평가하는 것.
- [0412] ● 화학식 IX로 처리된 대상자에서 여성 성기능 지수(FSFI) 설문지에 의해 측정된, 리비도에 미치는 화학식 IX의 영향을 평가하는 것.
- [0413] ● 1차, 2차 및 3차 목표를 이용한 면역 조직 화학에 의해 결정된, 다양한 수준의 AR 발현의 관계를 탐구하는 것.
- [0414] **수정된 RECIST 1.1**
- [0415] 아래에 기술된, 수정된 RECIST 1.1 정의가 적용될 것이다:
- [0416] **측정 가능한 병변**
- [0417] 측정 가능한 병변은 5mm 연속 재구성 알고리즘을 이용하는 CT 또는 MRI 기법으로 최장 직경(LD)이 정확하게 = 10mm으로 측정될 수 있는 하나의 병변으로 정의된다.
- [0418] 측정 가능한 병변은 슬라이스 두께의 적어도 2배 또는 CT 스캔 간격 컷 크기의 적어도 2배여야 한다.
- [0419] CT 또는 MRI 스캔에 의해서는 확인되지 않지만 흉부 x선에서 볼 수 있는 병변은 본 연구에서는 측정 가능한 병변으로 허용되지 않는다.
- [0420] 림프절이 병리학적으로 크고 측정 가능하다고 간주되기 위해서는, CT 스캔으로 평가할 때(권장되는 CT 스캔 슬라이스 두께는 5mm 이하), 단축이 > 15mm이어야 한다. 기준선 및 후속 조치에서, 오로지 단축만 측정되고 다뤄질 것이다.
- [0421] 측정 가능한 질병은 적어도 하나의 측정 가능한 병변의 존재로 정의된다.

- [0422] 모든 측정은 전자적 측정 방법을 이용하여 수행되고 밀리미터로 기록될 것이다.
- [0423] **측정 불가능한 병변**
- [0424] 측정 불가능한 병변은 위에 언급된 측정 가능한 병변에 대한 기준보다 작은 임의의 병변(들)(최장 직경 < 10mm 인 비 노드형(non-nodal) 병변 또는 단축이 = 10mm 내지 < 15mm인 병리학적 림프절) 또는 정확히 측정 불가능한 병변(또는 질병 부위)로 정의된다. 정확히 측정 불가능하다고 간주되는 병변은 골 병변(식별 가능한 연질 조직 성분이 없는 용해성 병변 또는 혼합 용해성-형성성 병변, 그리고 형성성 병변), 연수막 질병, 복수, 늑막/심낭 유출, 림프관염 피부/폐, 염증성 유방 질병, 영상화 기법에 의해 확인되지 않는 복부 종괴, 및 낭종성 병변이다.
- [0425] **표적 병변**
- [0426] 표적 병변은 측정 가능한 병변이어야 한다.
- [0427] 기관당 최대 2개 병변, 그리고 모든 관련된 기간을 대표하는 총 5개의 병변까지의 모든 표적 병변이 표적 병변으로서 선택/확인되고, 기록되고, 기준선에서 측정될 것이다.
- [0428] 표적 병변은 그 크기(최장 직경을 가진 병변) 및 CT/MRI 영상화 기법에 의한 정확한 반복 측정에 대한 적합도를 기준으로 하여 선택되어야 하고, 대상자의 중양 부담을 가장 많이 대표해야 한다.
- [0429] 표적 병변은 그것들의 직경의 크기 추정에 의해 1차원으로 측정될 것이다. 모든 표적 병변에 대한 직경들의 합(비 노드형 병변의 경우 최장 직경, 노드형 병변의 경우 최단 직경)이 각 시점에 대해 계산되고 보고될 것이다. 직경들의 기준선 합계는 질병의 측정 가능한 규모의 객관적인 중양 반응을 더욱 특징화하기 위한 참조로서 이용될 것이다.
- [0430] **비표적 병변**
- [0431] 모든 다른 병변(또는 질병 부위)과 표적 병변으로 선택되지 않았던 임의의 측정 가능한 병변은 비표적 병변으로 인정하고, 기준선에 존재하는 대로 표시해야 한다.
- [0432] 비표적 병변의 측정은 이루어질 수 있으나, 이러한 병변들의 계속된 존재 또는 부재뿐만 아니라, 소멸 또는 진행 상태는 후속 평가 전반에 걸쳐 주목될 것이다.
- [0433] **새로운 병변**
- [0434] 새로운 병변들은 그것들이 일상적으로 후속 조치의 대상이 되었던 해부학적 영역에서 발생하던 기준선에서 질병이 없는 영역에서 발생하던 관계없이 후속 방문에서 평가될 것이며, 이를 위해 새로운 질병에 대한 임상적 의혹에 대해 후속 스캔이 이루어진다. 새로운 림프절은 최단축이 10mm의 최소 크기를 나타낼 필요가 있다. 새로운 비노드형 병변은 측정 가능하거나 최소 크기를 나타낼 필요가 없다. 새로운 병변의 측정이 이루어질 수 있다.
- [0435] **반응 기준 정의**
- [0436] 다음과 같은 반응 기준은 표적 병변 및 비표적 병변에 대해 적용될 것이다.
- [0437] **표적 병변 반응 기준**
- [0438] 완전 반응(CR): 모든 표적 병변의 소멸. 최단 직경이 < 10mm가 되는 표적 림프절 병변은 정상(비 병리적)으로 간주될 것이고, 그것들의 실제 측정치가 기록될 것이다. 따라서, 결과적으로, 모든 표적 노드형 병변이 < 10mm 이 되었고, 모든 다른 비 노드형 병변이 소멸되었다면(표적형이든 비표적형이든), 전체 반응은 CR이라고 간주될 것이다.
- [0439] 부분 반응(PR): 직경의 기준선 합계를 참조로 고려할 때, 표적 병변의 직경들의 합의 적어도 30%의 감소.
- [0440] 안정적인 질병(SD): 직경들의 최소 합계(최하점)를 참조로 고려할 때, PR의 자질로 충분한 감소도 아니고, PD의 자질로 충분한 증가도 아님.
- [0441] 진행형 질병(PD): 치료가 시작된 이후, 기록된 직경들의 최소 합계(최하점)를 고려할 때, 표적 병변들의 직경들의 합의 적어도 20% 증가. 20%의 상대적인 증가 이외에도, 직경들의 합은 적어도 5mm의 절대적인 증가도 보여줘야 한다.
- [0442] 평가할 수 없음(NE): 부적절하거나 분실된 이미징과 같은 이유로 반복된 측정을 평가할 수 없다면 NE가 적용될

수 있다.

[0443] **비표적 병변 반응 기준**

[0444] 완전 반응(CR): 모든 비표적 병변의 소멸. 모든 림프절은 크기가 비 병리적이어야 한다(단축 < 10mm). 골 신티그래피로 확인된 골 병변의 소멸.

[0445] 비-CR/비-PD: 하나 이상의 비표적 병변의 지속. 골 신티그래피 상에서 골 병변 흡수의 안정, 감소 또는 완만한 증가.

[0446] 진행형 질병(PD): 현존하는 비표적 병변의 명백한 진행. 기존 영역에서 인지된 골 질병의 증가는 진행으로 간주되지 않을 것이다. 골 신티그래피의 경우, 이들 병변들 중 하나 이상이 방사선 촬영, CT 또는 MRI에 의해 확인되지 않는 한, 새로운 병변들의 명확한 존재로 단정짓기 위해서는 적어도 두 개의 새로운 병변들이 필요하다.

[0447] 평가할 수 없음(NE): 부적절하거나 분실된 이미징과 같은 이유로 반복된 평가가 가능될 수 없다면 NE가 적용될 수 있다.

[0448] **각 시점의 조합 반응의 정의**

[0449] 각 시점에 대한 전체 반응의 결정은 아래 표 C1 및 C2에 개략적으로 나타낸 알고리즘을 이용하여 표적, 비표적에 대한 반응의 조합 및 새로운 병변들의 존재 또는 부재를 기초로 한다.

표 2

[0450] 기준선에서의 측정 가능한 (표적) 질병을 앓고 있는 환자들에 대한 반응의 정의 요약

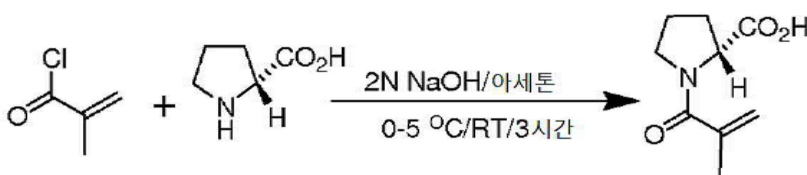
조합된 병변 유형의 반응			
표적 병변	비표적 병변	새로운 병변	조합 반응
CR	CR	아니오	CR
CR	비-CR/비-PD 또는 NE	아니오	PR
PR	CR, 비-CR/비-PD, 또는 NE	아니오	PR
SD	CR, 비-CR/비-PD, 또는 NE	아니오	SD
PD	입의	네 또는 아니오	PD
입의	PD	네 또는 아니오	PD
입의	입의	네	PD
NE	비-PD	아니오	NE
비-PD	비-PD	NE	NE

표 3

[0451] 기준선에서 측정 불가능한(비표적) 질병만 있는 환자들에 대한 반응의 정의 요약

조합된 병변 유형의 반응		
비표적 병변	새로운 병변	조합 반응
CR	아니오	CR
비-CR/비-PD	아니오	비-CR/비-PD
NE	아니오	NE
PD	네 또는 아니오	PD
입의	네	PD

[0452] 실시예 10: 화학식 VIII의 (S) 거울상 이성질체의 합성



[0453]

[0454]

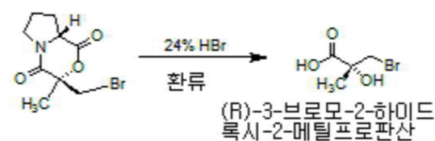
(2R)-1-메타크릴로일피롤리딘-2-카르복시산. *D*-프롤린, 14.93g, 0.13 mol)을 2N NaOH 71mL에 용해시키고, 얼음조에서 냉각시켰다. 그 결과로 생성된 알칼리 용액을 아세톤(71mL)으로 희석시켰다. 얼음조의 *D*-프롤린의 수성 용액에 메타크릴로일 염화물(13.56g, 0.13mol)의 아세톤 용액(71 mL)과 2N NaOH 용액(71mL)을 40분에 걸쳐 동시에 첨가하였다. 메타크릴로일 염화물을 첨가하는 동안 10~11°C에서 혼합물의 pH를 유지시켰다. 교반 후(3시간, 실온), 혼합물을 35~45°C의 온도에서 진공 하에 증발시켜 아세톤을 제거하였다. 그 결과로 생성된 용액을 에틸에테르로 세척하고, 농축 HCl로 pH 2로 산성화하였다. 산성 혼합물을 NaCl로 포화시키고, EtOAc(100mL × 3)로 추출하였다. 합한 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 셀라이트로 여과하고, 진공 하에서 증발시켜 무색의 오일로 미정제 생성물을 수득하였다. 에틸에테르와 헥산으로부터 오일을 재결정화하여 원하는 화합물 16.2g(68%)을 무색의 결정체로 수득하였다: mp 102~103°C; 이 화합물의 NMR 스펙트럼은 표제 화합물의 두 가지 회전 이성질체의 존재를 보여주었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 제1 회전 이성질체의 경우 5.28 (s) 및 5.15 (s), 제2 회전 이성질체의 경우 5.15 (s) 및 5.03 (s)(두 가지 회전 이성질체에 대해 전체 2H, 비닐 CH₂), 제1 회전 이성질체의 경우 4.48-4.44, 제2 회전 이성질체의 경우 4.24-4.20 (m) (두 가지 회전 이성질체에 대해 전체 1H, 키랄 중심의 CH), 3.57-3.38 (m, 2H, CH₂), 2.27-2.12 (1H, CH), 1.97-1.72 (m, 6H, CH₂, CH, Me); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 주요 회전 이성질체의 경우 173.3, 169.1, 140.9, 116.4, 58.3, 48.7, 28.9, 24.7, 19.5; 주요하지 않은 회전 이성질체의 경우 174.0, 170.0, 141.6, 115.2, 60.3, 45.9, 31.0, 22.3, 19.7; IR (KBr) 3437 (OH), 1737 (C=O), 1647 (CO, COOH), 1584, 1508, 1459, 1369, 1348, 1178 cm⁻¹; [α]_D²⁶ +80.8° (c = 1, MeOH); C₉H₁₃NO₃에 대한 분석, 계산치 C 59.00, H 7.15, N 7.65. 발견치: C 59.13, H 7.19, N 7.61.



[0455]

[0456]

(3R, 8aR)-3-브로모메틸-3-메틸-테트라하이드로-피롤로[2,1-c][1,4] 옥사진-1,4-디온. 실온에서 아르곤 하에 DMF 70mL 내의 (메틸-아크릴로일)-피롤리딘(16.1g, 88mmol)의 교반된 용액에 DMF 100mL 내의 NBS(23.5g, 0.132mol) 용액을 점적 첨가하고, 그에 따른 혼합물을 3일 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 황색 고체를 침전시켰다. 고체를 물에 현탁시키고, 실온에서 밤새 교반하고, 여과하고, 건조시켜 18.6g(81%(건조시 더 작은 중량, 약 34%)의 표제 화합물을 황색의 고체로 얻었다: mp 152~154°C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.69 (dd, *J* = 9.6 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H, 키랄 중심의 CH), 4.02 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CHH_a), 3.86 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CHH_b), 3.53-3.24 (m, 4H, CH₂), 2.30-2.20 (m, 1H, CH), 2.04-1.72 (m, 3H, CH₂ and CH), 1.56 (s, 2H, Me); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.3, 163.1, 83.9, 57.2, 45.4, 37.8, 29.0, 22.9, 21.6; IR (KBr) 3474, 1745 (C=O), 1687 (C=O), 1448, 1377, 1360, 1308, 1227, 1159, 1062cm⁻¹; [α]_D²⁶ +124.5° (c = 1.3, 클로로포름); C₉H₁₂BrNO₃에 대한 분석, 계산치: C 41.24, H 4.61, N 5.34. 발견치: C 41.46, H 4.64, N 5.32.

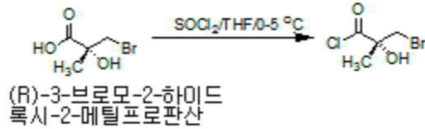


[0457]

[0458]

(2R)-3-브로모-2-하이드록시-2-메틸프로판산. 24% HBr 300mL 내의 브로모락톤(18.5g, 71mmol)의 혼합물을 환류에서 1시간 동안 가열하였다. 그에 따른 용액을 염수(200mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100 mL × 4)로 추출하였다. 합한 추출물을 포화 NaHCO₃(100mL × 4)로 세척하였다. 수성 용액을 농축 HCl로 pH=1로 산성화한 다

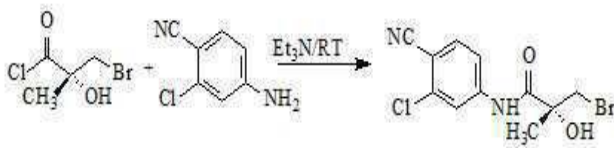
음, 에틸 아세테이트(100 mL ×4)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 Na₂SO₄로 건조시키고, 셀라이트로 여과하고, 진공 하에서 증발 건조시켰다. 톨루엔으로부터 재결정화시켜 10.2g(86%)의 원하는 화합물을 무색의 결정체로 수득하였다: mp 107~109°C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.63 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CHH_a), 3.52 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CHH_b), 1.35 (s, 3H, Me); IR (KBr) 3434 (OH), 3300-2500 (COOH), 1730 (C=O), 1449, 1421, 1380, 1292, 1193, 1085 cm⁻¹; [α]_D²⁶ +10.5° (c = 2.6, MeOH); C₄H₇BrO₃에 대한 분석, 계산치: C 26.25, H 3.86. 발견치: C 26.28, H 3.75.



[0459]

[0460]

R-18



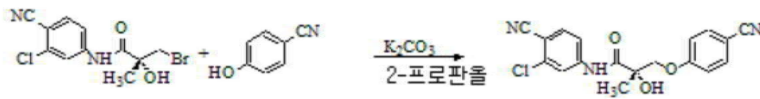
[0462]

[0463]

(2R)-3-브로모-N-(3-클로로-4-시아노페닐)-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드의 합성. 아르곤 공기 하에서 THF 50mL 내의 (R)-3-브로모-2-하이드록시-2-메틸프로판산(9.0g, 49.2mmol)의 냉각된 용액(4°C 미만)에 염화티오닐(7.8g, 65.5mmol)을 점적 첨가하였다. 그에 따른 혼합물을 동일한 조건 하에서 3시간 동안 교반하였다. 여기에 Et₃N(6.6g, 65.5mmol)을 첨가하고, 동일한 조건 하에서 20분 동안 교반하였다. 20분 후, 4-아미노-2-클로로벤조니트릴(5.0g, 32.8mmol)과 100mL의 THF를 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 감압 하에서 용매를 제거하여 고체를 얻었고, 이를 100mL의 H₂O로 처리하고, EtOAc로 추출하였다(2 ×150 mL). 합한 유기 추출물을 포화 NaHCO₃ 용액(2 ×100 mL) 및 염수(300 mL)로 연속하여 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 고체를 얻어, EtOAc/헥산(50:50)을 이용한 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표적 화합물 7.7g(49.4%)을 갈색 고체로 수득하였다.

[0464]

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1.7 (s, 3H, CH₃), 3.0 (s, 1H, OH), 3.7 (d, 1H, CH), 4.0 (d, 1H, CH), 7.5 (d, 1H, ArH), 7.7 (d, 1H, ArH), 8.0 (s, 1H, ArH), 8.8 (s, 1H, NH). MS:342.1 (M+23). Mp 129°C.



[0466]

[0467]

(S)-N-(3-클로로-4-시아노페닐)-3-(4-시아노페녹시)-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드의 합성. 50mL의 아세톤 내의 브로모아미드(2.0g, 6.3mmol), 무수 K₂CO₃(2.6g, 18.9mmol)의 혼합물을 가열하여 2시간 동안 환류시킨 다음, 감압 하에서 농축시켜 고체를 얻었다. 그에 따른 고체를 4-시아노페놀(1.1g, 9.5mmol)로 처리하고, 50mL의 2-프로판올 내의 무수 K₂CO₃(1.7g, 12.6mmol)를 가열하여 3시간 동안 환류시킨 다음, 감압 하에서 농축시켜 고체를 얻었다. 잔여물을 100mL의 H₂O로 처리한 다음, EtOAc(2 ×100 mL)로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 10% NaOH(4 ×100mL)와 염수로 연속하여 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시킨 다음, 감압 하에서 농축시켜 오일을 얻었고, 이를 EtOAc/헥산(50:50)을 이용한 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체를 얻었다. 고체를 CH₂Cl₂/헥산으로부터 재결정화하여 1.4g(61.6%)의 (S)-N-(3-클로로-4-시아노페닐)-3-(4-시아노페녹시)-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드를 무색의 고체로 수득하였다.

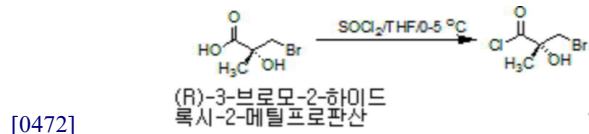
[0468]

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1.61 (s, 3H, CH₃), 3.25 (s, 1H, OH), 4.06 (d, *J* = 9.15 Hz, 1H, CH), 4.50 (d, *J* = 9.15 Hz, 1H, CH), 6.97 - 6.99 (m, 2H, ArH), 7.53-7.59 (m, 4H, ArH), 7.97 (d, *J* = 2.01 Hz, 1H, ArH),

8.96 (s, 1H, NH). 계산된 질량: 355.1, [M+Na]⁺ 378.0. Mp: 103~105°C.

[0470] **실시예 11**

[0471] **화학식 IX의 (S) 거울상 이성질체의 합성**



[0473] **(2R)-3-브로모-N-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드의 합성**

[0474] 아르곤 공기 하에서 THF 300mL 내의 (R)-3-브로모-2-하이드록시-2-메틸프로판산(51.13g, 0.28mol)의 냉각된 용액(4°C 미만)에 염화티오닐(46.02g, 0.39mol)을 점적 첨가하였다. 실시예 10에 기술된 바와 같이 (R)-3-브로모-2-하이드록시-2-메틸프로판산을 제조하였다. 그에 따른 혼합물을 동일한 조건 하에서 3시간 동안 교반하였다. 여기에 Et₃N(39.14g, 0.39mol)을 첨가하고, 동일한 조건 하에서 20분 동안 교반하였다. 20분 후, 5-아미노-2-시아노벤조트리플루오라이드(40.0g, 0.21mol), 400mL의 THF를 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 감압 하에서 용매를 제거하여 고체를 얻었고, 이를 300mL의 H₂O로 처리하고, EtOAc로 추출하였다(2 × 400 mL). 합한 유기 추출물을 포화 NaHCO₃ 용액(2 × 300 mL) 및 염수(300 mL)로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 고체를 얻어, CH₂Cl₂/EtOAc(80:20)을 이용한 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체를 얻었다. 이러한 고체를 CH₂Cl₂/헥산으로부터 재결정화하여, 55.8g(73.9%)의 (2R)-3-브로모-N-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드를 담황색의 고체로 수득하였다.

[0475] ¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1.66 (s, 3H, CH₃), 3.11 (s, 1H, OH), 3.63 (d, J = 10.8 Hz, 1H, CH₂), 4.05 (d, J = 10.8 Hz, 1H, CH₂), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.99 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H, ArH), 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H, ArH), 9.04 (bs, 1H, NH). 계산된 질량: 349.99, [M-H]⁻ 349.0. M.p.: 124~126°C.

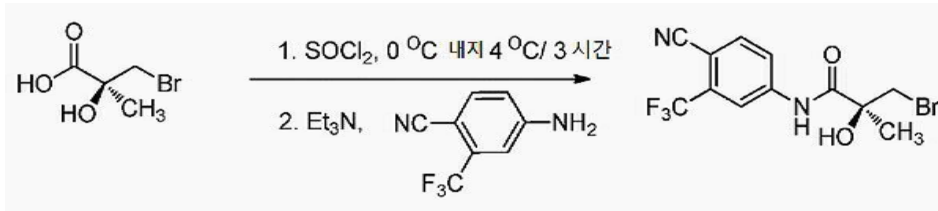


[0477] **(S)-N-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-시아노페녹시)-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드의 합성**. 500mL의 2-프로판올 내의 브로모아미드((2R)-3-브로모-N-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드, 50g, 0.14mol), 무수 K₂CO₃(59.04g, 0.43mol), 4-시아노페놀(25.44g, 0.21mol)의 혼합물을 가열하여 3시간 동안 환류시킨 다음, 감압 하에서 농축시켜 고체를 얻었다. 그에 따른 잔여물을 500mL의 H₂O로 처리한 다음, EtOAc(2 × 300mL)로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 10% NaOH(4 × 200 mL)와 염수로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시킨 다음, 감압 하에서 농축시켜 오일을 얻었고, 이를 300mL의 에탄올과 활성 탄소로 처리하였다. 반응 혼합물을 가열하여 1시간 동안 환류시킨 다음, 뜨거운 혼합물을 셀라이트로 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켜 오일을 얻었다. 이러한 오일을 CH₂Cl₂/EtOAc(80:20)을 이용한 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오일을 얻었고, 이를 CH₂Cl₂/헥산으로부터 결정화하여 33.2g(59.9%)의 (S)-N-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-시아노페녹시)-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드를 무색의 고체(목화형)로 수득하였다.

[0478] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ 1.63 (s, 3H, CH_3), 3.35 (s, 1H, OH), 4.07 (d, $J = 9.04$ Hz, 1H, CH), 4.51 (d, $J = 9.04$ Hz, 1H, CH), 6.97 - 6.99 (m, 2H, ArH), 7.57-7.60 (m, 2H, ArH), 7.81 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H, ArH), 7.97 (dd, $J = 1.95, 8.55$ Hz, 1H, ArH), 8.12 (d, $J = 1.95$ Hz, 1H, ArH), 9.13 (bs, 1H, NH). 계산된 질량: 389.10, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 388.1. Mp: 92~94°C.

[0479] **실시예 12**

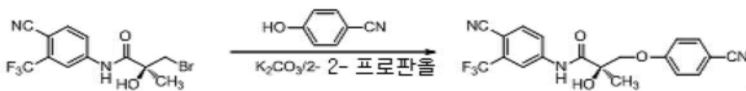
[0480] **화학식 IX의 (R) 거울상 이성질체의 합성**



[0481]

[0482] **(2S)-3-브로모-N-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드(화학식 IX의 R-거울상 이성질체의 전구체)의 합성.** 아르곤 공기 하에서 THF 300mL 내의 (S)-3-브로모-2-하이드록시-2-메틸프로판산 (51.13g, 0.28mol)의 냉각된 용액(4°C 미만)에 염화티오닐(46.02g, 0.39mol)을 점적 첨가하였다. 그에 따른 혼합물을 동일한 조건 하에서 3시간 동안 교반하였다. 여기에 Et₃N(39.14g, 0.39mol)을 첨가하고, 동일한 조건 하에서 20분 동안 교반하였다. 20분 후, 5-아미노-2-시아노벤조트리플루오라이드(40.0g, 0.21mol), 400mL의 THF를 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 감압 하에서 용매를 제거하여 고체를 얻었고, 이를 300mL의 H₂O로 처리하고, EtOAc(2 × 400 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 NaHCO₃ 용액(2 × 300 mL) 및 염수(300 mL)로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 고체를 얻어, CH₂Cl₂/EtOAc(80:20)을 이용한 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 고체를 얻었다. 이 고체를 EtOAc/헥산으로부터 재결정화하여, 55.8g(73.9%)의 표적 화합물을 담황색의 고체로 수득하였다.

[0483] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ 1.66 (s, 3H, CH_3), 3.11 (s, 1H, OH), 3.63 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, CH_2), 4.05 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, CH_2), 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.99 (dd, $J = 2.1, 8.4$ Hz, 1H, ArH), 8.12 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, ArH), 9.04 (bs, 1H, NH). 계산된 질량: 349.99, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 349.0. Mp: 124~126°C.



[0484]

[0485] **(R)-N-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-시아노페녹시)-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드(화학식 IX의 R-거울상 이성질체)의 합성.** 500mL의 2-프로판올 내의 브로모아미드(50.0g, 0.14mol), 무수 K₂CO₃(59.04g, 0.43mol), 4-시아노페놀(25.44g, 0.21mol)의 혼합물을 가열하여 3시간 동안 환류시킨 다음, 감압 하에서 농축시켜 고체를 얻었다. 그에 따른 잔여물을 500mL의 H₂O로 처리한 다음, EtOAc(2 × 300mL)로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 10% NaOH(4 × 200 mL)와 염수로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시킨 다음, 감압 하에서 농축시켜 오일을 얻었고, 이를 300mL의 에탄올과 활성 탄소에 처리하였다. 반응 혼합물을 가열하여 1시간 동안 환류시킨 다음, 뜨거운 혼합물을 셀라이트로 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켜 오일을 얻었다. 이러한 오일을 헥산/EtOAc(20:80)을 이용한 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오일을 얻었고, 이를 EtOAc/헥산으로부터 결정화하여 33.2g(59.9%)의 (R)-N-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-시아노페녹시)-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드(화학식 IX의 R-이성질체)를 무색의 고체로 수득하였다.

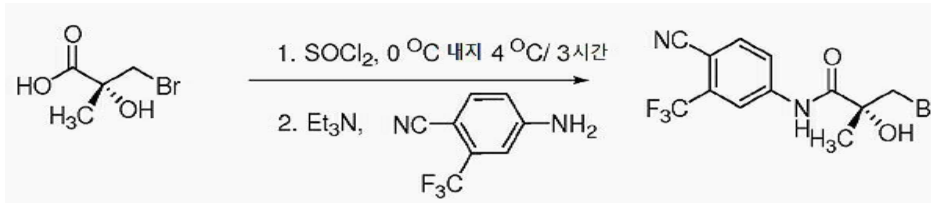
[0486] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ 1.63 (s, 3H, CH_3), 3.44 (s, 1H, OH), 4.07 (d, $J = 9.16$ Hz, 1H, CH), 4.51 (d, $J = 9.16$ Hz, 1H, CH), 6.97 - 6.99 (m, 2H, ArH), 7.57-7.59 (m, 2H, ArH), 7.81 (d, $J = 8.54$ Hz, 1H, ArH), 7.97 (dd, $J = 2.07, 8.54$ Hz, 1H, ArH), 8.12 (d, $J = 2.07$ Hz, 1H, ArH), 9.15 (bs, 1H, NH). 계산된 질량:

389.10, [M-H]⁻ 388.1. Mp: 92~94°C

[0487] **실시예 13**

[0488] **화학식 X의 (S) 거울상 이성질체의 합성**

[0489]



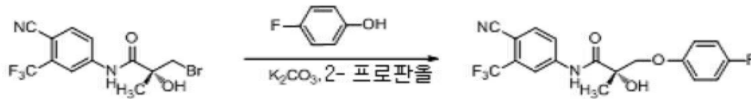
[0490]

(2R)-3-브로모-N-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드의 합성. 아르콘 공기 하에서 THF 300mL 내의 R-131(51.13g, 0.28mol)의 냉각된 용액(4°C 미만)에 염화티오닐(46.02g, 0.39mol)을 점적 첨가하였다. 그에 따른 혼합물을 동일한 조건 하에서 3시간 동안 교반하였다. 여기에 Et₃N(39.14g, 0.39mol)을 첨가하고, 동일한 조건 하에서 20분 동안 교반하였다. 20분 후, 5-아미노-2-시아노벤조트리플루오라이드(40.0g, 0.21mol), 400mL의 THF를 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 감압 하에서 용매를 제거하여 고체를 얻었고, 이를 300mL의 H₂O로 처리하고, EtOAc(2 × 400 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 NaHCO₃ 용액(2 × 300 mL) 및 염수(300 mL)로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 고체를 얻어, CH₂Cl₂/EtOAc(80:20)을 이용한 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 고체를 얻었다. 이 고체를 CH₂Cl₂/헥산으로부터 재결정화하여, 55.8g(73.9%)의 표적 화합물을 담황색의 고체로 수득하였다.

[0491]

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1.66 (s, 3H, CH₃), 3.11 (s, 1H, OH), 3.63 (d, J = 10.8 Hz, 1H, CH₂), 4.05 (d, J = 10.8 Hz, 1H, CH₂), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.99 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H, ArH), 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H, ArH), 9.04 (bs, 1H, NH). 계산된 질량: 349.99, [M-H]⁻ 349.0. Mp: 124~126°C.

[0492]



[0493]

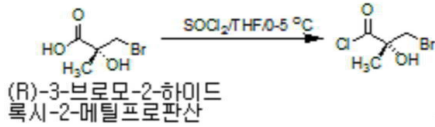
(S)-N-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-플루오로페녹시)-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드(화학식 X)의 합성. 150mL의 아세톤 내의 브로모아미드(10.0g, 28.5mmol), 무수 K₂CO₃(11.8g, 85.4mmol)의 혼합물을 가열하여 1시간 동안 환류시킨 다음, 감압 하에서 농축시켜 고체를 얻었다. 그에 따른 잔여물을 4-플루오로페놀(4.8g, 42.7mmol), 무수 K₂CO₃(7.9g, 57.0mmol), 150mL의 2-프로판올로 처리한 다음, 가열하여 2시간 동안 환류시켰다. 그에 따른 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 고체를 얻었다. 이 고체를 300mL의 H₂O로 처리하고, EtOAc(2 × 250mL)로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 포화 NaHCO₃ 용액(2 × 250mL)과 염수로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시킨 다음, 감압 하에서 농축시켜 오일을 얻었고, 이를 CH₂Cl₂/EtOAc(80:20)을 이용한 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체를 얻었다. 이 고체를 CH₂Cl₂/헥산으로부터 재결정화하여 무색의 고체로서 (S)-N-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-플루오로페녹시)-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드(화학식 X, 10.04g, 92.2%)를 얻었다.

[0494]

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1.59 (s, 3H, CH₃), 3.36 (s, 1H, OH), 3.95 (d, J = 9.00 Hz, 1H, CH), 4.43 (d, J = 9.00 Hz, 1H, CH), 6.87~6.88 (m, 2H, ArH), 6.96~7.02 (m, 2H, ArH), 7.81 (d, J = 8.45 Hz, 1H, ArH), 7.94~7.98 (m, 1H, ArH), 8.10 (d, J = 1.79 Hz, 1H, ArH), 9.11 (s, 1H, NH). 계산된 질량: 382.31, [M-H]⁻ 380.9. Mp: 139~141°C.

[0495] **실시예 14**

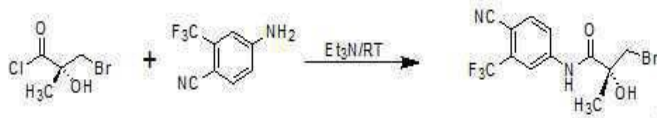
[0496] 화학식 XIII의 (S) 거울상 이성질체의 합성



[0497]

[0498]

R-18



[0499]

[0500]

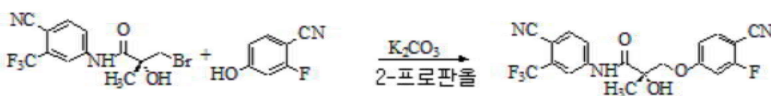
R-19

[0501]

(2R)-3-브로모-N-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드의 합성. 아르곤 공기 하에서 THF 300mL 내의 R-18(51.13g, 0.28mol)의 냉각된 용액(4°C 미만)에 염화티오닐(46.02g, 0.39mol)을 점적 첨가하였다. R-18은 실시예 10에 기술된 바와 같이 제조된 (R)-3-브로모-2-하이드록시-2-메틸프로판산이다. 그에 따른 혼합물을 동일한 조건 하에서 3시간 동안 교반하였다. 여기에 Et₃N(39.14g, 0.39mol)을 첨가하고, 동일한 조건 하에서 20분 동안 교반하였다. 20분 후, 5-아미노-2-시아노벤조트리플루오라이드(40.0g, 0.21mol), 400mL의 THF를 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 감압 하에서 용매를 제거하여 고체를 얻었고, 이를 300mL의 H₂O로 처리하고, EtOAc(2 × 400 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 NaHCO₃ 용액(2 × 300 mL) 및 염수(300 mL)로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 고체를 얻어, CH₂Cl₂/EtOAc(80:20)을 이용한 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 고체를 얻었다. 이 고체를 CH₂Cl₂/헥산으로부터 재결정화하여, 55.8g(73.9%)의 (2R)-3-브로모-N-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드(R-19)를 담황색의 고체로 수득하였다.

[0502]

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1.66 (s, 3H, CH₃), 3.11 (s, 1H, OH), 3.63 (d, J = 10.8 Hz, 1H, CH₂), 4.05 (d, J = 10.8 Hz, 1H, CH₂), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.99 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H, ArH), 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H, ArH), 9.04 (bs, 1H, NH). 계산된 질량: 349.99, [M-H]⁻ 349.0. M.p.: 124~126°C.



[0503]

R-19

[0504]

(S)-N-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-시아노-3-플루오로페녹시)-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드 (화학식 XIII)의 합성. 50mL의 아세톤 내의 브로모아미드((2R)-3-브로모-N-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드, R-19(2.0g, 5.70mmol), 무수 K₂CO₃(2.4g, 17.1mmol)의 혼합물을 가열하여 2시간 동안 환류시킨 다음, 감압 하에서 농축시켜 고체를 얻었다. 그에 따른 고체를 2-플루오로-4-하이드록시벤조니트릴(1.2g, 8.5mmol) 및 50mL의 2-프로판올 내의 무수 K₂CO₃(1.6g, 11.4mmol)로 처리하고, 가열하여 3시간 동안 환류시킨 다음, 감압 하에서 농축시켜 고체를 얻었다. 이러한 잔여물을 100mL의 H₂O로 처리하고, EtOAc(2 × 100mL)로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 10% NaOH(4 × 100mL)과 염수로 연속하여 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시킨 다음, 감압 하에서 농축시켜 오일을 얻었고, 이를 CH₂Cl₂/헥산으로부터 결정화하여 무색의 고체로서 0.5g(23%)의 (S)-N-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-시아노-3-플루오로페녹시)-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드를 얻었다.

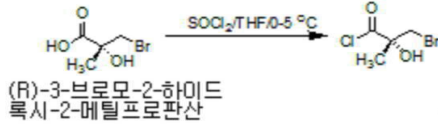
[0505]

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1.63 (s, 3H, CH₃), 3.34 (bs, 1H, OH), 4.08 (d, J = 9.17 Hz, 1H, CH), 4.50 (d, J = 9.17 Hz, 1H, CH), 6.74 - 6.82 (m, 2H, ArH), 7.50-7.55 (m, 1H, ArH), 7.81 (d, J = 8.50 Hz, 1H, ArH), 7.97 (q, J = 2.03, 8.50 Hz, 1H, ArH), 8.11 (d, J = 2.03 Hz, 1H, ArH), 9.12 (s, 1H, NH). 계산된 질량:

407.1, $[M+Na]^+$ 430.0. Mp: 124~125°C.

[0506] **실시예 15**

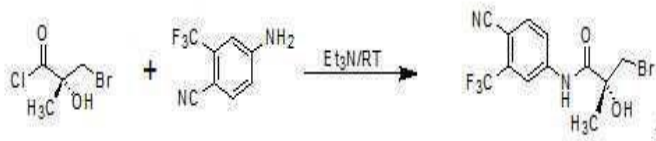
[0507] **화학식 XIV의 (S) 거울상 이성질체의 합성**



[0508]

[0509]

R-18



[0510]

[0511]

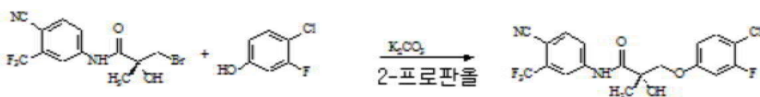
R-19

[0512]

(2R)-3-브로모-N-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드의 합성. 아르곤 공기 하에서 THF 300mL 내의 R-18(51.13g, 0.28mol)의 냉각된 용액(4°C 미만)에 염화티오닐(46.02g, 0.39mol)을 점적 첨가하였다. R-18은 실시예 10에 기술된 바와 같이 제조된 (R)-3-브로모-2-하이드록시-2-메틸프로판산이다. 그에 따른 혼합물을 동일한 조건 하에서 3시간 동안 교반하였다. 여기에 Et₃N(39.14g, 0.39mol)을 첨가하고, 동일한 조건 하에서 20분 동안 교반하였다. 20분 후, 5-아미노-2-시아노벤조트리플루오라이드(40.0g, 0.21mol), 400mL의 THF를 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 감압 하에서 용매를 제거하여 고체를 얻었고, 이를 300mL의 H₂O로 처리하고, EtOAc로 추출하였다(2 × 400 mL). 합한 유기 추출물을 포화 NaHCO₃ 용액(2 × 300 mL) 및 염수(300 mL)로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 고체를 얻어, CH₂Cl₂/EtOAc(80:20)을 이용한 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 고체를 얻었다. 이 고체를 CH₂Cl₂/헥산으로부터 재결정화하여, 55.8g(73.9%)의 (2R)-3-브로모-N-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드(R-19)를 담황색의 고체로 수득하였다.

[0513]

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1.66 (s, 3H, CH₃), 3.11 (s, 1H, OH), 3.63 (d, J = 10.8 Hz, 1H, CH₂), 4.05 (d, J = 10.8 Hz, 1H, CH₂), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.99 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H, ArH), 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H, ArH), 9.04 (bs, 1H, NH). 계산된 질량: 349.99, $[M-H]^-$ 349.0. M.p.: 124~126°C.



[0515]

[0516]

R-19

[0517]

(S)-3-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드 (화학식 XIV)의 합성. 브로모아미드((2R)-3-브로모-N-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드, (R-19)(2.0g, 5.70mmol), 무수 K₂CO₃(2.4g, 17.1mmol)의 혼합물을 가열하여 2시간 동안 환류시킨 다음, 감압 하에서 농축시켜 고체를 얻었다. 그에 따른 고체를 4-클로로-3-플루오로페놀(1.3g, 8.5mmol) 및 50mL의 2-프로판올 내의 무수 K₂CO₃(1.6g, 11.4mmol)로 처리하고, 가열하여 3시간 동안 환류시킨 다음, 감압 하에서 농축시켜 고체를 얻었다. 이러한 잔여물을 100mL의 H₂O로 처리하고, EtOAc(2 × 100mL)로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 10% NaOH(4 × 100mL)과 염수로 연속하여 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시킨 다음, 감압 하

에서 농축시켜 오일을 얻었고, EtOAc/헥산(50:50)을 이용한 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체를 얻었고, 이를 CH₂Cl₂/헥산으로부터 재결정화하여 무색의 고체로서 1.7g (70.5%)의 (S)-3-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-N-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드를 얻었다.

[0518] ¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1.60 (s, 3H, CH₃), 3.28 (s, 1H, OH), 3.98 (d, J = 9.05 Hz, 1H, CH), 6.64 - 6.76 (m, 2H, ArH), 7.30 (d, J = 8.67 Hz, 1H, ArH), 7.81 (d, J = 8.52 Hz, 1H, ArH), 7.96 (q, J = 2.07, 8.52 Hz, 1H, ArH), 8.10 (d, J = 2.07 Hz, 1H, ArH), 9.10 (s, 1H, NH). 계산된 질량: [M-H]⁻ 414.9. Mp: 132-134 °C.

[0519] **실시예 16**

[0520] **유방암 세포에서 SARM의 결합 및 전사 활성화**

[0521] 본 발명의 화합물이 유방암 세포에서 작동제인지를 결정하기 위하여, HEK-293 또는 MDA-MB-231 세포를 리포펙타민을 이용하여 0.25µg GRE-LUC, 10ng CMV-레닐라 LUC 및 25ng CMV-hAR로 형질감염시켰다. 형질감염 후 24시간에, 세포를 DHT, 화학식 VIII의 화합물 및 화학식 IX의 화합물로 처리하고, 형질감염 후 48시간에 루시페라아제 분석을 수행하였다. 공지된 스테로이드성 및 고친화도 AR 리간드이자 정제된 AR-LBD 단백질인 [17a-메틸-3H]-미볼레론([3H]MIB)으로 시험관 내 경쟁적 방사성 리간드 결합 분석법을 이용하여 DHT, 화학식 VIII의 화합물 및 화학식 IX의 화합물의 경쟁적 결합을 측정하였다.

[0522] **결과:**

[0523] DHT, 화학식 VIII 및 화학식 IX의 화합물은 도 13에 제시된 바와 같이 유방암 세포에서 AR의 작동제이다. DHT, 화학식 IX, 화학식 VIII 및 비칼루타미드의 AR에 대한 상대적인 결합 친화도(RBA)는 각각 1.0, 0.330, 0.314 및 0.016이었으며, 이는 본 발명의 SARM 화합물에 대한 고친화도 AR 결합을 보여준다.

[0525] **실시예 17**

[0526] **종양 내 유전자 발현의 저해**

[0527] AR 작동제들은 AR 양성 및 AR 음성 유방암 세포에서 유전자를 차등적으로 조절한다. AR 또는 GFP를 함유하는 아데노바이러스로 감염시킨 MDA-MB-231 세포와 MCF-7 세포를 차콜 스트립된 혈청을 함유하는 배지에서 3일 동안 유지시키고, DHT 또는 화합물 VIII로 처리하였다. 밤새 처리한 후, 세포를 수확하고, RNA를 분리하고, 표시된 유전자에 대해 실시간 PCR을 수행하였다. DHT 또는 화합물 VIII에 대한 다양한 유전자의 발현을 측정하고, GAPDH에 대해 정규화하였으며, 표 2의 복합 데이터로 제시하였다(DHT 및 화합물 VIII에 대해 동일한 효과).

표 4

[0528] ER 양성(MCF7) 및 ER 음성(MDA-MB-231) 유방암에서 AR 리간드에 의한 유전자 발현의 차등 조절

	AR	PSA	Muc1	SLUG	VCAM1	SPARC	MMP2
MDA-MB-231/GFP			-	-	-	-	-
MDA-MB-231/AR			↑	-	↓	↓	↓
MDA-MB-231/AR FBS cs			↑	-	↓	↓	↓
MCF7/GFP			-	-	아니오	-	아니오
MCF7/AR			-	↑	아니오	-	아니오
MCF7/AR FBS cs			-	↑	아니오	-	아니오

[0529] VCAM1 - 혈관 세포 부착 단백질-1 - 세포의 흡착 의존성 성장에 중요하고, 화학주성인자이기도 함. SPARC - 분비된 산성 시스테인 리치 단백질(Secreted protein acidic and rich in cysteine)(오스테오넥틴(Osteonectin)으로도 알려져 있음) - 혈관형성에 중요한 세포 외 당단백질.

[0530] MUC1 - 뮤신1 - 암과 관련된 세포 외 당단백질 - 그 프로모터는 강한 ARE를 보유한다.

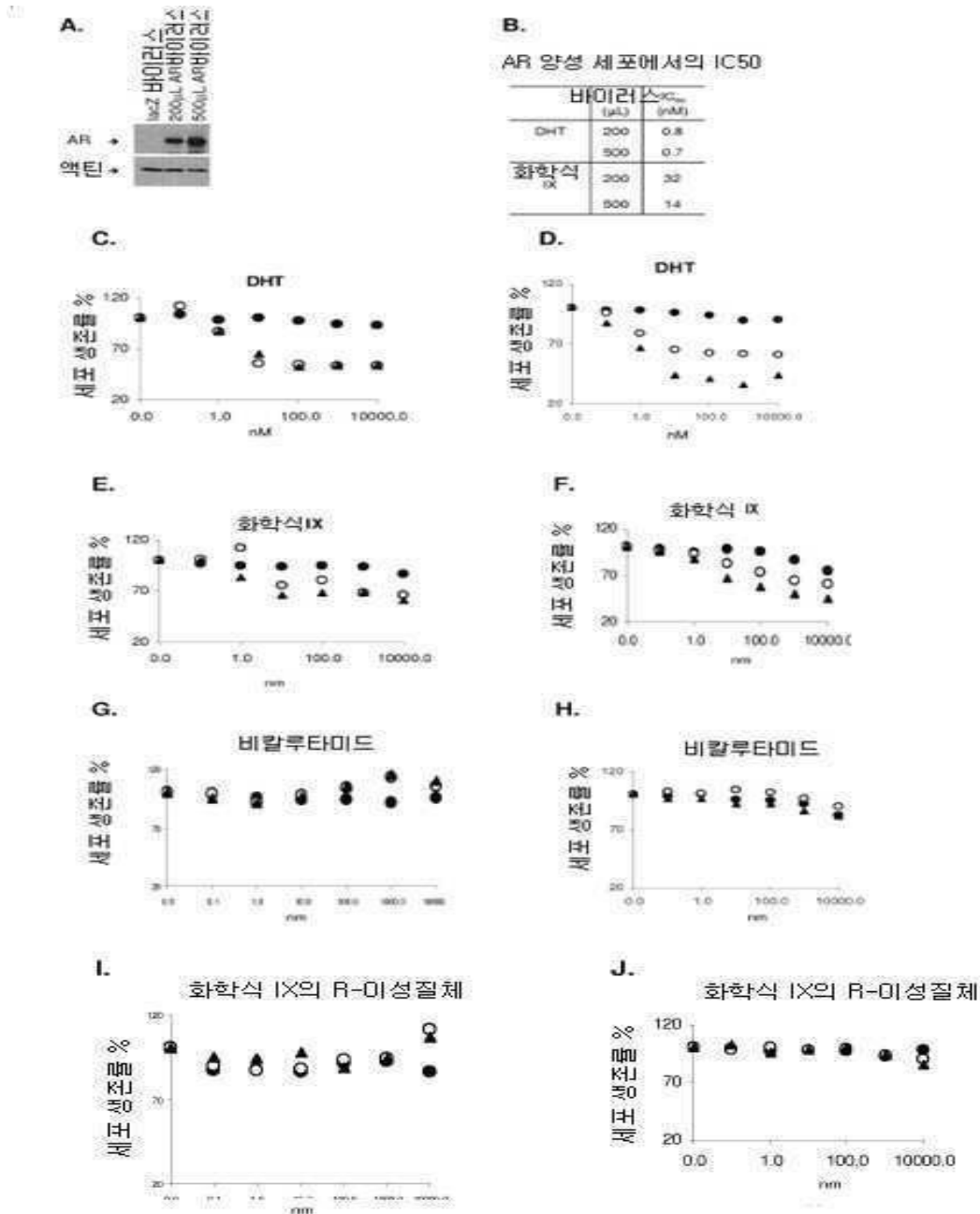
[0531] SLUG - 아연 핑거 전사 인자 - 그 프로모터는 강한 ARE를 보유한다.

[0532] MMP2 - 기질 금속 단백질가수분해효소-2 - 세포-세포 군집화에 의해 활성화되는 유전자.

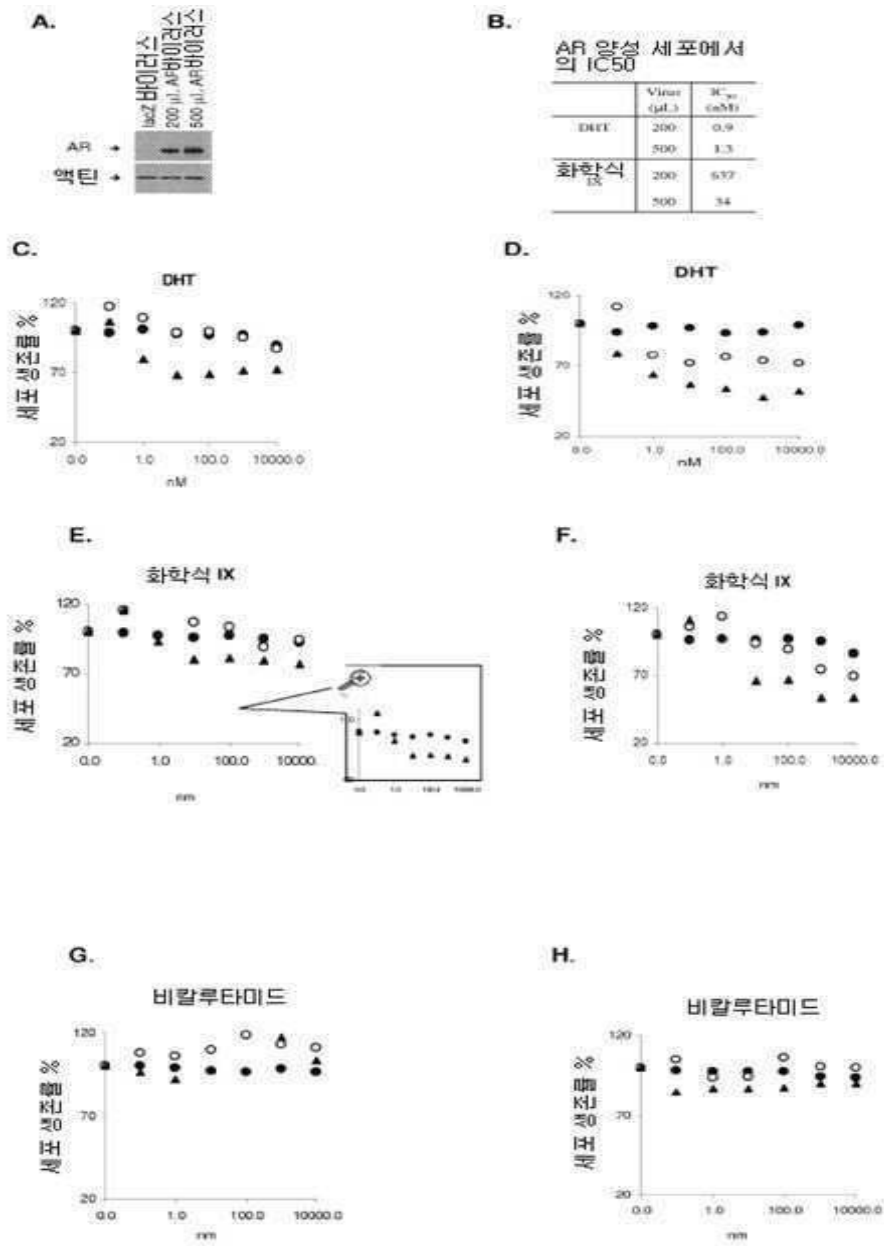
[0533] 본 발명의 특정한 특징들을 본 출원에 설명하고 기술하였지만, 여러 가지 수정, 치환, 변경 및 균등물이 이제 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 떠오를 것이다. 따라서, 첨부된 특허 청구항은 본 발명의 진정한 정신 내에 해당하는 모든 수정 및 변경을 아우르도록 의도된 것이라 이해하여야 한다.

도면

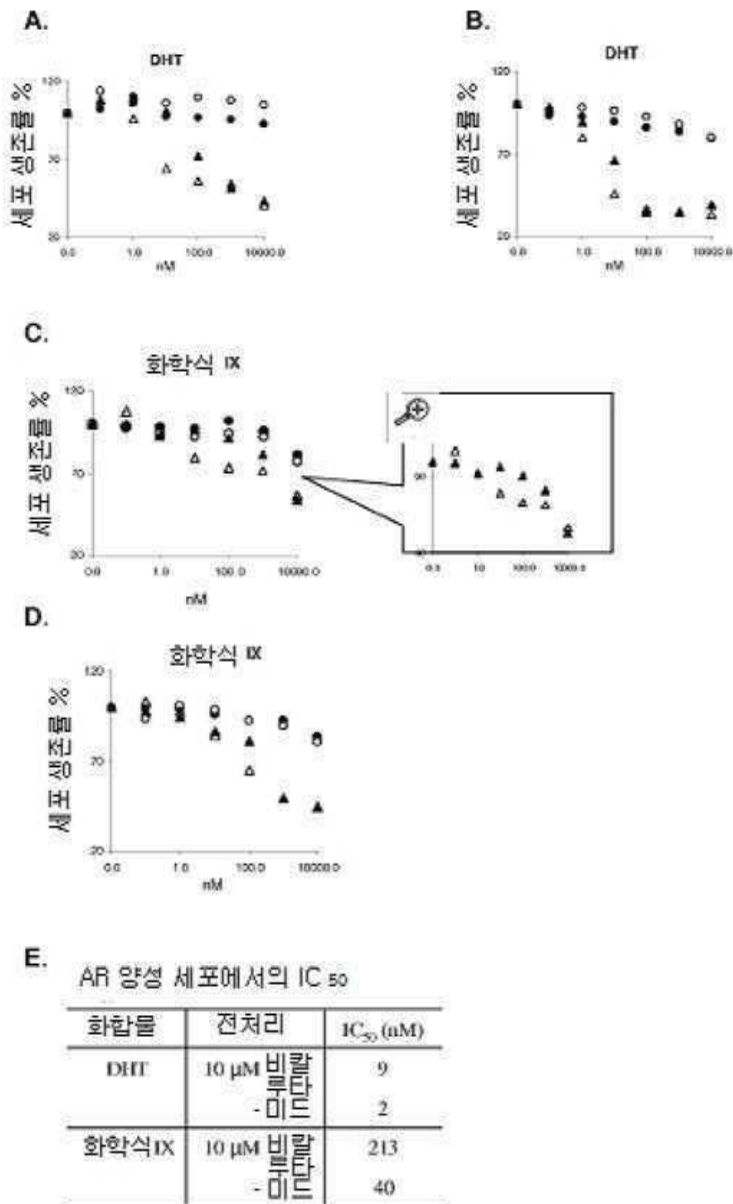
도면1



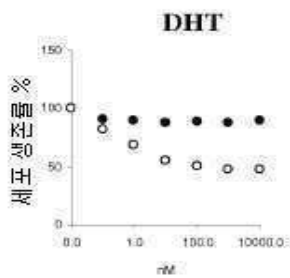
도면2



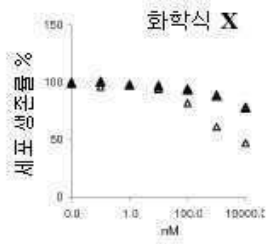
도면3



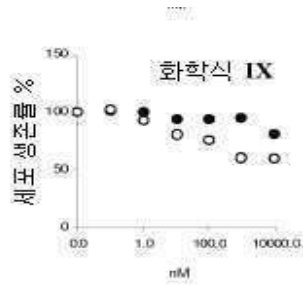
도면4a



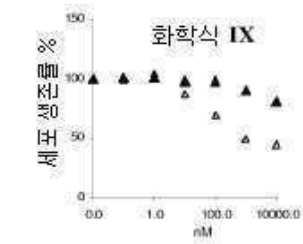
도면4f



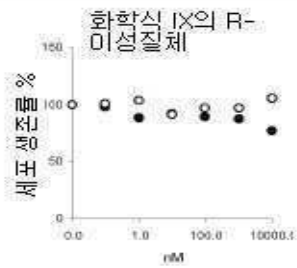
도면4g



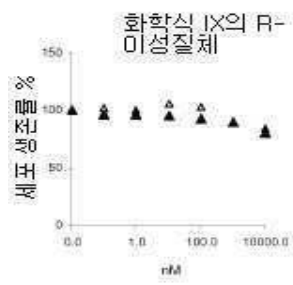
도면4h



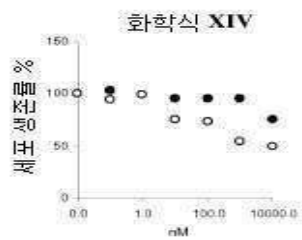
도면4i



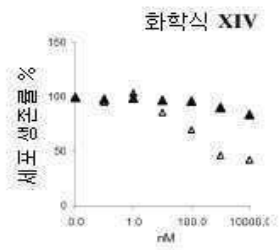
도면4j



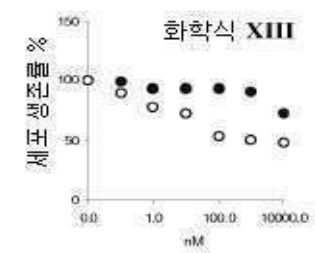
도면4k



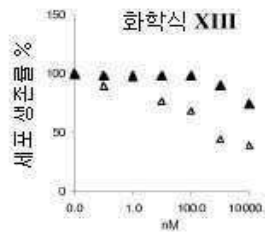
도면4l



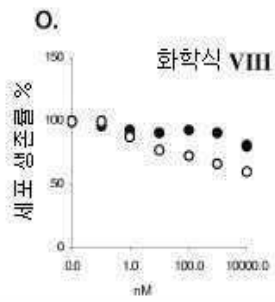
도면4m



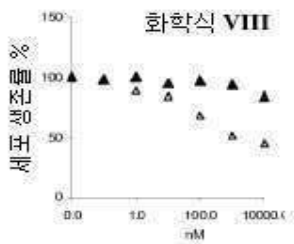
도면4n



도면4o



도면4p

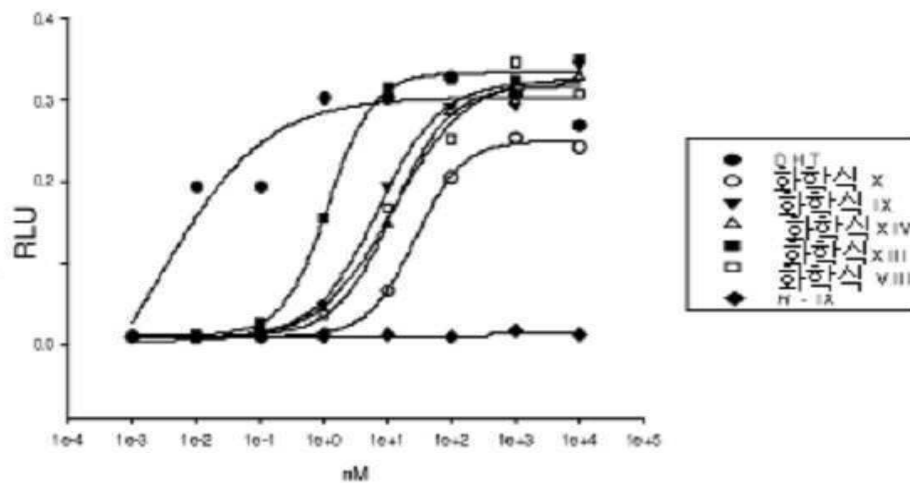


도면4q

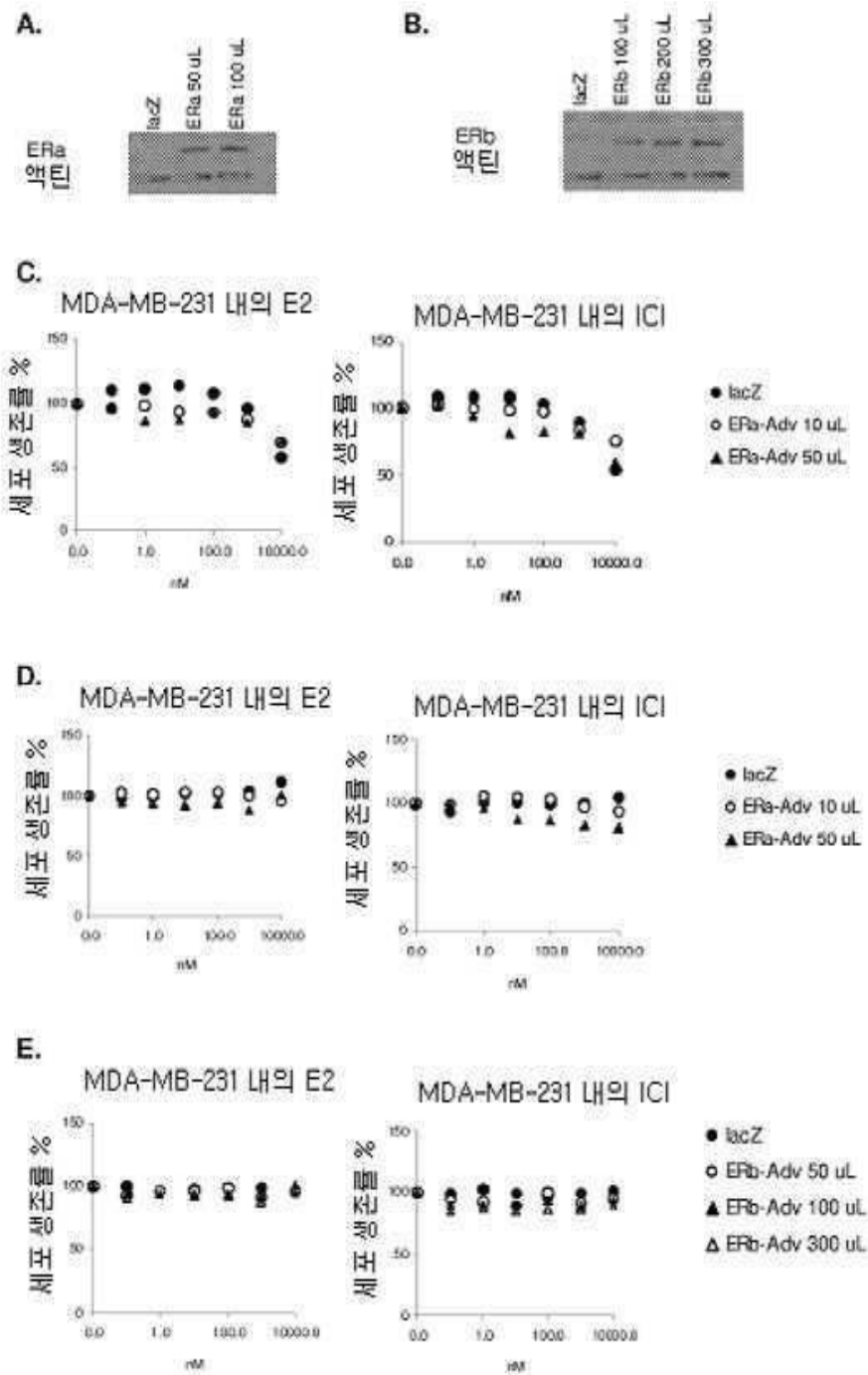
IC50 값 (nM)

	활성		세포 성장		
	EC ₅₀	IC ₅₀	시험 1	시험 2	평균 ±SD
DHT	0.2		1.2	1.0	1 ± 0.1
화학식 X	9		566	407	486 ± 113
화학식 IX	1		88	65	77 ± 16
화학식 XIV					
화학식 XIV	5		184	85	134 ± 70
화학식 XIII	1		61	94	77 ± 23
화학식 VIII	2		77	86	81 ± 6
비칼루타미드		22.4			

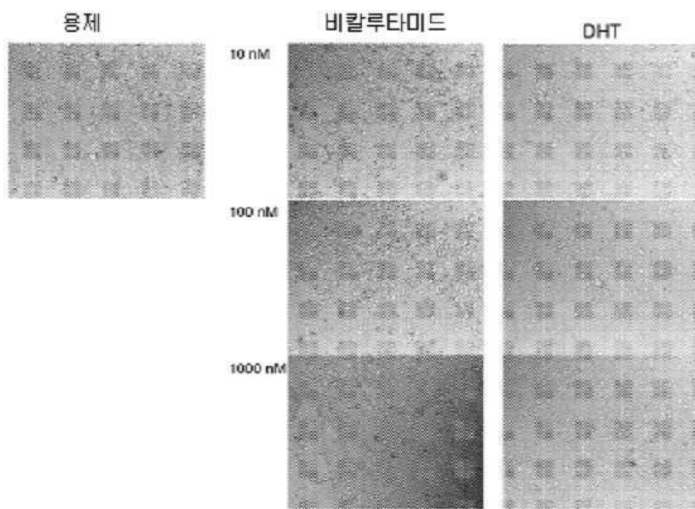
도면5



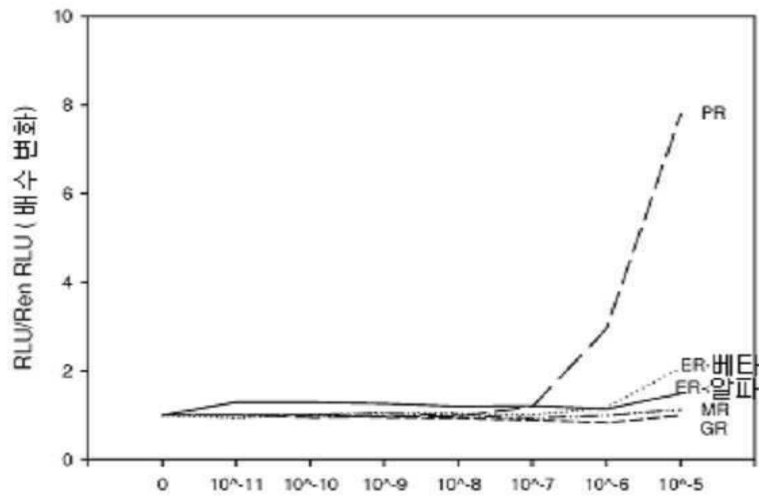
도면6



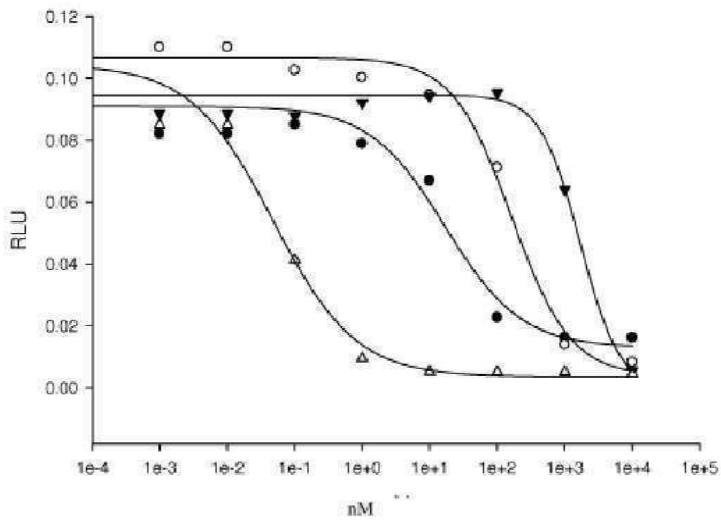
도면7



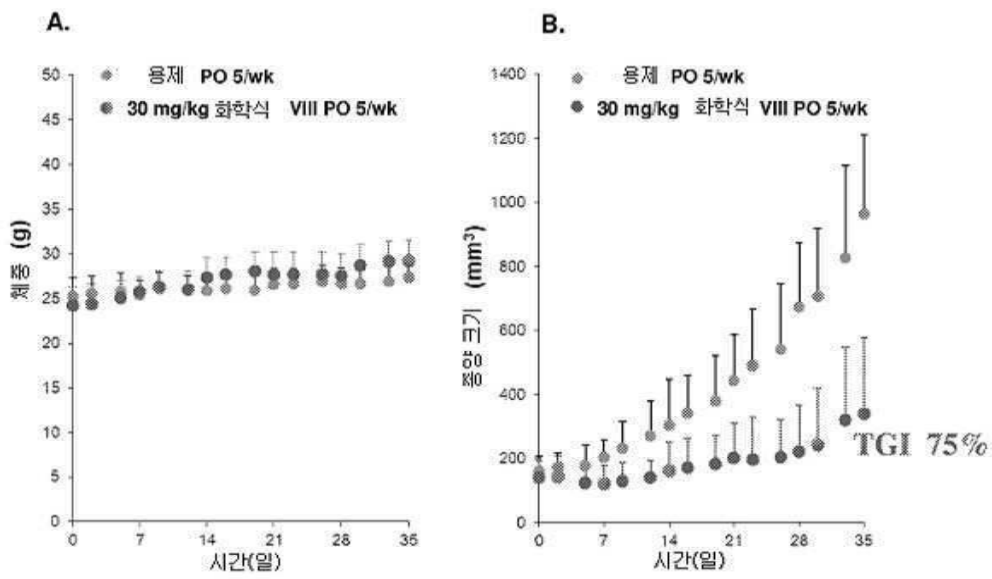
도면8



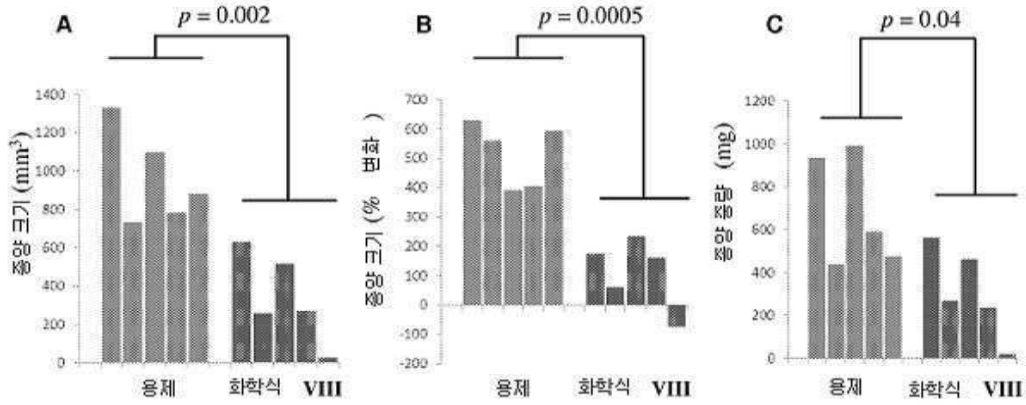
도면9



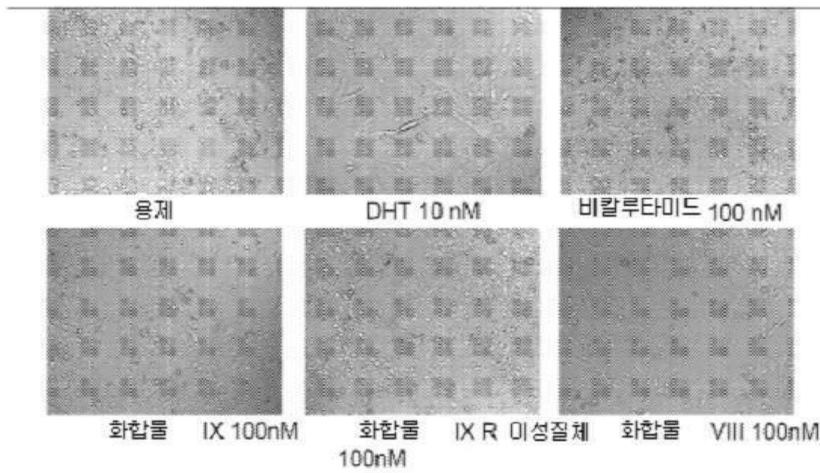
도면10



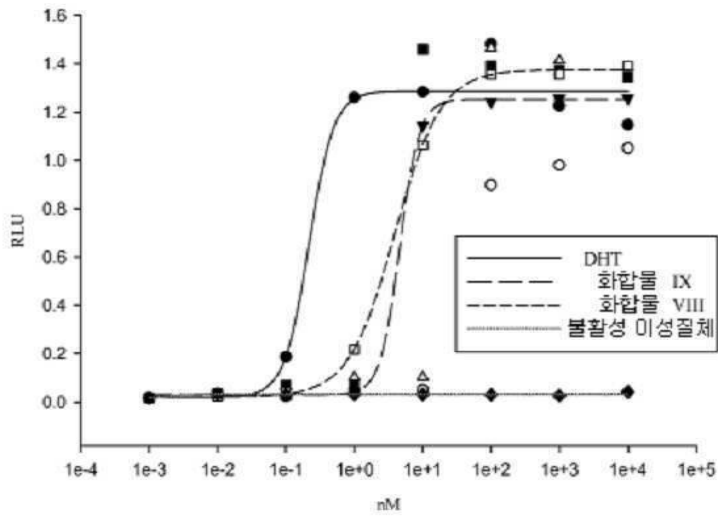
도면11



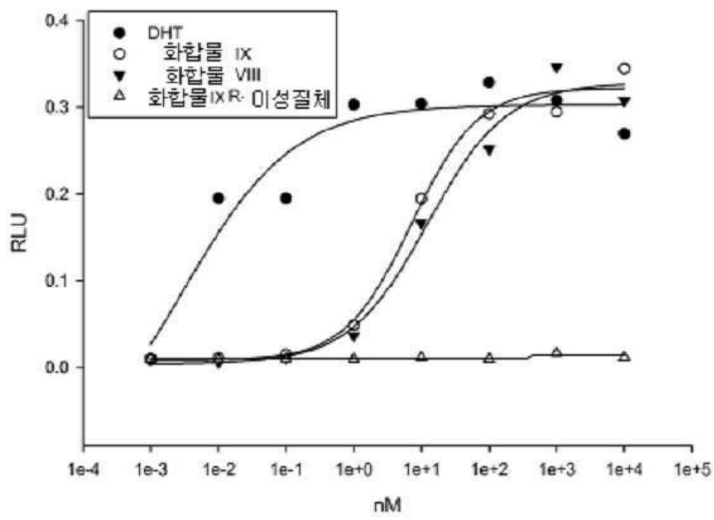
도면12



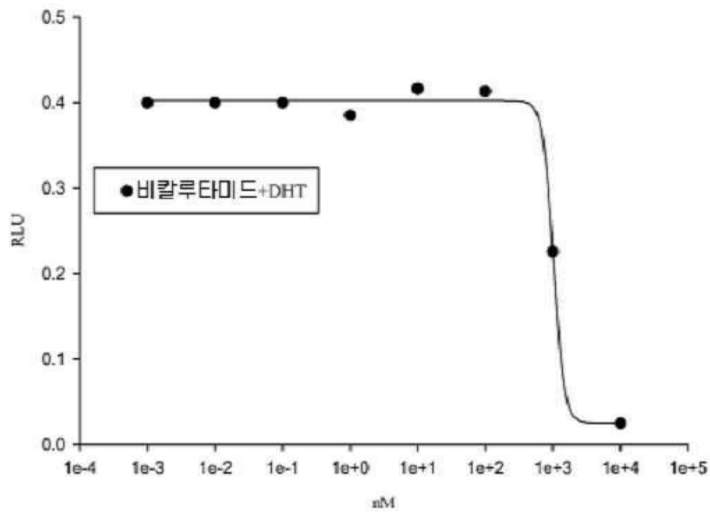
도면13a



도면13b



도면13c



도면14

