(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0044216
(43) 공개일자 2011년04월28일

(51) Int. Cl.
C07C 43/23 (2006.01) *A61K 31/09* (2006.01)
C07C 229/06 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7002474
(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년07월02일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2011년01월31일
(86) 국제출원번호 PCT/CA2009/000902
(87) 국제공개번호 WO 2010/000066
국제공개일자 2010년01월07일
(30) 우선권주장
61/129,537 2008년07월02일 미국(US)

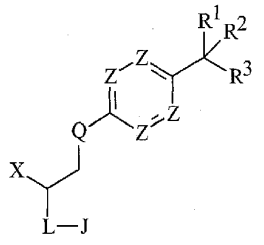
(71) 출원인
브리티쉬 콜롬비아 캔써 에이전시 브랜치
캐나다 브리티쉬 콜롬비아 브이5제트 1엘3, 벤쿠버, 675 웨스트 10번가
더 유니버시티 오브 브리티쉬 콜롬비아
캐나다 브리티쉬 콜롬비아 브이6티 1제트3 밴쿠버 #103-6190 애그로노미 로드 유니버시티 인더스트리 리에이종 오피스
(72) 발명자
사다 마리아네 디
캐나다, 브리티쉬 콜롬비아 브이7브이 3제이9, 웨스트 밴쿠버, 4091 베이리지 애비뉴
마우지 나스린 알
캐나다, 브리티쉬 콜롬비아 브이5지 4피4, 버나비, 203-3421 커를 애비뉴
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이현수, 김종선, 김태헌, 정홍식

전체 청구항 수 : 총 89 항

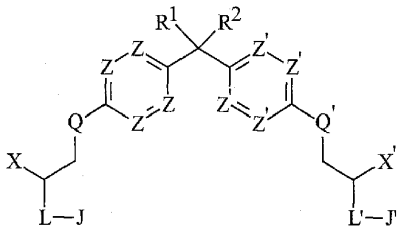
(54) 디글리시드 에테르 유도체 치료법 및 이의 사용 방법

(57) 요 약

본 발명은 하기 화학식 I 또는 화학식 II 의 구조를 갖는 화합물을 제공한다. 이러한 화합물의, 전립선암을 비롯한 다양한 징후의 치료를 위한 용도 뿐 아니라 이러한 화합물이 포함되는 치료 방법이 또한 제공된다.



I;



II.

(72) 발명자

왕 준

캐나다, 브리티쉬 콜롬비아 브이3엠 3엑스9, 뉴 웨스트민스터, 25-230호 10번 스트리트

앤더센 레이몬드 제이

캐나다, 브리티쉬 콜롬비아 브이6에스 1제트6, 밴쿠버, 4048 웨스트 32번 애비뉴

윌리암스 데이비드 이

캐나다, 브리티쉬 콜롬비아 브이5티 2티7, 밴쿠버, 367 이스트 16번 애비뉴

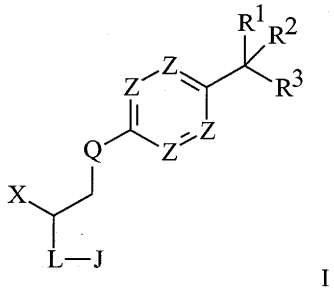
레브란크 마이크

캐나다, 브리티쉬 콜롬비아 브이5티 1브이1, 밴쿠버, 102-1065호 이스트 8 애비뉴

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I 의 구조를 갖는 화합물의, 안드로겐 수용체 (AR) 활성 조절을 위한 용도:



I

[식 중,

J 는 H 또는 표 1 로부터 선택된 부분이고;

L 은 O, S, NH, NG, $N^{+}H_2$, 또는 $N^{+}HG$ 이고;

X 는 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, $CH_2OJ'"$, G, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 또는 CH_2NG_2 이고;

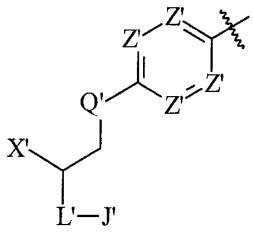
Q 는 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 또는 NG 이고;

각각의 Z 는 독립적으로 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, 또는 CSO_2G 이고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H, 또는 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 알킬이거나, 또는 함께 치환 또는 비치환, 포화, 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭 C_3-C_{10} 알킬을 형성하고;

각각의 G G' 및 G" 는 독립적으로 분지형, 비분지형, 또는 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭, 치환 또는 비치환, 포화 또는 불포화 C_1-C_{10} 알킬이고;

R^3 은 H, 분지형, 비분지형, 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 알킬, 또는



이고;

J' 는 H 또는 표 1 로부터 선택된 부분이고;

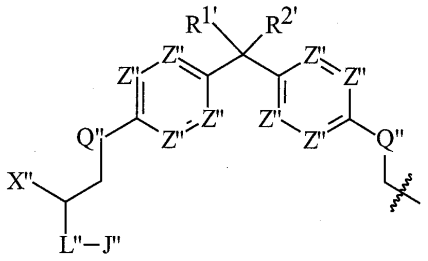
L' 는 O, S, NH, NG, $N^{+}H_2$, 또는 $N^{+}HG$ 이고;

각각의 Z' 는 독립적으로 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, 또는 CSO_2G 이고;

Q' 는 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 또는 NG 이고;

X' 는 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, $CH_2OJ'"$, G, CH_2OG,

CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2NG_2, 또는



이고;

$R^{1'}$ 및 $R^{2'}$ 는 각각 독립적으로 H, 또는 분지형, 비분지형, 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 알킬이거나, 또는 함께 치환 또는 비치환, 포화, 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭 C_3-C_{10} 알킬을 형성하고;

각각의 J" 및 J'" 는 독립적으로 H 또는 표 1 로부터 선택된 부분이고;

L" 는 O, S, NH, NG, N^+H_2, 또는 N^+HG 이고;

각각의 Z" 는 독립적으로 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, 또는 CSO_2G 이고;

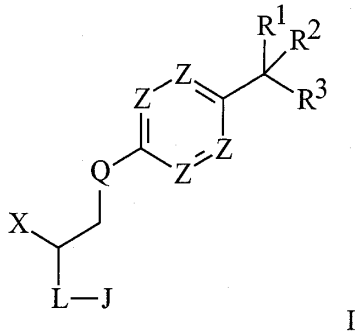
Q" 는 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 또는 NG 이고;

X" 는 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, $CH_2OJ'"$, G, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 또는 CH_2NG_2 이고;

임의의 치환기는 옥소, OJ'", COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, CN, SH, SR, SO_3H, SO_3R, SO_2R, OSO_3R, 및 NO_2 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, R 은 비치환 C_1-C_{10} 알킬임].

청구항 2

하기 화학식 I 의 구조를 갖는 화합물의, 안드로겐 수용체 (AR) 조절용 의약의 제조를 위한 용도:



I

[식 중,

J 는 H 또는 표 1 로부터 선택된 부분이고;

L 은 O, S, NH, NG, N^+H_2, 또는 N^+HG 이고;

X 는 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, $CH_2OJ'"$, G, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 또는 CH_2NG_2 이고;

Q 는 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 또는 NG 이고;

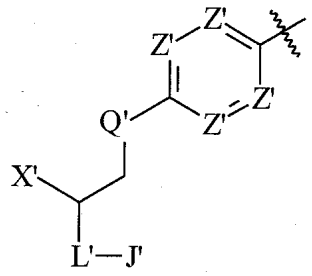
각각의 Z 는 독립적으로 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG,

CSOG, 또는 CSO_2G 이고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H, 또는 분지형, 비분지형, 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 알킬이거나, 또는 함께 치환 또는 비치환, 포화, 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭 C_3-C_{10} 알킬을 형성하고;

각각의 G G' 및 G" 는 독립적으로 분지형, 비분지형, 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭, 치환 또는 비치환, 포화 또는 불포화 C_1-C_{10} 알킬이고;

R^3 은 H, 분지형, 비분지형, 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 알킬, 또는



이고;

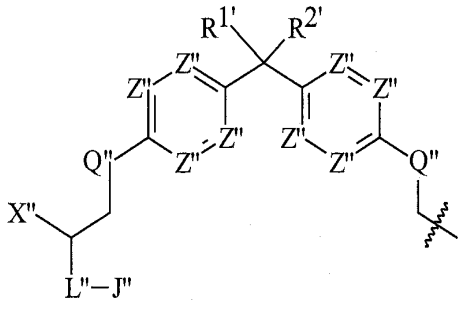
J' 는 H 또는 표 1 로부터 선택된 부분이고;

L' 는 O, S, NH, NG, N^+H_2, 또는 N^+HG 이고;

각각의 Z' 는 독립적으로 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, 또는 CSO_2G 이고;

Q' 는 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 또는 NG 이고;

X' 는 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, $CH_2OJ'"$, G, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2NG_2, 또는



이고;

$R^{1'}$ 및 $R^{2'}$ 는 각각 독립적으로 H, 또는 분지형, 비분지형, 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 알킬이거나, 또는 함께 치환 또는 비치환, 포화, 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭 C_3-C_{10} 알킬을 형성하고;

각각의 J" 및 J'" 는 독립적으로 H 또는 표 1 로부터 선택된 부분이고;

L" 는 O, S, NH, NG, N^+H_2, 또는 N^+HG 이고;

각각의 Z" 는 독립적으로 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, 또는 CSO_2G 이고;

Q" 는 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 또는 NG 이고;

X" 는 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, $CH_2OJ'"$, G, CH_2OG,

CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 또는 CH_2NG_2 이고;

임의의 치환기는 옥소, OJ'", COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, CN, SH, SR, SO_3H, SO_3R, SO_2R, OSO_3R, 및 NO_2 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, R 은 비치환 C_1-C_{10} 알킬임].

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 안드로겐 수용체 (AR) 활성의 조절이 포유류 세포에서 이루어지는 용도.

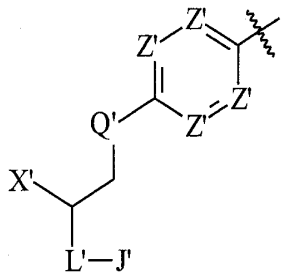
청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 X, X' 및 X" 가 독립적으로 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, $CH_2OJ'"$, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 또는 CH_2NG_2 이고;

각각의 Z, Z', 및 Z" 가 독립적으로 N, CH, CF, CCl, CBr, CI 또는 COH 인 용도.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이



인 용도.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 Z, Z' 및 Z" 가 독립적으로 CH, CF, CCl, CBr, 또는 CI 인 용도.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 Z, Z', 및 Z" 가 CH 인 용도.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 Q, Q' 및 Q" 가 O 인 용도.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^1, $R^{1'}$, R^2 및 $R^{2'}$ 가 독립적으로 H, 또는 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환, C_1-C_{10} 알킬인 용도.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^1, $R^{1'}$, R^2 및 $R^{2'}$ 가 CH_3 인 용도.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, X 가 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, $CH_2OJ'"$, CH_2OG, 또는 CH_2OGOG' 인 용도.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, X 가 CH_2Cl, CH_2F, CH_2I, CH_2Br, CH_2OH, CH_2OCH_3, CH_2O(이소프로필), 또는 $CH_2OC_2H_4OC_4H_9$ 인 용도.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, X' 가 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, $CH_2OJ'"$, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', $GOG'OG"$, CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 또는 CH_2NG_2 인 용도.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, X' 가 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, $CH_2OJ'"$, CH_2OG, 또는 CH_2OGOG' 인 용도.

청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서, X' 가 CH_2Cl, CH_2F, CH_2I, CH_2Br, CH_2OH, CH_2OCH_3, CH_2O(이소프로필), 또는 $CH_2OC_2H_4OC_4H_9$ 인 용도.

청구항 16

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, X" 가 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2F, $CH_2OJ'"$, CH_2OG, 또는 CH_2OGOG' 인 용도.

청구항 17

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, X" 가 CH_2Cl, CH_2F, CH_2I, CH_2Br, CH_2OH, CH_2OCH_3, CH_2O(이소프로필), 또는 $CH_2OC_2H_4OC_4H_9$ 인 용도.

청구항 18

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, X" 가 CH_2OCH_3 이고, X 가 CH_2OCH_3 인 용도.

청구항 19

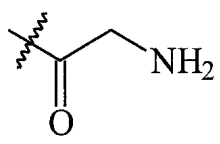
제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 J, J', J", 및 J'" 가 존재하는 경우, 독립적으로 표 1 로부터 선택된 아미노산 기재 부분 또는 폴리에틸렌 글리콜 기재 부분인 용도.

청구항 20

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 J, J', J", 및 J'" 가 존재하는 경우, 독립적으로 표 1 로부터 선택된 아미노산 기재 부분인 용도.

청구항 21

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 J, J', J", 및 J'" 가 존재하는 경우



인 용도.

청구항 22

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 J, J' J", J'" 가 존재하는 경우 H 인 용도.

청구항 23

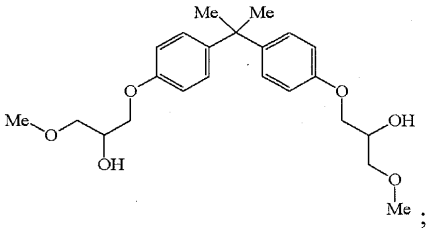
제 1 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 L, L' 및 L" 가 존재하는 경우 독립적으로 0, 또는 S 인 용도.

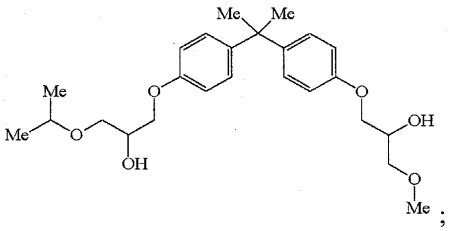
청구항 24

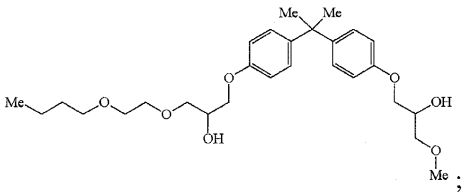
제 1 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 L, L' 및 L" 가 존재하는 경우 0 인 용도.

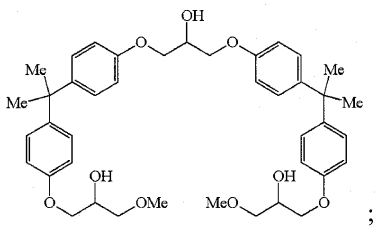
청구항 25

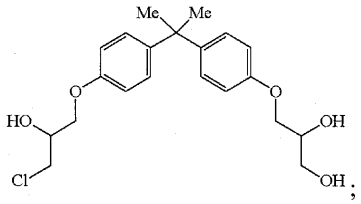
제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 하기 중 하나 이상으로부터 선택되는 용도:

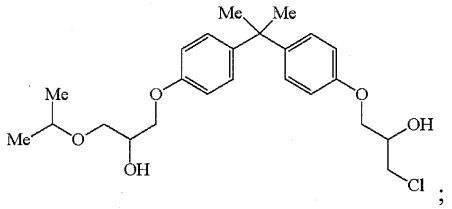

;

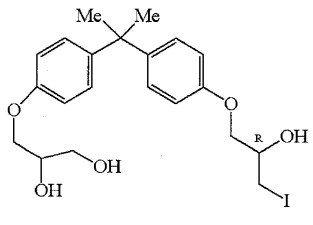

;

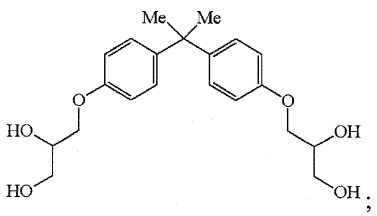

;

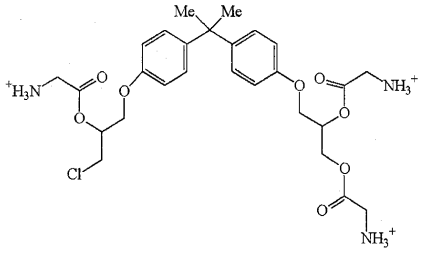

;

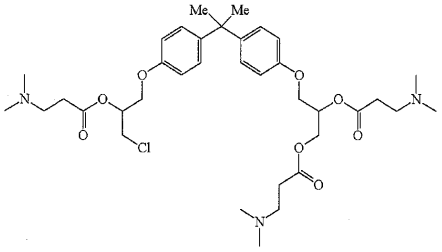

;

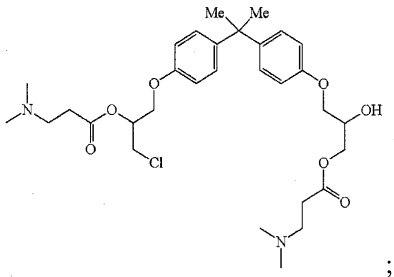

;

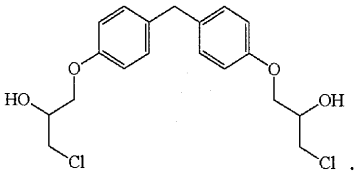

;

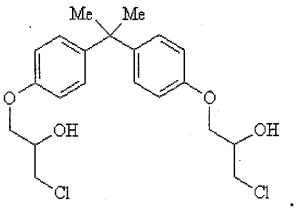

;

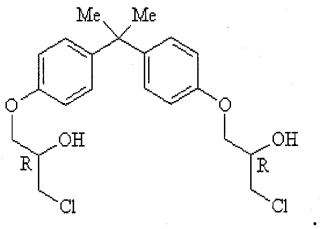

;

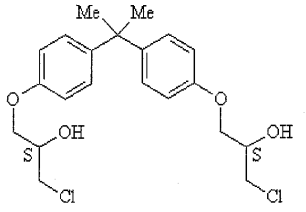

;

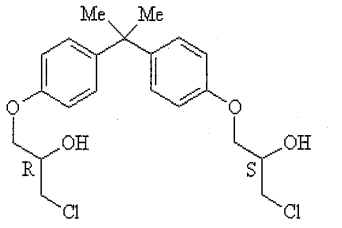

;

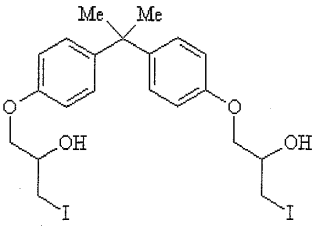

;

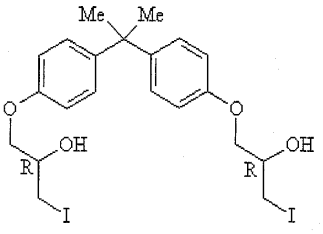

;

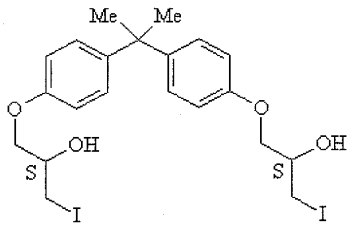
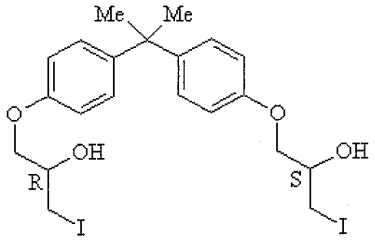

;

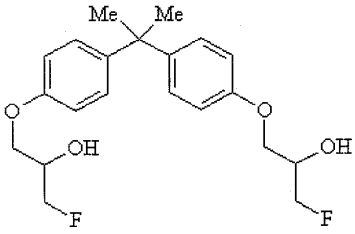
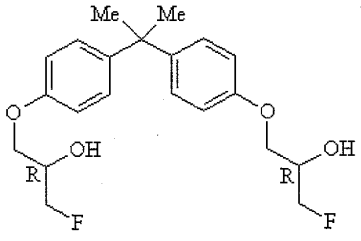

;

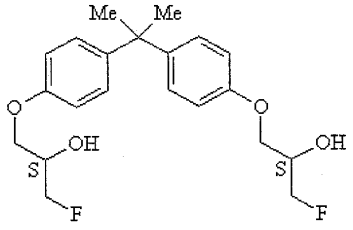
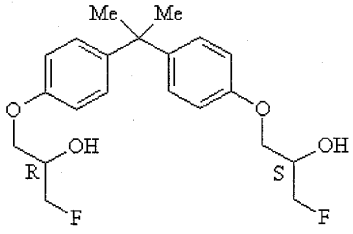

;

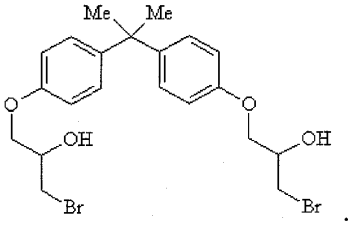
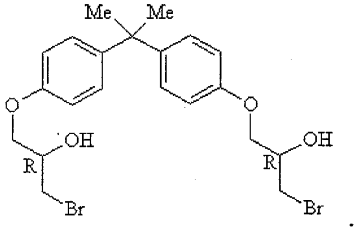

;

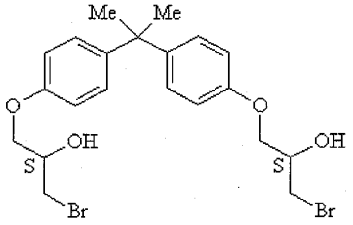
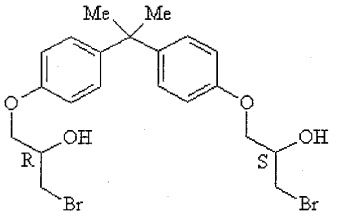

;

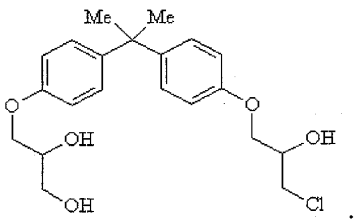
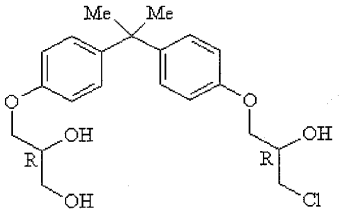

;

;

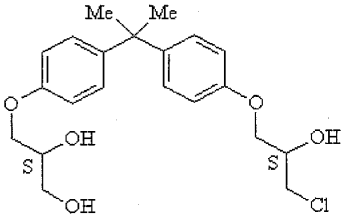
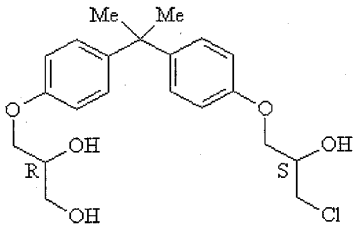

;

;

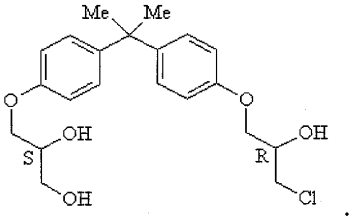
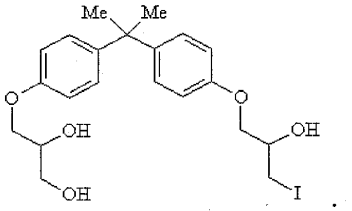

;

;

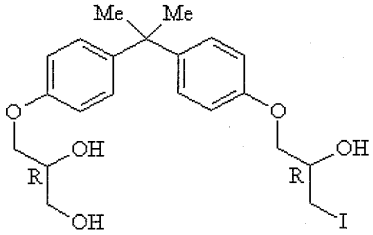
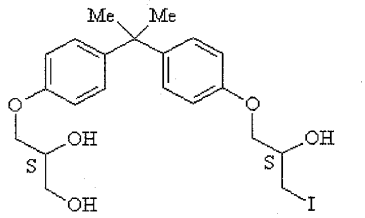

;

;

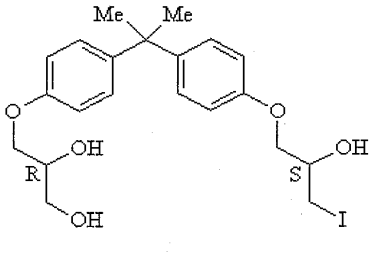

;

;

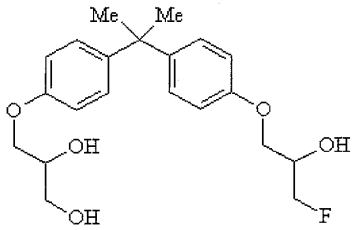

;

;

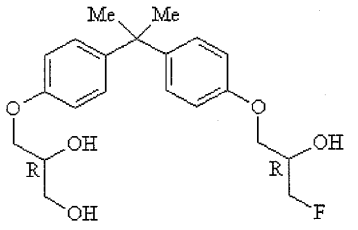

;

;

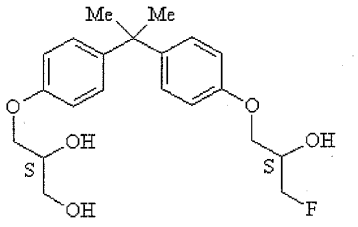

;

;

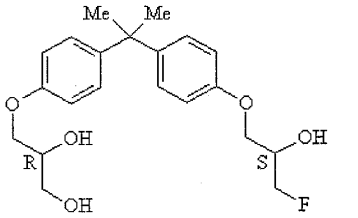

;

;

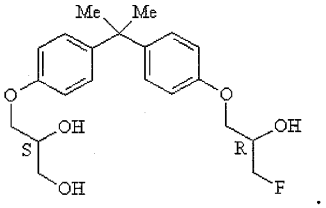

;

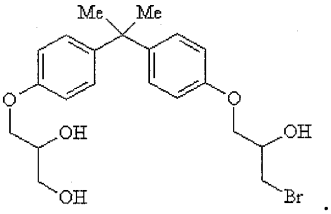


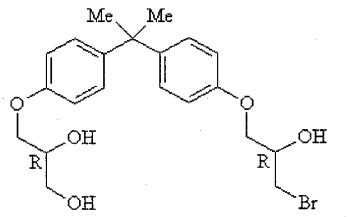
;


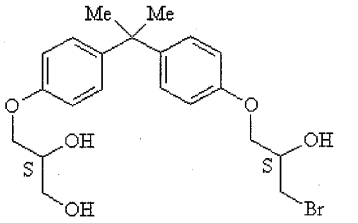
;


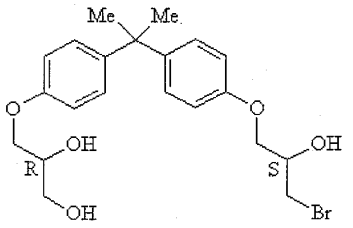
;


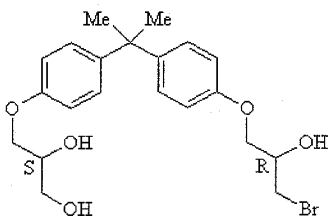
;


;


;


;


;


; 및


.

청구항 26

제 1 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서, 포유류 세포가 인간 세포인 용도.

청구항 27

제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서, AR 활성 조절이 AR N-말단 도메인 활성을 억제하기 위한 것인 용도.

청구항 28

제 1 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서, AR 활성 조절이 AR N-말단 도메인 (NTD) 활성을 억제하기 위한 것인 용도.

청구항 29

제 1 항 내지 제 28 항 중 어느 한 항에 있어서, 조절이 생체 내에서 이루어지는 용도.

청구항 30

제 1 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서, AR 활성 조절이 전립선암, 유방암, 난소암, 자궁내막암, 탈모, 여드름, 다모증, 난소낭, 다낭 난소 질환, 사춘기 조숙, 및 노년기 황반 변성으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 징후의 치료를 위한 것인 용도.

청구항 31

제 1 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, 징후가 전립선암인 용도.

청구항 32

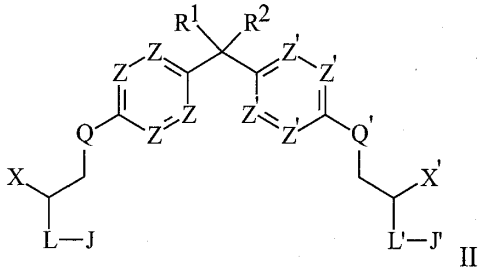
제 31 항에 있어서, 전립선암이 안드로겐-독립성 전립선암인 용도.

청구항 33

제 31 항에 있어서, 전립선암이 안드로겐-의존성 전립선암인 용도.

청구항 34

하기 화학식 II 의 구조를 갖는 화합물:



II

[식 중,

각각의 J 및 J' 는 독립적으로 H 또는 표 1 로부터 선택된 부분이고;

각각의 L 및 L' 는 독립적으로 O, NH, NG, $N^{+}H_2$, 또는 $N^{+}HG$ 이고;

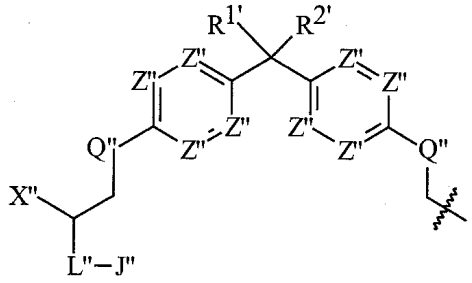
각각의 Q 및 Q' 는 독립적으로 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 또는 NG 이고;

각각의 Z 및 Z' 는 독립적으로 N, CH, CF, CCl, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, 또는 CSO_2G 이고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H; 또는 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 알킬이거나, 또는 함께 치환 또는 비치환, 포화, 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭 C_3-C_{10} 알킬을 형성하고;

X 는 CH_2OG, CH_2OGOG', CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2I, CH_2Br, CH_2F, 또는 CH_2NG_2 이고;

X' 는 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, $CH_2OJ'"$, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2NG_2 또는



이고;

$R^{1'}$ 및 $R^{2'}$ 는 각각 독립적으로 H, 또는 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 알킬이거나, 또는 $R^{1'}$ 및 $R^{2'}$ 는 함께 치환 또는 비치환, 포화, 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭 C_3-C_{10} 알킬을 형성하고;

각각의 J" 및 J'" 는 독립적으로 H 또는 표 1 로부터 선택된 부분이고;

L" 는 O, NH, NG, $N^{+}H_2$, 또는 $N^{+}HG$ 이고;

각각의 Z" 는 독립적으로 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, 또는 CSO_2G 이고;

Q" 는 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 또는 NG 이고;

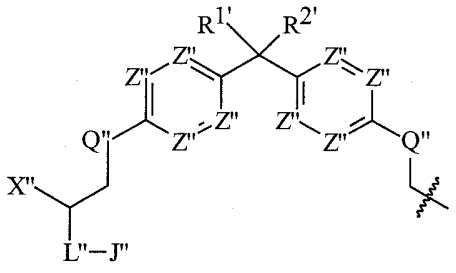
X" 는 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, $CH_2OJ'"$, G, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 또는 CH_2NG_2 이고;

각각의 G, G', 및 G" 는 독립적으로, 분지형 또는 비분지형, 비방향족 시클릭, 치환 또는 비치환, 포화 C_1-C_{10} 알킬이고;

임의의 치환기는 옥소, OJ'", COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, CN, SH, SR, SO_3H, SO_3R, SO_2R, OSO_3R, 및 NO_2 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, R 은 비치환 C_1-C_{10} 알킬임].

청구항 35

제 34 항에 있어서, X' 가 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2NG_2, 또는



이고;

X" 가 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 또는 CH_2NG_2 이고,

각각의 Z, Z', 및 Z" 가 독립적으로 N, CH, CF, CCl, CBr, CI 또는 COH 인 화합물.

청구항 36

제 34 항 또는 제 35 항에 있어서, 각각의 Z, Z', 및 Z" 가 독립적으로 CH, CF, CCl, CBr, 또는 CI 인 화합물.

청구항 37

제 34 항 내지 제 36 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 Z, Z', 및 Z" 가 CH 인 화합물.

청구항 38

제 34 항 내지 제 37 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 Q, Q' 및 Q" 가 O 인 화합물.

청구항 39

제 34 항 내지 제 38 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^1, $R^{1'}$, R^2 및 $R^{2'}$ 가 독립적으로 H, 또는 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 알킬인 화합물.

청구항 40

제 34 항 내지 제 39 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^1, $R^{1'}$, R^2 및 $R^{2'}$ 가 CH_3 인 화합물.

청구항 41

제 34 항 내지 제 40 항 중 어느 한 항에 있어서, X 가 CH_2I, CH_2Br, CH_2F, CH_2OG, 또는 CH_2OGOG' 인 화합물.

청구항 42

제 34 항 내지 제 41 항 중 어느 한 항에 있어서, X 가 CH_2I, CH_2Br, CH_2F, CH_2OCH_3, CH_2O(이소프로필), 또는 $CH_2OC_2H_4OC_4H_9$ 인 화합물.

청구항 43

제 34 항 내지 제 42 항 중 어느 한 항에 있어서, X' 가 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 또는 CH_2NG_2 인 화합물.

청구항 44

제 34 항 내지 제 43 항 중 어느 한 항에 있어서, X' 가 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2OG, 또는 CH_2OGOG' 인 화합물.

청구항 45

제 34 항 내지 제 44 항 중 어느 한 항에 있어서, X' 가 CH_2I, CH_2Br, CH_2F, CH_2Cl, CH_2OG, 또는 CH_2OGOG' 인 화합물.

청구항 46

제 34 항 내지 제 44 항 중 어느 한 항에 있어서, X' 가 CH_2I, CH_2Br, CH_2F, CH_2Cl, CH_2OCH_3, CH_2O(이소프로필), 또는 $CH_2OC_2H_4OC_4H_9$ 인 화합물.

청구항 47

제 34 항 내지 제 42 항 중 어느 한 항에 있어서, X" 가 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, $CH_2OJ'"$, CH_2OG, 또는 CH_2OGOG' 인 화합물.

청구항 48

제 34 항 내지 제 42 항 중 어느 한 항에 있어서, X" 가 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, 또는 $CH_2OJ'"$ 인 화합물.

청구항 49

제 34 항 내지 제 42 항 중 어느 한 항에 있어서, X" 가 CH_2Cl, CH_2OH, CH_2OCH_3, CH_2O(이소프로필), 또는 $CH_2OC_2H_4OC_4H_9$ 인 화합물.

청구항 50

제 34 항 내지 제 42 항 중 어느 한 항에 있어서, X" 가 CH_2OCH_3 이고, X 가 CH_2OCH_3 인 화합물.

청구항 51

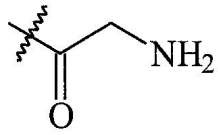
제 34 항 내지 제 50 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 J, J', J", 및 J'" 가 존재하는 경우, 독립적으로 표 1 로부터 선택된 아미노산 기재 부분 또는 폴리에틸렌 글리콜 기재 부분인 화합물.

청구항 52

제 34 항 내지 제 50 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 J, J', J", 및 J'" 가 존재하는 경우, 독립적으로 표 1 로부터 선택된 아미노산 기재 부분인 화합물.

청구항 53

제 34 항 내지 제 50 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 J, J', J", 및 J'" 가 존재하는 경우



인 화합물.

청구항 54

제 34 항 내지 제 50 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 J, J' J", J'" 가 존재하는 경우 H 인 화합물.

청구항 55

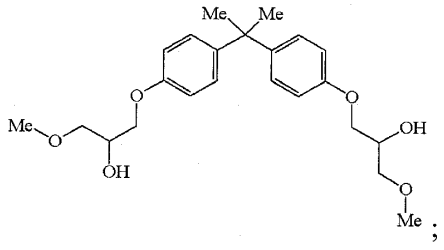
제 34 항 내지 제 53 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 L, L' 및 L" 가 존재하는 경우 독립적으로 O, NH 또는 N^+H_2 인 화합물.

청구항 56

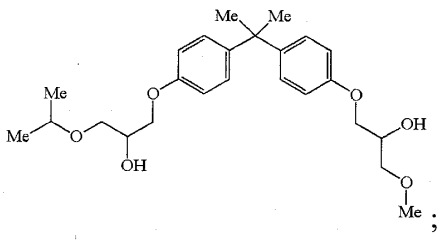
제 34 항 내지 제 54 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 L, L' 및 L" 가 존재하는 경우 O 인 화합물.

청구항 57

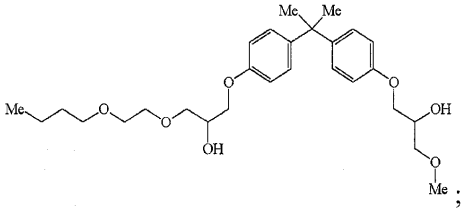
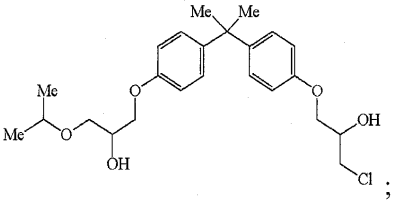
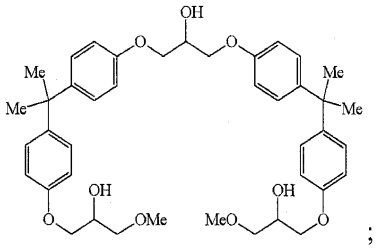
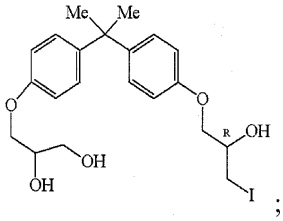
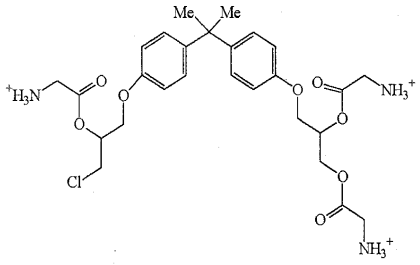
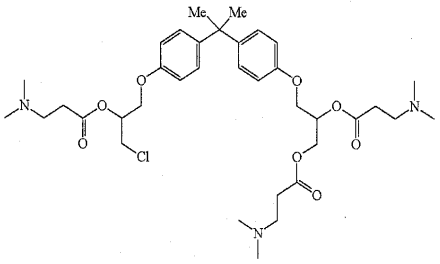
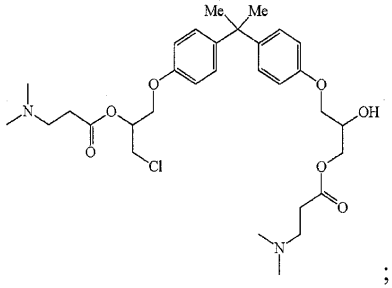
제 34 항에 있어서, 화합물이 하기 중 하나 이상으로부터 선택되는 화합물:

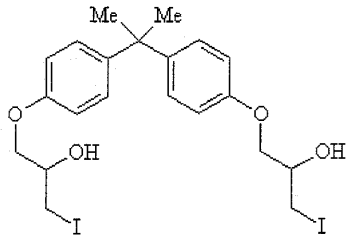
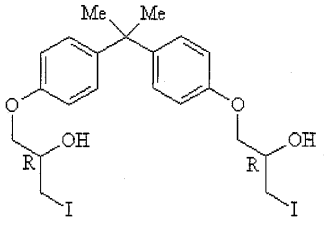


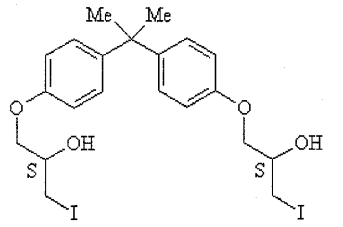
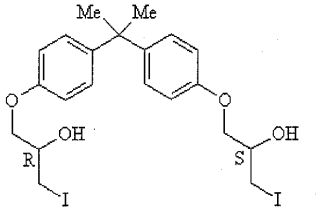
;

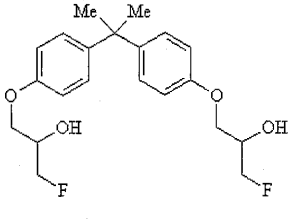


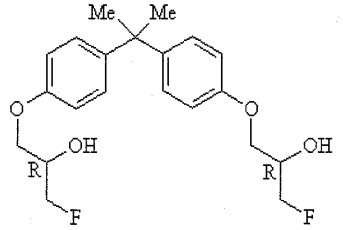
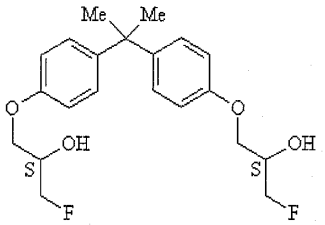
;

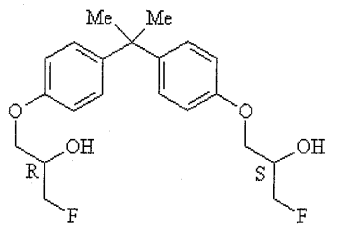
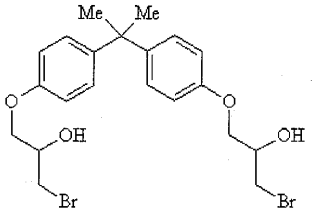

;

;

;

;

;

;

;

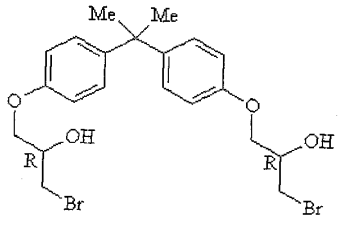
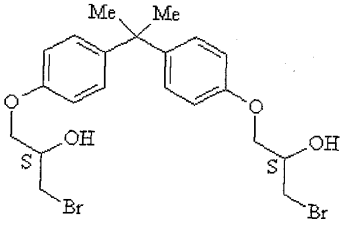
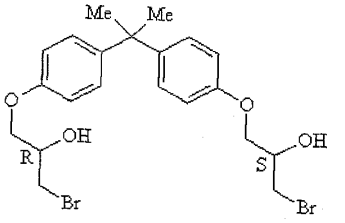
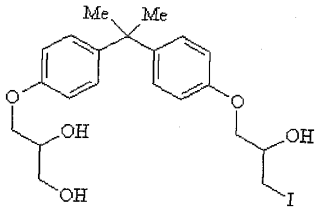
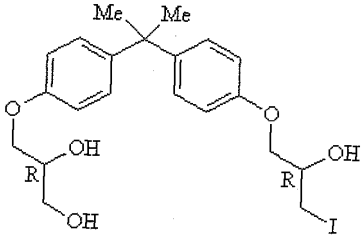
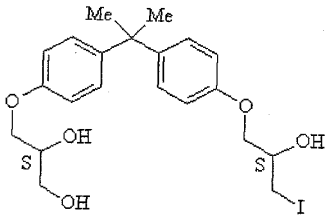
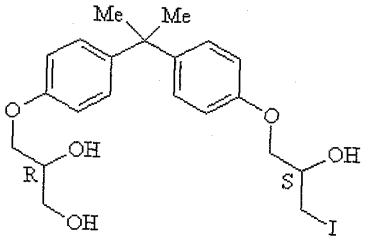
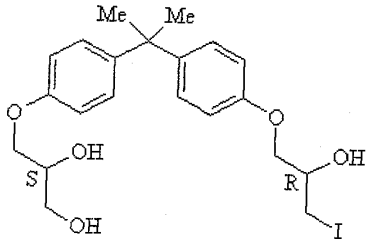
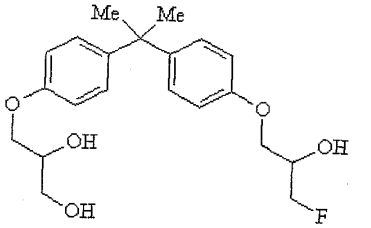
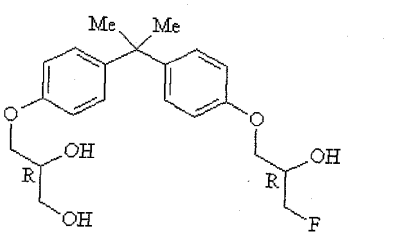

;

;

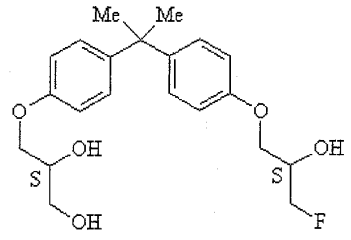

;

;


;

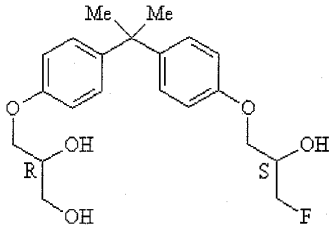

;

;


;

;

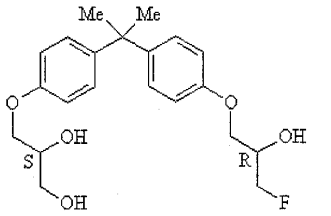













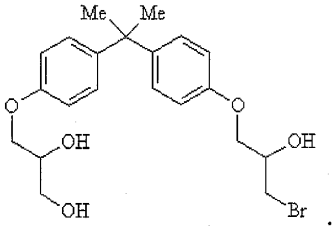
;



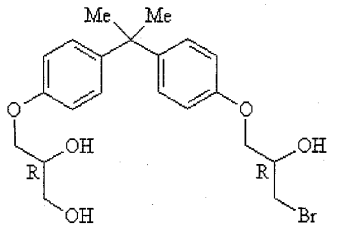
;



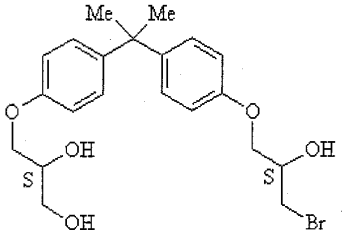
;



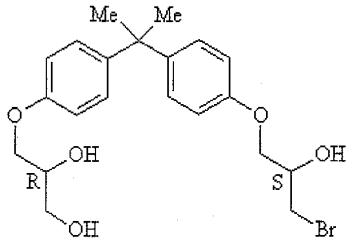
;



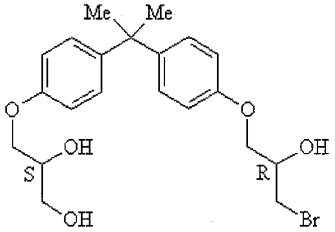
;



;



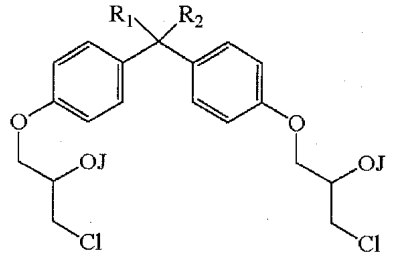
; 및



.

청구항 58

하기 화학식을 갖는 화합물:



[식 중,

J 는 표 1 로부터 선택된 부분이고;

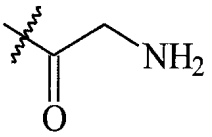
R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H, 또는 분지형, 비분지형, 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 알킬이거나, 또는 함께 치환 또는 비치환, 포화, 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭 C_3-C_{10} 알킬을 형성하고;

임의의 치환기는 옥소, OJ'", COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, CN, SH, SR, SO_3H, SO_3R, SO_2R,

OSO_3R, 및 NO_2 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, R 은 비치환 C_1-C_{10} 알킬임].

청구항 59

제 58 항에 있어서, J 가

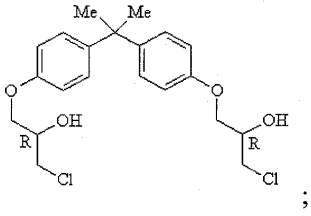
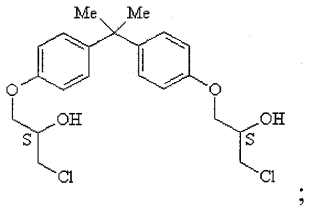
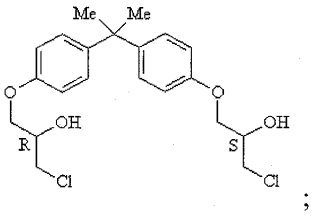
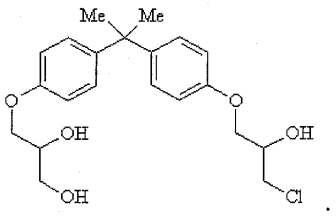
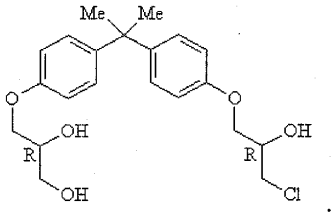
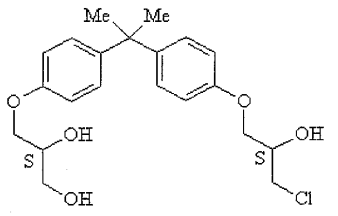
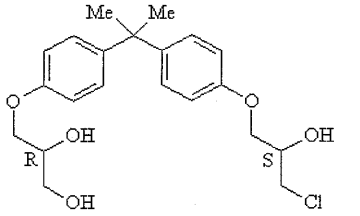
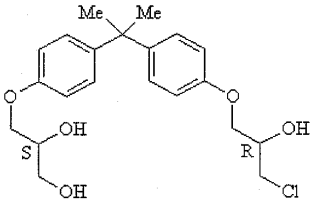


이고;

각각의 R^1 및 R^2 는 H 또는 CH_3 으로부터 선택되는 화합물.

청구항 60

하기 중 하나 이상으로부터 선택되는 화합물:

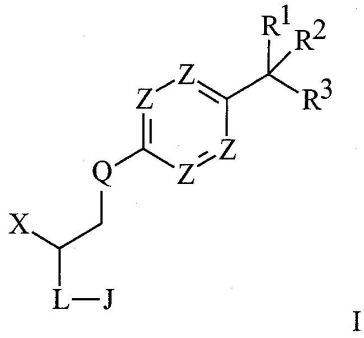

;

;

;

;

;

;

;

및 .

청구항 61

제 1 항 내지 제 60 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 62

하기 화학식 I 의 구조를 갖는 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물:



I

[식 중,

J 는 H 또는 표 1 로부터 선택된 부분이고;

L 은 O, NH, NG, N^+H_2, 또는 N^+HG 이고;

X 는 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, $CH_2OJ'"$, G, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 또는 CH_2NG_2 이고;

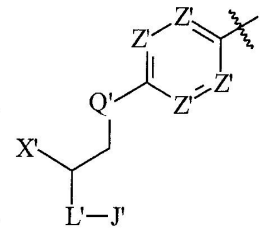
Q 는 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 또는 NG 이고;

각각의 Z 는 독립적으로 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, 또는 CSO_2G 이고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H, 또는 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 알킬이거나, 또는 함께 치환 또는 비치환, 포화, 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭 C_3-C_{10} 알킬을 형성하고;

각각의 G G' 및 G" 는 독립적으로 분지형 또는 비분지형, 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭, 치환 또는 비치환, 포화 또는 불포화 C_1-C_{10} 알킬이고;

R^3 은 H, 분지형, 비분지형, 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 알킬, 또는



이고;

J' 는 H 또는 표 1 로부터 선택된 부분이고;

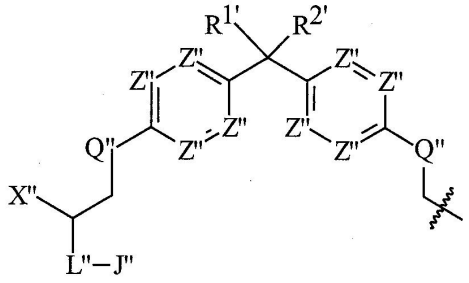
L' 는 O, NH, NG, N^+H_2, 또는 N^+HG 이고;

각각의 Z' 는 독립적으로 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, 또는 CSO_2G 이고;

Q' 는 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 또는 NG 이고;

X' 는 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, $CH_2OJ'"$, G, CH_2OG,

CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2NG_2, 또는



이고;

$R^{1'}$ 및 $R^{2'}$ 는 각각 독립적으로 H, 또는 분지형, 비분지형, 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 알킬이거나, 또는 함께 치환 또는 비치환, 포화, 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭 C_3-C_{10} 알킬을 형성하고;

각각의 J" 및 J'" 는 독립적으로 H 또는 표 1 로부터 선택된 부분이고;

L" 는 O, NH, NG, N^+H_2, 또는 N^+HG 이고;

각각의 Z" 는 독립적으로 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, 또는 CSO_2G 이고;

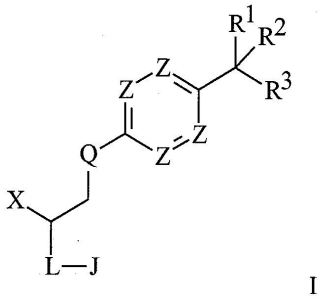
Q" 는 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 또는 NG 이고;

X" 는 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, $CH_2OJ'"$, G, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 또는 CH_2NG_2 이고;

임의의 치환기는 옥소, OJ'", COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, CN, SH, SR, SO_3H, SO_3R, SO_2R, OSO_3R, 및 NO_2 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, R 은 비치환 C_1-C_{10} 알킬임].

청구항 63

하기 화학식 I 의 구조를 갖는 화합물을 포유류 세포에게 투여하는 것을 포함하는, AR 활성 조절 방법:



I

[식 중,

J 는 H 또는 표 1 로부터 선택된 부분이고;

L 은 O, NH, NG, N^+H_2, 또는 N^+HG 이고;

X 는 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, $CH_2OJ'"$, G, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 또는 CH_2NG_2 이고;

Q 는 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 또는 NG 이고;

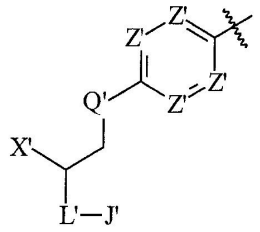
각각의 Z 는 독립적으로 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG,

CSOG, 또는 CSO_2G 이고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H, 또는 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 알킬이거나, 또는 함께 치환 또는 비치환, 포화, 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭 C_3-C_{10} 알킬을 형성하고;

각각의 G G' 및 G" 는 독립적으로 분지형, 비분지형 또는 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭, 치환 또는 비치환, 포화 또는 불포화 C_1-C_{10} 알킬이고;

R^3 은 H, 분지형, 비분지형, 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 알킬, 또는



이고;

J' 는 H 또는 표 1 로부터 선택된 부분이고;

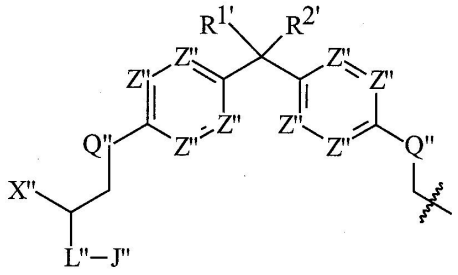
L' 는 O, NH, NG, N^+H_2, 또는 N^+HG 이고;

각각의 Z' 는 독립적으로 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, 또는 CSO_2G 이고;

Q' 는 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 또는 NG 이고;

X' 는 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, $CH_2OJ'"$, G, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2NG_2, 또는

또는



이고;

$R^{1'}$ 및 $R^{2'}$ 는 각각 독립적으로 H, 또는 분지형, 비분지형, 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 알킬이거나, 또는 함께 치환 또는 비치환, 포화, 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭 C_3-C_{10} 알킬을 형성하고;

각각의 J" 및 J'" 는 독립적으로 H 또는 표 1 로부터 선택된 부분이고;

L" 는 O, NH, NG, N^+H_2, 또는 N^+HG 이고;

각각의 Z" 는 독립적으로 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, 또는 CSO_2G 이고;

Q" 는 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 또는 NG 이고;

X" 는 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, $CH_2OJ'"$, G, CH_2OG,

CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 또는 CH_2NG_2 이고;

임의의 치환기는 옥소, OJ'", COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, CN, SH, SR, SO_3H, SO_3R, SO_2R, OSO_3R, 및 NO_2 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, R 은 비치환 C_1-C_{10} 알킬임].

청구항 64

제 63 항에 있어서, 투여가 생체 내에서 이루어지는 방법.

청구항 65

제 63 항 또는 제 64 항에 있어서, 투여가 포유류에 대한 것인 방법.

청구항 66

제 64 항 또는 제 65 항에 있어서, 투여가 전립선암, 유방암, 난소암, 자궁내막암, 탈모, 여드름, 다모증, 난소낭, 다낭 난소 질환, 사춘기 조숙, 및 노년기 황반 변성으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 징후의 치료를 위해 유효량으로, 이를 필요로 하는 포유류에 대해 이루어지는 방법.

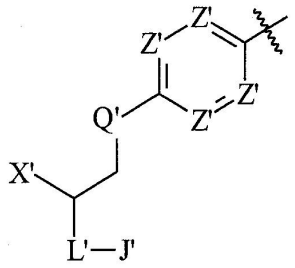
청구항 67

제 63 항 내지 제 66 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 X, X' 및 X" 가 독립적으로 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, $CH_2OJ'"$, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 또는 CH_2NG_2 이고;

각각의 Z, Z', 및 Z" 가 독립적으로 N, CH, CF, CCl, CBr, CI 또는 COH 인 방법.

청구항 68

제 63 항 내지 제 67 항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이



인 방법.

청구항 69

제 63 항 내지 제 68 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 Z, Z' 및 Z" 가 독립적으로 CH, CF, CCl, CBr, 또는 CI 인 방법.

청구항 70

제 63 항 내지 제 69 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 Z, Z', 및 Z" 가 CH 인 방법.

청구항 71

제 63 항 내지 제 70 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 Q, Q' 및 Q" 가 O 인 방법.

청구항 72

제 63 항 내지 제 71 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^1, $R^{1'}$, R^2 및 $R^{2'}$ 가 독립적으로 H, 또는 분지형, 비분지형, 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 알킬인 방법.

청구항 73

제 63 항 내지 제 72 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^1, $R^{1'}$, R^2 및 $R^{2'}$ 가 CH_3 인 방법.

청구항 74

제 63 항 내지 제 73 항 중 어느 한 항에 있어서, X 가 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, $CH_2OJ'"$, CH_2OG, 또는 CH_2OGOG' 인 방법.

청구항 75

제 63 항 내지 제 74 항 중 어느 한 항에 있어서, X 가 CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2OH, CH_2OCH_3, CH_2O(이소프로필), 또는 $CH_2OC_2H_4OC_4H_9$ 인 방법.

청구항 76

제 63 항 내지 제 75 항 중 어느 한 항에 있어서, X' 가 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, $CH_2OJ'"$, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', $GOG'OG"$, CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 또는 CH_2NG_2 인 방법.

청구항 77

제 63 항 내지 제 76 항 중 어느 한 항에 있어서, X' 가 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, $CH_2OJ'"$, CH_2OG, 또는 CH_2OGOG' 인 방법.

청구항 78

제 63 항 내지 제 77 항 중 어느 한 항에 있어서, X' 가 CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2OH, CH_2OCH_3, CH_2O(이소프로필), 또는 $CH_2OC_2H_4OC_4H_9$ 인 방법.

청구항 79

제 63 항 내지 제 75 항 중 어느 한 항에 있어서, X" 가 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, $CH_2OJ'"$, CH_2OG, 또는 CH_2OGOG' 인 방법.

청구항 80

제 63 항 내지 제 75 항 중 어느 한 항에 있어서, X" 가 CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2OH, CH_2OCH_3, CH_2O(이소프로필), 또는 $CH_2OC_2H_4OC_4H_9$ 인 방법.

청구항 81

제 63 항 내지 제 75 항 중 어느 한 항에 있어서, X" 가 CH_2OCH_3 이고, X 가 CH_2OCH_3 인 방법.

청구항 82

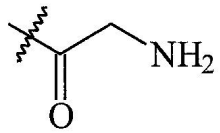
제 63 항 내지 제 81 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 J, J', J", 및 J'" 가 존재하는 경우, 독립적으로 표 1 로부터 선택된 아미노산 기재 부분 또는 폴리에틸렌 글리콜 기재 부분인 방법.

청구항 83

제 63 항 내지 제 81 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 J, J', J", 및 J'" 가 존재하는 경우, 독립적으로 표 1 로부터 선택된 아미노산 기재 부분인 방법.

청구항 84

제 63 항 내지 제 81 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 J, J', J", 및 J'" 가 존재하는 경우



인 방법.

청구항 85

제 63 항 내지 제 81 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 J, J' J", J'" 가 존재하는 경우 H 인 방법.

청구항 86

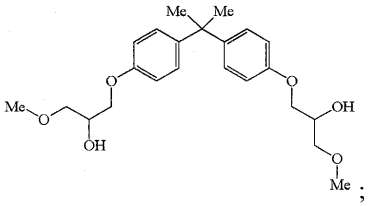
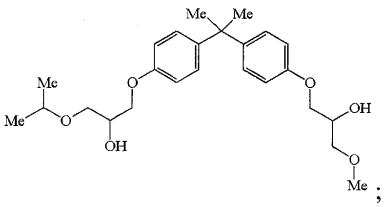
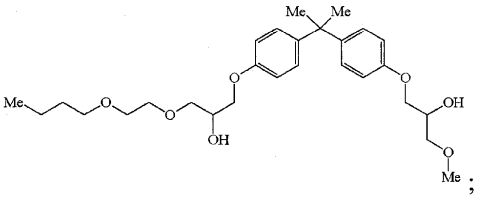
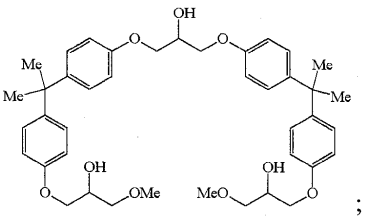
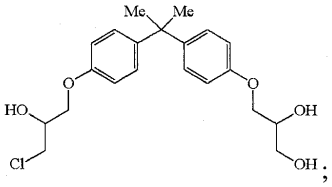
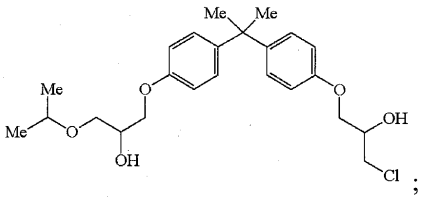
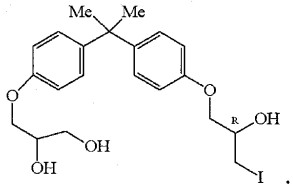
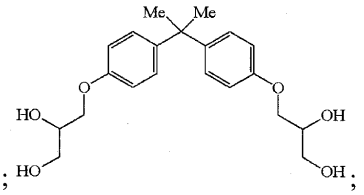
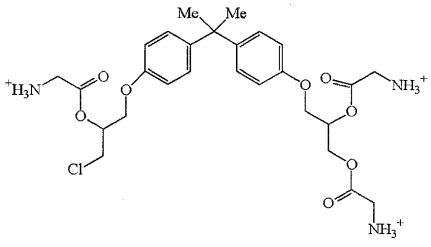
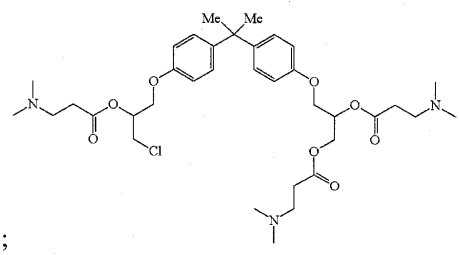
제 63 항 내지 제 85 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 L, L' 및 L" 가 존재하는 경우 독립적으로 O, NH 또는 $N^{+}H_2$ 인 방법.

청구항 87

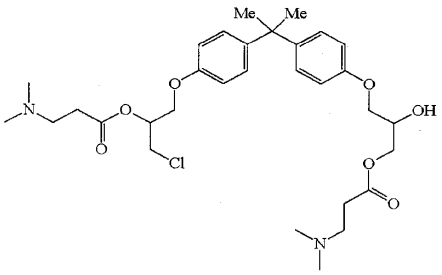
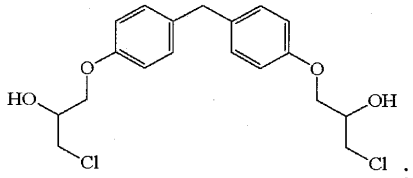
제 63 항 내지 제 86 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 L, L' 및 L" 가 존재하는 경우 O 인 방법.

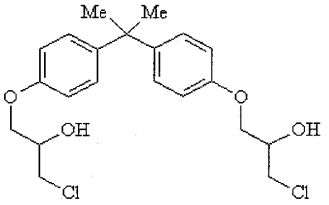
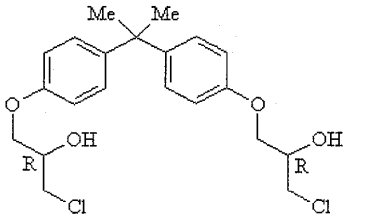
청구항 88

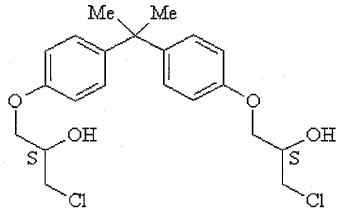
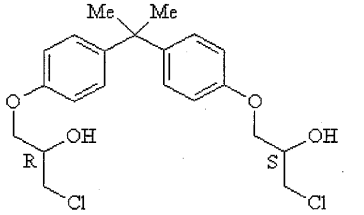
제 63 항에 있어서, 화합물이 하기 중 하나 이상으로부터 선택되는 방법:

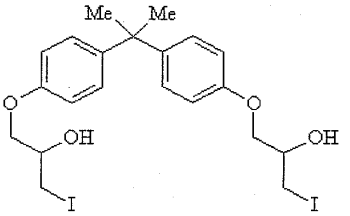
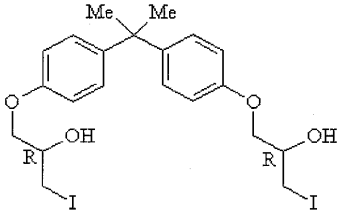

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

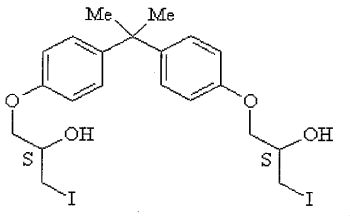
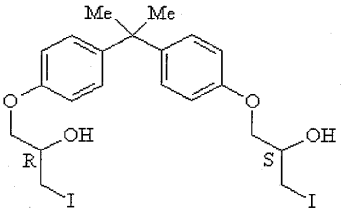
;

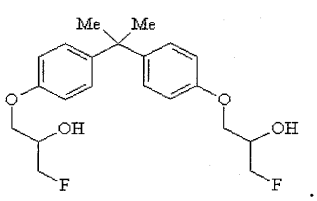
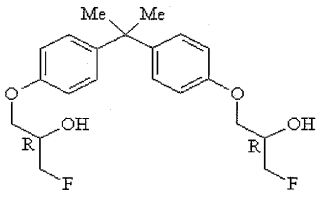

;

;

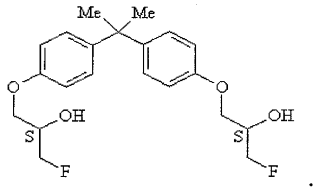
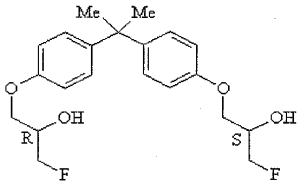

;

;

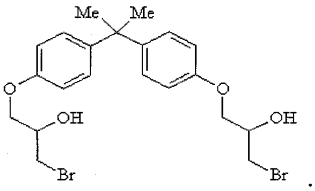
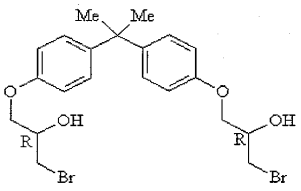

;

;

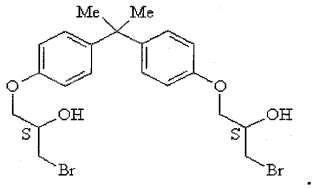
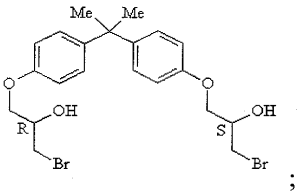

;

;

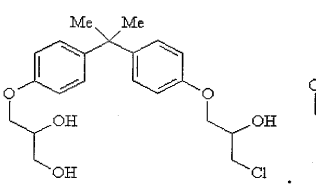
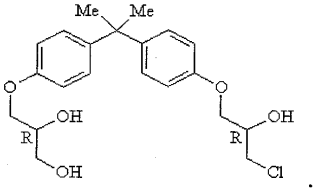

;

;

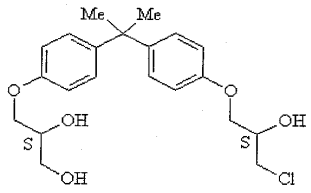
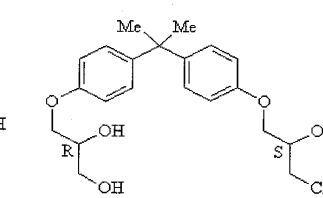

;

;


;

;


;

;

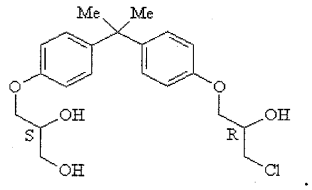
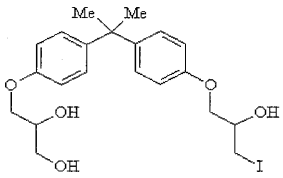

;

;

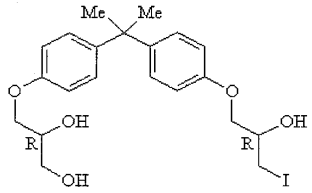
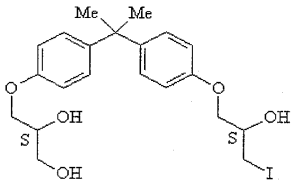

;

;

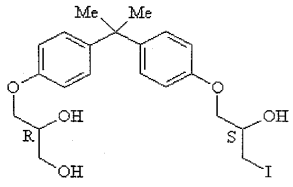
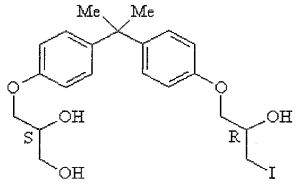

;

;

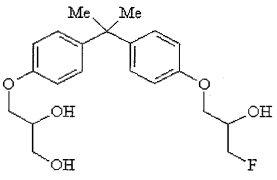
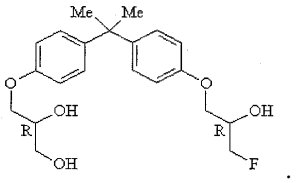
;

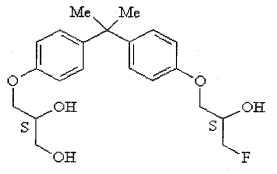
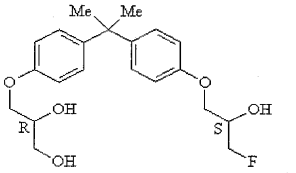
;

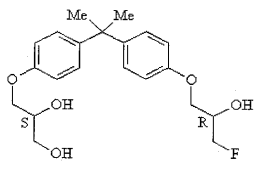
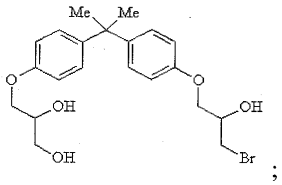

;

;

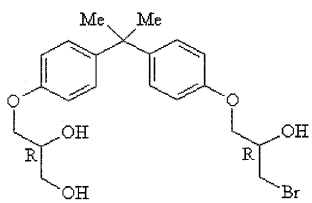
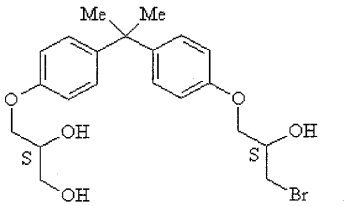

;

;

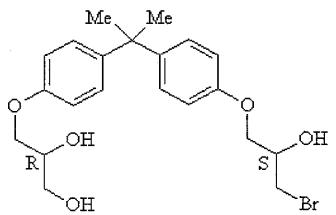
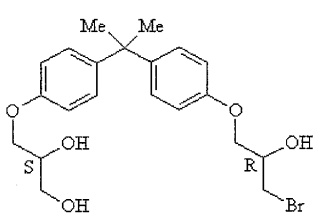

;

;


;

;


;

;


;

;


;

;


;

; 및

청구항 89

제 66 항 내지 제 88 항 중 어느 한 항에 있어서, 징후가 전립선암인 방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 전체가 본원에 참조로서 인용된 2008 년 7 월 2 일에 출원된 제목 "SMALL MOLECULE THERAPEUTICS AND METHODS FOR THEIR USE" 의 미국 가특허 출원 일련 번호 61/129,537 호의 우선권을 주장한다.

[0003] **정부 연구 후원에 대한 진술**

[0004] 본 발명은 일부, **미군 의료 연구 및 군수 사령부**에 의해 수여된 승인 번호 **W81XWH-05-1-0058 (PC040768)** 로 정부 지원을 받았다. 정부는 본 발명에 대해 특정의 권리를 갖는다.

[0005] **기술 분야**

[0006] 본 발명은 다양한 암을 비롯한 다양한 징후의 치료를 위한 요법, 이의 용도 및 방법에 관한 것이다. 특히 본 발명은 모든 병기 및 안드로겐-의존성, 안드로겐-민감성 및 안드로겐-독립성 (또한 호르몬 불응, 거세 저항성, 안드로겐 박탈 저항성, 안드로겐 절제 저항성, 안드로겐 고갈-독립성, 거세-재발, 항-안드로겐-재발로도 불림) 을 비롯한 전립선암과 같은 암에 대한 치료 요법 및 치료 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0007] 안드로겐은 안드로겐 수용체 (AR) 를 통해 그의 효과를 매개한다. 안드로겐은 광범위한 발달 및 생리적 반응에서 중요한 역할을 하고, 수컷 성 분화, 정자 발생 유지, 및 수컷 성선자극호르몬 조절에 관여한다 (R. K. Ross, G. A. Coetzee, C. L. Pearce, J. K. Reichardt, P. Bretsky, L. N. Kolonel, B. E. Henderson, E. Lander, D. Altshuler & G. Daley, *Eur Urol* 35, 355-361 (1999); A. A. Thomson, *Reproduction* 121, 187-195 (2001); N. Tanji, K. Aoki & M. Yokoyama, *Arch Androl* 47, 1-7 (2001)). 여러 방면의 증거가 안드로겐이 전립선 발암 발달과 연관되어 있다는 것을 보여준다. 첫째로, 안드로겐은 설치류 모델에서 전립선 발암을 유도하고 (R. L. Noble, *Cancer Res* 37, 1929-1933 (1977); R. L. Noble, *Oncology* 34, 138-141 (1977)), 단백동화 스테로이드 형태의 안드로겐을 받은 남성에서는 전립선암 발병률이 보다 높다 (J. T. Roberts & D. M. Essenhigh, *Lancet* 2, 742 (1986); J. A. Jackson, J. Waxman & A. M. Spiekerman, *Arch Intern Med* 149, 2365-2366 (1989); P. D. Guinan, W. Sadoughi, H. Alsheik, R. J. Ablin, D. Alrenga & I. M. Bush, *Am J Surg* 131, 599-600 (1976)). 두번째로, 인간 또는 개가 사춘기 전에 거세당한 경우 전립선암은 발달되지 않는다 (J. D. Wilson & C. Roehrborn, *J Clin Endocrinol Metab* 84, 4324-4331 (1999); G. Wilding, *Cancer Surv* 14, 113-130 (1992)). 성인 남성의 거세는 다른 남성 외부 생식기에 영향을 주지 않으면서 전립선의 퇴화 및 전립선 상피의 세포자멸사를 유발한다 (E. M. Bruckheimer & N. Kyprianou, *Cell Tissue Res* 301, 153-162 (2000); J. T. Isaacs, *Prostate* 5, 545-557 (1984)). 이러한 안드로겐에 대한 의존성은 화학적 또는 수술적 거세 (안드로겐 절제) 로 전립선암을 치료하기 위한 이론적 근거를 제공한다.

[0008] 안드로겐은 또한 여성 암에서도 중요한 역할을 한다. 하나의 예는 안드로겐의 레벨 증가가 난소암 발달 위험 증가와 관련되어 있는 난소암이다 (K. J. Helzlsouer, A. J. Alberg, G. B. Gordon, C. Longcope, T. L. Bush, S. C. Hoffman & G. W. Comstock, *JAMA* 274, 1926-1930 (1995); R. J. Edmondson, J. M. Monaghan & B. R. Davies, *Br J Cancer* 86, 879-885 (2002)). AR 은 대부분의 난소암에서 검출되었고 (H. A. Risch, *J Natl Cancer Inst* 90, 1774-1786 (1998); B. R. Rao & B. J. Slotman, *Endocr Rev* 12, 14-26 (1991); G. M. Clinton & W. Hua, *Crit Rev Oncol Hematol* 25, 1-9 (1997)), 반면 에스트로겐 수용체-알파 (ERa) 및 프로게스테론 수용체는 난소 종양의 50% 미만에서 검출된다.

[0009] 진행된 전립선암에 이용가능한 오직 유효한 치료는 전립선 상피 세포의 생존에 필수적인 안드로겐의 제거이다. 안드로겐 절제 요법은 혈청 전립선-특이적 항원 (PSA) 의 감소를 수반하는 종양 적재에서의 일시적인 감소를 야기한다. 불행히도, 전립선암은 안드로겐의 부재에서도 결국은 다시 성장할 수 있다 (안드로겐-독립성 질환) (Huber *et al* 1987 *Scand J. Urol Nephrol*. 104, 33-39). 안드로겐-독립성 질환은 혈청 PSA 의 적정 농도 상승에 의해 증상 발병 전에 생화학적으로 특징화된다 (Miller et al 1992 *J. Urol.* 147, 956-961).

일단 질환이 안드로겐-독립성이 되면, 대부분의 환자는 2 년 내에 질환으로 쓰러진다.

[0010] AR 은 카르복시-말단 리간드-결합 도메인 (LBD), 2 개의 아연 핑거 모티프를 포함하는 DNA-결합 도메인 (DBD), 및 하나 이상의 전사 활성화 도메인을 함유하는 N-말단 도메인 (NTD) 을 포함하는 구별되는 기능 도메인을 갖는다. AR 의 LBD 에 대한 안드로겐 (리간드) 의 결합은 이의 활성화을 유도하여, 수용체가 "정상적으로" 안드로겐 조절되는 유전자, 예컨대 PSA 의 프로모터 및 인핸서 영역 상의 안드로겐 반응 요소 (ARE) 라고 불리는 이의 특이적 DNA 일치 부위에 효과적으로 결합할 수 있어, 전사를 개시한다. AR 은 인터류킨-6 (IL-6) 으로의 cAMP-의존성 단백질 키나아제 (PKA) 경로의 자극에 의해, 그리고 다양한 성장 인자에 의해 안드로겐의 부재하에서 활성화될 수 있다 (Culig *et al* 1994 *Cancer Res.* 54, 5474-5478; Nazareth *et al* 1996 *J. Biol. Chem.* 271, 19900-19907; Sadar 1999 *J. Biol. Chem.* 274, 7777-7783; Ueda *et al* 2002 *A J. Biol. Chem.* 277, 7076-7085; 및 Ueda *et al* 2002 B *J Biol. Chem.* 277, 38087-38094). AR 의 리간드-독립성 형질전환 메카니즘에는 다음이 포함되는 것으로 보여진다: 1) 핵 전위를 암시하는 핵 AR 단백질 증가; 2) AR/ARE 복합체 형성 증가; 및 3) AR-NTD (Sadar 1999 *J. Biol. Chem.* 274, 7777-7783; Ueda *et al* 2002 A *J Biol. Chem.* 277, 7076-7085; 및 Ueda *et al* 2002 B *J. Biol. Chem.* 277, 38087-38094). AR 은 안드로겐-독립성 질환에서 대안적인 신호 전달 경로에 의해 고환 안드로겐의 부재하에서도 활성화될 수 있고, 이것은 핵 AR 단백질이 2 차 전립선암 종양에 존재한다는 발견과 일치한다 (Kim *et al* 2002 *Am. J. Pathol.* 160, 219-226; 및 van der Kwast *et al* 1991 *Inter. J. Cancer* 48, 189-193).

[0011] AR 의 이용가능한 억제제에는 비스테로이드성 항안드로겐, 예컨대 비칼루타미드 (Casodex™), 닐루타미드, 및 플루타미드 및 스테로이드성 항안드로겐, 사이프로테론 아세테이트가 포함된다. 이들 항안드로겐은 AR 의 LBD 에 표적하고, 이들 동일한 항안드로겐에 의한 AR 의 활성화를 야기하는 돌연변이 및 열악한 친화성으로 인해 아마도 대부분 실패한다 (Taplin, M.E., Bubley, G.J., Kom Y.J., Small E.J., Uptonm M., Rajeshkumarm B., Balkm S.P., Cancer Res., 59, 2511-2515 (1999)). 이들 항안드로겐은 또한 안드로겐-독립성 전립선암의 진행을 촉진하는 구성적으로 활성인 수용체를 야기하는, 리간드-결합 도메인 (LBD) 이 결핍된 최근에 개발된 AR 스플라이싱 변이체에 대해 아무런 영향을 주지 않을 것이다 (Dehm SM, Schmidt LJ, Heemers HV, Vessella RL, Tindall DJ., *Cancer Res* 68, 5469-77, 2008; Guo Z, Yang X, Sun F, Jiang R, Linn DE, Chen H, Chen H, Kong X, Melamed J, Tepper CG, Kung HJ, Brodie AM, Edwards J, Qiu Y., *Cancer Res.* 69, 2305-13, 2009).

[0012] 통상적은 요법은 AR 의 C-말단 도메인을 통한 AR 의 안드로겐-의존성 활성화에 초점을 두고 있다. AR 에 대한 길항제를 개발하려는 최근의 연구는 C-말단 및 구체적으로는: 1) 알로스테릭 포켓 및 AF-2 활성 (Estebanez-Perpina *et al* 2007, *PNAS* 104, 16074-16079); 2) 비스테로이드성 길항제의 확인을 위한 인 실리코 "약물 리퍼포징 (repurposing)" 절차 (Bisson *et al* 2007, *PNAS* 104, 11927 - 11932); 및 보조활성화인자 또는 보조억제인자 상호작용 (Chang *et al* 2005, *Mol Endocrinology* 19, 2478-2490; Hur *et al* 2004, *PLoS Biol* 2, E274; Estebanez-Perpina *et al* 2005, *JBC* 280, 8060-8068; He *et al* 2004, *Mol Cell* 16, 425-438) 에 초점을 두고 있다.

[0013] NTD 가 안드로겐의 부재하에서 AR 의 활성화에 중요한 역할을 하므로 (Sadar, M.D. 1999 *J. Biol. Chem.* 274, 7777-7783; Sadar MD *et al* 1999 *Endocr Relat Cancer*. 6, 487-502; Ueda *et al* 2002 *J. Biol. Chem.* 277, 7076-7085; Ueda 2002 *J Biol. Chem.* 277, 38087-38094; Blaszczyk *et al* 2004 *Clin Cancer Res.* 10, 1860-9; Dehm *et al* 2006 *J Biol Chem.* 28, 27882-93; Gregory *et al* 2004 *J Biol Chem.* 279, 7119-30), AR-NTD 는 또한 약물 개발을 위한 표적이다 (예를 들어, WO 2000/001813 호). AR-NTD 는 디코이 분자의 적용에 의해 제시되는 바와 같이 전립선암의 호르몬 진행에 중요하다 (Quayle *et al* 2007, *Proc Natl Acad Sci.* USA. 104,1331-1336).

[0014] AR C-말단 LBD 에 대한 결정 구조는 밝혀졌지만, NTD 의 용액 내에서의 높은 유연성 및 고유의 무질서로 인해 NTD 의 경우에는 밝혀지지 않았으므로 (Reid *et al* 2002 *J. Biol. Chem.* 277, 20079-20086), 사실상의 약물 개발 접근법 시도에 어려움이 있다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0015] **개요**

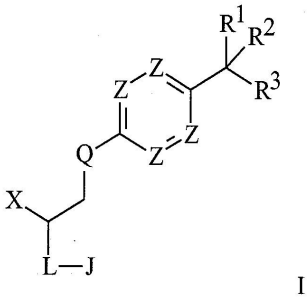
[0016] 본 발명은 일부분, 본원에 기재된 화합물이 안드로겐 수용체 (AR) 활성을 조절한다는 우연한 발견에 근거한다.

구체적으로는, 본원에서 확인된 화합물은 AR N-말단 도메인 (NTD) 전사활성화의 억제를 나타내고, 이것은 안드로겐의 존재 및 부재하에서 생체 내 종양 성장을 차단하는데 유용할 수 있다. 해양 무척추동물 추출물의 초기 스크리닝을 AR NTD 전사활성화 50% 이상의 억제에 대해 시험하였고, 상기 초기 스크리닝에서 확인된 화합물 중 일부가 BADGE (Bisphenol A Diglycidic Ether) 와 구조적 유사성을 갖는 것으로 측정되었기 때문에 그 발견이 특히 우연하였다. BADGE 과의 유사성은 상기 화합물이 가장 산업적 기원이 있을 것 같고, 오염된 해양수로부터 해면에 의해 생체 내에 축적되었음을 암시한다. 따라서, Badge 화합물에 대한 공지된 활성으로 인해, 본 BADGE 유도체는 임의의 다른 환경하에서 어세이에서 스크리닝되기는 매우 어려웠을 것이다.

[0017] 본원에 기재된 화합물은 고아 및 핵 수용체 (안드로겐 수용체와 같은 스테로이드 수용체를 포함) 의 메카니즘을 연구하기 위한 생체 내 또는 시험관 내 연구 용도 (즉, 비-임상적) 에 사용될 수 있다. 게다가, 상기 화합물은 재조합 단백질, 배양물 내에 유지되는 세포, 및/또는 동물 모델을 사용하는 고아 및 핵 수용체의 활성화 및/또는 신호 전달 경로를 연구하기 위한 생체 내 또는 시험관 내 연구를 위한 키트의 일부로서 또는 개별적으로 사용될 수 있다.

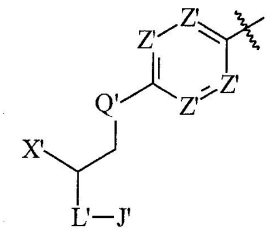
[0018] 본 발명은 또한 일부분, 본원에 기재된 화합물이 연구 및 치료 용도 모두에 대해 생체 내 또는 시험관 내에서 안드로겐 수용체 활성을 조절하기 위해 사용될 수 있다는 놀라운 발견에 근거한다. 화합물은 안드로겐 수용체 활성을 조절할 수 있도록 유효량으로 사용될 수 있다. 안드로겐 수용체는 포유류일 수 있다. 대안적으로는, 안드로겐 수용체는 인간일 수 있다. 특히, 화합물은 AR N-말단 도메인 (NTD) 의 전사활성화를 억제하기 위해 사용될 수 있다. 화합물 조절 활성은 하기 징후: 전립선암, 유방암, 난소암, 자궁내막암, 탈모, 여드름, 다모증, 난소낭, 다낭 난소 질환, 사춘기 조숙, 및 노년기 황반 변성 중 하나 이상의 연구를 위한 생체 내 또는 시험관 내 모델에서 사용될 수 있다. 게다가, 화합물 조절 활성은 하기 징후: 전립선암, 유방암, 난소암, 자궁내막암, 탈모, 여드름, 다모증, 난소낭, 다낭 난소 질환, 사춘기 조숙 (성선중독증) 및 노년기 황반 변성 중 하나 이상의 치료를 위해 사용될 수 있다. 치료를 위한 징후는 전립선암일 수 있다. 전립선암은 안드로겐-독립성 전립선암일 수 있다. 전립선암은 안드로겐-의존성 전립선암일 수 있다.

[0019] 하나의 구현예에 따르면, 하기 화학식 I 의 구조를 갖는 화합물의, 안드로겐 수용체 (AR) 활성 조절을 위한 용도가 제공된다:



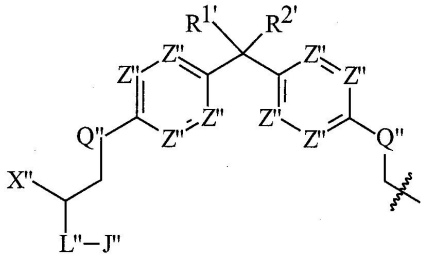
[0020] I

[0021] [식 중, J 는 H 또는 표 1 로부터 선택된 부분일 수 있고; L 은 O, S, NH, NG, N^+H_2, 또는 N^+HG 일 수 있고; X 는 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, $CH_2OJ'"$, G, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 또는 CH_2NG_2 일 수 있고; Q 는 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 또는 NG 일 수 있고; 각각의 Z 는 독립적으로 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, 또는 CSO_2G 일 수 있고; R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H, 또는 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 알킬일 수 있거나, 또는 함께 치환 또는 비치환, 포화, 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭 C_3-C_{10} 알킬을 형성할 수 있고; 각각의 G G' 및 G" 는 독립적으로 분지형, 비분지형, 또는 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭, 치환 또는 비치환, 포화 또는 불포화 C_1-C_{10} 알킬일 수 있고; R^3 은 H, 분지형, 비분지형, 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 알킬, 또는



[0022] 일 수 있고;

[0023] J' 는 H 또는 표 1 로부터 선택된 부분일 수 있고; L' 는 O, S, NH, NG, N^+H_2, 또는 N^+HG 일 수 있고; 각각의 Z' 는 독립적으로 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, 또는 CSO_2G 일 수 있고; Q' 는 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 또는 NG 일 수 있고; X' 는 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, $CH_2OJ'"$, G, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2NG_2, 또는



[0024] 일 수 있고;

[0025] $R^{1'}$ 및 $R^{2'}$ 는 각각 독립적으로 H, 또는 분지형, 비분지형, 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 알킬일 수 있거나, 또는 함께 치환 또는 비치환, 포화, 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭 C_3-C_{10} 알킬을 형성할 수 있고; 각각의 J" 및 J'" 는 독립적으로 H 또는 표 1 로부터 선택된 부분일 수 있고; L" 는 O, S, NH, NG, N^+H_2, 또는 N^+HG 일 수 있고; 각각의 Z" 는 독립적으로 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, 또는 CSO_2G 일 수 있고; Q" 는 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 또는 NG 일 수 있고; X" 는 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, $CH_2OJ'"$, G, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 또는 CH_2NG_2 일 수 있고; 임의의 치환기는 존재하는 경우 옥소 (즉, =O), OJ'", COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, CN, SH, SR, SO_3H, SO_3R, SO_2R, OSO_3R, 및 NO_2 로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있고, R 은 비치환 C_1-C_{10} 알킬일 수 있음]. 대안적으로는, 용도는 안드로겐 수용체 (AR) 조절용 의약의 제조를 위한 것일 수 있다.

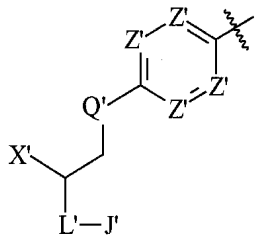
[0026] 또다른 구현예에 따르면, 상기 언급된 화학식 I 의 구조를 갖는 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

[0027] 또다른 구현예에 따르면, 포유류 세포에게 상기 언급된 화학식 I 의 구조를 갖는 화합물을 투여하는 것을 포함하는, AR 활성 조절 방법이 제공된다.

[0028] 안드로겐 수용체 (AR) 활성 조절은 포유류 세포에서 이루어질 수 있다. 안드로겐 수용체 (AR) 활성 조절은 포유류에서 이루어질 수 있다. 포유류는 인간일 수 있다.

[0029] 대안적으로는, 투여는 포유류에 대한 것일 수 있다. 투여는 전립선암, 유방암, 난소암, 자궁내막암, 탈모, 여드름, 다모증, 난소낭, 다낭 난소 질환, 사춘기 조숙, 및 노년기 황반 변성으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 징후의 치료를 위해 유효량으로, 이를 필요로 하는 포유류에 대해 이루어질 수 있다.

[0030] 각각의 X, X' 및 X" 는 독립적으로 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, $CH_2OJ'"$, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 또는 CH_2NG_2 일 수 있다. 각각의 Z, Z', 및 Z" 는 독립적으로 N, CH, CF,

CCl, CBr, CI 또는 COH 일 수 있다. R^3 은  일 수 있다.

[0031] 각각의 Z, Z', 및 Z" 는 독립적으로 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CNH_2, $COSO_3H$, 또는 $COPO_3H_2$ 일 수 있다. 각각의 Z, Z', 및 Z" 는 독립적으로 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, 또는 COH 일 수 있다. 각각의 Z, Z', 및 Z" 는 독립적으로 CH, CF, CCl, CBr, 또는 CI 일 수 있다. 각각의 Z, Z', 및 Z" 는 독립적으로 CH, CCl, 또는 CBr 일 수 있다. 각각의 Z, Z', 및 Z" 는 CH 일 수 있다.

[0032] 각각의 Q, Q' 및 Q" 는 G, O, CH_2, CHG, S, 또는 NH 일 수 있다. 각각의 Q, Q' 및 Q" 는 O, CH_2, S, 또는 NH 일 수 있다. 각각의 Q, Q' 및 Q" 는 O, CH_2, 또는 NH 일 수 있다. 각각의 Q, Q' 및 Q" 는 O, 또는 CH_2 일 수 있다. 각각의 Q, Q' 및 Q" 는 O 일 수 있다. 각각의 Q, Q' 및 Q" 는 G, O, CHG, 또는 NH 일 수 있다. 각각의 Q, Q' 및 Q" 는 G, O, 또는 CHG 일 수 있다. 각각의 Q, Q' 및 Q" 는 G, 또는 O 일 수 있다.

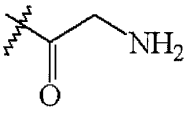
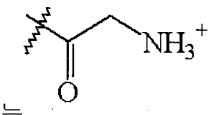
[0033] 각각의 R^1, $R^{1'}$, R^2 및 $R^{2'}$ 는 독립적으로 H, 또는 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환, C_1-C_{10} 알킬일 수 있다. 각각의 R^1, $R^{1'}$, R^2 및 $R^{2'}$ 는 독립적으로 H, 또는 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환, C_1-C_9 알킬일 수 있다. 각각의 R^1, $R^{1'}$, R^2 및 $R^{2'}$ 는 독립적으로 H, 또는 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환, C_1-C_8 알킬일 수 있다. 각각의 R^1, $R^{1'}$, R^2 및 $R^{2'}$ 는 독립적으로 H, 또는 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환, C_1-C_7 알킬일 수 있다. 각각의 R^1, $R^{1'}$, R^2 및 $R^{2'}$ 는 독립적으로 H, 또는 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환, C_1-C_6 알킬일 수 있다. 각각의 R^1, $R^{1'}$, R^2 및 $R^{2'}$ 는 독립적으로 H, 또는 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환, C_1-C_5 알킬일 수 있다. 각각의 R^1, $R^{1'}$, R^2 및 $R^{2'}$ 는 독립적으로 H, 또는 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환, C_1-C_4 알킬일 수 있다. 각각의 R^1, $R^{1'}$, R^2 및 $R^{2'}$ 는 독립적으로 H, 또는 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환, C_1-C_3 알킬일 수 있다. 각각의 R^1, $R^{1'}$, R^2 및 $R^{2'}$ 는 독립적으로 H, 또는 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환, C_1-C_2 알킬일 수 있다. 각각의 R^1, $R^{1'}$, R^2 및 $R^{2'}$ 는 H 또는 CH_3 일 수 있다. 각각의 R^1, $R^{1'}$, R^2 및 $R^{2'}$ 는 CH_3 일 수 있다. 각각의 R^1, $R^{1'}$, R^2 및 $R^{2'}$ 는 H 일 수 있다.

[0034] X 는 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, $CH_2OJ'"$, CH_3OCH_3, $CH_3OCH_2CH_3$, G, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 또는 CH_2NG_2 일 수 있다. X 는 H, CH_3, CH_3OCH_3, $CH_3OCH_2CH_3$, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, $CH_2OJ'"$, G, CH_2OG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 또는 CH_2NG_2 일 수 있다. X 는 H, CH_3, CH_3OCH_3, $CH_3OCH_2CH_3$, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, $CH_2OJ'"$, CH_2OG, 또는 CH_2OGOG' 일 수 있다. X 는 H, CH_3, CH_3OCH_3, $CH_3OCH_2CH_3$, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, $CH_2OJ'"$, 또는 CH_2OG 일 수 있다. X 는 H, CH_3, CH_3OCH_3, $CH_3OCH_2CH_3$, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, 또는 $CH_2OJ'"$ 일 수 있다. X 는 H, CH_3, CH_3OCH_3, $CH_3OCH_2CH_3$, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, 또는 CH_2I 일 수 있다. X 는 CH_3, $CH_3OCH_2CH_3$, CH_2Cl, CH_2F, CH_2I, CH_2Br, CH_2OH, CH_2OCH_3, 또는 CH_2O(이소프로필) 일 수 있다. X 는 CH_3, CH_2Cl, CH_2F, CH_2I, CH_2Br, CH_2OH, $CH_3OCH_2CH_3$, 또는 CH_2OCH_3 일 수 있다. X 는 CH_3, CH_2Cl, CH_2F, CH_2I, CH_2Br, CH_2OH, 또는 CH_2OCH_3 일 수 있다. X 는 CH_3, CH_2OH, CH_2OCH_3, 또는 $CH_2OCH_2CH_3$ 일 수 있다. X 는

CH_2Cl, CH_2F, CH_2I, 또는 CH_2Br 일 수 있다.

[0035] X' 는 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, $CH_2OJ'"$, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', $GOG'OG"$, CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 또는 CH_2NG_2 일 수 있다. X' 는 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, $CH_2OJ'"$, CH_2OG, 또는 CH_2OGOG' 일 수 있다. X' 는 CH_2Cl, CH_2F, CH_2I, CH_2Br, CH_2OH, CH_2OCH_3, CH_2O(이소프로필), 또는 $CH_2OC_2H_4OC_4H_9$ 일 수 있다. X' 는 H, CH_3, CH_3OCH_3, $CH_3OCH_2CH_3$, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, 또는 CH_2I 일 수 있다. X' 는 CH_3, $CH_3OCH_2CH_3$, CH_2Cl, CH_2F, CH_2I, CH_2Br, CH_2OH, CH_2OCH_3, 또는 CH_2O(이소프로필) 일 수 있다. X' 는 CH_3, CH_2Cl, CH_2F, CH_2I, CH_2Br, CH_2OH, $CH_3OCH_2CH_3$, 또는 CH_2OCH_3 일 수 있다. X' 는 CH_3, CH_2Cl, CH_2F, CH_2I, CH_2Br, CH_2OH, 또는 CH_2OCH_3 일 수 있다. X' 는 CH_3, CH_2OH, CH_2OCH_3, 또는 $CH_2OCH_2CH_3$ 일 수 있다. X' 는 CH_2Cl, CH_2F, CH_2I, 또는 CH_2Br 일 수 있다.

[0036] X" 는 H, CH_3, CH_2I, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2F, $CH_2OJ'"$, CH_2OG 또는 CH_2OGOG' 일 수 있다. X" 는 CH_2Cl, CH_2F, CH_2I, CH_2Br, CH_2OH, CH_2OCH_3, CH_2O(이소프로필), 또는 $CH_2OC_2H_4OC_4H_9$ 일 수 있다. X" 는 H, CH_3, CH_3OCH_3, $CH_3OCH_2CH_3$, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, 또는 CH_2I 일 수 있다. X" 는 CH_3, $CH_3OCH_2CH_3$, CH_2Cl, CH_2F, CH_2I, CH_2Br, CH_2OH, CH_2OCH_3, 또는 CH_2O(이소프로필) 일 수 있다. X" 는 CH_3, CH_2Cl, CH_2F, CH_2I, CH_2Br, CH_2OH, $CH_3OCH_2CH_3$, 또는 CH_2OCH_3 일 수 있다. X" 는 CH_3, CH_2Cl, CH_2F, CH_2I, CH_2Br, CH_2OH, 또는 CH_2OCH_3 일 수 있다. X" 는 CH_3, CH_2OH, CH_2OCH_3, 또는 $CH_2OCH_2CH_3$ 일 수 있다. X" 는 CH_2Cl, CH_2F, CH_2I, 또는 CH_2Br 일 수 있다. X" 는 CH_2OCH_3 일 수 있고, X 는 CH_2OCH_3 일 수 있다.

[0037] 각각의 J, J', J", 및 J'" 는 존재하는 경우, 독립적으로 H 또는 표 1 로부터 선택된 아미노산 기재 부분 또는 폴리에틸렌 글리콜 기재 부분일 수 있다. 대안적으로는, 각각의 J, J', J", 및 J'" 는 존재하는 경우, 독립적으로 H 또는 표 1 로부터 선택된 아미노산 기재 부분일 수 있다. 각각의 J, J', J", 및 J'" 는 존재하는 경우, 독립적으로 표 1 로부터 선택된 아미노산 기재 부분 또는 폴리에틸렌 글리콜 기재 부분일 수 있다. 대안적으로는, 각각의 J, J', J", 및 J'" 는 존재하는 경우, 독립적으로 표 1 로부터 선택된 아미노산 기재 부분일 수 있다. 각각의 J, J', J", 및 J'" 는 존재하는 경우, H 일 수 있다. 각각의 J, J', J", 및 J'" 는 존재하는 경우  또는  일 수 있다.

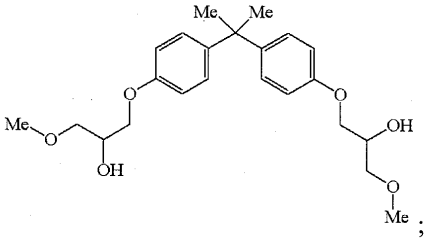
[0038] L, L' 및 L" 가 존재하는 경우, 독립적으로 O, S, NH 또는 N^+H_2 일 수 있다. L, L' 및 L" 가 존재하는 경우, 독립적으로 O, S, 또는 NH 일 수 있다. L, L' 및 L" 가 존재하는 경우, 독립적으로 O, 또는 S 일 수 있다. 대안적으로는, L, L' 및 L" 가 존재하는 경우, O 일 수 있다.

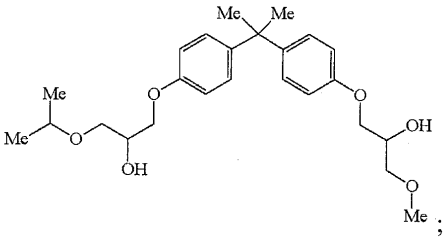
[0039] 각각의 G, G' 및 G" 는 독립적으로 분지형, 비분지형, 또는 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭, 치환 또는 비치환, 포화 또는 불포화 C_1-C_{10} 알킬일 수 있다. 각각의 G, G' 및 G" 는 독립적으로 분지형, 비분지형, 또는 비-방향족 시클릭, 치환 또는 비치환, 포화 또는 불포화 C_1-C_{10} 알킬일 수 있다. 각각의 G, G' 및 G" 는 독립적으로 분지형, 비분지형, 또는 비-방향족 시클릭, 치환 또는 포화 또는 불포화 C_1-C_{10} 알킬일 수 있다. 각각의 G, G' 및 G" 는 독립적으로 분지형, 비분지형, 또는 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭, 치환 또는 비치환, 포화 또는 불포화 C_1-C_9 알킬일 수 있다. 각각의 G, G' 및 G" 는 독립적으로 분지형, 비분지형, 또는 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭, 치환 또는 비치환, 포화 또는 불포화 C_1-C_8 알킬일 수 있다. 각각의 G, G' 및 G" 는 독립적으로 분지형, 비분지형, 또는 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭, 치환 또는 비치환, 포화 또는 불포화 C_1-C_7 알킬일 수 있다. 각각의 G, G' 및 G" 는 독립적으로 분지형, 비분지형, 또는 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭, 치환 또는 비치환, 포화 또는 불포화 C_1-C_6 알킬일 수 있다. 각각의 G, G' 및 G" 는 독립적으로 분지형, 비분지형, 또는 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭, 치환 또는 비치환, 포화 또는 불포화 C_1-C_5 알킬일 수 있다. 각각의 G, G' 및 G" 는 독립적으로 분지형, 비분지형, 또는 비-방

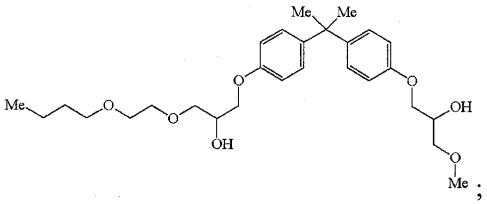
향족 시클릭, 치환 또는 비치환, 포화 또는 불포화 C_1-C_4 알킬일 수 있다. 각각의 G, G' 및 G" 는 독립적으로 분지형, 비분지형, 또는 비-방향족 시클릭, 치환 또는 비치환, 포화 또는 불포화 C_1-C_3 알킬일 수 있다.

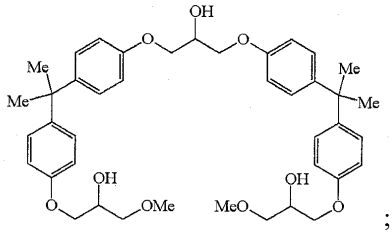
[0040] 임의의 치환기는 존재하는 경우, 옥소 (즉, =O), OJ'", COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, CN, SH, SR, SO_3H, SO_3R, SO_2R, OSO_3R, 및 NO_2 로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 임의의 치환기는 존재하는 경우, 옥소 (즉, =O), OJ'", COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, SO_3H, SO_3R, SO_2R, 및 NO_2 로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 임의의 치환기는 존재하는 경우, 옥소 (즉, =O), OJ'", COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, 및 NO_2 로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 임의의 치환기는 존재하는 경우, 옥소 (즉, =O), OJ'", COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, 및 I 로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 임의의 치환기는 존재하는 경우, 옥소 (즉, =O), OJ'", COOH, OH, F, Cl, Br, 및 I 로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 임의의 치환기는 존재하는 경우, 옥소 (즉, =O), OJ'", COOH, OH, F, 및 Cl 로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. R 은 비치환 C_1-C_{10} 알킬일 수 있다. R 은 비치환 C_1-C_9 알킬일 수 있다. R 은 비치환 C_1-C_8 알킬일 수 있다. R 은 비치환 C_1-C_7 알킬일 수 있다. R 은 비치환 C_1-C_6 알킬일 수 있다. R 은 비치환 C_1-C_5 알킬일 수 있다. R 은 비치환 C_1-C_4 알킬일 수 있다. R 은 비치환 C_1-C_3 알킬일 수 있다. R 은 비치환 C_1-C_2 알킬일 수 있다. R 은 비치환 C_1 알킬일 수 있다.

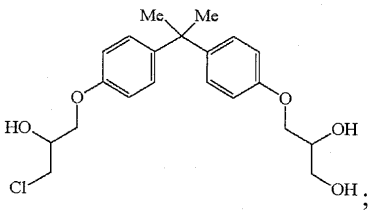
[0041] 화합물은 하기 중 하나 이상으로부터 선택될 수 있다:

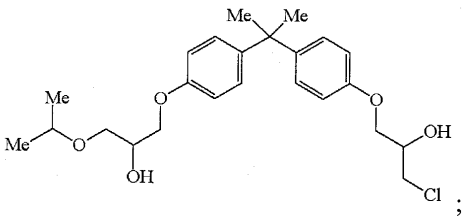

;


;

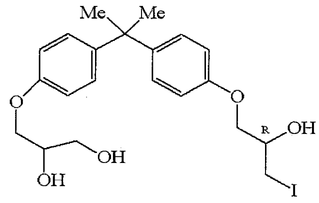
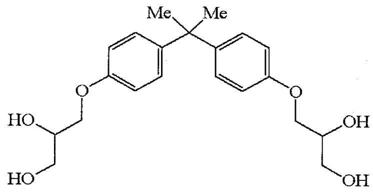

;

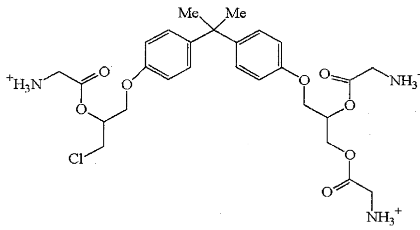
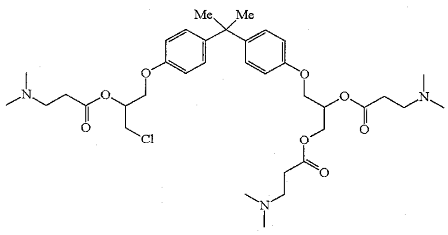

;


;

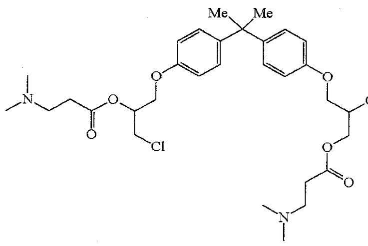
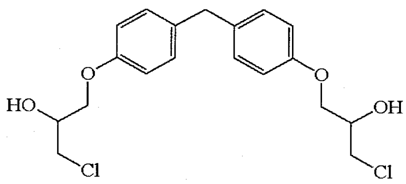

;

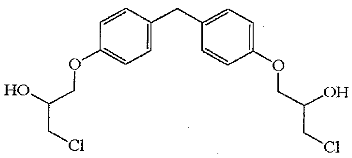
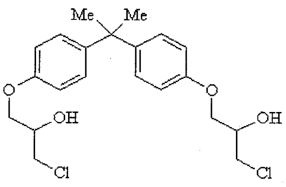
[0042]

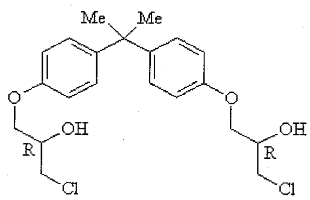
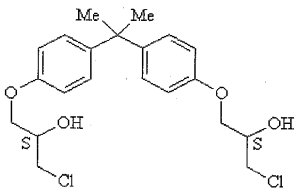
 ;  ;

 ; 

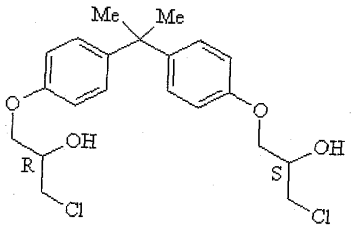
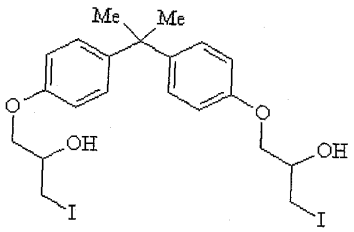
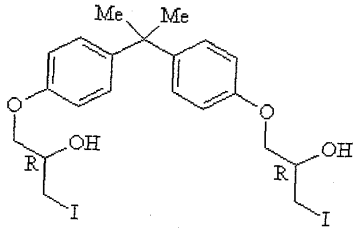
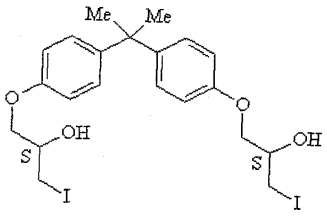
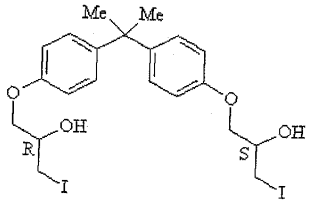
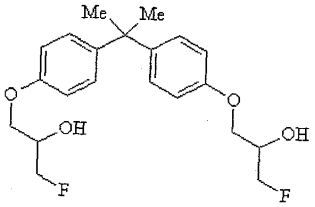
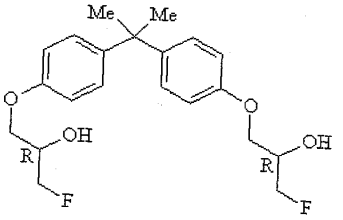
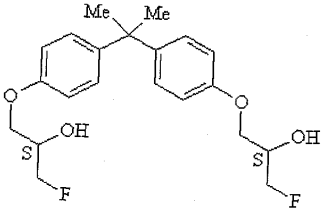
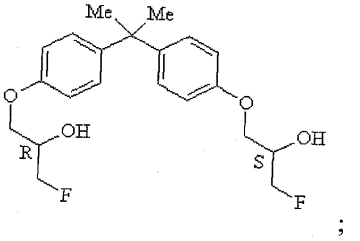
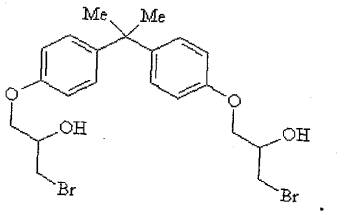
;

 ;  ;

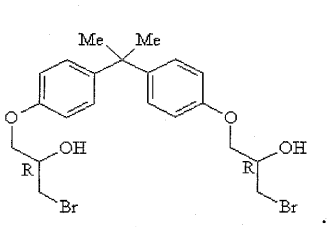
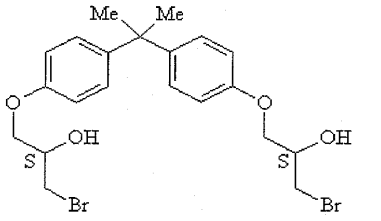
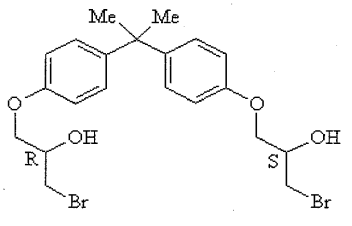
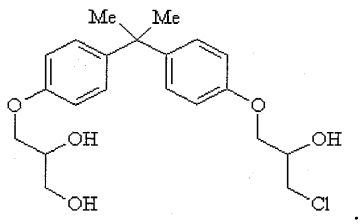
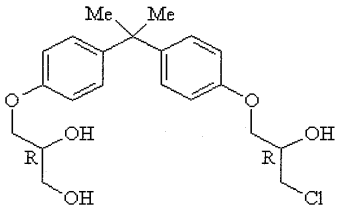
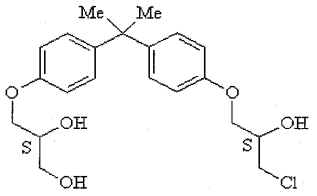
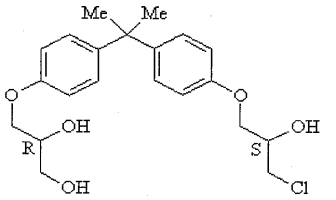
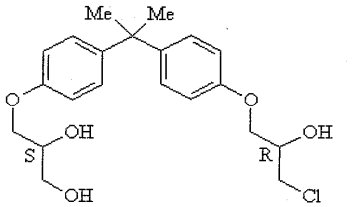
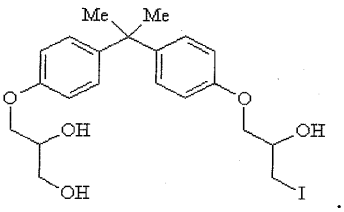
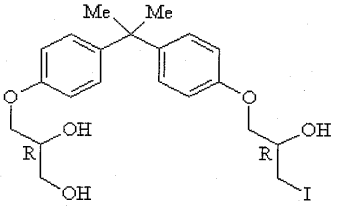
 ;  ;

 ;  ;

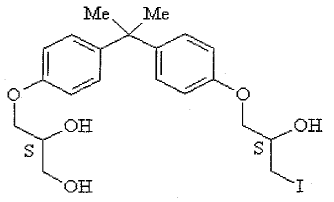
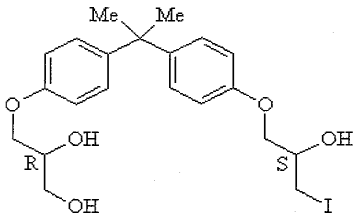
[0043]

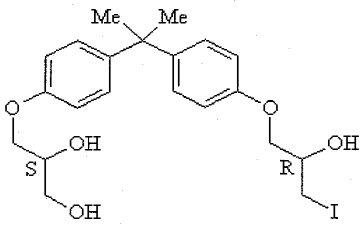
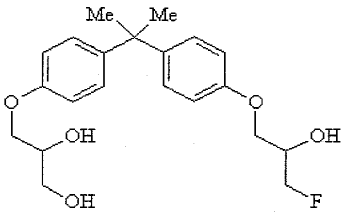

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

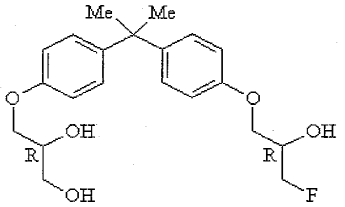
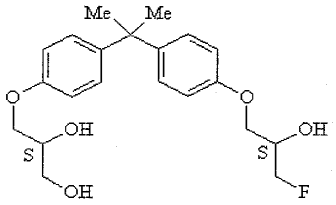
[0044]

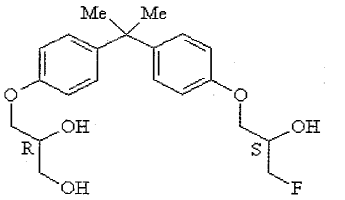
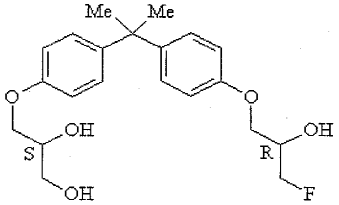

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

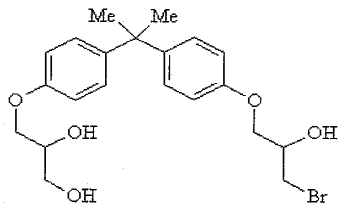
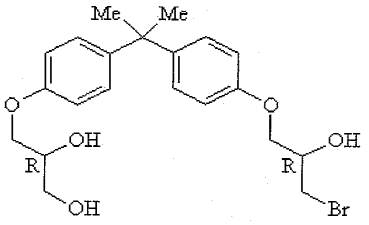
[0045]


;

;

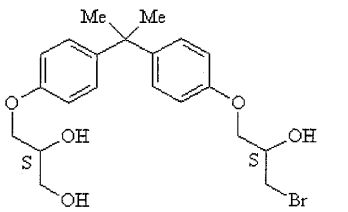
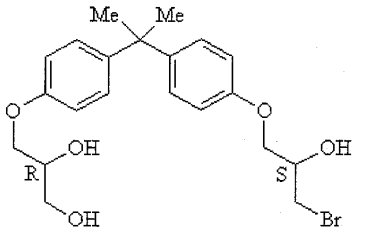

;

;


;

;

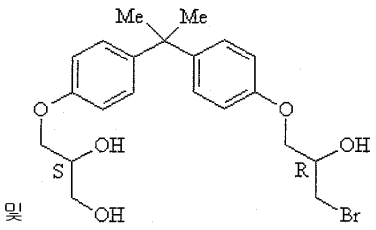

;

;


;

;

[0046]


;

;

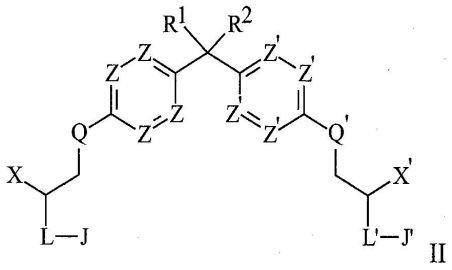
[0047]


.

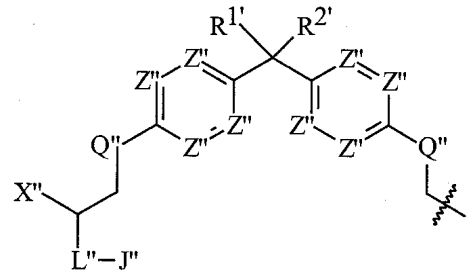
[0048] 본원에 기재된 화합물은 본원에 나타나있는 지의 여부과 상관없이 모든 라세믹 혼합물 및 모든 개별 거울상체 또는 이의 조합을 포함하는 것을 의미한다. 대안적으로는, 상기 화합물 상의 OH 기 중 하나 이상은 H 를 표 1 로부터 선택된 부분으로 대체하기 위해 치환될 수 있다.

[0049] 포유류 세포는 인간 세포일 수 있다. AR 활성 조절은 AR N-말단 도메인 활성 의 억제를 위한 것일 수 있다. AR 활성 조절은 AR N-말단 도메인 (NTD) 활성의 억제를 위한 것일 수 있다. 조절은 생체 내에서 일어날 수 있다. AR 활성 조절은 전립선암, 유방암, 난소암, 자궁내막암, 탈모, 여드름, 다모증, 난소낭, 다낭 난소 질환, 사춘기 조숙, 및 노년기 황반 변성으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 징후의 치료를 위한 것일 수 있다. 징후는 전립선암일 수 있다. 전립선암은 안드로겐-독립성 전립선암일 수 있다. 전립선암은 안드로겐-의존성 전립선암일 수 있다.

[0050] 또다른 구현예에 따르면, 하기 화학식 II 에 의해 표시되는 구조를 갖는 화합물이 제공된다:

[0051]  II

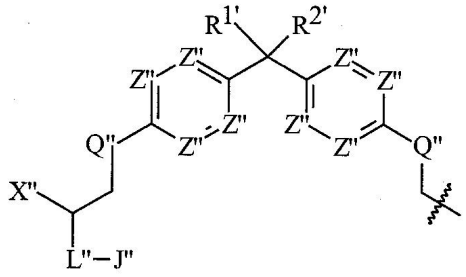
[0052] [식 중, 각각의 J 및 J' 는 독립적으로 H 또는 표 1 로부터 선택된 부분일 수 있고; 각각의 L 및 L' 는 독립적으로 O, S, NH, NG, N^+H_2, 또는 N^+HG 일 수 있고; 각각의 Q 및 Q' 는 독립적으로 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 또는 NG 일 수 있고; 각각의 Z 및 Z' 는 독립적으로 N, CH, CF, CCl, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, 또는 CSO_2G 일 수 있고; R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H; 또는 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 알킬일 수 있거나, 또는 함께 치환 또는 비치환, 포화, 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭 C_3-C_{10} 알킬을 형성할 수 있고; X 는 CH_2OG, CH_2OGOG', CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2I, CH_2Br, CH_2F, 또는 CH_2NG_2 일 수 있고; X' 는 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, $CH_2OJ'"$, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2NG_2 또는

[0053]  일 수 있고;

[0054] $R^{1'}$ 및 $R^{2'}$ 는 각각 독립적으로 H, 또는 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 알킬일 수 있거나, 또는 $R^{1'}$ 및 $R^{2'}$ 는 함께 치환 또는 비치환, 포화, 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭 C_3-C_{10} 알킬을 형성할 수 있고; 각각의 J" 및 J'" 는 독립적으로 H 또는 표 1 로부터 선택된 부분일 수 있고; L" 는 O, S, NH, NG, N^+H_2, 또는 N^+HG 일 수 있고; 각각의 Z" 는 독립적으로 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, 또는 CSO_2G 일 수 있고; Q" 는 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 또는 NG 일 수 있고; X" 는 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, $CH_2OJ'"$, G, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 또는 CH_2NG_2 일 수 있고; 각각의 G, G', 및 G" 는 독립적으로, 분지형 또는 비분지형, 비방향족 시클릭, 치환 또는 비치환, 포화 C_1-C_{10} 알킬일 수 있고; 임의의 치환기는 존재하는 경우 옥소

(즉, =O), OJ'", COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, CN, SH, SR, SO_3H, SO_3R, SO_2R, OSO_3R, 및 NO_2 로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있고, R 은 비치환 C_1-C_{10} 알킬일 수 있음].

[0055] 대안적으로는, 각각의 J 및 J' 는 독립적으로 H 또는 표 1 로부터 선택된 부분일 수 있고; 각각의 L 및 L' 는 독립적으로 O, S, NH, NG, N^+H_2, 또는 N^+HG 일 수 있고; 각각의 Q 및 Q' 는 독립적으로 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 또는 NG 일 수 있고; 각각의 Z 및 Z' 는 독립적으로 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, 또는 CSO_2G 일 수 있고; R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H; 또는 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 알킬일 수 있거나, 또는 함께 치환 또는 비치환, 포화, 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭 C_3-C_{10} 알킬을 형성할 수 있고; X 는 CH_2OG, CH_2OGOG', CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2I, $CHBr_2$ 또는 CH_2F 일 수 있고; X' 는 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, $CH_2OJ'"$, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2NG_2 또는



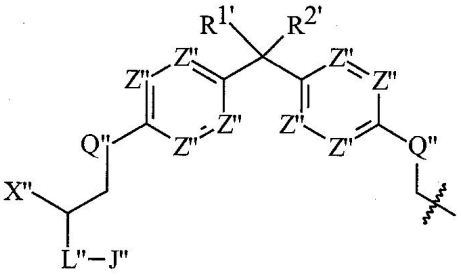
[0056] 일 수 있고;

[0057] $R^{1'}$ 및 $R^{2'}$ 는 각각 독립적으로 H, 또는 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 알킬일 수 있거나, 또는 $R^{1'}$ 및 $R^{2'}$ 는 함께 치환 또는 비치환, 포화, 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭 C_3-C_{10} 알킬을 형성할 수 있고; 각각의 J" 및 J'" 는 독립적으로 H 또는 표 1 로부터 선택된 부분일 수 있고; L" 는 O, S, NH, NG, N^+H_2, 또는 N^+HG 일 수 있고; 각각의 Z" 는 독립적으로 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, 또는 CSO_2G 일 수 있고; Q" 는 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 또는 NG 일 수 있고; X" 는 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, $CH_2OJ'"$, G, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 또는 CH_2NG_2 일 수 있고; 각각의 G, G', 및 G" 는 독립적으로, 분지형 또는 비분지형, 비방향족 시클릭, 치환 또는 비치환, 포화 C_1-C_{10} 알킬일 수 있고; 임의의 치환기는 존재하는 경우, 옥소 (즉, =O), OJ'", COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, CN, SH, SR, SO_3H, SO_3R, SO_2R, OSO_3R, 및 NO_2 로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있고, R 은 비치환 C_1-C_{10} 알킬일 수 있다.

[0058] 대안적으로는, 각각의 J 및 J' 는 독립적으로 H 또는 표 1 로부터 선택된 부분일 수 있고; 각각의 L 및 L' 는 독립적으로 O, S, 또는 NH 일 수 있고; 각각의 Q 및 Q' 는 독립적으로 O, CH_2, S, 또는 NH 일 수 있고; 각각의 Z 및 Z' 는 독립적으로 N, CH, CF, CCl, CI, COH, 또는 CNH_2 일 수 있고; R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H; 또는 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 알킬일 수 있거나, 또는 함께 치환 또는 비치환, 포화, 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭 C_3-C_{10} 알킬을 형성할 수 있고; X 는 CH_2OG, CH_2OGOG', CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2I, $CHBr_2$, CH_2F 또는 CH_2NG_2 일 수 있고; X' 는 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, $CH_2OJ'"$, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2NG_2 일 수 있고; $R^{1'}$ 및 $R^{2'}$ 는 각각 독립적으로 H, 또는 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환 C_1-C_5 알킬일 수 있거나, 또는 $R^{1'}$ 및 $R^{2'}$ 는 함께 치환 또는 비치환, 포화, 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭 C_3-C_{10} 알킬을 형성할 수 있고; 각각의 J" 및 J'" 는 독립적으로 H 또는 표 1 로부터 선택된 부분일 수 있고; L" 는 O,

S, 또는 NH 일 수 있고; 각각의 Z" 는 독립적으로 N, CH, CF, CCl, CI, COH, 또는 CNH_2 일 수 있고; Q" 는 O, CH_2, S, 또는 NH 일 수 있고; X" 는 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, $CH_2OJ'"$, G, CH_2OG, CH_2OGOG', CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2I, CH_2Br, CH_2F, 또는 CH_2NG_2 일 수 있고; 각각의 G, G', 및 G" 는 독립적으로, 분지형 또는 비분지형, 비방향족 시클릭, 치환 또는 비치환, 포화 C_1-C_5 알킬일 수 있고; 임의의 치환기는 존재하는 경우, 옥소 (즉, =O), OJ'", COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, CN, SH, SO_3H, 및 NO_2 로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있고, R 은 비치환 C_1-C_5 알킬일 수 있다.

[0059] X' 는 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2NG_2 또는



[0060] 일 수 있다.

[0061] X' 는 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 또는 CH_2NG_2 일 수 있다. X' 는 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', 또는 GOG'OG" 일 수 있다. X' 는 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2OG, 또는 CH_2OGOG' 일 수 있다. X' 는 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, 또는 CH_2OG 일 수 있다. X' 는 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2O(이소프로필), CH_2OCH_3, 또는 $CH_2OCH_2CH_3$ 일 수 있다. X' 는 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2O(이소프로필), CH_2OCH_3, 또는 $CH_2OCH_2CH_3$ 일 수 있다. X' 는 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, 또는 CH_2OCH_3 일 수 있다.

[0062] X" 는 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2O(이소프로필), CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 또는 CH_2NG_2 일 수 있다. X" 는 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2O(이소프로필), CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', 또는 GOG'OG" 일 수 있다. X" 는 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, CH_2O(이소프로필), CH_2OCH_3, 또는 $CH_2OCH_2CH_3$ 일 수 있다. X" 는 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, 또는 CH_2OCH_3 일 수 있다. X" 는 H, CH_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, 또는 CH_2I 일 수 있다.

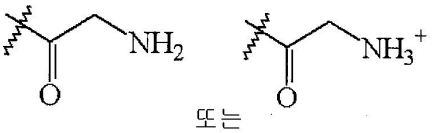
[0063] X 는 CH_2OG, CH_2OGOG', CH_2SG, CH_2I, CH_2Br, 또는 CH_2F 일 수 있다. X 는 CH_2I, CH_2Br, CH_2F, CH_2OG, 또는 CH_2OGOG' 일 수 있다. X 는 CH_2I, CH_2Br, CH_2F, CH_2OCH_3, CH_2O(이소프로필), 또는 $CH_2OC_2H_4OC_4H_9$ 일 수 있다. X 는 CH_2I, CH_2Br, CH_2F, CH_2OCH_3, 또는 $CH_2OCH_2CH_3$ 일 수 있다. X 는 CH_2I, CH_2Br, CH_2F, 또는 CH_2OCH_3 일 수 있다. X 는 CH_2I, CH_2Br, 또는 CH_2F 일 수 있다.

[0064] 각각의 Z, Z', 및 Z" 는 독립적으로 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, 또는 COH 일 수 있다. 각각의 Z, Z', 및 Z" 는 독립적으로 CH, CF, CCl, CBr, CI, 또는 COH 일 수 있다. 대안적으로는, 각각의 Z, Z', 및 Z" 는 독립적으로 CH, CF, CCl, CBr, 또는 CI 일 수 있다. 각각의 Z, Z', 및 Z" 는 CH 일 수 있다.

[0065] 각각의 Q, Q' 및 Q" 는 O 일 수 있다.

[0066] 각각의 R^1, $R^{1'}$, R^2 및 $R^{2'}$ 는 독립적으로 H, 또는 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환, C_1-C_{10} 알킬일 수 있다. 각각의 R^1, $R^{1'}$, R^2 및 $R^{2'}$ 는 독립적으로 H, 또는 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환, C_1-C_9 알킬일 수 있다. 각각의 R^1, $R^{1'}$, R^2 및 $R^{2'}$ 는 독립적으로 H, 또는 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환, C_1-C_8 알킬일 수 있다. 각각의 R^1, $R^{1'}$, R^2 및 $R^{2'}$ 는 독립적으로 H, 또는 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환, C_1-C_7 알킬일 수 있다. 각각의 R^1, $R^{1'}$, R^2 및 $R^{2'}$ 는 독립적으로 H, 또는 분지형 또는 비분지형, 치

환 또는 비치환, C_1-C_6 알킬일 수 있다. 각각의 R^1, $R^{1'}$, R^2 및 $R^{2'}$ 는 독립적으로 H, 또는 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환, C_1-C_5 알킬일 수 있다. 각각의 R^1, $R^{1'}$, R^2 및 $R^{2'}$ 는 독립적으로 H, 또는 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환, C_1-C_4 알킬일 수 있다. 각각의 R^1, $R^{1'}$, R^2 및 $R^{2'}$ 는 독립적으로 H, 또는 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환, C_1-C_3 알킬일 수 있다. 각각의 R^1, $R^{1'}$, R^2 및 $R^{2'}$ 는 독립적으로 H, 또는 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환, C_1-C_2 알킬일 수 있다. 각각의 R^1, $R^{1'}$, R^2 및 $R^{2'}$ 는 H 또는 CH_3 일 수 있다. 각각의 R^1, $R^{1'}$, R^2 및 $R^{2'}$ 는 CH_3 일 수 있다. 각각의 R^1, $R^{1'}$, R^2 및 $R^{2'}$ 는 H 일 수 있다.

[0067] 각각의 J, J', J", 및 J'" 는 존재하는 경우, 독립적으로 H 또는 표 1 로부터 선택된 아미노산 기재 부분 또는 폴리에틸렌 글리콜 기재 부분일 수 있다. 대안적으로는, 각각의 J, J', J", 및 J'" 는 존재하는 경우, 독립적으로 H 또는 표 1 로부터 선택된 아미노산 기재 부분일 수 있다. 각각의 J, J', J", 및 J'" 는 존재하는 경우, 독립적으로 표 1 로부터 선택된 아미노산 기재 부분 또는 폴리에틸렌 글리콜 기재 부분일 수 있다. 대안적으로는, 각각의 J, J', J", 및 J'" 는 존재하는 경우, 독립적으로 표 1 로부터 선택된 아미노산 기재 부분일 수 있다. 각각의 J, J', J", 및 J'" 는 존재하는 경우, H 일 수 있다. 각각의 J, J', J", 및 J'" 는 존재하는 경우  또는 일 수 있다.

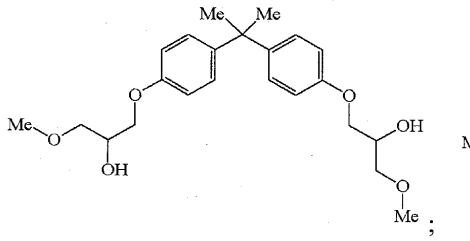
[0068] 각각의 L, L' 및 L" 는 존재하는 경우, 독립적으로 O, NH 또는 N^+H_2 일 수 있다. 각각의 L, L' 및 L" 는 존재하는 경우, O 또는 S 일 수 있다. 대안적으로는, 각각의 L, L' 및 L" 는 존재하는 경우, O 일 수 있다.

[0069] 각각의 G, G' 및 G" 는 독립적으로 분지형, 비분지형, 또는 비-방향족 시클릭, 치환 또는 비치환, 포화 C_1-C_{10} 알킬일 수 있다. 각각의 G, G' 및 G" 는 독립적으로 분지형, 비분지형, 또는 비-방향족 시클릭, 치환 또는 비치환, 포화 C_1-C_{10} 알킬일 수 있다. 각각의 G, G' 및 G" 는 독립적으로 분지형, 비분지형, 또는 비-방향족 시클릭, 치환 또는 포화 C_1-C_{10} 알킬일 수 있다. 각각의 G, G' 및 G" 는 독립적으로 분지형, 비분지형, 또는 비-방향족 시클릭, 치환 또는 비치환, 포화 C_1-C_9 알킬일 수 있다. 각각의 G, G' 및 G" 는 독립적으로 분지형, 비분지형, 또는 비-방향족 시클릭, 치환 또는 비치환, 포화 C_1-C_8 알킬일 수 있다. 각각의 G, G' 및 G" 는 독립적으로 분지형, 비분지형, 또는 비-방향족 시클릭, 치환 또는 비치환, 포화 C_1-C_7 알킬일 수 있다. 각각의 G, G' 및 G" 는 독립적으로 분지형, 비분지형, 또는 비-방향족 시클릭, 치환 또는 비치환, 포화 C_1-C_6 알킬일 수 있다. 각각의 G, G' 및 G" 는 독립적으로 분지형, 비분지형, 또는 비-방향족 시클릭, 치환 또는 비치환, 포화 C_1-C_5 알킬일 수 있다. 각각의 G, G' 및 G" 는 독립적으로 분지형, 비분지형, 또는 비-방향족 시클릭, 치환 또는 비치환, 포화 C_1-C_4 알킬일 수 있다. 각각의 G, G' 및 G" 는 독립적으로 분지형, 비분지형, 또는 비-방향족 시클릭, 치환 또는 비치환, 포화 C_1-C_3 알킬일 수 있다.

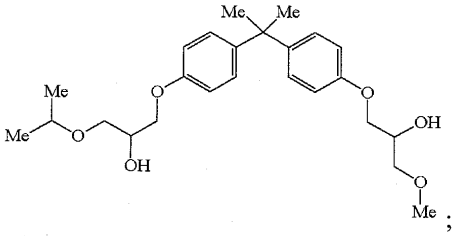
[0070] 임의의 치환기는 존재하는 경우, 옥소 (즉, =O), OJ'", COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, CN, SH, SR, SO_3H, SO_3R, SO_2R, OSO_3R, 및 NO_2 로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 임의의 치환기는 존재하는 경우, 옥소 (즉, =O), OJ'", COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, SO_3H, SO_3R, SO_2R, 및 NO_2 로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 임의의 치환기는 존재하는 경우, 옥소 (즉, =O), OJ'", COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, 및 NO_2 로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 임의의 치환기는 존재하는 경우, 옥소 (즉, =O), OJ'", COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, 및 I 로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 임의의 치환기는 존재하는 경우, 옥소 (즉, =O), OJ'", COOH, OH, F, Cl, Br, 및 I 로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 임의의 치환기는 존재하는 경우, 옥소 (즉, =O), OJ'", COOH, OH, F, 및 Cl 로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. R 은 비치환 C_1-C_{10} 알킬일 수 있다. R 은 비치환 C_1-C_9 알킬일 수

있다. R 은 비치환 C_1-C_8 알킬일 수 있다. R 은 비치환 C_1-C_7 알킬일 수 있다. R 은 비치환 C_1-C_6 알킬일 수 있다. R 은 비치환 C_1-C_5 알킬일 수 있다. R 은 비치환 C_1-C_4 알킬일 수 있다. R 은 비치환 C_1-C_3 알킬일 수 있다. R 은 비치환 C_1-C_2 알킬일 수 있다. R 은 비치환 C_1 알킬일 수 있다.

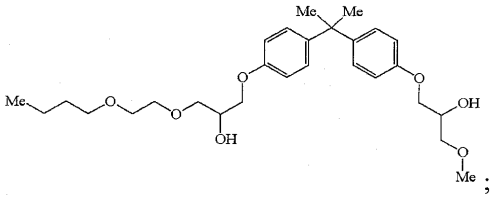
[0071] 화합물은 하기 중 하나 이상으로부터 선택될 수 있다:



;

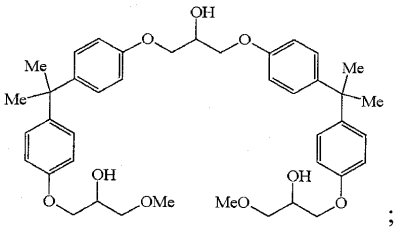


;

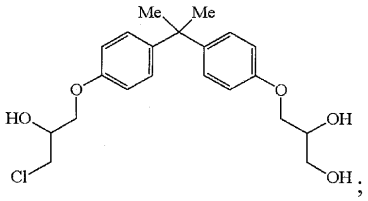


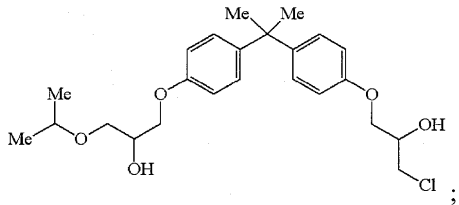
;

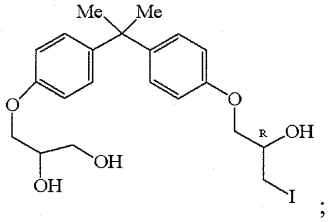
[0072]

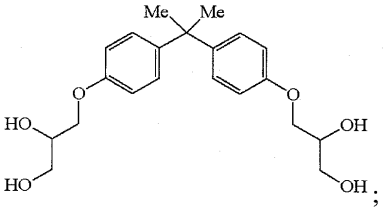


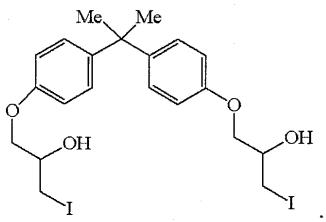
;

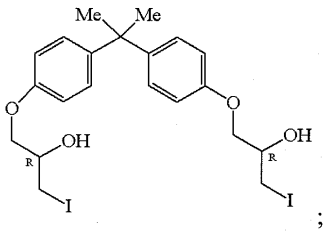

;

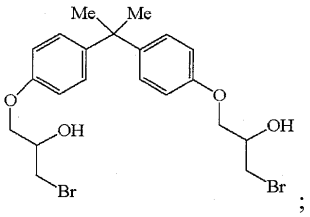

;

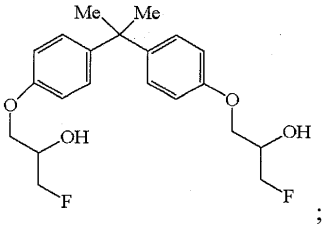

;


;

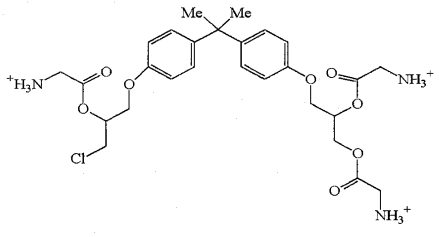
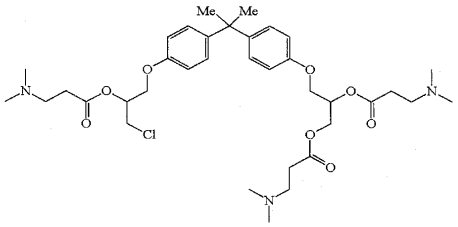
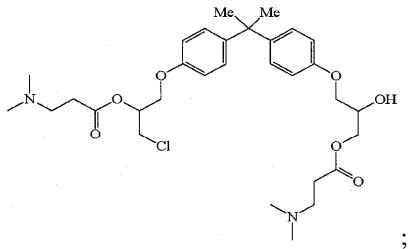
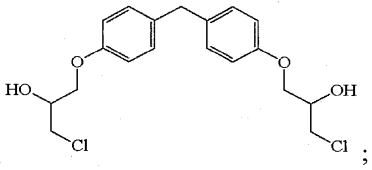
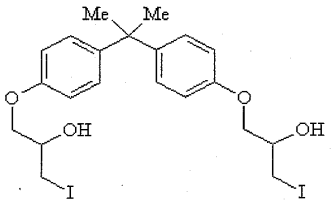
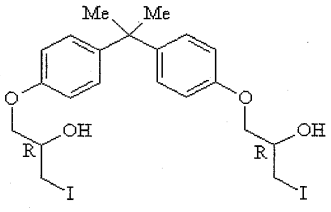
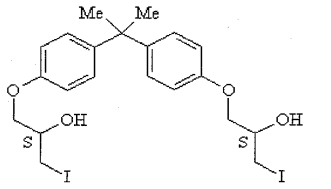
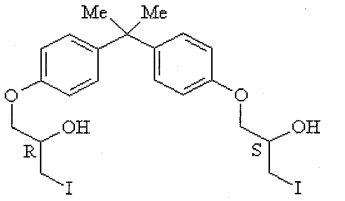
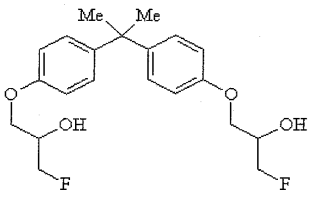
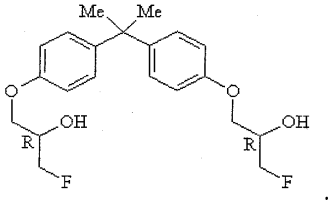

;


;

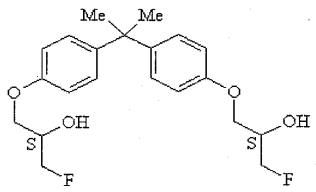
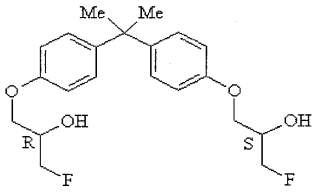
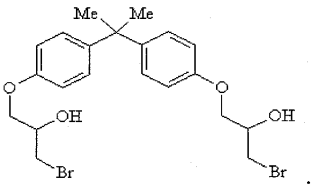
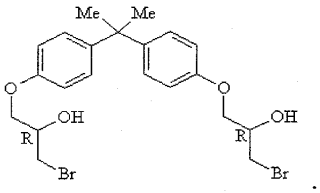
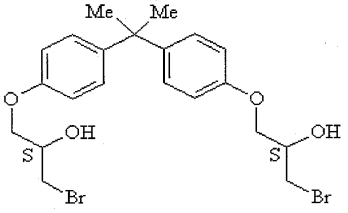
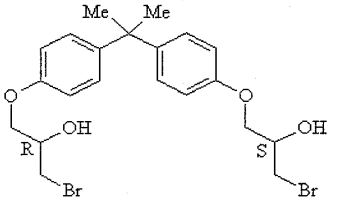
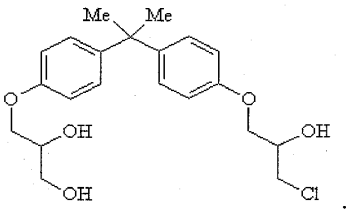
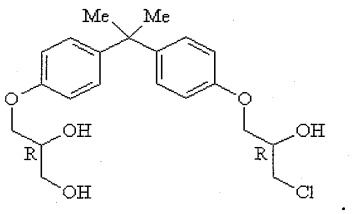
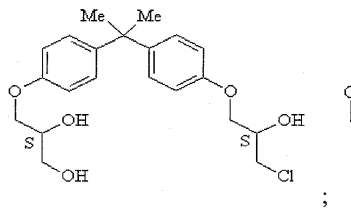
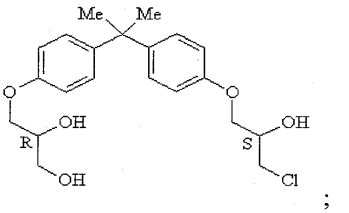

;


;

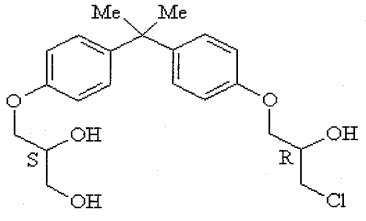
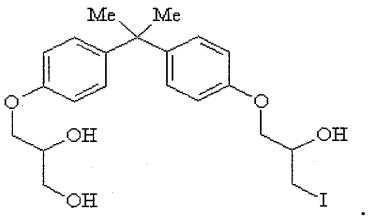
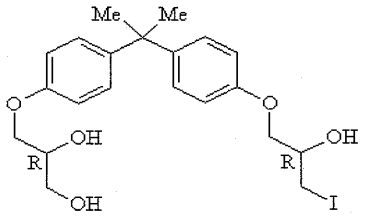
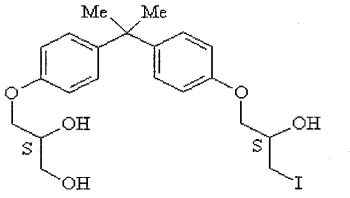
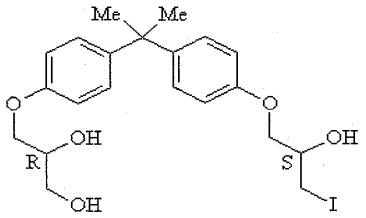
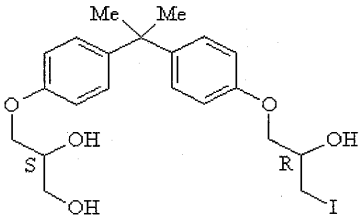
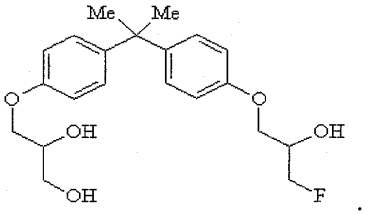
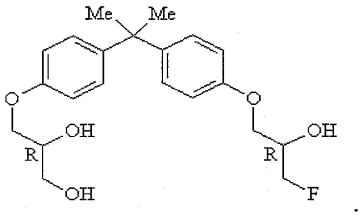
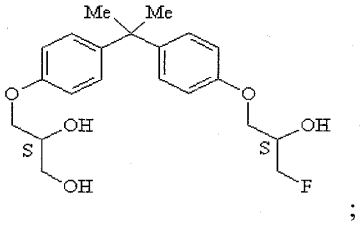
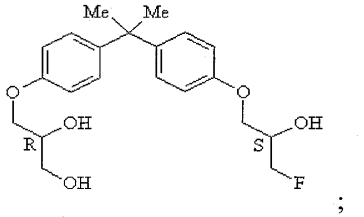
[0073]


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

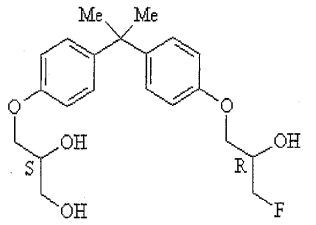
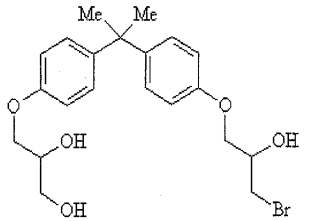
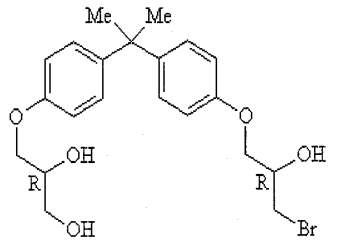
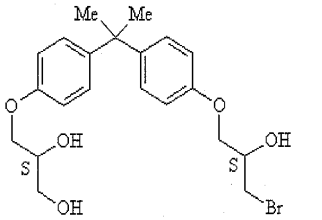
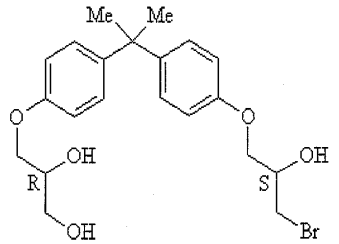
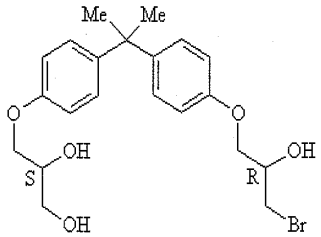
[0074]


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

[0075]

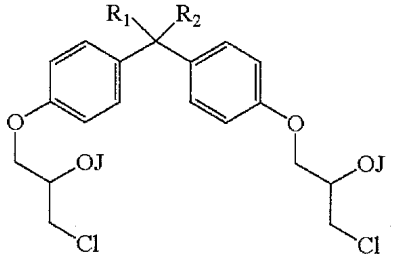

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

[0076]

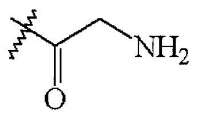
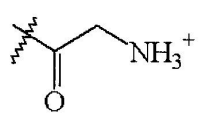
[0077]  ;  ;  ;  ;  ; 및  .

[0078] 본원에 기재된 화합물은 본원에 나타나있는 지의 여부과 상관없이 모든 라세믹 혼합물 및 모든 개별 거울상체 또는 이의 조합을 포함하는 것을 의미한다. 대안적으로는, OH 기 중 하나 이상은 H 를 표 1 로부터 선택된 부분으로 대체하기 위해 치환될 수 있다.

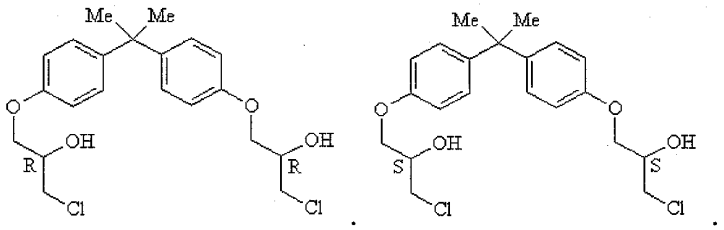
[0079] 또다른 구현예에 따르면, 하기 화학식을 갖는 화합물이 제공된다:

[0080] 

[0081] [식 중, J 는 표 1 로부터 선택된 부분일 수 있고; R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H, 또는 분지형, 비분지형, 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 알킬일 수 있거나, 또는 함께 치환 또는 비치환, 포화, 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭 C_3-C_{10} 알킬을 형성할 수 있고; 임의의 치환기는 존재하는 경우, 옥소 (즉, =O), OJ'", COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, CN, SH, SR, SO_3H, SO_3R, SO_2R, OSO_3R, 및 NO_2 로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있고, R 은 비치환 C_1-C_{10} 알킬일 수 있음].

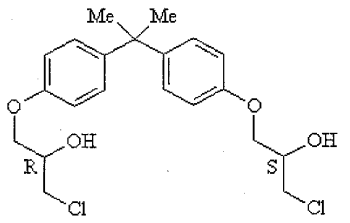
[0082] 대안적으로는, J 는  또는  일 수 있고; R^1 및 R^2 는 각각 H 및 CH_3 으로부터 선택될 수 있다.

[0083] 또다른 구현예에 따르면, 하기 구조 중 하나 이상을 갖는 화합물이 제공된다:



;

;

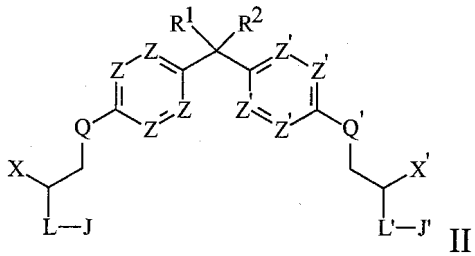


및 .

[0084]

[0085] 대안적으로는, 상기 화합물 상의 OH 기 중 하나 이상은 H 를 표 1 로부터 선택된 부분으로 대체하기 위해 치환될 수 있다.

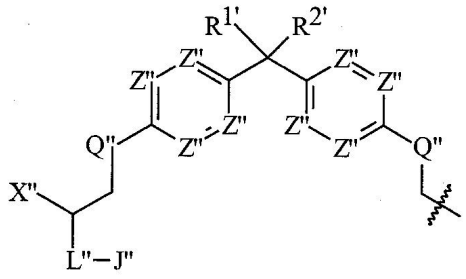
[0086] 또다른 구현예에 따르면, 하기 화학식 II 에 의해 표시되는 구조를 갖는 화합물이 제공된다:



II

[0087]

[0088] [식 중, 각각의 J 및 J' 는 독립적으로 H 또는 표 1 로부터 선택된 부분일 수 있고; 각각의 L 및 L' 는 독립적으로 O, S, NH, NG, N^+H_2, 또는 N^+HG 일 수 있고; 각각의 Q 및 Q' 는 독립적으로 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 또는 NG 일 수 있고; 각각의 Z 및 Z' 는 독립적으로 N, CH, CF, CCl, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, 또는 CSO_2G 일 수 있고; R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H; 또는 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환 C_2-C_{10} 알킬 또는 치환 C_1 알킬일 수 있거나, 또는 함께 치환 또는 비치환, 포화, 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭 C_3-C_{10} 알킬을 형성할 수 있고; X 는 CH_2OG, CH_2OGOG', CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2Cl, CH_2I, CH_2Br, CH_2F, 또는 CH_2NG_2 일 수 있고; X' 는 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, $CH_2OJ'"$, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2NG_2 또는

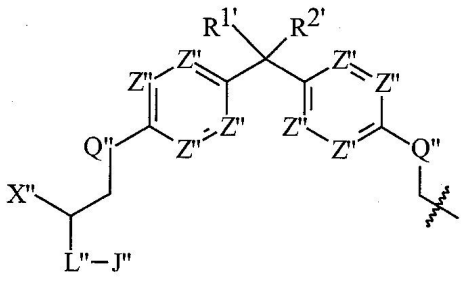


[0089] 일 수 있고;

[0090] $R^{1'}$ 및 $R^{2'}$ 는 각각 독립적으로 H, 또는 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 알킬일 수 있거나, 또는

$R^{1'}$ 및 $R^{2'}$ 는 함께 치환 또는 비치환, 포화, 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭 C_3-C_{10} 알킬을 형성할 수 있고; 각각의 J" 및 J'" 는 독립적으로 H 또는 표 1 로부터 선택된 부분일 수 있고; L" 는 O, S, NH, NG, N^+H_2, 또는 N^+HG 일 수 있고; 각각의 Z" 는 독립적으로 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, 또는 CSO_2G 일 수 있고; Q" 는 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 또는 NG 일 수 있고; X" 는 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, $CH_2OJ'"$, G, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 또는 CH_2NG_2 일 수 있고; 각각의 G, G', 및 G" 는 독립적으로, 분지형 또는 비분지형, 비방향족 시클릭, 치환 또는 비치환, 포화 C_1-C_{10} 알킬일 수 있고; 임의의 치환기는 존재하는 경우 옥소 (즉, =O), OJ'", COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, CN, SH, SR, SO_3H, SO_3R, SO_2R, OSO_3R, 및 NO_2 로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있고, R 은 비치환 C_1-C_{10} 알킬일 수 있음].

[0091] 대안적으로는, 각각의 J 및 J' 는 독립적으로 H 또는 표 1 로부터 선택된 부분일 수 있고; 각각의 L 및 L' 는 독립적으로 O, S, NH, NG, N^+H_2, 또는 N^+HG 일 수 있고; 각각의 Q 및 Q' 는 독립적으로 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 또는 NG 일 수 있고; 각각의 Z 및 Z' 는 독립적으로 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, 또는 CSO_2G 일 수 있고; R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H; 또는 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 알킬일 수 있거나, 또는 함께 치환 또는 비치환, 포화, 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭 C_3-C_{10} 알킬을 형성할 수 있고; X 는 CH_2OG, CH_2OGOG', CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2I, CH_2Br, 또는 CH_2F 일 수 있고; X' 는 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, $CH_2OJ'"$, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2NG_2 또는



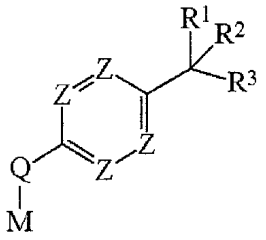
[0092] 일 수 있고;

[0093] $R^{1'}$ 및 $R^{2'}$ 는 각각 독립적으로 H, 또는 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 알킬일 수 있거나, 또는 $R^{1'}$ 및 $R^{2'}$ 는 함께 치환 또는 비치환, 포화, 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭 C_3-C_{10} 알킬을 형성할 수 있고; 각각의 J" 및 J'" 는 독립적으로 H 또는 표 1 로부터 선택된 부분일 수 있고; L" 는 O, S, NH, NG, N^+H_2, 또는 N^+HG 일 수 있고; 각각의 Z" 는 독립적으로 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, 또는 CSO_2G 일 수 있고; Q" 는 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 또는 NG 일 수 있고; X" 는 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, $CH_2OJ'"$, G, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 또는 CH_2NG_2 일 수 있고; 각각의 G, G', 및 G" 는 독립적으로, 분지형 또는 비분지형, 비방향족 시클릭, 치환 또는 비치환, 포화 C_1-C_{10} 알킬일 수 있고; 임의의 치환기는 존재하는 경우, 옥소 (즉, =O), OJ'", COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, CN, SH, SR, SO_3H, SO_3R, SO_2R, OSO_3R, 및 NO_2 로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있고, R 은 비치환 C_1-C_{10} 알킬일 수 있다.

[0094] 또다른 구현예에 따르면, 상기 화합물 중 어느 하나에 따른 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

[0095] 추가의 구현예에 따르면, 스크리닝된 화합물이 하기 화학식 III 을 갖는 화합물로부터 선택되는, 안드로겐 수용

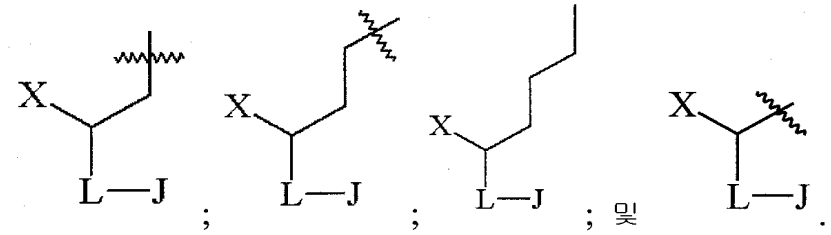
체 조절 화합물의 스크리닝 방법이 제공된다:



III

[0096]

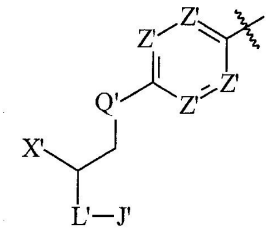
[0097] [식 중, Q 는 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 또는 NG 일 수 있고; 각각의 Z 는 독립적으로 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, 또는 CSO_2G 일 수 있고; R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H, 또는 분지형 또는 비분지형, 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 알킬일 수 있거나, 또는 함께 치환 또는 비치환, 포화, 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭 C_3-C_{10} 알킬을 형성할 수 있고; 각각의 G G' 및 G" 는 독립적으로 분지형, 비분지형, 또는 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭, 치환 또는 비치환, 포화 또는 불포화 C_1-C_{10} 알킬일 수 있고; M 은 하기로부터 선택될 수 있고:



[0098]

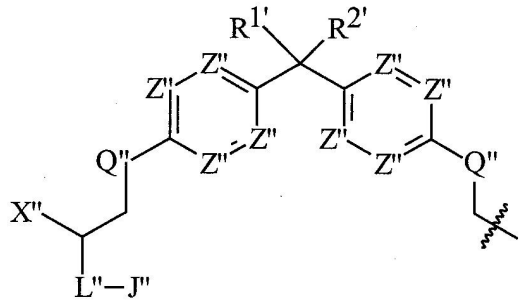
[0099] 식 중, J 는 H 또는 표 1 로부터 선택될 수 있는 부분일 수 있고; L 은 O, S, NH, NG, N^+H_2, 또는 N^+HG 일 수 있고; X 는 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, $CH_2OJ'"$, G, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 또는 CH_2NG_2 일 수 있고;

[0100] R^3 은 H, 분지형, 비분지형, 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 알킬, 또는



[0101] 일 수 있고,

[0102] J' 는 H 또는 표 1 로부터 선택된 부분일 수 있고; L' 는 O, S, NH, NG, N^+H_2, 또는 N^+HG 일 수 있고; 각각의 Z' 는 독립적으로 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, 또는 CSO_2G 일 수 있고; Q' 는 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 또는 NG 일 수 있고; X' 는 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, $CH_2OJ'"$, G, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, CH_2NG_2, 또는



[0103] 일 수 있고;

[0104] $R^{1'}$ 및 $R^{2'}$ 는 각각 독립적으로 H, 또는 분지형, 비분지형, 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 알킬일 수 있거나, 또는 함께 치환 또는 비치환, 포화, 방향족 시클릭 또는 비-방향족 시클릭 C_3-C_{10} 알킬을 형성할 수 있고; 각각의 J" 및 J'" 는 독립적으로 H 또는 표 1 로부터 선택된 부분일 수 있고; L" 는 O, S, NH, NG, N^+H_2, 또는 N^+HG 일 수 있고; 각각의 Z" 는 독립적으로 N, CH, CF, CCl, CBr, CI, COH, CG, COG, CNH_2, CNHG, CNG_2, $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, 또는 CSO_2G 일 수 있고; Q" 는 G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH 또는 NG 일 수 있고; X" 는 H, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2Cl, $CHCl_2$, CCl_3, CH_2Br, $CHBr_2$, CBr_3, CH_2I, CHI_2, CI_3, $CH_2OJ'"$, G, CH_2OG, CH_2OGOG', GOG', GOG'OG", CH_2SG, CH_2NH_2, CH_2NHG, 또는 CH_2NG_2 일 수 있고; 임의의 치환기는 존재하는 경우, 옥소 (즉, =O), OJ'", COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, CN, SH, SR, SO_3H, SO_3R, SO_2R, OSO_3R, 및 NO_2 로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있고, R 은 비치환 C_1-C_{10} 알킬일 수 있음].

도면의 간단한 설명

[0105] **도 1**은 추출물 PNG 01-185 이 포르스콜린 (FSK, 50 μM) 및 R1881 (1 nM) 에 의한 PSA-루시퍼라아제 (PSA-luc) 활성 유도를 차단하였음을 보여준다.

도 2는 PNG 01-185-17-9 를 확인하기 위한 PNG 01-185 화합물의 분획화를 보여주는 순서도이다.

도 3은 ARR3-루시퍼라아제 (ARR3-luc) 활성에 대한 PNG 01-185-17 의 분획의 효과를 보여준다. 분획 17-3 및 17-8 은 ARR3-luc 활성의 50% 억제를 야기하였다.

도 4는 PNG01-185-17-8 분획이 AR-NTDGal4-luc 활성을 억제하였음을 보여준다.

도 5PNG01-185-17-8 의 구조적 유도체인 PNG01-185-17-9-2 (185-9-2) 는 AR NTD 의 전사활성화를 유도하는 FSK (50 μM) (좌측) 및 인터류킨-6 (IL-6, 50 ng/ml) (우측) 을 차단하였던 반면, 항안드로겐 비칼루타미드 (BIC 10 μM) 는 효과가 없었다.

도 6185-9-2 (5 μg/ml) 는, 수 많은 잘 특징화되고 기능적인 안드로겐 반응 요소 (ARE) 를 함유하는 PSA(6.1kb)-루시퍼라아제 리포터 유전자 구축물을 사용하여 측정된 바와 같이 리간드에 반응하는 AR 전사 활성을 억제하였다. 비칼루타미드 (BIC, 10 μM) 는 양성 대조군으로서 포함되었다. 185-9-2 는 프로게스테론 수용체 (PR) 및 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 에 대한 발현 벡터 및 이들의 관련 리포터 유전자 구축물 (PRE-luc 또는 GRE-luc) 로 트랜스펙션되고, 각각의 스테로이드 (10 nM, 검은색 막대) 에 노출된 LNCaP 세포에서, 프로게스테론 반응 요소 (PRE)-루시퍼라아제 리포터 또는 글루코코르티코이드 반응 요소 (GRE)-루시퍼라아제 리포터의 활성을 억제하지 않는다. 백색 막대는 스테로이드가 없음 (에탄올 대조군) 을 나타낸다.

도 7PNG01-185-17-9-2 (185-9-2, 5 μg/ml) 는 QRT-PCR 에 의해 측정된 바와 같이 R1881 (1 nM) 에 의해 유도된 내생 PSA 유전자 발현 (PSA mRNA) 을 억제하였다. PSA mRNA 의 레벨은 GADPH mRNA 의 레벨에 대해 표준화되었다. MNE 는 평균 표준화 발현 (mean normalized expression) 이다.

도 8A. 185-9-2 (B2, 10μg/ml) 의 존재 또는 부재하에서 DHT 로 0, 3 시간, 16 시간 처리된 LNCaP 세포에서의 인핸서 영역 내 PSA-ARE 에 대한 AR 의 모집을 측정하는 ChIP 분석. **B.** AR 단백질의 레벨은 185-9-2 (B2) 로 3 또는 16 시간 동안 처리된 세포로부터의 전체 세포 추출물에서 감소되지 않았다. 안드로겐 수용체에 대한 항체를 사용하는 AR 의 레벨의 웨스턴 블롯 분석. b-액틴 단백질의 레벨은 로딩 대조군으로서 포함된다.

도 9DHT 의 존재 또는 부재 하에서 185-9-2 (B2) 로 48 시간 동안 시험관 내에서 유지된 LNCaP 세포로부터의 전체 세포 용해물 내의 AR. 결과는 3 회의 개별 실험으로부터 도출된다.

도 10A. 10 nM DHT 로 처리하기 15, 30, 60, 또는 120 분 전에 185-9-2 (B2) 또는 DMSO (대조군) 로 1 시간 동안 전처리된 LNCaP 세포에서의 세포질액 또는 핵 내 AR 단백질의 레벨의 웨스턴 블롯 분석. **B.** 10 nM DHT 를 첨가하기 전에 185-9-2 (B2) 또는 DMSO (대조군) 로 1 시간 동안 전처리된 AR-GFP 로 트랜스펙션되고, 추가로 2 시간 동안 인큐베이션된 LNCaP 세포의 형광 현미경.

도 11N/C 상호작용. CV1 세포를 VP16-ARTAD, Gal4-ARLBD, 및 Gal4-루시퍼라아제 리포터로 트랜스펙션하고, 185-9-2 (10 ㎍/ml) 또는 비칼루타미드 (BIC, 10 μM) 의 존재 또는 부재하에서 24 시간 동안 R1881 로 처리하였다.

도 12 PNG01-185-17-9-2 (185-9-2) 는 LNCaP 세포의 안드로겐-의존성 증식을 차단하였다. LNCaP 세포를 R1881 (0.1 nM) 을 첨가하기 전에 비칼루타미드 (BIC, 10 μM) 또는 185-9-2 (5 ㎍/ml) 로 1 시간 동안 처리하였다. 세포를 수확하고, 안드로겐으로 4 일 동안 처리 후 BrdU 혼입에 대해 측정하였다. 185-9-2 와 R1881 이 처리된 것과 오직 R1881 만 처리된 것 사이의 p=0.0001.

도 13PNG01-185-17-9-2 (185-9-2) 는 PC3 세포의 증식을 차단하지 않는다 ($p<0.05$, t-검정). 세포를 비히클 (DMSO) 또는 185-9-2 (5 ㎍/ml) 로 3 일 동안 처리한 후 수확하고 BrdU 혼입을 측정하였다. 막대는 평균 ± SEM 을 나타낸다 (실험 당 5 회의 반복을 하는 n=3 개별 실험).

도 14A. 거세된 동물에게 DMSO (비히클) 또는 185-9-2 를 1 차 종양내 (I.T.) 주사 후 25 일에 대표적인 수확된 LNCaP 이종이식의 사진. 검은색 막대는 10 mm 을 나타낸다. **B.** 실험 기간 동안의 LNCaP 이종이식 체적을 보여주는 시간 과정. 185-9-2 는 종양 크기를 감소시킨 반면 (n=10), DMSO 를 처리한 종양은 계속 성장하였다 (n=9). 1 차 주사시 종양 체적을 100% 로 설정하였다. 직선은 DMSO 가 처리된 동물을 나타내고, 점선은 185-9-2 가 처리된 동물을 나타낸다. **C.** 185-9-2 는 체중을 감소시키지 않았다. 체중을, 비히클 또는 소형 분자를 받은 LNCaP 이종이식을 가지고 있는 마우스에서 제 0 일 및 제 25 일 실험 종료시에 측정하였다.

도 15A. 실험 기간 동안 LNCaP 이종이식 체적에 대한 185-9-2 (B2) 의 정맥 (I.V.) 주사 대 185-9-2 및 BADGE.2HCl 의 종양내 (I.T.) 주사 (B3, 매 5 일 20 mg/kg (체중) 의 I.T. 주사, 각 그룹 당 n=3) 를 비교하는 시간 과정. 185-9-2 (B2) 및 BADGE.2HCl (B3) 은 종양 크기를 감소시킨 반면, DMSO 을 처리한 그룹에서는 종양이 계속 성장하였다. 1 차 주사에서의 종양 체적을 100% 로 설정하였다.**B.** 마지막 주사 2 일 후 거세된 동물에게 대조군 (DMSO 비히클) 또는 185-9-2 (50 mg/kg (체중), 매 격일) 를 정맥 주사한 동물로부터의 대표적인 수확된 LNCaP 이종이식의 사진. 검은색 막대는 10 mm 를 나타낸다. 세포자멸사의 지표로서 TUNEL 로서 제시된 종양, 또는 증식 마커로서 Ki67 의 섹션 염색. **C.** 185-9-2 의 정맥 주사 (I.V.) 는 체중을 감소시키지 않는다.

도 16총 5 회의 주사 동안 격일로 185-9-2 (50 mg/kg (체중)) 을 I.V. 주사한 동물로부터 (도 15 참조) 수확된 주요 장기의 조직학. 이종이식을 마지막 I.V. 주사 2 일 후에 수확하고, H&E 로 염색하였다. DMSO 는 또한 I.V 로 투여된 비히클 대조군이다.

도 17생체 내에서, 185-9-2 는 AR 단백질의 레벨을 감소시키지 않는다. **A.** 185-9-2 또는 DMSO 를 I.V. 주사한 동물로부터 (도 15 참조) 이종이식을 수확하고, 섹션을 NTD 에 대한 단일클론 항체를 사용하여 AR 에 대해 염색하였다. **B.** 185-9-2 를 I.T. 주사한 동물로부터 (도 14 참조) 제 25 일에 수확된 이종이식으로부터 조제된 전체 세포 용해물 내 AR 단백질의 레벨의 웨스턴 블롯 분석. 라인 1 및 2 는 DMSO (대조군 1 및 2) 로 처리된 2 가지 상이한 동물로부터의 이종이식이다. 라인 3 및 4 는 185-9-2 (B2-1 및 B2-2) 로 처리된 2 가지 상이한 동물로부터의 이종이식이다. 또한 블롯은 상피 세포의 마커인 사이토케라틴 18 로 염색되었다.

도 18 은 185-9-2 가 거세된 숙주로부터 제 25 일에 수확된 LNCaP 이종이식 내 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 단백질의 레벨을 감소시킴을 증명한다. VEGF 는 혈관신생에 관여된 중요한 성장 인자이다. 좌측열은 비히클 대조군으로 처리된 이종이식의 염색을 보여준다.

도 19A. 비-거세된 동물에게 DMSO (비히클) 또는 185-9-2 (20 mg/kg (체중)) 를 1 차 종양내 (I.T.) 주사 후 25 일에 대표적인 수확된 PC3 이종이식의 사진. 검은색 막대는 10 mm 을 나타낸다. **B.** PNG01-185-017-9-2 는 PC3 종양 성장에 대해 약간의 영향을 주나, 종양 적재를 감소시키지는 않았다. 실험 기간 동안의 PC3 이종이식 부피를 보여주는 시간 과정. 1 차 주사시 종양 체적을 100% 로 설정하였다. 직선은 DMSO 가 처리된 동물을 나타내고, 점선은 185-9-2 가 처리된 동물을 나타낸다. **C.** 185-9-2 는 체중을 감소시키지 않았다. 체중을, 비히

클 또는 소형 분자를 받은 PC3 이종이식을 가지고 있는 마우스에서 제 0 일 및 제 25 일 실험 종료시에 측정하였다.

도 20 BADGE.HCL.H2O 의 글리신 에스테르 **(A)** 를 시스-작용 요소 (p5xGal4UAS-TATA-루시퍼라아제) (B) 로서 Gal4-결합 부위를 함유하는 리포터 유전자를 가진 Gal4DBD-AR_{1-558} 키메라 단백질에 대한 발현 벡터로 트랜스펙션된 LNCaP 세포에서 시험하였다. 185-9-2 (25μM) 의 글리신 에스테르, 글리-B2-HCl 은 AR NTD 의 전사활성화를 유도하는 IL-6 (50 ng/ml) 을 차단하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0106] 본원에 사용된 바와 같은, 구절 "C_x-C_y 알킬" 은 당업자에게 통상 이해되는 의미와 같이 사용되고, 종종 x 내지 y 개의 탄소 원자를 포함하는 (정수 x 및 y 와 함께, 포함되는 범위 내의 모든 개별 정수를 포함함) 탄소 골격 또는 탄소 주쇄인 화학적 실재를 말한다. 예를 들어 "C_1-C_{10} 알킬" 은 그의 탄소 골격 도는 주쇄 내에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 개의 탄소 원자(들) 을 갖는 화학적 실재이다.

[0107] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "시클릭 C_x-C_y 알킬" 은 당업자에게 통상 이해되는 의미와 같이 사용되고, 종종 화학적 실재의 탄소 골격 또는 주쇄의 적어도 일부가 함께 결합된 원자의 '루프', 원 또는 고리를 형성하는 식으로 결합된 화합물 또는 화학적 실재를 말한다. 원자는 모두 서로 직접적으로 결합될 필요는 없지만, '루프' 내의 2 개의 다른 원자 정도는 직접 결합될 수 있다. 시클릭 알킬의 비제한적인 예에는 벤젠, 톨루엔, 시클로펜탄, 비스페놀 및 1-클로로-3-에틸시클로헥산이 포함된다.

[0108] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "분지형" 은 당업자에게 통상 이해되는 의미와 같이 사용되고, 종종 1 개 초과의 인접 사슬로 갈라지는 골격 또는 주쇄를 포함하는 화학적 실재를 말한다. 1 개 초과의 방향으로 갈라지는 골격 또는 주쇄의 일부는 선형, 시클릭 또는 이의 임의의 조합일 수 있다. 분지형 알킬의 비제한적인 예는 tert-부틸 및 이소프로필이다.

[0109] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "비분지형" 은 당업자에게 통상 이해되는 의미와 같이 사용되고, 종종 1 개 초과의 인접 사슬로 갈라지지 않는 골격 또는 주쇄를 포함하는 화학적 실재를 말한다. 비분지형 알킬의 비제한적인 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 및 n-부틸이다.

[0110] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "치환된" 은 당업자에게 통상 이해되는 의미와 같이 사용되고, 종종 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 상이한 화학기로 대체된 하나의 화학기를 갖는 화학적 실재를 말한다. 다르게 언급되지 않는 한, 치환된 알킬은 하나 이상의 수소 원자(들) 이 수소(들) 이 아닌 하나 이상의 원자(들) 로 대체된 알킬이다. 예를 들어, 클로로메틸은 치환된 알킬의 비제한적인 예이고, 더욱 특히 치환된 메틸의 예이다. 아미노에틸은 치환된 알킬의 또다른 비제한적인 예이고, 더욱 특히 이것은 치환된 에틸이다.

[0111] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "비치환된" 은 당업자에게 통상 이해되는 의미와 같이 사용되고, 종종 탄화수소 및/또는 헤테로원자를 함유하지 않는 화학적 실재를 말한다. 비치환 알킬의 비제한적인 예에는 메틸, 에틸, tert-부틸, 및 펜틸이 포함된다.

[0112] 본원에 사용된 바와 같은, 화학적 실재를 말할 때 용어 "포화" 는 당업자에게 통상 이해되는 의미와 같이 사용되고, 종종 오직 단일 결합만을 포함하는 화학적 실재를 말한다. 포화된 화학적 실재의 비제한적인 예에는 에탄, tert-부틸, 및 N^+H_3 이 포함된다.

[0113] 본원에 사용된 바와 같은, C_1-C_{10} 알킬에는 예를 들어, 제한 없이, 포화 C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐 및 C_2-C_{10} 알키닐이 포함될 수 있다. 포화 C_1-C_{10} 알킬의 비제한적인 예에는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, sec-프로필, n-부틸, i-부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸, i-펜틸, sec-펜틸, t-펜틸, n-헥실, i-헥실, 1,2-디메틸프로필, 2-에틸프로필, 1-메틸-2-에틸프로필, 1-에틸-2-메틸프로필, 1,1,2-트리메틸프로필, 1,1,2-트리에틸프로필, 1,1-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 2-에틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, sec-헥실, t-헥실, n-헵틸, i-헵틸, sec-헵틸, t-헵틸, n-옥틸, i-옥틸, sec-옥틸, t-옥틸, n-노닐, i-노닐, sec-노닐, t-노닐, n-데실, i-데실, sec-데실 및 t-데실이 포함될 수 있다. C_2-C_{10} 알케닐의 비제한적인 예에는 비닐, 알릴, 이소프로페닐, 1-프로펜-2-일, 1-부텐-1-일, 1-부텐-2-일, 1-부텐-3-일, 2-부텐-1-일, 2-부텐-2-일, 옥테닐 및 데세닐이 포함될 수 있다. C_2-C_{10} 알키닐의 비제한적인 예에는 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 헵

티닐, 옥티닐, 노니닐 및 데시닐이 포함될 수 있다. 포화 C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐 또는 C_2-C_{10} 알키닐에는 예를 들어, 제한 없이, 독립적으로 질소, 황 또는 산소인 하나 이상의 헤테로원자가 삽입될 수 있다.

[0114] 본원에 사용된 바와 같은, 시클릭 C_3-C_{10} 알킬에는 예를 들어, 제한 없이, 포화 C_3-C_{10} 시클로알킬, C_3-C_{10} 시클로알케닐, C_3-C_{10} 시클로알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{6-9} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{6-8} 아릴-C_{2-4} 알케닐, C_{6-8} 아릴-C_{2-4} 알키닐, 독립적으로 질소, 황 또는 산소인 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 10-원 비-방향족 헤테로시클릭기, 및 독립적으로 질소, 황 또는 산소인 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 방향족 헤테로시클릭기가 포함될 수 있다. 포화 C_3-C_{10} 시클로알킬기의 비제한적인 예에는 시클로프로파닐, 시클로부타닐, 시클로펜타닐, 시클로헥사닐, 시클로헵타닐, 시클로옥타닐, 시클로노나닐 및 시클로데카닐이 포함될 수 있다. C_3-C_{10} 시클로알케닐기의 비제한적인 예에는 시클로프로페닐, 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 시클로옥테닐, 시클로노나네닐 및 시클로데카네닐이 포함될 수 있다. C_6-C_{10} 아릴기의 비제한적인 예에는 페닐 (Ph), 펜탈레닐, 인데닐, 나프틸, 및 아줄레닐이 포함될 수 있다. C_{6-9} 아릴-C_{1-4} 알킬기는 예를 들어, 제한 없이, 치환기로서 상기에 정의된 바와 같은 C_{6-9} 아릴기를 갖는 상기 정의된 바와 같은 C_{1-4} 알킬기일 수 있다. C_{6-8} 아릴-C_{2-4} 알케닐기는 예를 들어, 제한 없이, 치환기로서 상기에 정의된 바와 같은 C_{6-8} 아릴기를 갖는 상기 정의된 바와 같은 C_{2-4} 알케닐일 수 있다. C_{6-8} 아릴-C_{2-4} 알키닐기는 예를 들어, 제한 없이, 치환기로서 상기에 정의된 바와 같은 C_{6-8} 아릴기를 갖는 상기 정의된 바와 같은 C_{2-4} 알키닐일 수 있다. 독립적으로 질소, 황 또는 산소인 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 10-원 비-방향족 헤테로시클릭기의 비제한적인 예에는 피롤리디닐, 피롤리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리디닐, 모르폴리닐, 테트라히드로피라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 옥사티올라닐, 프탈이미드 및 숙신이미드가 포함될 수 있다. 독립적으로 질소, 황 또는 산소인 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 방향족 헤테로시클릭기의 비제한적인 예에는 피롤릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 이미다졸릴, 티아졸릴 및 옥사졸릴이 포함될 수 있다.

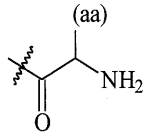
[0115] C_1-C_{10} 알킬 및 시클릭 C_3-C_{10} 알킬 각각은 옥소 (=O), OJ'", COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2, NHR, NR_2, CN, SH, SR, SO_3H, SO_3R, SO_2R, OSO_3R, 및 NO_2 (R 은 비치환 C_1-C_{10} 알킬임) 로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환 또는 비치환될 수 있다. 또한, 하나 이상의 치환기는 옥소 (=O), OJ'", COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH_2, SH, SO_3H, 및 NO_2 로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

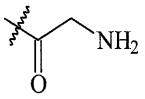
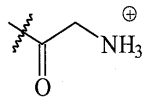
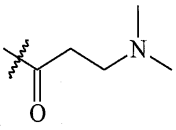
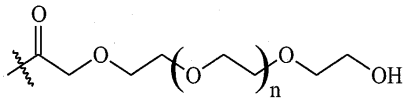
또한, 하나 이상의 치환기는 옥소 (=O), OJ'", COOH, OH, F, Cl, Br, 및 I 로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 또한, 하나 이상의 치환기는 옥소 (=O), OH, F, Cl, Br, 및 I 로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 또한, 하나 이상의 치환기는 옥소 (=O), 및 OH 로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 또한, R 은 비치환 C_1-C_5 알킬일 수 있다. C_1-C_{10} 알킬 및 시클릭 C_3-C_{10} 알킬 각각은 예를 들어, 제한 없이, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 개의 치환기로 치환될 수 있다.

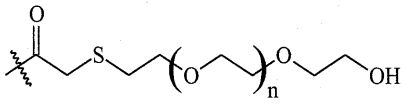
[0116] 본원에 사용된 바와 같은, 기호 "  " (이하 "부착 결합점" 으로 언급될 수 있다) 는, 하나는 부착 결합점에 부착된 것으로 묘사되고, 다른 하나는 부착 결합점에 부착된 것으로 묘사되지 않는 2 개의 화학적 실재 사이의 부착점인 결합을 나타낸다. 예를 들어, "  " 는 화학적 실재 "XY" 가 부착 결합점을 통해 또다른 화학적 실재에 결합된 것을 나타낸다. 또한, 비묘사된 화학적 실재의 특정 부착점은 추론에 의해 구체화될 수 있다. 예를 들어 화합물 CH_3-R^3 (식 중, R^3 은 H 또는 "  " 임) 은 R^3 이 "XY" 인 경우 부착 결합점은, R^3 이 CH_3 에 대해 결합된 것으로 묘사되는 결합과 동일한 결합이라고 추론된다.

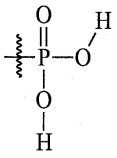
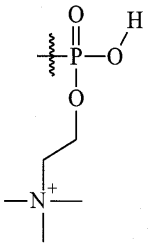
[0117] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "부분" 은 하기 표 1 에 언급된 부분을 말한다.

표 1

<table>
<tr><td colspan="2">부분</td></tr>
<tr><td colspan="2">아미노산 기재 부분</td></tr>
<tr><td> 

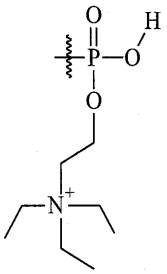
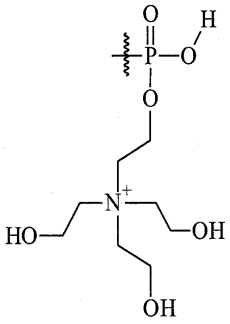
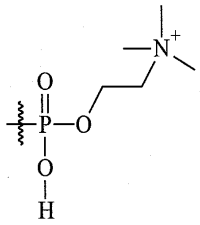
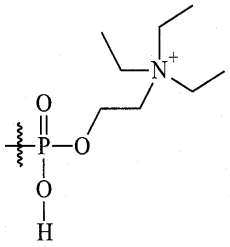
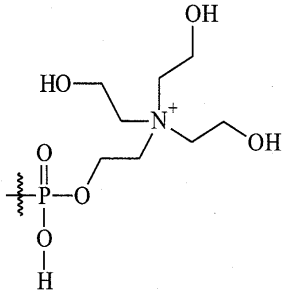
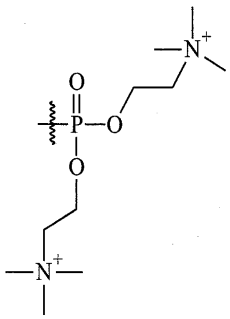
(aa) = 임의의 자연 발생적 아미노산 측쇄</td><td> 
</td></tr>
<tr><td> 
</td><td> 
</td></tr>
<tr><td colspan="2">폴리에틸렌 글리콜 기재 부분</td></tr>
<tr><td> 

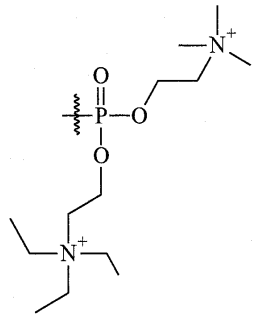
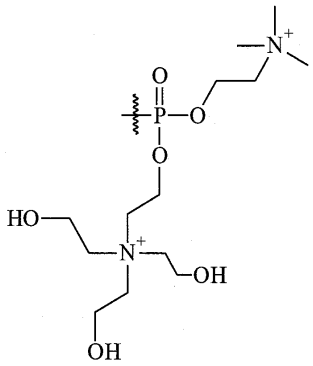
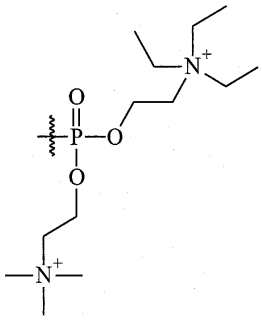
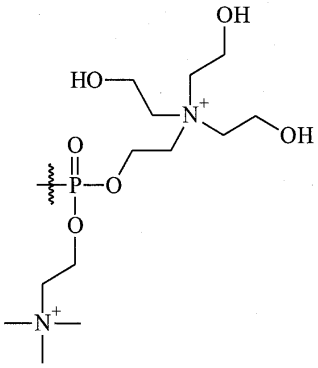
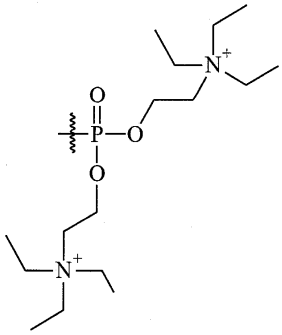
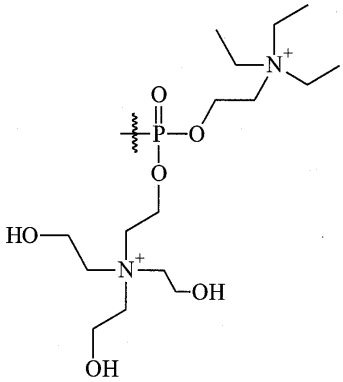
n = 1-200</td><td> 

n = 1-200</td></tr>
<tr><td colspan="2">포스페이트 기재 부분</td></tr>
<tr><td> 
</td><td> 
</td></tr>
</table>

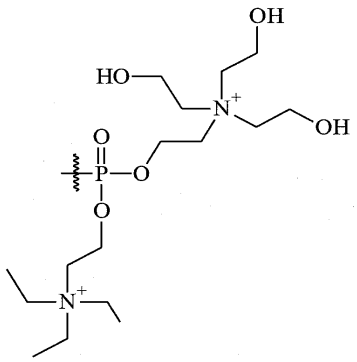
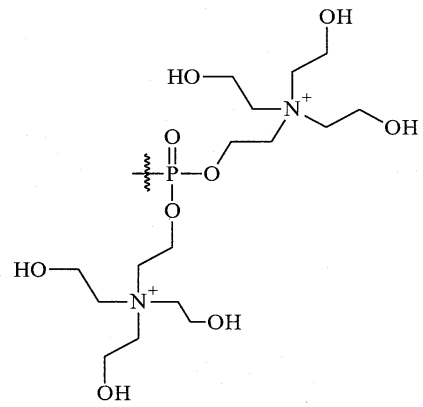
[0118]

[0119]

부분	
	
	
	

부분	
	
	
	

[0120]

부분	
	

[0121]

[0122] 부분은 예를 들어, 제한 없이, 하기 3 가지 그룹: 1) 아미노산 기재 부분; 2) 폴리에틸렌 글리콜 기재 부분; 및 3) 포스페이트 기재 부분으로 다시 나뉠 수 있다. 상기 "부분" 표 1 에서, 첫번째 4 개의 부분은 아미노산

기재 부분이고, 5 번째 및 6 번째는 폴리에틸렌 글리콜 기재 부분이고, 나머지 부분은 포스페이트 기재 부분이다.

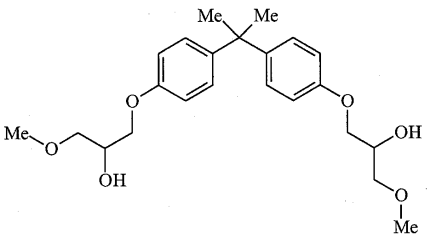
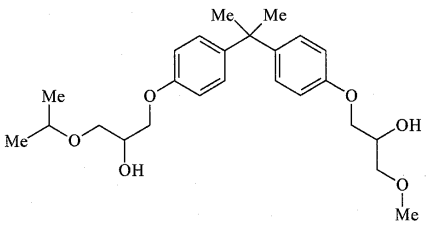
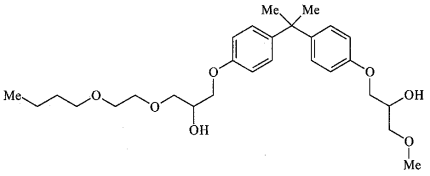
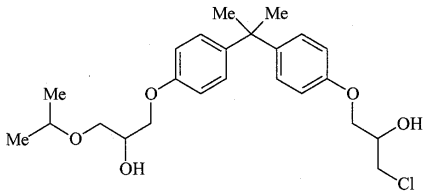
[0123] 자연 발생적 아미노산 (본원에서 종종 "(aa)" 를 사용하여 표시됨) 의 아미노산 측쇄는 당업자에게 잘 알려져 있고, 1995 년에 Scientific American Books 에서 출판된 ["Molecular Cell Biology", James Darnell *et al.* 저, 제 3 판] 과 같은 다양한 참고 문헌에서 찾아볼 수 있다. 종종 자연 발생적 아미노산은 화학식 $(NH_2)C(COOH)(H)(R)$ 로 표시되고, 괄호 속의 화학기는 괄호에 있지 않은 탄소에 각각 결합된다. R 은 상기 특정 화학식에서 측쇄를 나타낸다.

[0124] 당업자는 본원에 기재된 바와 같은 화합물에 대한 부분의 공유 결합점이 예를 들어, 제한 없이, 특정 조건하에서 분할될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 특정 조건에는 예를 들어, 제한 없이, 생체 내 효소적 또는 비-효소적 수단이 포함될 수 있다. 부분의 분할은 예를 들어, 제한 없이, 자발적으로 일어날 수 있고, 또는 이것은 촉매작용으로, 또다른 작용제에 의해, 또는 예를 들어, 효소, 빛, 산, 온도 또는 pH 와 같은 물리적 파라미터 또는 환경적 파라미터의 변화로 유도될 수 있다. 부분은 예를 들어, 제한 없이, 작용기를 차폐하는 작용을 하는 보호기, 하나 이상의 능동 또는 수동 이송 메카니즘에 대한 기질로서 작용하는 기, 또는 화합물의 특성, 예를 들어, 가용성, 생체이용성 또는 위치화에 영향을 주는 또는 이를 향상시키는 작용을 하는 기일 수 있다.

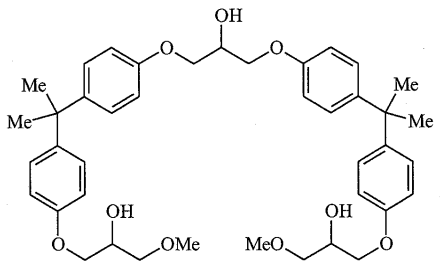
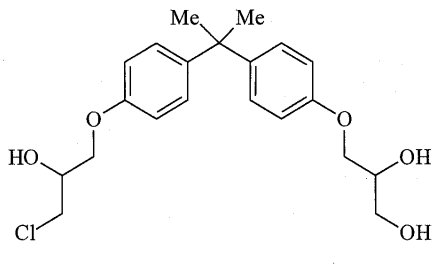
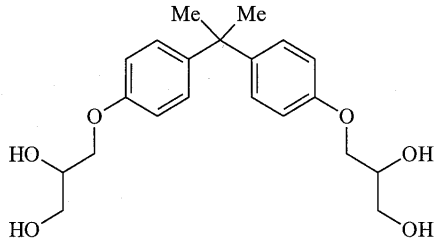
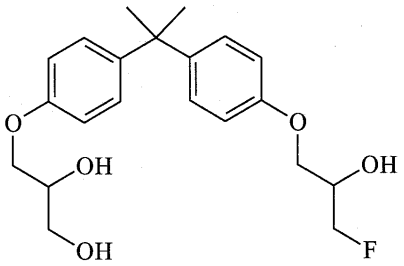
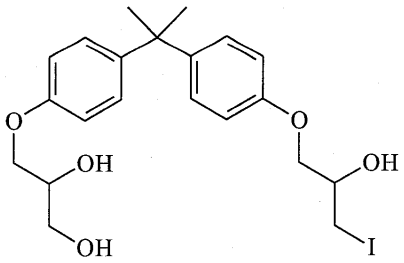
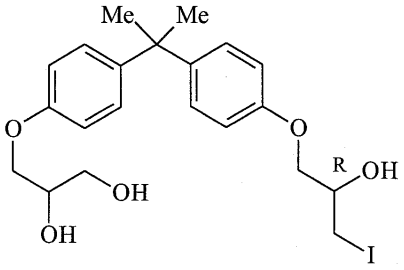
[0125] 상기 화학식 I 및 화학식 II 의 기타 특정 구현예에서, 표 2 에 하기 화합물이 제공된다:

표 2

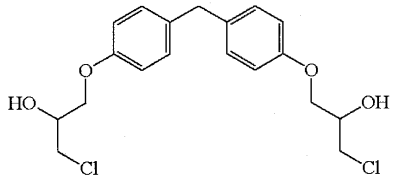
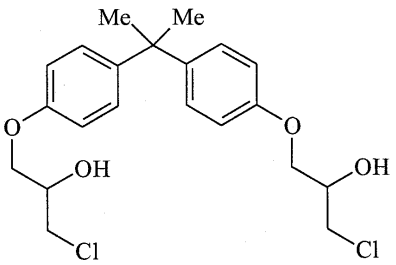
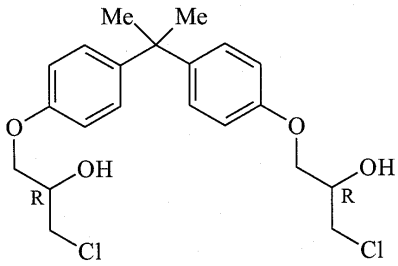
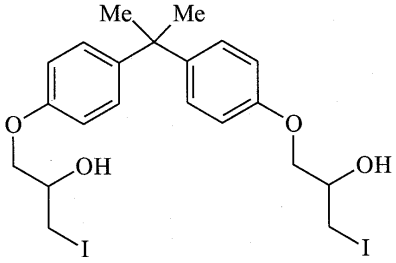
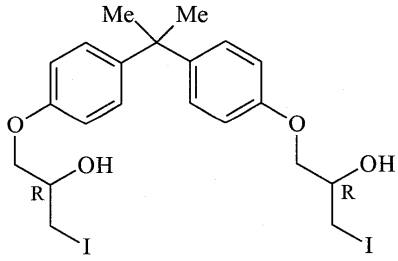
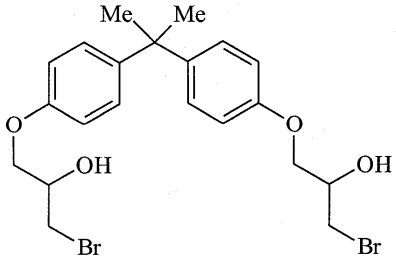
[0126]

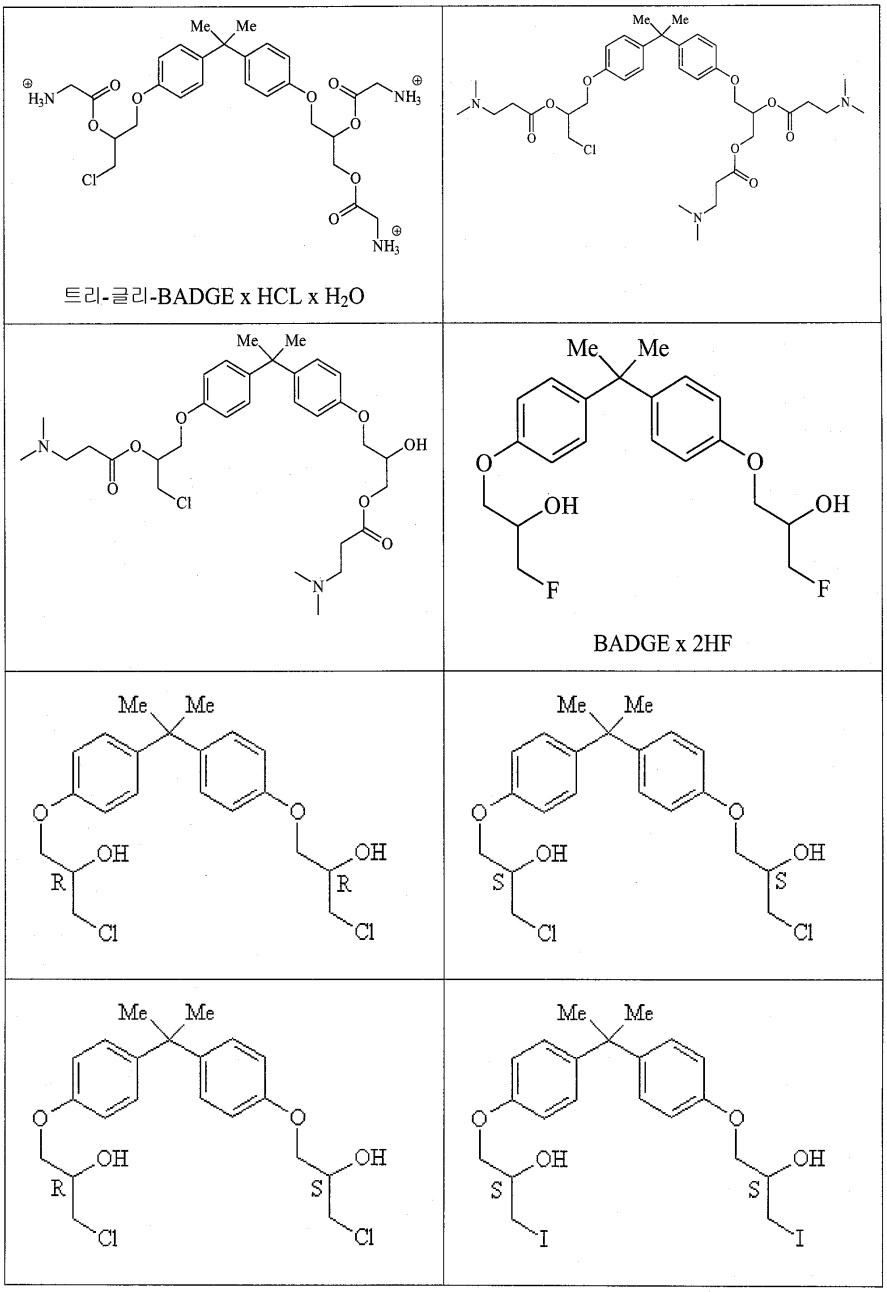
 해면 추출물 : PNG01-185-017-2	 해면 추출물 : PNG01-185-017-5
 해면 추출물 : PNG01-185-017-6	 해면 추출물 : PNG01-185-017-7

[0127]

 해면 추출물 : PNG01-185-017-8	 해면 추출물 : PNG01-185-017-9-2 PNG01-185-17-9-2 185-9-2 B2
 PNG01-185-017-9-1 PNG01-185-17-9-1 185-9-1	
	 (R)-BADGE x HI x H_2O (2-R) 이성질체 BADGE x HI x H_2O

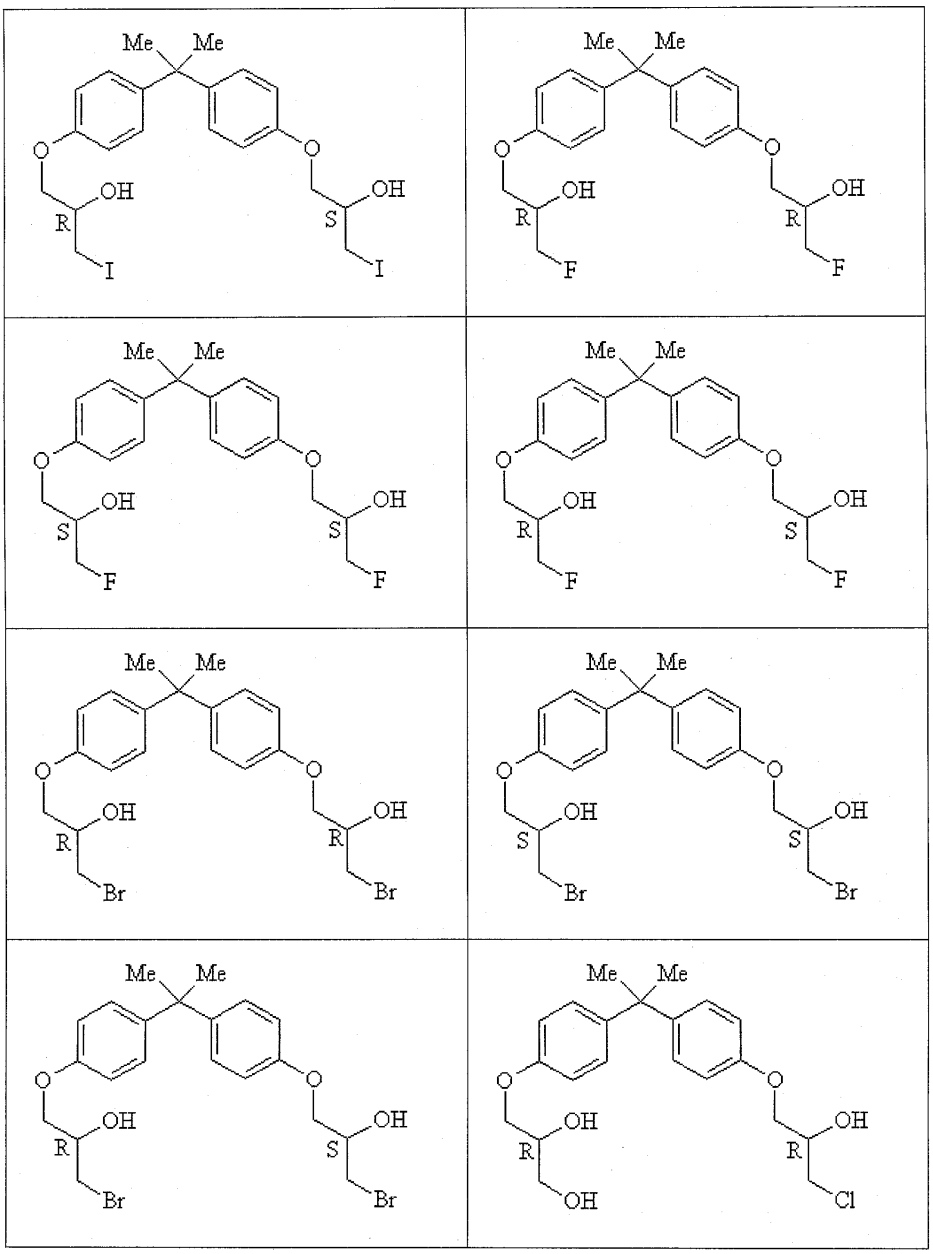
[0128]

	 BADGE x 2HCl BADGE.2HCl B3
 (R)-BADGE x 2HCl (2-R)이성질체BADGE x 2HCl	 BADGE x 2 HI
 (R)-BADGE x 2HI (2-R)이성질체BADGE x 2HI	 BADGE x 2HBr

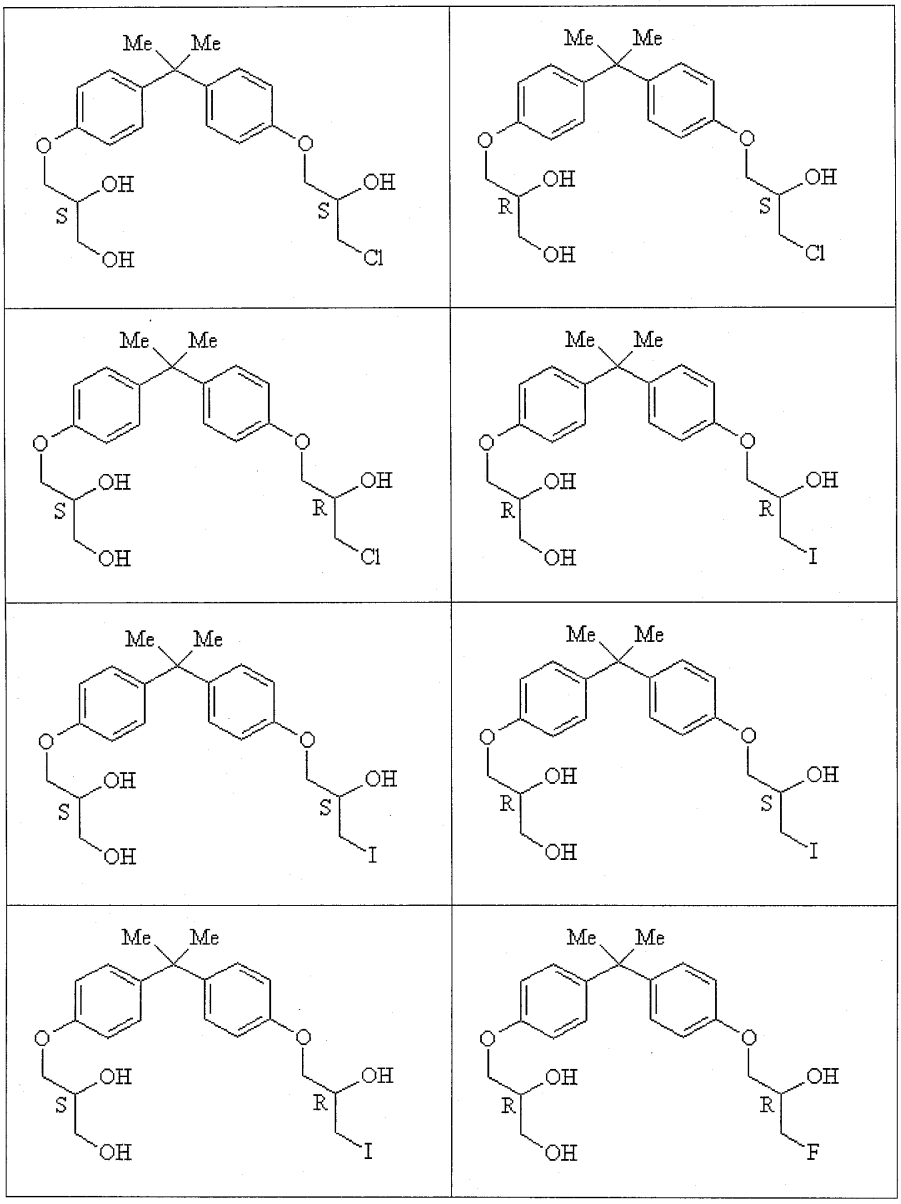


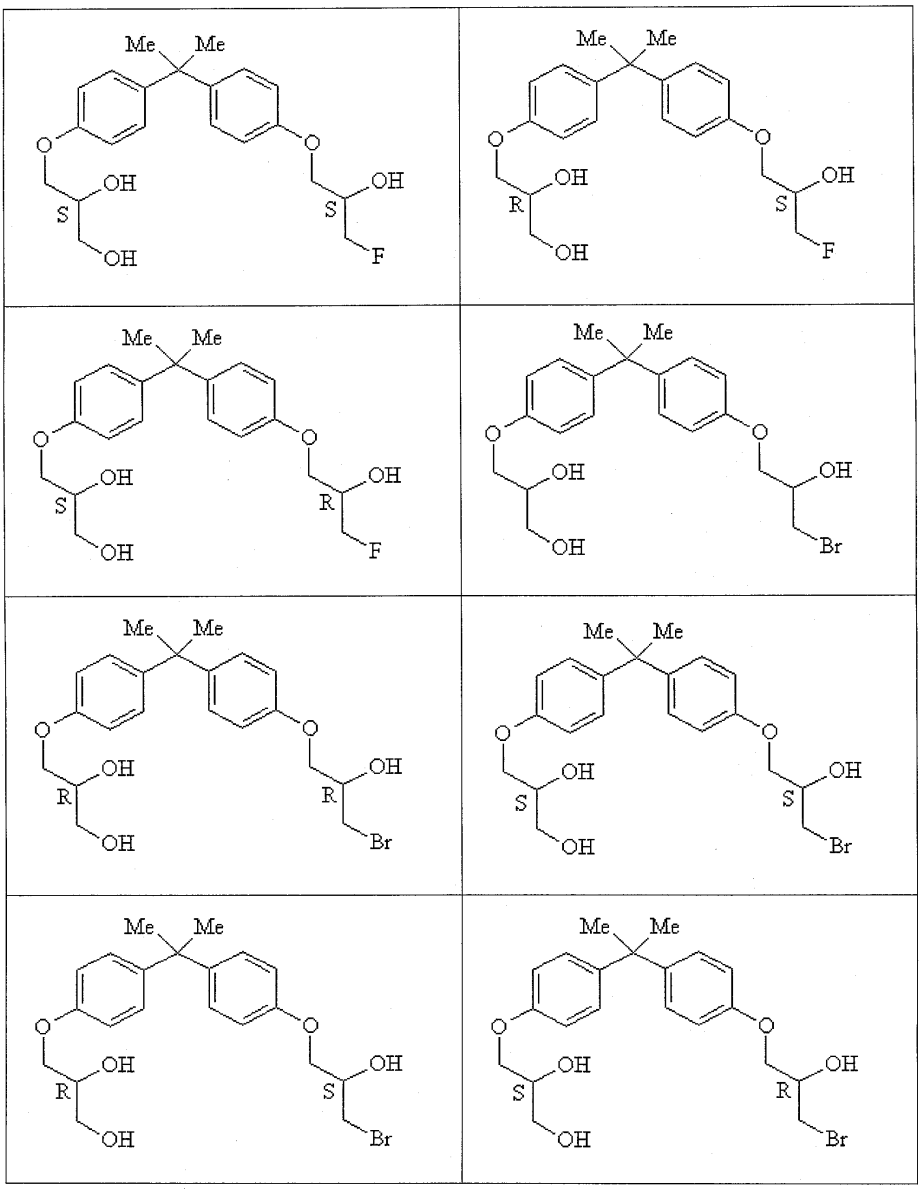
[0129]

[0130]


Me Me
OH
R
I
S
OH
I
Me Me
OH
R
F
R
OH
F
Me Me
OH
S
F
S
OH
F
Me Me
OH
R
F
S
OH
F
Me Me
OH
R
Br
R
OH
Br
Me Me
OH
S
Br
S
OH
Br
Me Me
OH
R
Br
S
OH
Br
Me Me
OH
R
OH
R
OH
Cl

[0131]

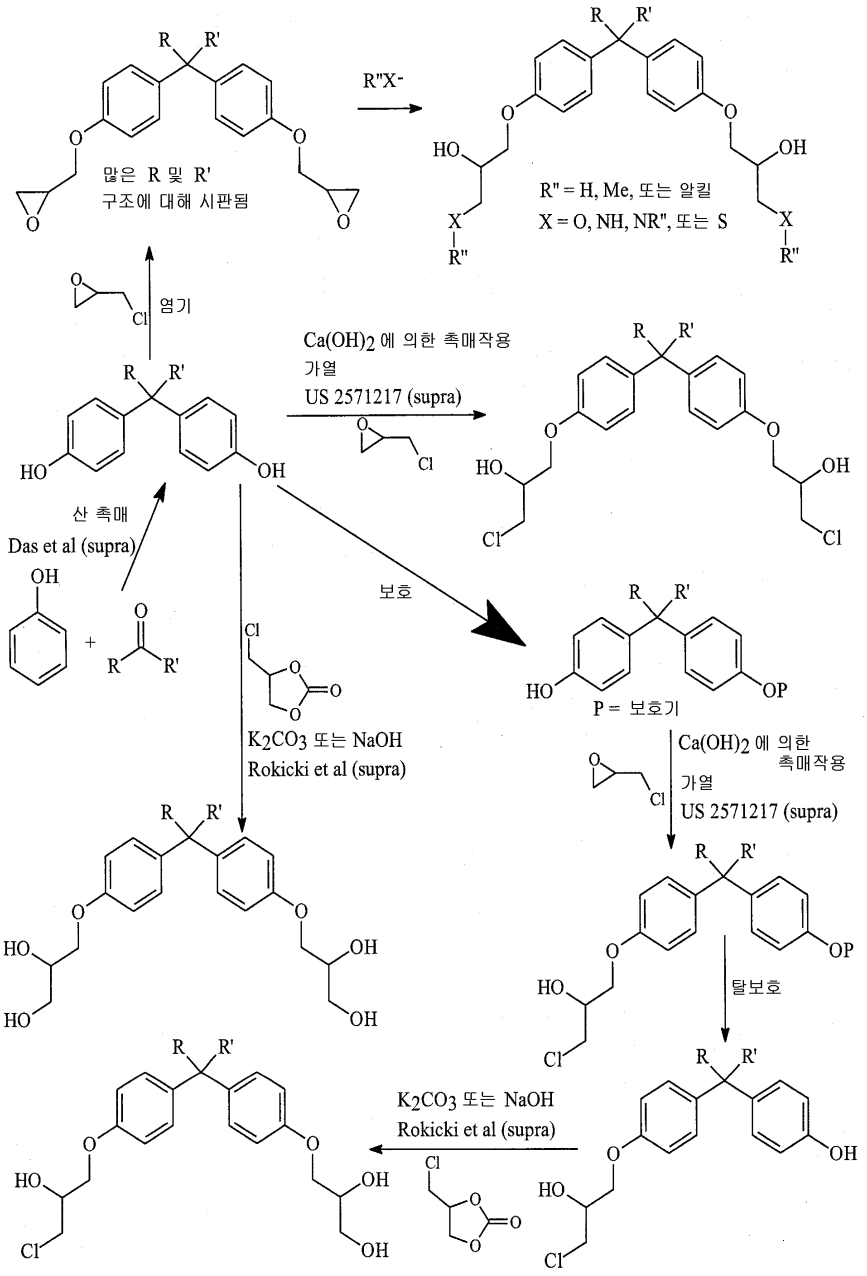




[0132]

[0133] 본 발명의 화합물의 제조 또는 합성 방법은 또한 공지된 화학 합성 원리를 참조로 가지고 있는 당업자에게 이해될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Auzou *et al* 1974 *European Journal of Medicinal Chemistry* 9(5), 548-554] 에는 화학식 I 또는 화학식 II 의 화합물의 제조를 위해 고려되고 적합하게 채택될 수 있는 적합한 합성 절차가 기재되어 있다. 화학식 I 또는 화학식 II 의 화합물의 제조에 도움이 될 수 있는 다른 참조 문헌에는 다음과 같은 문헌들이 포함된다: Debasish Das, Jyh-Fu Lee and Soofin Cheng "Sulfonic acid functionalized mesoporous MCM-41 silica as a convenient catalyst for Bisphenol-A synthesis" *Chemical Communications*, (2001) 2178-2179; 미국 특허 2571217 호 Davis, Orris L.; Knight, Horace S.; Skinner, John R. (Shell Development Co.) "Halohydrin ethers of phenols." (1951); 및 Rokicki, G.; Pawlicki, J.; Kuran, W. "Reactions of 4-chloromethyl-1,3-dioxolan-2-one with phenols as a new route to polyols and cyclic carbonates." Journal fuer Praktische Chemie (Leipzig) (1985) 327, 718-722.

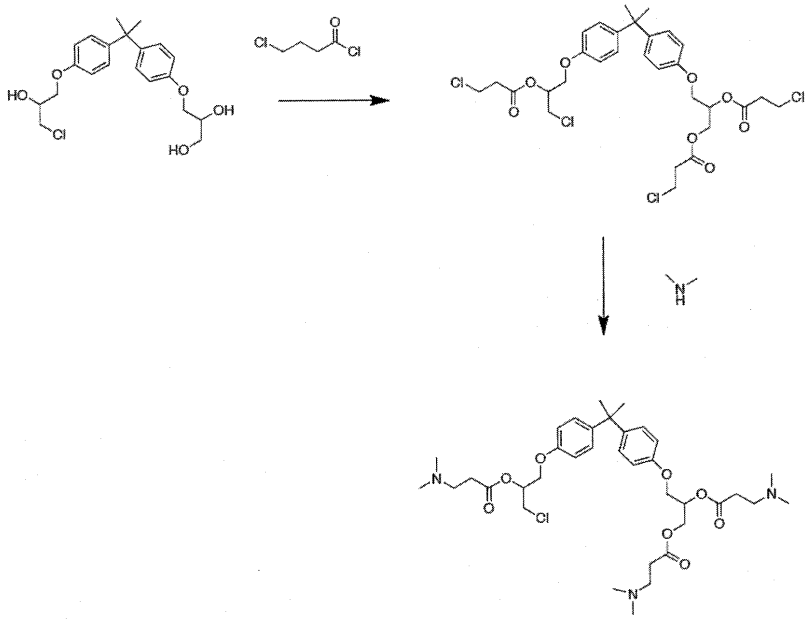
[0134] 화학식 I 및 화학식 II 의 화합물의 화학적 제조는 하기 실시예 및 하기 비제한적인 예시 합성 도식에 의해 기재된다.



[0135]

[0136] 상기 도식에서, R 및 R' 는 예를 들어, 제한 없이, H, Me 또는 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

[0137] 청구 범위 내에 있는 화합물은 하기 예시적 반응에 의해 제조될 수 있다.



[0138]

[0139] 당업자는 화학식 I 및 화학식 II 의 화합물의 제조를 위한 본원에 기재된 단리 기술과 조합으로 또는 조합하지 않고, 본원에 기재된 합성법을 변경할 수 있을 것이다.

[0140] 일부 구현예에서, 상기 화학식 I 또는 화학식 II 의 화합물은 전립선암, 유방암, 난소암, 자궁내막암, 탈모, 여드름, 다모증, 난소낭, 다낭 난소 질환, 사춘기 조숙 및 노년기 황반 변성으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 징후의 전신 치료를 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 화학식 I 또는 화학식 II 의 화합물은 본원에 기재된 징후의 전신 치료를 위한 의약 또는 조성물의 제조에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 임의의 징후의 전신 치료 방법이 또한 제공된다.

[0141] 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 유리 형태로 또는 이의 염의 형태로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 당업계에 공지된 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 존재할 수 있다 (Berge et al., *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1). 본원에서 사용되는 바와 같은 약학적으로 허용가능한 염에는 예를 들어, 모체 화합물의 바람직한 약동학적 활성을 갖는 염 (모체 화합물의 생물학적 유효성 및/또는 특성을 보유하는 염 및 생물학적이지 않게 및/또는 다르게는 바람직하지 않은 염) 이 포함된다. 염을 형성할 수 있는 하나 이상의 작용기를 갖는 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염으로서 형성될 수 있다. 하나 이상의 염기성 작용기를 함유하는 화합물은 예를 들어, 약학적으로 허용가능한 유기 또는 무기산과 약학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염은 예를 들어, 제한 없이, 아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스파르트산, 아스코르브산, 벤조산, 벤젠술폰산, 부티르산, 신남산, 구연산, 캄포르산, 캄포르술폰산, 시클로펜탄프로피온산, 디에틸아세트산, 디글루콘산, 도데실술폰산, 에탄술폰산, 포름산, 푸마르산, 글루코헵탄산, 글루콘산, 글리세로인산, 글리콜산, 헤미술폰산, 헵탄산, 헥산산, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 2-히드록시에탄술폰산, 이소니코틴산, 락트산, 말산, 말레산, 말론산, 만델산, 메탄술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 나프탈렌디술폰산, p-톨루엔술폰산, 니코틴산, 질산, 옥살산, 파모산, 펙틴산, 3-페닐프로피온산, 인산, 피크르산, 피멜산, 피발산, 프로피온산, 피루브산, 살리실산, 숙신산, 황산, 술팜산, 타르타르산, 티오시안산 또는 운데칸산으로부터 유도될 수 있다. 하나 이상의 산성 작용기를 함유하는 화합물은 약학적으로 허용가능한 염기, 예를 들어, 제한 없이, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 기재의 무기 염기 또는 1 차 아민 화합물, 2 차 아민 화합물, 3 차 아민 화합물, 4 차 아민 화합물, 치환 아민, 자연 발생적 치환 아민, 시클릭 아민 또는 염기성 이온-교환 수지와 같은 유기 염기와 약학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염은 예를 들어, 제한 없이, 암모늄, 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간 또는 알루미늄과 같은 약학적으로 허용가능한 금속 양이온, 암모니아, 벤자틴, 메글루민, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 에틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 이소프로필아민, 트리프로필아민, 트리부틸아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디시클로헥실아민, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 히드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, 글루카민, 메틸글루카민, 테오브로민, 푸린, 피페라진, 피페리딘, 프로카인, N-에틸피페리딘, 테오브로민, 테트라메틸암모늄 화합물,

테트라에틸암모늄 화합물, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N-메틸피페리딘, 모르폴린, N-메틸모르폴린, N-에틸모르폴린, 디시클로헥실아민, 디벤질아민, N,N-디벤질페네틸아민, 1-에펜아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민 또는 폴리아민 수지의 히드록시드, 카보네이트, 또는 비카보네이트로부터 유도될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 산성 및 염기성 기 모두를 함유할 수 있고, 내부 염 또는 쯔비터이온의 형태 (예를 들어, 제한 없이, 베타인) 로 존재할 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 염은 당업자에게 알려진 통상의 방법에 의해, 예를 들어, 제한 없이, 유리 형태를 유기산 또는 무기산 또는 염기과 반응시킴으로써, 또는 기타 염으로부터의 음이온 교환 또는 양이온 교환에 의해 제조될 수 있다. 당업자는 염의 제조가 화합물의 단리 및 정제 동안 그 자리에서 일어날 수 있거나, 염의 제조가 단리 및 정제된 화합물을 개별적으로 반응시켜 일어날 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[0142] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 및 이의 모든 상이한 형태 (예를 들어, 유리 형태, 염, 다형체, 이성질체 형태) 는 용매 부가 형태, 예를 들어, 용매화물로 존재할 수 있다. 용매화물은 화합물 또는 이의 염과 물리적 연관성의 화학량론적 또는 비화학량론적인 양의 용매를 함유한다. 용매는 예를 들어, 제한 없이, 약학적으로 허용가능한 용매일 수 있다. 예를 들어, 용매가 물인 경우에는 수화물이 형성되고, 또는 용매가 알코올인 경우에는 알코올화물이 형성된다.

[0143] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 및 이의 모든 상이한 형태 (예를 들어, 유리 형태, 염, 용매화물, 이성질체 형태) 에는 결정형 및 무정형, 예를 들어, 다형체, 유사다형체, 형태적 다형체, 무정형, 또는 이의 조합이 포함될 수 있다. 다형체에는 화합물의 동일한 원소 조성의 상이한 결정 패킹 배열이 포함된다. 다형체는 통상 상이한 X-선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 융점, 밀도, 경도, 결정 모양, 광학적 및 전기적 특성, 안정성 및/또는 가용성을 갖는다. 당업자는 재결정화 용매, 결정화 속도 및 저장 온도를 비롯한 다양한 인자가 단일 결정형이 우세하도록 야기할 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[0144] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 및 이의 모든 상이한 형태 (예를 들어, 유리 형태, 염, 용매화물, 다형체) 에는 기하학적 이성질체, 비대칭 탄소에 근거한 광학적 이성질체, 입체이성질체, 토토머, 개별 거울상이성질체, 개별 부분입체이성질체, 라세미체, 부분입체이성질체 혼합물 및 이의 조합과 같은 이성질체가 포함되고, 편의를 위해 예시된 화학식의 설명에 제한되는 것은 아니다.

[0145] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 이러한 화합물의 염, 바람직하게는 약학적으로 또는 생리학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있다. 약학 제제는 통상적으로 주사, 흡입, 국소 투여, 세척, 또는 선택되는 치료에 적합한 기타 방식에 의한, 제제의 투여 방식에 허용가능한 하나 이상의 담체, 부형제 또는 희석제를 포함할 것이다. 적합한 담체, 부형제 또는 희석제는 이러한 투여 방식에 사용되기 위한 당업계에 알려진 것들이다.

[0146] 적합한 약학 조성물는 당업계에 공지된 수단 및 업계 실시자에 의해 결정되는 그들의 투여 방식 및 투여량에 의해 제형화될 수 있다. 비경구 투여의 경우에는, 화합물은 멸균수 또는 식염수 또는 비타민 K 에 대해 사용되는 것과 같은 비-수용성 화합물의 투여에 사용되는 약학적으로 허용가능한 비히클에 용해될 수 있다. 장용 투여의 경우에는, 화합물은 정제, 캡슐로 투여되거나 액체 형태에 용해될 수 있다. 정제 또는 캡슐은 장용 코팅되거나, 또는 서방성 제형일 수 있다. 화합물을 국소적으로 또는 국부적으로 투여하기 위해 사용될 수 있는, 방출되는 화합물을 캡슐화한 중합체성 또는 단백질 마이크로입자, 연고, 페이스트, 젤, 히드로겔, 또는 용액을 비롯해 많은 적합한 제형이 알려져 있다. 서방성 패치 또는 이식물은 연장된 기간 동안 방출시키는데 사용될 수 있다. 당업자에게 알려져 있는 많은 기술은 문헌 [*Remington: the Science & Practice of Pharmacy*, Alfonso Gennaro, 20th ed., Lippencott Williams & Wilkins, (2000)] 에 기재되어 있다. 비경구 투여용 제형은 예를 들어, 부형제, 폴리알킬렌 글리콜, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜, 식물 기원의 오일, 또는 수소화 나프탈렌을 함유할 수 있다. 화합물의 방출을 조절하기 위해 생체적합성, 생분해성 락티드 중합체, 락티드/글리콜리드 공중합체, 또는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체가 사용될 수 있다. 조절 화합물에 기타 잠재적으로 유용한 비경구 전달 시스템에는 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체 입자, 삼투압 펌프, 이식형 주입 시스템, 및 리포좀이 포함된다. 흡입용 제형은 부형제, 예를 들어, 락토오스를 함유할 수 있거나, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르, 글리코콜레이트 및 데옥시콜레이트를 함유하는 수용액일 수 있거나, 또는 점비액 형태로의 투여를 위한 유성 용액, 또는 젤일 수 있다.

[0147] 본 발명에 따른 또는 본 발명에서 사용하기 위한 화합물 또는 약학 조성물은 이식물, 이식, 보형물, 스텐트 등과 같은 의료 장치 또는 기기에 의해 투여될 수 있다. 또한, 이식물은 이러한 화합물 또는 조성물을 함유하고 방출하도록 의도되어 고안될 수 있다. 예는 시간에 걸쳐 화합물을 방출하도록 채택된 중합체성 물질로

제조된 이식물일 것이다.

[0148] 본 발명에 따른 약학 조성물의 "유효량" 에는 치료적 유효량 또는 예방적 유효량이 포함된다. "치료적 유효량" 은 감소된 종양 크기, 증가된 수명 또는 증가된 기대 수명과 같은 바람직한 치료 결과를 달성하기 위해, 필요한 투여량에서 및 시간 동안의 유효량을 말한다. 화합물의 치료적 유효량은 대상의 질환 상태, 연령, 성별, 및 체중, 및 대상 내에서 바람직한 반응을 도출하는 화합물의 능력과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 최적의 치료 반응을 제공하기 위해 투여 섭생은 조절될 수 있다. 치료적 유효량은 또한 화합물의 임의의 독성 또는 유해한 효과보다 치료적 유익 효과가 훨씬 더 큰 양이다. "예방적 유효량" 은 보다 적은 종양, 증가된 수명, 증가된 기대 수명 또는 전립선암의 안드로겐-독립성 형태로의 진행 예방과 같은 바람직한 예방 결과를 달성하기 위해, 필요한 투여량에서 및 시간 동안의 유효량을 말한다. 전형적으로는, 예방적 투여량은 대상에게 질환 전에 또는 초기 병기에 사용되어, 예방적 유효량은 치료적 유효량 미만일 수 있다.

[0149] 투여량 값은 경감되어질 상태의 심각성에 따라 달라질 수 있음을 유념한다. 임의의 특정 대상에 대해, 특이적 투여량 섭생은 개인적 필요성과 조성물의 투여를 투여하거나 감독하는 사람의 전문적인 판단에 따라 시간에 걸쳐 조절될 수 있다. 본원에 언급된 투여량 범위는 단지 예시적인 것으로 의사에 의해 선택될 수 있는 투여량 범위를 제한하는 것은 아니다. 조성물 내 활성 화합물(들) 의 양은 대상의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 최적의 치료 반응을 제공하기 위해 투여 섭생은 조절될 수 있다. 예를 들어, 단일 볼루스를 투여할 수 있고, 여러개로 나뉜 투여량을 시간에 걸쳐 투여할 수 있거나, 투여량은 치료 상황의 긴급 상황에 의해 표시되는 바와 비례하여 감소 또는 증가될 수 있다. 투여의 용이성 및 투여량의 단일화를 위해 단위 투여량 형태로 비경구 조성물을 제형화하는 것이 유리할 수 있다.

[0150] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 및 이의 모든 상이한 형태는 예를 들어, 제한 없이, 전립선암, 유방암, 난소암, 자궁내막암, 탈모, 여드름, 다모증, 난소낭, 다낭 난소 질환, 사춘기 조숙 및 노년기 황반 변성으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 징후에 대한 다른 치료 방법과 조합으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 및 이의 모든 상이한 형태는 수술, 방사선 (근접요법 또는 외부 빔), 또는 기타 요법 (예를 들어, HIFU) 과 함께 네오아쥬반트 (전), 아쥰티브 (adjunctive) (동안), 및/또는 아쥬반트 (후) 요법으로서 사용될 수 있다.

[0151] 일반적으로, 본 발명의 화합물은 실질적인 독성을 일으키지 않으면서 사용되어야만 한다. 본 발명의 화합물의 독성은 표준 기술을 사용하여, 예를 들어, 세포 배양물 또는 실험 동물에서 시험하고, 치료 지표, 즉, LD50 (집단의 50% 에 치명적인 투여량) 과 LD100 (집단의 100% 에 치명적인 투여량) 사이의 비를 결정하여 측정될 수 있다. 그러나 심각한 질환 상태와 같은 일부 상황에서, 상당한 과량의 조성물을 투여하는 것이 필요할 수 있다. 본 발명의 일부 화합물은 어떤 농도에서는 독성일 수 있다. 독성 및 무독성 농도를 결정하기 위해 적정 연구가 사용될 수 있다. 독성은 AR 을 발현하지 않는 음성 대조군으로서 PC3 세포를 사용하는 세포주에 대한 특정 화합물 또는 조성물의 특이성을 시험하여 평가될 수 있다. 화합물이 다른 조직에 임의의 영향을 주는 지의 지표를 제공하기 위해 동물 연구가 사용될 수 있다. AR 에 표적하는 전신 요법은 항안드로겐 및 안드로겐 불감성 증후군이 치명적이지 않기 때문에 다른 조직에 큰 문제를 일으킬 것 같지 않다.

[0152] 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 대상에게 투여될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은, "대상" 은 인간, 비-인간 영장류, 래트, 마우스, 소, 말, 돼지, 양, 염소, 개, 고양이 등일 수 있다. 대상은 전립선암, 유방암, 난소암 또는 자궁내막암과 같은 암을 갖는 것으로 또는 상기 암의 위험이 있는 것으로 의심될 수 있거나, 또는 여드름, 다모증, 탈모, 양성 전립선 비대, 난소낭, 다낭 난소 질환, 사춘기 조숙, 또는 노년기 황반 변성을 갖는 것으로 또는 상기 징후의 위험이 있는 것으로 의심될 수 있다. 전립선암, 유방암, 난소암 또는 자궁내막암과 같은 다양한 암의 진단 방법, 및 여드름, 다모증, 탈모, 양성 전립선 비대, 난소낭, 다낭 난소 질환, 사춘기 조숙, 또는 노년기 황반 변성의 진단 방법 및, 전립선암, 유방암, 난소암 또는 자궁내막암과 같은 암의 임상적 묘사, 여드름, 다모증, 탈모, 양성 전립선 비대, 난소낭, 다낭 난소 질환, 사춘기 조숙, 또는 노년기 황반 변성의 진단 및 임상적 묘사는 당업자에게 알려져 있다.

[0153] 사용된 정의에는 연구 목적을 위해 사용된 합성 안드로겐 (R1881) 또는 디히드로테스토스테론 (DHT) 과 같은 안드로겐에 의한 안드로겐 수용체 (AR) 의 리간드-의존성 활성화가 포함된다. AR 의 리간드-독립성 활성화는 예를 들어, 포르스콜린 (FSK) 으로의 cAMP-의존성 단백질 키나아제 (PKA) 경로의 자극에 의한 안드로겐 (리간드) 의 부재하에서의 AR 의 전사활성화를 말한다. 본 발명의 일부 화합물 및 조성물은 ARE-루시퍼라아제 (ARE-luc) 의 FSK 및 R1881 유도 모두를 억제할 수 있다 (실시예 1 참조). 이러한 화합물은 AR 의 리간드-의존성 및 리간드-독립성 활성화 모두에 공통적인 메카니즘을 차단할 수 있다. 여기에는 열쇼크 단백질

의 해리, 필수 후전사 개질 (예를 들어, 아세틸화, 인산화), 핵 전위, 단백질-단백질 상호작용, 전사 복합체의 형성, 보조억제인자의 방출, 및/또는 분해 증가를 비롯한 AR 의 활성화 중의 임의의 단계가 포함될 수 있을 것이다.

[0154] 본 발명의 일부 화합물 및 조성물은 오직 R1881 만을 억제할 수 있고, 리간드-의존성 활성화에 특이적인 메카니즘 (예를 들어, 안드로겐에 대한 리간드 결합 도메인 (LBD) 의 접근성) 을 방해할 수 있다. 전립선암 이외의 다양한 질환에는 안드로겐 축 (예를 들어, 여드름, 다모증, 탈모, 양성 전립선 비대) 이 포함되고, 상기 메카니즘을 방해하는 화합물은 이러한 상태를 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0155] 본 발명의 일부 화합물 및 조성물은 오직 FSK 유도만을 억제할 수 있고, AR 의 리간드-독립성 활성화에 대한 특이적 억제제일 수 있다. 상기 화합물 및 조성물은 FSK 및/또는 PKA 활성으로 정상적으로 발생하는 사건의 캐스케이드 또는 AR 에 중요한 역할을 할 수 있는 임의의 하류방향 효과 (예를 들어, FSK 는 AR 활성에 강력한 영향을 주는 MAPK 활성을 증가시킨다) 를 방해할 수 있다. 예에는 cAMP 및 또는 PKA 또는 기타 키나아제의 억제제가 포함될 수 있다.

[0156] 본 발명의 일부 화합물 및 조성물은 AR 활성의 기본 레벨을 (안드로겐 또는 PKA 경로의 또는 자극 없이) 유도할 수 있다.

[0157] 본 발명의 일부 화합물 및 조성물은 R1881 또는 FSK 에 의한 유도를 증가시킬 수 있다. 이러한 화합물 및 조성물은 AR 의 전사 또는 전사활성화를 자극할 수 있다.

[0158] 본 발명의 일부 화합물 및 조성물은 안드로겐 수용체 N-말단 도메인 (AR-NTD) 의 활성을 억제할 수 있다. 인터류킨-6 (IL-6) 은 또한 LNCaP 세포에서 AR 의 리간드-독립성 활성화를 야기하고, FSK 에 더해 사용될 수 있다.

[0159] 본 발명의 화합물 및 조성물은 AR-NTD 와 또는 AR-NTD 의 전사활성화에 필요한 또다른 단백질과 상호작용할 수 있다.

[0160] 본 발명의 다양한 대안적인 구현예 및 실시예가 본원에 기재된다. 이러한 구현예 및 실시예는 예증적인 것으로, 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 간주되지는 않아야 한다.

[0161] **실시예**

[0162] **일반적 방법론**

[0163] **세포주, 안드로겐 및 리포터**

[0164] LNCaP 세포는 FSK 에 의한 AR 의 리간드-독립성 활성화가 특징화된 잘 분화된 인간 전립선암 세포이므로, 상기 세포를 모든 실험에 대해 처음에 사용하였다 (Nazareth *et al* 1996 *J. Biol. Chem.* 271, 19900-19907; 및 Sadar 1999 *J Biol. Chem.* 274, 7777-7783). LNCaP 세포는 내생 AR 을 발현하고 전립선-특이적 항원 (PSA) 을 분비한다 (Horoszewicz *et al* 1983 *Cancer Res.* 43, 1809-1818). LNCaP 세포는 세포 배양물에서 단층으로서, 또는 거세된 숙주에서 안드로겐 독립성으로 진행되는 잘 특성화된 이종이식 모델에서 종양으로서 성장할 수 있다 (Sato *et al* 1996 *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 58, 139-146; Gleave *et al* 1991 *Cancer Res.* 51, 3753-3761; Sato *et al* 1997 *Cancer Res.* 57, 1584-1589; 및 Sadar *et al* 2002 *Mol. Cancer Ther.* 1(8), 629-637). PC3 인간 전립선암 세포는 기능적 AR 을 발현하지 못하며 (Kaighn *et al* 1978 *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 49, 17-21), AR 에 대한 화합물의 특이성을 시험하기 위해 사용되었다. AR-NTD 에 특이적으로 표적하는 소형 분자는 PC3 세포에 대해서는 효과가 없어야만 한다. 이것은, 상기 분자가 억제 효과를 매개하는 AR 를 특이적으로 차단한다면 PC3 세포의 증식을 변경해서는 안된다는 것을 의미한다. R1881 이 안정하고, 불안정한 생리학적 리간드 디히드로테스토스테론 (DHT) 과 연관된 문제가 없기 때문에 이를 사용하였다. 여러 대안적인 리포터 유전자 구축물을 사용하여 리포터 특이성을 측정할 수 있다. 광범위하게 사용된 일부 잘 특징화된 ARE-유도 리포터 유전자 구축물은, 여러 개의 ARE 를 함유하고 안드로겐 뿐 아니라 FSK 에 의해 고도로 유도가능한 PSA (6.1 kb) 인핸서/프로모터 (Ueda *et al* 2002 A *J Biol. Chem.* 277, 7076-7085) 및 루시퍼라아제 리포터의 래트 프로바신 ARE1 및 ARE2 영역 상류방향의 3 개의 탠덤 반복을 함유하는 인위적 리포터 구축물인 ARR3-티미딘 키나아제 (tk)-루시퍼라아제 (Snoek *et al* 1996 *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 59, 243-250) 이다. 전사에 대한 일반적인 억제 효과를 갖지 않은 화합물을 측정하기 위해 CMV-luc (ARE 가 없고 구성적으로 활성화됨) 를 사용하였다.

[0165] **동물 모델**

[0166] 일부 실험에는 SCID 마우스의 사용이 포함되었다. 인간 세포주 및 이식가능한 종양이 면역약화된 동물에서 살아남고, SCID 마우스는 최고의 수용률을 나타냈기 때문에 SCID 마우스를 선택하였다. 모든 절차는 캐나다 브리티시 컬럼비아 대학교 동물 윤리 위원회에 의해 승인되었고, 매년 검토된다. 적합한 동물 관리를 제공하지 못하는 위급한 상황에서는, 수의사 또는 동물 관리 팀의 재량으로 동물을 안락사시켰다. 수의사는 감독 및 상담을 담당한다. 사인된 동물 관리 협정에는 구체적으로 "본 동물 관리 위원회는 상기 실험 프로젝트 또는 교습 과정을 위한 동물의 사용을 시험 및 승인하였으며, 실험 동물 관리 - 동물 관리에 대한 캐나다 위원회에 의해 출판된 캐나다용 지침 - 에 기재되어 있는 원리에 따라 포함되는 동물을 관리할 것이라고 확신함"이라고 언급되어 있다.

[0167] **피하 이종이식**

[0168] 6 내지 8 주령의 수컷 무흉선 SCID 마우스에, LNCaP 또는 PC3 인간 전립선암 세포 (1×10^6 세포) 의 150 $\mu\ell$ 현탁액을 27-게이지 바늘을 통해 옆구리 영역에 피하 접종하였다. 접종은 동물이 이소플루오란 마취 상태에 있을 때 실시하였다. 종양 수용률은 대략 75% 이다. 100 mm^3 의 종양을 가지고 있는 마우스를 처리 그룹으로 랜덤으로 분류하였다. 하기 설명되는 바와 같이 거세를 수행하였다. 40 mm^3 이상의, 감지되거나 가시적이게 된 LNCaP 피하 종양을 가지고 있는 마우스에서 종양 체적 (식: L x W x H x 0.5236) 을 측정하였다. 동물을 매일 모니터링하고, 종양을 매 5 일마다 측정하였다.

[0169] **실험 기간**

[0170] (1000 mm^3 을 초과하지 않는) 종양 체적의 평가는 피하 이종이식 실험의 종료를 결정하기 위한 기준이었다.

[0171] **조직학 및 면역조직화학**

[0172] 정규적인 조직학을 위해, 실험 완료 시에 주요 장기 및 이종이식을 수확하고, 10% 중성 완충 포르말린에 고정한 다음 파라핀에 함몰시켰다. 고정된 섹션을 절단하고 H&E 로 염색하였다. 이종이식 내 증식 속도 및 세포자멸사에 대한 화합물의 가능한 효과를 측정하기 위해, Ki-67 면역염색 및 TUNEL 어세이를 수행하였다. Ki-67 면역염색은 가공된 조직 섹션 상에 0.5 $\mu g/ml$ (1:50) 의 IgG 농도로 MIB-1 단일클론 항체를 사용하였다. 면역조직화학 또는 웨스턴 블롯 분석에 의해 AR 의 레벨을 측정하였다.

[0173] **진행 유도를 위한 안드로겐 제거**

[0174] 거세에 의해 안드로겐 제거를 완료하였다. 이소플루란 마취 하에서, 5 mm 세로 절제하여 고환이 부착되어 있는 부고환 지방 덩이를 조심스럽게 제거하고, 신체로부터 고환을 제거하였다. 고환을 혈액 공급에 연결하는 코드를 봉합으로 결찰시킨 다음, 절단하였다. 그 다음, 코드를 복강으로 되돌렸다. 수술적 봉합은 절제에 가깝게 사용되었다. 통증을 경감시키기 위해, 부프레노르핀 (0.05 mg/kg) 을 수술 전에 주사하였다.

[0175] **이종이식 및 장기 복구**

[0176] 분석을 위해 모든 이종이식 및 주요 장기를 복구시켰다. CO_2 기체에 의한 심장 정지에 의해 희생시킨 후 복구를 수행하였고, 이종이식 또는 장기를 면역조직화학 분석을 위해 제거하였다.

[0177] **마취**

[0178] 동물을 CO_2 기체에 의한 심장 정지에 의해 희생시켰다. 상기 방법은 동물 관리 위원회에 의해 설정된 정책이고, 환경적으로 민감하고, 효율적이고, 경제적이며, 윤리적으로 승인된 것이다.

[0179] **약품 합성**

[0180] 모든 반응을 화염-건조된 둥근 바닥 플라스크에서 수행하였다. 플라스크에 고무 격막을 장착시키고, 다르게 언급되지 않는 한 (+) 아르곤 압력하에서 반응을 실시하였다. 스테인레스 스틸 주사기를 사용하여 공기- 및 습도-민감성 액체를 옮겼다. 230-400 메쉬 실리카 겔을 사용하여 문헌 Still *et al.* (Still, W. C, Kahn, M., Mitra, A., *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2923) 에 기재되어 있는 바와 같이 속성 컬럼 크로마토그래피를 수행하였다. 박막 크로마토그래피를 형광 지시약 (254 nm) 으로 함침된 0.25 mm 230-400 메쉬 실리카 겔로 미리 코팅된 알루미늄 플레이트를 사용하여 수행하였다. 박막 크로마토그래피 플레이트를 자외선 및 p-아니스알

데하이드 (1% *p*-아니스알데하이드, 2% H_2SO_4, 20% 아세트산 및 77% 에탄올) 의 용액에 노출시킨 후 가열총 (~250℃) 으로 가열시켜 (~ 1 분) 가시화하였다. 25-30℃, 약 25 torr 의 Buechi B-114 회전 증발기로 유기 용액을 농축하였다.

[0181] 시판 시약 및 용매를 받은 대로 사용하였다. 추출 및 크로마토그래피에 사용된 모든 용매는 HPLC 등급이었다. 정상-상 Si 겔 Sep paks™ 를 [Waters, Inc] 에서 구입하였다. 박막 크로마토그래피 플레이트는 [Kieselgel $60F_{254}$] 였다. 모든 합성 시약을 [Sigma Aldrich Canada] 에서 구입하였다.

[0182] 양자 핵 자기 공명 (^{1}H NMR) 스펙트럼을 25℃ 에서 역 탐침이 있는 Bruker 400 및 Broker 400 분광계를 사용하여 기록하고, δ 규모에 대해 백만 당 부 (parts per million) 로 작성하고, NMR 용매 ($CDCl_3$: δ 7.24 ($CHCl_3$), DMSO-d_6: δ 2.50 (DMSO-d_5)) 의 잔류 프로튬을 참조하였다. 데이터를 하기와 같이 작성한다: 화학적 이동 [다중도 (s = 단일선, d = 이중선, dd = 이중선의 이중선, ddd = 이중선의 이중 이중선, dm = 이중 다중선:, t = 삼중선, m = 다중선), 커플링 상수(들) (Hertz), 적분]. 탄소-13 핵 자기 공명 (^{13}C NMR) 스펙트럼을 Broker 400 분광계로 기록하고, δ 규모에 대해 백만 당 부로 작성하고, 용매 ($CDCl_3$: δ 77.23, DMSO-d_6: δ 39.51) 중의 탄소 공명을 참조하였다. 데이터를 하기와 같이 작성한다: 화학적 이동. 불소 핵 자기 공명 (^{19}F NMR) 스펙트럼을 25℃ 에서 Broker 300 분광계를 사용하여 기록하고, δ 규모에 대해 백만 당 부로 작성하였다. 데이터를 하기와 같이 작성한다: 화학적 이동 [다중도 (td = 이중선의 삼중선), 커플링 상수 (들) (Hertz)].

실 시 예 1

[0183] AR NTD 의 활성을 억제하는 활성 화합물을 확인하기 위해 다수의 스크리닝 응용법을 사용하였다. 초기 스크리닝은 배양물에서 유지된 LNCaP 세포를 포함하는 세포-기반 어세이였다. 상기 어세이는, 안드로겐 (리간드-의존성) 및 포르스콜린 (리간드-독립성) 모두를 사용하여 AR 을 활성화시키고, 미정제 추출물의 존재 및 부재하에서 LNCaP 세포에 의해 분비된 PSA 의 레벨을 측정하는 것으로 이루어진다. PSA 는 여러 개의 잘 특징화된 ARE 를 함유하는 안드로겐-조절 유전자이다. 안드로겐-독립성은, AR 에 의존적인 메카니즘에 의해 전립선암 세포에서 PSA 유전자 발현이 발생할 때 증가한다. PNG 01-185 추출물은 안드로겐 및 포르스콜린 모두에 의해 유도된 PSA 분비를 차단하는 것으로 관찰되었다.

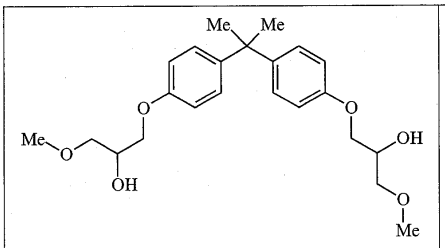
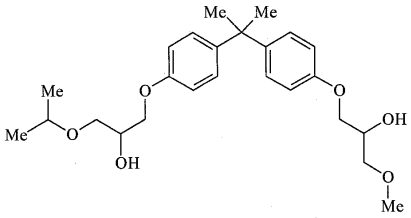
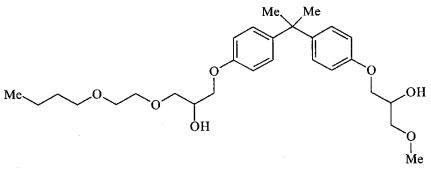
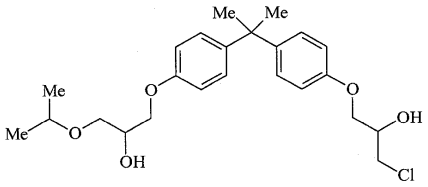
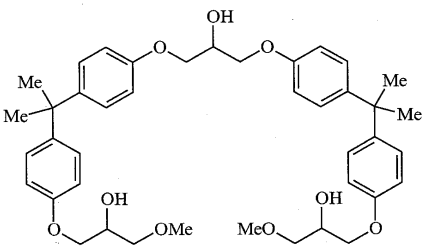
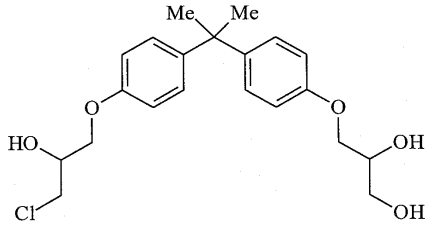
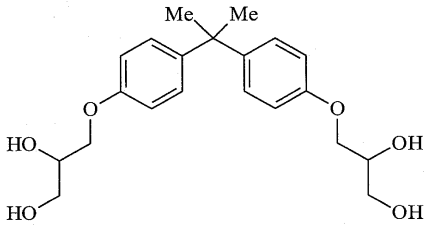
[0184] 전사 레벨에서 내생 PSA 단백질에 대한 PNG 01-185 추출물의 억제 효과를 확인하기 위해, 리포터 유전자 구축물을 또한 시험하였다. 내생 AR 의 활성화는 안드로겐 반응 요소 (ARE), 예컨대 PSA-루시퍼라아제 리포터 유전자 구축물 또는 ARR3-루시퍼라아제 리포터를 함유하는 안드로겐-반응성 리포터를 측정하여 LNCaP 인간 전립선암 세포에서 측정하였다. 단층으로서 유지된 LNCaP 세포를 PSA-루시퍼라아제로 트랜스펙션시키고, 해양 해면으로부터 조제된 미정제 추출물 및 일부 선택된 시판 화합물을 스크리닝하기 위해 사용하였다. PSA-luc 가 안드로겐에 의해, 그리고 FSK 에 의해 유도된 안드로겐의 부재하에서 고도로 유도되기 때문에, PSA-luc 및 ARR3-luc 을 모두 측정하였다. AR 의 리간드-의존성 활성화를 매개하기 위해 R1881 (1 nM) 을 사용하였고, AR 의 리간드-독립성 활성화를 매개하기 위해 FSK 의 농도 (50 μM) 를 사용하였다. PNG 01-185 는 R1881 및 FSK 모두에 의해 유도된 PSA-루시퍼라아제 활성을 차단하는 것으로 관찰되었다 (도 1). 대조군에는 AR 을 발현하지 않는 세포주 및 ARE 를 함유하지 않는 기타 리포터로 수행된 동등한 실험이 포함되었다.

[0185] 도 2 에 제시된 도식에 따라 PNG 01-185 추출물을 분획화하여 PNG 01-185-17 을 생성하였다. PNG 01-185-17 의 각 분획을 ARR3-luc 활성에 대해 다시 시험하였고, 분획 3 및 8 이 50% 이상 억제를 보였다 (도 3). 그 다음 상기 분획을 AR NTD 를 억제하는 능력에 대해 시험하였다. LNCaP 세포를 도 4 에서 제시된 바와 같이 Gal4DBD-AR_{1-558} 에 대한 발현 벡터 및 상보적 5XGal4UAS-루시퍼라아제 리포터로 동시-트랜스펙션시켰다. FSK 에 의한 상기 리포터의 유도는 Gal4DBD-AR_{1-558} 융합 단백질의 전사활성화의 측정치이다 (Sadar 1999 *J. Biol. Chem.* 274, 7777-7783)). 상기 확인된 추출물 및 시판 업체로부터 구입한 일부 화합물을 이러한 어세이에 의해 스크리닝하였다. R1881 은 이러한 어세이 (Gal4DBD-AR_{1-558} 키메라에서 존재하지 않는 AR 의 리간드-결합 도메인 (LBD) 에 결합하는) 를 유도하지 않으므로, 음성 대조군으로 사용되는 것을 제외하고는 사용하지 않았다. 이러한 연구는 PNG 01-185-17-8 이 AR NTD 의 활성화를 억제하였음을 보여준다.

[0186] 다음 표 3 에는 상기 기재된 어세이를 사용하여 활성을 나타낸 해면 추출물로부터의 화합물 또는 시판 화합물에 대한 화학 구조가 있다:

표 3

[0187]

 해면 추출물 : PNG01-185-017-2	 해면 추출물 : PNG01-185-017-5
 해면 추출물 : PNG01-185-017-6	 해면 추출물 : PNG01-185-017-7
 해면 추출물 : PNG01-185-017-8	 해면 추출물 : PNG01-185-017-9-2 PNG01-185-17-9-2 185-9-2 B2
 시판 구입 화합물 (Aldrich) PNG01-185-017-9-1 PNG01-185-17-9-1 185-9-1	

[0188]

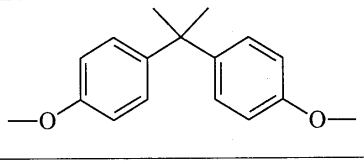
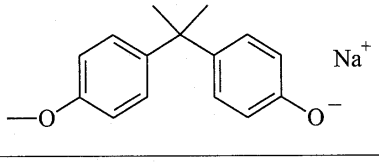
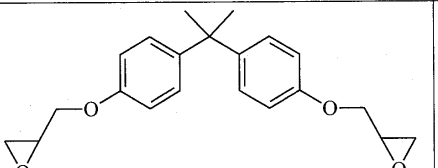
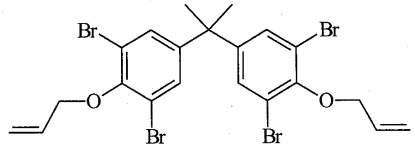
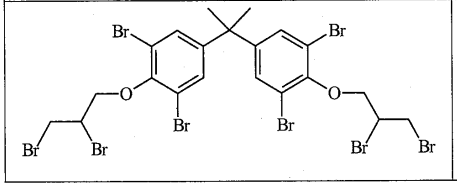
[0189] 투여량 반응을 보인 각 결과에 대해 IC_{50} 을 측정하였다. 확인된 추출물을 사용하여 실시예 2 에 기재된 AR 의 전사활성화에 대한 억제 효과를 매개하는 천연 화합물 라이브러리로부터 화합물의 정제된 형태를 단리한 후,

실시예 3 에 기재된 2 차 스크리닝을 시행하였다.

[0190] 하기 표 4 에 있는 화합물은 상기 기재된 어세이에서 활성을 보이지 않았다.

표 4

[0191]

[0192] BADGE (Bisphenol A Diglycidic Ether) 에 대한 활성 화합물 중 일부의 구조적 유사성은 이들이 가장 산업적 기원이 있을 것임을 나타낸다. 수집된 해면은 아마도 오염된 해양수로부터 화합물을 생체 내에 축적하였을 것이다. 이것은 이러한 화합물이 임의의 다른 환경하에서 생물어세이에서 스크리닝되기는 매우 어려웠을 것이므로 운이 좋았다.

실 시 예 2

[0193] 실시예 1 에 기재된 추출물로부터 정제된 활성 화합물을 단리하였다. 제오디아 린드그레니 (*Geodia lindgreni*) (Lendenfeld, 1903) 의 표본을 파푸아 뉴기니의 로로아타 섬 근처의 보호 암초 상의 바위 아래로 5 M 깊이에서 SCUBA 를 사용하여 손으로 수집하였다. 이어서 냉동 해면 (890 g) 을 MeOH 로 남김없이 추출하였고, 미정제 추출물은 상기 실시예 1 에서 기재된 어세이에서 활성인 것으로 관찰되었다. Sephadex LH20, 역상 속성 컬럼 크로마토그래피 및 역상 구배 HPLC 의 연속 적용에 의한 추출물의 바이오어세이 지침 분획화는 PNG01-185-017-2, -5, -6, -7 및 -8 의 정제된 샘플 (도 2) 을 산출하였다. NMR 및 MS 데이터의 분석에 의해 구조를 설명하고, 이들은 상기 실시예 1 에 제시된다.

[0194] 활성 추출물의 바이오어세이 지침 분획화는 표준 프로토콜을 따랐다. 처음에, 미정제 추출물을 물에 현탁하고, 이어서 헥산, CH_2Cl_2, 및 EtOAc 로 추출하여, 극성이 상이한 4 개의 부차-분획물을 산출하였다. 상기 초기 분획화로부터의 활성 분획에 대해 실시된 제 1 크로마토그래피는 용리액으로서 순수 메탄올 또는 혼합 용매계를 사용하는 Sephadex LH20 크로마토그래피였다. 후속 분획화를 보증된 상황으로서 개방 컬럼 속성 실리카-겔 또는 속성 역상 크로마토그래피, HPLC (정상-상 및/또는 역상), 또는 원심분리 역류 크로마토그래피 (Ito Coil 기기 상에), 등에 의해 실시하였다. 신규 대사물의 구조 설명은 저온탐침이 구비된 Bruker AV600 NMR 분광계 및 NANUC Varian 800 MHz NMR 분광계 (Edmonton, Alberta, Canada) 를 포함하여, 1D 및 2D NMR 기술 및 질량 분석을 사용하는 분광 분석에 의해 달성하였다. 정제된 화합물을 상기 실시예 1 에 기재된 스크리닝을 사용하여 (ARE-루시퍼라아제 활성 및 NTD 전사활성화) 활성에 대해 시험한 다음, 실시예 3 에 기재된 2 차 스크리닝에 사용하였다.

실 시 예 3

[0195] 화합물은 2 차 스크리닝의 적용에 의해 입증되었다. 정제된 화합물을 안드로겐 수용체 N-말단 도메인 (AR NTD) 의 전사활성화; 기타 스테로이드 수용체 (특이성); PSA mRNA 의 내생 발현; ARE 에 대한 AR 전사활성화; N/C 상호작용; 및 안드로겐에 반응하는 전립선암 세포의 증식을 억제하는 능력에 대해 시험하였다.

[0196] **AR NTD 의 전사활성화**

[0197] 혈청 및 안드로겐의 부재하에서, PKA 활성을 자극하는 포르스콜린 (FSK), 및 IL-6 모두는 AR NTD 의 전사활성화에 관여하는 메카니즘에 의해 전립선암 세포에서 PSA 유전자 발현을 증가시킨다 (Sadar, M.D., *J Biol. Chem.* 274, 7777-7783 (1999); Ueda, T., Bruchovsky, N., Sadar, M.D., *J Biol. Chem.* 277, 7076-7085 (2002); Ueda, T., Mawji, N.R., Bruchovsky, N., Sadar, M.D., *J. Biol. Chem.* 277, 38087-38094 (2002 B); Quayle SN, Mawji NR, Wang J, Sadar M.D., Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Jan 23; 104(4):1331-6.). AR NTD 의 전사활성화를 억제하는 185-9-2 의 능력을 Gal4DBD 의 C-말단 내로 인간 AR NTD 의 아미노산 1-558 을 클로닝하여 시험하였다. 상기 키메라 단백질에 대한 발현 백터를 LNCaP 세포 내로, 시스-작용 요소로서 Gal4-결합 부위를 함유하는 리포터 유전자 (p5xGal4UAS-TATA-루시퍼라아제) 와 동시-트랜스펙션하였다. 비칼루타미드 (BIC, 10 μM) 또는 185-9-2 (5 ug/ml = 12 μM)) 로 세포를 전처리한 후 FSK 또는 IL-6 을 첨가하였다. 비칼루타미드가 Gal4DBD-AR_{1-558} 키메라에 존재하지 않는 AR 의 LBD 에 결합하기 때문에 상기 어세이에 영향을 주지 않는 비칼루타미드를 대조군에 포함시켰다. 185-9-2 는 AR NTD 의 FSK-유도 및 IL-6-유도 전사활성화 모두를 기준선 레벨로 감소시키는 것으로 관찰되었다 (도 5). 185-9-2 는 AR NTD 의 전사활성화를 억제하기 위해 ~6.6 μM 의 IC_{50} 을 갖는 것으로 관찰되었다.

[0198] **스테로이드 수용체 특이성**

[0199] 관련 인간 스테로이드 수용체 PR 및 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 와의 AR 내 아미노산의 서열 유사성은 DBD 와 같은 일부 도메인에서 두드러진다. AR NTD 는 PR 및 GR 과 15% 미만의 상동을 공유하나, 상기 수용체는 동일한 단백질 중 일부 (예를 들어, SRC-1 및 CBP) 와 상호작용한다. 그러므로, 리포터 유전자 어세이는, AR 활성을 차단하는 후보 화합물이 GR 및 PR 전사 활성에 어떤 영향을 주는지를 측정하기 위해 사용되었다. 세포를 전장 hGR, PRβ 및 관련 리포터 (즉, pGR-Luc 또는 PRE-E1b-Luc 리포터) 에 대한 발현 플라스미드로 동시-트랜스펙션하였다. 그 다음 세포에 에탄올 비히클, 덱사메타손 (GR), 4-프레그넨-3,20 디온 (프로게스테론) (PR) 을 처리한 후 루시퍼라아제 활성을 측정하였다. 185-9-2 는 AR 전사활성화를 억제하였으나, 리간드에 반응하는 PRE-루시퍼라아제 또는 GRE-루시퍼라아제 활성을 억제하지 않았다 (도 6). 반대로, 비칼루타미드 (10 μM) 는 PR 의 전사 활성을 억제하였다. 현재 임상에서 사용되는 일부 항안드로겐은 프로게스테론 및 글루코코르티코이드 활성을 갖는다. 성인 남성에서, PR 활성의 역할은 불분명하다. 185-9-2 는 다른 스테로이드 수용체의 전사활성화를 억제하지 않는다. 상기 연구는 또한 185-9-2 가 그들의 코그넌트 (cognant) 리간드에 반응하는 루시퍼라아제 리포터의 유도를 억제하지 않으므로, 전사 또는 번역에 대해 비-특이적이고 일반적인 영향을 가지지 않는다는 증거를 제공한다. 185-9-2 가 여러 개의 ARE 를 함유하고 안드로겐 및 FSK 에 의해 유도가능한 PSA-루시퍼라아제 리포터 유전자 활성을 차단하므로, 이의 억제 효과는 전사 레벨에서 일어나는 것임을 뒷받침한다. 상기 연구는 185-9-2 가 AR 에 특이적이라는 것이 다른 스테로이드 수용체에 영향을 주는 경우와 반대로 전신 전달로부터 부작용이 거의 없어야만 한다는 것을 내포함을 뒷받침한다.

[0200] **내생 유전자 발현**

[0201] LNCaP 세포에서 R1881 (리간드-의존성) 및 FSK (리간드-독립성) 모두에 의한 PSA mRNA 의 유도는 AR 에 의존적이다 (Sadar, M.D., *J. Biol. Chem.* 274, 7777-7783 (1999); Wang G, Jones SJ, Marra MA, Sadar MD, *Oncogene* 2006;25:7311-23.). 화합물이 내생 유전자 발현에 영향을 주는 지를 시험하기 위해, R1881 에 노출된 LNCaP 세포에서의 PSA mRNA 의 레벨을 측정하였다. LNCaP 세포 (무혈청 및 무 페놀-레드 배지에서) 를 화합물로 1 시간 동안 인큐베이션 한 후 R1881 (1 nM) 를 추가 16 시간 동안 첨가하고, 그 후 수확하고 총 RNA 를 단리하였다. mRNA 의 레벨을 QPCR 을 사용하여 측정하였다. PSA mRNA 의 레벨을 GAPDH mRNA 의 레벨에 표준화하였다. 185-9-2 가 R1881 에 의한 내생 PSA mRNA 유도를 거의 기준선 레벨로 차단하였음을 관찰하였다 (도 7).

[0202] **DNA 상의 ARE 와의 AR 상호작용**

[0203] 185-9-2 가 염색질 구조의 생리적 문맥에서 PSA 유전자의 인핸서 영역 내 내생 ARE 에 대한 AR 결합을 방해하는지를 측정하기 위해, 염색질 면역침전 (ChIP) 을 사용하였다. AR 은 PSA 프로모터 ARE 상에 구성적 점유를 나타낸 반면, 인핸서 ARE 는 안드로겐에 반응하는 유도적 점유를 나타냈다 (Jia L, Coetzee GA., Cancer Res. 2005 Sep 1;65(17):8003-8). 상기 조절 영역 상의 AR 의 점유는 안드로겐 처리 16 시간에 피크를 이루었다 (Jia L, Choong CS, Ricciardelli C, Kim J, Tilley WD, Coetzee GA., *Cancer Res.* 2004 Apr 1;64(7):2619-

26; Louie MC, Yang HQ, Ma AH, Xu W, Zou JX, Kung HJ, Chen HW., Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Mar 4;100(5):2226-30; Wang Q, Carroll JS, Brown M., *Mol Cell*. 2005 Sep 2;19(5):631-42.). LNCaP 세포를 DHT ± 185-9-2 로 단시간 (3 시간) 또는 최적시간 (16 시간) 처리한 후, 1% 포름알데하이드로 가교결합시키고, 세포를 수확하였다. 세포를 용해하고, 초음파분쇄하고, 추출물을 항-AR 항체로의 면역침전에 사용하였다.

185-9-2 는 안드로겐에 반응하여 LNCaP 세포에서 PSA 인핸서 상의 ARE 와의 AR 상호작용을 억제하였다 (도 8A). ARE 와의 AR 상호작용의 감소는 AR 단백질의 레벨 감소로 인한 것은 아니었다. 이와 동시에 수확된 LNCaP 세포로부터 조제된 전체 용해물로부터의 AR 단백질의 웨스턴 블롯 분석은, 185-9-2 가 AR 단백질의 레벨을 감소시키지 않음을 밝혔다 (도 8B). 185-9-2 로의 LNCaP 세포의 장기간 인큐베이션으로도 또한 AR 단백질의 레벨이 감소되지 않았다 (도 9). 그러므로, 185-9-2 이 AR 단백질의 레벨을 감소시켜 AR 전사 활성을 억제하는 것이 아닌 것으로 여겨진다. 이것은 185-9-2 의 작용 메카니즘이 AR 단백질 레벨을 감소시키는 AR mRNA 망치머리형 리보자임, AR siRNA, 피라노코우마린, 칼페인, 페네틸 이소티오시아네이트, 폴베스트란트, 데쿠르신, LAQ824, 및 바이칼레인과 같은 다른 화합물로부터 독특한 것임을 암시하며, 다른 실험실에서 연구중이다.

[0204] **185-9-2 는 AR 의 핵 전위를 방해하지 않는다**

[0205] 상기 억제제 중 임의의 것이 AR 의 전사활성화를 감소시킬 것이라는 또다른 가능한 메카니즘은 AR 단백질의 핵 전위 방해를 수반할 것이다. 안드로겐 또는 대안적인 경로에 의한 자극 모두의 부재하에서, AR 은 주로 세포질에 있다. 세포 분획화 및 형광 현미경 (도 10 A,B) 은 185-9-2 가 안드로겐의 부재하에서 스스로 AR 의 핵 전위를 야기하지 않았으며, 안드로겐 (디히드로테스토스테론, DHT) 에 반응하여 AR 단백질의 핵 전위를 방해하지도 않았음을 확인시켜준다.

[0206] **N/C 상호작용**

[0207] AR 의 리간드-의존성 활성은 역평행 이량체 형성을 위해 아미노 (N) 및 카르복시 (C) 말단 사이의 상호작용을 필요로 한다 (He B, Kemppainen JA, Voegel JJ, Gronemeyer H, Wilson EM., *J Biol Chem*. 1999, 274(52):37219-25.). 비칼루타미드, 플루타미드 및 시프로테론 아세테이트와 같은 항안드로겐은 스스로 상호작용을 자극하지 않으며, 각각 안드로겐에 의해 유도된 N/C 상호작용을 억제한다 (Wong, C. L, Zhou, Z. X., Sar, M., and Wilson, E. M. (1993) *J. Biol. Chem.* 268, 19004-19012; Langley, E., Zhou, Z. X., and Wilson, E. M. (1995) *J. Biol. Chem.* 270, 29983-29990; Kemppainen, J. A., Langley, E., Wong, C. I., Bobseine, K., Kelce, W. R., and Wilson, E. M. (1999) *Mol. Endocrinol.* 13, 440-454; Masiello D, Cheng S, Bubley GJ, Lu ML, Balk SP. (2002) *J. Biol. Chem.*, 277, 29, 26321-26326). 상기 상호작용을 측정하기 위해 포유류 2-혼성체 시스템을 사용하였다. CV1 세포를, N-말단에서 VP16 에 융합된 AR NTD 의 아미노산 1-565 의 융합 단백질 (VP16-ARTAD, N 말단) 에 대한 발현 벡터, AR 의 LBD 에 융합된 Gal4 의 DBD (아미노산 628-919; Gal4-ARLBD; C 말단) 에 대한 발현 벡터, 및 Gal4-루시퍼라아제 리포터로 동시-트랜스펙션하였다 (Masiello D, Cheng S, Bubley GJ, Lu ML, Balk SP. (2002) *J. Biol. Chem.*, 277, 29, 26321-26326). 안드로겐 부재하에서는 VP16-ARTAD 와 Gal4-ARLBD 사이의 상호작용이 검출되지 않았다 (도 11). 안드로겐은 비칼루타미드에 의해 차단된 루시퍼라아제 활성의 증가에 의해 측정되는 바와 같이 상기 상호작용을 자극하였다 (또한, 예를 들어, Masiello D, Cheng S, Bubley GJ, Lu ML, Balk SP. (2002) *J. Biol. Chem.*, 277, 29, 26321-26326 참조). 중요하게는, 185-9-2 는 안드로겐-자극 N/C 상호작용을 억제하는 것으로 관찰되었다 (제 6 열 및 제 2 열과 비교). 그러므로, 185-9-2 는 N/C 상호작용의 방해에 의해 AR 의 전사 활성을 억제하는 것으로 여겨진다.

[0208] **증식 어세이**

[0209] 전립선은 안드로겐이 우세한 분열촉진 자극원인 안드로겐-의존성 장기이다 (Isaacs JT, Scott WW, Coffey DS., *Prog Clin Biol Res*. 1979;33:133-44). 이러한 안드로겐에 대한 의존성은 화학적 또는 수술적 거세로 전립선암을 치료하기 위한 이론적 근거를 제공한다. 안드로겐 (0.1 nM) 은 LNCaP 세포의 증식을 자극한다. 임상적으로 사용되는 항안드로겐에 대해 관찰되는 바와 유사하게, AR AF-1 기능을 방해하는 185-9-2 가 LNCaP 세포의 안드로겐-의존성 증식을 감소시키는 지를 시험하기 위해, LNCaP 세포를 비칼루타미드 (10 μM, 양성 대조군) 또는 185-9-2 (5 ㎍/ml) 로 1 시간 동안 전처리한 후, 0.1 nM R1881 을 첨가하였다. 안드로겐에 반응하는 증식 변화를 나타내기 위해 4 일 후 BrdU 혼입을 측정하였다 (도 12). R1881 (0.1 nM) 은 대조군 (R1881 에 대한 비히클 및 소형 분자) 에 비해 증식을 증가시켰다. 185-9-2 는 안드로겐-유도 증식을 차단하는데 있어 비칼루타미드만큼 효과적인 것으로 관찰되었다. 185-9-2 는 기능적 AR 을 발현하지 않고, 그러

므로 성장 및 생존을 위해 AR 에 의존하지 않는 PC3 인간 전립선암 세포의 증식을 차단하지 않는 것으로 관찰되었다 (도 13, p>0.05) (Kaighn *et al* 1978 *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 49, 17-21).

실 시 예 4

[0210] 안드로겐 수용체의 활성화를 시험관 내에서 억제하는 소형 분자가 상기 종양에 대해 어떠한 효과를 갖는 지를 시험하기 위해 피하 이종이식 모델을 사용하였다. LNCaP 및 PC3 피하 이종이식 모델을 사용하여 PNG01-185-017-9-2 를 생체 내에서 시험하였다. 생체 내 실험은 독성, AR 의 내생 발현에 대한 필요조건, 및 PNG01-185-017-9-2 가 종양 성장 및 안드로겐 독립성으로의 진행에 대해 영향을 주는지에 관한 정보를 제공하였다. 이종이식 모델 모두에서 종양 체적을 모니터링하였다.

[0211] **PNG01-185-017-9-2 는 LNCaP 이종이식의 종양 체적을 감소시켰다**

[0212] LNCaP 인간 전립선암 세포는 내생 안드로겐 수용체 (AR) 및 전립선-특이적 항원 (PSA) 을 발현하고, 거세된 숙주에서 안드로겐 독립성으로 진행된다. LNCaP 세포 (10^6 /ml) 를 8 주령 이상의 NOD-SCID 수컷 마우스 내로 피하 이식하였다. 세포를 75 ㎕ 의 RPMI 배지 1640 (5% FBS) 와 75 ㎕ 의 Matrigel 에 현탁시키고, 마취하에서 숙주의 옆구리 영역에 주사하였다. 종양이 대략 100 mm^3 이었을 때 (평균 = 131.1 ± 24.9 mm^3; n=19) 동물을 거세시키고, 2 개 그룹으로 랜덤으로 분류하였다. 거세 1 주일 후, 동물에게 20 mg/kg (체중) 의 종양내 (i.t.) 투여량으로 185-9-2 를, 또는 부합된 용량의 비히클 (대조군, DMSO) 을 매 5 일마다 처리하였다. 동물에게 25 일에 걸쳐 185-9-2 를 주사하고, 마지막 주사 5 일 후에 수확하였다. 총 5 회의 투여량을 동물에게 제공하였다. 매 5 일마다 종양 체적 및 체중을 측정하였다. 185-9-2 는, 심지어 1 차 주사 후에도, 종양을 유의하게 감소된 것으로 관찰되었다 (도 14). 실험 동안, 185-9-2-처리된 종양은 35.4 ± 15.7 ㎣ 이었던 반면, 비히클-처리된 종양은 계속 성장하여 435.6 ± 334.9 ㎣ 이었다. 그러므로, 185-9-2 는 종양 체적을 감소시키는 것으로 관찰되었으며 단지 성장을 늦추는 것은 아니었다. 이것은 185-9-2 가 안드로겐-독립성 전립선암에 대해 치유력이 있을 것이라는 것을 암시한다. 관련 화합물, 라세믹 BADGE.2HCl (B3) 의 I.T 전달은 또한, 185-9-2 (도 15A) 와 동일한 처리 섭생 후에 계속 성장하는 DMSO 의 I.T. 전달과 비교하여 (105.2 ± 15.1 ㎣ 에서 시작하여 256.6 ± 73.4 ㎣ 까지) 종양 체적을 109.6 ± 17.4 ㎣ 에서 79.0 ± 63.6 ㎣ 로 감소시키는 것으로 관찰되었다. 혈청 PSA 측정은 종양 체적 데이터과 연관성이 있었다 (혈청 PSA 데이터는 제시되지 않음).

[0213] 중요하게는, 격일 꼬리 정맥 주사에 의한 i.v. 전달 (50 mg/kg (체중)) 은 유사한 속도의 종양의 세포감소를 나타내었다 (도 15A). 단 2 주 내에, 185-9-2 의 i.v. 주사는 종양을 105.6±12.0 ㎣ 에서 64.3±29.6 ㎣ 로 감소시키는 것으로 관찰되었던 반면, DMSO 의 i.v. 주사를 받은 동물에서 종양은 187.9±42.8 ㎣ 이었다. 이 유망한 데이터는 전신 전달이 안드로겐-독립성 전립선암의 감소에 유효하다는 것을 강조한다. 세포자멸사 (TUNEL) 및 증식 (Ki67) 에 대한 마커를 사용하는 면역조직화학 (IHC) 은, 종양의 세포감소와 일치하게, 185-9-2 의 정맥 전달이 세포자멸사를 증가시키고 증식을 감소시킨다는 것을 보여준다 (도 15 B). IHC 데이터를 치료에 대해 모르는 민간 실험실에 의해 작성하였다. 185-9-2 는, 동물 행동 또는 체중에 변화를 일으키지 않는 것으로 나타나 동물에 일반적인 독성을 유발하지 않는 것으로 관찰되었다 (도 14C 및 15C). 185-9-2 또는 DMSO 를 i.v. 전달에 의해 받은 마우스로부터 수확한 폐, 심장, 간, 비장 및 신장의 섹션의 병리학적 검토는 독성의 징후가 없음을 나타냈다 (도 16).

[0214] **수확된 이종이식 내 AR 단백질 레벨**

[0215] IHC (도 17A) 및 웨스턴 블롯 분석 (도 17B) 은, 185-9-2 의 I.V. 또는 I.T 전달이 비히클-처리된 이종이식에서의 AR 단백질의 레벨과 비교하여 이종이식에서의 AR 단백질의 레벨을 감소시키지 않았다는 증거를 제공한다. 이종이식 샘플 내의 상피 세포의 양의 지표로서 사이토케라틴 18 의 레벨을 측정하였다.

[0216] **혈관신생에 대한 효과**

[0217] 전립선암에서의 혈관신생은 주로 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 에 의존적이다. 테스토스테론은 전립선에서의 VEGF 의 강력한 유도자이고 (Haggstroem *et al* 1999 *J Urol.* 161, 1620-1625), 안드로겐 독립성 종양에서의 VEGF 의 재-발현은 안드로겐-조절 유전자의 재-발현과 일치한다 (Gregory *et al* 1998 *Cancer Res.* 58, 5718-5724). VEGF 의 발현은 안드로겐 독립성 (Mitsiades *et al* 2001 *Expert Opin Investig Drugs.* 10, 1099-1115) 및 공격적 전이성 질환 (Harper *et al* 1998 *J Pathol.* 186, 169-177; Balbay *et al* 1999 *Clin Cancer Res.* 5, 783-789; Melnyk *et al* 1999 *J Urol.* 161, 960-963) 과 연관된다. 수확된 종양의 VEGF 에 대한 염

색은 PNG01-185-017-9-2 가 VEGF 의 발현을 억제하였다는 것을 밝혔다 (도 18).

[0218] **비-거세된 숙주에서의 피하 PC3 이종이식 모델**

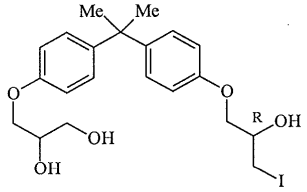
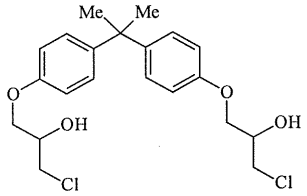
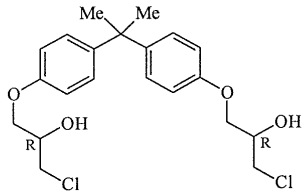
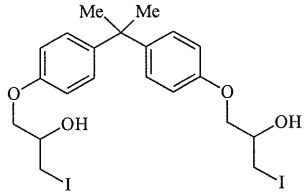
[0219] 종양 적재를 감소시키기 위해 화합물에 대해 내생 AR 이 발현되어야만 하는지의 지표를 제공하기 위해 PC3 이종이식 모델을 사용하였다. PC3 은 기능적인 AR 을 발현하지 않는 인간 전립선암 세포이고, 그러므로 AR-NTD 의 전사활성화 차단에서의 특이성에 대해 선별된 상기 소형 분자로의 요법에 반응하지 않아야만 한다. PC3 세포를 NOD-SCID 수컷 마우스 내에 피하 이식하였다. 종양이 대략 100 ㎣ (n=9 및 10; 평균 종양 체적 = 112.1 ± 19.7 ㎣) 가 되었을 때 동물을 2 개 그룹으로 랜덤으로 분류하였다. 동물에게 20 mg/kg (체중) 의 피하 투여량으로 PNG01-185-017-9-2 를, 또는 부합된 용량의 비히클 (대조군, DMSO) 을 매 5 일마다 처리하였다. 종양 체적 및 체중을 매 5 일 마다 측정하였다. LNCaP 이종이식과는 반대로, PNG01-185-017-9-2 는 종양을 감소시키지 않았으나, PC3 이종이식의 성장을 약간 늦추었다 (도 19 A, B). 본원에서 제시된 이전 실험과 일치하게, 처리 과정 동안 동물 행동에 의해 나타난, 그리고 체중에 의해 측정된 바와 같이 독성은 관찰되지 않았다 (도 19C).

실 시 예 5

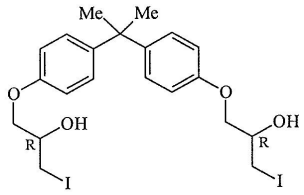
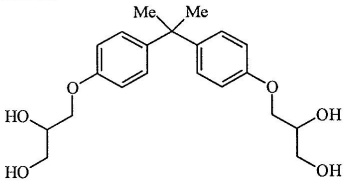
[0220] 185-9-2 의 전달을 향상시키기 위해, BADGE.HCL.H2O 의 글리신 에스테르 유도체 (도 20A) 를 제조하였다. 이것은 물에 자유롭게 용해된다. 상기 화합물을 세포-기반 시험에 활용하였고, 인터류킨-6 (IL-6) 에 의해 유도된 AR NTD 의 전사활성화를 억제하는 것으로 관찰되었다 (도 20B, 라인 2 와 라인 4 를 비교한다).

[0221] 하기 표 5 에는 제시된 화합물과 관련된 실험 데이터가 포함된다.

표 5

화합물	실험 데이터
 (R)-BADGE x HI x H_2O (2-R) BADGE x HI x H_2O	20μM 에서 Gal4ARN 의 Fsk 활성화 7% 억제 20μM 에서 (및 12.5μM 에서 20%) p6.1luc 의 R1881 활성화 33% 억제
 라세믹 BADGE x 2HCl	12.5μM 에서 gal4ARN 의 Fsk 활성화 79% 억제 12.5μM 에서 p6.1luc 의 R1881 활성화 69% 억제 12.5μM 에서 p6.1luc 의 R1881 활성화 63% 억제
 (R)-BADGE x 2HCl (2-R) 이성질체 BADGE x 2HCl	12.5μM 에서 GalARN 의 Fsk 활성화 88% 억제 p6.1luc 의 R1881 활성화 34.8% 억제 12.5μM 에서 p6.1luc 의 12.5μM R1881 활성화 55% 억제
 라세믹 BADGE x 2 HI	20μM 에서 Gal4ARN 의 Fsk 활성화 33% 억제 12.5μM 에서 p6.1luc 의 R1881 활성화 35% 억제 12.5μM 에서 p6.1luc 의 R1881 활성화 33% 억제

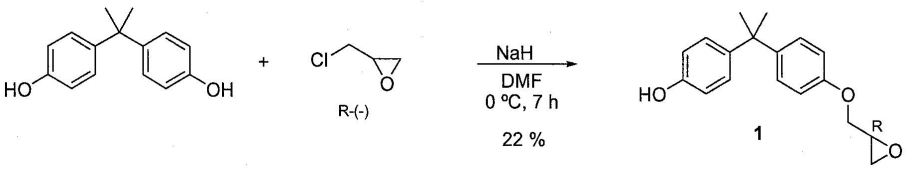
[0222]

 (R)-BADGE x 2HI (2-R) 이성질체 BADGE x 2HI	12.5μM 에서 p6.1luc 의 R1881 활성화 42% 억제 12.5μM 에서 p6.1luc 의 R1881 활성화 29% 억제
 시판 구입 화합물 (Aldrich) PNG01-185-017-9-1 PNG01-185-17-9-1 185-9-1	50μM 에서 ARR3luc 의 R1881 활성화 10% 억제

[0223]

실 시 예 6

[0224] *(R)*-BAGE (1)

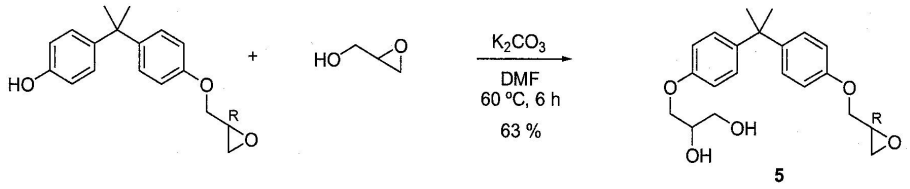


[0225]

[0226] 광유 중의 60% 분산액으로서의 NaH (96 mg, 2.40 mmol, 2.2 당량) 를 아르곤 분위기 하에서 무수 디메틸 포름아미드 (5 mL) 에 현탁하였다. 상기 혼합물을 0℃ 로 냉각시키고, 비스페놀 A (250 mg, 1.09 mmol, 1 당량) 를 첨가하였다. 15 분 후, 주사기로 (*R*)-에피클로로히드린 (214 ㎕, 2.73 mmol, 2.5 당량, 99% ee) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 7 시간 동안 반응시켰다. 그 다음, 용액을 탈이온수 (~ 3 mL) 로 켄칭하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 3 mL) 로 추출하였다. 유기층을 탈이온수 (2 mL) 로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 상의 속성 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (용리액: 디클로로메탄 및 디클로로메탄 중의 2% 메탄올), (*R*)-BAGE (67 mg, 22%) 를 백색 포말성 잔류물로서 산출하였다.

[0227] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.13 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.8, 2H), 6.97 (d, J = 8.4, 2H), 6.83 (d, J = 8.8, 2H), 6.63 (d, J = 8.8, 2H), 4.25 (dd, J = 11.2, 2.8, 1H), 3.78 (dd, J = 11.2, 6.4, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.82 (t, J = 4.8, 1H), 2.68 (dd, J = 4.8, 2.4, 1H), 1.54 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 156.5, 155.6, 143.8, 141.3, 128.0, 127.9, 115.2, 114.4, 69.5, 50.4, 44.4, 41.7, 31.4. TLC (디클로로메탄 중의 5% 메탄올), R*f*: 0.45 (UV, *p*-아니스알데하이드).

[0228] (*R*)-BADGE x H_2O (5)



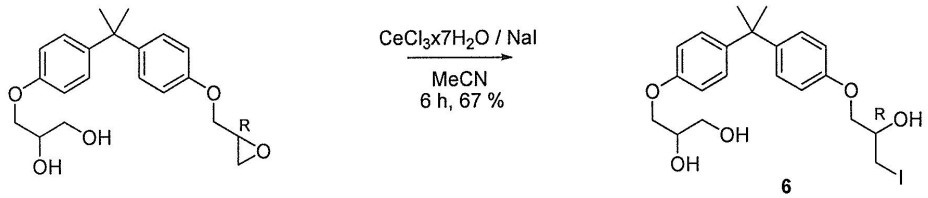
[0229]

[0230] 무수 디메틸 포름아미드 (0.3 mL) 중의 (*R*)-BAGE (13 mg, 0.045 mmol, 1 당량) 의 교반된 용액에 rt 에서 K_2CO_3 (6 mg, 0.045 mmol, 1 당량) 및 라세믹 글리시돌 (9 ㎕, 0.135 mmol, 3 당량) 을 첨가하였다. 6 시간 동안 60℃ 에서 교반 후에, 탈이온수 (0.2 mL) 를 수득된 오렌지-갈색 용액에 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 1 mL) 로 추출하였다. 유기층을 탈이온수 (2 mL) 로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 Sep pak 2 g 상의 속성 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (용리액: 디클로로메탄 및 디클로로메탄 중의 5% 메탄올), (*R*)-BADGE x H_2O (10.3 mg, 63%) 를 무색 오일로서 산출하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.08 (dd, J = 8.0, 5.2, 4H), 6.83 (dd, J = 10.8, 8, 4H), 4.89 (d, J = 5.2, 1H), 4.62 (t, J = 5.6, 1H), 4.26 (dd, J = 11.6, 2.8, 1H), 3.93 (dd, J = 9.6, 4.0, 1H), 3.78 (m, 3H), 3.42 (t, J = 5.6, 2H), 3.29 (m, 1H), 2.82 (t, J = 4.8, 1H), 2.68 (dd, J = 4.8, 2.4 J = 11.6, 2.8, 1H), 1.57 (s, 6H). TLC (디클로로메탄 중의 5% 메탄올), R*f*: 0.36 (UV, *p*-아니스알데하이드).

[0231]

[0232] (*R*)-BADGE x HI x H_2O (6)



[0233]

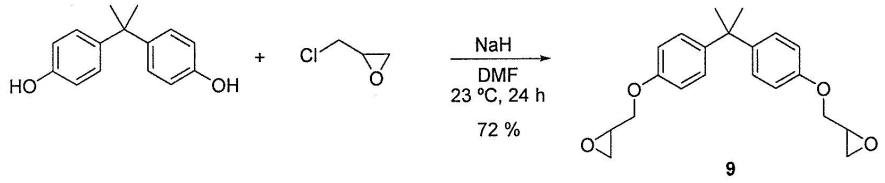
[0234] 아세토니트릴 (0.5 mL) 중의 (*R*)-BADGE x H_2O (10 mg, 0.029 mmol, 1 당량) 의 용액에 $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (21 mg, 0.057 mmol, 2 당량) 및 NaI (9 mg, 0.057 mmol, 2 당량) 를 첨가하였다. rt 에서 6시간 동안 교반한 후, 수득된 황색 현탁액을 감압 하에서 농축하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (2 mL) 에 용해하고, H_2O (3 x 0.5 mL) 로 세정하고, 유기층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 Sep pak 2 g 상의 속성 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (용리액: 디클로로메탄 및 디클로로메탄 중의 10% 메탄올), (*R*)-BADGE x HI x H_2O (9 mg, 67%) 를 무색 포말로서 산출하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.09 (m, 4H), 6.81 (m, 4H), 5.52 (d, J = 4.8, 1H), 4.86 (d, J = 4.8, 1H), 4.59 (t, J = 5.6, 1H), 3.88 (m, 3H), 3.75 (m, 3H), 3.40 (m, 3H), 3.31 (m, 1H), 1.57 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 157.1, 156.7, 143.4, 143.0, 128.0, 127.9, 114.5, 114.4, 71.4, 70.6, 70.1, 68.6, 63.4, 41.8, 31.3, 12.7. TLC (디클로로메탄 중의 5% 메탄올), R*f*: 0.30 (UV, *p*-아니스알데하이드).

[0235]

실 시 예 7

[0236] *라세믹* BADGE (9)



9

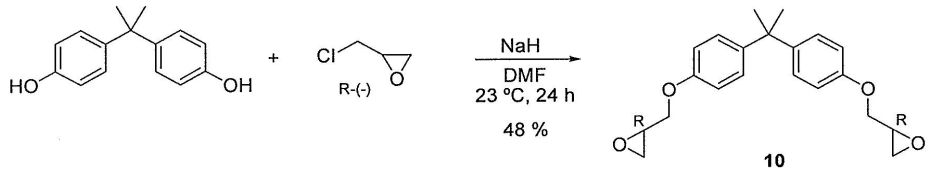
[0237]

[0238] 둥근 바닥 플라스크를 NaH (200 mg, 4.80 mmol, 2.2 당량) 및 비스페놀 A (500 mg, 2.18 mmol, 1 당량) 로 이어서 채우고, 내용물을 아르곤 분위기 하에 두었다. 주사기로 무수 디메틸 포름아미드 (5 mL) 를 도입하고, 수득된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 15 분 후, 주사기로 라세믹 에피클로로히드린 (700 ㎕, 8.96 mmol, 4.1 당량) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 반응시켰다. 그 다음, 용액을 탈이온수 (~ 1 mL) 로 켄칭하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 4 mL) 로 추출하였다. 유기층을 탈이온수 (2 mL) 로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 상의 속성 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (용리액: 디클로로메탄), 라세믹 BADGE (536 mg, 72%) 를 백색 포말성 잔류물로서 산출하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.10 (d, J = 8.8, 4H), 6.84 (d, J = 8.8, 4H), 4.25 (dd, J = 11.6, 2.8, 2H), 3.78 (dd, J = 11.2, 6.4, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.81 (t, J = 4.8, 2H), 2.68 (m, 2H), 1.60 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 156.6, 143.5, 128.0, 114.5, 69.5, 50.3, 44.4, 41.8, 31.3. TLC (디클로로메탄 중의 5% 메탄올), R*f*: 0.77 (UV, *p*-

[0239] 아니스알데하이드).

[0240] (*R*)-BADGE (10)

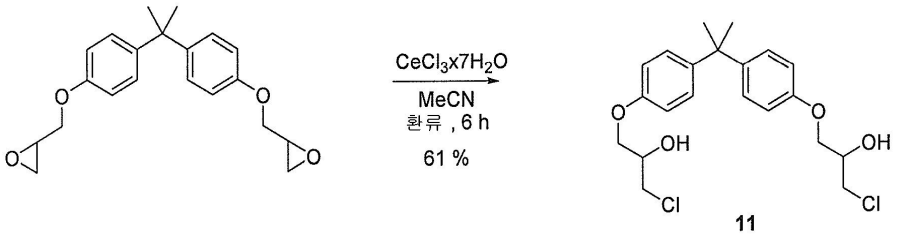


10

[0241]

[0242] *라세믹* BADGE 에 대해 이전에 기재된 바와 동일하게, 그러나 (*R*)-에피클로로히드린을 사용하여 동일한 절차를 수행하였다.

[0243] *라세믹* BADGE x 2HCl (11)



11

[0244]

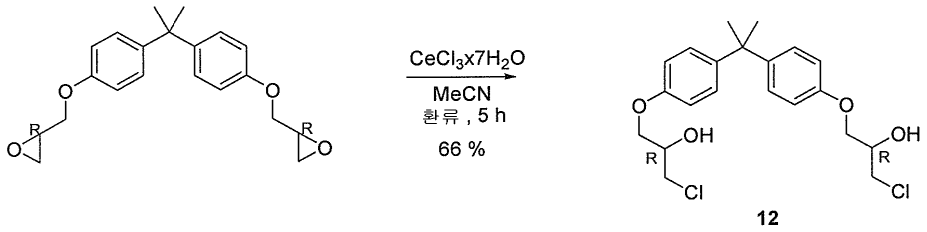
[0245] 아세토니트릴 (1.0 mL) 중의 *라세믹* BADGE (95 mg, 0.279 mmol, 1 당량) 의 용액에 $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (208 mg, 0.558 mmol, 2 당량) 을 첨가하고, 혼합물을 6 시간 동안 환류시켰다. 수득된 백색 페이스트를 디클로로메탄으로 여과하고, 맑은 현탁액을 감압 하에서 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 Sep pak 2 g 상의 속성 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (용리액: 디클로로메탄 및 디클로로메탄 중의 10% 메탄올), *라세믹* BADGE x 2HCl (70 mg, 61%) 를 무색 포말로서 산출하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.09 (d, J = 8.8, 4H), 6.83 (d, J = 8.4, 4H), 5.50 (d, J = 5.2, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.92 (d, J = 5.6, 4H), 3.73 (dd, J = 11.2, 4.4, 2H), 3.65 (dd, J = 11.2, 5.6, 2H), 1.57 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 156.7, 143.4, 128.0, 114.5, 69.5, 69.3, 47.4, 41.8, 31.3. TLC (디클로로메탄 중의 5% 메탄올), R*f*: 0.31 (UV, *p*-아니스알데하이드).

[0246]

실 시 예 8

[0247] (*R*)-BADGE x 2HCl (12)

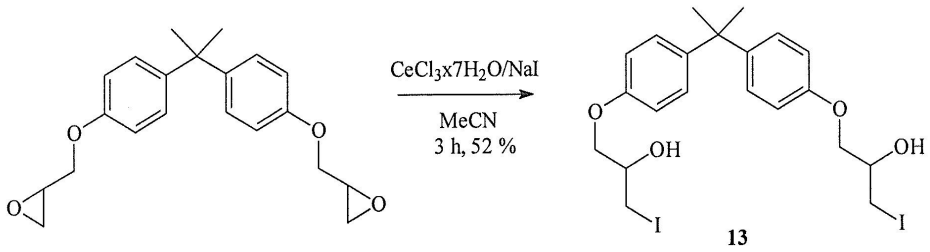


[0248]

[0249] *라세믹* BADGE x 2HCl 에 대해 이전에 기재된 바와 동일하게, 그러나 (*R*)-BADGE 를 원료로서 사용하여 동일한 절차를 수행하였다.

실 시 예 9

[0250] *라세믹* BADGE x 2HI (13)



[0251]

[0252] 아세토니트릴 (1.0 mL) 중의 *라세믹* BADGE (60 mg, 0.176 mmol, 1 당량) 의 용액에 $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (131 mg, 0.352 mmol, 2 당량) 및 NaI (53 mg, 0.352 mmol, 2 당량) 를 첨가하였다. rt 에서 3 시간 동안 교반한 후, 수득된 황색 현탁액을 감압 하에서 농축하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (3 mL) 에 용해하고, H_2O (3 x 1 mL) 로 세정하고, 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 Sep pak 2 g 상의 속성 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (용리액: 디클로로메탄 및 디클로로메탄 중의 10% 메탄올), 라세믹 BADGE x 2HI (55 mg, 52%) 를 갈색 포말로서 산출하였다.

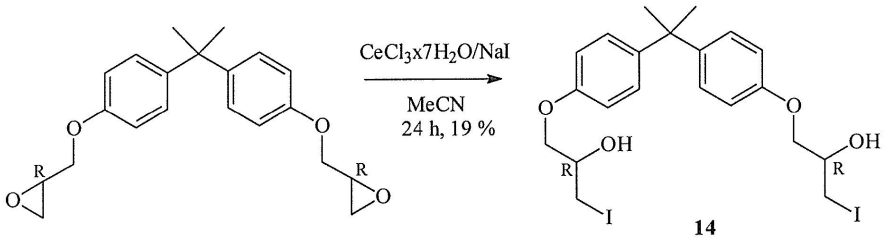
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.09 (d, J = 8.8, 4H), 6.82 (d, J = 8.8, 4H), 5.53 (d, J = 5.2, 2H), 3.87 (m, 4H), 3.71 (m, 2H), 3.40 (dd, J = 10.4, 4.8, 2H), 3.31 (m, 2H), 1.57 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 156.7, 143.5, 128.1, 114.5, 71.4, 68.6, 41.8, 31.3, 12.7.

TLC (디클로로메탄 중의 5% 메탄올), R*f*: 0.43 (UV, *p*-아니스알데하이드).

[0253]

실 시 예 10

[0254] (*R*)-BADGE x 2HI (14)

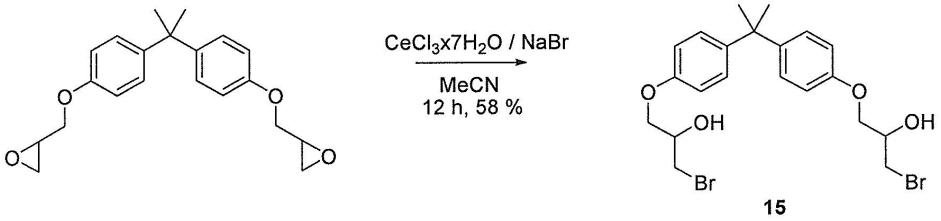


[0255]

[0256] *라세믹* BADGE x 2HI 에 대해 이전에 기재된 바와 동일하게, 그러나 (*R*)-BADGE 를 원료로서 사용하여 동일한 절차를 수행하였다.

실 시 예 11

[0257] *라세믹* BADGE x 2HBr (15)



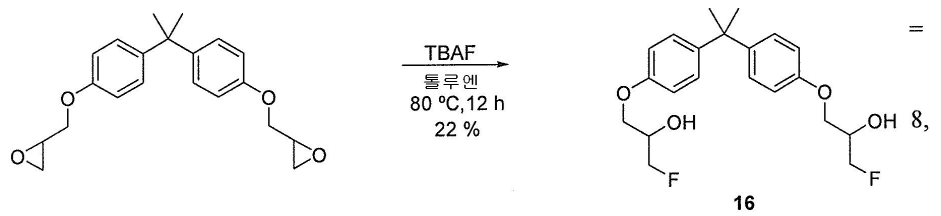
[0258]

[0259] 아세토니트릴 (1.0 mL) 중의 *라세믹* BADGE (60 mg, 0.176 mmol, 1 당량) 의 용액에 $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (131 mg, 0.352 mmol, 2 당량) 및 NaBr (36 mg, 0.352 mmol, 2 당량) 를 첨가하였다. rt 에서 밤새 교반한 후, 현탁액을 디클로로메탄 (6 mL) 으로 여과하고, H_2O (3 x 2 mL) 로 세정하고, 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 Sep pak 2 g 상의 속성 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (용리액: 디클로로메탄 및 디클로로메탄 중의 5 내지 10% 메탄올), 라세믹 BADGE x 2HBr (33 mg, 58%) 를 무색 포말로서 산출하였다.

[0260] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.09 (d, J = 8.4, 4H), 6.83 (d, J = 8.8, 4H), 5.54 (d, J = 5.2, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.93 (d, J = 5.6, 4H), 3.62 (dd, J = 10.0, 4.4, 2H), 3.53 (dd, J = 10.4, 5.2, 2H), 1.57 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 156.7, 143.5, 128.1, 114.5, 70.2, 68.8, 41.8, 37.2, 31.3. TLC (디클로로메탄 중의 5% 메탄올), R*f*: 0.53 (UV, *p*-아니스알데하이드).

실 시 예 12

[0261] *라세믹* BADGE x 2HF (16)



[0262]

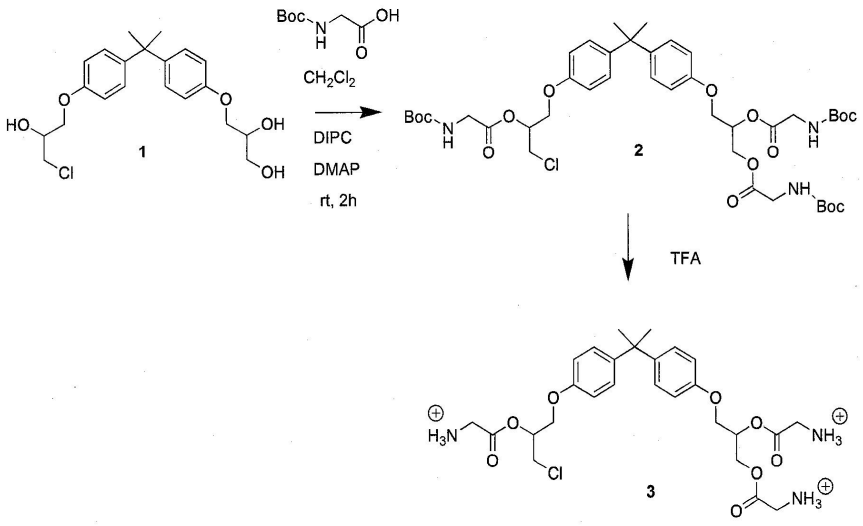
[0263] 무수 톨루엔 (1.0 mL) 중의 *라세믹* BADGE (60 mg, 0.176 mmol, 1 당량) 의 용액에 THF 중의 TBAF 의 1 M 용액 (0.88 mL, 0.88 mmol, 5 당량) 에 첨가하고, 상기 혼합물을 80℃ 에서 12 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 단경로 컬럼 크로마토그래피에 적용시켜 (용리액: 디클로로메탄 및 디클로로메탄 중의 5% 메탄올), TBAF 를 제거하였다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 Sep pak 2 g 상의 속성 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (용리액: 헥산 중의 30% 에틸 아세테이트), 라세믹 BADGE x 2HF (14 mg, 22%) 를 무색 포말로서 산출하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.09 (d, J = 8.4, 4H), 6.82 (d, J = 8.8, 4H), 5.40 (d, J = 5.2, 2H), 4.50 (ddd, J = 47.6, 9.6, 3.6, 2H), 4.39 (ddd, J = 47.6, 9.6, 3.6, 2H), 3.99 (dm, J = 20.8, 2H), 3.90 (m, 4H), 1.56 (s, 6H). ^{19}F NMR (282.4 MHz, DMSO-d_6): δ −230.4 (td, J = 50.4, 22.2). TLC (디클로로메탄 중의 5% 메탄올), Rf: 0.38 (UV, p-아니스알데하이드).

[0264]

[0265] **실시예 13**

[0266] **BADGE.HCl,H_2O 의 트리글리신 에스테르 3 의 합성**



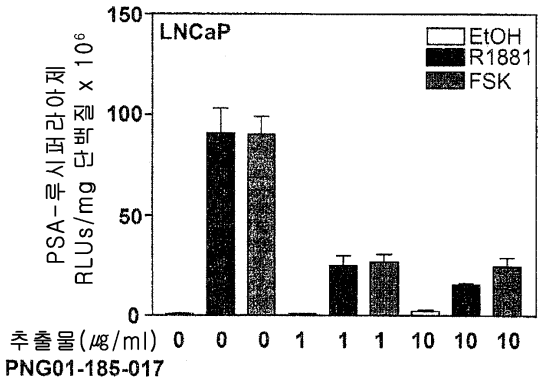
[0267]

[0268] 트리-글리-Badge,HCL.H_2O (**1**) 의 TFA 염 **3** 의 합성 실험: 1 mL 의 CH_2Cl_2 중의 BADGE.HCL.H_2O (**1**) (8.80 mg, 0.02 mmol) 의 용액에 BOC-글리-OH (30.8 mg, 0.18 mmol), DMAP (촉매량), 및 DIPC (0.03 mL, 0.18 mmol) 를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반한 다음 여과하였다. 상기 여과액을 2 mL 의 TFA 에 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반한 다음 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc 와 물 사이로 분할하고, 물 층을 농축하고, 건조한 다음, LH-20 컬럼 (100% MeOH 로 용리됨) 을 통해 통과시켜, 순수한 생성물 **3** 을 산출하였다. TFA 염 생성물을 농축한 후, 이것을 2 mL 의 MeOH 에 용해한 다음, 2 mL 의 2N HCL 을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반하고, N_2 스트림 하에서 농축한 다음, 진공에서 밤새 건조시켜, HCl 염을 산출하였다.

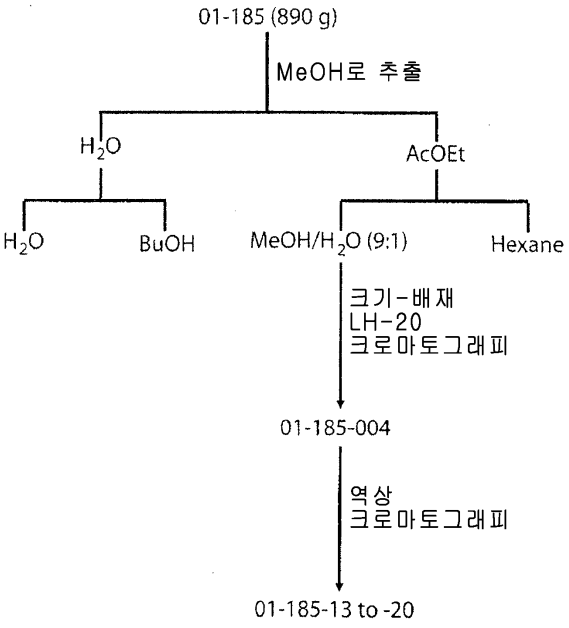
[0269] 본 발명의 다양한 구현예가 본원에 기재되어 있지만, 많은 개질 및 변형이 당업자의 통상적 일반적인 지식에 따라 본 발명의 범주 내에서 이루어질 수 있을 것이다. 이러한 변형에는 실질적으로 동일한 방식으로 동일한 결과를 달성하기 위한 본 발명의 임의의 양상에 대해 공지된 동등물의 치환이 포함된다. 수치 범위는 범위를 한정하는 수를 포함한다. "~ 가 포함되는" 이라는 단어는 "~ 가 포함되나, 그에 제한되지는 않음" 이라는 구절과 실질적으로 동등한, 제약을 두지 않은 용어로서 본원에서 사용되고, "~ 를 포함하는" 이라는 단어도 상응하는 의미를 갖는다. 본원에서 사용되는 바와 같은, 단수 형태에는 문맥상 다르게 명백하게 언급되지 않는 한 복수의 참조가 포함된다. 그러므로, 예를 들어, "하나의 물체" 에 대한 참조에는 하나 초과의 이러한 물체가 포함된다. 본원의 참조 언급은 이러한 참조가 본 발명에 대한 종래 기술이라는 것을 시인하는 것은 아니다. 본 명세서에 언급된 특허 및 특허 출원을 포함하나 이에 제한되지 않는, 임의의 우선권 문헌(들) 및 모든 공개 문헌은 각 개별 공개 문헌이 본원에 참조로서 인용되어 있는 것으로 구체적으로 개별적으로 지칭되는 듯이, 그리고 본원에 전체가 언급되어 있는 듯이 참조로서 본원에 인용된다. 본 발명에는 실질적으로 상기 기재되고 실시예 및 도면을 참조로 하는 모든 구현예 및 변형이 포함된다.

도면

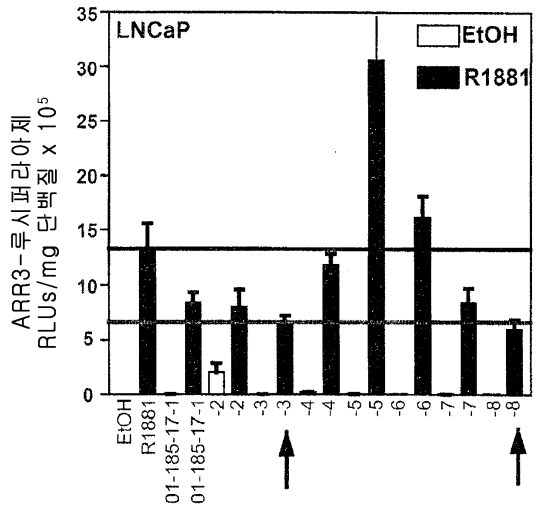
도면1


LNCaP
EtOH
R1881
FSK
PSA-루시퍼라아제
RLUs/mg 단백질 x 10⁶
150
100
50
0
추출물(㎍/ml) 0 0 0 1 1 1 10 10 10
PNG01-185-017

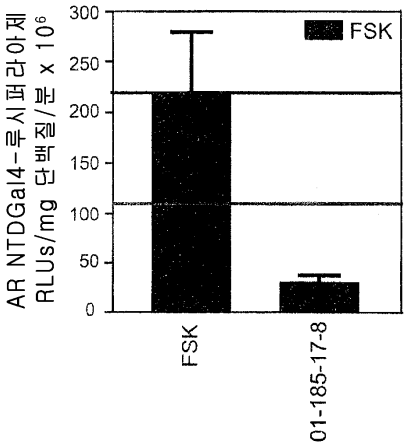
도면2


01-185 (890 g)
MeOH로 추출
H2O
AcOEt
H2O
BuOH
MeOH/H2O (9:1)
Hexane
크기-배재
LH-20
크로마토그래피
01-185-004
역상
크로마토그래피
01-185-13 to -20

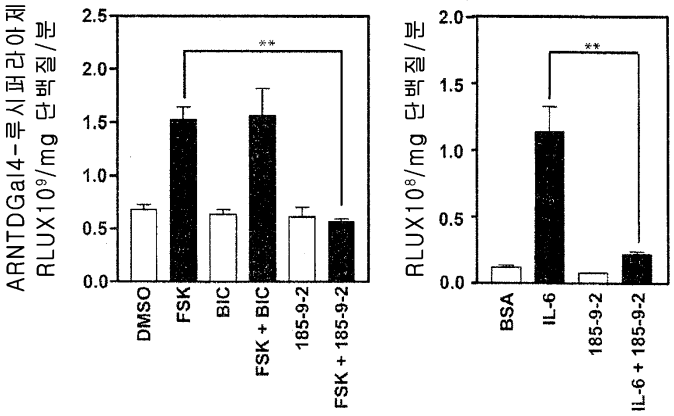
도면3


LNCaP
EtOH
R1881
ARR3-루시퍼라아제
RLUs/mg 단백질 x 10⁵
35
30
25
20
15
10
5
0
EtOH
R1881
01-185-17-1
01-185-17-1
-2
-2
-3
-3
-4
-4
-5
-5
-6
-6
-7
-7
-8
-8

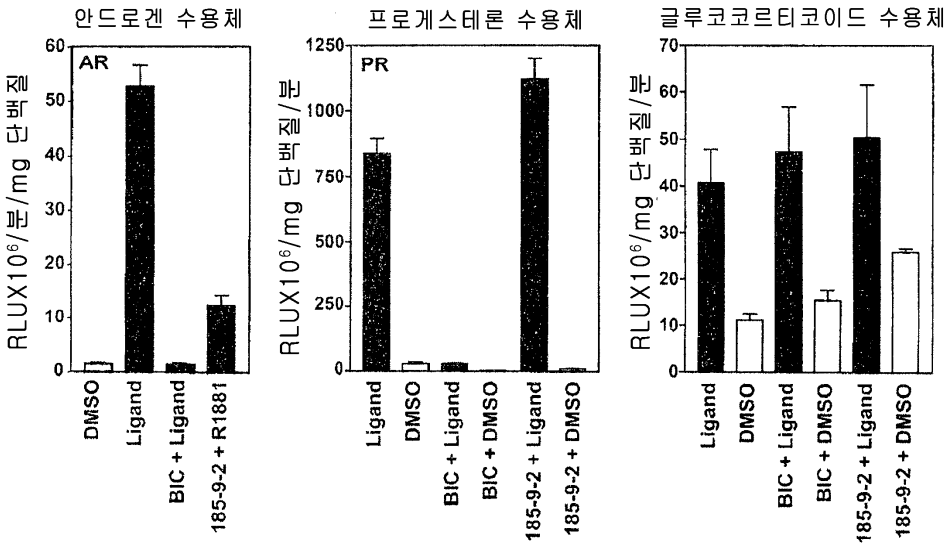
도면4


FSK
AR NTDGal4-루시퍼라아제
RLUs/mg 단백질/분 x 10⁶
300
250
200
150
100
50
0
FSK
01-185-17-8

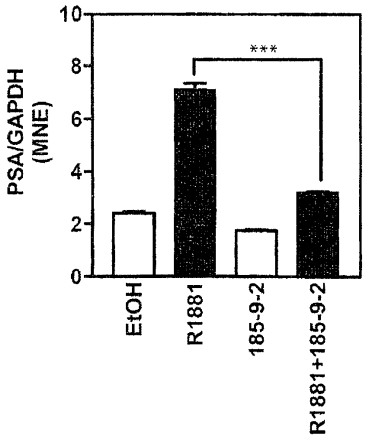
도면5


ARNTDGal4-루시퍼라아제
RLUX10⁹/mg 단백질/분
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
**
DMSO
FSK
BIC
FSK + BIC
185-9-2
FSK + 185-9-2
RLUX10⁸/mg 단백질/분
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
**
BSA
IL-6
185-9-2
IL-6 + 185-9-2

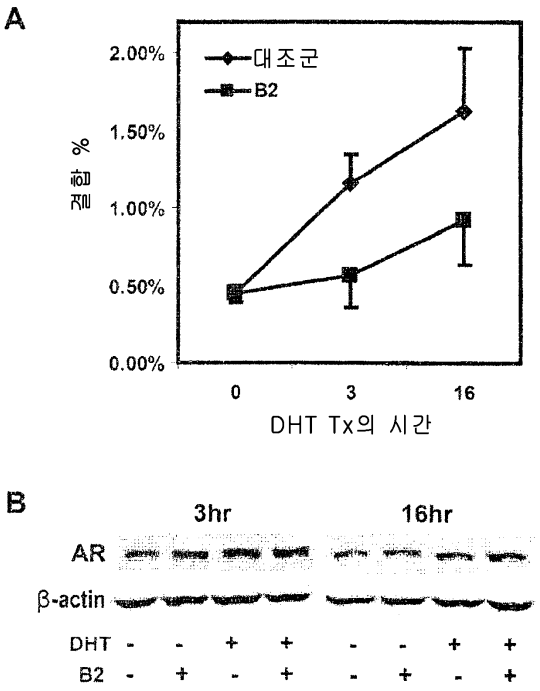
도면6


안드로겐 수용체
AR
RLUX10⁶/분/mg 단백질
60
50
40
30
20
10
0
DMSO
Ligand
BIC + Ligand
185-9-2 + R1881
프로게스테론 수용체
PR
RLUX10⁶/mg 단백질/분
1250
1000
750
500
250
0
Ligand
DMSO
BIC + Ligand
BIC + DMSO
185-9-2 + Ligand
185-9-2 + DMSO
글루코코르티코이드 수용체
RLUX10⁶/mg 단백질/분
70
60
50
40
30
20
10
0
Ligand
DMSO
BIC + Ligand
BIC + DMSO
185-9-2 + Ligand
185-9-2 + DMSO

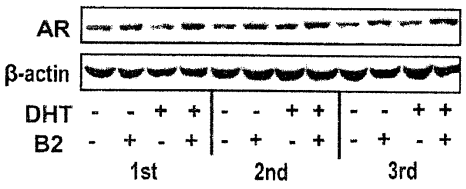
도면7


PSA/GAPDH
(MNE)
10
8
6
4
2
0
***
EtOH
R1881
185-9-2
R1881+185-9-2

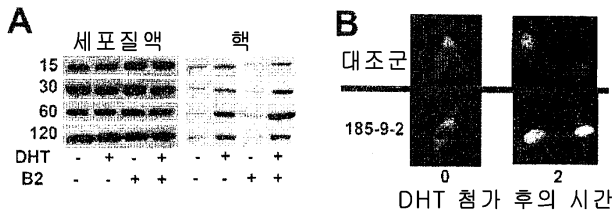
도면8


A
2.00%
1.50%
1.00%
0.50%
0.00%
%
대조군
B2
0
3
16
DHT Tx의 시간
B
3hr
16hr
AR
β-actin
DHT - - + + - - + +
B2 - + - + - + - +

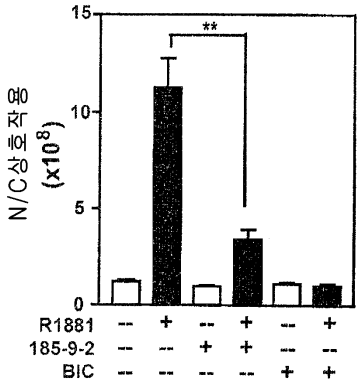
도면9


AR
β-actin
DHT - - + + - - + + - - + +
B2 - + - + - + - + - + - +
1st
2nd
3rd

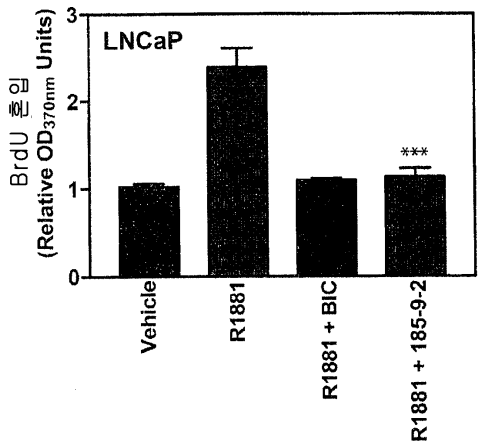
도면10


A
세포질액
핵
15
30
60
120
DHT - + - + - + - +
B2 - - + + - - + +
B
대조군
185-9-2
0
2
DHT 첨가 후의 시간

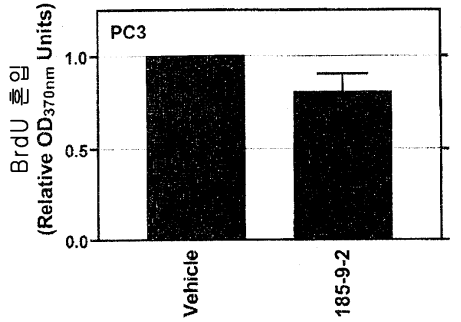
도면11


N/C상호작용 (x10^8)
15
10
5
0
**
R1881 -- + -- + -- +
185-9-2 -- -- + + -- --
BIC -- -- -- -- + +

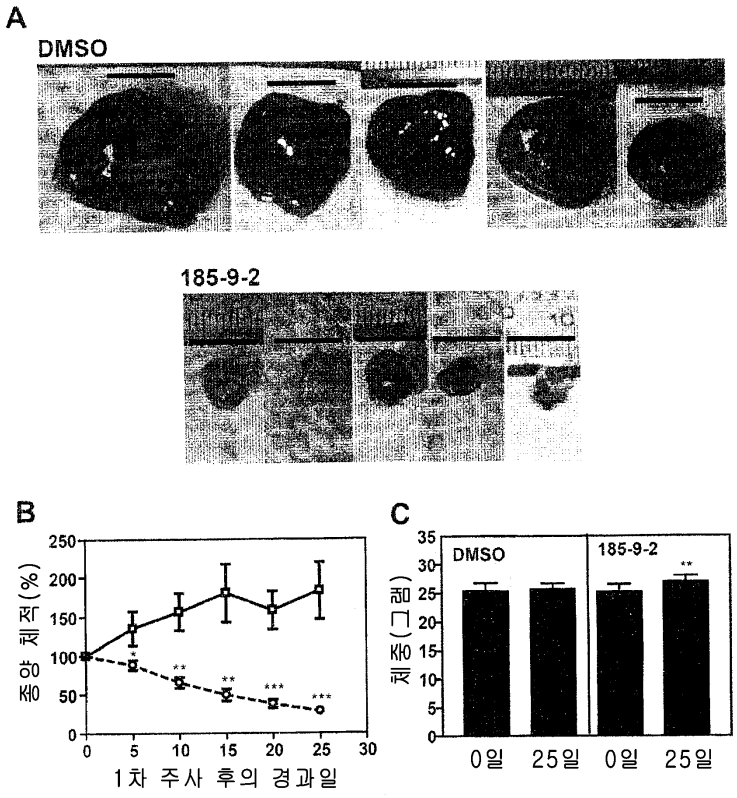
도면12


LNCaP
BrdU 혼입
(Relative OD370nm Units)
3
2
1
0
***
Vehicle
R1881
R1881 + BIC
R1881 + 185-9-2

도면13

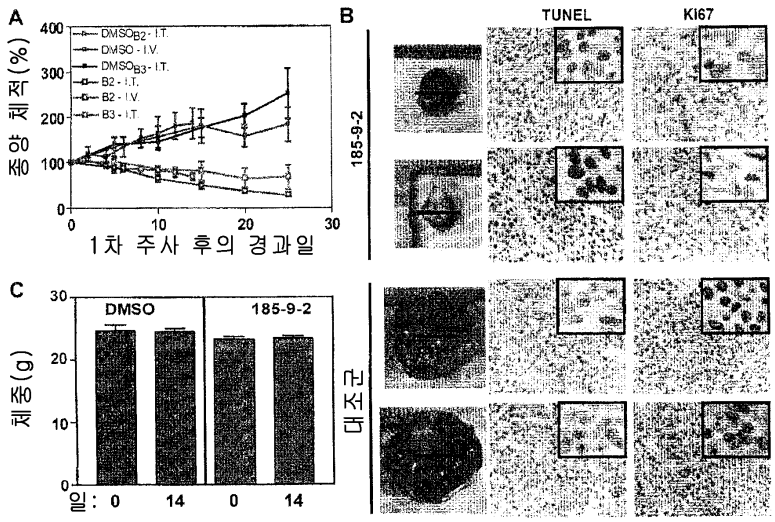

PC3
BrdU 혼입
(Relative OD370nm Units)
1.0
0.5
0.0
Vehicle
185-9-2

도면14

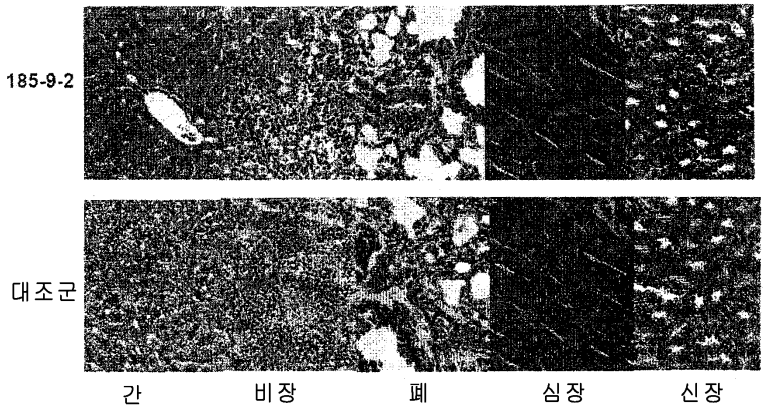


도면15

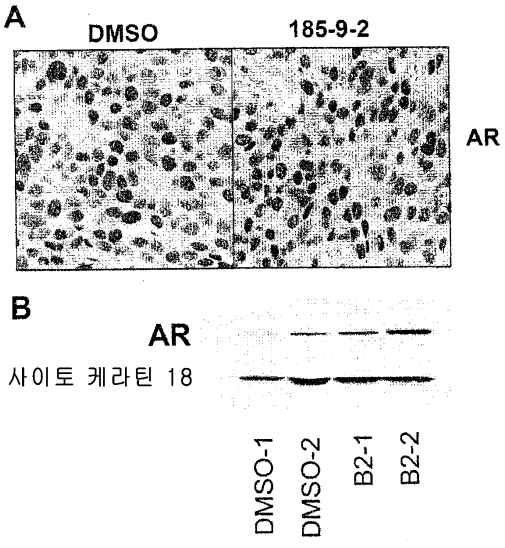
FIGURE 15



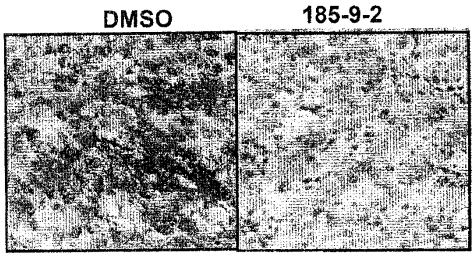
도면16


185-9-2
대조군
간
비장
폐
심장
신장

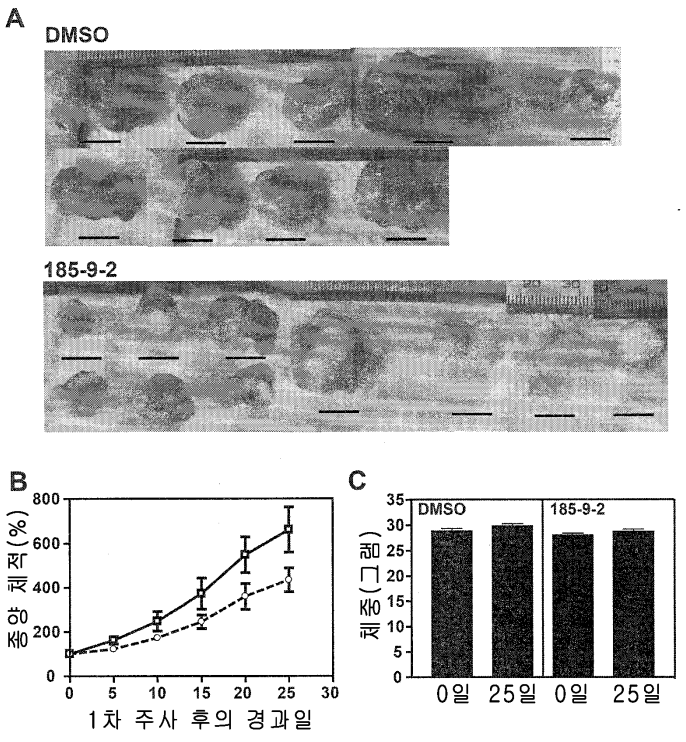
도면17


A
DMSO
185-9-2
AR
B
AR
사이토 케라틴 18
DMSO-1
DMSO-2
B2-1
B2-2

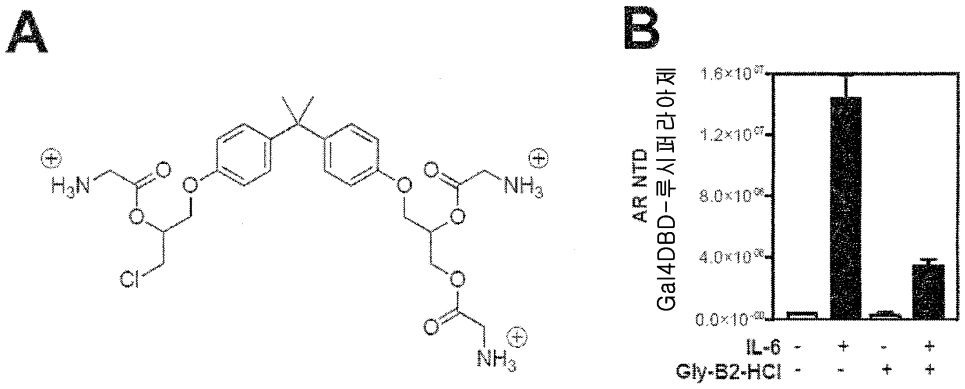
도면18


DMSO
185-9-2

도면19


A
DMSO
185-9-2
B
800
600
400
200
0
0
5
10
15
20
25
30
1차 주사 후의 경과일
C
35
30
25
20
15
10
5
0
DMSO
185-9-2
0일
25일
0일
25일

도면20


A
B
AR NTD
Gal4DBD-루시퍼라아제
1.6×10^07
1.2×10^07
8.0×10^06
4.0×10^06
0.0×10^00
IL-6 - + - +
Gly-B2-HCl - - + +