



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년08월17일

(11) 등록번호 10-1769152

(24) 등록일자 2017년08월10일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07J 13/00 (2006.01) *A61K 31/56* (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2010-7029911
- (22) 출원일자(국제) 2009년06월03일
 심사청구일자 2014년06월03일
- (85) 번역문제출일자 2010년12월31일
- (65) 공개번호 10-2011-0019767
- (43) 공개일자 2011년02월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2009/046120
- (87) 국제공개번호 WO 2009/149176
 국제공개일자 2009년12월10일
- (30) 우선권주장
 12/132,857 2008년06월04일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 US20080119447 A1*
 US6239123 B1
 US4840943 A
- *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
엔디씨, 엘엘씨
미국 위스콘신 53092 메콘 웨스트 글렌 오크스 래
인 1001 스위트 105버
- (72) 발명자
야거, 제임스
미국 위스콘신 53012 세다버그 세다 포인테 애버
뉴 더블유71 엔 391
- (74) 대리인
차윤근

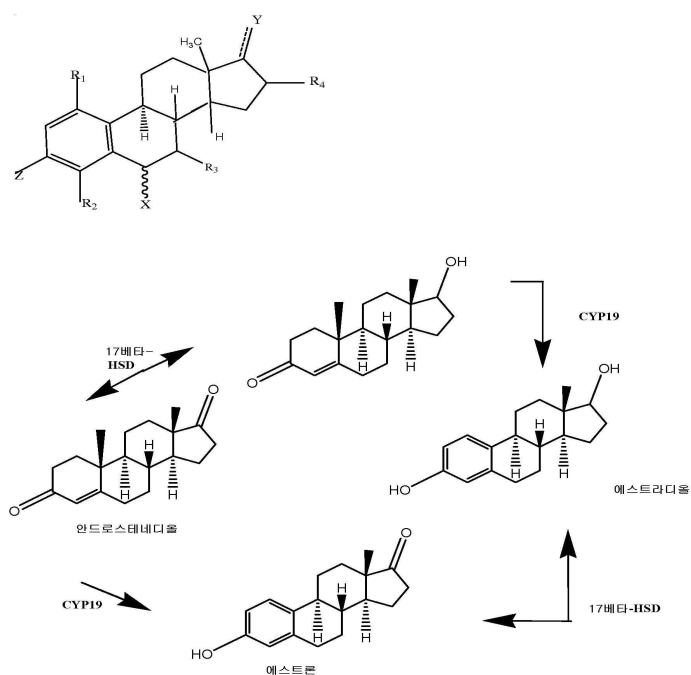
전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 김은영

(54) 발명의 명칭 6-치환된 에스트라디올 유도체 및 사용 방법

(57) 요약

본 구조를 보유하는 화합물, 이 화합물의 각각의 거울상이성체, 다른 입체화학 이성체, 수화물, 용매화물, 호변 이성체 및 약제학적 허용성 염:



R1 및 Z는 전술한 바와 같고, X는 C₁-C₆ 알킬, 치환된 알킬, 할로젠, 할로젠화된 알킬, 글루쿠로나이드, -NH₂,

(뒷면에 계속)

$-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{NHCN}$, $-\text{CHO}$, $-\text{COO}$ 염, $-\text{OSO}_2$ 알킬, $-\text{SH}$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{COOCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-CH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{CHOH-COOH}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_n(\text{NH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCOOH}$,
 $-(\text{CH}_2)_n\text{NHCOOH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SCN}$, $-\text{SO}_2$ 알킬, $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)\text{-SO}_2\text{-NH}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NH-SO}_2\text{-NH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{S})\text{CH}_3$, 및
 $-\text{NHNH}_2$ 로 이루어진 그룹 중에서 선택되고; R_3 은 H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 치환된 알킬, 할로젠 및 할로겐화된 알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택되고; R_4 및 Y는 독립적으로 O, $-\text{OH}$, $-\text{H}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 치환된 알킬, 할로젠, 할로겐화된 알킬, 설페이트, 글루쿠로나이드, 벌키 기, 페닐 또는 치환된 페닐 기, 사이클로- 또는 헤테로사이클로 기, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 피리미딘, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ 등으로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

명세서

청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

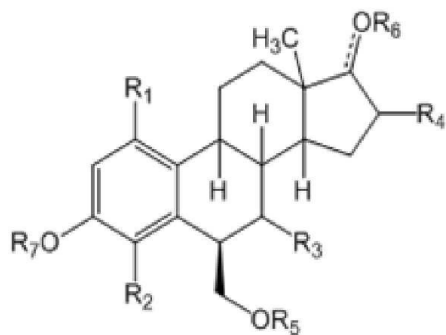
삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

하기 구조를 보유하는 화합물:



(상기 화학식에서, R₁, R₂, R₃, R₄는 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, 및 할로젠으로 구성된 그룹에서 선택되고;

R₅는 -NH₂, -NH(CH₂)_n-COO염, -NH(CH₂)_nOH, -(NH)CH₂OHCH₃, -NHCOOH 및 -CH₂NHCOOH로 구성된 그룹 중에서 선택되며;

R₆은 H, C₁-C₆ 알킬, 설페이트, 글루쿠로나이드, 및 페닐로 구성된 그룹 중에서 선택되며;

R₇은 H, C₁-C₆ 알킬, 할로젠화된 C₁-C₆ 알킬, 설페이트, 및 글루쿠로나이드로 구성된 그룹 중에서 선택되며;

기호 ≡≡ 는 단일 또는 이중 결합을 나타내고, 단 기호 ≡≡ 가 이중 결합이고 케토기를 형성하면, R₆은 존재하지 않고, n은 0 내지 7 사이의 정수이다).

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

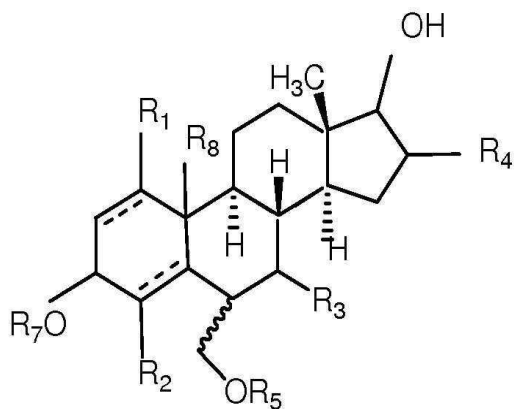
삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

하기 구조를 보유하는 화합물:



(상기 화학식에서, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 는 독립적으로 H, C_1 - C_6 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

R_5 는 $-NH_2$, $-NH(CH_2)_n$, $-NH(CH_2)_n-COOH$, $-NHCHOH$, $-NHCOOH$, $CH_2NHCOOH$ 및 $-OSO_2$ 알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택되며;

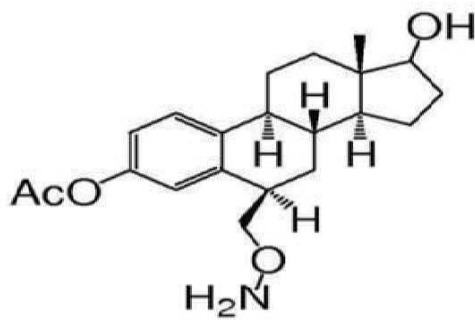
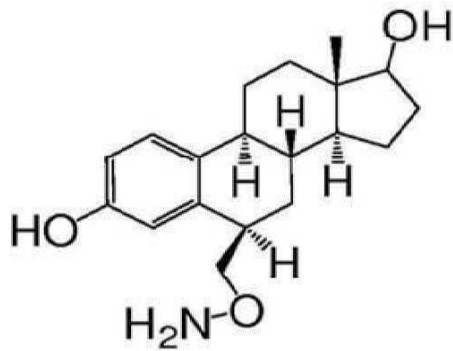
R_6 및 R_8 은 H, C_1 - C_6 알킬, 설페이트, 아민 및 글루쿠로나이드로 이루어진 그룹 중에서 선택되며;

n 은 0 내지 7 사이의 정수이고,

\equiv 는 단일 또는 이중 결합을 나타낸다)

청구항 16

하기 화학식으로 구성된 그룹에서 선택된 화학식을 보유하는 화합물:



(상기 식에서 Ac는 아세틸기이다)

청구항 17

삭제

청구항 18

S 거울상이성체, R 거울상이성체, S 부분입체이성체 또는 R 부분입체이성체를 적어도 하나 포함하는 제8항에 따른 화합물, 및 약제학적 허용성 운반체를 함유하는, 암 세포의 증식을 억제하는 약제학적 조성물.

청구항 19

삭제

청구항 20

S 거울상이성체, R 거울상이성체, S 부분입체이성체 또는 R 부분입체이성체를 적어도 하나 포함하는 제15항에 따른 화합물, 및 약제학적 허용성 운반체를 함유하는, 암 세포의 증식을 억제하는 약제학적 조성물.

청구항 21

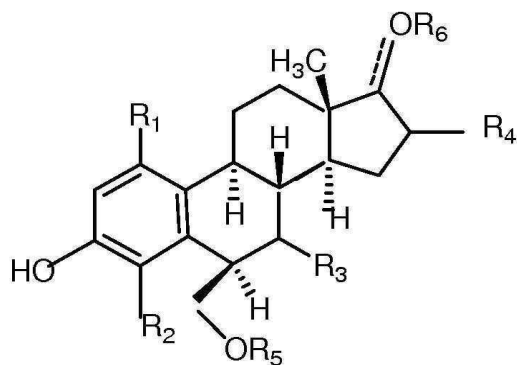
삭제

청구항 22

제8항에 따른 화합물을 암 세포 증식을 억제하기에 적어도 부분적으로 충분한 양으로 첨가하는 단계를 포함하는, 암 세포 증식을 억제하는 약제의 제조 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 화합물이 하기 구조:



(상기 화학식에서, R₁, R₂, R₃, R₄는 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, 및 할로겐으로 구성된 그룹에서 선택되고;

R₅는 NH₂, -NH(CH₂)_n-COOH, -NH(CH₂)_nOH, -(NH)CH₂OHCH₃, -NHCOOH, CH₂NHCOOH로 이루어진 그룹 중에서 선택되며,

R₆은 H, C₁-C₆ 알킬, 설페이트 및 글루쿠로나이드로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

기호 \equiv 는 단일 또는 이중 결합을 나타내고, 단 기호 \equiv 가 이중 결합이고 17번 위치에 케토기를 형성할 때, R₆ 은 존재하지 않는다)

를 보유하는 것을 특징으로 하는 방법:

청구항 24

제23항에 있어서, 암이 유방암, 췌장암, 폐암, 결장암, 전립선암, 난소암, 뇌암, 간암, 비장암, 신장암, 림프절암, 소장암, 혈구암, 뼈암, 위암, 자궁내막암, 고환암, 난소암, 중추신경계암, 피부암, 두경부암, 식도암, 및 골수암으로 이루어진 고체 종양 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 화합물이 약제학적으로 적합한 운반체에 있는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 26

제24항에 있어서, 고체 종양이 에스트로겐 의존적 종양 및 에스트로겐 비의존적 종양으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

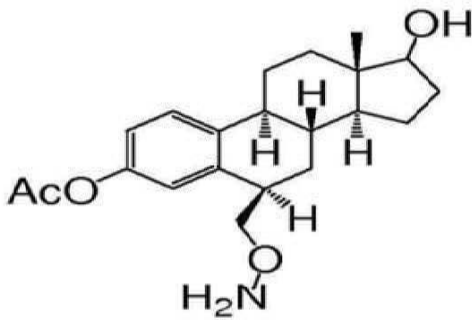
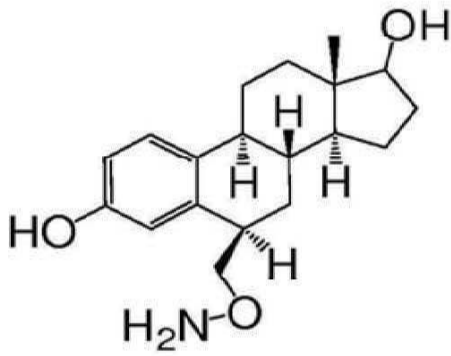
청구항 27

제26항에 있어서, 고체 종양이 에스트로겐 비의존적 종양인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 28

하기 화학식으로 구성된 그룹에서 선택된 화학식을 보유하는 화합물을 암 세포 증식을 억제하기에 적어도 부분적으로 충분한 양으로 첨가하는 단계

를 포함하는, 암 세포 증식을 억제하는 약제의 제조 방법:



청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 발명은 2008년 6월 4일에 출원된 미국 특허출원 번호 제12/132,857호의 우선권을 주장한다. 출원 12/132,857은 2006년 11월 30일에 출원된 미국 임시출원 번호 제60/867,980호의 우선권을 주장하는, 현재 계류 중인 2007

년 11월 29일에 출원된 미국 출원 번호 제11/947,645호의 일부연속출원이다. 미국 출원 11/947,645는 2005년 9월 30일에 출원된 미국 임시출원번호 60/722,204의 우선권을 주장하는 현재 계류중인 2006년 10월 2일에 출원된 미국 출원번호 11/541,987의 일부연속출원이다. 상기 모든 출원의 교시는 전문이 본원에 참고 인용된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 6-알콕시알킬 에스트라디올 화합물을 비롯한, 이에 국한되지 않는 6-치환된 에스트라디올 화합물을 제조 및 사용하는 조성물 및 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 본 명세서에 명확히 기술한 화합물 (8 R 또는 S, 9S, 13 R 또는 S, 14S, 17 R 또는 S)-13-메틸-7,8,9,11,12,14,15,16,17-데세하이드로사이클로펜타 [a] 페난트렌-3, 17-디올의 (R 또는 S) 6 하이드록시메틸-, (R 또는 S) 6-메틸옥시메틸-, (R 또는 S) 6 메틸옥시아민, 또는 6 아미노알킬 유도체, 및 이들의 약제학적 허용성 염, 또는 이의 전구약물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 암과 같은 증식증의 치료 및 진단 적용을 위해 생체의 및 생체내 제공하는 상기 화합물을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 종양 및 1차 악성 종양(본원에서는 암(들))과 같은 세포 증식성 장애는 이웃하는 조직을 침범하고 신체에서 먼 기관까지 전이되는 경향 때문에 문제가 된다. 종양 중 특히 고체 종양의 치료에 가장 빈번하게 사용되는 방법은 수술, 방사선요법, 약물 화학요법, 및 이의 조합을 포함한다.

[0006] 매년 백만 중 이상의 암이 진단되고, 매년 미국에서 50만 이상의 생명을 빼앗기 때문에, 이러한 증상에 대항하는 새로운 치료 양상에 대한 수요가 증가하고 있다. 전립선, 폐 및 결장은 남자들 사이에서 가장 일반적인 암이고; 유방, 결장 및 폐암은 여자들 사이에서 가장 일반적인 암이다.

[0007] 최근에 이러한 증상 관리에 상당한 발전이 있었다. 암의 임상적 관리에서 성공한 적어도 한 경우는 1차 유방암의 조기 진단 및 현재 이용가능한 치료 선택이다. 다른 경우는 수용체 부위 또는 합성 지점에서 에스트로겐의 작용을 차단하는 효과적이고 비독성인 항-에스트로겐제의 이용이다.

[0008] 분명히, 에스트로겐 수용체의 기능 및 활성, 구조 및 이의 기능에 대한 연구는 최근 많은 연구들의 주제였다. 에스트로겐 수용체는 구조적으로 관련된 리간드-유도성 전사 인자의 큰 패밀리에 속하는 것으로, 예컨대 스테로이드 수용체, 갑상선/레티노이드 수용체, 핵 수용체로 알려진 비타민 D 수용체가 있다. 핵 수용체의 실제 리간드는 아직 기술되지 않았지만, 이러한 수용체에 결합하여 세포 반응을 유발할 수 있는 독특한 소분자가 있다.

[0009] 에스트로겐 및 에스트로겐 수용체 조절제는 2가지 종류, 즉 α , β 로 분류되는 에스트로겐 수용체에 결합하여, 표적 유전자의 발현을 조절하여 다면발현성 조직-특이적 효과를 발휘하는 독특한 분자 복합체를 형성한다. 리간드-결합된 에스트로겐 수용체는 다양한 분자 경로에서 주요 전사 인자로서 작용하며, ER 발현 수준의 조절은 세포 증식능을 결정하는데 중요하다.

[0010] 이러한 종류의 수용체들은 둘 다 에스트로겐뿐 아니라 다른 작용물질(agonist) 및 길항물질(antagonist)에도 결합하지만, 두 수용체의 체내 국제화 농도는 매우 상이하다. α 및 β 형 간에 약간의 구조적 차이는 차지하고, 에스트로겐과 복합체를 형성할 때, 상기 두 종류는 반대 방식으로, 즉 에스트로겐 수용체 α (ER α)의 존재 하에서는 전사를 활성화시키는 에스트로겐으로, 에스트로겐 수용체 β (ER β)의 존재 하에서는 전사를 억제하는 에스트로겐으로 시그널을 보내는 것으로 관찰되었다.

[0011] 타목시펜은 첫째 전이성 질병의 치료에서든, 보조 치료에서든지 유방암의 호르몬 치료의 최우선 치료법이 되기 시작한 1차 선택성 에스트로겐 수용체 조절제 중 하나이다. 타목시펜은 DNA 상의 에스트로겐 결합 인자에 대한 에스트로겐 결합을 저해하는 에스트로겐 수용체에 대한 에스트라디올 결합의 경쟁 저해제이다. 에스트로겐 수용체에 대한 타목시펜의 결합은 에스트로겐 수용체의 구조 배열을 크게 변경시켜 결합 부위가 임의의 내인성 에스트로겐에 대해 기능장애가 되게 한다. 이러한 수용체의 구조 변형은 타목시펜 사용과 관련된 심각한 부작용 프로필을 설명할 수 있다.

[0012] 타목시펜의 적어도 다른 단점은 비-에스트로겐-의존적 종양에 대한 비효능성 및 폐경전 여성에서의 낮은 효능이다. 또한, 타목시펜은 생리적 조건 하에서 치료적으로 유용한 항에스트로겐 화합물로부터 에스트로겐-의존적 종양 세포의 증식을 자극할 수 있는 에스트로겐 이성체로 이성체화를 일으켜, 바람직하지 않은 임상 결과를, 특히 에스트로겐 의존적 종양을 앓고 있는 환자들 중에 제공한다.

[0013] 미국 특허 4,732,904는 종래 하이드라존 화합물로 알려진 에스트로겐 수용체 길항물질의 다른 종류를 개시한다.

이러한 항에스트로겐 하이드라존 화합물은 생리적 조건 하에서 에스트로겐성 화합물로 이성체화를 일으키지 않고, 이에 따라 타목시펜에서 관찰된 에스트로겐성 부작용이 존재하지 않는다고 생각했다. 이 하이드라존 화합물은 에스트로겐-의존적 유방암의 대체 치료제로 제안되었다. 이 중에서, 치환된 벤조페논 니트로페닐 하이드라존, 예컨대 4,4'-디하이드록시벤조페논-2,4-디니트로페닐하이드로존은 우수한 것으로 설명하고 있다.

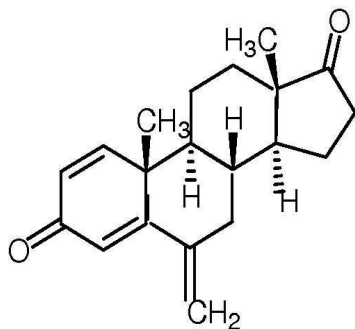
[0014] 수용체와 항에스트로겐, 예컨대 하이드라존계 화합물 또는 타목시펜의 복합체는 이후 일반 호르몬 수용체 복합체보다 장시간 동안 비전형적인 방식으로 핵 염색질에 결합할 수 있다. 또한, 항에스트로겐은 유리 수용체를 세포질에서 고갈시킬 수 있다. 이러한 효과는 어느 하나 또는 둘 모두가 에스트로겐-의존적 종양의 지속적인 증식을 심하게 손상시킬 수 있다.

[0015] 또한, 유방암과 같은 호르몬 반응성 질병에 실질적으로 영향을 미칠 수 있는 에스트로겐의 국소적 생산을 특이적으로 차단하기 위한 아로마타제 저해제(aromatase inhibitors)의 사용에 대한 관심이 증가하고 있다. 아로마타제(CYP19)는 폐경전 및 폐경후 여성에서 안드로겐을 에스트로겐으로 변환시키는 주요 효소라고 평가되고 있다. 아로마타제 저해를 통한 에스트로겐 결핍은 호르몬 의존 유방암에 걸린 폐경기 이후의 일부 환자에게 유효하고 선택적인 치료로 평가되고 있다.

[0016] 엑스메스탄(Exemestane)(아로마신으로 판매되고, 화학적으로 6-메틸렌안드로스타-1,4-디엔-3,17-디온으로 평가됨)은 비가역적인 스테로이드계 아로마타제 불활성화제로 작용한다. 이는 아로마타제 효소의 가성 기질(false substrate)로 작용하고, 효소의 불활성화를 초래하는 효소의 활성 부위에 비가역적으로 결합하는 중간체로 가공 처리되는 것으로 여겨진다. 미국 특허 번호 제4,808,616호 및 제4,904,650호는 본원에 전문이 참고 인용되고, 엑스메스탄과 같은 6-알킬리텐안드로스타-1,4-디엔-3,17-디온 유도체 및 이의 제조 방법을 기술한다. 미국 특허 번호 제4,876,045호는 안드로스타-1,4-디엔-3,17-디온의 6-메틸렌 유도체의 제조 방법을 기술한다. 미국 특허 번호 제4,990,635호는 안드로스타-1,4-디엔-3,17-디온의 6-메틸렌 유도체를 제조하는 방법을 개시한다.

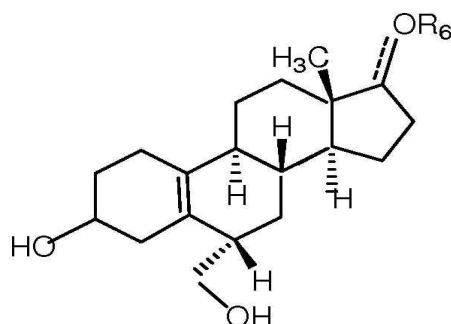
[0017] 엑스메스탄을 제조하는데 유용할 수 있는 중간체의 제조는 미국 특허 번호 제3,274,176호에 개시되어 있다. 독일 특허 DD 258820에서 6-하이드록시메틸-안드로스타-1,4-디엔-3,17-디온은 1,3-디피롤리디노안드로스타-3,5-디엔-17-온을 통해 안드로스타-1,4-디엔-3,17-디온으로부터 제조된다.

[0018] 동시 계류 중인 2005년 1월 14일에 출원된 국제 특허 번호 PCT/US2005/001248 (PCT 공개번호 WO 2005/070951)은 또한 엑스메스탄을 제조하는데 유용한 중간체의 제조를 개시하며, 상기 출원은 본 발명에 전문이 참고인용되었다. 엑스메스탄의 구조는 하기와 같다.



[0019]

[0020] 참고문헌[쉬나이더 외의 "스테로이드성 3,5-디엔아민과 포름알데히드 반응 과정", Helvetica Chimica Acta (1973), 56(7), 2396-2404]은 하기 화합물을 개시한다:



[0021]

- [0022] (상기 화학식에서, --- 기호는 이중 결합을 나타내는 경우, 케토기를 나타내고 R_6 은 존재하지 않고; --- 기호가 단일 결합을 나타낼 때는, R_6 은 수소이다(즉, 알콜기). 본 발명의 화합물과 다르게, 쉬나이더 화합물은 에스트라디올, 테스토스테론 또는 디하이드로테스토스테론 변형체를 포함하지 않는다).
- [0023] 트리-하이드록시가 치환된 에스트란(estranes)의 유도체는 타다니어 외의 미국 특허 번호 제3,377,363호에 개시되고, 당해 화합물의 방향족 고리 상의 3 하이드록시 치환체는 개시된 적이 없다.
- [0024] 드 푸나리 외의 미국 특허 번호 제5,914,324호는 고혈압 및 심부전용 6 하이드록시 및 옥시 안드로스탄 유도체를 개시한다. 고비니 외의 미국 특허 번호 제6,384,250호는 (E,Z) 3-(2-아미노에톡시이미노)-안드로스탄-6,17-디온의 제조시 6번 위치에 하이드록시 및 케톤 치환체를 개시한다. 이 화합물은 심부전 치료용이다. 6번 위치에서 알킬 하이드록시 치환체의 효과는 개시되지 않는다.
- [0025] 참고문헌[타네바움 외의 "에스트로겐 및 프로세스테론 수용체의 리간드 결합 영역의 결정학상 비교", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Biochemistry, Vol. 95, pp 5998-6003]은 ER 수용체의 기전을 개시하고, 3-하이드록시 치환체가 있는 방향족 고리를 포함하는 에스트라디올이 ER 리간드 결합 영역과 잘 결합함을 언급하고 있다. 19 메틸 치환체가 없는 평면 방향족기가 유리하다고 개시한다.
- [0026] 미국 특허 5,892,069(D'Amato)는 세포 유사분열 동안 튜블린 중합을 저해하는 에스트라디올 유도체를 기술한다. 이에 따라, 암을 치료하는 새로운 유효제를 동정해야 하는 필요성이 여전히 존재한다.
- [0027] 당해 분야의 다른 문제점은 최종적으로 일부 에스트로겐-의존적 암, 즉 유방암의 에스트로겐-독립 종류로의 변환이다. 이것은 종양 세포에 의한 분화의 자연 상실로 설명될 수 있다. 에스트로겐-의존적 암세포는 종종 최종적으로 에스트로겐-결합 단백질 수용체를 생산하는 능력을 상실하고, 훨씬 더 공격적인 에스트로겐-비의존적인 치명적 암으로 변성하는 것으로 관찰되었다. 실제로, 에스트로겐-의존적 종양을 치료하기 위한 항에스트로겐의 이용은 에스트로겐-비의존적 종양 세포의 클론 선택을 초래하여 에스트로겐-의존적 암의 비-에스트로겐-의존적 암으로의 변환을 촉진할 수 있다.
- [0028] 다른 기관, 예컨대 폐 및 결장의 암은 에스트로겐-결합 단백질 수용체와 관련이 없을 수 있고, 이에 따라 세포 복제가 에스트로겐 비의존적인 것으로 생각된다. 이러한 에스트로겐-비의존적 종양은 타목시펜, 아로마타제 저해제와 같은 약물의 항에스트로겐성에 민감할 정도는 아니다. 따라서, 다른 화학치료제가 상기 종양을 치료하는데 사용되어야 한다. 에스트로겐-비의존적 종양에 대하여 많은 화합물이 다양한 정도로 유효한 것으로 입증되어 있다.
- [0029] 이 화합물들은 많은 참고문헌에서 검토되어 있고, 보통 환자에게 실질적인 부작용을 유발하는 화학요법과 병용요법으로 처치된다. 일반 세포독성제 화학요법을 이용하는 기본 원리는 악성 종양 세포가 정상 체세포보다 빠른 속도로 복제하는 바, 이에 따라 상기 화합물들에 더욱 민감하다는 관찰을 바탕으로 한다. 이와 마찬가지로, 빠르게 증식하는 정상 조직(예, 골수 및 장 상피)은 상기 강력한 세포독성 약물에 노출된 후 실질적인 손상을 받으며, 이러한 독성은 종종 유용성을 제한한다.
- [0030] 한편, 증식율이 느린 저속 증식형 종양, 예컨대 결장이나 폐의 암종은 종종 세포독성 약물에 무반응성이다. 에스트로겐-의존적 및 에스트로겐-비의존적 종양의 치료 외에도, 고속 증식성 세포가 비-암성 또는 비-악성 과다증식 증상에 관여하는 다른 증식 질환에도 현재 사용되고 있는 세포독성 약물은 많다.
- [0031] 또한, 특히 면역억제 환자들 중에서, AIDS, 헤르페스, 다양한 종류의 간염 및 박테리아 감염과 같은 바이러스 질환의 효과적인 치료 관리의 중요성 증가는 부작용 프로파일 유익한 대체 치료 방식을 필요로 한다.
- [0032] 따라서, 상기 연약한 환자 집단의 생명의 질을 위협하는 전신 독성의 위험이 최소인, 에스트로겐-의존적 및 에스트로겐-비의존적 종양을 치료하는데 사용될 수 있는 개선된 신규 암 화학요법뿐 아니라 에스트라디올 유도체의 유효 용량으로부터 혜택을 볼 수 있는 비암성 과다증식성 증상을 표적으로 하는 치료적 요법도 필요하다. 과다증식성 세포는 정상 세포, 고속 증식성 세포 또는 비정상 세포일 수 있고 고속 증식성 내인성 세포 또는 이의 비정상적인 아집단을 보유하는 조직, 또는 환자에게 일반적으로 외인성인 다른 조직일 수 있다.
- [0033] 종래 기술에는 전술한 종류의 증상에 사용될 수 있는 유익한 부작용 프로파일을 가진 치료적 에스트라디올 유도체가 교시된 바가 전혀 없다.

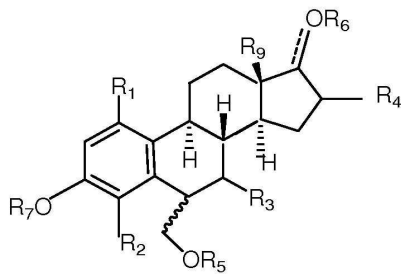
발명의 내용

해결하려는 과제

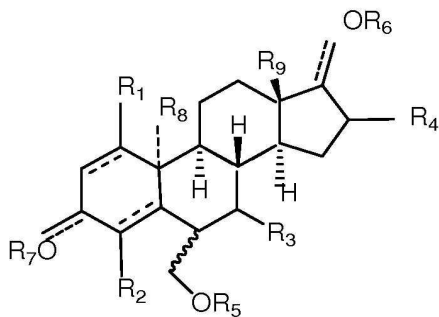
- [0034] 상기 배경기술에 비추어 볼 때, 본 발명은 앞에서 개략된 것을 비롯하여 종래 기술의 다양한 결점 및 단점을 해결하는, 화학치료 화합물, 조성물, 이의 사용 방법 및 제조방법에 관한 것이다. 따라서, 본 발명의 제1 목적은 더욱 우수한 환자 인내성, 예후 및 수용성을 제공하는, 에스트로겐-의존적 증상 및 종양의 치료에 유용한 화합물을 제공하는 것이다.
- [0035] 본 발명의 제2 목적은 현재 환자가 이용할 수 있는 화합물보다 부작용이 실질적으로 적은 화합물 및 이 화합물로 에스트로겐-비의존적 종양을 치료하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0036] 본 발명의 제3 목적은 과다증식성 증상, 예컨대 바이러스 및 박테리아 감염을 앓는 조직을 치료하는 대체 방식 및 화합물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0037] 본 발명은 화학식 I 내지 XX로 표시되는 이하 화합물 세트 중 어느 하나를 포함한다. 본 발명의 한 관점은 하기 화학식 I 및 II로 표시되는 화합물에 관한 것이다.
- [0038] 화학식 I



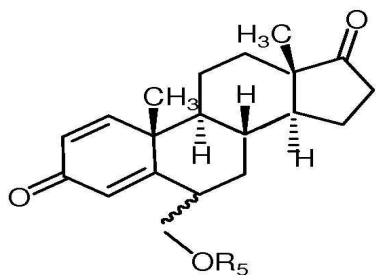
- [0039]
- [0040] 화학식 II



- [0041]
- [0042] 식에서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ 및 R₉는 수소, C₁ 내지 C₆ 알킬 또는 치환된 알킬, 할로젠, 설페이트 또는 글루쿠로나이드 모이어티(moiety)로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고; 기호 \equiv 는 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내고, 기호 \equiv 가 이중 결합이고 위치 3 또는 17에서 케토 기를 형성하면, 각각 R₇ 또는 R₆은 존재하지 않고; 기호 ---은 위치 10에 결합의 존재 또는 부재를 나타내며; 기호 \sim 는 입체화학에 상관없이 임의의 종류의 결합을 나타낸다. 또한, 이 화합물에는 거울상이성체, 다른 입체화학 이성체, 수화물, 용매 화물, 호변이성체 및 이의 약제학적 허용성 염도 포함된다.
- [0043] 본 발명은 포유동물 피검체(예, 사람 환자)의 암을 치료요법적으로 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 이 관점에 따르면, 포유동물 피검체 내에서 종양 또는 암성 세포 증식을 저해하는 방법이 제공된다. 이러한 방법에서, 세포는 본 명세서에 제시한 화학식 I 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적 허용성 거울상이성체, 다른 입체화학 이성체, 수화물, 용매화물, 호변이성체 또는 염에 노출되거나 접촉한다. 본 발명에 따른 방법의 비제한적인 특정 양태에서, 화학식 I 또는 II의 화합물은 본 명세서에 기술된 바와 같이 확인된 암 상태를 치료요법적으로 치료하는데 사용된다. 본 발명에 따른 방법의 다른 비제한적인 특정 양태에서, 화학식 I 또는 II의 화합물을 함유하는 조성물은 본 명세서에 기술된 바와 같이 확인된 암 상태를 치료요법적으로 치료하는데 사용된다.

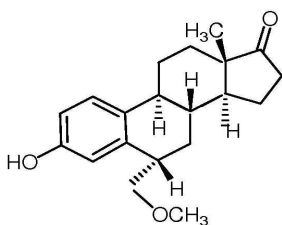
[0044] 본 발명의 다른 관점으로, 화학식 III 내지 VIII로 표시되는 화합물이 기술된다. 이러한 본 발명의 관점에서, 본 발명자는 환자에게 R₅가 메틸 또는 수소인 화학식 III의 전구약물을 제공하는 단계;

[0045] 화학식 III

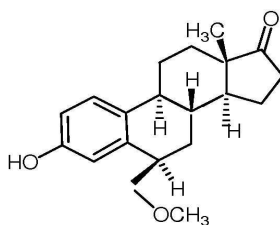


[0046]

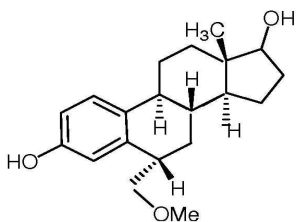
[0047] 및 화학식 IV, V, VI, VII 및 VIII의 대사산물을 형성시키는 단계(여기서, 화학식 II 대응부의 임의의 R₃, R₄, R₅, R₇, R₈은 메틸 또는 수소일 수 있다)를 포함하여, 암세포의 증식을 저해하는 방법을 기술한다. 이러한 대사산물은 예컨대 이하 제시한 구조를 포함할 수 있다.



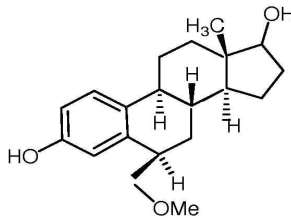
(IV) A - NDC-1088



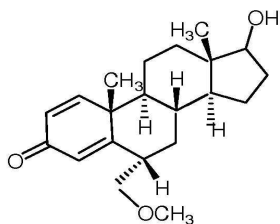
(IV) B - NDC-1099



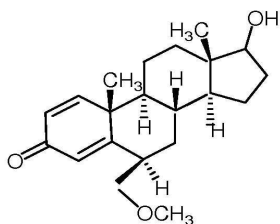
(V) A - NDC-1033



(V) B - NDC-1022



(VI) A -NDC-1110

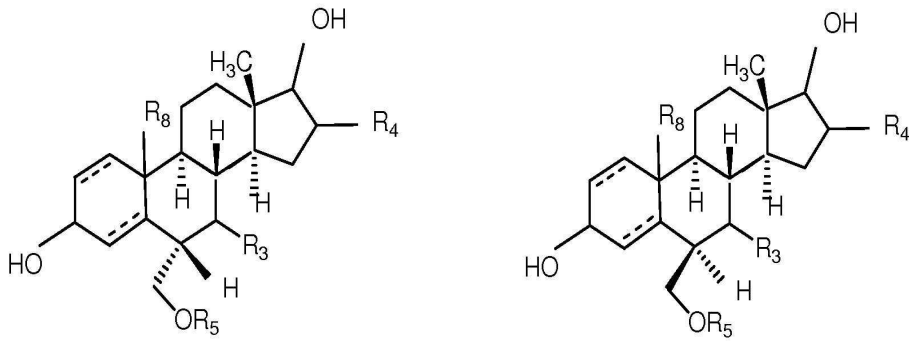


(VI) B - NDC-1044

[0048]

[0049] 화학식 VIII-A

화학식 VIII-B



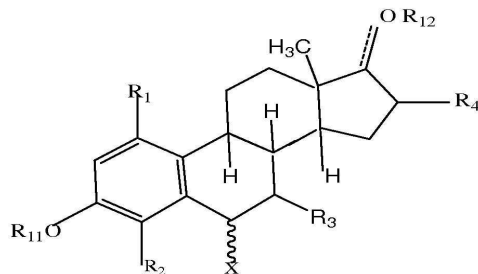
[0050]

[0051]

본 발명의 다른 관점은 화학식 I 내지 VIII로 표시되는 화합물의 아민 유도체에 관한 것이다. 본 발명의 적어도 이 관점에서, 아민 모이어티는 분자 코어 상에서 물리적 및 임상적 성질을 향상시키기에 적합한 위치에 존재한다. 화학식 IX는 본 발명의 일반 코어 구조를 나타낸다. 화학식 IX는 하기 화학식으로 표시되는 화합물 및 이 화합물의 각각의 거울상이성체, 다른 입체화학 이성체, 수화물, 용매화물, 호변이성체 및 이의 약제학적 허용성을 나타낸다:

[0052]

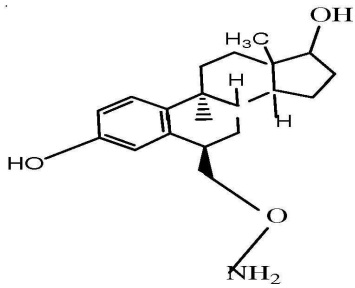
화학식 IX



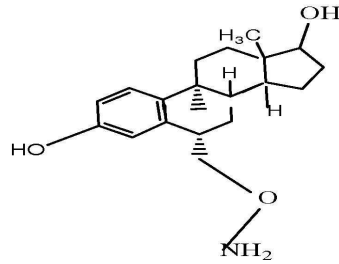
[0053]

[0054]

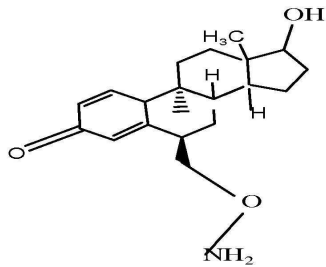
식에서, R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 전술한 바와 같고; R_{11} 은 H, C_1 - C_6 알킬, 치환된 알킬, 할로젠, 할로겐화된 알킬, 설페이트, 글루쿠로나이드, $-SO_2NH_2$, $-COOH$, $-CN$, $-CH_2CN$, $-NHCN$, $-CHO$, $=CHOCH_3$, $-COO$ 염, $-OSO_2$ 알킬, $-NH$ 및 $-NHC(=O)(CH_2)_n$ 로 이루어진 그룹 중에서 선택되고; R_{12} 는 H, C_1 - C_6 알킬, 치환된 알킬, 설페이트, 글루쿠로나이드, 벌키 기, 페닐 또는 치환된 페닐 기, 사이클로- 또는 헤테로사이클로 기로 이루어진 그룹 중에서 선택되며, X는 C_1 - C_6 알킬, 치환된 알킬, 할로젠, 할로겐화된 알킬, 글루쿠로나이드, $-NH_2$, $-SO_2NH_2$, $-COOH$, $-CN$, $-CH_2CN$, $-NHCN$, $-CHO$, $-COO$ 염, $-OSO_2$ 알킬, $-SH$, $-SCH_3$, $-CH(CH_2)_nCOOCH_3$, $-(CH_2)_n-O-CH_3$, $(CH_2)_n-S-CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_n-O-NH_2$, $-(CH_2)_n-S-NH_2$, $-NH(CH_2)_nCH_3$, $NH(CH_2)_nOCH_3$, $-NH(CH_2)_nCHOHCOOH$, $-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)_n(NH)CH_2OH$, $-NHCOOH$, $-(CH_2)_nNHCOOH$, $-NO_2$, $-SCN$, $-SO_2$ 알킬, $-B(OH)_2$, $-(CH_2)_nN(CH_3)-SO_2-NH_3$, $-(CH_2)_nNH-SO_2-NH_2$, $-NHC(=S)CH_3$, 및 $-NHNH_2$ 로 이루어진 그룹 중에서 선택되고; n은 정수로 0 내지 7 사이의 임의의 수일 수 있고, 기호 \equiv 는 위치 3 또는 17에서 케토 기를 형성할 수 있는 이중 결합 또는 단일 결합을 나타내고; 기호 \sim 는 입체화학에 상관없이 임의의 종류의 결합을 나타낸다. 본 발명의 다른 관점은 하기 화학식 X 내지 XVI로 표시되는 화합물을 제조 및 이용하는 방법에 관한 것이다:



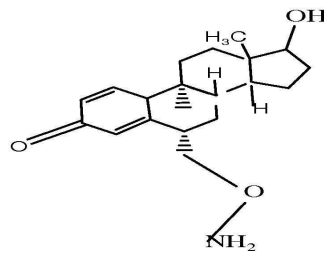
화학식 (X)-A, NDC 1187



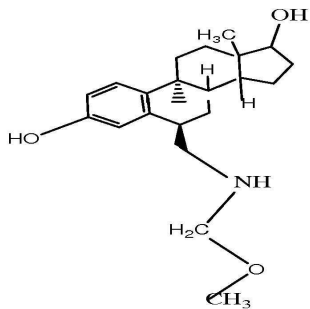
화학식 (X)-B, NDC 1209



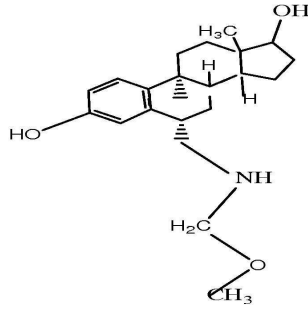
화학식 (XI)-A, NDC 1220



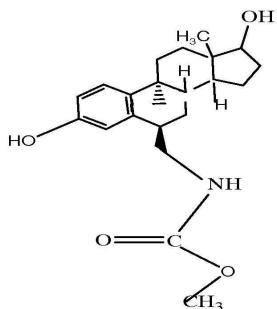
화학식 (XI)-B, NDC 1231



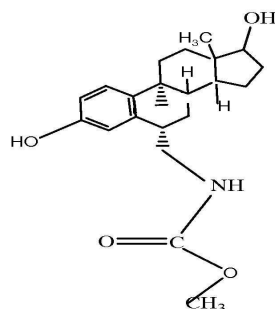
화학식 (XII)-A, NDC 1242



화학식 (XII)-B, NDC 1253



화학식 (XIII)-A, NDC 1264



화학식 (XIII)-B, NDC 1275

이러한 본 발명의 관점에서, 본 발명의 화합물은 약물, 전구약물 또는 심지어 활성 대사산물의 형태로 포유동물 피검체에게 투여하는 것을 고려할 수 있다. 하지만, 이 화합물들은 나노입자, 리포솜 또는 중합체 매트릭스 시스템에 혼입되거나 고체 덩어리로 직접 전달되거나 적당한 표적화제를 통해 당해 조직에 표적화될 수 있는 다른 전달 시스템에 혼입되어 있을 때 가장 효과적인 것으로 생각된다.

본 발명의 적어도 다른 관점은 치료 활성을 발휘하도록 환자에게 투여된 후 생체내에서 특정 활성 화합물로 변

환될 수 있는 적당한 유사체의 변환을 허용하는 전달 시스템에 관한 것이다.

- [0059] 본 발명의 화합물은 호르몬-관련 및/또는 에스트로겐-관련 활성에 의해 직접 또는 간접적으로 초래될 수 있는 임의의 종양을 치료하는데 사용될 수 있고, 그 예로는 유방암, 췌장암, 폐암, 결장암, 전립선암, 난소암, 뿐 아니라 뇌, 간, 비장, 신장, 림프절, 소장, 혈액 세포, 뼈, 위, 내막, 고환, 난소, 중추신경계, 피부, 두경부, 식도 또는 골수암과 관련이 있는 고체 종양; 뿐만 아니라 혈액암, 예컨대 백혈병, 급성전골수구성백혈병, 림프종, 다발성골수종, 골수형성이상, 골수증식질환 또는 불응성 빈혈을 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다.
- [0060] 또한, 본 발명의 화합물은 포유동물 피검체의 병용-기반 치료요법적 암 치료에 사용될 수 있다. 이러한 방법은 다른 보조 암 치료법, 예컨대 화학요법, 방사선요법, 유전자요법, 호르몬요법 및 당업계에 공지된 다른 암 치료법과 함께 화학식 I, II, X 또는 XI 화합물을 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0061] 본 발명의 모든 화합물은 약물, 전구약물 또는 심지어 활성 대사산물의 형태로 포유동물 피검체에 투여를 위해 고찰될 수 있다. 본 발명의 치료 방법에서, "투여"란 용어는 구체적으로 개시된 화합물에 의한 또는 구체적으로 개시될 수 없으나 환자에게 투여 후 생체내에서 특정 화합물로 변환하여 치료 활성을 나타내는 화합물에 의한 기술된 다양한 증상의 치료를 포함할 것이다.
- [0062] 본 발명의 다른 목적, 특징, 혜택 및 장점은 이상의 발명의 내용과 이하 특정 구체예들의 설명으로부터 분명하게 알 수 있을 것이고 다양한 화학치료용 화합물, 방법 및/또는 수술 방식의 지식을 가진 당업자에게 쉽게 분명해질 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0063] 도 1 - 에스트라디올 생합성 경로.
- 도 2 - 당해 화합물의 예상 대사 경로.
- 도 3 - 루시퍼라제 발현(RLU = 상대적 광 단위)으로 측정되는 에스트로겐 수용체 베타(ER-β) 활성에 미치는 NDC-1011, NDC-1022, NDC-1033, NDC-1044, NDC-1055 및 NDC-1066의 효과를 도시한 것이다. CV-1 세포는 2가지 플라스미드 작제물인, 리포터 작제물 ERE-tk-루시퍼라제 및 CMV-ER-β 작제물로 형질감염시켰다. 형질감염된 대조용(Contrl) CV-1 세포는 아무 처리도 하지 않았고, 에스트라디올 처리 세포(E2)는 에스트라디올만을 10^{-9} M(1nM)로 투여했다. NDC 화합물의 경우에, 각 화합물은 각각 10^{-8} M(10nM)(각 검사 화합물마다 왼쪽 컬럼에 명시된 것처럼) 단독으로 첨가하거나, 또는 10^{-8} M과 10^{-9} M 에스트라디올(E2)(각 검사 화합물의 오른쪽 컬럼에 명시된 것처럼)로 첨가했다.
- 도 4 - 루시퍼라제 발현(RLU = 상대적 광 단위)으로 측정되는 에스트로겐 수용체 알파(ER-α) 활성에 미치는 NDC-1011, NDC-1033, NDC-1055 및 NDC-1066의 효과를 도시한 것이다. CV-1 세포는 2가지 플라스미드 작제물인, 리포터 작제물 ERE-tk-루시퍼라제 및 CMV-ER-α 작제물로 형질감염시켰다. 형질감염된 대조용(Contrl) CV-1 세포는 아무 처리도 하지 않았고, 에스트라디올(E2)은 단독으로 10^{-9} M(1nM)로 투여했다. NDC 화합물의 경우에, 각 화합물은 각각 10^{-8} M(10nM)(각 검사 화합물마다 왼쪽 컬럼에 명시된 것처럼) 단독으로 첨가하거나, 또는 10^{-8} M과 10^{-9} M 에스트라디올(E2)(각 검사 화합물의 오른쪽 컬럼에 명시된 것처럼)로 첨가했다.
- 도 5 - 세포주 HT-29, SK-OV-3, NCI-H23, MCF-7, MDA-MB-231, OVCAR-3, CAPAN-1, CAPAN-2, SH-SY5Y, A-549 및 PC-3 각각에서 측정된, NDC-1022(왼쪽 컬럼), NDC-1033(중간 컬럼) 및 NDC-1044(오른쪽 컬럼)의 IC₅₀ 증식 저해 데이터(μM)를 나타낸 것이다.
- 도 6 - 세포주 HT-29, SK-OV-3, NCI-H23, MCF-7, MDA-MB-231, OVCAR-3, CAPAN-1, CAPAN-2, SH-SY5Y, A-549 및 PC-3 각각에서 측정된, NDC-1022, NDC-1033 및 NDC-1044의 수치적 IC₅₀ 증식 저해 데이터(μM)를 나타낸 것이다.
- 도 7 - 세포주 HT-29, SK-OV-3, NCI-H23, MCF-7, MDA-MB-231, OVCAR-3, CAPAN-1, CAPAN-2, SH-SY5Y, A-549, PC-3, U-87-MG 및 U-118-MG 각각에서 측정된, 화합물 1(NDC-1022), 화합물 2(NDC-1165) 및 화합물 3(NDC-1187)의 수치적 IC₅₀ 증식 저해 데이터(μM)를 나타낸 것이다.
- 도 8 - 세포주 HT-29, SK-OV-3, NCI-H23, MCF-7, MDA-MB-231, OVCAR-3, CAPAN-1, CAPAN-2, SH-SY5Y, A-549,

PC-3, T98G, U-87-MG 및 U-118-MG 각각에서 측정된, NDC-1022(왼쪽 컬럼 3개), NDC-1033(왼쪽에서 4번째 컬럼), NDC-1165(왼쪽에서 5번째 컬럼), 및 타목시펜 대조군(오른쪽 3개 컬럼)의 IC₅₀ 증식 저해 데이터(μ M)를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0064] 다른 언급이 없는 한, 본 명세서에 사용된 모든 과학 기술 용어들은 본 발명이 속하는 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 같은 의미인 것으로, 이하에 설명되는 의미를 나타내는 것으로 이해한다. 여기에 인용된 모든 간행물 및 특허문헌은 전문이 참고인용된 것이다. 다른 언급이 없는 한, 특정 화합물에 대한 언급은 라세미체와 다른 혼합물을 비롯한 모든 이성체 형태를 포함한다. 다른 언급이 없는 한, 특정 화합물에 대한 언급은 이의 이온 형태, 염, 용매화물(예, 수화물), 보호된 형태, 전구약물 및 다른 입체이성체, 예컨대 본 명세서에서 논하고 있는 것을 포함한다.
- [0065] 활성 화합물의 대응 염, 예컨대 약제학적-허용성 염을 제조, 정제 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 약제학적 허용성 염의 예는 문헌[Berge et al., 1977, "Pharmaceutical Acceptable Salts", J.Pharm.Sci., Vol.66, pp.1-19]에서 논의되고 있고, 여기서도 논의된다.
- [0066] 본 발명의 항-증식 화합물은 암 치료에 적용되고, 따라서 본 발명은 추가로 항암제를 제공한다. 본 명세서에 사용된 "항암제"란 용어는 암을 치료하고, 진행을 지연시키며, 재발 기간을 연장하고, 암 증상을 제어하는 화합물(즉, 암 치료에 유용한 화합물)에 관한 것이다. 항암 효과는 하나 이상의 기전을 통해 일어날 수 있으며, 그 예로는 세포 증식 조절, 혈관형성(신생 혈관 형성) 저해, 전이 저해(기원으로부터 종양의 확산), 침입 저해(이웃 정상 구조물로 종양 세포의 확산), 또는 아포토시스(예정된 세포사) 촉진, 또는 종양 괴사 또는 종양 자기소모 작용 또는 이의 임의의 조합을 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다.
- [0067] 또한, 본 발명은 치료법에 의해 사람 또는 동물의 신체를 치료하는 방법에 사용되는 활성 화합물을 제공한다. 이 방법은 활성 화합물, 바람직하게는 이하에 논의되는 바와 같은 약제학적 조성물 형태의 활성 화합물을 치료적 유효량으로 상기 피검체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0068] 본 명세서에 사용된 "에스트로겐"이란 용어는 자연 제조된 스테로이드계 호르몬을 포함하는 것으로, 세포막을 통과하여 에스트로겐 수용체에 결합하여 세포 내에서 활성을 발휘할 수 있다. 이러한 화합물의 예로는 에스트라디올, 에스트론 및 에스테렌을 포함하나, 이에 국한되는 것은 아니다.
- [0069] 증상을 치료하는 상황에서 본 명세서에 사용된 "치료" 또는 "치료법"이란 용어는 일반적으로 사람이든 사람이든 제외한 동물(예컨대, 수의용에서)이든지 간에 포유동물 피검체에서 원하는 일부 치료 효과, 예컨대 증상의 진행 저해 등이 달성되는 치료 및 치료법에 관한 것이며, 진행 속도의 감소, 진행률의 감소, 진행률의 정지, 증상의 호전, 및/또는 증상의 치유를 포함한다. 예방 처치로서의 치료도 포함한다. 치료는 병용 치료 및 치료법을 포함하며, 이는 2 이상의 치료 또는 치료법이 예컨대 연속해서 또는 동시에 병용되는 것이다. 치료 및 치료법의 예로는 화학요법(활성제제, 예컨대 약물, 항체(예컨대, 면역요법에서와 같이), 전구약물(예, 3번 또는 17번 위치와 같은 적당한 위치에 인산 유도체 및 포스포네이트, 광역학 치료법, GDEPT, ADEPT 등에 사용되는 다른 화합물을 비롯한 보호기를 이용함); 수술; 방사선요법; 및 유전자요법을 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다.
- [0070] 본 명세서에 사용된 "입체화학 이성체"란 용어는 원자가 공간에서 배향되는 방향만이 서로 다른 이성체를 의미한다. 본 발명에 특히 중요한 2가지 입체이성체는 이 두 이성체가 서로 거울상인지 아닌지에 따라 거울상 이성체 및 부분입체이성체이다. 바람직한 양태에서, 당해의 포플레이션은 분리, 분할되고 "다른 이성체가 실질적으로 없는" 화합물을 포함한다.
- [0071] 본 명세서에 사용된 "치료적 유효량"이란 용어는 적당한 유익/유해비에 비례하는 일부 바람직한 치료 효과를 생산하기에 효과적인 활성 화합물 또는 활성 화합물을 함유하는 물질, 조성물 또는 투약 형태의 해당 양에 관한 것이다.
- [0072] "환자"란 용어는 동물, 예컨대 포유동물, 바람직하게는 사람을 의미한다.
- [0073] "환자의 부위"란 용어는 증식 장애, 암 또는 종양에 걸린 환자의 특정 영역 또는 부위, 및 일부 경우에는 환자 전신에 걸친 부위를 의미한다. 이러한 부위의 예로는 폐 부위, 위장 부위, 유방 부위, 신장 부위 뿐 아니라 다른 신체 부위, 조직, 림프구, 수용체, 기관 등, 예컨대 혈관계 및 순환계, 및 암 조직이 있다. "환자 부위"는 예컨대 개시한 화합물 및 조성물에 의해 치료되는 부위를 포함한다. "환자 부위"는 외부일 수 있으나, 내부인

것이 바람직하다.

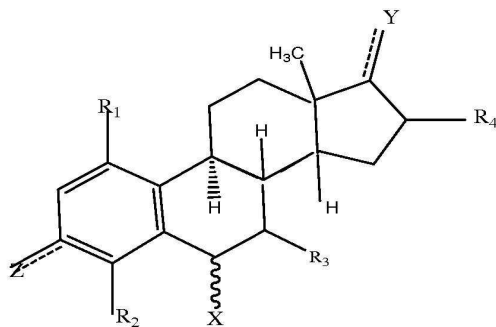
[0074] "조직"이란 용어는 일반적으로 특정 기능을 수행할 수 있는 특수 세포를 의미한다. "조직"이란 용어는 각 세포 또는 다수의 세포 또는 세포 응집물, 예컨대 막, 혈액 또는 기관을 의미할 수 있다. 또한, "조직"이란 용어는 비정상 세포 또는 다수의 비정상 세포를 의미하기도 한다. 조직의 예로는 유방 조직, 예컨대 유방 세포, 막 조직, 예컨대 내피 및 상피, 척추각(laminae), 결합조직, 예컨대 간질 조직, 및 종양을 포함한다.

[0075] 본 명세서에 사용된 "아미노 알킬"이란 용어는 아미노 기가 위에 있는 알킬 기를 의미하고, 예컨대 H_2N-CH_2- , $H_2N-CH_2CH_2-$, Me_2NCH_2- 등이 있고, 부착 지점은 알킬 쇄의 탄소이다. 본 명세서에 사용된 "알킬 아미노"란 용어는 질소 원자에 알킬 기가 부착된 아미노 기를 의미하고, 예컨대 CH_3NH- , $EtNH-$, $iPr-NH-$ 등이 있고, 여기서 부착 지점은 아미노 기의 질소 원자를 통해서이다.

[0076] 본 명세서에 사용된 "증식성 세포 장애"란 용어는 종양, 원발성 악성 종양 및 다른 과증식성 증상과 같은 장애를 의미한다. "원발성 악성 종양(들)" 및 "암(들)"이란 용어는 호환 사용된다.

[0077] 화합물

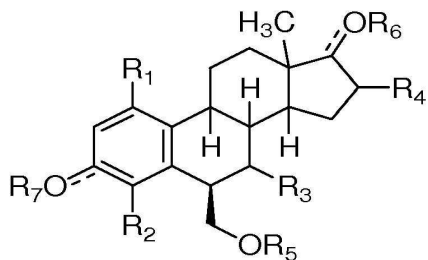
[0078] 무엇보다, 본 발명은 에스트라디올의 B 고리의 6번 위치에 특정 변형을 보유하는 에스트라디올 유도체에 관한 것이다. 본 발명의 적어도 한 관점은 하기 화학식 (IX)에 제시된 일반 구조를 가진 화합물, 및 각각의 거울상이성체, 다른 입체화학 이성체, 수화물, 용매화물, 호변이성체 및 상기 화합물들의 약제학적 허용성 염에 관한 것이다:



[0079]

[0080] 식에서, R_1 , R_2 및 Z 는 H, C_1 내지 C_6 알킬, 치환된 알킬, 할로젠, 할로젠화된 알킬, 설페이트, 글루쿠로나이드, $-SO_2NH_2$, $-COOH$, $-CN$, $-CH_2CN-$, $-NHCN-$, $-CHO$, $-COO$ 염, $-OSO_2$ 알킬, $-NH_2$, $-SH$, $-SCH_3$, $-NHCO(CH_2)_nCH_3$, $-NO_2$, $-SCN$, $-SO_2$ 알킬, $-B(OH)_2$, $-NHC(=S)CH_3$, 및 $-NHNH_2$ 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고; X 는 C_1-C_6 알킬, 치환된 알킬, 할로젠, 할로젠화된 알킬, 글루쿠로나이드, $-NH_2$, $-SO_2NH_2$, $-COOH$, $-CN$, $-CH_2CN$, $-NHCN$, $-CHO$, $-COO$ 염, $-OSO_2$ 알킬, $-SH$, $-SCH_3-CH(CH_2)_nCOOCH_3$, $-(CH_2)_n-O-CH_3$, $-(CH_2)_n-S-CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_n-O-NH_2$, $-(CH_2)_n-S-NH_2$, $-NH(CH_2)_nCH_3$, $-NH(CH_2)_nOCH_3$, $-NH(CH_2)_nSCH_3$, $-NH(CH_2)_nCHOHCOOH$, $-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)_n(NH)CH_2OH$, $-NHCOOH$, $-(CH_2)_nNH-COOH$, $-NO_2$, $-SCN$, $-SO_2$ 알킬, $-B(OH)_2$, $-(CH_2)_nN(CH_3)-SO_2-NH_3$, $-(CH_2)_nNH-SO_2-NH_2$, $-NHC(=S)CH_3$, 및 $-NHNH_2$ 로 이루어진 그룹 중에서 선택되고; R_3 은 H, C_1-C_6 알킬, 치환된 알킬, 할로젠, 할로젠화된 알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택되고; R_4 및 Y 는 $=O$, $-OH$, $-H$, $-C_1-C_6$ 알킬, 치환된 알킬, 할로젠, 할로젠화된 알킬, 설페이트, 글루쿠로나이드, 벌키 기, 페닐 또는 치환된 페닐 기, 사이클로- 또는 헤테로사이클로 기, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 피리미딘, $-N(CH_2)_n$; 포스페이트 기, 포스포네이트 기로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며; 또한, n 은 독립된 정수로, 0 내지 7 사이의 임의의 정수일 수 있고, 기호 \equiv 는 위치 3 또는 17에서 케토 기를 형성할 수 있는 이중 결합 또는 단일 결합을 나타내고; 기호 \sim 는 입체화학에 상관없이 임의의 종류의 결합을 나타낸다.

[0081] 본 발명의 적어도 다른 관점에서, 하기 화학식 XIX로 표시되는 일반 구조를 가진 화합물이 바람직하다:



[0082]

[0083] 식에서,

[0084] R_1 , R_2 , R_3 , R_4 는 독립적으로 H, C_1 - C_6 알킬, 치환된 알킬 및 할로겐으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

[0085] R_5 는 H, C_1 - C_6 알킬, 치환된 알킬, 설페이트, 글루쿠로나이드, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-NH(CH_2)_nOH$, $-NH(CH_2)_nCOO$ 염, $-N(CH_3)_n$, $-CH_2ONH_2$, $-(NH)CH_2OHCH_3$, $(CH_2)_nNHCOOH$, $-(CH_2)_nNHCOO$ 염, $-NHCH_2OH$, $-NHCOOH$ 및 $-NH_2$ 으로 이루어진 그룹 중에서 선택되며;

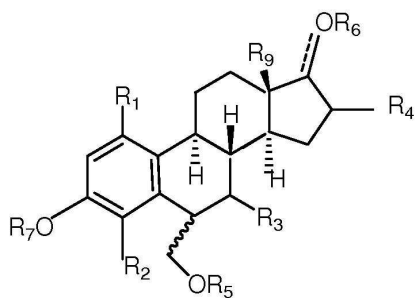
[0086] R_6 은 H, C_1 - C_6 알킬, 치환된 알킬, 설페이트, 글루쿠로나이드, 벌키 기, 페닐 또는 치환된 페닐 기, 사이클로- 또는 헤테로사이클로 기로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

[0087] R_7 은 H, C_1 - C_6 알킬, 치환된 알킬, 할로겐, 할로겐화된 알킬, 설페이트, 글루쿠로나이드, $-SO_2NH_2$, $-COOH$, $-CN$, $-CH_2CN$, $-NHCN$, $-CHO$, $-COO$ 염, 및 $-NH_2$ 로 이루어진 그룹 중에서 선택된다. 다른 양태에서, C-6 탄소에서 입체 화학은 S 또는 R 거울상이성체 또는 부분입체이성체를 포함한다.

[0088] 기호 \equiv 는 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내고, 단 기호 \equiv 가 이중 결합이고 위치 3 또는 17에서 케토 기를 형성하면, 각각 R_7 또는 R_6 은 존재하지 않는다.

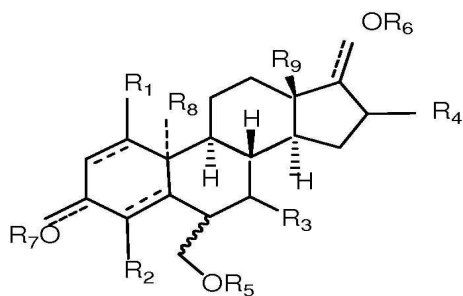
[0089] 본 발명의 적어도 다른 관점으로, 본 발명은 하기 화학식 I 및 II로 표시되는 화학치료용 화합물에 관한 것이다:

[0090] 화학식 I



[0091]

[0092] 화학식 II



[0093]

[0094] 식에서, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 및 R_9 는 독립적으로 수소, C_1 내지 C_6 알킬 또는 치환된 알킬, 할로겐,

설페이트 또는 글루쿠로나이드 모이어티(moiety)이고; 기호 --- 는 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내고, 기호 --- 가 이중 결합이고 위치 3 또는 17에서 케토 기를 형성하면, 각각 R_7 또는 R_6 은 존재하지 않고; 기호 --- 은 위치 10에 결합의 존재 또는 부재를 나타내며; 기호 ~~~~~ 는 입체화학에 상관없이 임의의 종류의 결합을 나타낸다. 또한, 이 화합물에는 거울상이성체, 다른 입체화학 이성체, 수화물, 용매화물, 호변이성체 및 이의 약제학적 허용성 염도 포함된다.

[0095] 화학식 I의 양태에서, R_5 , R_6 , R_7 , R_9 는 수소 원자, 메틸 또는 Cl이고; R_1 , R_2 는 수소 또는 메틸이며; R_3 , R_4 는 C_1 내지 약 C_6 알킬 또는 치환된 알킬, 할로젠이고, --- 는 알콜 기에 대응하는 단일 결합이다. 다른 양태에서, C-6 탄소의 입체화학은 S 또는 R 거울상이성체 또는 부분입체이성체를 포함한다.

[0096] 본 발명의 구체예의 화합물은 약제학적 조성물에 사용될 수 있다. 이러한 조성물은 앞에서 논의한 것, 이하에 예시되거나 본 명세서에서 다르게 유추되는 것 및 이의 배합물 중에서 선택되는 하나 이상의 화합물을 포함할 수 있다. 특정 양태에서, 이러한 조성물은 약제학적 허용성 운반체 성분을 포함할 수 있다. 제한 없이, 이러한 조성물은 화합물의 라세미 혼합물을 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 이러한 화합물은 S 및 R 거울상이성체로 존재할 수 있고, 다른 이성체가 실질적으로 없는 분리 및 정제된 형태가 바람직하며, R_5 또는 R_7 은 H, C_1 내지 C_6 알킬 또는 치환된 알킬, 및 할로젠 중에서 선택될 수 있다.

[0097] 본 발명의 화합물은 비대칭 중심을 보유할 수 있고, 라세메이트, 라세미 혼합물로 또는 개별 정제된 부분입체이성체 또는 거울상이성체로 나타날 수 있고, 예컨대 (S)6-메틸옥시메틸(8S, 9S, 13S, 14S, 17S)-13-메틸-7,8,9,11,12,14,15,16,17-데세하이드로사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올; (R)6-메틸옥시메틸(8S,9S,13S,14S,17R)-13-메틸-7,8,9,11,12,14,15,16,17-데세하이드로사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올; (R)6-메틸옥시메틸(8R, 9S, 13R, 14S, 17R)-13-메틸-7,8,9,11,12,14,15,16,17-데세하이드로사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올(NDC-1022); (S)6-메틸옥시메틸 (8R, 9S, 13R, 14S, 17R)-13-메틸-7,8,9,11,12,14,15,16,17-데세하이드로사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올(NDC-1033); (6R, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S)-6-(메톡시메틸)-10,13-디메틸-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-데카하이드로-3H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17(6H)디올 (NDC-1011); (6R,8R,9S,10R,13S,14S)-17-하이드록시-6-(메톡시메틸)-10,13-디메틸-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카하이드로-3H사이클로펜타[a]페난트렌-3-온(NDC-1044); (6R,8R,9S,13S,14S)-6-(하이드록시메틸)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올(NDC-1055); (6S,8R,9S,13S,14S)-6-(하이드록시메틸)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올(NDC-1066); (6S,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(메톡시메틸)-10,13-디메틸-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-데카하이드로-3H사이클로펜타[a]페난트렌-3,17(6H)-디올(NDC-1077); (6S,8R,9S,13S,14S)-3-하이드록시-6-(메톡시메틸)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,15,16-옥타하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-17(14H)-온(NDC-1088); (6R,8R,9S,13S,14S)-3-하이드록시-6-(메톡시메틸)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,15,16-옥타하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-17(14H)-온(NDC-1099); (6S,8R,9S,10R,13S,14S)-17-하이드록시-6-(메톡시메틸)-10,13-디메틸-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카하이드로-3H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올(NDC-1110); (6R,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(메톡시메틸)-10,13-디메틸-4,5,6,7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-3H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올(NDC-1121); (6S,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(메톡시메틸)-10,13-디메틸-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-3H사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올(NDC-1132); (6R,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(메톡시메틸)-10,13-디메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올(NDC-1165); (6R,8R,9S,13S,14S)-3-하이드록시-6-(메톡시메틸)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]-17-일 스테아레이트(NDC-1176); (6R,8R,9S,13S,14S)-6-(아미노옥시메틸)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올(NDC-1187); (6R,8R,9S,13S,14S)-6-메톡시-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올(NDC-1198)이 있다.

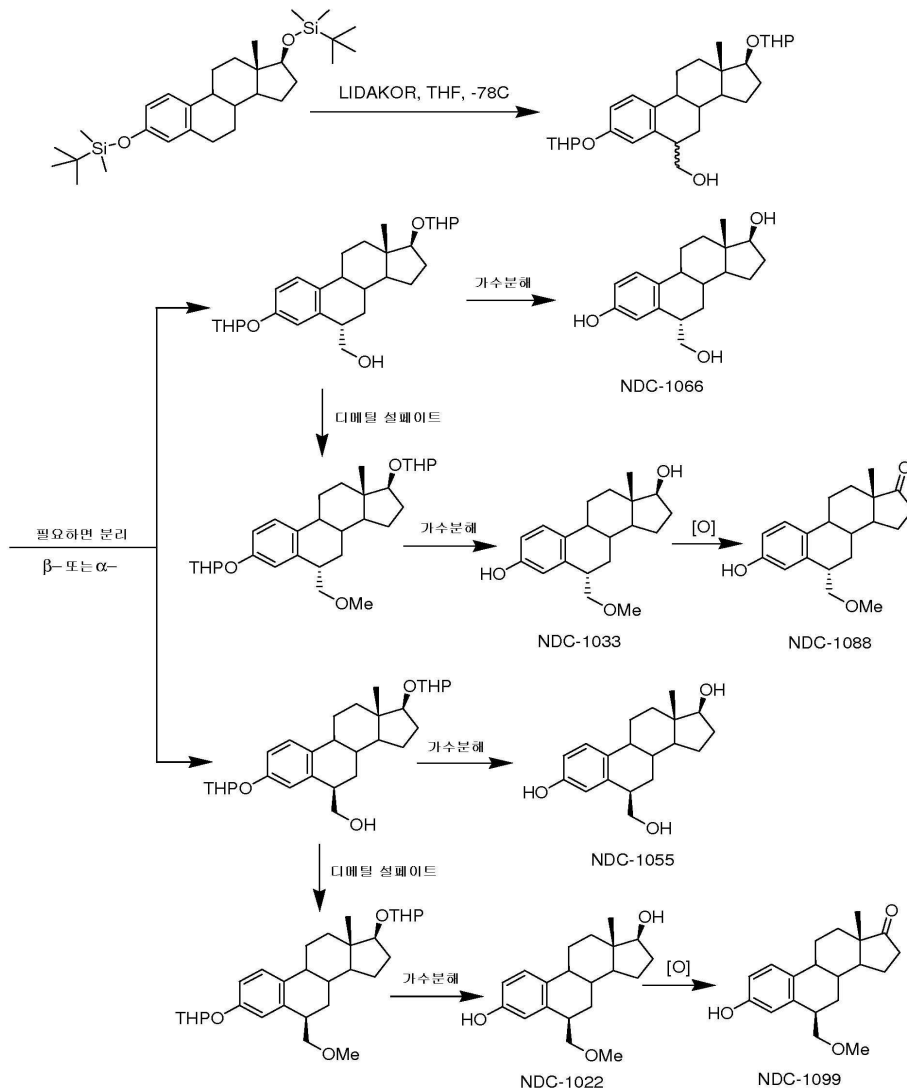
[0098] 본 발명의 한 양태는 6 치환된 에스트라디올의 R 또는 S 거울상이성체, R 또는 S 부분입체이성체의 제조에 관한 것이다. 이러한 이성체 형태의 제조(예, 비대칭 합성) 및 분리(예, 분별 증류 및 크로마토그래피 수단) 방법은 본 명세서에 교시된 방법을 채택하여 쉽게 수득한다. 이러한 방법 중 하나는 전문이 참고인용된 공개류 중인 미국 특허출원 SN 11/541,987에 기술되어 있다.

[0099] 본 발명의 다른 양태는 에스트라디올의 6-하이드록시메틸, 6-메틸옥시메틸, 6-아미노메톡시, 6-메틸아미노메톡시 또는 6-메톡시아민 유도체를 제조하는 방법에 관한 것이다. 에스트라디올 유도체를 제조하는 반응식은 이하 반응식 1 내지 3으로 제시한다. 이 방법들은 LIDAKOR/THF/포름알데하이드와 에스트라디올의 t-부틸디메틸실릴 유도체를 반응시켜 6-하이드록시화된 화합물을 수득하는 단계; 및 그 다음 다음과 같은 단계들을 포함할 수 있다: (i) 에스트라디올의 6-하이드록시메틸 유도체, NDC-1066을 수득하기 위한 가수분해; 및/또는 (ii) 에스트라디올의 메틸옥시메틸 유도체, NDC-1033을 수득하기 위한 디메틸설파이트로의 처리 후 가수분해. NDC-1088은 C-17 하이드록시 위치에서 NDC-1033의 추가 산화를 통해 수득할 수 있다.

[0100] 대안적 시도로, 본 발명의 화합물은 또한 (i) 에스트라디올 화합물을 보호하는 단계, (ii) 보호된 에스트라디올 화합물을 LIDAKOR/부틸-리튬/다이소프로필아민/포타슘 tert-아밀레이트를 이용하여 벤질의 6번 위치를 아실화하는 단계, (iii) 위치 6번의 알데하이드를 리튬 알루미늄 하이드라이드로 환원시키는 단계, (iv) 에스트라디올 화합물의 보호 영역을 보호기 제거하는 단계를 포함하는 방법으로 제조할 수도 있다. 에스트라디올 유도체를 제조하는 반응식은 이하 반응식 2에 제시했다.

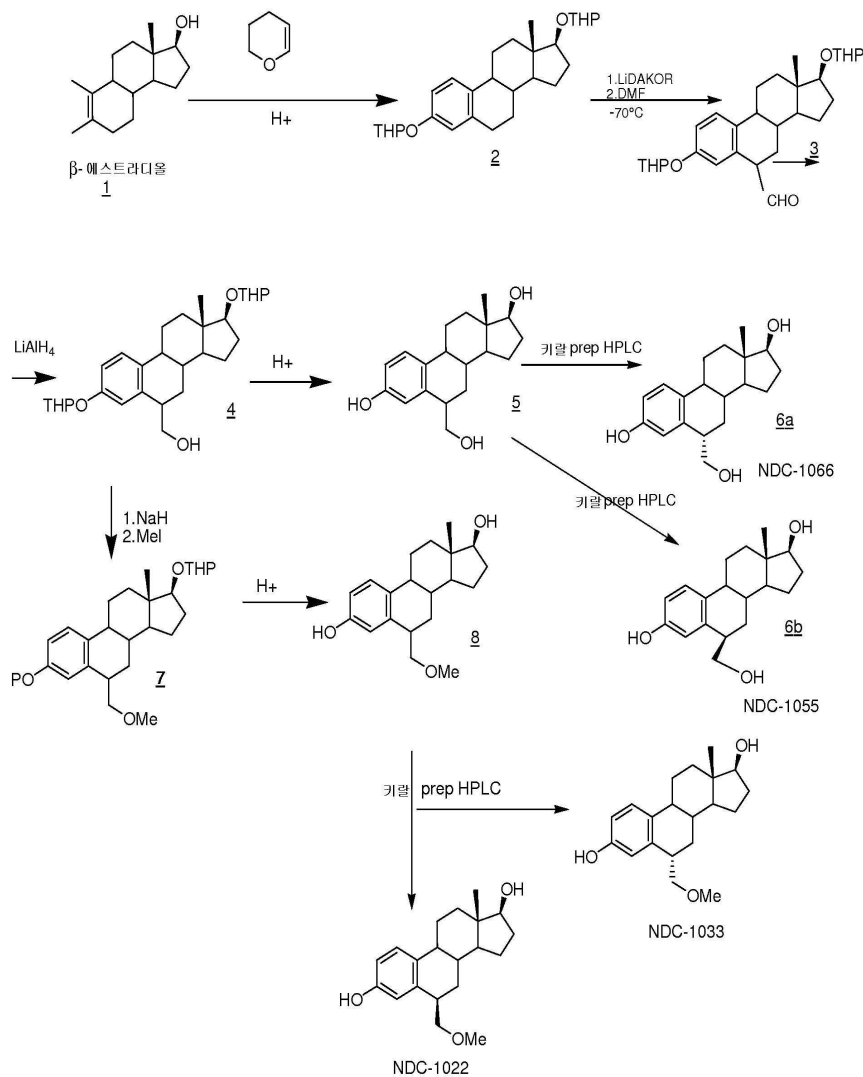
[0101] 본 발명의 화합물은 이하 반응식으로 도시된 방법에 의해 합성될 수 있다:

[0102] 반응식 1 - 본 발명의 화합물 제조



[0103]

[0104] 반응식 2 - 본 발명의 화합물을 제조하는 다른 방법.

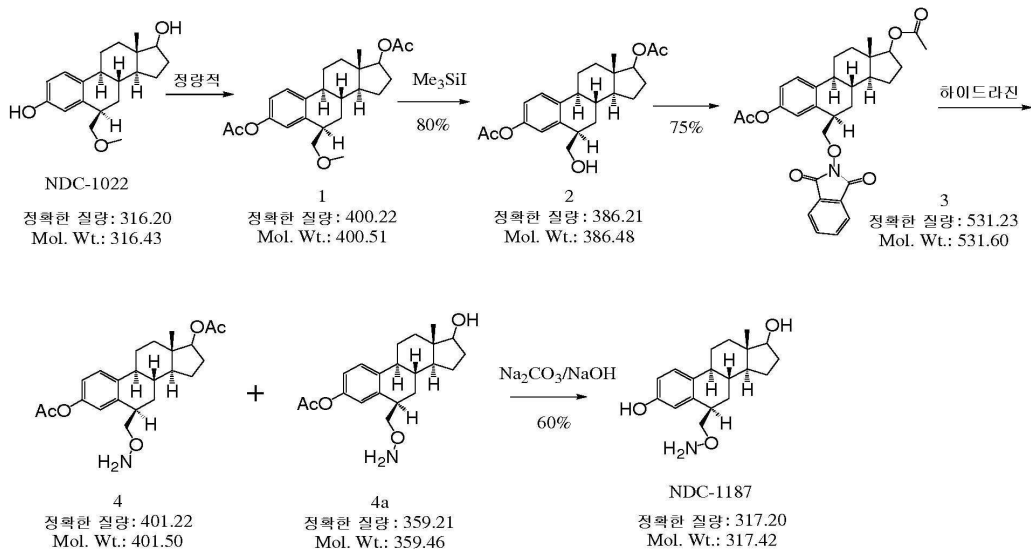


[0105]

[0106] 본 발명에 따른 다양한 메틸옥시알킬 유도체는 알킬화제의 선택을 필요로 한다. 이러한 유도체는 본 발명을 잘 아는 당업자에 의해 이해될 것이고, 본 명세서에 기술된 종류의 합성 절차를 통해 이용할 수 있다. 따라서, 제한 없이, 다양한 C_1 내지 C_6 알킬 및 치환된 알킬(예, C_1 내지 C_6 선형, 치환된 선형, 분지형 및 치환된 분지형 알킬, 당업계에서 알려져 있는 이러한 치환체들) 시약은 대응하는 메틸옥시알킬 유도체를 제조하기 위해 본 명세서에 기술된 바와 같이 사용될 수 있다.

[0107] 본 발명의 다른 관점으로, 에스트라디올의 6-아미노 유도체를 제조하는 방법이 이하 반응식에 개시된다. 따라서, 반응식 1 및 2에 기술된 6-메톡시화된 에스트라디올이 이용되고 각자의 아미노 유도체로 변환된다.

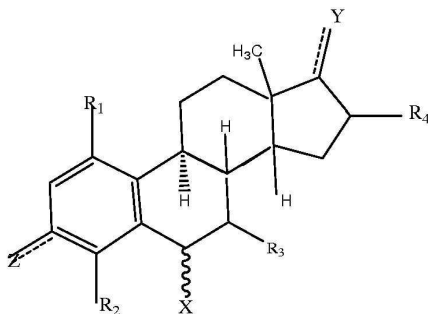
[0108] 반응식 3 - 에스트라디올의 6-아미노 유도체를 제조하는 방법:



[0109]

[0110] 사용 방법

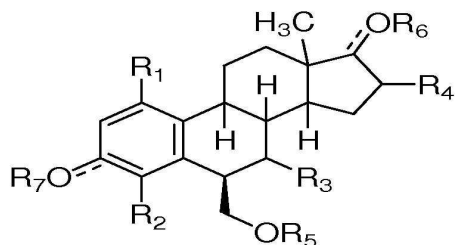
[0111] 본 발명은 포유동물 피검체(예, 사람 환자)의 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이러한 본 발명의 관점에 따르면, 종양 또는 암 세포 증식을 억제하는 방법이 제공된다. 이러한 방법에서, 세포는 이하 화학식 IX로 표시되는 일반 구조를 가진 화합물 또는 이의 약제학적 허용성 염 또는 수화물; 및 각각의 거울상이성체, 다른 입체화학 이성체, 수화물, 용매화물, 호변이성체 및 상기 화합물들의 약제학적 허용성 염에 노출되거나 접촉된다:



[0112]

[0113] 식에서, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Y , X 및 Z 는 전술한 바와 같고, 또한 n 과 m 은 각각 정수로서 0 내지 7 사이의 임의의 수이고, 기호 \equiv 는 위치 3 또는 17에서 케토 기를 형성할 수 있는 이중 결합 또는 단일 결합을 나타내고; 기호 \sim 는 입체화학에 상관없이 임의의 종류의 결합을 나타낸다.

[0114] 본 발명의 다른 관점에서, 이하 화학식 XIX로 표시되는 일반 구조를 가진 화합물을 사용하는 방법이 제공된다:



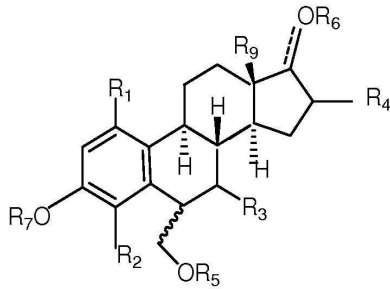
[0115]

[0116] 식에서, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 은 전술한 바와 같고, 기호 \equiv 는 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내고, 단 기호 \equiv 가 이중 결합이고 위치 3 또는 17에서 케토 기를 형성하면, 각각 R_7 또는 R_6 은 존재하지 않는다.

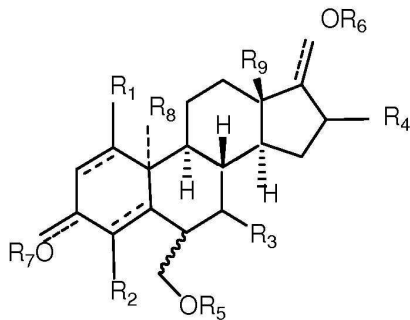
[0117] 본 발명의 적어도 다른 관점에 따르면, 하기 화학식 I 및 II로 표시되는 화합물의 유효 용량이 치료를 필요로

하는 환자에게 투여된다:

화학식 I



화학식 II



식에서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ 및 R₉는 전술한 바와 같고; 기호 \equiv 는 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내고, 기호 $\equiv\equiv$ 가 이중 결합이고 위치 3 또는 17에서 케토 기를 형성하면, 각각 R₇ 또는 R₆은 존재하지 않고; 기호 $----$ 은 위치 10에 결합의 존재 또는 부재를 나타내며; 기호 \sim 는 입체화학에 상관없이 임의의 종류의 결합을 나타낸다.

이러한 방법들은 호르몬- 및/또는 에스트로겐-관련 활성에 의해 직접 또는 간접적으로 초래될 수 있는 임의의 종양 치료에 사용될 수 있고, 그 종양의 예로는 암, 췌장암, 폐암, 결장암, 전립선암, 난소암, 뿐만 아니라 뇌, 간, 비장, 신장, 림프절, 소장, 혈액 세포, 뼈, 위, 내막, 고환, 난소, 중추신경계, 피부, 두경부, 식도 또는 골수암과 관련이 있는 고체 종양; 뿐만 아니라 혈액암, 예컨대 백혈병, 급성전골수구성백혈병, 림프종, 다발성 골수종, 골수형성이상, 골수증식질환 또는 불응성 빈혈을 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다.

무엇보다, 본 발명의 발명자는 에스트로겐 의존적 또는 비의존적 종양을 치료하는 새로운 작용 방식을 제공한다. 종래 시도에서는 ER에 일단 결합한 후, ER 형태를 실제로 파괴될 정도로 변형시키는 약물을 이용했다. 따라서, 이와 같이 결합된 ER의 파괴는 세포의 생명력에 필수적인 모든 외부 및 내부 시그널의 전달을 중지시켜, 세포 증식을 정지를 초래할 수 있다.

당해 개시된 화합물은 에스트로겐, 테스토스테론 및 안드로겐 수용체를 비롯한 다수의 수용체에 결합할 수 있을 것으로 생각된다. 본 발명자는 예상치않게 결합 후, 본 발명의 화합물이 세포의 1차 또는 2차 메신저 시그널링 경로를 조정하여, 나아가 유전자 의존적 또는 유전자 비의존적 기전을 통해 임상 효과를 강화시킬 수 있고(예컨대, 유전자 의존적 에스트로겐 활성화는 당업계에서 충분히 기술되어 있다), 당업자는 에스트로겐 의존적 유전자의 불활성화를 수반하는 경로를 확인할 수 있다는 것을 관찰했다.

하지만, 본 발명에서, 본 발명자는 본 발명의 화합물이 종래 유전자 조절 기전과 무관한 수준에서 세포 활성을 조정할 수 있다는 것을 발견했다. 이러한 관점의 본 발명에서, 본 발명의 화합물은 형질막에 있는 다수의 스테로이드 수용체에 직접 결합할 수 있고, 소포체에서 미폴딩 단백질 반응("UPR")을 수반하는 내부 세포 매개 스트레스 기전을 유발할 수 있다. UPR 스트레스 반응은 이어서 증식 저해를 초래하고, GADD153, TRIB3 등으로도 알려진 CHOP와 같은 스트레스 반응 유전자의 조절을 통해 세포사를 초래한다.

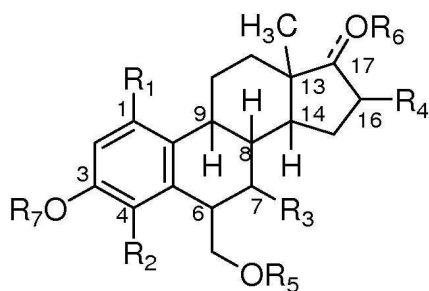
또한, 다양한 암 상태를 치료하기 위한 본 발명의 화합물의 투여는 다른 보조 암 치료법, 예컨대 화학요법, 방사선요법, 유전자요법, 호르몬요법 및 다른 당업계에 공지된 암 치료법과 함께 화학식 I의 화합물을 투여하는

것을 포함할 수 있다. 다른 항암제 또는 화학치료제와 당해 개시된 화합물의 배합물은 본 발명의 범위에 포함된다. 이러한 제제의 예는 문헌[Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T. Devita and S.Hellman(editors), 6th edition(Feb. 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers]에서 찾아볼 수 있다. 당업자인 의사, 수의사 또는 임상이는 관련 암과 약물의 특별한 특징을 기초로 해서 제제의 배합물이 유용할 수 있을지를 구분할 수 있을 것이다. 이러한 항암제로는 다음과 같은 것이 포함된다: 에스트로겐 수용체 조절제, 안드로겐 수용체 조절제, 레티노이드 수용체 조절제, 세포독성제, 항증식제, 프레닐-단백질 트랜스퍼라제 저해제, HMG-CoA 환원효소 저해제, EHV 프로테아제 저해제, 역전사효소 저해제, 아로마타제 저해제 및 혈관형성 저해제.

예시 화합물

본 발명의 적어도 한 관점에서, 본 발명자는 이하 표 I에 정리된 본 발명의 화합물을 예시한다:

五 I



R₁, R₂, R₃, R₄: 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, 치환된 알킬 또는 할로젠; R₅, R₇: H, C₁-C₆ 알킬, 치환된 알킬, 설페이트, 또는 글루쿠로나이드; R₆ : = 가 단일 결합일 때, H, C₁-C₆ 알킬, 또는 치환된 알킬, 설페이트 또는 글루쿠로나이드; = 가 이중 결합이면 존재하지 않는다.

	치환체			공간 형태					
번호	R ₅	R ₆	R ₇	C-6	C-8	C-9	C-13	C-14	C-17
1	H	H	H	S	S	S	S	S	S
2	H	H	H	S	R	R	R	R	R
3	H	H	H	S	S	S	S	S	R
4	H	H	H	S	R	R	R	R	S
5	H	—	H	S	S	S	S	S	C=O
6	H	—	H	S	R	R	R	R	C=O
7	H	H	H	R	R	R	R	R	R
8	H	H	H	R	S	S	S	S	S

9	H	H	H	R	S	S	S	S	R
10	H	H	H	R	R	R	R	R	S
11	H	-	H	R	S	S	S	S	C=O
12	H	-	H	R	R	R	R	R	C=O
13	Me	H	H	S	S	S	S	S	S
14	Me	H	H	S	R	R	R	R	R
15*	Me	H	H	S	R	S	R	S	R
16	Me	H	H	S	R	R	R	R	S
17	Me	-	H	S	S	S	S	S	C=O
18	Me	-	H	S	R	R	R	R	C=O
19	Me	H	H	R	R	R	R	R	R
20**	Me	H	H	R	R	S	R	S	R
21	Me	H	H	R	S	S	S	S	R
22	Me	H	H	R	R	R	R	R	S
23	Me	-	H	R	S	S	S	S	C=O
24	Me	-	H	R	R	R	R	R	C=O
25	H	H	SO ₃ H	S	S	S	S	S	S
26	H	H	SO ₃ H	S	R	R	R	R	R
27	H	H	SO ₃ H	S	S	S	S	S	R
28	H	H	SO ₃ H	S	R	R	R	R	S
29	H	-	SO ₃ H	S	S	S	S	S	C=O
30	H	-	SO ₃ H	S	R	R	R	R	C=O
31	H	H	SO ₃ H	R	R	R	R	R	R
32	H	H	SO ₃ H	R	S	S	S	S	S
33	H	H	SO ₃ H	R	S	S	S	S	R
34	H	H	SO ₃ H	R	R	R	R	R	S
35	H	-	SO ₃ H	R	S	S	S	S	C=O
36	H	-	SO ₃ H	R	R	R	R	R	C=O
37	Me	H	SO ₃ H	S	S	S	S	S	S

[0134]

38	Me	H	SO ₃ H	S	R	R	R	R	R
39	Me	H	SO ₃ H	S	S	S	S	S	R
40	Me	H	SO ₃ H	S	R	R	R	R	S
41	Me	-	SO ₃ H	S	S	S	S	S	C=O
42	Me	-	SO ₃ H	S	R	R	R	R	C=O
43	Me	H	SO ₃ H	R	R	R	R	R	R
44	Me	H	SO ₃ H	R	S	S	S	S	S
45	Me	H	SO ₃ H	R	S	S	S	S	R
46	Me	H	SO ₃ H	R	R	R	R	R	S
47	Me	-	SO ₃ H	R	S	S	S	S	C=O
48	Me	-	SO ₃ H	R	R	R	R	R	C=O
49	H	H	글루쿠로나이드	S	S	S	S	S	S
50	H	H	글루쿠로나이드	S	R	R	R	R	R
51	H	H	글루쿠로나이드	S	S	S	S	S	R
52	H	H	글루쿠로나이드	S	R	R	R	R	S
53	H	-	글루쿠로나이드	S	S	S	S	S	C=O
54	H	-	글루쿠로나이드	S	R	R	R	R	C=O
55	H	H	글루쿠로나이드	R	R	R	R	R	R
56	H	H	글루쿠로나이드	R	S	S	S	S	S
57	H	H	글루쿠로나이드	R	S	S	S	S	R
58	H	H	글루쿠로나이드	R	R	R	R	R	S
59	H	-	글루쿠로나이드	R	S	S	S	S	C=O
60	H	-	글루쿠로나이드	R	R	R	R	R	C=O
61	Me	H	글루쿠로나이드	S	S	S	S	S	S
62	Me	H	글루쿠로나이드	S	R	R	R	R	R
63	Me	H	글루쿠로나이드	S	S	S	S	S	R
64	Me	H	글루쿠로나이드	S	R	R	R	R	S
65	Me	-	글루쿠로나이드	S	S	S	S	S	C=O
66	Me	-	글루쿠로나이드	S	R	R	R	R	C=O
67	Me	H	글루쿠로나이드	R	R	R	R	R	R
68	Me	H	글루쿠로나이드	R	S	S	S	S	S
69	Me	H	글루쿠로나이드	R	S	S	S	S	R
70	Me	H	글루쿠로나이드	R	R	R	R	R	S
71	Me	-	글루쿠로나이드	R	S	S	S	S	C=O
72	Me	-	글루쿠로나이드	R	R	R	R	R	C=O

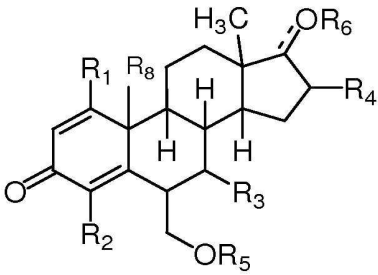
[0135]

[0136] * NDC-1033; ** NDC-1022

[0137] 표 I의 바람직한 화합물은 화합물 15 및 20을 포함한다. 본 발명의 적어도 한 관점은 이러한 바람직한 화합물, 이의 사용 및 제조방법에 관한 것이다.

[0138] 본 발명의 적어도 다른 관점에서, 본 발명자는 이하 표 II에 정리한 본 발명의 화합물을 예시한다:

[0139] 표 II



[0140]

[0141] R₁, R₂, R₃, R₄: 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, 치환된 알킬 또는 할로겐; R₅: H, C₁-C₆ 알킬, 치환된 알킬, 설페이트, 또는 글루쿠로나이드; R₆ : H, C₁-C₆ 알킬 또는 치환된 알킬, 설페이트 또는 글루쿠로나이드; R₈ : = 가 단일 결합일 때, H, C₁-C₆ 알킬, 또는 치환된 알킬이고, = 가 이중 결합이면 존재하지 않는다.

번호	치환체		공간 형태						
	R ₅	R ₆	C-6	C-8	C-9	C-10	C-13	C-14	C-17
73	H	H	S	S	S	R	S	S	S
74	H	H	S	R	R	R	R	R	R
75	H	H	S	S	S	R	S	S	R
76	H	H	S	R	R	R	R	R	S
77	H	-	S	S	S	R	S	S	C=O
78	H	-	S	R	R	R	R	R	C=O
79	H	H	R	R	R	R	R	R	R
80	H	H	R	S	S	R	S	S	S
81	H	H	R	S	S	R	S	S	R
82	H	H	R	R	R	R	R	R	S

[0142]

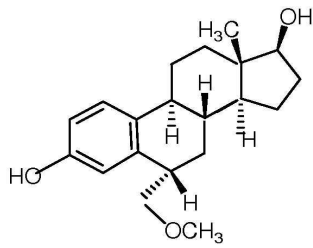
83	H	—	R	S	S	R	S	S	C=O
84	H	—	R	R	R	R	R	R	C=O
85	Me	H	S	S	S	R	S	S	S
86	Me	H	S	R	R	R	R	R	R
87	Me	H	S	S	S	R	S	S	R
88	Me	H	S	R	R	R	R	R	S
89*	Me	—	S	R	S	R	R	S	C=O
90**	Me	—	R	R	S	R	R	S	C=O
91	Me	H	R	R	R	R	R	R	R
92	Me	H	S	S	S	R	S	S	S
93	Me	H	S	R	R	R	R	R	R
94	Me	H	S	S	S	R	S	S	R
95	Me	H	S	R	R	R	R	R	S
96	Me	—	R	R	S	—	R	S	C=O
97	Me	—	S	R	R	R	R	R	C=O
98***	Me	H	S	R	S	R	R	S	R
99	Me	H	R	S	S	R	S	S	S
100	Me	H	R	S	S	S	S	S	R
101	Me	H	R	R	R	S	R	R	S
102	Me	—	R	S	S	R	S	S	C=O
103	Me	—	R	R	R	R	R	R	C=O
104	H	H	S	S	S	R	S	S	S
105	H	H	S	R	R	R	R	R	R
106	H	H	S	S	S	R	S	S	R
107	H	H	S	R	R	R	R	R	S
108	H	—	S	S	S	R	S	S	C=O
109	H	—	S	R	R	R	R	R	C=O
110	H	H	R	R	R	R	R	R	R
111	H	H	R	S	S	R	S	S	S
112	H	H	R	S	S	R	S	S	R
113	H	H	R	R	R	R	R	R	S
114	H	—	R	S	S	R	S	S	C=O
115	H	—	R	R	R	R	R	R	C=O
116	Me	H	S	S	S	R	S	S	S
117	Me	H	S	R	R	R	R	R	R
118	Me	H	S	S	S	R	S	S	R
119	Me	H	S	R	R	R	R	R	S
120	Me	—	S	S	S	S	S	S	C=O
121	Me	—	S	R	R	R	R	R	C=O
122	Me	H	R	R	R	R	R	R	R
123	Me	H	R	S	S	R	S	S	S
124	Me	H	R	S	S	S	S	S	R
125	Me	H	R	R	R	S	R	R	S
126	Me	—	R	S	S	R	S	S	C=O
127	Me	—	R	R	R	R	R	R	C=O
128****	Me	H	R	R	S	R	R	S	R

[0143]

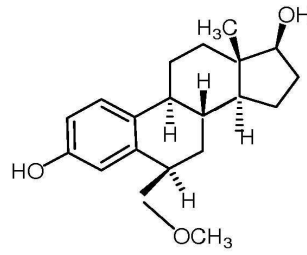
[0144] * NDC-1077, R₈이 메틸일 때; ** NDC-1011, R₈이 메틸일 때; *** NDC-1110, R₈이 메틸일 때; **** NDC-1044, R₈이 메틸일 때.

[0145] 표 II의 바람직한 화합물은 화합물 89, 90, 98 및 128을 포함한다. 본 발명의 적어도 한 관점은 이러한 바람직한 화합물, 이의 사용 및 제조 방법에 관한 것이다.

[0146] 본 명세서에 기술된 바와 같이 확인된 압 상태를 치료하는 방법의 1가지 비제한적 구체예는 이하 화학식 IX로 표시되는 화학식 I의 화합물의 이용을 포함한다:

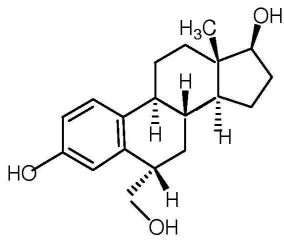


(IX) A- NDC -1033

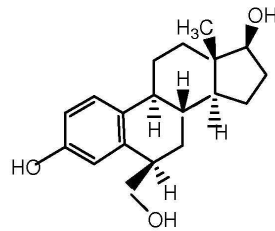


(IX) B- NDC - 1022

본 명세서에 기술된 바와 같이 확인된 암 상태를 치료하는 방법의 다른 비제한적 구체예는 이하 화학식 X로 표시되는 화학식 I의 화합물의 이용을 포함한다:



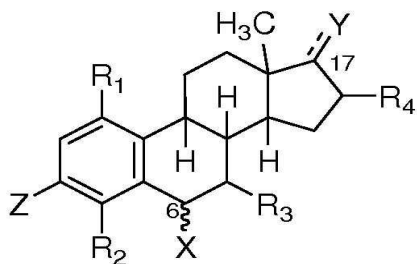
(X) A- NDC -1066



(X) B- NDC -1055

본 발명의 적어도 다른 관점에서, 본 발명자는 이하 표 III에 정리된 본 발명의 화합물을 예시한다:

표 III



R_1, R_2, R_3, R_4 : 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 치환된 알킬 또는 할로겐; \equiv 는 단일 결합 또는 이중 결합; 존재하지 않음.

번호	X	Z	Y	C-6	C-17
129	CH ₂ OH	OH	OH	S	S
130	CH ₂ OH	OH	OH	S	R
131	CH ₂ OH	OH	OH	R	R
132	CH ₂ OH	OH	OH	R	S
133	CH ₂ ONH ₂	OH	OH	S	S
134	CH ₂ ONH ₂	OH	OH	S	R
135	CH ₂ ONH ₂	OH	OH	R	R
136	CH ₂ ONH ₂	OH	OH	R	S
137	CH ₂ ONHMe	OH	OH	S	S
138	CH ₂ ONHMe	OH	OH	S	R
139	CH ₂ ONHMe	OH	OH	R	R
140	CH ₂ ONHMe	OH	OH	R	S
141	CH ₂ ONMe ₂	OH	OH	S	S
142	CH ₂ ONMe ₂	OH	OH	S	R
143	CH ₂ ONMe ₂	OH	OH	R	R
144	CH ₂ ONMe ₂	OH	OH	R	S
145	CH ₂ ONHAc	OH	OH	S	S
146	CH ₂ ONHAc	OH	OH	S	R
147	CH ₂ ONHAc	OH	OH	R	R
148	CH ₂ ONHAc	OH	OH	R	S
149	CH ₂ NH ₂	OH	OH	S	S
150	CH ₂ NH ₂	OH	OH	S	R
151	CH ₂ NH ₂	OH	OH	R	R
152	CH ₂ NH ₂	OH	OH	R	S
153	CH ₂ NHMe	OH	OH	S	S
154	CH ₂ NHMe	OH	OH	S	R
155	CH ₂ NHMe	OH	OH	R	R
156	CH ₂ NHMe	OH	OH	R	S
157	CH ₂ NMe ₂	OH	OH	S	S
158	CH ₂ NMe ₂	OH	OH	S	R
159	CH ₂ NMe ₂	OH	OH	R	R
160	CH ₂ NMe ₂	OH	OH	R	S
161	CH ₂ NHAc	OH	OH	S	S
162	CH ₂ NHAc	OH	OH	S	R
163	CH ₂ NHAc	OH	OH	R	R
164	CH ₂ NHAc	OH	OH	R	S
165	CH ₂ NHOH	OH	OH	S	S
166	CH ₂ NHOH	OH	OH	S	R
167	CH ₂ NHOH	OH	OH	R	R
168	CH ₂ NHOH	OH	OH	R	S
169	CH ₂ NHOMe	OH	OH	S	S
170	CH ₂ NHOMe	OH	OH	S	R
171	CH ₂ NHOMe	OH	OH	R	R
172	CH ₂ NHOMe	OH	OH	R	S
173	CH ₂ NHNH ₂	OH	OH	S	S

[0154]

174	CH ₂ NHNH ₂	OH	OH	S	R
175	CH ₂ NHNH ₂	OH	OH	R	R
176	CH ₂ NHNH ₂	OH	OH	R	S
177	CH ₂ NHNHMe	OH	OH	S	S
178	CH ₂ NHNHMe	OH	OH	S	R
179	CH ₂ NHNHMe	OH	OH	R	R
180	CH ₂ NHNHMe	OH	OH	R	S
181	CH ₂ NHNMe ₂	OH	OH	S	S
182	CH ₂ NHNMe ₂	OH	OH	S	R
183	CH ₂ NHNMe ₂	OH	OH	R	R
184	CH ₂ NHNMe ₂	OH	OH	R	S
185	CH ₂ NHNHAc	OH	OH	S	S
186	CH ₂ NHNHAc	OH	OH	S	R
187	CH ₂ NHNHAc	OH	OH	R	R
188	CH ₂ NHNHAc	OH	OH	R	S
189	CH ₂ N(Me)NH ₂	OH	OH	S	S
190	CH ₂ N(Me)NH ₂	OH	OH	S	R
191	CH ₂ N(Me)NH ₂	OH	OH	R	R
192	CH ₂ N(Me)NH ₂	OH	OH	R	S
193	CH ₂ N(Me)NHMe	OH	OH	S	S
194	CH ₂ N(Me)NHMe	OH	OH	S	R
195	CH ₂ N(Me)NHMe	OH	OH	R	R
196	CH ₂ N(Me)NHMe	OH	OH	R	S
197	CH ₂ N(Me)NHAc	OH	OH	S	S
198	CH ₂ N(Me)NHAc	OH	OH	S	R
199	CH ₂ N(Me)NHAc	OH	OH	R	R
200	CH ₂ N(Me)NHAc	OH	OH	R	S
201	OCH ₂ NH ₂	OH	OH	S	S
202	OCH ₂ NH ₂	OH	OH	S	R
203	OCH ₂ NH ₂	OH	OH	R	R
204	OCH ₂ NH ₂	OH	OH	R	S
205	OCH ₂ NHMe	OH	OH	S	S
206	OCH ₂ NHMe	OH	OH	S	R
207	OCH ₂ NHMe	OH	OH	R	R
208	OCH ₂ NHMe	OH	OH	R	S
209	OCH ₂ NHAc	OH	OH	S	S
210	OCH ₂ NHAc	OH	OH	S	R
211	OCH ₂ NHAc	OH	OH	R	R
212	OCH ₂ NHAc	OH	OH	R	S
213	NHCH ₂ OH	OH	OH	S	S
214	NHCH ₂ OH	OH	OH	S	R
215	NHCH ₂ OH	OH	OH	R	R
216	NHCH ₂ OH	OH	OH	R	S
217	NHCH ₂ OMe	OH	OH	S	S
218	NHCH ₂ OMe	OH	OH	S	R
219	NHCH ₂ OMe	OH	OH	R	R
220	NHCH ₂ OMe	OH	OH	R	S
221	NHCH ₂ OAc	OH	OH	S	S
222	NHCH ₂ OAc	OH	OH	S	R
223	NHCH ₂ OAc	OH	OH	R	R
224	NHCH ₂ OAc	OH	OH	R	S

[0155]

225	NHCH ₂ NH ₂	OH	OH	S	S
226	NHCH ₂ NH ₂	OH	OH	S	R
227	NHCH ₂ NH ₂	OH	OH	R	R
228	NHCH ₂ NH ₂	OH	OH	R	S
229	NHCH ₂ NHMe	OH	OH	S	S
230	NHCH ₂ NHMe	OH	OH	S	R
231	NHCH ₂ NHMe	OH	OH	R	R
232	NHCH ₂ NHMe	OH	OH	R	S
233	NHCH ₂ NMe ₂	OH	OH	S	S
234	NHCH ₂ NMe ₂	OH	OH	S	R
235	NHCH ₂ NMe ₂	OH	OH	R	R
236	NHCH ₂ NMe ₂	OH	OH	R	S
237	NHCH ₂ NHAc	OH	OH	S	S
238	NHCH ₂ NHAc	OH	OH	S	R
239	NHCH ₂ NHAc	OH	OH	R	R
240	NHCH ₂ NHAc	OH	OH	R	S
241	N(Me)CH ₂ OH	OH	OH	S	S
242	N(Me)CH ₂ OH	OH	OH	S	R
243	N(Me)CH ₂ OH	OH	OH	R	R
244	N(Me)CH ₂ OH	OH	OH	R	S
245	N(Me)CH ₂ OMe	OH	OH	S	S
246	N(Me)CH ₂ OMe	OH	OH	S	R
247	N(Me)CH ₂ OMe	OH	OH	R	R
248	N(Me)CH ₂ OMe	OH	OH	R	S
249	N(Me)CH ₂ OAc	OH	OH	S	S
250	N(Me)CH ₂ OAc	OH	OH	S	R
251	N(Me)CH ₂ OAc	OH	OH	R	R
252	N(Me)CH ₂ OAc	OH	OH	R	S
253	N(Me)CH ₂ NH ₂	OH	OH	S	S
254	N(Me)CH ₂ NH ₂	OH	OH	S	R
255	N(Me)CH ₂ NH ₂	OH	OH	R	R
256	N(Me)CH ₂ NH ₂	OH	OH	R	S
257	N(Me)CH ₂ NHMe	OH	OH	S	S
258	N(Me)CH ₂ NHMe	OH	OH	S	R
259	N(Me)CH ₂ NHMe	OH	OH	R	R
260	N(Me)CH ₂ NHMe	OH	OH	R	S
261	N(Me)CH ₂ NMe ₂	OH	OH	S	S
262	N(Me)CH ₂ NMe ₂	OH	OH	S	R
263	N(Me)CH ₂ NMe ₂	OH	OH	R	R
264	N(Me)CH ₂ NMe ₂	OH	OH	R	S
265	N(Me)CH ₂ NHAc	OH	OH	S	S
266	N(Me)CH ₂ NHAc	OH	OH	S	R
267	N(Me)CH ₂ NHAc	OH	OH	R	R
268	N(Me)CH ₂ NHAc	OH	OH	R	S

[0156]

[0157]

상기 활성 화합물들은 또한 시험관내 분석의 일부로 사용되어, 예컨대 후보 숙주가 당해 화합물에 의한 치료로부터 혜택을 얻을 가능성이 있는지를 측정할 수 있다. 또한, 본 발명의 모든 활성 화합물은 다른 활성 화합물, 다른 항증식제, 다른 항염증제 등을 동정하기 위해 분석법 등에서 기준 물질로 사용될 수 있다.

[0158]

본 발명의 적어도 한 관점에서, 후보 화합물은 이의 에스트로겐 수용체 길항 활성도로 평가됐다. 화합물이 에스트로겐 수용체의 길항제인지 아닌지에 대한 평가는 당해 기술에서 공지된 다양한 방법론으로 수행될 수 있다. 본 출원에서, 이러한 능력은 본원에 기술되는 스크리닝 방법에 따라 루시퍼라제 결합 분석을 수행함으로써 측정됐다.

[0159]

본 발명의 이러한 관점의 더욱 바람직한 양태에서, 에스트로겐 수용체의 결합 능력은 CV-1 세포를 ER(α) 또는 ER(β)의 발현 작제물과 추가로 ERE-tk-루시퍼라제 리포터 작제물로 일시적으로 형질감염시켜 평가됐다. 이후에 이 세포를 대조군 및 후보군으로 나누고, 대조군은 아무런 치료를 받지 않거나 에스트라디올 단독(1 nM)으로 처리되고, 후보군은 에스트라디올에 추가로 다양한 농도의 엔디씨(Endece) 화합물로 처리됐다. 16-24 시간후 세포는 수거하여 상업적으로 입수 가능한 검사 키트를 사용해서 루시퍼라제의 활성을 분석했다.

[0160]

본 발명의 또 다른 관점에서, 후보 화합물의 1/2(half) 최대 억제 농도 또는 IC₅₀은 약물 효능 및 생체내 사용시 잠재적인 처방 계획을 평가하기 위해 측정됐다. 당해 기술에서 통상의 기술을 보유한 자는 통상적으로 공지된 방법론을 사용해서 이러한 정보를 쉽게 확인할 수 있다. 당해 기술에서 잘 기술된 것과 같이, IC₅₀은 어떠한 생

물학적 공정을 50%까지 억제하는데 얼마나 많은 특정 물질/분자가 필요한지를 측정하고 나타낸다. 이러한 경우에, 후보 화합물의 IC₅₀은 매개체 대조군 세포와 비교해서 50%의 반응을 유도하는 농도로 측정됐다.

[0161] 본원에서 공지되는 본 발명의 화합물의 염은 비독성의 "약제학적 허용성 염"을 의미한다. 그러나, 다른 염이 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 약제학적 허용성 염의 제조에 유용할 수 있다. 본 발명의 화합물이 염기 그룹(basic group)을 함유할 때, "약제학적 허용성 염"의 용어에 포함되는 염은 유리 염기(free base)를 적합한 유기산 또는 무기산과 반응시킴으로써 일반적으로 제조되는 비독성 염을 의미한다. 대표적인 염은 당해 기술에서 공지되는 임의의 이러한 염을 포함한다. 본 발명의 화합물이 산성 모이어티를 보유하면, 이의 적합한 약제학적 허용성 염은 알칼리 금속 염, 예컨대, 나트륨 또는 칼륨 염; 알칼리성 토금속 염, 예컨대, 칼슘 또는 마그네슘 염; 및 적합한 유기 리간드, 예컨대, 4차 암모늄 염으로 생성된 염을 포함할 수 있다.

[0162] 사람 환자와 같은 포유동물 피검체를 치료하기 위해서, 본 발명의 하나 이상의 화합물의 유효량 또는 이의 약제학적 허용성 염이 암 세포 또는 표적화된 종양 성장에의 노출 또는 접촉을 촉진하기 위해서 포유동물 피검체에 투여한다. 유효한 투약 형태, 투여 방법 및 투약량은 경험적으로 측정될 수 있고, 이러한 결정은 당해 기술내에 있다. 투약량은, 사용된 특정 화합물의 활성, 질병 상태의 과정 및/또는 진행, 투여 경로, 화합물의 배출 속도, 환자의 신장 및 간장 기능, 치료의 지속, 피검체에 투여되는 임의의 다른 약물의 본질, 나이, 체격 및 의학 기술에서 널리 공지된 유사 인자에 따라 달라질 것이라는 것을 의사, 수의사 또는 임상가는 잘 알고 있다. 본원에 논의된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 정제, 캡슐(각각은 지속 방출(sustained release) 또는 시간당 방출 제형(timed release formulation)을 포함한다), 알약, 분말, 미크론화된 조성물, 과립, 연금약액(elixirs), 팅크(tinctures), 현탁액, 시럽 및 에멀전과 같은 구강 투약 형태로 투여될 수 있다. 이와 유사하게, 본 발명의 화합물은 정맥내(환약 또는 주입액), 복강내, 국소적(예컨대, 안구 점안제), 피하, 근육내 또는 경피성(예컨대, 패치) 형태로 모두 약제학적 기술분야의 당업자에게 공지된 형태를 사용해서 투여할 수 있다. 다시, 당업계의 의사, 수의사 또는 임상가는 증상의 진행을 방지, 대항 또는 정지시키는데 필요한 약물의 유효량을 쉽게 결정하고 처방할 수 있다.

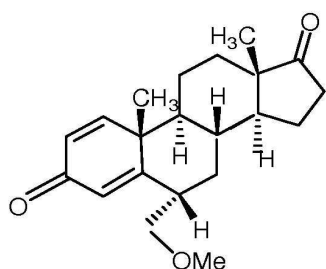
[0163] 본 발명의 구강 투약량은 제시된 효과를 위해 사용될 때 약 0.01 mg/체중kg/일(mg/kg/일) 내지 약 100 mg/kg/일, 바람직하게는 0.01 내지 10 mg/kg/일, 그리고 가장 바람직하게는 0.1 내지 5.0 mg/kg/일의 범위일 것이다. 구강 투여의 경우, 본 조성물은 치료받는 환자의 증상에 따른 투약량의 조절을 위해 바람직하게는 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100 및 500 mg의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공된다. 약제는 통상적으로 약 0.01 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분, 바람직하게는 약 1 mg 내지 약 100 mg의 활성 성분을 함유한다. 정맥내로 가장 바람직한 용량은 일정 속도의 주사 시 약 0.1 내지 약 10 mg/kg/분의 범위일 것이다. 본 발명의 화합물은 하루에 한번의 투약량으로 투여될 수 있거나, 하루 총 투약량이 하루에 두번, 세번, 또는 네번에 나누어서 투여될 수 있다.

[0164] 본원에 기술되는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 포유동물 피검체의 치료 범위를 향상시킬 다른 항암제 또는 다른 작용제와 배합해서 사용될 수 있다. 이러한 배합물의 개별 성분들은 치료법의 과정 중에 다른 시간대에 따로 따로 투여되거나, 이러한 치료법이 필요한 환자 또는 이러한 환자 부류에게 분할 또는 단일 배합물 형태로 동시에 투여될 수 있다. 그러므로, 본 발명은 동시 또는 교차 처리 방식을 포함하는 것으로 이해되고, "투여"라는 용어는 이에 따라 적절히 해석된다. 표적화된 암 상태를 치료하는데 유용한 다른 작용제와 본 발명의 화합물의 배합물의 범주는 원칙적으로 에스트로겐 기능과 관련된 장애를 치료하는데 유용한 임의의 약제학적 조성물과의 임의의 배합물을 포함한다.

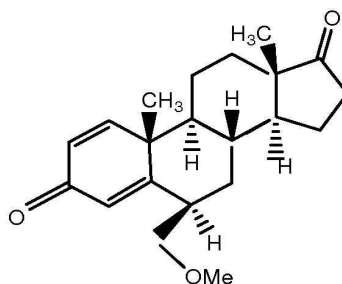
[0165] 전구약물 형태로 활성 화합물을 제조, 정제 및/또는 다루는 것이 편하거나 바람직할 수 있다. 본원에서 사용된 "전구약물"이라는 용어는 물질대사시 소기의 활성 화합물을 수득하거나 그 자체가 활성 화합물인 화합물에 관한 것이다. 이것은 예컨대, 인산 에스테르 모이어티를 3, 6, 10 또는 17번과 같은 적합한 위치에 첨가하는 것을 포함한다. 통상적으로, 전구약물은 활성 화합물보다 불활성 또는 보다 덜 활성이지만, 이로써 취급, 투여, 또는 물질대사 특성을 제공할 수 있다. 예컨대, 일부 전구약물은 활성 화합물의 에테르이고; 물질대사 시 에테르기는 활성 약물을 수득하기 위해 절단된다. 또한, 일부 전구약물은 활성 화합물, 또는 추가적인 화학 반응으로 활성 화합물을 산출하는 화합물을 수득하기 위해 효소적으로 활성화된다. 그러므로, 본원에 기술된 본 발명의 치료 방법에서, "투여"라는 용어는 상세하게 기술된 화합물 또는 상세하게 기술될 수 없지만 환자에게 투여후 생체내에서 지정된 화합물로 변환되는 화합물로 상기 기술된 다양한 상태를 치료하는 것을 포함할 것이다. 이러한 화합물의 대사산물은 본 발명의 화합물을 포유동물 피검체에 도입함으로써 제조된 활성종을 포함한다.

[0166] 본 발명의 화합물은 강력한 항증식제의 전구약물일 수 있다. 낮거나 중간 정도의 고유 활성도를 나타내는 화합

물은 전구약물로 작용할 수 있고, 보다 강력한 화합물을 발생시키기 위해 물질대사적으로 활성화될 수 있다(예컨대, 생체내에서). 이것은 물질대사 활성화가 종양에서 발현되는 효소에 의해 달성될 수 있는 암 요법에 특히 유용하다. 기질로 작용하는 전구약물은 CYP19, 17β -HSD, HS-디메틸라아제 또는 또 다른 스테로이드성 결합 효소에 의해 물질대사되어 강력한 항암제를 발생시킬 수 있다. 엑스메스탄의 (R) 또는 (S)-6-메틸옥소알킬 유도체는 유방암외의 수만의 암형태에서 활성일 수 있다는 것을 암시한다. 유방암, 폐암, 결장암, 전립선암, 자궁내막암 및 난소암에서 유래된 세포주 내에서 종양 세포 성장을 억제하는 활성은 NDC-1011 거울상이성체에서 관찰됐다. 예컨대, 종양 세포 성장의 시험관내 연구에서 CYP19 양성인 세포주(MDA-MB-213 및 SK-OV-3)가 가장 높은 CYP19 음성인 세포주(MCF-7 및 NIH:OVCAR-3)에서 감소되는데 이것은 NDC-1011이 전구약물로 작용할 수 있음을 암시한다. NDC-1077 및 NDC-1011 구조에 대해서는 하기 화학식 XI 및 화학식 XII를 참조한다.



(XI) NDC-1077



(XII) NDC-1011

[0167]

[0168]

임의의 이론으로 구축하려는 것은 아니지만, NDC-1011이 전구약물이라면, 신체의 정상적인 스테로이드생성(steroidogenic) 효소는 NDC-1011 화합물에 대해 활성이어서 NDC-1011을 활성 대사산물로 전환시켜야 한다. 본 발명의 이 관점은 S 및 R 부분입체이성체에도 동일한 방법으로 적용될 수 있다.

[0169]

본 발명의 전구약물 화합물은 내인성 안드로스텐디온에서 관찰된 것과 유사한 방식으로 작용하여, NDC-1011은 이의 탄소 3번 위치에서 CYP19를 통해 하이드록실화하여 방향족 고리로 전환되서 대사산물인 NDC-1099를 초래한다. 안드로스텐디온이 CYP19를 통해 에스트론으로 전환되는 에스트라디올 바이오합성 경로인 도 1를 참조. NDC-1099는 17β -하이드록시스테로이드 탈수소효소(17β -HSD)의 역작용을 통해 탄소 17번 위치에 추가로 하이드록실화를 겪어서 디올 화합물인 NDC-1022를 수득할 수 있다.

[0170]

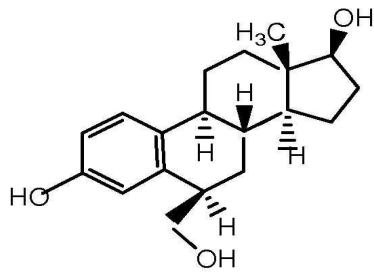
에스트라디올과 같이, 디올 화합물 NDC-1022는 방향족 고리를 보유하지만, 탄소 6번 위치의 메틸옥시알킬 치환체와 관련해서는 에스트라디올과 다르다. NDC-1011의 디올 화합물 NDC-1022로의 물질대사는 도 2에 도시되는 임의의 순서로 일어날 수 있다. 예컨대, 17β -HSD로 생성된 NDC-1044는 CYP19 방향족화 활성화로 인해 NDC-1022 디올로 전환된다.

[0171]

임의의 이론으로 구축하려는 것은 아니지만, 에스트라디올은 C17-OH(His 524를 통해); 및 C3-OH(Arg 394 및 Glu 353을 통해)를 통해 에스트로겐 수용체(ER α 및 ER β)의 수용체 리간드 포켓에 결합되는 것으로 보고되어 있다. 에스트라디올과 같이, 유사한 아미노산 결합을 통해 ER α 및 ER β 의 동일한 리간드 포켓에서 NDC-1022 디올의 결합이 발생할 수 있다. 추가로, NDC-1022 화합물의 탄소 6번 위치에서 메틸옥시알킬 치환체의 존재는 정상적인 리간드와 결합한 수용체의 형태를 바꿔서 항종양 활성에 해당하는 조정된 활성을 초래할 수 있다.

[0172]

또한, NDC-1011(또는 NDC-1011의 대사산물 중 하나)의 6번 탄소 위치에서의 메틸기에 지향성인 디메틸라아제 효소의 활성은 트리올 대사산물 NDC-1055의 생성을 시사할 수 있다. C-3, C-6 및 C-17 탄소에서 알콜기를 보유하는 NDC-1055 트리올 대사산물과 같은 화합물은 C-3, C-6 및 C-17 알콜의 다양한 조합을 포함하는 일정 범위의 조직에서 폭넓은 스펙트럼의 스테로이드 수용체에 결합될 수 있다. 이러한 대사산물의 한 예는 하기 제시한 화학식 (VII) B의 화합물을 포함한다:



(VII) B -NDC-1055

[0173]

[0174]

조성물

[0175]

본 명세서에 사용된, "조성물"이란 용어는 특정 성분을 특정 양으로 함유하는 산물, 뿐만 아니라 특정 양의 특정 성분들의 배합으로부터 직접 또는 간접적으로 초래되는 임의의 산물을 포함하고자 한다.

[0176]

본 발명의 약제학적 제형은 구강, 코, 국소(볼(buccal) 및 혀밑), 직장, 질 및/또는 비경구적인 투여에 적합한 것을 포함한다. 선택된 투여 경로와 상관없이, 활성 성분(들)은 당업자에게 공지된 통상적인 방법으로 인해 약제학적으로 수용 가능한 투약 형태로 제형화된다.

[0177]

단일 투약 형태를 제조하기 위해 운반체 재료와 배합될 활성 성분(들)의 양은 치료될 호스트, 특정 투여 방식 및 상기 기술된 모든 다른 인자에 따라 달라질 것이다. 단일 투약 형태를 제조하기 위해 운반체 재료와 혼합될 활성 재료(들)의 양은 일반적으로 요법 효과를 산출하기에 유효한 가장 낮은 투약 활성 성분(들)의 양일 것이다.

[0178]

약학 제형 또는 조성물을 제조하는 방법은 활성 성분(들)을 운반체, 및 선택적으로 하나 이상의 부수적인 성분과 함께 회합하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 활성 성분(들)을 액체 운반체 또는 미분쇄된 고체체, 또는 둘 다와 함께 균일하고 친밀하게 회합한 후 필요하면 생성물을 형태화해서 제조된다.

[0179]

구강 투여용으로 적합한 본 발명의 제형은 캡슐, 교각, 알약, 정제, 마름모꼴 정제(통상적으로 자당 및 아카시아 또는 트래거캔스인 향이 나는 주성분을 사용), 분말, 과립의 형태일 수 있거나, 수성 또는 비수성 액체인 용액 또는 현탁액, 또는 수중유(oil-in-water) 또는 유중수(water-in-oil) 액체 에멀전, 또는 연금약액 또는 시럽, 또는 설탕(젤라틴 및 글리세린, 또는 자당 및 아카시아와 같은 불활성 베이스를 사용) 및/또는 구강 청정제 및 이의 유사물일 수 있고, 각각 소정량의 활성 성분(들)을 함유한다. 활성 성분(들)은 또한 환약, 연약 또는 페이스트로 투여될 수 있다.

[0180]

구강 투여(캡슐, 정제, 알약, 당의정, 분말, 과립 및 이의 유사물)를 위한 본 발명의 고체 투약 형태에서, 전구 약물(들), 활성 성분(들)(이의 미크론화된 형태)은 소듐 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트와 같은 하나 이상의 약제학적 허용성 운반체, 및/또는 하기 중 임의의 것과 혼합된다: (1) 녹말, 젓당, 자당, 포도당, 만니톨, 및/또는 규산과 같은 충전제 또는 증량제; (2) 예컨대, 카복시메틸-셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 자당 및/또는 아카시아와 같은 결합제; (3) 글리세롤과 같은 보습제; (4) 아가(agar)-아가, 칼슘 카보네이트, 감자 또는 타피오카 녹말, 알긴산, 특정 실리케이트, 및 소듐 카보네이트와 같은 붕해제; (5) 파라핀과 같은 용액 지연제(retarding agents); (6) 4차 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제; (7) 예컨대, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제; (8) 카올린 및 벤토나이트 점토와 같은 흡수제; (9) 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트, 및 이의 혼합물과 같은 윤활제; 및 (10) 착색제. 캡슐, 정제 및 알약의 경우, 약제학적 조성물은 또한 완충제를 함유할 수 있다. 또한, 유사한 타입의 고체 조성물은 젓당 또는 유당뿐만 아니라 고분자량의 폴리에틸렌 글리콜 및 이와 유사물과 같은 부형제를 이용하여 연질 및 경질-충전형 젤라틴 캡슐에 충전제로 사용될 수 있다.

[0181]

정제는 선택적으로 하나 이상의 부수적인 성분을 압축 또는 성형(molding)해서 제조할 수 있다. 압축 정제는 결합제(예컨대, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스), 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 붕해제(예컨대, 소듐 녹말 글리콜레이트 또는 가교 결합된 소듐 카복실메틸 셀룰로오스), 표면 활성제 또는 분산제를 사용해서 제조할 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤화된 분말 활성 성분(들)의 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조할 수 있다.

[0182]

당의정, 캡슐, 알약 및 과립과 같은 본 발명의 약학 조성물의 고체 투약 형태, 및 정제에는 선택적으로 장 코팅물 및 약학 제형 기술에서 널리 공지되는 다른 코팅물과 같은 코팅물 및 외피가 제조 또는 스코어링될 수 있다.

또한, 이것은 예컨대 소기의 방출 프로필을 제공하는 다양한 비율의 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 다른 중합체 매트릭스, 리포솜 및/또는 마이크로스피어를 사용해서 활성 성분(들)의 저속 또는 조절 방출을 제공하도록 제형화할 수 있다. 이것은 예컨대 박테리아 보유 여과기(bacterial-retaining filter)를 통한 여과 등으로 멸균할 수 있다. 또한, 이 조성물은 선택적으로 불투명화제를 함유할 수 있고, 활성 성분(들)만을 우선적으로 위장의 특정 부위에 선택적으로 지연 방식으로 방출시키는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 또한, 활성 성분(들)은 미세캡슐화된 형태일 수 있다.

[0183] 활성 성분(들)의 구강 투여를 위한 액체 투약 형태는 약제학적 허용성 에멀전, 미세에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 연금약액을 포함한다. 활성 성분(들)에 추가로, 액체 투약 형태는 당해 기술에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제로, 예컨대, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 에멀전화제, 예컨대, 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸아세테이트, 부틸 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 글리콜, 오일(특히, 면실, 땅콩, 밀, 배종(germ), 올리브, 비버향(castor) 및 참기름), 글리세롤, 아밀 알콜, 테트라하이드로푸틸 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르 및 이의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0184] 불활성 희석제외에 구강 조성물은 또한 습윤제, 에멀전화제 및 현탁제, 감미제, 착향제, 착색제, 방향제 및 보존제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 활성 성분(들)에 추가로 현탁액은 에톡실화 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타하이드록시드, 벤토나이트, 아가-아가 및 트랜가캔스, 및 이의 혼합물과 같은 현탁제를 함유할 수 있다.

[0185] 직장 및 질 투여를 위한 본 발명의 약학 조성물의 제형은 좌약으로 제시될 수 있고, 활성 성분(들)을 상온에서는 고체이지만 체온에서는 액체여서 직장 및 질 공간에서 용융되서 활성 성분(들)을 방출시킬, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 또는 살리실레이트를 포함하는 하나 이상의 적합한 비자극 부형제, 또는 운반체를 혼합함으로써 제조될 수 있다. 또한, 질 투여에 적합한 본 발명의 제형은 당해 기술에서 적합한 것으로 알려진 상기 운반체를 함유하는 질좌약, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 폼 또는 스프레이 제형을 포함한다.

[0186] 활성 성분(들)의 국소적 또는 경피성 투여를 위한 투약 형태는 분말 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 활성 성분(들)은 약제학적 허용성 운반체, 및 필요할 수 있는 임의의 완충제 또는 추진제와 함께 멸균 조건에서 혼합될 수 있다.

[0187] 연고, 페이스트, 크림 및 젤은 활성 성분(들)에 추가로 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 녹말, 트래거캔스, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 탈크 및 징크 옥사이드, 또는 이의 혼합물과 같은 부형제를 함유할 수 있다. 분말 및 스프레이는 활성 성분(들)에 추가로 젓당, 탈크, 규산, 알루미늄 하이드록시드, 칼슘 실리케이트 및 폴리아미드 분말, 또는 이러한 물질의 혼합물과 같은 부형제를 함유할 수 있다. 스프레이는 추가적으로 클로로플루오로하이드로카본, 및 부탄, 프로판과 같은 휘발성 비치환 하이드로카본과 같은 통상의 추진제를 함유할 수 있다.

[0188] 본 발명의 화합물은 당해 기술자에게 잘 공지된 경피형 피부 패치의 형태를 사용해서 경피 경로를 통해 또는 적합한 비강 매개체의 국소적 사용을 통해 비강 투여 형태로 투여할 수 있다. 경피성 전달 시스템은 투약 계획을 통한 연속 투여용이다. 경피성 패치는 활성 성분(들)의 신체로의 조절된 전달을 제공하는 추가된 이점을 제공한다. 이러한 투약 형태는 엘라스토머 매트릭스 재료와 같은 적합한 매질에 활성 성분(들)을 용해, 분산 또는 달리 혼입해서 제조할 수 있다. 또한, 흡수 증진제가 활성 성분(들)의 피부를 통한 유동을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 이러한 유동 속도는 속도 조절막을 제공하거나 활성 성분(들)을 중합체 매트릭스 또는 젤에 분산시킴으로써 조절할 수 있다.

[0189] 또한, 본 발명의 화합물은 작은 유니라멜라 소포(unilamellar vesicle), 큰 유니라멜라 소포 및 멀티라멜라 소포와 같은 리포솜 전달 시스템의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린과 같은 다양한 인지질로부터 생성될 수 있다.

[0190] 본 발명의 화합물의 또 다른 전달 방식은 화합물 분자가 커플링되는 개별적인 운반체로서 단일클론 항체를 사용하는 전달일 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 표적이 될 수 있는 약물 운반체로서 가용성 중합체로 커플링될 수 있다. 이러한 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리하이드록시프로필메타아크릴아미드-페놀, 폴리하이드록시-에틸아스파르트아미드-페놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥사이드-폴리라이신을 포함할 수 있다. 추가로, 본 발명의 화합물은 예컨대, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산과 폴리글리콜산의 공중합체, 폴리엩실론 카프로락톤, 폴리하이드록시 부티르산, 폴리오르소에스테르, 폴리아세탈, 폴리디하이드로피란, 폴리스시아노아크릴레이트 및 하이드로겔의 가교결합 또는 양친매성 블록 공중합체와 같은 약물의 조절된 방

출을 달성하는데 유용한 생체분해성 중합체군에 결합될 수 있다.

- [0191] 비경구성 투여에 적합한 본 발명의 약학 조성물은 항산화제, 완충제, 이 제형에 미리 받기로 한 자(recipient)의 혈액과 등장성을 제공하는 용질, 또는 현탁제나 증점제를 함유할 수 있는, 하나 이상의 약제학적 허용성 멸균성 수성 등장액 또는 비수성 등장액, 현탁액 또는 에멀전, 또는 사용 바로 전에 멸균성의 주입 가능한 용액 또는 현탁액으로 재구성될 수 있는 멸균성 분말 중 하나 이상과 함께 활성 성분(들)을 함유한다.
- [0192] 본 발명의 약제학적 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 운반체의 예는 물, 에탄올, 폴리올(글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 및 이의 유사물), 및 이의 적합한 혼합물, 올리브 오일과 같은 식물성 유지, 에틸 올리에이트와 같은 주입 가능한 유기 에스테르를 포함한다. 적합한 유동성은 예컨대, 레시틴과 같은 코팅 재료의 사용, 요구되는 입자 크기의 유지, 및 계면활성제의 사용으로 유지될 수 있다.
- [0193] 또한, 이러한 조성물은 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 또한, 설탕, 염화나트륨 및 이의 유사물과 같은 등장제가 조성물에 함유되는 것이 바람직할 수 있다. 또한, 주입 가능한 약제학적 형태는 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 작용제를 첨가해서 지속 흡수형으로 제조할 수 있다.
- [0194] 일부 경우에, 활성 성분(들)의 효과를 지속시키기 위해서 피하 또는 근육내 주입으로부터 약물의 흡수를 늦추는 것이 바람직할 수 있다. 이것은 수 용해도가 낮은 결정성 또는 무정형 재료의 액체 현탁액의 사용으로 달성될 수 있다. 활성 성분(들)의 흡수율은 이의 용해율에 따라 달라지고, 결국 결정 크기 및 결정 형태에 의존할 수 있다. 대안적으로, 비경구적으로 투여된 활성 성분(들)의 흡수의 지연은 오일 매질에 활성 성분(들)을 용해시키거나 현탁시켜서 달성된다.
- [0195] 주입 가능한 데포(depot) 형태는 폴리락티드-폴리글리콜리드와 같은 생체 분해성 중합체에 활성 성분(들)의 미세캡슐화 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 활성 성분(들) 대 중합체의 비율 및 사용된 특정 중합체의 특성에 따라서, 활성 성분(들)의 방출율이 조절될 수 있다. 다른 생체 분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(엔하이드라이드)를 포함한다. 또한, 주입 가능한 데포 제형은 신체 조직과 융화성인 활성 성분(들)을 리포솜 또는 마이크로에멀전에 주입시켜서 제조한다. 주입 가능한 재료는 예컨대, 박테리아 보유 여과기를 통한 여과로 멸균할 수 있다.
- [0196] 주사성 투약 형태로 전달된 조성물은 생체용화성 중합체, 당해 개시된 화합물의 용화성 형태 및 생체용화성 중합체를 용해하는 생체용화성 용매를 함유하고, 이 때 생체용화성 중합체, 당해 화합물 및 생체용화성 용매의 중량%는 전체 조성물의 총 중량을 기초로 하고, 또한 상기 조성물에는 상기 중합체의 충분한 양이 사용되어, 혈관 부위로 전달한 즉시 중합체가 침전하여 종양 성장을 정지시키기에 충분한 용량의 활성 화합물을 방출할 수 있는 것이 바람직하다.
- [0197] 이러한 양태의 다른 관점은 상기 조성물의 적당한 점도를 유지하는 것으로, 40℃에서 약 10 내지 200 cSt의 범위인 것이 바람직하다.
- [0198] 고체 중량으로 국소 전달된 조성물은 약 1 내지 95 중량% 농도의 생체용화성 중합체, 약 5 내지 약 75 중량% 농도의 활성 화합물 및 약 5 내지 약 95 중량%의 생체용화성 용매를 함유하는 것이 더욱 바람직하고, 이 때 모든 성분의 중량%는 전체 조성물의 총 중량을 기초로 하고 조성물의 점도는 40℃에서 적어도 10 내지 약 200 cSt, 더욱 바람직하게는 적어도 약 200 cSt이다.
- [0199] 생체분해성 중합체는 당업계에 개시되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 4,938,663(Dunn et al.)은 다음과 같은 생체분해성 중합체의 예를 개시한다: 직쇄 중합체, 예컨대 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 폴리카프로락톤, 폴리안하이드라이드, 폴리아미드, 폴리우레탄, 폴리에스테르아미드, 폴리오르토에스테르, 폴리디옥사논, 폴리아세탈, 폴리오르토에스테르, 폴리디옥사논, 폴리아세탈, 폴리케탈, 폴리카보네이트, 폴리오르토카보네이트, 폴리포스파젠, 폴리하이드록시부티레이트, 폴리하이드록시발러레이트, 폴리알킬렌 옥살레이트, 폴리알킬렌 석시네이트, 폴리(말산), 폴리(아미노산), 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리하이드록시셀룰로스, 키틴, 키토산 및 이의 공중합체, 삼원공중합체 및 배합물. 다른 생체분해성 중합체로는 젤라틴, 콜라겐 등을 포함한다.
- [0200] 적당한 비-생체분해성 생체용화성 중합체로는, 예컨대 셀룰로스 아세테이트, 에틸렌 비닐 알콜 공중합체, 하이드로겔(예, 아크릴계), 폴리아크릴로니트릴, 폴리비닐아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 니트로셀룰로스, 우레탄/카보네이트의 공중합체, 스티렌/말레산의 공중합체, 및 이의 혼합물을 포함한다.

- [0201] 바람직한 생체유화성 중합체는 아크릴 중합체, 셀룰로스 디아세테이트 및 에틸렌 비닐 알콜 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜, 키토젠, 콜라겐 및 젤라틴을 포함할 수 있다. 이러한 중합체는 시판되고 있거나, 또는 공지된 절차에 따라 제조할 수 있다. 바람직한 양태에서, 겔투과 크로마토그래피로 측정된 조성물의 수평균분자량은 약 5,000 내지 약 200,000, 더욱 바람직하게는 약 25,000 내지 약 180,000, 더욱 바람직하게는 약 50,000 내지 100,000 이다.
- [0202] 본 발명의 또 다른 관점은 당해 국소 부위의 임상 진행을 관찰하고 모니터하기 위해 조성물에 생체유화성 조영제를 이용하는 것이다. 이러한 조영제로는 수용성 조영제 및 불수용성 조영제가 포함된다. 불수용성 조영제는 바륨 설페이트, 탄탈 분말 및 탄탈 옥사이드로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 생체유화성 물질인 것이 바람직하다. 또 다른 바람직한 양태에서, 생체유화성 용매는 물, 디메틸설폭사이드(DMSO), 에탄올, 에틸 락테이트 또는 아세톤이다.
- [0203] 제형은 예컨대, 앰플 및 바이엘과 같은 1회 용량 또는 다회 용량 밀봉 용기에 존재할 수 있고, 사용 바로 전에 주사용 물과 같은 멸균성 액체 운반체의 첨가만이 필요한 동결 건조 상태로 보관할 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 상기 기술된 유형의 멸균성 분말, 과립 및 정제로부터 제조할 수 있다.
- [0204] 또한, 본 발명의 약제학적 조성물은 하기 용도에 맞춰진 제형을 포함하는 수의학적 제형의 형태로 사용될 수 있다: (1) 경구 투여, 물약(drenches)(수성 또는 비수성 용액이나 현탁액), 정제, 환약, 분말, 공급물질과 혼합하기 위한 과립 또는 펠렛, 혀에 적용하기 위한 페이스트; (2) 비경구 투여, 예컨대 멸균 용액 또는 현탁액으로서의 피하, 근육내 또는 정맥내 주사, 또는 적합한 경우 현탁액이나 용액이 동물의 유두를 통해 동물의 젖통으로 도입되는 유방내 주입으로서의 앰플; (3) 국소 적용, 예컨대 피부에 도포되는 크림, 연고 또는 스프레이; (4) 질내 적용, 예컨대 질 좌약, 크림 또는 폼이나 당해 부위에 투여용으로 당업자에 의해 맞춰진 임의의 다른 방법.
- [0205] 본 발명은 특정 양태를 참고로 기술됐지만, 당업자는 기술된 양태가 예증의 목적으로 제시된 것이지만 발명을 제한하는 것이 아니고 여타 양태로도 실시될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 따라서, 후속 청구항들의 범위는 본 명세서에 함유된 양태들의 설명에만 제한되지 않아야 한다.
- [0206] 상기 표 I, II 및 III에 예시된 본 발명의 화합물들을 제조하기 위한 반응식 1, 2 및 3에 제시된 일반 방법은 다음과 같은 실시예들에 의해 자세하게 설명된다. 구체적으로, 6-알콕시알킬 에스트라디올 화합물을 제조하기 위한 반응식 1 및 2에 제시한 방법은 이하 실시예 1 내지 5로 예시했고, 반응식 3은 에스트라디올의 6-아미노 유도체의 제법에 대한 것이다. 에스트로겐 수용체 결합능을 평가한 한 예는 실시예 4에 명시했고, 마지막으로 본 발명의 바람직한 화합물의 IC₅₀ 및 이들의 비교 효능의 평가는 실시예 5에 제시했다. 다른 언급이 없는 한, 모든 출발 물질과 시약은 표준 시판 등급인 것으로, 추가 정제없이 사용하거나, 상기 물질로부터 통상의 방법에 의해 쉽게 제조할 수 있다. 유기 합성 분야의 당업자는 출발 물질과 반응 조건이 원하는 최종 산물에 따라 달라질 수 있다는 것을 알고 있을 것이다.
- [0207] 실시예 1
- [0208] 6-하이드록시메틸-안드로스타-1,4-디엔-3,17-디온의 제조 방법.
- [0209] 반응 시스템에서, 충분한 양의 (+)안드로스타-1,4-디엔-3,17-디온 (ADD), 12.2 당량의 피롤리딘, 촉매성 아세트산, 변성 에탄올(95/5 에탄올/메탄올) 및 6-7% 테트라하이드로퓨란(THF)을 30 내지 40℃로 최소 16시간 동안 가열해서 1,3-디피롤리디노안드로스타-3,5-디엔-17-온을 생성했다. ADD 함량이 HPLC 영역으로 3% 미만에 도달하거나 변화가 없어지거나 또는 최종 디피롤리디노안드로스타디엔이 ADD로 역전환되기 시작하면, 반응 혼합물을 5 ± 5℃로 냉각시켰다. 이후에 최종 화합물을 모아서 차가운 변성 에탄올로 세척했다. 수율은 통상적으로 건조 기준으로 70-80%이고, 순도는 HPLC 영역 비율로 통상적으로 90-95%다.
- [0210] 그 다음, 최종 1,3-디피롤리디노안드로스타-3,5-디엔-17온 1 당량을 10 ml의 디클로로메탄/g 중의 2.6 당량의 포르말린(포름알데히드)과 상온에서 혼합했다. 이 반응 혼합물을 그 다음 2%의 황산 용액으로 약 2의 pH로 산성화시켰다. 이로 인해, 유기층이 생성됐고, 2% 황산 및 1:1 물/염수로 세척했다. 이후에 용매를 톨루엔(대략 10 ml/g)으로 교체 실시했고, 톨루엔 교체가 증발하면서 생성물이 결정화됐다. 이 생성물은 모아서 세척하고 건조하여 6-하이드록시메틸-안드로스타-1,4-디엔-3,17 디온을 제공했다. 당업자는, 원한다면 당업계에 공지된 기술을 사용해서 추가로 6번 위치의 입체화학을 개질시킬 수 있다.
- [0211] 실시예 2

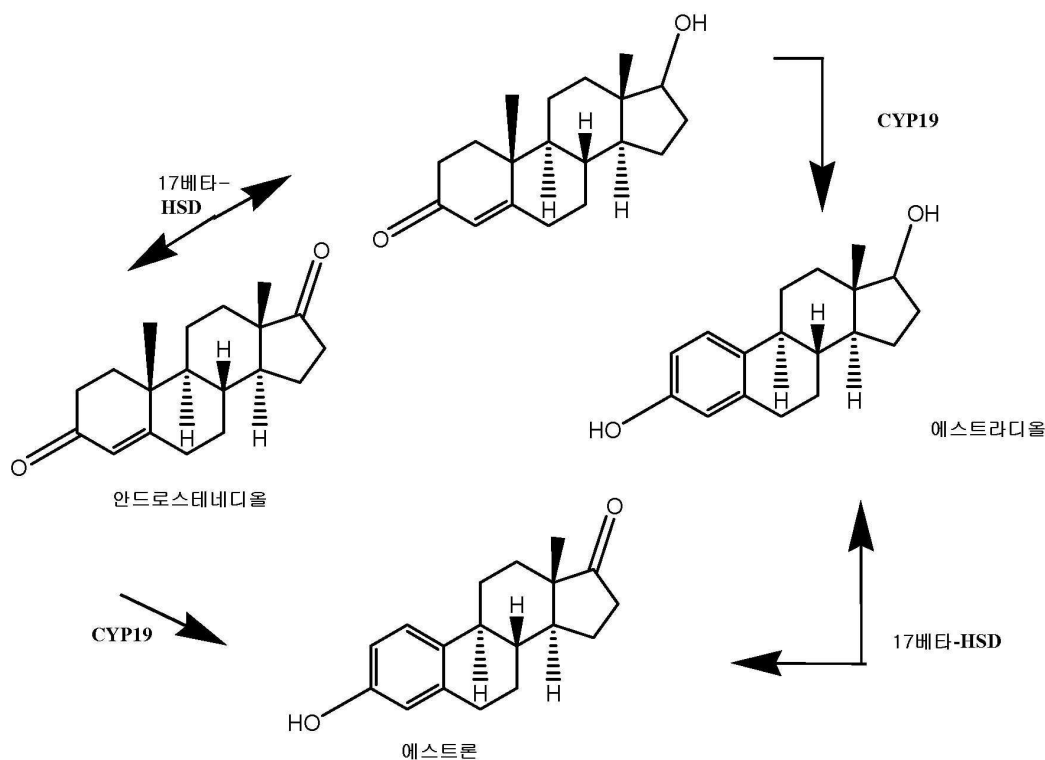
- [0212] 화합물 NDC-1022 및 NDC-1033의 제조방법
- [0213] 반응식 2에 개략된 바와 같이, 에스트라디올 유도체 NDC-1022, NDC-1033을 하기 방법으로 합성했다. 톨루엔설폰 산 또는 캄포설폰산을 촉매로 사용해서 THF에서 화합물 1과 디하이드로피란을 반응시켜서 보호된(protected) 에스트라디올 화합물 2를 제조했다. 당업자는 이 반응이 평형반응이라는 것을 인식할 수 있기 때문에 이러한 조건에서 반응은 종결되지 않을 것이다. 그러므로, 단일 보호된(mono-protected) 에스트라디올이 반응 생성물에서 발견될 수 있다. 이 미정제 반응 혼합물은 아세트니트릴로 분쇄 단계로 처리하여 소기의 비스-THP 에스트라디올을 약 70%의 수율로 결정화할 수 있다.
- [0214] 반응식 2에 나타난 바와 같이 주요 중간 화합물 3은 LiDAKOR라고 불리는 강염기 혼합물(부틸 리튬, 디이소프로필아민, 및 칼륨 tert-아밀레이트)로 벤질 6번 위치에서의 아실화를 통해 수득했다. 당업자는 -70°C의 조건하에서, 벤질 위치에서 프로톤의 제거를 인식할 수 있다. 이후에, 중간 화합물 3을 컬럼 크로마토그래피로 정제해서 컬럼 용매 및 소량의 불순물을 함유하는 약 50% 수율의 시럽(syrup)을 수득했다. 과량의 리튬 알루미늄 하이드라이드로 알데히드를 환원함으로써 유리질 발포체로 고수율의 라세미 하이드록시메틸 에스트라디올 화합물 4를 수득했다.
- [0215] NDC-1022 및 NDC 1033을 제조할 목적으로, 화합물 4를 소듐 하이드라이드 및 메틸 아이오다이드로 메틸화해서 메톡시메틸 중간 화합물 7을 제조했다. 화합물 7을 컬럼 크로마토그래피로 정제해서 유리질 발포체를 수득했다. 보호기를 탈보호화해서 라세틱 6-메톡시메틸 에스트라디올 화합물 8을 수득했다. 거울상이성체의 분리는 키랄 정제용 HPLC를 사용해서 실시하여 화합물 NDC-1022 및 NDC-1033을 수득했다. 화합물 NDC-1022의 경우, 키랄 순도는 95:5 R:S 초과로 실현되었다. 화합물 NDC-1033의 경우는, 86:14 S:R의 키랄 순도가 실현되었다. 6번 위치에서의 절대 입체화학을 측정하기 위해, NMR을 사용하는 것은 당업자의 수준에서 충분한 것이고, 4번과 6번 양성자는 진단성(diagnostic)이다.
- [0216] 실시예 3
- [0217] NDC-1055 및 NDC-1066의 제조방법
- [0218] 실시예 2에서 기술된 동일한 방법을 사용해서, 화합물 4를 합성했다. 이후에 화합물 4의 탈보호화는 메탄올에서 촉매성 염화수소로 달성했고, 라세미 화합물 5는 키랄 정제용 HPLC로 분리시켜서 하나는 NDC-1055가 많고 다른 하나는 NDC-1066이 많은 두 분획으로 분리했다. 각 화합물은 각각 >95:5 R:S 및 S:R의 키랄 순도를 실현했다. 6번 위치의 절대 입체화학은 NMR로 측정했고, 4번과 6번은 진단성이다.
- [0219] 실시예 4
- [0220] 루시퍼라제 활성을 사용해서 에스트로겐 수용체 결합 능력을 측정하는 방법
- [0221] 에스트로겐 수용체-음성 CV-1 신장 세포를 10%의 소 태아 혈청 및 100 유닛/ml의 페니실린-스트렙토마이신이 보충공급된 4.5 g/L의 글루코스를 보유하는 돌베코 변형 이글 배지(Dulbecco's modified Eagle's medium)에서 37°C, 가습된, 5% CO₂ 대기에서 유지시켰다. 이후에, 세포를 10% 숏-텍스트란-제거된 소 태아 혈청을 함유하는 무-페놀레드 돌베코 변형 이글 배지가 담긴 6-웰 디쉬에 웰 당 2×10^5 세포 밀도로 평판 배양했다. CV-1 세포를 본 제조업자의 프로토콜에 따라 LipofectAMINE 시약을 사용해서 감염시켰다. 1.5 μ g의 리포터 플라스미드(티미딘 키나아제 프로모터 및 루시퍼라제 유전자 상류에 클로닝된 단일 ERE 함유 ERE-tk-루시퍼라제 보유) 및 0.5 μ g의 ER α 또는 ER β 발현 벡터(CMV-ER α 또는 CMV-ER β 의 전체 길이의 암호화 서열을 각각 보유)를 포함하는 형질감염(transfection). 16 내지 24시간 후 세포를 수거하고 루시퍼라제 활성을 분석했다.
- [0222] 처음에 세포 단층은 차가운 인산염 완충 식염수로 두번 세척하고, 1X 세포 배양물 용해 시약(위스콘신주 매디슨 소재의 프로메가로부터 입수) 250 μ l에서 15분동안 배양했다. 세포 추출물을 새 튜브로 옮기고 루시퍼라제 분석 시스템(프로메가로부터 입수)를 사용해서 분석했다. 각각의 분석시, 추출물 10 μ l을 1X 세포 배양 라이시스 시약 90 μ l로 희석시켰다. 발광율은 AutoLumat LB953 luminometer를 사용해서 측정했다.
- [0223] 본원에 기술된 결합 분석법으로 식별된 화합물 또는 이의 염은 에스트로겐 수용체의 리간드 결합 자리에서 에스트라디올의 결합을 억제하는 화합물이다. 상세하게, 본 화합물 또는 이의 염은 세포 증식을 정지시켜 이의 약리학적 활성을 발휘할 것으로 예상된다. 도 3 및 4에 제시된 바와 같이, 선도 화합물 NDC-1022, NDC-1033은 에스트로겐 수용체 중 하나와 결합하여 세포 증식 활성 정지를 초래하는데 있어서, 에스트라디올에 대해 강한 경쟁적 행태를 나타낸다.

- [0224] 실시예 5
- [0225] 후보 화합물의 IC₅₀을 측정하는 방법
- [0226] 열거된 세포주를 이 세포주에 적당한 배지에서 약 5% CO₂, 37℃, 95%의 상대 습도에서 유지시켰다. 이 세포를 이틀 내지 삼일마다 계대 배양하고 바닥이 투명한 96-웰 평판에서 웰당 1×10^4 세포의 밀도로 평판배양한 후 분석 개시 전에 약 5% CO₂, 37℃에서 밤새 항온배양했다. 세포의 생존력 분석을 시작하기 위해서, 세포 평판내 배지(100 μ l)를 새 배지(100 μ l)로 교체했다. 검사물을 새 배지에 2반복으로 연속 1:2 희석하고, 200 μ l의 총 부피 중 0.46, 1.37, 4.12, 12.35, 37.04, 111.1, 333.3 및 1,000 μ M(\leq 1%의 DMSO)의 최종 샘플 농도로 세포(100 μ l)에 첨가했다. 세포를 보유하지 않은 웰 및 0.1%의 트리톤-X로 용해된 세포를 보유하는 웰을 기준선 대조군으로 사용했다. 타목시펜은 각 측정시 공지된 대조군으로 사용했고, DMSO만이 매개체 대조군으로 작용할 것이다. 샘플을 약 37℃, 5% CO₂ 가습 대기에서 72시간 동안 배양했다. 이 평판을 배양 기간 동안 하루에 한번씩 관찰했고, 융합(confluence) 수준에 특히 주의를 기울였다. 세포가 72 시간의 배양 기간이 끝나기 전에 융합성에 도달했다면, 이 때 실험을 종료한 후 세포의 생존력을 하기 기술된 바와 같이 측정했다.
- [0227] 세포 생존력은 상업적으로 입수 가능한 키트를 사용해서 ATP 수준을 발광도로 측정했다. 간단하게 말해서, 세포 평판에서 배지를 제거하고 신규 배지 100 μ l로 교체한 후, 완충액과 동결건조한 기질을 실온에서 평형화시켰다. 완충액은 세포 평판(웰 당 100 μ l) 웰에 첨가하기 바로 직전에 기질을 복원시키기 위해 사용했다. 평판을 Infinite M200 평판 판독기에 놓고, 10분 동안 진동시킨 후 10분동안 대기한 다음 감쇠없이 0.5초의 인테그레이션 타임으로 판독했다.
- [0228] 평균 기준선 대조군(트리톤 X-100이 있거나 세포가 없는 웰)을 총 발광도에서 뺀 후 이 웰에 대한 순 발광도를 수득했다. 총 발광도는 DMSO 단독 대조군에 비유되었다. IC₅₀은 매개체 대조군 세포와 비교해서 50%의 반응을 산출하는 농도로 계산했다. 도 5 및 6은 이 시험 결과를 도시한 것이다. 따라서, 당업자는 청구된 조성물 중 R형 구조가 다른 입체이성체보다 우세하다는 것을 인식할 수 있을 것이다.
- [0229] 실시예 6
- [0230] NDC-1187의 제조방법
- [0231] 실시예 1-2에서와 같은 방법론을 이용해서, NDC 1022를 제조했다. NDC-1022(0.32g, 1mmol)를 DCM(30ml)에 용해한 용액에 아세트산 무수물(0.6ml, 6mmol, 3 eq), TEA(0.5ml, 3.6mmol, 1.8eq) 및 DMAP(50mg)를 첨가했다. 반응 용액을 상온에서 3hr 동안 교반했다. 이 반응 후 박층 크로마토그래피("TLC")를 수행했다.
- [0232] 반응 용액은 1M HCl(20ml), 포화 NaHCO₃(20ml) 및 염수(20ml)로 각각 세척했다. DCM 상은 MgSO₄ 상에서 건조하고 여과했다. 여액은 증발 및 고 진공 하에 60℃에서 3hr 동안, 상온에서 밤새 건조하여 반응식 3의 순수 목적 화합물 1을 수득했다(0.4g, 백색, 정량적).
- [0233] 실시예 7
- [0234] 반응식 3의 화합물 2(0.35g, 0.87mmol)를 DCM에 용해한 용액에 요오도트리메틸실란(6ml, 44mmol, 50eq)을 상온에서 첨가했다. 황색 용액을 아르곤 하에 38℃에서 밤새 교반했다.
- [0235] 반응 용액을 얼음조에서 냉각했다. 여기에 과량의 포화 NaHCO₃(10ml)를 천천히 첨가하여 반응을 정지시켰다. 혼합물을 분리한 후, 유기 상은 염수로 세척하여 이동상으로 DCM 중의 3% MeOH를 이용하는 실리카겔 정제로 농축했다. 반응식 3의 순수 화합물 2를 270mg(80%) 수득했다.
- [0236] 반응식 3의 화합물 2(250mg, 0.65mmol), 트리페닐포스핀(222mg, 0.85mmol, 1.3eq), N-하이드록시프탈이미드(140mg, 0.85mmol, 1.3 eq)를 THF(20ml)에 용해한 용액을 얼음조에서 냉각했다. 냉각 용액에 디에틸 아조디카르복실레이트(0.6ml, 1mmol, 1.5 eq)를 첨가했다. 반응 혼합물을 상온으로 가온하고 밤새 교반했다.
- [0237] 반응 혼합물을 증발시키고, 수득되는 잔류물을 DCM(50ml)으로 희석했다. 염수로 세척하고 이동상으로 3% MeOH/DCM을 이용하는 실리카겔 정제로 농축하여 목적한 반응식 3의 백색 화합물 3을 260mg(75%) 수득했다. 단계 1부터 단계 3까지의 합성은 반복하여 반응식 3의 다른 화합물 3 배치를 제조할 수 있다(580mg).
- [0238] 실시예 8

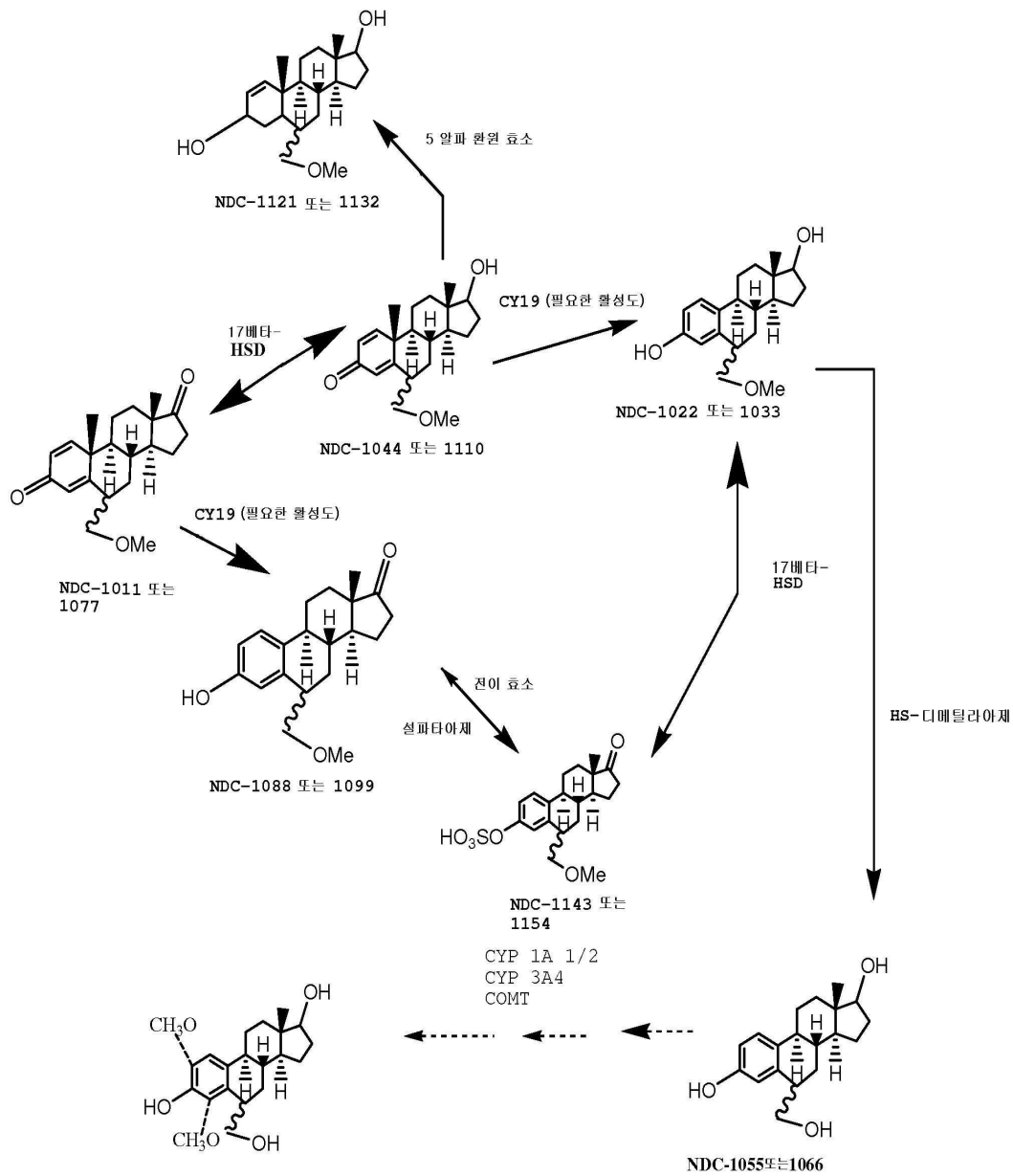
- [0239] 반응식 3의 화합물 3(580mg, 1.1mmol)을 무수 DCM(30ml)에 용해한 용액을 얼음조에서 냉각했다. 메틸 하이드라진(0.22ml, 2.2mmol, 4eq)을 첨가했다. 이 혼합물을 상온으로 가온하고 3hr 동안 교반했다. 이 반응 후 LC-MS를 수행했다.
- [0240] 반응 용액을 염수와 포화 NaHCO_3 (1:1, 10ml) 용액으로 세척했다. 수성 상은 DCM(10ml)으로 세척했다. DCM 상을 합하여 고 진공 하에 증발 건조시켰다. LC-MS를 통해, 미정제 산물에 2가지 주요 산물인 반응식 3의 화합물 4와 화합물 4a가 함유되어 있음을 확인했다. 미정제 혼합물을 추가 정제하지 않고 다음 반응에 직접 사용했다.
- [0241] 실시예 9
- [0242] MeOH(60ml) 중의 반응식 3의 화합물 4와 4a의 미정제 혼합물(약 0.7mmol)을 얼음조에 넣어 냉각했다. 여기에, 탄산나트륨(0.5g, 4.7mmol) 수용액(10ml)을 첨가하고, 그 다음 다른 NaOH(0.8g, 20mmol) 수용액(10ml)을 첨가했다. 상온으로 가온하고 밤새 교반했다.
- [0243] 최종 반응 용액의 pH는 약 14였다. pH를 10으로 조정하기 위해 중탄산나트륨 포화 용액(약 10ml)을 첨가했다. 이 혼합물을 증발시켜 메탄올을 대부분 제거했다. 수득되는 혼합물에 DCM(100ml)과 포화 중탄산나트륨(30ml)을 추출을 위해 첨가했다. 수성 상은 DCM(2x50ml)으로 세척했다. DCM 상을 합하여 증발 건조시켜 미정제 혼합물 400mg을 수득했다.
- [0244] 미정제 혼합물은 이동상으로 5% MeOH/DCM을 이용하는 실리카겔 컬럼으로 정제하여 목적인 최종 산물 NDC-1187을 수득했다(135mg, 회백색, 60% 수율, 98% HPLC 순도, NMR 및 LC-MS로 확인).

도면

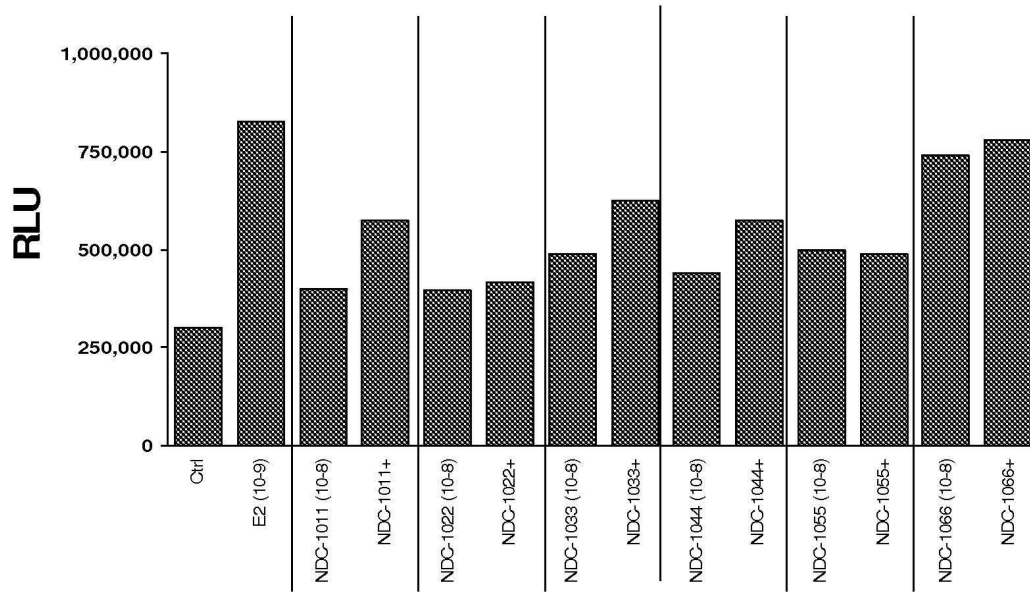
도면1



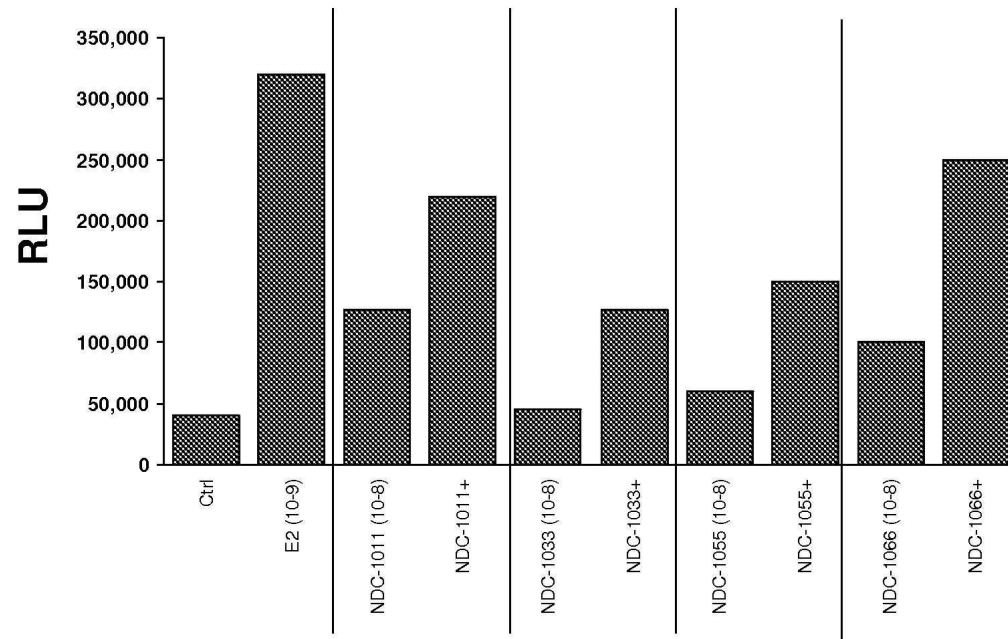
도면2



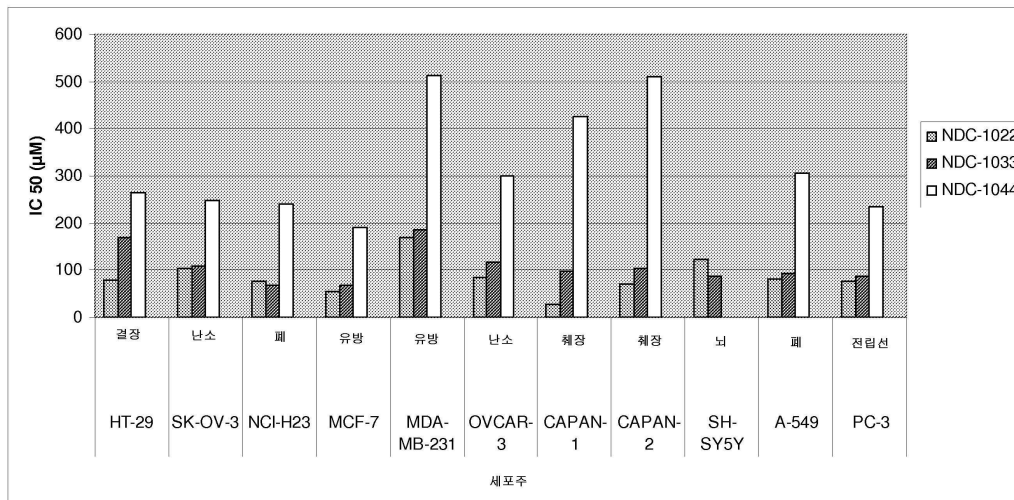
도면3



도면4



도면5

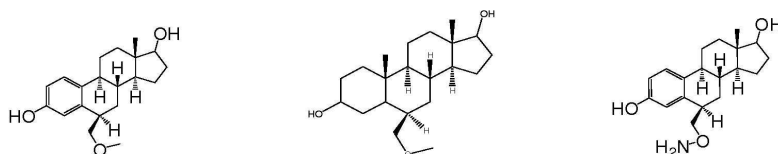


도면6

세포주	종양 유형	NDC-1022	NDC-1033	NDC-1044
HT-29	결장	78.5	169.9	265.7
SK-OV-3	난소	102.8	108.1	247.9
NCI-H23	폐	75.6	67.6	239.4
MCF-7	유방	53.5	68.5	190.1
MDA-MB-231	유방	167.8	184.8	512.2
OVCAR-3	난소	85.8	117.4	298.8
CAPAN-1	췌장	26.3	98.3	425.4
CAPAN-2	췌장	71.2	103.9	509.5
SH-SY5Y	뇌	122.3	86.9	ND
A-549	폐	81.3	92.0	304.7
PC-3	전립선	77.2	86.0	233.8

도면7

종양 주	유형	검사 화합물 1	검사 화합물 2	검사 화합물 3
HT-29	결장	72	> 1000	220
NCI-H23	폐	86	121	166
MCF-7	유방	55	550	67
MDA-MB-231	유방	122	750	222
SKOV-3	난소	178	> 1000	260
PC-3	전립선	79	820	182
SH-SY5Y	뇌	75	237	487



도면8

