



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0132955
(43) 공개일자 2013년12월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07J 9/00 (2006.01) *A61K 31/57* (2006.01)
A61P 5/36 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-7019568

(22) 출원일자(국제) 2011년09월08일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2013년07월23일

(86) 국제출원번호 PCT/US2011/050859

(87) 국제공개번호 WO 2012/087389
국제공개일자 2012년06월28일

(30) 우선권주장
PCT/US2010/062068 2010년12월23일 미국(US)

(71) 출원인
레프로스 셰라피우티스 아이엔씨.
미국 텍사스주 77380, 더 우드랜드, 스위트 비7,
팀버로크 플레이스 2408

(72) 발명자
포돌스키, 조셉, 에스.
미국 텍사스 77381, 더 우드랜드, 3페블 홀로우
코트
빌레, 로널드, 디.
미국, 텍사스 77059, 휴스턴, 13903 뷰필드 코트

(74) 대리인
신관호

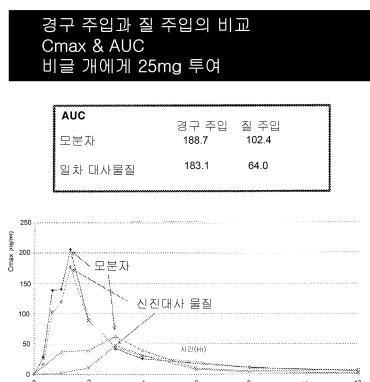
전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 **프로게스테론-의존성 증상을 치료하기 위한 새로운 19-노르-스테로이드 및 그의 이용**

(57) 요 약

본 발명은 주요 주제는 호르몬-의존성 증상의 치료에 관한 것이다. 이러한 증상을 치료하기 위한 새로운 화합물들과 방법들이 기재되어 있다. 본 발명의 실시예들은 자궁내막염과, 월경통, 유방암, 자궁 유심유증, 자궁내막 초증식(hyperproliferation)을 치료하는 방법들을 기재하고 있다.

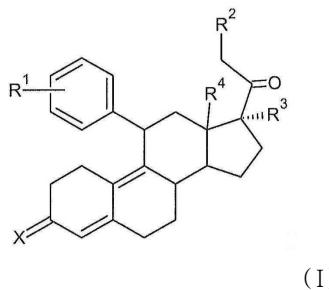
대 표 도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

하기의 일반구조식 I로 표시되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.



여기에서 R^1 은, $CH(OH)CH_3$; 알킬су阜닐; 알킬су阜포阜; 알킬티오; 아실; 알콕시; 아실옥시로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

R^2 는, 수소, 알콕시, 아실옥시로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

R^3 는, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아실옥시로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

R^4 는 수소 또는 알킬이며;

X 는 $=O$, $=N-OR_5$ 으로 구성되는 그룹으로부터 선택되며,

여기에서 R_5 는 수소, 알킬, OH , CH_2 , $OAlk_1$ 및 $OCOAlk_2$ 가 되며,

여기에서 Alk_1 및 Alk_2 는, C1-C8 알킬 또는 C7-C15 아랄알킬이며,

단, R^1 은, 파라 위치에 있으며, $-OCH_3$, $-SCH_3$, $-NC_4H_8$, $-NC_5H_{10}$, $-NC_4H_8O$, $-CHO$, $-CH(OH)CH_3$, $-COCH_3$, $-O(CH_2)_2NC_4H_8$, 또는 $-O(CH_2)_2NC_5H_{10}$ 이며,

X 는 $=O$ 또는 $=N-OR_5$ 가 아니며,

여기에서 R_5 는 수소 또는 알킬이며,

이 때에, R^2 는 수소, R^3 는 하이드록시, R^4 는 메틸, $X=O$ 이 되면, R^1 은 메타 위치에 있으며, R^1 은 메톡시가 아니다.

청구항 2

제 1항에 있어서,

R^1 은, 파라(para) 위치에 있으며, 아실, 또는 $CH(OH)CH_3$ 이며; R^2 는 알콕시; R^3 는 알킬 또는 수소가 되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제 2항에 있어서,

R^1 은 $-COCH_3$, R^2 는 메톡시, R^3 는 아세톡시, R^4 는 메틸, 그리고 X 는 OH , CH_2 , $OAlk_1$ 과 $OCOAlk_2$ 로 구성된 그룹에서 선택되며, Alk_1 및 Alk_2 는, C1-C8 알킬 또는 C7-C15 아랄알킬이 되는 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제 1항에 있어서,

R^1 은, 메타 또는 오르소 위치에 배치되며, 아실, 또는 $CH(OH)CH_3$ 이며;

R^2 는 알콕시, 아실옥시 및 수소로 구성된 그룹에서 선택되는 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제 4항에 있어서,

R^1 은, 메타(meta) 위치에 배치되며, $-COCH_3$ 이며; R^2 는 알콕시; R^4 는 알킬; X 는 $=O$ 이 되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제 5항에 있어서,

R^2 는 메톡시 그리고 R^4 는 메틸이 되는 화합물 또는 그 약학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제 6항에 있어서,

R^3 는 아세톡시가 되는 화합물 또는 그 약학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제 4항에 있어서,

R^1 은, 메타 위치에 있으며, $-COCH_3$ 이며; R^2 는 수소; R^3 는 아세톡시; R^4 는 메틸; 그리고 X 는 $=O$ 가 되는 화합물 또는 그 약학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제 4항에 있어서,

R^1 은, 메타 위치에 있으며, $-COCH_3$ 이며; R^2 와 R^3 는 아세톡시; R^4 는 메틸; 그리고 X 는 $=O$ 가 되는 화합물 또는 그 약학적으로 허용되는 염.

청구항 10

제 1항에 있어서,

R^1 은, 오르소, 메타 또는 파라 위치에 있으며, 알킬슬피밀이며; R^2 는 알콕시; 그리고 R^4 는 알킬이 되는 화합물 또는 그 약학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제 10항에 있어서,

R^1 은, $-SOCH_3$ 이며; R^2 는 메톡시; R^3 는 아세톡시; R^4 는 메틸; 그리고 X 는 $=O$ 가 되는 화합물 또는 그 약학적으로 허용되는 염.

청구항 12

제 1항에 있어서,

R^1 은 파라 위치에 있는 화합물 또는 그 약학적으로 허용되는 염.

청구항 13

제 1항 내지 12항중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그 약학적으로 허용되는 염의 치료가능한 유효한 양과, 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 14

환자에게 항황체기 효과를 발생시키는 방법에 있어서,

제 1항 내지 12항중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그 약학적으로 허용되는 염의 치료가능한 유효한 양을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 15

제 1항 내지 12항중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그 약학적으로 허용되는 염의 치료가능한 유효한 양을 필요한 환자에게 투여함으로써,

자궁내막염과 그와 관련된 통증, 샘근육증(adenomyosis), 난소의 자궁내막증, 월경통, 자궁 유선유종, 자궁내막 초증식(hyperproliferation), 난소암과 경부암(cervical cancer)을 포함하는 그룹에서 선택되는 프로게스테론에 기인하는 증후군을 치료하는 방법.

청구항 16

제 13항의 약학적 조성물을 필요로 하는 환자에게 투여함으로써,

자궁내막염과 그와 관련된 통증, 샘근육증, 난소의 자궁내막증, 월경통, 자궁 유선유종, 자궁내막 초증식, 난소 암과 경부암을 포함하는 그룹에서 선택되는 프로게스테론에 기인하는 증후군을 치료하는 방법.

청구항 17

제 16항에 있어서,

상기 약학적 조성물을, 질 투여, 자궁내 투여 및 국소(topical) 투여를 포함하는 그룹에서 선택되는 경로를 통해 투여되며,

그 유효량이 전신적으로 투여되는 경우의 유효량에 비해 더 적은 양을 투여하여 치료하는 방법.

청구항 18

제 17항에 있어서,

상기 약학적 조성물이 질 투여에 적합한 형태인 방법.

청구항 19

제 18항에 있어서,

상기 약학적 조성물이 질 좌제, 겔 또는 크림 형태로 되어 있는 방법.

청구항 20

제 19항에 있어서,

상기 약학적 조성물이 환자의 질 점막에 대해 국소적으로 투여하는 방법.

청구항 21

제 14항 내지 20항중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은, 0.5mg 내지 500mg/kg의 범위내의 투여량을 투여하는 방법.

청구항 22

제 21항에 있어서,

상기 화합물은, 약 12.5mg 내지 50mg/kg의 복위내의 투여량을 매일 투여하는 방법.

명세서

기술분야

[0001]

본 출원은, 2010년 12월 23일 제출된, 국제 출원 번호 PCT/US2010/062068호를 우선권으로 하며, 그 전체 내용들은 여기에서 참조로서 포함되어 있다.

[0002]

여러 가지 예들에서, 본 발명은 간 독성이 줄어들고 용해성이 개선된 19-노르스테로이드(norsteroid) 프로게스테론 수용체 조절체들(modulators)과, 프로게스테론 수용체 조절체들을 포함하는 조성물 및 이러한 프로게스테론 수용체 조절체들의 이용에 관한 것으로, 프로게스테론-의존성 증상들을 치료하기 위해 제공된다.

배경기술

[0003]

생식기관에 대한 스테로이드 호르몬 프로게스테론의 영향은 매우 체계적으로 문서화되어 있다. 예를 들면, 프로게스테론은 임신을 유도하고 유지하는데 필수적이며, 생식기관의 여러 조직들에 대해서 작용을 하게 된다.

생식기관의 외부 조직에 대한 프로게스테론의 작용은 이미 알려져 있으나, 그 특징들은 잘 보고되어 있지 않고 있다.

[0004]

항프로게스틴은, 프로게스테론의 작용을 억제하는 화합물이며, 수정률(fertility)과 유방암과 자궁내막증과 같은 여러 가지 질병 및 증상들에 대한 약리학적 조절을 위해 매우 중요한 잠재력을 가지고 있다. 처음 보고된 항프로게스틴인 미페프리스톤(mifepristone: RU 486)은 19-노르테스토테론(nortestosterone) 유도체들 중의 하나이며, 프로게스테론과 글루코코티코이드(glucocorticoid) 수용체들에 대한 강한 친화력을 가지며, 항황체기(antiprogestational) 및 항글루코코티코이드(antiglucocorticoid) 작용을 가진다. 19-노르프로게스테론 골격(backbone)에 근거하는 다양한 항프로게스틴들도 합성되었다.

발명의 내용

해결하려는 과제

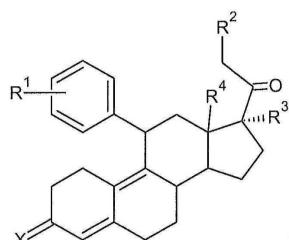
[0005]

기존의 항프로게스틴의 사용과 관련된 몇 가지 단점들이 존재하며, 이에 의해 장기간 투여에 대해서는 항프로게스틴이 적합한 약품이 아니라고 여겨지게 되었다. 항프로게스틴 치료와 관련된 이러한 그리고 다른 제한적인 사항들이 개선될 수 있다면, 호르몬에 기인하는 질병들의 치료에 대해 획기적인 발전을 가져오게 될 것이다.

과제의 해결 수단

[0006]

한 예에서, 본 발명은 강력한 항프로게스틴 활성, 최소한의 항글루코코티코이드(antiglucocorticoid) 작용 및 감소된 간독성을 가지고 있는 새로운 스테로이드들을 제공한다. 새로운 스테로이드들은 개선된 치료 특성들을 또한 제공하고 있다. 특히, 본 발명은, 다음의 구조식을 가지는 화합물과 약학적으로 허용가능한 그의 염을 제공한다.:



(I)

[0007]

[0008] R^1, R^2, R^3, R^4 와 X는 다음에 기재된 바와 같다.

[0009] 관련된 예에서, 본 발명은 일반 구조식 I의 화합물들(또는 일반 구조식 I의 화합물을 포함하는 약학적 조성물들)이 이러한 화합물 치료가 필요한 환자의 여러 가지 호르몬(예를 들면, 에스트로겐 및/또는 프로게스테론) 의존성 증상들을 치료하게 되는 방법들을 제공하고 있다. 다른 관련 예에서, 일반 구조식 I의 화합물들이 장기간 투여되어 호르몬 의존성 증상들을 치료하게 된다. 다른 예에서는, 일반 구조식 I의 화합물들이 경구투여(예를 들면, 환자의 위장관으로 투여)를 포함하는 어느 경로에 의해 투여된다. 바람직한 예에서는, 일반 구조식 I의 화합물들이 호르몬 의존성 증상의 장기간 치료를 위해 질의 점막에 투여된다.

[0010] 다른 예에서는, 본 발명이 간 독성을 방지하는 한 개 이상의 일반 구조식 I를 포함하는 조성물들을 투여하는 방법들을 제공하고 있다.

발명의 효과

[0011] 본 발명의 조성물에 의해 치료되는 호르몬 의존성(hormone-dependent) 증상들은, 자궁내막증과 그에 관련된 통증, 샘근육증, 난소 자궁내막증, 월경통, 내분비(endocrine) 호르몬 의존성 종양들, 자궁섬유종, 자궁내막 초증식(hyperproliferation), 난소암, 경부암과 유방암을 포함하나, 이들에 한정되지는 않는다. 본 발명의 조성물은 또한 월경 및 출산을 유도하고, 피임을 위해 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0012] 도 1은, 비글종 개에서 CDB-4124 또는 CDB-4453를 25mg의 용량을 질을 통해 투여한 후, Cmax(최고 혈청 농도)와 곡선(AUC) 하부의 면적의 비교를 도시한 도면이다.

도 2는, CDB-4124의 12.5mg, 25mg과 50mg을 경구투여한 후에, 프로엘렉스(Proellex : CDB-4124)와 그의 탈메틸화 대사물질 CDB-4453과, 3mg, 6mg과 9mg의 용량에 대해 예측된 Cmax를 대해 관찰된 실제 Cmax와를 예시한 도면이다. 도 2는 또한 12.5mg, 25mg 및 50mg의 용량에서 CDB-4124를 질을 통하여 투여한 후의 Proellex(CDB-4124)와 그의 모노탈메틸화된 대사물질 CDB-4453에 대하여 관찰된 실제의 Cmax를 예시한 것이다.

도 3은, CDB-4124의 피하주사 및 경구투여 후에, 에스트라디올로 프라임된(primed) 미성숙 토끼들의 프로게스테론에 의한 자궁내막 증식 억제에 대한 비교를 나타낸 도면이다.

도 4는, 맥파일(McPhail) 지수에서의 감소에 의하여 측정된, 프로게스테론의 존재하에서 에스트라디올로 프라임된 미성숙 토끼들의 경구투여와, 질 점막으로 투여된 경우의 CDB-4124의 3회 투여에서의 항프로게스틴 효과들을 비교한 도면이다. 프로게스테론 단독 치료(비히클 콘트롤)의 몇몇의 예들에 대한 본 발명의 기재는 황체기(progestational) 활동의 베이스라인(baseline) 측정을 제공하고 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 본 발명은 여러 가지 형태로 구현되며, 몇몇의 예들에 대한 본 발명의 기재는 본 발명을 이해시키기 위하여 예시되는 것으로 이해되어야 하며, 예시된 예들이 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다. 제목은 단지 편의를 위해 제공되었으며, 어느 방식으로라도 본 발명을 제한하는 것은 아니다. 어느 제목하의 기재된 예들은 다른 제목의 예들과 결합될 수 있다.

[0014] 여기에 기재된 어느 숫자 또는 데이터에 의해 형성될 수 있는 어느 범위들, 비율들과 그 비율들의 범위들은 본 발명의 예들을 더 나타내고 있다는 것을 알아야 한다. 이것은 한정된 하한 및/또는 상한 경계치를 포함하지 않고 형성되는 범위들을 포함한다. 그러므로, 해당 기술자는 수 많은 이러한 범위들, 비율들과 그 비율들의 범위들이 여기에 기재된 데이터와 숫자로부터 명확하게 도출될 수 있으며, 모두 본 발명의 실시예들을 표현한다는 것을 알 수 있게 된다.

[0015] 본 발명의 화합물, 조성물 및 방법들이 기재되어, 공개되기 이전에, 여기에 기재된 기술은 단지 특정한 예들을 기술할 목적으로만 존재하며 제한되어 있지 않다는 것을 알아야 한다. 본 발명의 명세서와 첨부된 청구항들에서 이용되는, 단수 형태인 “a”, “an” 및 “the”는 문맥에서 달리 명확하게 지시하지 않는 한 복수의 참조 대상물들을 가리키고 있다는 점을 알아야 한다.

정의들

[0017] 용어 “경구” 투여는, 활성물질이 소화되도록 제조된 물질, 즉 흡수를 위한 위장기관으로 투여되는 것을 의미한

다.

[0018] 용어 “유효 투여량”은 특정한 증상을 치료하기 위해 충분한 활성성분의 조성물의 양을 의미한다.

[0019] 용어 “선택적 프로게스테론 수용체 조절체”는, 조직-특이성(tissue-specific) 방법에 의해 프로게스테론 수용체의 기능들에 영향을 미치는 화합물들을 의미한다. 그 화합물들은 어느 조직(예를 들면, 가슴 조직)내에서는 프로게스테론 수용체 길항제로서 작용하며, 어느 다른 조직(예를 들면, 자궁)에서는 프로게스테론 수용체 작용제(agonist)로 기능한다.

[0020] 여기에서 사용되는 용어 “치료하다” 또는 “치료”는 어느 프로게스테론-의존성 증상 또는 장애의 치료를 언급하며, 질병 또는 장애를 억제하고, 질병 또는 장애의 진전을 제어하고; 질병 또는 장애를 완화시키고, 예를 들면, 질병 또는 장애의 복귀를 유도하고; 질병 또는 장애에 의해 발생된 상태들을 완화하거나, 질병 또는 장애의 증상들을 완화하는 것을 포함하나 이들에 한정되지는 않는다.

[0021] 프로게스테론-의존성 증상 또는 장애에 관련하여, 용어 “방지하다” 또는 “방지”는, 아무것도 발생하지 않는 경우에 질병 또는 장애의 발생 초기 단계를 방지하거나, 또는 질병 또는 장애가 이미 존재하는 경우에 질병 또는 장애의 진전을 방지하는 것을 의미한다. 예를 들면, 본 발명의 조성물들은 종양의 재발을 방지하기 위해서 사용될 수 있다. 종양의 재발은, 남아 있는 미세한 그룹들과, 나중에 임상학적으로 검출될 수 있는 종양들로 확장되는 종양 세포들의 병소(nest)에 의해 발생된다.

[0022] 용어 “프로게스테론 작용제”는 프로게스테론 수용체와 결합되고 자연 호르몬과 비슷한 화합물을 의미한다.

[0023] 용어 “프로게스테론 길항제(antagonist)”는 프로게스테론 수용체와 결합되어 프로게스테론의 효과를 억제하는 화합물을 의미한다.

[0024] 암컷의 호르몬 레벨과 관련하여, 용어 “실질적으로 감소되지 않는 것”은, 본 발명의 조성물들의 투여 기간 동안에 정상적인 범위내에서 호르몬 레벨들이 유지된다는 것을 의미한다. 즉, 정상적인 범위내에서 호르몬 레벨들이 유지되는 동안에는, 호르몬 레벨의 감소가 약간 발생할 수 있다는 것을 의미한다.

[0025] 암컷의 호르몬 레벨과 관련하여, 용어 “실질적으로 증가되지 않는 것”은, 본 발명의 조성물들의 투여 기간 동안에 정상적인 범위내에서 호르몬 레벨들이 유지된다는 것을 의미한다. 즉, 정상적인 범위내에서 호르몬 레벨들이 유지되는 동안에는, 호르몬 레벨의 증가가 약간 발생할 수 있다는 것을 의미한다.

[0026] 여기에서 사용된 “알킬(alkyl)”이라는 용어는, 1-12개의 탄소들을 가지는, 바람직하게는 “더욱 낮은 알킬”이 서술되는 경우에서 1-6개의 탄소들을 가지는 직선 체인, 분기된(branched) 또는 주기성 포화 지방족 탄화수소를 언급하고 있다. 여기에서 사용된 “알킬(alkyl)”이라는 용어는, 아릴, 아실, 할로겐, 하이드록시(예: 하이드록시메틸), 아미노, 아실옥시, 알콕시(예: 메톡시메틸) 등과 같은 한 개 이상의 기능성 그룹들을 포함하는 알킬을 언급하는 “치환된 알킬”을 포함한다. 이러한 그룹들은 알킬 모이어트(moiety)의 어느 탄소 원자에 대해 부착될 수 있다. 최소한 한 개의 탄소-탄소 3중 결합을 가지는 선형 또는 분기된 라디컬(radical)을 나타내는 “알키닐(aklynyl)은, “알킬”내에 포함되지 않는다.

[0027] 여기에서 사용된 “알케닐(alkenyl)”이라는 용어는, 비닐, 아릴, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐과 같은 C₂-C₈ 알케닐 그룹들을 제한 없이 포함하는 한 개 이상의 이중결합을 포함하는 일가의(monovalent) 분기된 또는 분기되지 않은 탄화수소 체인을 언급한다. “알케닐”이라는 용어는, “cis” 및 “trans”를 가지는 라디컬들을 포함한다. 알케닐 그룹은 치환되지 않거나, 또는 한 개 또는 두 개의 적합한 치환기들에 의해 치환될 수 있다. 최소한 한 개의 탄소-탄소 3중 결합을 가지는 선형 또는 분기된 라디컬(radical)을 나타내는 “알키닐(aklynyl)은 “알케닐”내에 포함되지 않는다.

[0028] 여기에서 사용된 “아실옥시”라는 용어는, 아세톡시, 포르밀록시 등과 같은 수소가 제거된 유기산으로부터 도출된 유기 라디컬을 언급한다. 유기 라디컬은 알킬, 아릴, 아라킬, 아실, 할로겐, 아미노(예: 글리시네이트), 티올, 하이드록시, 알콕시 등과 같은 한 개 이상의 기능성 그룹들에 의해 치환가능하다.

[0029] 여기에서 사용된 “아실”이라는 용어는, -C(O)R을 언급하며, R은 알킬 또는 아릴(치환 또는 치환되지 않음)이다.

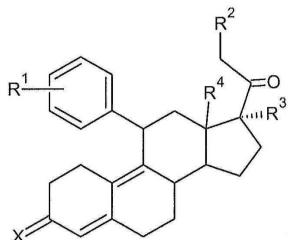
[0030] 여기에서 사용된 “알콕시”라는 용어는, -OR 그룹을 언급하며, R은 낮은 알킬, 아릴, 또는 아라릴이며, 제한 없이 메톡시, 에톡시, 폐녹시, 메톡시에톡시 t-부톡시 등을 포함한다.

[0031] 여기에서 사용된 “하이드록시”이라는 용어는, 그룹 -OH를 언급한다.

[0032] 여기에서 사용된 "아릴"이라는 용어는, 에틸렌 또는 메틸렌 모이어티와 같은 공통 그룹에 대해 함께 결합되느 공유 형태로 링크되거나(linked covalently), 링크된 단일한 링, 또는 다중 링들이 되며, 페닐, 나프틸, 바이페닐을 포함하며, 티에닐 및 피리딜과 같은 헤테로 원자를 포함할 수도 있는 방향족 치환을 언급한다. 아릴 그룹은 할로겐 원자, 카르복실, 알콕시 등으로 치환가능하다.

[0033] 화합물들

[0034] 한 양태에서는, 본 발명은, 다음의 구조식 I를 가지는 화합물과 약학적으로 허용가능한 그의 염을 제공한다.:



(I)

[0036] 여기에서 R^1 은, 파라, 오르소 및 메타에 위치하며, $CH(OH)CH_3$; 알킬; 알케닐; 사이클로알킬(cycloalkyl); 사이클로알케닐(cycloalkenyl); 아릴(aryl); 알킬су阜닐(예: CH_3SO); 알킬су阜포닐(예: CH_3SO_2); 아실(acyl)(예를 들면, 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴 등); 알콕시(alkoxy)(예를 들면, $-OCH_3$; $-O(CH_2)_2CH_3$, $-O-CH_2-CH=CH_2$); 티오알콕시(thioalkoxy); 티오알킬(thioalkyl)(예를 들면, $-SCH_3$); 아실옥시(acyloxy)(예를 들면, 아세톡시, 프로파노일옥시); $Si(CH_3)_3$;

[0037] (여기에서, X와 Y는 아실이거나; 또는 바람직하게는 적어도 하나의 질소원자를 포함하는 헤테로사이클(예 아지리디닐($\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{C}=\text{C} \\ \text{C}=\text{C} \end{array}$), 아지리닐($\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{C}=\text{C} \\ \text{C}=\text{C} \end{array}$), 아제티디닐($\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{C}=\text{C} \\ \text{C}=\text{C} \end{array}$), 피롤리디닐($\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{C}=\text{C} \\ \text{C}=\text{C} \end{array}$), 에톡시피롤리디닐($\begin{array}{c} \text{O} \\ \text{C}=\text{C} \\ \text{C}=\text{C} \end{array}$), 메톡시피롤리디닐($\begin{array}{c} \text{O} \\ \text{C}=\text{C} \\ \text{C}=\text{C} \end{array}$), 피롤($\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{C}=\text{C} \\ \text{C}=\text{C} \end{array}$), 피리디닐($\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{C}=\text{C} \\ \text{C}=\text{C} \end{array}$), 아제티디닐($\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{C}=\text{C} \\ \text{C}=\text{C} \end{array}$), 피페라지닐($\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{C}=\text{C} \\ \text{C}=\text{C} \end{array}$), 치환된 피페라지닐($\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{C}=\text{C} \\ \text{C}=\text{C} \end{array}$), 모르폴리닐($\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{C}=\text{C} \\ \text{C}=\text{C} \end{array}$), 에톡시모르폴리닐($\begin{array}{c} \text{O} \\ \text{C}=\text{C} \\ \text{C}=\text{C} \end{array}$), 옥사지닐($\begin{array}{c} \text{O} \\ \text{C}=\text{C} \\ \text{C}=\text{C} \end{array}$), 피페라지닐($\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{C}=\text{C} \\ \text{C}=\text{C} \end{array}$), 치환된 피페라지닐($\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{C}=\text{C} \\ \text{C}=\text{C} \end{array}$), 다이아지닐($\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{C}=\text{C} \\ \text{C}=\text{C} \end{array}$), 및 피라졸($\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{C}=\text{C} \\ \text{C}=\text{C} \end{array}$))과 같은 아졸을 포함하나 이들에 한정되지 않는 관능기이다.

[0038] 아제티디닐, 피롤리디닐, 에톡시피롤리디닐, 메톡시피롤리디닐, 피롤($\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{C}=\text{C} \\ \text{C}=\text{C} \end{array}$), 피리디닐($\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{C}=\text{C} \\ \text{C}=\text{C} \end{array}$), 치환된 피페라지닐($\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{C}=\text{C} \\ \text{C}=\text{C} \end{array}$), 모르폴리닐($\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{C}=\text{C} \\ \text{C}=\text{C} \end{array}$), 에톡시모르폴리닐($\begin{array}{c} \text{O} \\ \text{C}=\text{C} \\ \text{C}=\text{C} \end{array}$), 옥사지닐($\begin{array}{c} \text{O} \\ \text{C}=\text{C} \\ \text{C}=\text{C} \end{array}$), 피페라지닐($\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{C}=\text{C} \\ \text{C}=\text{C} \end{array}$), 치환된 피페라지닐($\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{C}=\text{C} \\ \text{C}=\text{C} \end{array}$), 다이아지닐($\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{C}=\text{C} \\ \text{C}=\text{C} \end{array}$), 및 피라졸($\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{C}=\text{C} \\ \text{C}=\text{C} \end{array}$))과 같은 아졸을 포함하나 이들에 한정되지 않는 관능기이다.

[0040] R^2 는 수소, 할로겐, 알킬, 아실, 하이드록실, 알콕시(예를 들면, 메톡시, 에톡시, 비닐옥시, 에티닐옥시, 싸이클로프로필옥시 등), 아실옥시(예를 들면, 포르밀옥시, 아세톡시, 프로피오닐옥시, 헵타노일옥시, 글리시네이트 등), 알킬 카보네이트, 사이피오닐옥시(cypionyloxy), S-알킬, S-CN, S-아실 및 $-OC(O)R^6$ (여기에서 R^6 은, 알킬, 알콕시알킬(예를 들면, $-CH_2OCH_3$) 또는 알콕시($-OCH_3$)를 포함하는 관능기이다.)를 포함하나 이들에 한정되

지 않는다.

[0041] R^3 는, 알킬(예를 들면, 메틸, 메톡시메틸), 하이드록시, 알콕시(예를 들면, 메톡시, 에톡시, 메톡시메틸 등) 및 아실옥시를 포함하나 이들에 한정되지 않는다. 단, R^3 는 아세톡시 또는 프로피닐은 아니다.

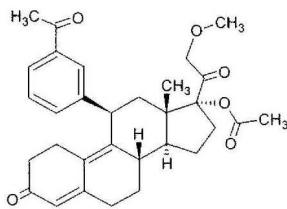
[0042] $*R^4$ 는 수소 또는 알킬을 포함하나 이들에 한정되지 않는 관능기이다. 마지막으로, X는 =0, =N-OR5을 포함하나 이들에 한정되지 않는다. 여기에서 R5는 수소 또는 알킬, OH, CH₂, OAlk₁ 및 OCOAlk₂가 된다. 여기에서 Alk₁ 및 Alk₂는, C1-C8 알킬 또는 C7-C15 아랄알킬이며, 단, R^1 은, 파라 위치에 있으며, -OCH₃, -SCH₃, -NC₄H₈, -NC₅H₁₀, -NC₄H₈O, -CHO, -CH(OH)CH₃, -COCH₃, -O(CH₂)₂NC₄H₈, o 또는 -O(CH₂)₂NC₅H₁₀이며, X는 =0 또는 =N-OR5가 아니다. 여기에서 R5는 수소 또는 알킬이다. R^2 가 수소라는 조건하에서, R^3 은 하이드록시 또는 메틸이 되며, R^4 는 메틸, X=0이며, R^1 은 메톡시, 이소프로필, 페닐 또는 수소가 아니다.

[0043] 한 개의 바람직한 예에서, 일반 구조식 I의 화합물과 약학적으로 허용가능한 그의 염이 제공된다. 여기에서 R^1 은 파라 위치에 위치되며, -OCH₃, -SCH₃, -NCH₄HH₈(페롤리디노), -NCH₅HH₁₀(페페리디노), -NC₄HgH₈O(모르폴리노), -CHO, -CH(OH)CH₃, -COCH₃, -O(CH₂)₂NC₄H₈ (methoxypyrrolidino) 또는,

[0044] -O(CH₂)₂NC₅H₁₀(ethoxypiperidinophenyl)이며; R^2 는, 수소, 할로겐, 알킬, 아실, 하이드록실, 알콕시(예를 들면, 메톡시, 에톡시, 비닐옥시, 에티닐옥시, 사이클로프로필옥시 등), 아실옥시(예를 들면, 포르밀옥시, 아세톡시, 프로피오닐옥시, 헵타노일옥시, 글리시네이트, 등), 알킬 카보네이트, 시피오닐옥시(cypionyloxy), S-알킬, S-CN, S-아실과 -OC(O)R⁶ 가 된다. 여기에서 R^6 는, 알킬, 알콕시알킬(예를 들면, -CH₂OCH₃) 또는 알콕시(-OCH₃)를 포함하는 관능기이다.; R^3 는, 알킬(예를 들면, 메틸, 메톡시메틸), 하이드록시, 알콕시(예를 들면, 메톡시, 에톡시, 메톡시메틸 등) 또는 아실옥시이며, 단, R^3 은 아세톡시 또는 프로피닐이 아니며; R^4 는 수소 또는 알킬이며; X는 OH, CH₂, OAlk₁ 또는 OCOAlk₂이며, Alk₁ 및 Alk₂는 C1-C8 알킬 또는 C7-C15 아랄알킬이다. 특히 바람직한 실시예에서는, R^1 은 파라 위치에 위치되며, -COCH₃, 또는 -CHO이며; R^2 는 알콕시, R^3 은 알킬, 하이드록시, 알콕시 또는 아실옥시이며, R^4 는 알킬이며, X는 OH, CH₂, OAlk₁ 또는 OCOAlk₂이며, Alk₁ 및 Alk₂는 C1-C8 알킬 또는 C7-C15 아랄알킬이다.

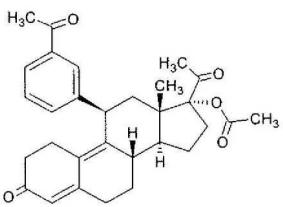
[0045] 다른 바람직한 예에 있어서, 일반 구조식 I를 가지는 화합물과 약학적으로 허용가능한 그의 염이 제공된다. 이 때에, R^1 은, 메타 또는 오르소 위치에 있으며, -OCH₃, -SCH₃, -NC₄H₈(페롤리디노), NC₅H₁₀(페페리디노), -NC₄H₈O(모르폴리노), -CHO, -CH(OH)CH₃, -COCH₃, -O(CH₂)₂NC₄H₈(메톡시페롤리디노) 또는 -O(CH₂)₂NC₅H₁₀(에톡시페페리디노페닐)이다.; R^2 는, 수소, 할로겐, 알킬, 아실, 하이드록실, 알콕시(예를 들면, 메톡시, 에톡시, 비닐옥시, 에티닐옥시, 사이클로프로필옥시 등), 아실옥시(예를 들면, 포르밀옥시, 아세톡시, 프로피오닐옥시, 헵타노일옥시, 글리시네이트 등), 알킬 카보네이트, 사이피오닐옥시(cypionyloxy), S-알킬, S-CN, S-아실과 -OC(O)R⁶이다(여기에서, R^6 는, 알킬, 알콕시알킬(예를 들면, -CH₂OCH₃) 또는 알콕시(-OCH₃)를 포함하는 관능기이다.); R^3 는 알킬(예를 들면, 메틸, 메톡시메틸), 하이드록시, 알콕시(예를 들면, 메톡시, 에톡시, 메톡시메틸 등) 또는 아실옥시이다. 단, R^3 은 아세톡시 또는 프로피닐이 아니다.; R^4 는 수소 또는 알킬이며; X는 =0, =N-OR5이다. 단, R5는 수소, 알킬, OH, CH₂, OAlk₁ 또는 OCOAlk₂이며, Alk₁ 및 Alk₂는, C1-C8 알킬 또는 C7-C15 아랄알킬이다. 이 경우, R^2 는 수소, R^3 는 하이드록시, R^4 는 메틸이며, X=0, R^1 은 메톡시가 아니다. 특히 양호한 실시예에서는, R^1 은, 메타 또는 오르소 위치에 있으며, -COCH₃, 또는 -CHO이며, R^2 는, 알콕시, 아실옥시 또는 수소이다. R^3 는 알킬, 하이드록시, 알콕시 또는 아실옥시이다. R^4 는 알킬, X=0, =N-OR이며, R^5 는 수소, 알킬, OH,

CH_2 , OAlk_1 또는 OCOAlk_2 이며, Alk_1 및 Alk_2 는, C1-C8 알킬 또는 C7-C15 아랄알킬이다. 특히 양호한 화합물들은, 21-메톡시-17 α -아세톡시-11 β -(3-아세틸페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온)(R^1 은, 메타 위치에 있으며, $-\text{COCH}_3$, R^2 는, 메톡시, R^3 는 아세톡시, R^4 는 메틸 그리고, $\text{X}=0$ 이다.)을 포함하는 다음의 구조식을 가지는 화합물,



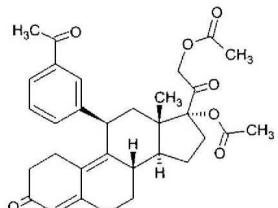
[0046]

17 α -아세톡시-11 β -(3-아세틸페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온)(R^1 은, 메타 위치에 있으며, $-\text{COCH}_3$, R^2 는, 수소, R^3 는 아세톡시, R^4 는 메틸 그리고, $\text{X}=0$ 이다.)을 포함하는, 다음의 구조식을 가지는 화합물,



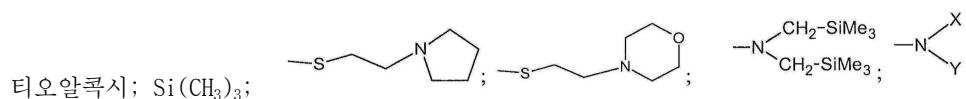
[0048]

21-아세톡시-17 α -아세톡시-11 β -(3-아세틸페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온)(R^1 은, 메타 위치에 있으며, $-\text{COCH}_3$, R^2 와 R^3 는 아세톡시, R^4 는 메틸 그리고, $\text{X}=0$ 이다.)을 포함하는, 다음의 구조식을 가지는 화합물을 포함한다.



[0050]

또 다른 바람직한 예에 있어서, 일반 구조식 I를 가지는 화합물과 약학적으로 허용가능한 그의 염이 제공된다. 이 때에, R^1 은, 파라 위치에 있으며, 알킬; 알케닐; 사이클로알킬; 사이클로알케닐; 아릴; H; CH_3SO ; CH_3SO_2 ; 티오알콕시; $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$;

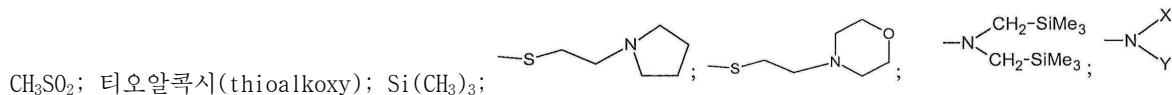


[0052]

여기에서 X와 Y는, 아실; 아지리디닐, 아지리닐, 아제티디닐, 메톡시페롤리디닐, 에톡시페롤리디닐, 옥사지닐, 피페라지닐, 메틸페페라지닐, 에틸페페라지닐 또는 디아지닐이다.; R^2 는 수소, 할로겐, 알킬, 아실, 하이드록실, 알콕시(예를 들면, 메톡시, 에톡시, 비닐록시, 에티닐옥시, 사이클로프로필옥시 등), 아실옥시(예를 들면, 포르밀옥시, 아세톡시, 프로피오닐옥시, 햅타노일옥시, 글리시네이트 등), 알킬 카보네이트, 사이피오닐옥시, S-알킬, S-CN, S-아실 또는 $-\text{OC(O)R}^6$ (여기에서, R^6 은, 알킬, 알콕시알킬(예를 들면, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$) 또는 알콕시($-\text{OCH}_3$)를 포함하는 관능기이다.); R^3 는 알킬(예를 들면, 메틸, 메톡시메틸 등), 하이드록시, 알콕시(예를 들면, 메톡시, 에톡시, 메톡시메틸 등) 또는 아실옥시이다. 단, R^3 는 아세톡시 또는 프로페닐이 아니다.; R^4 는 수소 또는 알킬이며; X는 $=0$, $=\text{N}-\text{OR}^5$ 이다. 여기에서 R^5 는 수소, 알킬, OH, CH_2 , OAlk_1 및 OCOAlk_2 이며, Alk_1 및 Alk_2 는,

C1-C8 알킬 또는 C7-C15 아랄알킬이다. 단지, 이 경우에는, R^2 는 수소, R^5 는 하이드록시 또는 메틸, R^4 는 메틸, X 는 =0, R^1 은 이소프로필 또는 페닐이 아니다. 특히 양호한 실시예에서는, R^1 은, 파라 위치에 있으며, 알킬 술피닐이며, R^2 는, 알콕시, R^3 는 알킬, 하이드록시, 알콕시, 또는 아실옥시이며, R^4 는 알킬 그리고, $X=0$, $=N-OR_5$ 이며, R^5 는 수소, 알킬, OH, CH_2 , $OAlk_1$ 및 $OCOAlk_2$ 이며, Alk_1 및 Alk_2 는, C1-C8 알킬 또는 C7-C15 아랄알킬이다. 더욱 양호한 것은, R^1 은, 파라 위치에 있으며, $-SOCH_3$, R^2 는, 메톡시, R^3 는 아세톡시, R^4 는 메틸, 그리고, $X=0$ 이 되는 경우이다.

[0053] 또 다른 예에 있어서, 일반 구조식 I를 가지는 화합물과 약학적으로 허용가능한 그의 염이 제공된다. 이 때에, R^1 은, 메타 또는 오르소 위치에 있으며, 알킬; 알케닐; 사이클로알킬; 사이클로알케닐; 아릴; H; CH_3SO ;



[0054] 여기에서 X와 Y는, 아실; 아지리디닐, 아지리닐, 아제티디닐, 메톡시페롤리디닐, 에톡시페롤리디닐, 옥사지닐, 피페라지닐, 메틸피페라지닐, 에틸피페라지닐과 또는 디아지닐이다.; R^2 는 수소, 할로젠, 알킬, 아실, 하이드록실, 알콕시(예를 들면, 메톡시, 에톡시, 비닐옥시, 에티닐옥시, 사이클로프로필옥시 등), 아실옥시(예를 들면, 포르밀옥시, 아세톡시, 프로피오닐옥시, 헵타노일옥시, 글리시네이트 등), 알킬 카보네이트, 사이피오닐록시, S-알킬, S-CN, S-아실 또는 $-OC(0)R^6$ 이다.(여기에서 R^6 은, 알킬, 알콕시알킬(예를 들면, $-CH_2OCH_3$) 또는 알콕시($-OCH_3$)를 포함하는 관능기이다.); R^3 는, 알킬(예를 들면, 메틸, 메톡시메틸), 하이드록시, 알콕시(예를 들면, 메톡시, 에톡시, 메톡시메틸)와 아실옥시이다. 단, R^3 은 아세톡시 또는 프로피닐이 아니다.; R^4 는 수소 또는 알킬이며; X 는 =0, $=N-OR_5$. 여기에서, R_5 는 수소, 또는 알킬, OH, CH_2 , $OAlk_1$ 또는 $OCOAlk_2$ 이며, Alk_1 및 Alk_2 는, C1-C8 알킬 또는 C7-C15 아랄알킬이다. 특히 양호한 실시예에서는, R^1 은, 오르소 또는 메타 위치에 있으며, 알킬 술피닐이며, R^2 는, 알콕시, R^3 는 알킬, 하이드록시, 알콕시, 또는 아실옥시이며, R^4 는 알킬 그리고, $X=0$, $=N-OR_5$ 이며, R^5 는 수소, 알킬, OH, CH_2 , $OAlk_1$ 및 $OCOAlk_2$ 이며, Alk_1 및 Alk_2 는, C1-C8 알킬 또는 C7-C15 아랄알킬이다. 더욱 양호한 것은, R^1 은, 메타 위치에 있으며, $-SOCH_3$, R^2 는, 메톡시, R^3 는 아세톡시, R^4 는 메틸, 그리고, $X=0$ 이 되는 경우이다.

[0055] 특히 바람직한 R^1 치환기들은, 오르소, 메타 또는 파라위치들과는 상관없이, $-CHO$ $-COCH_3$ 및 $SOCH_3$ 이다.

[0056] 특히 바람직한 R^2 치환기들은, 알콕시(특히, 메톡시 또는 에톡시)와 H이다.

[0057] 특히 바람직한 R^3 치환기들은, 알콕시(특히, 메톡시 또는 에톡시)와 아실옥시(특히, 아세톡시, 프로피오닐록시(propionyloxy), 포르밀록시(formyloxy))이다.

[0058] 특히 바람직한 R^4 치환기들은, 알킬이며, 더욱 바람직하게는 메틸이다.

[0059] 특히 바람직한 X 치환기는 =0이다.

[0060] 일반 구조식 I의 화합물들은, 미국 특히 제 6,861,415호와 제 6,900,193호에 기재된 화합물들을 항성하기 위해 이용되는 기술들을 포함하는, 종래의 합성 화학기술에 의해 합성될 수 있다. 상기 각 미국 특허는 여기에서 참조로서 그 전체 내용들이 포함되어 있다. 특히, 미국 특히 제 6,861,415호의 도 1, 2와 3과, 제 6,900,193호의 도 1-11의 합성 방법들이 종래의 합성 방법들과 함께 이용되어, 본 발명의 화합물들을 합성할 수 있다.

[0061] 일반 구조식 I의 화합물들은, 그 화합물들의 투여시에 일차 아민을 생성하기 위해 신진대사가 이루어지지 않는 관능기를 가지며, 오르소, 메타 또는 파라 위치(예를 들면, 일반 구조식 I의 위치 R^1)에서 치환되는 C11 β 에서 페닐 그룹을 가지고 있다. 예를 들면, C11 β 위치에서 디메틸아미노페닐 그룹을 가지는 화합물들은 C11 β 위치

에서 일차 아민 아닐린(primary amine aniline : -phenyl-NH₂)을 생성하기 위해 투여시에 탈알킬화(dealkylation)를 거치게 된다. 탈알킬화는 두 단계를 통해 발생하게 된다.: 첫 번째로, 디메틸아미노페닐 그룹이 비교적 신속하게 모노메틸아미노페닐로 모노탈메틸화(monodemethylated) 된다.; 두 번째로, 비교적 늦은 반응에 의해, 나머지 알킬 그룹이 제거되어 일차 아민을 형성한다. 이론에 구애받지 않고 생각해 보면, 아닐린 또는 치환기 아닐린(-phenyl-NR) 그룹들은 반응성 구핵성 시약(reactive nucleophiles)으로 작용할 수 있으므로, 장기간 많은 양의 투여량이 투여되는 경우에, 단백질 부가물(adduct)의 형성에 의해 이러한 화합물들을 투여 받는 환자들의 간에 대해 나쁜 반응을 유도하게 된다고 판단되고 있다. 그러므로, R¹은 일차, 이차 또는 삼차 아민이 아니다. 게다가, R¹은 그 자체가 일차, 이차 또는 삼차 아민으로 치환되는 일차, 이차 또는 삼차 아민을 제외한 다른 관능기는 아니다. 본 발명의 화합물들은 호르몬-의존성 장애들을 장기간 치료하기 위해 매우 유용하다.

[0062] 일반 구조식 I의 화합물들은, 또한 수용성 및 알콜(에탄올)-기반 용매들과 같은 용매내에서 개선된 용해성을 가지고 있다. 특히, 본 발명자는 메타(또는 오르소) 위치에서 R¹ = 아실(특히, COCH₃), 알킬су阜페닐, 또는 알킬술포닐, R² = 알콕시, 특히 메톡시가 되는, 일반 구조식 I의 화합물들이 여러가지 극성 용매(즉, 적어도 15의 유전상수를 가지는)내에서 현저한 용해성을 나타내며, 강력한 항황체기(antiprogestational) 작용 및 최소한의 항글루코코티코이드(antiglucocorticoid) 작용을 가지므로, 프로게스테론-의존성 증상들을 치료하기 위한 치료 인자로서 특별히 적합하다는 것을 발견하게 되었다.

[0063] 관련 예에서, 본 발명은 상기 기재된 일반 구조식 I의 한 개 이상의 화합물들(또는, 일반 구조식 I의 한 개 이상의 화합물들을 포함하는 약학적 조성물)을 투여함으로써 프로게스테론-의존성 증상들을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일반 구조식 I의 화합물들은 이러한 화합물들을 투여 받은 환자들의 역기능적인 간 반응에 도움을 준다고는 판단되지 않는다. 그러므로, 본 발명의 이러한 특성에 따라, 경구투여(예를 들면, 위장 기관으로 투여), 설하/구강, 혈관내, 근육내, 피하조직내, 흡입, 점막(예를 들면, 직장 또는 질), 국소부분(topical)을 포함하나, 이들에 한정되지 않는 경로를 통해 투여될 수 있다. 바람직한 예에서, 일반 구조식 I의 한 개 이상의 화합물들을 포함하는 조성물은 최소한 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 그 이상의 개월 수 동안에 호르몬-의존성 증상들을 치료하기 위해서, 최소한 25mg/day의 투여량을 경구투여할 수 있다. 좀 더 바람직한 것은, 최소한 50mg/day의 투여량이 경구투여하는 것이다.

방법들

[0065] 또한 본 발명은, 간 독성을 방지하는 호르몬(예를 들면, 프로게스테론)-의존성 증상들을 치료하기 위해서, 간 독성을 방지하는 항프로게스틴을 투여하는 방법들을 제공하고 있다.

[0066] *한 예에서, 본 발명은, 일반 구조식 I의 화합물을, 최소한 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 그 이상의 개월 수 동안에 최소한 25mg/day의 투여량을 경구 투여하여, 좀 더 바람직한 것은, 최소한 50mg/day의 투여량을 경구 투여하여, 프로게스테론-의존성 증상들을 치료하는 방법들에 관한 것이다. 최소한 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 그 이상의 개월 수 동안에 계속되는 투여 기간 동안에 일반 구조식 I의 화합물이 경구를 통해 날마다(예 : 연속되는 날 동안에 최소한 하루 한 번) 투여될 수 있다.

[0067] 다른 예에서, 본 발명은 호르몬(예를 들면, 프로게스테론)-의존성 증상들을 치료하기 위해서, 한 개 이상의 일반 구조식 I의 항프로게스틴을 포함하는 조성물의 비경구투여하는 것이다. 본 발명의 이러한 양태에 따르는 항프로게스틴은 상기 일반 구조식 I의 화합물들을 포함하는 기준의 항프로게스틴이 될 수 있다. 본 발명의 이러한 양태는, 어느 19-노르테스토스테론(nortestosterone)- 또는, 19-노르테스토스테론에 의해 도출된 항프로게스틴이 치료적 농도에서 간에 대해 독성 효과를 나타내므로, 이것이 임상 이용에 제약을 가한다는 예기치 못한 사실에 일부 근거하여 도출된 것이다. 상세히 말하자면, 항프로게스틴/SPRM CDB-4124의 치료적인 투여량을 입을 통해(예를 들면, 소화) 매일 장기적으로 경구투여되는 환자들이 간 독성을 나타낸다는 사실이 발견되었다. CDB-4124의 많은 양의 모노-디메틸레이티드 신진대사가 CDB-4124를 입으로 투여 받은 환자들에 대한 약리학적 연구에 의해 발견된다. 이것은 CDB-4124가 간에서 중요한 일차 경로 신진대사를 거치게 되므로, 간 손상이 발생할 기회를 제공하게 된다는 것을 의미한다. 일반 구조식 I의 화합물은 간에서 단백질 부가물을 형성하지 않는 C11 β 치환기들을 가지며, 간 독소는 상기 화합물을 비경구로 투여하여 일차 경로 신진대사를 회피함으로써, 방지된다.

- [0068] 관련 예에서, 상기 화합물들은 경구투여되는 경우에 화합물의 치료 효과를 나타내는 투여량에 비해 비교적 낮은 치료 효과를 나타내는 투여량이 비경구투여된다. 예를 들면, 질 점막의 일부분으로 투여되는 경우에, 치료 효과를 나타내는 투여량은 50mg/day 이하, 40mg/day 이하, 30mg/day 이하, 20mg/day 이하, 10mg/day 이하, 5mg/day 이하, 5mg/day에서 50mg/day에 이르는 범위, 5mg/day에서 40mg/day에 이르는 범위, 5mg/day에서 30mg/day에 이르는 범위, 5mg/day에서 20mg/day에 이르는 범위, 또는 5mg/day에서 10mg/day에 이르는 범위가 된다. 다른 관련 예에서는, 화합물의 유효한 양은, 전신적으로(systemically) 투여된 경우의 유효한 양보다 적다. 예를 들면, 자궁내막증, 자궁 종섬유종과 다른 질병들을 치료하기 위해서, 질 점막의 일부분으로 투여된 경우의 유효한 양은 전신적으로 투여된 경우의 유효한 양에 비해 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배 그리고 10배 정도 적은 양이 될 수 있다.
- [0069] 상기 기재된 일반 구조식 I의 화합물들은, 경구 또는 비경구의 다른 경로를 통해 전달되는 것에는 상관없이 감소된 간 독성 또는 무독성을 나타내고 있다. 그러므로, 이러한 화합물들은 어느 투여 경로를 통해 투여되더라도 여러 가지 프로게스테론-의존성 증상들을 치료하는데 매우 유용하게 된다. 상기 투여 경로들은, 경구, 설하/구강, 혈관내, 근육내, 피하조직, 흡입, 점막(예를 들면, 직장 또는 질), 그리고 국소부분(topical)을 포함하나, 이들에 한정되지는 않는다.
- [0070] 상기 기재된 일반 구조식 I의 화합물들을 포함하는, 항프로게스틴을 경구를 제외한 다른 투여 경로로 투여하는 비경구 투여 방법은, 동일한 화합물을 경구를 통해 투여하는 경우에 비해 간 독성(만일 존재한다면)을 감소할 수 있다. 항프로게스틴이 정맥내, 근육내, 설하 그리고 점막(예를 들면, 질, 자궁 내부 또는 직장)을 포함하나, 이들에 한정되지 않고, 일차 경로 신진대사를 회피하는 경로에 의해 투여되는 것이 바람직하다.
- [0071] 본 발명의 한 예에서는, 본 발명의 조성물이 유방암을 가진 환자에게 투여되어 그 유방암을 치료한다. 바람직한 예에서는, 그 환자가 인간 여성이며, 유방암은 인간의 에스트로겐 수용체(hER) 또는 인간의 프로게스테론 수용체(hPR)을 발현하며, hER과 hPR을 모두 발현한다는 것이 바람직하다.
- [0072] 본 발명의 한 관련 예에서는, 본 발명의 조성물이 항에스트로겐 치료에 저항하는 한 개 이상의 종양들을 가지고 있는 유방암 환자에게 투여되어 그 유방암을 치료한다. 예를 들면, 본 발명의 화합물들은 환자의 타목시펜(tamoxifen)-저항성 유방암을 치료하는데 특히 유용할 수 있다.
- [0073] 본 발명의 한 관련 예에서는, 본 발명의 조성물이, 관상피내암(ductal carcinoma in situ : DCIS), 점액암종(mucinous(colloid) carcinoma), 유방 골수암(medullary carcinoma of breast), 유두갑상선암(papillary carcinoma of breast), 선양낭포암(adenoid cystic carcinoma : ACC), 유두의 파제트병(Paget's disease of nipple), 염증성 가슴 질병, 섬유선종(fibroadenoma)과 섬유낭성질환(fibrocystic breast disease)으로 구성되는 그룹으로부터 선택된 한 가지 질병으로 고생하는 환자에게 투여되어, 그 질병을 치료하게 된다.
- [0074] 본 발명의 다른 예에서는, 본 발명의 조성물이 에스트로겐 치료를 받고 있는 여성에게 투여되어 여성의 유방암의 전이를 방지하게 된다.
- [0075] 본 발명의 관련된 한 예에서는, 본 발명의 조성물이, 설하(sublingually)/구강(buccal), 혈관내(intravascular), 근육내(intramuscular), 피하(subcutaneous), 흡입, 점막(예를 들면, 직장, 자궁 내부 또는 질) 및 국소 부분으로 구성되는 그룹으로부터 선택된 일차 경로 신진대사를 피하게 되는 비경구 경로를 통해 투여된다. 바람직한 예에서는, 본 발명의 조성물이 가슴(예를 들면, 유두 또는 아레올라(areola))에 직접 이용되는 경피 패치, 겔 또는 고약의 형태로 유방암 환자에게 투여되어, 유방암을 고치게 된다.
- [0076] 본 발명의 다른 예에서는, 본 발명의 조성물이 자궁내막 증식을 억제하기 위해서, 필요한 여성 환자에게 투여된다. 바람직한 예에서는, 본 발명의 조성물이 자궁내막 증식을 억제하기 위해서, 질을 통해 환자에게 투여된다.
- [0077] 본 발명의 관련된 한 예에서는, 본 발명의 조성물이 자궁내막증(endometriosis)을 치료하기 위해서, 그 조성물이 필요한 여성 환자에게 투여된다. 바람직한 예에서는, 본 발명의 조성물이 자궁내막증을 치료하기 위해서, 질을 통해 환자에게 투여된다.
- [0078] 본 발명의 다른 예에서는, 본 발명의 조성물이 월경통을 치료하기 위해서, 그 조성물이 필요한 여성에게 투여된다. 바람직한 예에서는, 본 발명의 조성물이 월경통을 치료하기 위해서, 질을 통해 환자에게 투여된다.
- [0079] 본 발명의 또 다른 예에서는, 본 발명의 조성물이 자궁근종(uterine fibroid)을 치료하기 위해서, 그 조성물이 필요한 여성에게 투여된다. 바람직한 예에서는, 본 발명의 조성물이 자궁근종을 치료하기 위해서, 질을 통해 환자에게 투여된다.

- [0080] 본 발명의 또 다른 예에서는, 본 발명의 조성물이 자궁선근증(adenomyosis)을 치료하기 위해서, 그 조성물이 필요한 여성 환자에게 투여된다. 바람직한 예에서는, 본 발명의 조성물이 자궁선근증을 치료하기 위해서, 질을 통해 환자에게 투여된다.
- [0081] 본 발명의 또 다른 예에서는, 본 발명의 조성물이 자궁내막종(endometrioma)을 치료하기 위해서, 그 조성물이 필요한 여성 환자에게 투여된다. 바람직한 예에서는, 본 발명의 조성물이 자궁내막종을 치료하기 위해서, 질을 통해 환자에게 투여된다.
- [0082] 본 발명의 또 다른 예에서는, 본 발명의 조성물이 난소암(ovarian cancer)을 치료하기 위해서, 그 조성물이 필요한 여성 환자에게 투여된다. 바람직한 예에서는, 본 발명의 조성물이 난소암을 치료하기 위해서, 질을 통해 환자에게 투여된다.
- [0083] 본 발명의 또 다른 예에서는, 본 발명의 조성물이, 자궁경부암(cervical cancer)을 치료하기 위해서, 그 조성물이 필요한 여성 환자에게 투여된다. 바람직한 예에서는, 본 발명의 조성물이 자궁경부암을 치료하기 위해서, 질을 통해 환자에게 투여된다.
- [0084] 본 발명의 특히 바람직한 예에서는, 본 발명의 조성물이, 자궁내막증, 월경통, 자궁근종, 자궁선근증, 난소암, 자궁경부암으로 고생하는 환자의 환부를 향해, 항프로게스틴의 국소적 전달(local delivery)을 실현하기 위한 비경구투여 경로를 통해 투여된다, 항프로게스틴은 이러한 국소적인 비경구투여를 위해 적합한 조성물로 형성될 수 있다. 예를 들면, 항프로게스틴은, 다음과 같이 형성되나, 이들에 한정되지는 않는다. 오랜 시간 동안에, 항프로게스틴을 천천히 방출하도록 하는 데포 주사(depot injection)(예를 들면, 고체 또는 오일이 포함된 피하 조직 또는 근육내부); 도너츠 형태의 호르몬-방출 질 링(vaginal ring)과 같은 질내부(intravaginal) 제제; 질좌제; 질 알약(vaginal pill); 자궁내부 장치(intrauterine device: IUD)와 같은 자궁내부 제제 또는 매트릭스 제제(matrix preparation); 임플란트형 약물 전달 장치; 토피컬 젤(topical gel); 또는 경피형 패치로 형성된다. 항프로게스틴이, 전체적으로는 중요하지 않지만 부분적으로는 중요한, 항프로게스틴 방출 상태, 즉, 서방성 상태(slow but continuous release)를 유지하는 질 링, 자궁 데포(uterine depot), 질 좌약(vaginal suppository)과 혼합되는 것이 바람직하다.
- [0085] 바람직한 예에서는, 자궁내막증, 월경통, 자궁근종, 자궁선근증, 난소암, 또는 자궁경부암이, 치료가 필요한 환자의 질에 대해 항프로게스틴을 포함하는 질내부 제제(intravaginal preparation)을 투여함으로써 치료된다. 항프로게스틴은 질내부 제제와 직접 접촉하고 있는 질 점막으로부터 흡수된다는 것을 알 수 있다. 질 링은 우수한 질내부 제제이며, 질 내부에서 항프로게스틴의 연속적인 방출을 제공하도록 만들어졌다. 삽입 기간은, 연속적이며 오랜 시간의 치료법을 제공하기 위해서, 예를 들면, 1-3개월에 이르는 기간 중의 어느 기간이 될 수 있다. 이 기간 후에는, 그 질 링이 새로운 제제로 대체될 수 있다.
- [0086] 다른 바람직한 예에서는, 자궁내막증, 월경통, 자궁근종, 자궁선근증, 난소암, 또는 자궁경부암이, 치료가 필요한 환자의 질에 대해 항프로게스틴을 포함하는 질 알약 또는 질 좌약을 투여함으로써 치료된다. 질 알약과 질 좌약은, 이러한 제제를 만들기 위해 일반적으로 사용되는 희석제, 결합제 및 좌약 베이스(base)와 같은 첨가제를 이용하는 기존의 방법들에 의해 생산될 수 있다.
- [0087] 다른 바람직한 예에서는, 자궁내막증, 월경통, 자궁근종, 자궁선근증, 난소암, 또는 자궁경부암이, 치료가 필요한 환자의 자궁강(uterine cavity)에 대해 항프로게스틴을 포함하는 질내부 제제를 투여함으로써 치료된다. 질내부 제제는, 질 내부에서 항프로게스틴의 연속적인 방출을 제공하는 매트릭스 제제가 될 수 있다. 질내부 제제의 삽입 기간은, 약 6개월이 될 수 있으며, 이 기간 후에는, 그 조제물이 제거되고 새롭게 삽입된 제제로 대체될 수 있다. 그러므로, 질병의 장기 치료가 잘 이루어질 수 있다. 질내부 제제는, 매트릭스 베이스(예를 들면, 실리콘 고무, 에틸렌 비닐 아세트산염, 에틸 셀룰로스, 카르복시메틸에틸셀룰로스, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐알콜, 카르복시비닐 중합체 또는 콜라겐을 포함하나, 이들에 한정되지 않는 중합체), 불활성 자궁내부 장치 및 선택적으로 적합한 가교제(crosslinking agent) 및/또는 폴리소르베이트(polysorbate) 60, 폴리소르베이트 80, 글리세린, 이소프로필 팔미트산염과 이소프로필 미리스테이트(myristate)와 같은 촉진제들을 이용하는 일반적인 방법들에 의해 생산될 수 있다. 매트릭스 제제는 단일층 또는 이중층으로 될 수 있다. 자궁내부 제제의 형태는 제한되어 있지 않으며, 자궁 내부에 대한 국소투여(topical administration)에 적합한 형태를 가지고 있다.
- [0088] 본 발명의 다른 예에서는, 본 발명의 조성물이 그 조성물이 필요한 여성에게 투여되어 그 여성의 월경을 유도하게 된다.

- [0089] 본 발명의 또 다른 실시예에서는, 본 발명의 조성물이 그 조성물이 필요한 여성에게 투여되어 그 여성의 진통(labor)을 유도하게 된다.
- [0090] 본 발명의 다른 예에서는, 본 발명의 조성물이 여성에게 피임제로 투여된다.
- [0091] 상기 기재된 일반 구조식 I의 화합물을 포함하는 조성물들은 장기간 구강 투여에 대해 적합할 수 있다. 그 이유는, 이러한 화합물들이 감소된 간 독성 또는 간의 독성이 없는 효과를 나타내기 때문이다. 즉, 항프로게스틴(예를 들면, 일반 구조식 I의 화합물들)은 일차 경로 신진대사를 회피하는 경로에 의해 장기적으로 투여될 수 있으므로, 간에 의한 신진대사를 감소시키거나 또는 제거하게 된다. 그러므로, 본 발명의 조성물은 간 독성 효과를 발생시키지 않으면서 장기간 투여될 수 있다. 바람직스러운 것은, 화합물들이 단지 낮은 글로코코티코이드 수용체 결합 작용만을 가지고 있으므로, 글로코코티코이드 수용체의 기능에 간섭하지 않게 된다. 그러므로, 또한, 글로코코티코이드 수용체에 대해 높은 친화력을 가지는 항프로게스틴이 이용되는 경우에 대표적으로 발견되는 현상 즉, 기분의 급격한 변화(mood swing), 피곤 및 체중 감소와 같은 부작용 등을 감소시키는 효과와 본 발명의 조성물이 관련성을 가지고 있다. 바람직스러운 것은, 본 발명의 조성물이 또한, 낮은 에스트로겐 작용, 항에스트로겐 작용 및 항안드로게닉(anti-androgenic) 작용을 가지거나 또는 실제적으로 에스트로겐 작용, 항에스트로겐 작용 및 항안드로게닉을 전혀 가지고 있지 않다.
- [0092] *한 예에서는, 호르몬-의존성 증상들을 치료하기 위해서 한 개 이상의 항프로게스틴을 유효한 양만큼 포함하는 본 발명의 조성물은 최소한 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31일 또는 그 이상의 투여 기간 동안에 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 최소한 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12개월 또는 그 이상의 투여 기간 동안에 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 최소한 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10년 또는 그 이상의 투여 기간 동안에 투여될 수 있다. 투여 기간 동안에, 본 발명의 조성물은 매일 투여되거나, 또는 격일제, 격월제 등과 같이 주기적으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 조성물은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 그 이상의 개월의 투여 기간 동안 투여되고, 그 다음에 중지 기간이 이어지며, 그 이후에는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 그 이상의 개월 동안의 투여 기간이 계속해서 이어질 수 있다.
- [0093] 한 예에서는, 본 발명의 조성물이 간헐적으로 투입되므로, 그 투입 대상은 최소한 한 번의 중지 기간 동안에는, 월경을 경험하게 된다. 이러한 방법은 프로게스테론 길항제에 의한 치료 중에 수반될 수 있는 비후성 또는 울혈성(stagnant) 자궁내막과 연관된 나쁜 효과들을 방지할 수 있을 것이라고 예상되고 있다. 이러한 나쁜 효과들은 반점(spotting), 비생리기 자궁출혈(breakthrough bleeding), 자궁내막 초증식(hyperproliferation) 또는 자궁내막암을 의미한다. 최소한 한 번의 중지기간 그리고 바람직하게는, 각 중지 기간은 투입 대상체가 월경을 경험하기에 충분한 기간이 된다. 더욱 바람직한 것은, 투입 대상체가 각 중지 기간 동안에 월경을 경험하게 된다는 것이다. 특별히 바람직한 예에서는, 본 발명의 조성물이 4개월의 투여 기간 동안에 매일 투여되고, 그 후에, 투입 대상체가 월경을 경험하게 되는 중지 기간이 이어진다. 그 이후에는, 다른 4개월의 투여 기간이 이어지게 된다.
- [0094] 한 예에서, 본 발명의 조성물은 약학적으로 허용 가능한 항프로게스틴의 염, 예를 들면, 상기한 바와 같이 일반 구조식 I을 가지는 화합물로 구성된다. 반응조건에 따라, 얻어진 염 화합물은 중성 또는 염(salt) 형태를 가질 수 있다. 염 형태들은 수화물 또는 용매 화합물들 및 결정성 폴리모르프들(polymorphs)을 포함한다. 이러한 최종 생성물들의 유리 염기와 염들은 본 발명에 따라 사용될 수 있다.
- [0095] 산부가염들은 공지방법으로 알칼리와 같은 염기성 물질을 이용하거나 또는 이온 교환을 통해 유리 염기로 전환시킬 수 있다. 얻어진 유리 염기는 또한 유기 또는 무기 산과 함께 염을 형성할 수도 있다.
- [0096] 산부가염들의 제조시에, 약학적으로 허용가능한 염을 적합하게 형성하는 이러한 산들을 사용하는 것이 바람직하다. 이러한 산들의 예들로서는, 염화수소산, 황산, 인산, 질산, 또는 포름산, 초산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 젖산, 말릭산, 타르타르산, 구연산, 아스코르비산, 글루쿠로닉산, 푸마릭산, 말레익산, 하이드록시말레익산, 퍼루비산, 글루타믹산, p-하이드록시벤조익산, 엠보닉산, 에타네술폰산, 하이드록시에타네술폰산, 페닐아세트산, 만델릭산, 알로겐벤센술폰산, 톨루엔술폰산, 갈락타릭산, 갈락투로닉산, 또는 나프탈렌술폰산과 같은 술폰산과 같은 지방산, 지환족 카르복실산을 포함한다. 모든 결정 형태의 폴리모르프들은 본 발명에 사용될 수 있다.
- [0097] 염기부가염들도 역시 본 발명에 따라 이용될 수 있으며, 종래의 방법에 따라 염의 제조에 이용되는 충분한 양의

염기에 유리산(free acid) 형태를 접촉시킴으로써 제조될 수 있다. 유리산 형태는 종래의 방법에 의해 산과 염 형태를 접촉시키고 유리산을 분리함으로써 재생산될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염기부가염들은 알칼리와 알칼리 토류 금속(earth metal) 또는 유기 아민들과 같은, 금속 또는 아민들에 의해 형성된다. 양이온으로 사용되는 금속들의 예로서는, 나트륨, 포타시움, 칼슘, 마그네슘 등이 있다. 적합한 아민들의 예로서는, 라이신, 콜린, 디에타놀아민, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민 등과 같은 아미노산들이 있다.

[0098] 본 발명의 조성물은 경구(앞에 기재된 일반구조식 I의 화합물들의 경우에), 설하/구강(buccal), 비경구(parenteral), 경피, 점막(transmucosal)(예를 들면, 질 또는 직장), 또는 국소적인(topical) 투여에 적합한 용량 또는 용량단위 형태로 제조될 수 있다. 비경구 투여는, 정맥내, 동맥내, 복막내, 피하, 근육내, 수막 공간내 및 관절내 투여들을 포함하나, 이들에 한정되지는 않는다.

[0099] 다른 예에서, 본 발명의 조성물은 직장 좌제들로 제조되며, 상기 좌제들은 코코아 또는 글리세리드를 포함하나 이에 한정되지 않는 좌제 기체들을 포함한다.

[0100] 또 다른 예에서, 본 발명의 조성물은 미국 특허 제4,615,697에 기재된 항프로게스틴과 생체 결합성 캐리어로 구성되며, 미국 특허는 그 전체 내용들이 여기에서 참조로 포함되어 있다. 생체 결합성 캐리어는 젤, 크림, 정제, 알약, 좌제 또는 필름 형태 또는 질점막에 결합하는 다른 약학적으로 허용가능한 형태로 되어 있다.

[0101] 본 발명의 조성물은 또한 흡입에 적합하게 제조될 수 있다. 상기 조성물은 액제, 혼탁제, 유제 또는 건조한 분말 가루 형태, 또는 디클로로플루오로메탄 또는 트리클로로플루오로메탄과 같은 추진제(propellant)를 이용하는 에어로솔의 형태를 가질 수 있다.

[0102] 본 발명의 조성물은 경피제제에 적합하게 제조될 수 있다. 예를 들면, 크림, 연고, 로션, 페이스트, 젤(gel), 약이 주입된 플라스터, 패치 또는 막(membrane)의 형태로 제조될 수 있다. 이러한 조성물들은 예를 들면, 침투증강제(enhancer) 등과 같은, 적합한 부형제(excipient)들을 포함할 수 있다.

[0103] 본 발명의 조성물은 또한 주사제 또는 연속 주사 가능한 인퓨전을 포함하는 비경구 투여제로 제형화할 수 있다. 주사제용 조성물은 오일 또는 수용액성 비히클(vehicle) 중의 혼탁제, 액제 또는 유제일 수 있다. 이러한 조성물들은 또한 멸균되고, 발열성 물질(pyrogen)이 없는 물, WFI 등을 포함하나, 이들에 한정되지 않는 적합한 매체에 의해 재구성을 위한 분말 형태로 제공될 수 있다.

[0104] 본 발명의 조성물은 근육 내부 주입 또는 이식에 의해 투여되는, 데포제로서 제조될 수 있다. 이러한 조성물들은 적합한 중합성 또는 소수성 물질(예를 들면, 허용가능한 오일내의 에멀션과 같은), 이온교환수지로 제조되거나, 또는 (예를 들면, 거의 용해가능하지 않은 염과 같은) 거의 용해가능하지 않은 용해성 유도체로 제조될 수 있다.

[0105] 본 발명의 조성물은 리포솜 제제로 제조될 수 있다. 리포솜 제제는 관련 세포 또는 피부 각질층을 관통하여 세포막과 결합하는 리포솜을 포함할 수 있으며, 이에 의해, 세포내에 리포솜의 성분들이 전달된다. 예를 들면, Yarosh에 의한 미국 특허 제5,077,211호와, Redziniak 등에 의한 미국 특허 제4,621,023 또는 Redziniak 등에 의한 미국 특허 제4,508,703에 기재된 바와 같이 리포솜이 사용될 수 있다.

[0106] 본 발명의 조성물은, 정제(예를 들면, 혼탁제 정제, 바이트(bite) 혼탁제 정제, 급속 확산(rapid dispersion) 정제, 츄잉정제, 밸포정제, 이중층(bilayer) 정제 등), 캐플렛(caplet), 캡슐제(예를 들면, 소프트 또는 하드 젤라틴 캡슐), 산제(예를 들면, 포장 산제, 디스펜서블 산제, 또는 밸포성 산제), 로젠지(lozenges), 사켓(sachet), 캐세이(cachet), 트로치(troche), 알약, 과립제(granules), 소과립, 캡슐 형태의 소과립, 분말 에어로졸 형태 또는 투여를 위해 적합한 다른 고체 투여 형태로 제조될 수 있다.

[0107] 본 발명의 조성물의 적합한 액체 투여 형태는 액제, 수용성 또는 오일성 혼탁제, 엘리서(elixir), 시럽, 에멀션, 액체 에어로졸 제제, 젤, 크림, 연고 등을 포함한다. 이러한 조성물은 또한 사용하기 전에 물 또는 다른 적합한 매체와의 구성을 위해 건조 생성물로서 제조될 수 있다.

[0108] 한 예에서, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개월 동안, 실내 온도, 냉장 온도(예를 들면, 약 5-10°C) 또는 냉동 온도에서 유지되는 밀폐된 용기내에 저장되어 있을 때에, 액체 또는 반고체(semi-solid) 조성물은, 여기에 기재된 최초의 항프로게스틴 합성물의 적어도 90%, 92.5%, 95% 또는 97.5%를 나타낸다.

[0109] 본 발명의 조성물은, 필요에 따라, 한 개 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제(excipient)를 포함한다. 용어 “부형제”는 여기에서, 치료제가 아닌, 어느 물질을 의미하며, 치료제의 전달을 위한 캐리어 또는 매체로 이용되거나 또는 약학적 조성물에 추가되는 것이다. 이에 의해, 취급 및 저장 특성을 개선하거나 또는 조성물의

단위 투여량 형성을 허용 및 촉진시키게 된다. 부형제는, 설명을 위해 기재한 그러나 이들에 한정되지 않는, 희석제, 봉해제, 결합제, 접착제(예를 들면, 생체 결합성 접착제), 습식제, 윤활제, 활탁제(glidant), 표면수정제 또는 표면활성제, 향료, 혼탁화제, 유화제, 비수용성 매체, 보존제, 항산화제, 접착제, pH와 삼투압의 농도를 조정하는 시약(예를 들면, 버퍼제), 농후제, 감미료, 조미료, 미각 마스킹제(masking agent), 착색제 또는 염색액, 투과촉진제(enhanecer) 및 조성물의 외관을 개선하기 위해 추가되는 물질들을 포함한다.

[0110] 본 발명의 조성물은, 경구, 비경구, 설하, 경피, 직장, 점막(transmucosally), 국소적(topically), 흡입, 구강(buccal)투여 또는 그들의 조합을 포함하나, 이들에 한정되지 않는 어느 방법에 의해 투여될 수 있다. 비경구 투여는, 정맥, 동맥내, 복막내(intraperitoneal), 피하(subcutaneous), 근육내(intramuscular), 수막공간내(nintraathecal) 및 관절내 투여, 수조내 주입(intracisternal)과 심실속 주입(intraventricular)들을 포함하나, 이들에 한정되지는 않는다.

[0111] 치료시에 사용되는 본 발명의 조성물의 치료적 효과는, 여러 인자들중에서, 활성화가 요구되는 시간과 치료되는 환자의 상태 및 나이에 따라 달라지며, 최종적으로 수행하는 의과의사에 의해 결정된다. 일반적으로, 인간을 치료하기 위해 사용되는 투여량은 매일 약 0.001mg/kg에서 약 500mg/kg의 범위에 있으며, 예를 들면, 매일 1 μ g/kg에서 약 1mg/kg 또는 1 μ g/kg에서 약 100 μ g/kg가 된다. 대부분의 거대한 포유류 동물들에 대해서는, 일일 총 투여량이 1mg-100mg가 되며, 약 2mg-80mg가 바람직하다. 투여 요법은 최적의 치료 응답을 제공하기 위해 조정될 수 있다. 희망하는 투여량은 편리하게 단일 투여로 실행되거나, 또는 적절한 시점에서, 예를 들면, 매일 2, 3, 4 또는 그 이상의 투여 횟수 시점에서, 여러 번 투여될 수 있다.

[0112] 설명을 위해, 본 발명의 조성물은, 1 μ g/kg에서 약 1mg/kg에 이르는 양의 항프로게스틴을 숙주에 제공하기 위해 투여된다. 예를 들면, 약 1 μ g/kg, 약 25 μ g/kg, 50 μ g/kg, 약 75 μ g/kg, 약 100 μ g/kg, 약 125 μ g/kg, 약 1500 μ g/kg, 약 175 μ g/kg, 약 200 μ g/kg, 약 225 μ g/kg, 약 250 μ g/kg, 약 275 μ g/kg, 약 300 μ g/kg, 약 325 μ g/kg, 약 350 μ g/kg, 약 375 μ g/kg, 약 4000 μ g/kg, 약 425 μ g/kg, 약 450 μ g/kg, 약 475 μ g/kg, 약 500 μ g/kg, 약 525 μ g/kg, 약 550 μ g/kg, 약 575 μ g/kg, 약 600 μ g/kg, 약 625 μ g/kg, 약 650 μ g/kg, 약 625 μ g/kg, 약 650 μ g/kg, 약 675 μ g/kg, 약 700 μ g/kg, 약 725 μ g/kg, 약 750 μ g/kg, 약 775 μ g/kg, 약 800 μ g/kg, 약 825 μ g/kg, 약 850 μ g/kg, 약 875 μ g/kg, 약 900 μ g/kg, 약 925 μ g/kg, 약 950 μ g/kg, 약 975 μ g/kg, 또는 1mg/kg가 투여된다.

[0113] 본 발명의 조성물로 치료를 받고 있는 환자들은 혈청 에스트로겐과 글루코코티코이드 레벨에 대해 정기적으로 검사되어야 한다.

[0114] 다음의 비제한적인 실시예들은 본 발명의 개념을 이해시키기 위해 제공된 것이다.

실시예 1. 항프로게스틴의 시험관내에서 결합 친화력의 측정

[0116] 경쟁적인 결합 분석은 사이토솔릭(cytosolic) 제제를 이용하여 수행한다.

[0117] 토끼의 프로게스테론 수용체(PR)와 글루코코르티코이드 수용체(GR)에 대한 결합력을 측정하기 위해서, 에스트라디올(estradiol)이 주입된(primed) 미성숙한 토끼들의 각각의, 자궁과 흉선(thymus)으로부터 싸이토솔(cytosol)을 제조한다. 토끼 자궁의 PR에 대한 결합하기 위해서는, 토끼 자궁의 PR을 포함하는 싸이토솔이 TEGMD 버퍼(10mM 트리스(Tris), pH 7.2, 1.5mM EDTA, 0.2mM 소디움 몰리브데이트(sodium molybdate), 10% 글리세롤, 1mM DTT)중에서 제조되고, 6nM 1,2-[³H]프로게스테론(NEN Life Science Products: 52 Ci/mmol)과 함께 배양된다.; 시험 화합물들은 2-100nM의 농도로 첨가된다. 토끼의 흉선 GR에 대하여 결합하기 위해서는, 싸이토솔은 TEGMD 버퍼내에서 제조되어, 6nM 6,7-[³H]dex(NEN: 35 또는 40 Ci/mmol)과 함께 배양된다.; 시험 화합물들은 2-100nM의 농도로 첨가된다.

[0118] 인간의 프로게스테론 수용체-A(rhPR-A) 또는 프로게스테론 수용체-B(rhPR-B)에 대한 결합력을 측정하기 위해서는, hPR-A 또는 hPR-B를 발현, 유전자 재조합 바쿠로바이러스(baculovirus)에 의해 감염된 Sf9 곤충 세포들로부터 싸이토솔릭 추출물이 제조된다. Sf9 싸이토솔(다음의 프로테아제 억제제들을 포함하는 TEGMD 버퍼내에서 제조된: 100 μ g/ml의 바시트라신, 2 μ g/ml의 아프로티닌, 94 μ g/ml의 로이펩틴, 200 μ g/ml의 웨스타틴 A)은 6.8mM 1,2,6,7,16,17-[³H]프로게스테론(NEN: 143 Ci/mmol)과 함께 배양되며; 시험 화합물들은 1-100nM의 농도로 첨가된다.

[0119] 4°C에서 하룻밤 배양한 후에, 결합 및 비결합 [³H]-스테로이드들은 엑스트란-코팅된 숯을 첨가하고, 4°C에서 15

분 동안 2100 xg에서 원심분리하여 분리한다. GR 분석으로부터 얻어진 상층액(supernatant)을 따르고, Beckman LS-1800 액체 신틸레이션 카운터내에서 카운트한다. PR을 포함하는 상층액은 24-웰(well) 마이크로플레이트(microplate)로 피펫으로 옮기고, Packard TopCount 액체 신틸레이션 카운터내에서 카운팅한다. 매번 기록되는 카운트(cpm)는 EC₅₀'s의 계산을 위해 Packard 's RIASmart™ 내에서 입력된다. 각 시험 화합물에 대한 상대적인 결합 친화력(binding affinity)은 다음과 같이 계산된다:(표준 물질의 EC₅₀)/(실험대상물의 EC₅₀)x100. PR 결합 분석에 대한 표준 물질은 P4이며, GR 결합 분석에 대한 표준 물질은 텍스(dex)이다.

[0120] **실시예 2. 생체내에서 항글루코코티코이드(ant glucocorticoid) 활성과 프로게스테론 길항제(antagonist) 활성의 측정**

[0121] 생체내에서(*in vivo*) 시험 화합물들의 프로게스테론 길항제의 활성을 측정하기 위해서, 소의 태아 혈청(FBS)의 10%, 10U/ml 폐니실린 G 및 10ng/ml 스트렙토마이신 세페이트가 보충된 폐놀 레드가 없는 DMEM내에서 단일층 배양으로 성장시킨 T47D-CO 인체 유방암 세포들은, 적당한 호르몬 감수성 리포터 유전자 플라즈미드, 예를 들면, 티미딘 키나제(tk) 프로모터와 개똥벌레(firefly)의 루시페라제(LUC) 리포터 유전자의 프로게스틴/글루코코티코이드/안드로겐 응답 요소 업스트림(response element upstream)의 두 개의 복사들을 포함하는 PRE₂-tk-LUC와 트랜스펙트된다. 트랜스펙트된 T47D-CO 세포들은, 시험 화합물의 여러 가지 농도들의 존재하 또는 부존재하에, 20 시간 동안에 (소정의) 최대 자극 농도(stimulatory concentrations), 예를 들면 P₄ 와 함께 배양된다. LUC 활성은 Promega의 Luciferase Assay System을 사용하여 결정되고, 시험 화합물의 IC₅₀이 결정된다.

[0122] 생체내에서 글루코코티코이드 길항 활성을 측정하기 위해서, FBS 10%와 펜/스트렙(pen/strep)으로 보충된 폐놀 레드의 무존재하에 MEMa 내에서 단일층 배양으로 성장한, HepG2 인체 간모세포종(hapatoblastoma) 세포들은, PRE₂-tk-LUC와 GR 발현 플라즈미드(plasmid)와 같은 호르몬에 민감한 리포터 유전자 플라즈미드에 의해 공동으로 트랜스펙트 된다(contransfected). 트랜스펙트된 HepG2 세포들은, 시험 화합물의 여러 가지 농도들이 존재하는 경우 또는 존재하지 않는 경우에, 20 시간 동안에 텍사메타손(dexamethasone)의 (소정의) 최대 자극 농도에서 배양하고, 시험 화합물의 IC₅₀이 LUC 활성을 측정함으로써 결정된다.

[0123] **실시예 3. CDB-4124의 장기간 매일 투여는 간독성 효과를 나타낸다.**

[0124] 프로엘렉스(Proellex)(aka CDB-4124)에 의해 수행된 초기 연구들은 시험된 각 투여량의 약물 효과를 시험하였다. 프로엘렉스의 개발은, 더 높은 투여량은 자궁 내막의 바후화(thickening)와 손상된 자궁의 출혈에 대한 잠재성을 억제한다는 데이터에 근거하여, 두 최대 용량의 시험 투여량, 25mg과 50mg에 초점을 두었다. 동물에 대한 전임상 연구 또는 최대 6개월 동안에 더욱 많은 투여량이 주입된 유럽 여성들에 대한 임상시험들은, 미국내의 다양한 인구분포를 대상으로 실시된 단계인 III상 임상시험에서 나타난 간 독성(liver toxicity)을 미리 예측되지는 않았다. 프로엘렉스는 50mg/day의 경구투여량으로 투여되었으며, 이러한 투여량을 투여한 여성들의 대략 3-4%에 대해서 심한 간 독성을 나타내었다. 12.5mg의 투여량에서는, 플라시보(placebo)와는 다른 악성의 간 독성 증상들이 나타나지 않았다. 12.5mg 투여량에 대해서, CDB-4124의 최대농도와 모노-탈메틸화된 대사물질(demethylated metabolite)의 최대 농도들은 50mg 투여량의 25%가 되었다. 간독성들은 간과 관련되어 나타난 심각한 부작용들(SAEs)을 일으킨 시험 대상들을 포함하여, 이들 여성들에 대한 안전성 추적조사에 의하여 모든 간독성들이 해결되었다. 프로엘렉스를 50mg/day의 투여량을 경구투여하고 관찰된 효과들은, 프로엘렉스를 25mg/day의 투여량으로 투여된 경우에 비해 빈도수(frequency)와 강도가 현저하게 낮아진 것을 발견하였다. 이러한 관찰은 50mg/day의 투여량에 비해 20mg/day의 투여량에서 더욱 장시간의 노출이 안전하게 달성되었다는 사실에 의해 더욱 증명되었다. 그러므로, 더욱 낮은 투여량에 대한 노출 기간은 50mg/day의 투여량에서 관찰된 것과 비교하면, 반드시 동일한 간 독성을 발생하지 않음이 더욱 증폭되었다.

[0125] 지금까지, 자궁내막증 또는 자궁 유섬유종(fibroid)을 가지고 있는 여성들을 포함하는, 600명 이상의 환자들이, 한 달 이상 동안에 12.5mg, 25mg 또는 50mg의 CDB-4124(프로엘렉스)를 포함하는 캡슐을 매일 환자들에게 경구투여되는 이중 맹험법(double blind)과 개방표지(open label) 임상시험을 수행하였다. 이러한 환자들중에서, 약 500명에 프로엘렉스를 투여하였으며, 약 130명에 플라시보(placebo)를 투여하였다. 프로엘렉스를 투여한 환자들 중에서, 약 190명에 매일 CDB-4124의 50mg을 투여하였으며, 약 260명은 매일 CDB-4124의 25mg을 투여하였으며, 약 55명은 매일 12.5mg을 투여하였다.

[0126] 간 효소들은 참여 환자들에 대해 자주 검사되었다. 임상시험이 중단되는 간효소치는 정상의 상한치($\geq 3 \times UL$

N)의 3배 보다 크거나, 또는 동일한 간 아미노트란스페라제(aminotransferases)내의 증가율로 설정되었다.

[0127] 임상시험중에는, 13 명의 환자들이 간효소의 증가 $\geq 3 \times$ ULN을 나타낸다는 것을 발견하였다. 그러나, 이것은 단지 9명의 대상에 대해 48시간 동안의 반복실험에 의해 확인되었다. 확인된 간효소의 증가 $\geq 3 \times$ ULN을 가지는 9명의 환자들중에서, 7명은 FDA를 SAE로 보고가 될 정도로 충분한 증가로 인해 심한 증상을 보였다. 이러한 7명 중에서 한명은 매일 25mg의 CDB-4124를 투여하였다. ;나머지 6명은 매일 50mg의 CDB-4124를 투여하였다. 간효소 $\geq 3 \times$ ULN은, 확인된 간효소의 증가 $\geq 3 \times$ ULN을 나타내는 9명의 환자들중에서 5명에 대해서 지속되었다. 이러한 5명의 환자들은 50mg의 투여량을 이미 투여하였다. 이러한 환자들중에서 한명은 간 증상을 치료하기 위해서 경구로 약물을 투여한다. 모든 투여량의 CDB-4124를 포함하는 임상시험들은 이러한 SAE의 결과로서 자발적으로 중단되었으며, 그 후에 미국 식품의약품안전청에 의해 안전상의 이유로 인해 임상보류 상태에 놓이게 되었다.

[0128] 참여한 환자들에 대해 실행된 약물동역학(pharmacokinetics) 연구들에 의해, 투여 후 1-2시간에서, 높은 Cmax와 Tmax가 검출되었다. 많은 양의 CDB-4124의 모노-탈메틸화된 대사물질이 역시 검출되었으며, 이것은 분명히 항프로게스틴의 일차경로 신진대사를 나타내는 것이다. 일차경로(first pass) 신진대사의 추가 증거를 제공하면, 인간과 동물의 간세포(hepatocyte)의 일차 배양은 CDB-4124의 모노-탈메틸화된 대사물질을 신속하게 만들어낸다. 간에 의한 CDB-4124의 신진대사는 간손상에 대한 기회를 제공하며, 그것이 순환계에 도달하기 전에, 항프로게스틴의 농도를 크게 감소시킨다. 그러므로, 정맥내, 근육내와 및 설하와 같은 일차경로 신진대사를 회피하는 항프로게스틴의 다른 투여경로들은, 항프로게스틴이 순환계에 직접 흡수되도록 하며, 그에 의해 간독성을 방지하면서 프로게스테론-의존성 증후군을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 일차경로 신진대사를 방지하는 투여경로들은 또한 적은 투여량을 요구하므로, 경구투여에 대해서 동일한 치료효과를 달성하게 된다.

[0129] 전임상 연구들이 7,12-디메틸벤즈(자)안트라센(DBMA)에 의해 유발되는 유방암들을 가지는 설치류(rodent)에 대해서 수행되었다. 이러한 연구들은 CDB-4124의 비경구투여 방법의 효능을 나타내었다. 특히, 피하주사에 의해 투여되는 CDB-4124는 DMBS에 의해 유도되는 유방암들의 양과 크기를 감소시키는 면에 있어서 유효하였으며, 그러므로 개념의 증명을 제공하게 되었다.

0130] 실시예 4.

[0131] CDB-4124와 CDB-4453의 질전달(vaginal delivery)은 경구투여에 비해 전신농도를 감소시키며, 일차경로 신진대사의 방지함

[0132] 미세분말화 또는 질좌제의 제형으로 제조된 CDB-4124 또는 CDB-4453(CDB-4124의 모노-탈메틸화된 대사물질) 25mg을 비글종 개(beagles)들에게 투여되었다. 도 1에 도시된 바와 같이, CDB-4124와 CDB-4453는, 미세분말로서 경구투여되는 경우에, 최고치의 플라스마농도(Cmax)가 얻어진 후에는, 신속하게 물질대사가 이루어진다. 반대로, 동일한 화합물들을 질좌제를 통해 국소적으로 투여되는 경우에는, 그 약물들은 천천히 물질대사가 이루어지며, 최고치의 플라스마농도(Cmax)는 상대적으로 낮다. 게다가, 그 약품의 전신노출(systemic exposure)은, 국소적으로 투여되는 경우에는 더욱 낮아지게 된다 (질 또는 경구투여되는 경우에 CDB-4124와 CDB-4453에 대한 AUC의 비교 참조.).

[0133] 비글종 개에게 질을 통해 투여후에 얻어지는 CDB-4124의 최대 순환농도(Cmax)는, III상의 임상시험동안에 실질적으로 투여된 12.5mg, 25mg와 50mg 투여량에 대해서, 인체에 대해 외삽되었다(extrapolated). 도 2에 도시된 바와 같이, CDB-4124의 12.5mg를 인체에 대해서 질을 통해 투여한 경우에 대해 외삽된 Cmax는 경구투여된 경우와 동일한 투여량의 약 6.5%가 된다. 그리고 CDB-4124의 50mg를 인체에 대해서 질을 통해 투여한 경우에 대해 외삽된 Cmax는 경구투여된 경우와 동일한 투여량의 약 2%가 된다.

[0134] 실시예 5. 자궁에서의 CDB-4124의 생체이용성은 경구투여시에 현저히 낮아짐

[0136] 경구투여시 CDB-4124의 낮은 순환 레벨의 효능을 추측하는 데에 어떤 영향을 주는지를 판단하기 위해서, 항클라우버그 실험(anti-Clauberg study)을 행하였다. 즉, 미성숙한 에스트라디올(estriadiol)이 주입된 토끼들에 피하 또는 경구투여를 통해 프로게스테론과 CDB-4124의 여러 투여량을 함께 투여하였다. 적어도 3개의 고도로 훈련된 개체들에서, 복합성과 전체 프로게스테론에 의해 유도되는 “발현”을 파악하기 위해서, 그랜들라 성장(glandular growth)에 대한 토끼자궁을 평가하였다. 각 투여량에서 프로게스테론에 의해 유도되는 자궁내막 증식의 억제(%)가 분석되었다. 도 3에 도시된 바와 같이, CDB-4124가 피하조직을 통해 투여되는 경우에, 최대 억

제가, 1mg/kg보다 적은 투여량에서 관찰되었다. 그러나, 경구투여된 경우에(예를 들면, 8mg/kg), 최대 억제 상태는, 투여량의 8배 증가를 요구하고 있었다. 중요한 사실은, 8mg/kg는 실시예 4에 기재된 암컷 대상물에게 투여된 CDB-4124의 50mg/day 투여와 거의 근접하게 대응한다는 것이다. 이러한 사실은 자궁내막에서 CDB-4124의 유효한 국소농도(local concentration)는 약물이 경구투여되는 경우에 비하여 크게 증가하며, 이것은 약물의 일차경로 신진대사에 주로 기인한다는 것을 입증하고 있다. 그러므로, 치료 효과, 즉 골반과 생식관(reproductive tract)에 대해서만 치료효과가 나타날 수 있도록 하기 위해서, 입으로 투여되는 경우에 비교적 많은 양의 CDB-4124가 요구되며, 이러한 투여량은 유해한 간 효과가 실시예 4에서 관찰되었던 CDB-4124의 투여량과 거의 일치하고 있었다.

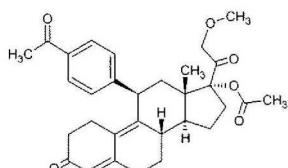
[0137] 또 다른 항클라우버그 실험(anti-Clauberg study)가 수행되었다. 즉, 미성숙한 에스트라디올(estradiol)이 주입된 토끼들의 질(vaginal) 또는 경구투여를 통해 단지 프로게스테론(베히클 콘트롤)만 투여하거나 또는, 프로게스테론과 CDB-4124의 3회 분량이 함께 투여되었다. 각 투여량에서 프로게스테론에 의해 유도되는 자궁내막 증식의 억제가 분석되었다. 도 3은 각 투여경로에 의해 투여된 CDB-4124의 증가하는 투여량에 대한 맥파일(MCPHail) 지수의 감소를 타나내고 있다. 최대 억제(예를 들면, 1.5에 대한 맥파일 지수의 감소)는, 경구투여된 경우의 0.8mg/kg에 비해, 질을 통해 투여된 경우의 0.2mg/kg의 CDB-4124에서 발생하였다. 이러한 실험에서 얻어진 데이터는, CDB-4124의 질전달이, 경구를 통한 동일한 양의 투여량의 항프로게스틴 활성에 있어서, 4배에 해당하는 활성 상태를 나타내고 있다는 것을 입증하였다.

[0138] 누적된 데이터에 근거하면, 이러한 데이터는, 경구투여에 비해 최대 순환 농도의 적은 부분만을 확보하고 있는 동안에, 경구투여된 경우의 유효 투여량에 비해 4배 적은 항프로게스틴의 투여량이 질을 통해 투여될 수 있다는 것을 나타내고 있다. 그러므로 간 독성을 방지할 수 있다. 예를 들면, 자궁내에서 CDB-4124의 50mg 경구투여량과 12.5mg의 질투여량에서 동일한 항프로게스틴 활동이 관찰된다.; 그러나, 12.5mg의 질투여량에서 관찰된 Cmax는 50mg 경구투여량에서 관찰된 활성의 단지 2%가 된다. 국소투여에 의해 얻어지는 약물의 비교적 높은 국소농도(local concentration)에 의해, 약물의 비교적 낮은 투여량은 골반과 생식관에 대해서만 치료효과가 나타날 수 있도록 한다(예를 들면, 자궁내막, 자궁유섬유종(fibroids)과 난소암). 순환계(그리고 약물의 관련 일차신진대사)내에서 약물의 고농도는 국소투여에 의해 도달하지 않으므로, 25와 50mg의 투여량을 투여한 이전의 III상 임상시험에서, CDB-4124의 경구투여 이후에 적은 부분의 대상물에서 관찰된 심각한 간독성을 방지할 수 있다는 사실은, 국소적으로 투여한 경우에 나타나는 매우 놀라운 장점이 된다. 유사한 장점은 다른 항프로게스틴의 국소투여에 대해서도 효력을 발생한다.

[0139] 실시예 6. 열역학 용해성에 대한 R¹ 과 R² 치환기들의 효과

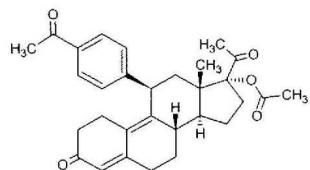
[0140] 다음의 화합물들의 열역학 용해성이 실험되었으며, CDB-4124와 비교되었다.

[0141] 21-메톡시-17 α -아세톡시-11 β -(4-아세틸페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온(R¹은, 파라 위치에 있으며, -COCH₃, R²는, 메톡시, R³는 아세톡시, R⁴는 메틸 그리고, X=0이다.)(CDB-4239)을 포함하는, 다음의 구조식을 가지는 화합물,



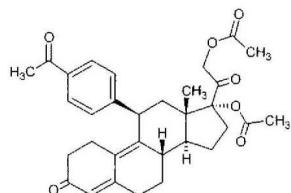
[0142] 17 α -아세톡시-11 β -(4-아세틸페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온)

[0143] (R¹은, 파라 위치에 있으며, -COCH₃, R²는 수소, R³는 아세톡시, R⁴는 메틸 그리고, X=0이다.)(REP-4510)을 포함하는, 다음의 구조식을 가지는 화합물.



[0145]

[0146] 21-아세톡시-17 α -아세톡시-11 β -(4-아세틸페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온(R^1 은, 파라 위치에 있으며, $-COCH_3$, R^2 와 R^3 는 아세톡시, R^4 는 메틸 그리고, $X=0$ 이다.)(CDB-4241)을 포함하는, 다음의 구조식을 가지는 화합물.



[0147]

[0148] CDB-4239, CDB-4241 및 REP-4510은 다음의 특징을 가지는 결정 고체로 판명되었다.

화합물	DSC			TG 120°C 까지의 무게 손실
	시작 온도 (°C)	피크 최대 (°C)	엔탈피 (J/g)	
CDB-4239	105.5	110.1	7.9	1.0
CDB-4241	208.2	209.5	55.3	0.1
REP-4510	261.5	262.9	62.9	0.1

[0149]

[0150] 즉, 용매(에탄올, 0.1M HCl 또는 증류된 물)의 300uL이 14-16mL의 고체 화합물(각 샘플마다, 각 용매마다 5 병렬 측정, 평균 농도 93-107mM)에 첨가되었다. 혼합물들은 24-72 시간 동안 37°C에서 처리되었다. 여과액의 농도들은 3-포인트 측정을 가지는 UV 측정기(LC/UV)를 이용하여 액체 색증분석(chromatography)을 통해 결정되었다. 측정의 마지막 단계에서는 현저한 열화(degradation) 현상이 관찰되지 않았으며, 결과들은 표 1과 표 2에 기재되어 있다.

[0151]

[표 1]

화합물	24 h					
	에탄올		0.1 M HCl		증류수	
	평균	SD	평균	SD	평균	SD
REP-4510	3.30 mM	0.08	0.50 μ M	0.03	0.52 μ M	0.04
CDB-4241	26.27 mM	2.05	3.21 μ M	0.12	3.08 μ M	0.22
CDB-4239	>98.15 mM*	-	140.40 μ M	2.30	140.60 μ M	0.90
CDB-4124	36.80 mM	6.24	53.09 μ M	1.92	7.10 μ M	0.50

[0152]

* 화합물은 완전히 용해됨

[0153]

[표 2]

화합물	72 h					
	에탄올		0.1 M HCl		증류수	
	평균	SD	평균	SD	평균	SD
REP-4510	2.90 mM	0.09	0.45 μ M	0.01	0.44 μ M	0.02
CDB-4241	21.58 mM	2.76	3.90 μ M	0.16	3.05 μ M	0.14
CDB-4239	>100.10 mM*	-	110.20 μ M	11.80	54.80 μ M	4.20
CDB-4124	34.10 mM	5.99	56.12 μ M	0.73	3.20 μ M	0.60

* 화합물은 완전히 용해됨

[0154]

[0155]

결정 형태는 24 시간과 72 시간에서 슬러리를 회수한 뒤에 엑스 레이 분말 편광(XRPD)에 의해 검사되었다. 서스펜션 슬러링 동안에는 검사된 화합물들중 어느 것에서도 형태 변화가 관찰되지 않았다. 24 시간과 72 시간에서 측정되고 관찰된 것은 물이 감소하는 현상과 CDB-4239의 1.0M HCl 용해성이었다. 이것은 더욱 안정된 형태로 변화시킴으로써 합리화될 수는 없다. 관찰된 현상의 정확한 원인은 알려지지 않았다.

[0156]

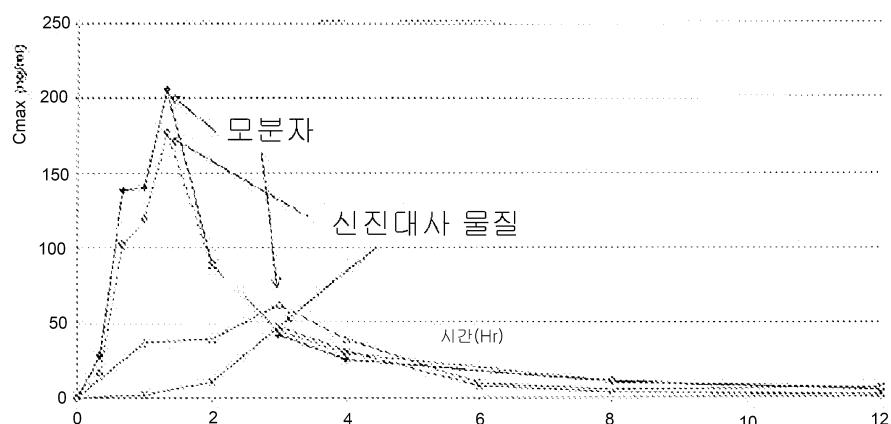
이러한 데이터의 분석을 통해, 메타(또는 오르소) 위치에서, R^1 =아실(특히, $COCH_3$), 알킬슬피닐, 또는 알킬슬포닐을 가지며, R^2 =알콕시, 특히 메톡시를 가지는 일반 구조식 I의 화합물들은 우수한 용해성을 가지며, 낮은 항글루코코티코이드(ant glucocorticoid) 작용과 항황체기(antiprogestational) 작용을 보유하게 된다.

도면

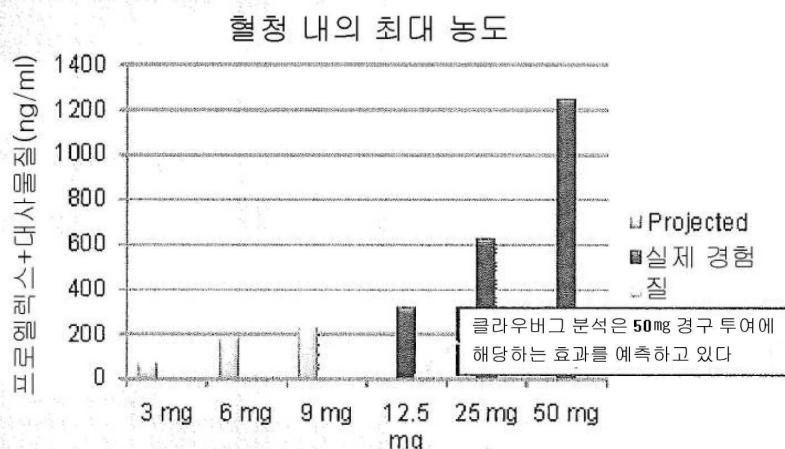
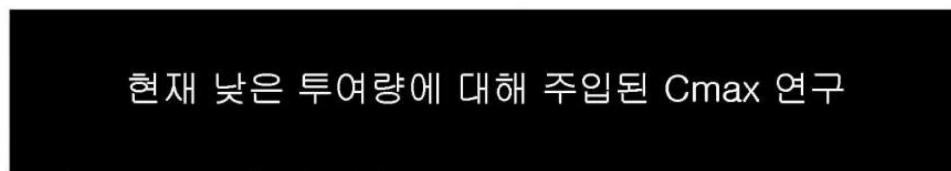
도면1

경구 주입과 질 주입의 비교
Cmax & AUC
비글 개에게 25mg 투여

	경구 주입	질 주입
모분자	188.7	102.4
일차 대사물질	183.1	64.0



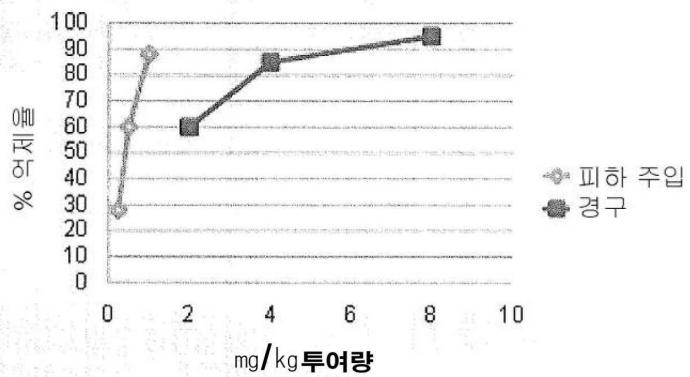
도면2



도면3

프로엘렉스의 투여경로는 투여량 반응에 영향을 미칠 수 있다

토끼에 대한 프로게스테론이 일으키는 자궁내막 증식의 억제



도면4

