



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0095461
(43) 공개일자 2012년08월28일

(51) 국제특허분류(Int. C1.)
C07J 1/00 (2006.01) *A61K 31/565* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-7017044

(22) 출원일자(국제) 2010년11월30일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2012년06월29일

(86) 국제출원번호 PCT/US2010/058342

(87) 국제공개번호 WO 2011/066542
국제공개일자 2011년06월03일

(30) 우선권주장
12/627,874 2009년11월30일 미국(US)

(71) 출원인
엔디씨, 엘엘씨
미국 위스콘신 53092 메콘 웨스트 글렌 오크스
래인 1001 스위트 105번

(72) 발명자
야거, 제임스, 지.
미국 위스콘신 53012 세다버그 세다 포인트 애비
뉴 더블유71 엔391

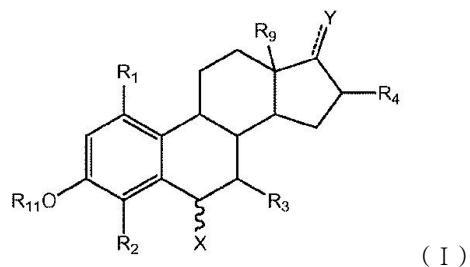
(74) 대리인
특허법인화우

전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 발명의 명칭 6-치환된 에스트라디올 유도체 및 사용 방법

(57) 요 약

화학식 (I)의 화합물들이 개시되며:

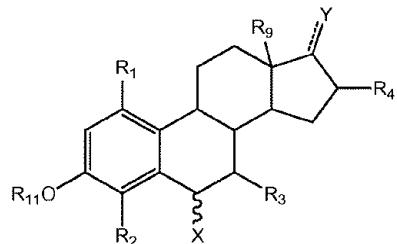


이때, R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, 할로, 설페이트, 글루쿠로나이드, -OH, 벌키 기, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, N(CH₂)_n, 포스페이트기, 및 포스피네이트기이고; R₉는 수소, 할로겐 또는 알킬이며; R₁₁은 H, C₁-C₆ 알킬, 할로겐, 설페이트, 글루쿠로나이드, -SO₂NH₂, -COOH, -CN, -CH₂CN-, -NHCO-, -CHO, =CHOCH₃, -COO 염, -OSO₂ 알킬, -NH₂, 및 -NHCO(CH₂)_n으로 구성된 그룹으로부터 선택되고; R₁₂는 H, C₁-C₆ 알킬, 설페이트, 글루쿠로나이드, 벌키 기, 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로아릴 및 헤�테로사이클로알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되며; X는 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 알키닐, 할로겐, 글루쿠로나이드, -NH₂, -SO₂NH₂, -COOH, -CN, -CH₂CN-, -NHCO-, -CHO, -COO 염, -OSO₂ 알킬, -SH, -SCH₃, -CH[(CH₂)_nCH₃]COOCH₃, -(CH₂)_mCOOCH₃, -(CH₂)_m-O-CH₃, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_nCH₃, -(CH₂)_m-S-CH₃, -(CH₂)_m-S-(CH₂)_nCH₃, -(CH₂)_m-NH-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ 알케닐-O-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ 알케닐-S-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ 알케닐-N-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ 알키닐-O-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ 알키닐-S-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ 알키닐-N-(CH₂)_nCH₃, -(CH₂)_m-OH, -(CH₂)_m-O-NH₂, -(CH₂)_m-S-NH₂, -NH(CH₂)_mCH₃, -NH(CH₂)_mOCH₃, -NH(CH₂)_mCHOH-COOH, -N(CH₃)₂, -(CH₂)_m(NH)CH₂OH, -NHCOOH, -(CH₂)_mNHCOOH, -NO₂, -SCN, -SO₂ 알킬, -B(OH)₂, -(CH₂)_mN(CH₃)-SO₂-NH₃, -(CH₂)_m-NH-SO₂-NH₂, -NHC(=S)CH₃, 및 -NHNH₂로 구성된 그룹으로부터 선택되고; Y는 수소, =O, -OCO(R₆), 및 -OH으로부터 선택되며; 이때 m은 0과 20 사이의 정수이고, n은 0과 8 사이의 정수이며, —— 부호는 3 또는 17번 위치에서 캐토기를 형성할 수 있는 이중 결합 또는 단일 결합을 나타내고; ~~~~ 부호는 입체화학에 상관없이 여하한 태입의 결합을 나타내며; 또한, 상기 화합물의 각각의 거울상이 성질체, 다른 입체화학 이성질체, 수화물, 용매 화합물, 호변이성질체 및 약학적으로 허용가능한 염이 개시된다. 화합물들은 다양한 형태의 암을 치료하는데 유용하다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식의 화합물, 및 상기 화합물 각각의 거울상이성질체, 입체화학 이성질체, 수화물, 용매 화합물, 호변이성질체 및 약학적으로 허용가능한 염:



(여기서, R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, 할로, 설페이트, 글루쿠로나이드, -OH, 벌키 기 (bulky group), 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, -N(CH₂)_n, 포스페이트기, 및 포스피네 이트기로부터 선택되고;

R₉는 수소, 할로겐 또는 알킬로부터 선택되며;

R₁₁은 H, C₁-C₆ 알킬, 할로겐, 설페이트, 글루쿠로나이드, -SO₂NH₂, -COOH, -CN, -CH₂CN-, -NHCN-, -CHO, =CHOCH₃, -COO 염, -OSO₂ 알킬, -NH₂, 및 -NHCO(CH₂)_n으로부터 선택되고;

R₁₂는 H, C₁-C₆ 알킬, 설페이트, 글루쿠로나이드, 벌키 기, 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로아릴 및 헤�테로사이클로알킬로부터 선택되며;

X는 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 알카닐, 할로겐, 글루쿠로나이드, -NH₂, -SO₂NH₂, -COOH, -CN, -CH₂CN-, -NHCN, -CHO, -COO 염, -OSO₂ 알킬, -SH, -SCH₃, -CH[(CH₂)_nCH₃]COOCH₃, -(CH₂)_mCOOCH₃, -(CH₂)_m-O-CH₃, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_nCH₃, -(CH₂)_m-S-CH₃, -(CH₂)_m-S-(CH₂)_nCH₃, -(CH₂)_m-NH-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ 알케닐-O-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ 알케닐-S-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ 알카닐-N-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ 알카닐-O-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ 알카닐-S-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ 알카닐-N-(CH₂)_nCH₃, -(CH₂)_m-OH, -(CH₂)_m-O-NH₂, -(CH₂)_m-S-NH₂, -NH(CH₂)_mCH₃, -NH(CH₂)_mOCH₃, -NH(CH₂)_mCHOH-COOH, -N(CH₃)₂, -(CH₂)_m(NH)CH₂OH, -NHCOOH, -(CH₂)_mNHCOOH, -NO₂, -SCN, -SO₂ 알킬, -B(OH)₂, -(CH₂)_mN(CH₃)-SO₂-NH₃, -(CH₂)_m-NH-SO₂-NH₂, -NHC(=S)CH₃, 및 -NHNH₂로부터 선택되고;

Y는 수소, =O, -OCO(R₆), 및 -OH으로부터 선택되며;

m은 0과 20 사이의 정수이고;

n은 0과 8 사이의 정수이며;

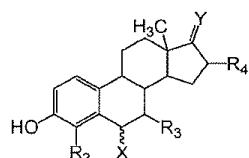
— 부호는 3 또는 17번 위치에서 케토기를 형성할 수 있는 이중 결합 또는 단일 결합을 나타내고;

~~~~ 부호는 입체화학에 상관없이 여하한 타입의 결합을 나타낸다).

### 청구항 2

제 1 항에 있어서,

하기 화학식을 갖는 화합물:



**청구항 3**

제 2 항에 있어서,

Y는 =O 또는 -OH로부터 선택되고;

R<sub>4</sub>는 수소, 할로 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로부터 선택되며;

R<sub>2</sub>는 수소, -OH 및 할로로부터 선택되고;

R<sub>3</sub>는 수소, 할로 및 -OH로부터 선택되며;

X는 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 알케닐, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COOCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알카닐-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알카닐-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알카닐-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OCH<sub>3</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHOH-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(NH)CH<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHCOOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(CH<sub>3</sub>)-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>로부터 선택되고;

m은 1 내지 20의 정수이며;

n은 0 내지 8의 정수이고;

---- 부호는 이중 결합 또는 단일 결합을 나타내는 화합물.

**청구항 4**

제 3 항에 있어서,

Y는 (S)-배열된 -OH이고;

R<sub>4</sub>는 수소 또는 알킬로부터 선택되며;

R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>은 수소이고;

X는 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 알케닐, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-CH<sub>3</sub>, 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>로부터 선택되며;

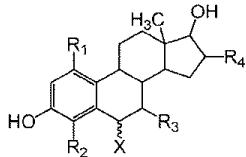
m은 1 내지 6의 정수이고;

n은 0 내지 3의 정수이며; C-13 메틸기는 (S)-배열되는 화합물.

**청구항 5**

제 1 항에 있어서,

하기 화학식을 갖는 화합물:

**청구항 6**

제 5 항에 있어서,

R<sub>1</sub>은 수소, -OH 및 할로로부터 선택되고;

R<sub>4</sub>는 수소, 할로 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로부터 선택되며;

$R_2$ 는 수소 및 할로로부터 선택되고;

$R_3$ 는 수소, 할로 및  $-OH$ 로부터 선택되며;

$X$ 는  $C_1-C_{12}$  알킬,  $C_2-C_{12}$  알케닐,  $-(CH_2)_mCOOCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-O-CH_3$ ,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-S-CH_3$ ,  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-N-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알케닐- $O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알케닐- $S-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알케닐- $N-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알키닐- $O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알키닐- $S-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알키닐- $N-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-O-NH_2$ ,  $-(CH_2)_m-S-NH_2$ ,  $-NH(CH_2)_mCH_3$ ,  $-NH(CH_2)_mOCH_3$ ,  $-NH(CH_2)_mCHOH-COOH$ ,  $-(CH_2)_m(NH)CH_2OH$ ,  $-(CH_2)_mNHCOOH$ ,  $-(CH_2)_mN(CH_3)-SO_2-NH_3$ , 및  $-(CH_2)_m-NH-SO_2-NH_2$ 로부터 선택되고;

$m$ 은 1 내지 20의 정수이며;

$n$ 은 0 내지 8의 정수인 화합물.

### 청구항 7

제 6 항에 있어서,

$R_1$ 은 수소이고;

$R_4$ 는 수소 또는 알킬로부터 선택되며;

$R_2$  및  $R_3$ 은 수소이고;

$X$ 는  $C_1-C_{12}$  알킬,  $C_2-C_{12}$  알케닐,  $-(CH_2)_m-O-CH_3$ ,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-S-CH_3$ , 및  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$ 로부터 선택되며;

$m$ 은 1 내지 12의 정수이고;

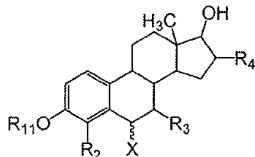
$n$ 은 0 내지 4의 정수이며;

C-13 메틸 및 C-17 하이드록실은 (S)-배열되는 화합물.

### 청구항 8

제 1 항에 있어서,

하기 화학식을 갖는 화합물:



### 청구항 9

제 8 항에 있어서,

$R_{11}$ 은 수소 및  $C_1-C_6$  알킬로부터 선택되고;

$R_4$ 는 수소, 할로 및  $C_1-C_6$  알킬로부터 선택되며;

$R_2$ 는 수소 및 할로로부터 선택되고;

$R_3$ 는 수소, 할로 및  $-OH$ 로부터 선택되며;

$X$ 는  $C_1-C_{12}$  알킬,  $C_2-C_{12}$  알케닐,  $-(CH_2)_mCOOCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-O-CH_3$ ,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-S-CH_3$ ,  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-N-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알케닐- $O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알케닐- $S-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알케닐- $N-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알키닐- $O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알키닐- $S-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알키닐- $N-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-O-NH_2$ ,

$-(CH_2)_m-O-NH_2$ ,  $-(CH_2)_m-S-NH_2$ ,  $-NH(CH_2)_nCH_3$ ,  $-NH(CH_2)_nOCH_3$ ,  $-NH(CH_2)_nCHOH-COOH$ ,  $-(CH_2)_n(NH)CH_2OH$ ,  $-(CH_2)_mNHCOOH$ ,  $-(CH_2)_mN(CH_3)-SO_2-NH_3$ , 및  $-(CH_2)_m-NH-SO_2-NH_2$ 로부터 선택되고;

$m$ 은 1 내지 20의 정수이며;

$n$ 은 0 내지 8의 정수인 화합물.

### 청구항 10

제 9 항에 있어서,

$R_{11}$ 은 수소이고;

$R_4$ 는 수소 또는 알킬로부터 선택되며;

$R_2$  및  $R_3$ 은 수소이고;

$X$ 는  $C_1-C_{12}$  알킬,  $C_2-C_{12}$  알케닐,  $-(CH_2)_m-O-CH_3$ ,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-S-CH_3$ , 및  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$ 로부터 선택되며;

$m$ 은 1 내지 12의 정수이고;

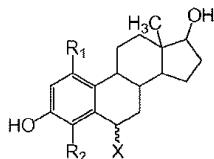
$n$ 은 0 내지 4의 정수이며;

$C-13$  메틸 및  $C-17$  하이드록실은 (S)-배열되는 화합물.

### 청구항 11

제 1 항에 있어서,

하기 화학식을 갖는 화합물:



### 청구항 12

제 11 항에 있어서,

$R_1$ 은 수소,  $-OH$  및 할로로부터 선택되고;

$R_2$ 는 수소 및 할로로부터 선택되며;

$X$ 는  $C_1-C_{12}$  알킬,  $C_2-C_{12}$  알케닐,  $-(CH_2)_mCOOCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-O-CH_3$ ,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-S-CH_3$ ,  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-N-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알케닐- $O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알케닐- $S-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알케닐- $N-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알카닐- $O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알카닐- $S-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알카닐- $N-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-O-NH_2$ ,  $-(CH_2)_m-S-NH_2$ ,  $-NH(CH_2)_nCH_3$ ,  $-NH(CH_2)_nOCH_3$ ,  $-NH(CH_2)_nCHOH-COOH$ ,  $-(CH_2)_n(NH)CH_2OH$ ,  $-(CH_2)_mNHCOOH$ ,  $-(CH_2)_mN(CH_3)-SO_2-NH_3$ , 및  $-(CH_2)_m-NH-SO_2-NH_2$ 로부터 선택되고;

$m$ 은 1 내지 20의 정수이며;

$n$ 은 0 내지 8의 정수인 화합물.

### 청구항 13

제 12 항에 있어서,

$R_1$  및  $R_2$ 는 수소이고;

X는  $C_1-C_{12}$  알킬,  $C_2-C_{12}$  알케닐,  $-(CH_2)_m-O-CH_3$ ,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-S-CH_3$ , 및  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$ 로부터 선택되며;

m은 1 내지 12의 정수이고;

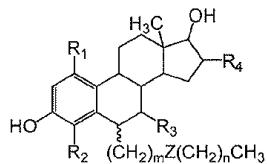
n은 0 내지 4의 정수이며;

C-13 메틸 및 C-17 하이드록실은 (S)-배열되는 화합물.

#### 청구항 14

제 1 항에 있어서,

하기 화학식을 갖는 화합물:



(여기서, Z는  $-O-$ ,  $-S-$  및  $-NH-$ 로부터 선택됨).

#### 청구항 15

제 14 항에 있어서,

m은 1 내지 12이고;

n은 0 내지 4이며;

$R_1$ 은 수소,  $-OH$  및 할로로부터 선택되고;

$R_4$ 는 수소, 할로 및  $C_1-C_6$  알킬로부터 선택되며;

$R_2$ 는 수소 및 할로로부터 선택되고;

$R_3$ 는 수소, 할로 및  $-OH$ 로부터 선택되며;

Z는  $-O-$  및  $-S-$ 로부터 선택되는 화합물.

#### 청구항 16

제 15 항에 있어서,

m은 2 내지 8이고;

n은 0 내지 3이며;

$R_1$  내지  $R_4$ 는 수소이고;

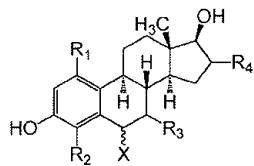
Z는  $-O-$ 이며;

C-13 메틸 및 C-17 하이드록실은 (S)-배열되는 화합물.

#### 청구항 17

제 1 항에 있어서,

하기 화학식을 갖는 화합물:



### 청구항 18

제 17 항에 있어서,

R<sub>1</sub>은 수소, -OH 및 할로로부터 선택되고;

R<sub>4</sub>는 수소, 할로 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로부터 선택되며;

R<sub>2</sub>는 수소 및 할로로부터 선택되고;

R<sub>3</sub>는 수소, 할로 및 -OH로부터 선택되며;

X는 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 알케닐, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COOCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알카닐-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알카닐-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알카닐-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OCH<sub>3</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHOH-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(NH)CH<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHCOOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(CH<sub>3</sub>)-SO<sub>2</sub>-NH<sub>3</sub>, 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>로부터 선택되고;

m은 1 내지 20의 정수이며;

n은 0 내지 8의 정수인 화합물.

### 청구항 19

제 18 항에 있어서,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 수소이고;

X는 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 알케닐, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-CH<sub>3</sub>, 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>으로부터 선택되며;

m은 1 내지 12의 정수이고;

n은 0 내지 4의 정수인 화합물.

### 청구항 20

제 1 항에 있어서,

a) (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,

b) (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,

c) (6S,8R,9S,13S,14S)-6-(메톡시메틸)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올,

d) (6R,8R,9S,13S,14S)-6-(메톡시메틸)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올,

e) (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-온,

f) (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-도

데카하이드로-3H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-온,

- g) (6S,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,
- h) (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,
- i) (6R,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(메톡시메틸)-10,13-디메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올,
- j) (6R,8R,9S,13S,14S)-6-((아미노옥시)메틸)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올,
- k) (6S,8R,9S,13S,14S)-6-((아미노옥시)메틸)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올,
- l) (6R,8R,9S,13S,14S)-6-((아미노옥시)메틸)-17-하이드록시-13-메틸-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카하이드로-3H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-온,
- m) (6S,8R,9S,13S,14S)-6-((아미노옥시)메틸)-17-하이드록시-13-메틸-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카하이드로-3H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-온,
- n) (6R,8R,9S,13S,14S)-6-(((메톡시메틸)아미노)메틸)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올,
- o) (6S,8R,9S,13S,14S)-6-(((메톡시메틸)아미노)메틸)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올,
- p) 1-((((6R,8R,9S,13S,14S)-3,17-디하이드록시-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-6-일)메틸)아미노)프로판-2-온,
- q) 1-((((6S,8R,9S,13S,14S)-3,17-디하이드록시-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-6-일)메틸)아미노)프로판-2-온,
- r) (6R,8R,9S,13S,14S)-6-메톡시-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올,
- s) (6S,8R,9S,13S,14S)-6-(2-메톡시에틸)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올,
- t) (6R,8R,9S,13S,14S)-6-(4-메톡시부틸)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올,
- u) (6R,8R,9S,13S,14S)-6-(6-메톡시헥실)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올,
- v) (6R,8R,9S,13S,14S)-6-(6-메톡시옥틸)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올,
- w) (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]페난트렌-17-일 스테아레이트,
- x) (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)-디온,
- y) (6S,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)-디온,
- z) (6R,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-3H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올,
- aa) (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-테트라데카

하이드로-3H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올,

bb) (6S,8R,9S,13S,14S)-6-(메톡시메틸)-13-메틸-17-옥소-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일 하이드로겐 설페이트,

cc) (6R,8R,9S,13S,14S)-6-(메톡시메틸)-13-메틸-17-옥소-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일 하이드로겐 설페이트,

dd) (6R,8R,9S,13S,14S)-13-메틸-6-(4-프로록시부틸)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올,

ee) (6R,8R,9S,13S,14S)-13-메틸-6-(5-에톡시펜틸)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올,

ff) (6R,8S,9S,14S)-6-(메톡시메틸)-2-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올,

gg) (6R,8S,9S,14S)-6-(6-메톡시헥실)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올, 및

hh) (6S,8S,9S,13S,14S)-6-(6-메톡시헥실)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올로부터 선택되는 화합물.

## 청구항 21

포유류 숙주에서 고형 종양 성장을 저해하는 방법에 있어서,

제 1 항의 화합물의 치료요법적-유효량을 상기 숙주에게 투여하는 것을 포함하는 고형 종양 성장 저해 방법.

## 청구항 22

제 21 항에 있어서,

상기 포유류 숙주는 사람인 고형 종양 성장 저해 방법.

## 청구항 23

제 22 항에 있어서,

상기 고형 종양 성장은 유방, 체장, 폐, 결장, 전립선, 난소, 뇌, 간, 비장, 신장, 럼프절, 소장, 혈액 세포, 뼈, 위, 자궁내막, 고환, 난소, 중추신경계, 피부, 두경부, 식도 및 골수와 연계된 고형 종양을 나타내는 고형 종양 성장 저해 방법.

## 청구항 24

염색체 복제에 책임이 있거나, 또는 유전자의 생성물이 염색체 복제에 필수적인, 1 이상의 유전자의 전사(transcription)를 감소시키는 방법에 있어서,

제 1 항의 화합물을 에스트로겐 수용체에 선택적으로 결합시키는 것을 포함하는 유전자 전사 감소 방법.

## 청구항 25

제 24 항에 있어서,

상기 화합물은 ER- $\beta$  수용체에 선택적으로 결합되는 유전자 전사 감소 방법.

## 청구항 26

제 1 항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한 약학적 조성물.

## 명세서

## 기술분야

- [0001] 본 출원은 2009년 11월 30일 출원된 미국 출원 제 12/627,874호로부터의 우선권을 주장한다. 이 출원의 교시들은 본 명세서에서 그 전문이 인용참조된다.
- [0002] 본 발명은 본 명세서에서 설명되고 표현되는 바와 같이, 6-치환된 에스트라디올 화합물들 및 이의 약학적으로 허용가능한 염들 또는 그 프로드러그(prodrug)를 제조하고 이용하는 방법들 및 조성물들에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 암과 같은 중식성 질환의 치료 및 진단 적용을 위해, 생체외 및 생체내에 존재하는 이러한 화합물을 포함한 약학적 조성물들에 관한 것이다.
- 배 경 기술**
- [0003] 종양 및 1차 악성 종양{본 명세서에서는, 암(들)}과 같은 중식성 세포 질환은, 특히 주변 조직들을 침범하고 신체에서 면 기관까지 전이되는 경향으로 인해 문제가 된다. 지금까지 종양 형성, 특히 고형 종양 형태의 종양 형성을 치료하는데 가장 빈번하게 사용된 방법은 수술 절차, 방사선 요법, 약물 화학요법, 및 이의 조합들을 포함한다.
- [0004] 매년 백만 종 이상의 암이 진단되고, 암으로 해마다 미국에서 50만 이상이 죽음에 따라, 이러한 증상에 대항하는 새로운 치료 양상의 필요성이 증가하고 있다. 전립선암, 폐암 및 결장암은 남자들 사이에서 가장 일반적인 암이며; 유방암, 결장암 및 폐암은 여자들 사이에서 가장 일반적인 암이다.
- [0005] 최근에 이러한 증상 관리에 상당한 진전이 있었다. 암의 임상적 관리에서 성공한 사례들 중 적어도 하나는 1차 유방암에 대한 조기 진단 및 현재 이용가능한 치료 선택들이다. 다른 경우는 수용체 부위나 합성 지점에서 에스트로겐의 작용을 차단하는 효과적이고 무독성인 항-에스트로겐제의 이용이다.
- [0006] 분명히, 에스트로겐 수용체의 기능 및 활성, 구조 및 이의 기능에 대한 연구는 최근 많은 연구논문들의 주제였다. 에스트로겐 수용체는 구조적으로 관련된 광범위한 리간드-유도성 전사 인자 군(family)에 속하며, 이는 핵 수용체로 알려진 비타민 D 수용체, 스테로이드 수용체, 갑상선/레티노이드 수용체를 포함한다. 핵 수용체에 대한 실제 리간드는 설명되지 않았지만, 이러한 수용체에 결합하고 세포 반응을 유발할 수 있는 독특한 저분자(small molecule)들이 있다.
- [0007] 에스트로겐 및 에스트로겐 수용체 조절체들은 2가지 형태; 즉  $\alpha$ ,  $\beta$ 로 분류되는 에스트로겐 수용체에 결합하여, 타겟 유전자의 발현을 조절함으로써 다면발현성 조직-특정적 효과들을 발휘하는 별개의 분자 착물을 형성한다. 리간드-결합된 에스트로겐 수용체는 다양한 분자 경로에서 중요한 전사 인자로서 작용하며, ER 발현 수준의 조절이 세포 성장 가능성을 결정하는데 중요하다.
- [0008] 이러한 형태의 수용체들은 둘 다 에스트로겐, 및 다른 아고니스트(agonist) 및 안타고니스트(antagonist)에 결합하지만, 두 수용체들은 체내에서 분명히 상이한 편재화 농도(localization concentration)를 갖는다.  $\alpha$  및  $\beta$  형 간의 몇몇 구조적 차이들 이외에도, 에스트로겐과의 착물인 경우, 둘은 에스트로겐이 에스트로겐 수용체  $\alpha$  (ER $\alpha$ )의 존재 하에서는 전사를 활성화시키고, 에스트로겐 수용체  $\beta$  (ER $\beta$ )의 존재 하에서는 전사를 저해하는 반대 방식으로 신호하는 것으로 관찰되었다.
- [0009] 타목시펜은 주로, 전이성 질병의 치료요법 및 보조 치료 모두에 대하여 유방암의 호르몬 치료의 최우선 치료 요법이 되었던 제 1 선택적 에스트로겐 수용체 조절체들 중 하나이다. 타목시펜은 DNA 상의 에스트로겐 결합 요소에 대한 에스트로겐 결합을 저해하는 에스트로겐 수용체에 대한 에스트라디올 결합의 경쟁적 저해제(competitive inhibitor)이다. 에스트로겐 수용체들에 대한 타목시펜의 결합은 에스트로겐 수용체들의 구조 배열을 크게 변경시켜, 결합 부위가 여하한의 내인성 에스트로겐에 관하여 제대로 기능하지 않게 한다. 이러한 수용체의 구조 변형은 타목시펜 사용과 연계된 심각한 부작용 프로파일을 설명할 수 있다.
- [0010] 적어도 타목시펜의 또 다른 단점은 비-에스트로겐-의존성 종양들에 대한 비효능성 및 폐경전 여성에서의 낮은 효험이다. 추가적으로, 타목시펜은 생리학적 조건 하에서 치료법으로 유용한 항에스트로겐 화합물로부터 에스트로겐-의존성 종양 세포의 성장을 자극할 수 있는 에스트로겐 이성질체로 이성질체화를 일으켜, 특히 에스트로겐 의존성 종양들을 앓고 있는 환자들 사이에서 바람직하지 않은 임상 결과를 제공한다.
- [0011] 미국 특허 제 4,732,904호는 종래 하이드라존 화합물로 알려진 다른 종류의 에스트로겐 수용체 안타고니스트를 개시한다. 이 항에스트로겐 하이드라존 화합물들은 생리학적 조건 하에서 에스트로겐 화합물로 이성질체화를 일으키지 않고, 이에 따라 타목시펜에 대해 관찰된 에스트로겐 부작용들이 존재하지 않는다고 생각되었다. 이 하이드라존 화합물들이 에스트로겐-의존성 유방암들에 대한 대체 치료로서 제안되었다. 이들 중에서, 4,4'-디하이드록시벤조페논-2,4-디니트로페닐하이드라존과 같은 치환된 벤조페논 니트로페닐 하이드

라존이 우수한 것으로 설명된다.

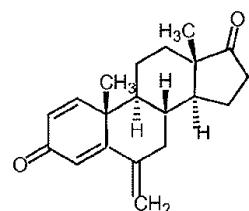
[0012] 이때, 수용체와 하이드라존체 화합물과 같은 항에스트로겐 또는 타목시펜의 착물은 정상 호르몬 수용체 착물보다 장시간 동안 비전형적인 방식으로 핵 염색질에 결합할 수 있다. 또한, 항에스트로겐은 세포질에서 유리 수용체(free receptor)를 고갈시킬 수 있다. 이 효과를 중 어느 하나 또는 둘 모두가 에스트로겐-의존성 종양의 지속적인 성장을 매우 약화시킬 수 있다.

[0013] 또한, 실질적으로 유방암과 같은 호르몬 반응성 질병에 기여할 수 있는 에스트로겐의 국부적 생산을 특정적으로 차단하기 위한 아로마타제 저해제(aromatase inhibitors)의 사용에 대한 관심이 증가하였다. 아로마타제(CYP19)는 폐경전 및 폐경후 여성에서 안드로겐을 에스트로겐으로 전환시키는 주요 효소로서 설명된다. 아로마타제 저해를 통한 에스트로겐 박탈(deprivation)은 호르몬-의존성 유방암에 걸린 일부 폐경후 환자들에 대한 효과적이고 선택적인 치료로서 설명된다.

[0014] 엑세메스탄(Exemestane)(이는 아로마신으로서 판매되고, 화학적으로는 6-메틸렌안드로스타-1,4-디엔-3,17-디온으로서 설명됨)은 비가역적인 스테로이드 아로마타제 불활성화제로서 작용한다. 이는 아로마타제 효소에 대한 가상 기질(false substrate)로서 작용하고, 효소의 활성 부위에 비가역적으로 결합하여 그 불활성화를 초래하는 중간물로 처리되는 것으로 여겨진다. 본 명세서에서 그 전문이 인용참조되는 미국 특허 제4,808,616호 및 제4,904,650호는 엑세메스탄과 같은 6-알킬리덴안드로스타-1,4-디엔-3,17-디온 유도체 및 이를 제조하는 방법을 개시한다. 미국 특허 제4,876,045호는 안드로스타-1,4-디엔-3,17-디온의 6-메틸렌 유도체를 조제하는 방법을 개시한다. 미국 특허 제4,990,635호는 안드로스타-1,4-디엔-3,17-디온의 6-메틸렌 유도체를 조제하는 공정을 개시한다.

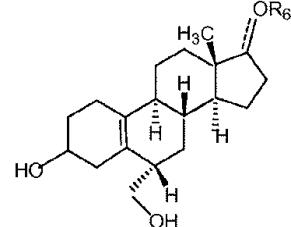
[0015] 엑세메스탄을 조제하는데 유용할 수 있는 중간물의 조제는 미국 특허 제3,274,176호에 개시되어 있다. 독일 특허 DD 258820에서, 6-하이드록시메틸-안드로스타-1,4-디엔-3,17-디온은 1,3-디파롤리디노안드로스타-3,5-디엔-17-온을 통해 안드로스타-1,4-디엔-3,17-디온으로부터 조제된다.

[0016] 또한, 본 명세서에서 그 전문이 인용참조되는 2005년 1월 14일에 출원된 동시 계류 중인 국제 특허 PCT/US2005/001248(PCT 공개 번호 WO 2005/070951)은 엑세메스탄을 조제하는데 유용한 중간물의 조제를 설명한다. 엑세메스탄의 구조는 아래와 같다.



[0017]

[0018] 슈나이더(Schneider) 외의 "Course of the reaction of steroidal 3,5-dienamines with formaldehyde" [Helvetica Chimica Acta (1973), 56(7), 2396-2404]는 다음과 같은 화합물을 개시한다:



[0019]

[0020] 이때, \_\_\_\_\_ 부호가 이중 결합을 나타내는 경우 이는 케토기를 나타내고 R<sub>6</sub>은 존재하지 않으며; \_\_\_\_\_ 부호가 단일 결합을 나타내는 경우 R<sub>6</sub>은 수소이다(즉, 알콜기). 본 발명의 화합물과 달리, 슈나이더의 화합물은 에스트라디올, 테스토스테론 또는 디하이드로테스토스테론 변형들을 포함하지 않는다.

[0021]

[0021] 에스트란의 트리-하이드록실 치환된 유도체가 Tadanier 외의 미국 특허 제3,377,363호에 개시되고, 본 발명의 화합물의 방향족 고리 상의 3-하이드록시 치환기는 개시되지 않는다.

[0022]

[0022] De Funari 외의 미국 특허 제5,914,324호는 고혈압 및 심부전을 위한 6-하이드록시 및 옥시 안드로스탄 유도체를 개시한다. Gobbini 외의 미국 특허 제6,384,250호는 (E,Z) 3-(2-아미노에톡시이미노)-안드로스탄-

6,17-디온의 조제 시 6번 위치에서의 하이드록실 및 케톤 치환기를 개시한다. 이 화합물들은 심부전 치료를 위한 것이다. 6번 위치에서의 알킬 하이드록실 치환의 효과는 개시되지 않는다.

[0023] Tanenbaum 외의 "Crystallographic comparison of the estrogen and progesterone receptor's ligand binding domains" (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Biochemistry, Vol. 95, pp 5998-6003)는 ER 수용체의 메카니즘을 개시하며, 3-하이드록시 치환기를 갖는 방향족 고리를 포함한 에스트라디올이 ER 리간드 결합 영역과 잘 결합한다는 것을 나타낸다. 19 메틸 치환기를 갖지 않는 평면(flat) 방향족 기가 유리하다는 것이 개시된다.

[0024] D'Amato의 미국 특허 5,892,069는 세포 유사분열 동안 튜불린 중합을 저해하는 에스트라디올 유도체를 설명한다. 이러한 경우에도, 여전히 암을 치료하는 신규하고 효과적인 시제(agent)를 확인해야 한다.

[0025] 본 분야에서의 또 다른 문제점은 일부 에스트로겐-의존성 암, 즉 유방암의 에스트로겐-비의존성 형태로의 최종적인 전환이다. 이는 종양 세포에 의한 분화의 자연적 상실에 의해 설명될 수 있다. 에스트로겐-의존성 암세포는 최종적으로 에스트로겐-결합 단백질 수용체를 생산할 능력을 상실하고, 훨씬 더 공격적인 에스트로겐-비의존성의 치명적 암으로 악화되는 것으로 흔히 관찰되었다. 실제로, 에스트로겐-의존성 종양을 치료하기 위한 항에스트로겐의 이용은 에스트로겐-비의존성 종양 세포의 클론 선택(clonal selection)을 초래할 수 있으며, 이에 따라 에스트로겐-의존성 암의 비-에스트로겐-의존성 암으로의 전환을 촉진할 수 있다.

[0026] 폐 및 결장과 같은 다른 기관들의 암은 에스트로겐-결합 단백질 수용체와 관련되지 않을 수 있으며, 이에 따라 세포 복제에 대해 에스트로겐에 비의존적인 것으로 간주된다. 이러한 에스트로겐-비의존성 종양은 타목시펜, 아로마타제 저해제와 같은 약물의 항에스트로겐 특성에 그렇게 민감하지는 않다. 따라서, 다른 화학 치료제가 이러한 종양을 치료하는데 사용되어야 한다. 많은 화합물이 에스트로겐-비의존성 종양에 대하여 다양한 정도로 효과적인 것으로 기록되었다.

[0027] 이 화합물들은 많은 참고문헌에서 검토되며, 전형적으로 환자에게 상당한 부작용을 야기하는 항암 화학요법 (regimen chemotherapy)과 조합하여 관리된다. 화학요법에서 일반 세포독성제를 이용하는 기본 원리는, 악성 종양 세포가 정상 체세포보다 빠른 속도로 복제하므로 대응하여 이 화합물들에 더 민감하다는 관찰에 기초한다. 이와 유사하게, 빠르게 증식하는 정상 조직(예를 들어, 골수 및 장관상피)은 이러한 강한 세포독성 약물에 노출되면 상당한 손상을 입으며, 이러한 독성을 흔히 유용성을 제한한다.

[0028] 반면에, 작은 성장 부분(growth fraction)을 갖고 느리게 성장하는 종양, 예를 들어 결장 또는 폐의 암종은 흔히 세포독성 약물에 무반응성이다. 에스트로겐-의존성 및 에스트로겐-비의존성 종양들의 치료 외에, 많은 세포독성 약물들은 현재 빠르게 성장하는 세포가 암이 아니거나 악성이 아닌 이상증식(hyperproliferative) 증상에 관련된 다른 증식 질병에도 사용되고 있다.

[0029] 또한, 특히 면역억제 환자들 사이에서의 AIDS, 헤르페스, 다양한 형태의 간염 및 세균 감염증과 같은 바이러스 질병들의 효과적인 치료 관리의 중요성 증가는 유리한 부작용 프로파일을 갖는 대안적인 치료 방식을 필요로 한다.

[0030] 따라서, 이러한 연약한 환자 집단의 생명의 질을 위협하는 전신 독성(systemic toxicity)의 위험이 최소이고, 에스트로겐-의존성 및 에스트로겐-비의존성 종양들을 치료하는데 사용될 수 있는 개선된 신규 암 화학요법뿐 아니라, 에스트라디올 유도체의 유효량으로부터 이익을 얻을 수 있는 암이 아닌 이상증식 증상을 표적으로 하는 치료 요법도 필요하다. 이상증식 세포는 빠르게 성장하는 정상 세포 또는 비정상 세포일 수 있으며, 빠르게 성장하는 내인성 세포 또는 이의 비정상적인 부분 집단을 갖는 조직, 또는 환자에게 일반적으로 외인성인 다른 조직을 포함할 수 있다.

[0031] 종래 기술은 이러한 형태의 증상들에 사용될 수 있는 유리한 부작용 프로파일을 갖는 치료적 에스트라디올 유도체를 제공하지 않는다.

## 발명의 내용

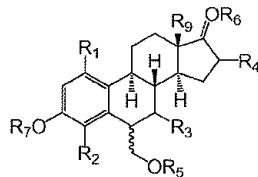
### 해결하려는 과제

[0032] 앞선 내용을 고려하면, 본 발명은 앞서 설명된 것들을 포함하여 종래 기술의 다양한 결점 및 단점을 극복하는 화학치료 화합물, 조성물, 이의 사용 및 조제 방법에 관한 것이다. 따라서, 본 발명의 제 1 목적은 더 우수한 환자 내성, 예후 및 순응도를 제공하고, 에스트로겐-의존성 증상 및 종양의 치료에 유용한 화합물을 제공하는 것이다.

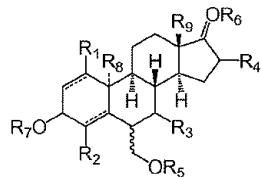
- [0033] 본 발명의 또 다른 목적은 환자가 현재 이용할 수 있는 화합물보다 부작용이 실질적으로 적은 화합물 및 이 화합물로 에스트로겐-비의존성 종양을 치료하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0034] 본 발명의 또 다른 목적은 바이러스 및 세균 감염증들을 포함하여, 이상증식 증상에 시달리는 조직들을 치료하는 대체 방식 및 화합물을 제공하는 것이다.

### 과제의 해결 수단

- [0035] 본 발명은 화학식 I 내지 IV로 나타낸 다음 화합물 세트들 중 어느 하나를 포함한다. 본 발명의 일 실시형태는 화학식 I 및 II의 화합물에 관련된다.



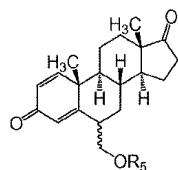
(I)



(II)

- [0037] 이때, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 치환된 알킬, 할로겐, 설페이트 및 글루쿠로나이드 부분(moiety)들로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되며; — 부호는 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내고, --- 부호가 이중 결합이고 3 또는 17번 위치에서 케토기를 형성하는 경우, R<sub>7</sub> 및 R<sub>6</sub>은 각각 존재하지 않으며; --- 부호는 10번 위치에서 결합의 존재 또는 부재를 나타내고; ~~~ 부호는 입체화학에 상관없이 여하한 타입의 결합을 나타낸다. 또한, 상기 화합물은 이의 거울상이성질체, 다른 입체화학 이성질체, 수화물, 용매 화합물, 호변이성질체 및 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

- [0038] 본 발명의 또 다른 실시형태에서, 화학식 III을 갖는 화합물들이 설명되며, 이때 R<sub>5</sub>는 앞서 설명된 바와 같다.

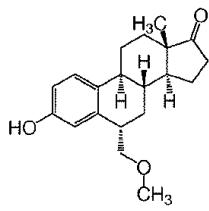


(III)

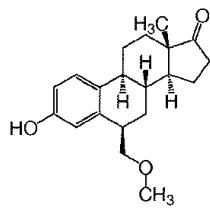
- [0039]

- [0040] 이때, R<sub>5</sub>는 앞서 설명된 바와 같다.

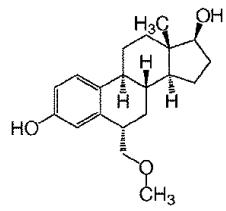
[0041] 화학식들(I 내지 III)의 화합물들의 예시가 아래에 도시된다:



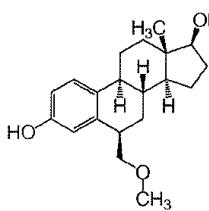
1



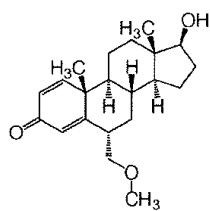
2



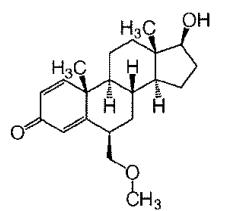
3



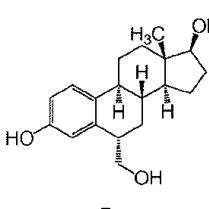
4



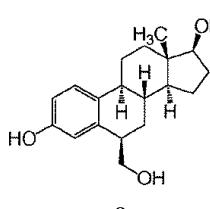
5



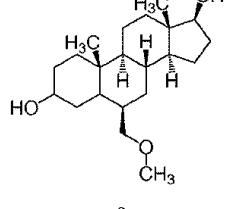
6



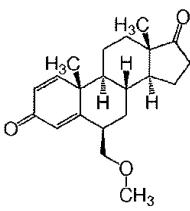
7



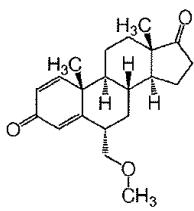
8



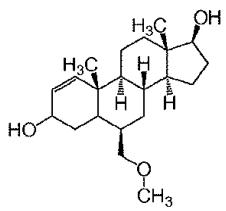
9



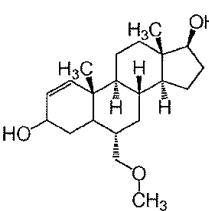
24



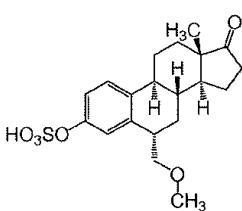
25



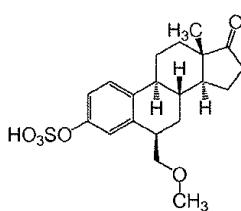
26



27



28

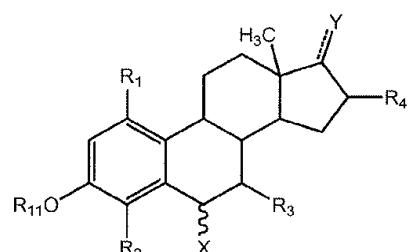


29

[0043]

[0044]

본 발명의 또 다른 실시형태는 화학식들(I) 내지 (III)의 화합물들의 아민 유도체에 관련된다. 적어도 본 발명의 이 실시형태에서, 아민 부분들은 분자 코어 상의 적절한 위치들에 배치되어, 물리적 및 임상적 특성을 향상시킨다. 화학식(IV)은 본 발명의 일반 코어 구조를 나타낸다. 화학식(IV)은 다음 구조를 갖는 화합물들을 도시하고:



(IV)

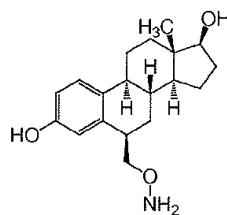
[0045]

[0046]

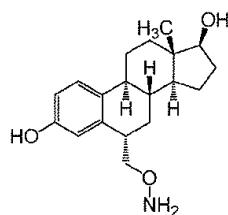
이 때, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 독립적으로 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 할로(halo), 설페이트, 글루쿠로나이드, -OH, 벌키 기

(bulky group), 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬,  $-N(CH_2)_n$ , 포스페이트기, 및 포스피네이트기이며;  $R_{11}$ 은 H,  $C_1-C_6$  알킬, 할로겐, 설페이트, 글루쿠로나이드,  $-SO_2NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CN$ ,  $-CH_2CN-$ ,  $-NHCN-$ ,  $-CHO$ ,  $=CHOCH_3$ ,  $-COO$  염,  $-OSO_2$  알킬,  $-NH_2$ , 및  $-NHCO(CH_2)_n$ 으로 구성된 그룹으로부터 선택되고;  $R_{12}$ 는 H,  $C_1-C_6$  알킬, 설페이트, 글루쿠로나이드, 별기 기, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되며; X는  $C_1-C_{12}$  알킬,  $C_2-C_{12}$  알케닐,  $C_2-C_{12}$  알키닐, 할로겐, 글루쿠로나이드,  $-NH_2$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CN$ ,  $-CH_2CN-$ ,  $-NHCN$ ,  $-CHO$ ,  $-COO$  염,  $-OSO_2$  알킬,  $-SH$ ,  $-SCH_3$ ,  $-CH[(CH_2)_nCH_3]COOCH_3$ ,  $-(CH_2)_mCOOCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-O-CH_3$ ,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-S-CH_3$ ,  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-NH-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알케닐- $O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알케닐- $S-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알케닐- $N-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알키닐- $O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알키닐- $N-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-OH$ ,  $-(CH_2)_m-NH_2$ ,  $-(CH_2)_m-O-NH_2$ ,  $-(CH_2)_m-S-NH_2$ ,  $-NH(CH_2)_mCH_3$ ,  $-NH(CH_2)_mOCH_3$ ,  $-NH(CH_2)_mCHOH-COOH$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-(CH_2)_m(NH)CH_2OH$ ,  $-NHCOOH$ ,  $-(CH_2)_mNHCOOH$ ,  $-NO_2$ ,  $-SCN$ ,  $-SO_2$  알킬,  $-B(OH)_2$ ,  $-(CH_2)_mN(CH_3)-SO_2-NH_3$ ,  $-(CH_2)_m-NH-SO_2-NH_2$ ,  $-NHC(=S)CH_3$ , 및  $-NHNH_2$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되고; Y는 수소,  $=O$ ,  $-OCO(R_6)$ , 및  $-OH$ 으로부터 선택되며; 이때  $m$ 은 0과 20 사이의 정수이고,  $n$ 은 0과 8 사이의 정수이며,        부호는 3 또는 17번 위치에서 케토기를 형성할 수 있는 이중 결합 또는 단일 결합을 나타내고;        부호는 입체화학에 상관없이 여하한 타입의 결합을 나타내며; 상기 화합물의 각각의 거울상이성질체, 다른 입체화학 이성질체, 수화물, 용매 화합물, 호변이성질체 및 약학적으로 허용가능한 염을 포괄한다.

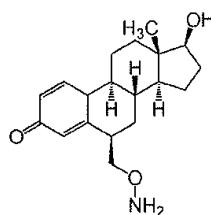
[0047] 화학식 (IV)의 화합물들의 특정한 예시들이 아래에 도시된다:



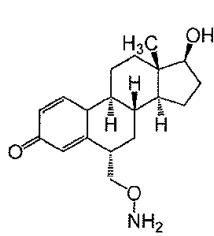
10



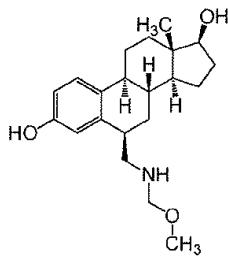
11



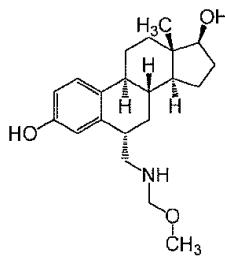
12



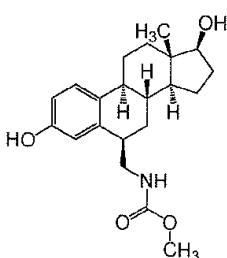
13



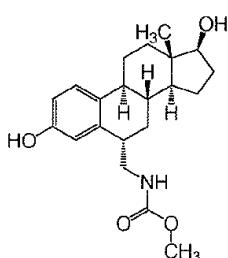
14



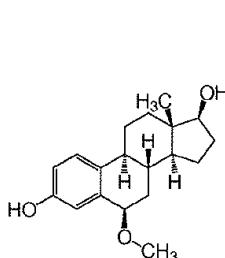
15



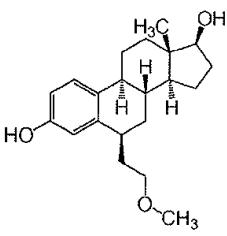
16



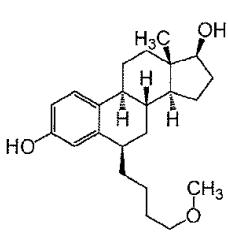
17



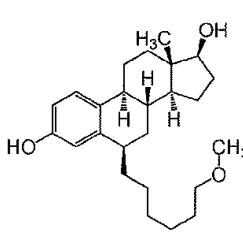
18



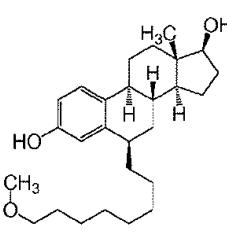
19



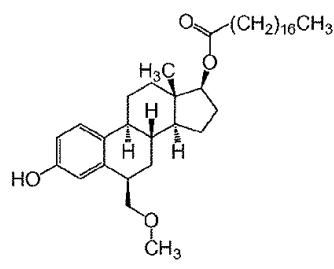
20



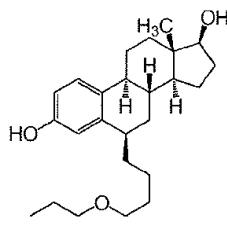
21



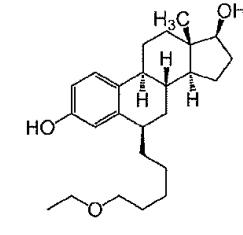
22



23



30



31

[0048]

- [0050] 본 발명의 또 다른 실시형태에서, 화학식들 I 내지 IV의 프로드러그를 환자에게 제공하는 것을 포함한 암세포의 성장을 저해하는 방법들이 설명된다. 이러한 것으로서, 본 발명의 화합물들은 약물, 프로드러그 또는 활성 대사물질의 형태로 포유류 대상에게 투여하는데 사용될 수 있다. 하지만, 이러한 화합물들은 나노입자, 리포솜 또는 중합체 매트릭스 시스템, 또는 고체 덩어리로 직접 전달되거나 적절한 표적화제(targeting agent)를 통해 해당 조직에 표적화될 수 있는 다른 전달 시스템에 통합되는 경우에 가장 효과적인 것으로 생각된다.
- [0051] 또한, 본 발명은 포유류 대상(예를 들어, 사람 환자)에서 치료요법적으로 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 이 실시형태에서는, 포유류 대상 내에서 종양 또는 암세포 성장을 저해하는 방법들이 제공된다. 이러한 방법에서, 세포들은 본 명세서에서 설명된 화학식들 I 내지 IV의 화합물들, 또는 본 명세서에 나타낸 바와 같이 약학적으로 허용가능한 거울상이성질체, 다른 입체화학 이성질체, 수화물, 용매 화합물, 호변이성질체, 또는 그 염들에 노출되거나 접촉된다. 본 발명의 방법들의 비-제한적인 특정 실시예에서, 본 명세서에 설명된 바와 같이 확인된 암 상태를 치료요법적으로 치료하기 위해 화학식 (I) 내지 (IV)의 화합물이 사용된다. 본 발명의 방법들의 비-제한적인 또 다른 특정 실시예에서, 본 명세서에 설명된 바와 같이 확인된 암 상태를 치료요법적으로 치료하기 위해 화학식 (I) 내지 (IV)의 화합물을 포함한 조성물이 사용된다.
- [0052] 적어도 본 발명의 또 다른 실시형태는 치료 활성을 발휘하도록 환자에게 투여된 후 생체내에서 특정 활성 화합물로 전환될 수 있는 적절한 유사체의 전환을 허용하는 전달 시스템들에 관련된다.
- [0053] 본 발명의 화합물은 호르몬-관련 및/또는 에스트로겐-관련 활성에 의해 직접 또는 간접적으로 초래될 수 있는 여하한의 종양을 치료하는데 사용될 수 있으며, 이는 뇌, 간, 비장, 신장, 럼프절, 소장, 혈액 세포, 뼈, 위, 자궁내막, 고환, 난소, 중추신경계, 피부, 두경부, 식도 또는 골수 암뿐 아니라, 유방암, 췌장암, 폐암, 결장암, 전립선암, 난소암과 연계된 고체 종양들; 및 백혈병, 급성전골수성 백혈병, 림프종, 다발성 골수종, 골수형성이상, 골수증식성 질환 또는 불응성 빈혈과 같은 혈액암을 포함하고, 어떠한 방식으로도 이에 제한되지는 않는다.
- [0054] 또한, 본 발명의 화합물들은 포유류 대상으로 병용-기반 치료요법적 암 치료에 사용될 수 있다. 이러한 방법들은 화학요법, 방사선요법, 유전자요법, 호르몬요법 및 당업계에 알려진 다른 암 치료요법들과 같은 다른 보조 암 치료요법들과 조합한 화학식 (I) 내지 (IV)의 화합물의 투여를 포함할 수 있다.
- [0055] 본 발명의 여하한의 화합물은 약물, 프로드러그 또는 심지어 활성 대사물질의 형태로 포유류 대상에게 투여하도록 고려될 수 있다. 본 발명의 치료 방법들에서, "투여"라는 용어는 구체적으로 개시된 화합물, 또는 구체적으로 개시되지는 않지만 환자에게 투여 후 생체내에서 특정 화합물로 전환하여 치료 활성을 보이는 화합물을 이용하여 설명된 다양한 증상의 치료를 포함할 것이다.
- [0056] 본 발명의 다른 목적, 특징, 이익 및 장점은 이 발명의 내용(summary)과 소정 실시예들의 다음 설명들로부터 분명히 알 것이며, 다양한 화학치료 화합물, 방법 및/또는 수술 방식을 알고 있는 당업자라면 쉽게 알 것이다.
- 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**
- [0057] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어들은 본 발명이 속하는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 같은 의미를 가지며, 아래에 설명되는 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서에 언급된 모든 간행물 및 특허문헌은 그 전문이 인용참조된다. 달리 명시되지 않는 한, 특정 화합물에 대한 언급은 라세미체 및 다른 혼합물을 포함하는 이러한 모든 이성질체 형태를 포함한다. 또한, 달리 명시되지 않는 한, 특정 화합물에 대한 언급은 예를 들어 본 명세서에 기재된 바와 같이 그 이온, 염, 용매 화합물(예를 들어, 수화물), 보호된 형태, 프로드러그, 및 다른 입체이성질체를 포함한다.
- [0058] 활성 화합물의 대응하는 염, 예를 들어 약학적으로 허용가능한 염을 조제, 정제 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염의 예시들은 Berge 외의 "Pharmaceutically Acceptable Salts"(1997, J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19)에서 설명되고, 본 명세서에서도 설명된다.
- [0059] 본 발명의 항-증식 화합물들은 암 치료에 적용되고, 이에 따라 본 발명은 항암제를 더 제공한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 "항암제"라는 용어는 암을 치료하고, 진행을 지연시키며, 재발 주기를 연장하고, 암 침투를 제어하는 화합물(즉, 암 치료에 유용한 화합물)에 관련된다. 항암 효과는 하나 이상의 메카니즘을 통해 발생할 수 있으며, 이는 세포 증식의 조절, 혈관신생(새로운 혈관의 형성)의 저해, 전이(원발로부터의 종양의 확산)의 저해, 침범(이웃하는 정상 구조로의 종양 세포의 확산)의 저해, 또는 세포자살(예정된 세포 죽

음)의 촉진, 또는 종양 괴사 또는 종양 자기소모 또는 여하한의 그 조합을 포함하고, 이에 제한되지는 않는다.

[0060] 또한, 본 발명은 치료요법에 의해 사람 또는 동물의 신체를 치료하는 방법에 사용되는 활성 화합물들을 제공한다. 이러한 방법은 바람직하게는 본 명세서에서 더 설명되는 바와 같은 약학적 조성물의 형태로 치료요법 적-유효량의 활성 화합물을 이러한 대상에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0061] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 "에스트로겐"이라는 용어는 자연적으로 제조되는 스테로이드 유사 호르몬들을 포함하고, 세포막을 통하여 에스트로겐 수용체에 결합함으로써 세포 내에서 그 활성을 발휘할 수 있다. 이러한 화합물들의 예시는 에스트라디올, 에스트롤 및 에스테렌을 포함하고, 이에 제한되지는 않는다.

[0062] 증상을 치료하는 것과 관련하여 본 명세서에서 사용된 "치료" 또는 "치료요법"이라는 용어는, 일반적으로 사람이든지 사람이 아닌 동물(예를 들어, 수의과 적용에서)이든지 원하는 일부 치료 효과, 예를 들어 증상의 진행 저해가 달성되는 포유류 대상의 치료 및 치료요법에 관련되며, 진행률의 감소, 진행률의 정지, 증상의 호전, 및/또는 증상의 치유를 포함한다. 또한, 예방 처치로서의 치료도 포함한다. 치료는 병용 치료 및 치료요법을 포함하며, 이때 2 이상의 치료 또는 치료요법이 예를 들어 연속하여 또는 동시에 병용된다. 치료 및 치료요법의 예시들은 화학요법[예를 들어, 약물, 항체(예를 들어, 면역요법에서와 같음), 프로드러그(예를 들어, 위치 3번 또는 17번 위치와 같은 적절한 위치에서의 인산 유도체 및 포스피네이트, 광역학요법, GDEPT, ADEPT 등에 사용되는 다른 화합물을 포함한 보호기를 이용함)를 포함한 활성제의 투여]; 수술; 방사선요법; 및 유전자요법을 포함하고, 이에 제한되지는 않는다.

[0063] 본 명세서에 사용된 "입체화학 이성질체"라는 용어는 원자가 공간에서 방위되는 방식으로만 서로 다른 이성질체를 칭한다. 본 발명에 특히 중요한 2가지 입체이성질체는 두 이성질체가 서로 거울상인지 아닌지에 의존하는 거울상이성질체 및 부분입체이성질체이다. 바람직한 실시예에서, 본 발명의 제제(claimed formulation)는 분리되고, 분해되며, "다른 이성질체가 실질적으로 없는" 화합물들을 포함한다.

[0064] 본 명세서에 사용된 "치료요법적-유효량"이라는 용어는 적당한 이익/위험 비에 상응하는 원하는 일부 치료 효과를 생성하는데 효과적인 활성 화합물의 양, 또는 활성 화합물을 포함한 물질, 조성물 또는 제형에 관련된다.

[0065] "환자"라는 용어는 포유동물을 포함한 동물, 바람직하게는 사람을 칭한다.

[0066] "환자의 부위"라는 용어는 중식 장애, 암 또는 종양에 시달리는 환자의 특정 영역 또는 부분, 및 몇몇 경우에는 환자 전신에 걸친 부위를 칭한다. 이러한 부위의 예시는 폐 부위, 위장 부위, 유방 부위, 신장 부위 및 다른 신체 부위, 혈관계 및 순환계를 포함한 조직, 림프구, 수용체, 기관 등, 및 암 조직이다. "환자의 부위"는, 예를 들어 개시된 화합물 및 조성물로 치료될 부위들을 포함한다. "환자의 부위"는 바람직하게는 내부이지만, 외부일 수 있다.

[0067] "조직"이라는 용어는 일반적으로 특정 기능을 수행할 수 있는 특수 세포를 칭한다. "조직"이라는 용어는 각각의 세포 또는 복수의 세포 또는 세포 응집체, 예를 들어 막, 혈액 또는 기관을 칭할 수 있다. 또한, "조직"이라는 용어는 하나의 비정상 세포 또는 복수의 비정상 세포의 언급을 포함한다. 예시적인 조직들은 유방 세포를 포함한 유방 조직, 내피 및 상피를 포함한 막 조직, 라미나(laminae), 간질 조직을 포함한 결합 조직, 및 종양을 포함한다.

[0068] 본 명세서에서 "알킬"은 1 내지 20개, 및 바람직하게는 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 곧은 사슬 또는 분기 사슬 알킬 라디칼을 의미한다. 예시들은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 2차-부틸, 3차-부틸, 펜틸, 2-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 2-헥실, 3-헥실, 및 3-메틸펜틸을 포함하고, 이에 제한되지는 않는다. 각각의 알킬기는, 예를 들어 할로, 사이클로알킬, 아릴, 알케닐, 또는 알콕시기 등과 같은 1, 2 또는 3 개의 치환기와 선택적으로 치환될 수 있다.

[0069] "아릴"은 단일 고리(예를 들어, 폐닐), 다수 고리들(예를 들어, 바이페닐), 또는 적어도 하나가 방향족인 다수 접합 고리(fused ring)들(예를 들어, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸)을 갖는 방향족 카르보사이클릭 라디칼을 의미한다. 또한, 아릴기는 예를 들어 할로, 알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 또는 알콕시 등과 선택적으로 일치환, 이치환, 또는 삼치환될 수 있다.

[0070] "헤테로아릴"은 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 적어도 하나 및 4 개까지의 헤테로원자를 포함한 오원자, 육원자 또는 칠원자 고리의 하나 또는 다수 방향족 접합 고리계를 의미한다. 예시들은 푸라닐, 티에닐, 페리디닐, 페리미디닐, 벤즈이미다졸릴, 및 벤즈옥사졸릴을 포함하고, 이에 제한되지는 않는다. 또한, 헤테로아-

릴기는 예를 들어 할로, 알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 또는 알콕시 등과 선택적으로 일치환, 이치환, 또는 삼치환될 수 있다.

[0071] "사이클로알킬"은 단일 고리(예를 들어, 사이클로헥실), 다수 고리들(예를 들어, 바이사이클로헥실) 또는 다수 접합 고리들을 갖는 카르보사이클릭 라디칼을 의미한다. 사이클로알킬기는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 선택적으로 포함할 수 있다. 또한, 사이클로알킬기는 1 이상의 이중 결합을 가질 수 있다. 또한, 사이클로알킬기는 예를 들어 할로, 알킬, 알케닐, 아릴, 또는 알콕시 등과 선택적으로 일치환, 이치환, 또는 삼치환될 수 있다.

[0072] "알콕시"는 알킬 부분을 갖는 옥시-함유 라디칼을 의미한다. 예시들은 메톡시, 에톡시, 프로포록시, 부톡시 및 3차-부톡시를 포함하고, 이에 제한되지는 않는다. 또한, 알콕시기는 예를 들어 할로, 아릴, 사이클로알킬, 또는 알콕시 등과 선택적으로 일치환, 이치환, 또는 삼치환될 수 있다.

[0073] "알케닐"은 2 내지 20개, 및 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소 원자, 및 1 내지 3개의 이중 결합을 갖는 곧은 또는 분기 탄화수소 라디칼을 의미하며, 예를 들어 에테닐, 프로페닐, 1-부트-3-에닐, 1-펜트-3-에닐, 1-헥스-5-에닐을 포함한다. 또한, 알케닐기는 예를 들어 할로, 아릴, 사이클로알킬, 또는 알콕시 등과 선택적으로 일치환, 이치환, 또는 삼치환될 수 있다.

[0074] "할로" 또는 "할로겐"은 플루오린, 클로린, 브로민, 또는 아이오딘의 할로겐 라디칼이다.

[0075] "글루쿠로나이드"는 글루쿠론산의 글리코사이드 라디칼을 의미한다.

[0076] "설페이트"라는 용어는 일반식  $-SO(O)_{2-}OR'$ 을 갖는 라디칼을 칭하며, 이때  $R'$ 은 수소, 금속 또는 알킬기이다.

[0077] "포스페이트"라는 용어는 일반식  $-OP(O)(OR')_2$ 를 갖는 라디칼을 칭하며, 이때 각각의  $R'$ 은 독립적으로 수소, 금속 또는 알킬기이다.

[0078] "포스피네이트"라는 용어는 일반식  $-OP(O)(R')_2$ 를 갖는 라디칼을 칭하며, 이때 각각의  $R'$ 은 독립적으로 수소, 금속 또는 알킬기이다.

[0079] "부틸기"는 이것이 부착되는 공간에 대해 입체 장애를 생성하는 치환기, 예를 들어 t-부틸기를 의미한다.

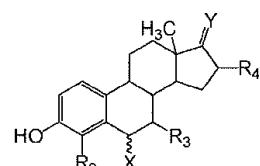
[0080] 본 명세서에 사용된 "아미노 알킬"이라는 용어는 아미노기가 위에 있는 알킬기, 예를 들어  $H_2N-CH_2-$ ,  $H_2N-CH_2CH_2-$ ,  $Me_2NCH_2-$  등을 칭하고, 이때 부착 지점은 알킬 사슬의 탄소이며; 본 명세서에 사용된 "알킬 아미노"라는 용어는 질소 원자에 알킬기가 부착된 아미노기, 예를 들어  $CH_3NH-$ ,  $EtNH-$ ,  $iPr-NH-$  등을 칭하고, 이때 부착 지점은 아미노기의 질소 원자를 통해서이다. 연속적인 라디칼들이 사용되는 모든 다른 용어들은 유사한 규칙을 지킬 것이다.

[0081] 본 명세서에 사용된 "증식성 세포 장애"라는 용어는 종양, 원발성 악성 종양 및 다른 이상증식성 증상과 같은 장애들을 칭한다. "원발성 악성 종양(들)" 및 "암(들)"이라는 용어는 상호교환적으로 사용된다.

## 화합물

[0083] 무엇보다도, 본 발명은 에스트라디올의 B 고리의 6번 위치에 특정한 변형을 갖는 에스트라디올 유도체에 관한 것이다. 본 발명의 적어도 하나의 실시형태는 앞서 나타낸 화학식 (IV)의 일반 구조를 갖는 이 화합물들로 지향된다.

[0084] 본 발명의 일 실시예에서, 바람직한 화합물들은 아래의 화학식 (IVa)에 나타낸 일반 구조를 갖는다:

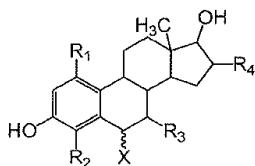


(IVa)

[0085] 이때, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, X 및 Y는 화학식 (IV)에 대해 앞서 정의된 바와 같다. 훨씬 더 바람직하게는, Y는 =O 및

$-OH$ 로부터 선택되고;  $R_4$ 는 수소, 할로 및  $C_1-C_6$  알킬로부터 선택되며;  $R_2$ 는 수소,  $-OH$  및 할로로부터 선택되고;  $R_3$ 는 수소, 할로 및  $-OH$ 로부터 선택되며;  $X$ 는  $C_1-C_{12}$  알킬,  $C_2-C_{12}$  알케닐,  $-(CH_2)_mCOOCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-O-CH_3$ ,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-S-CH_3$ ,  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-N-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알케닐- $O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알케닐- $S-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알케닐- $N-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알카닐- $O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알카닐- $S-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알카닐- $N-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-OH$ ,  $-(CH_2)_m-O-NH_2$ ,  $-(CH_2)_m-S-NH_2$ ,  $-NH(CH_2)_mCH_3$ ,  $-NH(CH_2)_mOCH_3$ ,  $-NH(CH_2)_mCHOH-COOH$ ,  $-(CH_2)_m(NH)CH_2OH$ ,  $-(CH_2)_mNHCOOH$ ,  $-(CH_2)_mN(CH_3)-SO_2-NH_3$ , 및  $-(CH_2)_m-NH-SO_2-NH_2$ 로부터 선택되고;  $m$ 은 1 내지 20의 정수이며;  $n$ 은 0 내지 8의 정수이고;  $\underline{\underline{m}}$  부호는 이중 결합 또는 단일 결합을 나타낸다. 훨씬 더 바람직하게는,  $Y$ 는  $(S)-OH$ 이고;  $R_4$ 는 수소 또는 알킬로부터 선택되며;  $R_2$ 는 수소이고;  $R_3$ 는 수소이며;  $X$ 는  $C_1-C_{12}$  알킬,  $C_2-C_{12}$  알케닐,  $-(CH_2)_m-O-CH_3$ ,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-S-CH_3$ , 및  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$ 로부터 선택되고;  $m$ 은 1 내지 12의 정수이며;  $n$ 은 0 내지 4의 정수이고; C-13 메틸은  $(S)$  배열에 있다.

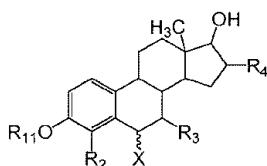
[0087] 본 발명의 또 다른 실시예는 화학식 (IVb)의 화학요법 화합물로 지향된다:



(IVb)

이때,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  및  $X$ 는 화학식 (IV)에 대해 앞서 정의된 바와 같다. 훨씬 더 바람직하게는,  $R_1$ 은 수소,  $-OH$  및 할로로부터 선택되고;  $R_4$ 는 수소, 할로 및  $C_1-C_6$  알킬로부터 선택되며;  $R_2$ 는 수소 및 할로로부터 선택되고;  $R_3$ 는 수소, 할로 및  $-OH$ 로부터 선택되며;  $X$ 는  $C_1-C_{12}$  알킬,  $C_2-C_{12}$  알케닐,  $-(CH_2)_mCOOCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-O-CH_3$ ,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-S-CH_3$ ,  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-N-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알케닐- $O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알케닐- $S-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알케닐- $N-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알카닐- $O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알카닐- $S-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알카닐- $N-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-OH$ ,  $-(CH_2)_m-O-NH_2$ ,  $-(CH_2)_m-S-NH_2$ ,  $-NH(CH_2)_mCH_3$ ,  $-NH(CH_2)_mOCH_3$ ,  $-NH(CH_2)_mCHOH-COOH$ ,  $-(CH_2)_m(NH)CH_2OH$ ,  $-(CH_2)_mNHCOOH$ ,  $-(CH_2)_mN(CH_3)-SO_2-NH_3$ , 및  $-(CH_2)_m-NH-SO_2-NH_2$ 로부터 선택되고;  $m$ 은 1 내지 20의 정수이며;  $n$ 은 0 내지 8의 정수이다. 훨씬 더 바람직하게는,  $R_1$ 은 수소이고;  $R_4$ 는 수소 또는 알킬로부터 선택되며;  $R_2$ 는 수소이고;  $R_3$ 는 수소이며;  $X$ 는  $C_1-C_{12}$  알킬,  $C_2-C_{12}$  알케닐,  $-(CH_2)_m-O-CH_3$ ,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-S-CH_3$ , 및  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$ 로부터 선택되고;  $m$ 은 1 내지 12의 정수이며;  $n$ 은 0 내지 4의 정수이고; C-13 메틸 및 C-17 하이드록실은  $(S)$  배열에 있다.

[0090] 본 발명의 또 다른 실시예는 화학식 (IVc)의 화합물로 지향된다:



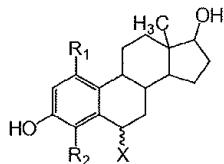
(IVc)

이때,  $R_{11}$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  및  $X$ 는 화학식 (IV)에 대해 앞서 정의된 바와 같다. 훨씬 더 바람직하게는,  $R_{11}$ 은 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬이고;  $R_4$ 는 수소, 할로 및  $C_1-C_6$  알킬로부터 선택되며;  $R_2$ 는 수소 및 할로로부터 선택되고;  $R_3$ 는 수소, 할로 및  $-OH$ 로부터 선택되며;  $X$ 는  $C_1-C_{12}$  알킬,  $C_2-C_{12}$  알케닐,  $-(CH_2)_mCOOCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-O-CH_3$ ,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-S-CH_3$ ,  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-N-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알케닐- $O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알케닐- $S-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알케닐- $N-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알카닐- $O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알카닐- $S-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알카닐- $N-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-OH$ ,  $-(CH_2)_m-O-NH_2$ ,  $-(CH_2)_m-S-NH_2$ ,  $-NH(CH_2)_mCH_3$ ,  $-NH(CH_2)_mOCH_3$ ,  $-NH(CH_2)_mCHOH-COOH$ ,  $-(CH_2)_m(NH)CH_2OH$ ,  $-(CH_2)_mNHCOOH$ ,  $-(CH_2)_mN(CH_3)-SO_2-NH_3$ , 및  $-(CH_2)_m-NH-SO_2-NH_2$ 로부터 선택되고;  $m$ 은 1 내지 20의 정수이며;  $n$ 은 0 내지 8의 정수이다. 훨씬 더 바람직하게는,  $R_{11}$ 은 수소이고;  $R_4$ 는 수소 또는 알킬로부터 선택되며;  $R_2$ 는 수소이며;  $X$ 는  $C_1-C_{12}$  알킬,  $C_2-C_{12}$  알케닐,  $-(CH_2)_m-O-CH_3$ ,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-S-CH_3$ , 및  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$ 로부터 선택되고;  $m$ 은 1 내지 12의 정수이며;  $n$ 은 0 내지 4의 정수이고; C-13 메틸 및 C-17 하이드록실은  $(S)$  배열에 있다.

$-(CH_2)_m(NH)CH_2OH$ ,  $-(CH_2)_mNHCOOH$ ,  $-(CH_2)_mN(CH_3)-SO_2-NH_3$ , 및  $-(CH_2)_m-NH-SO_2-NH_2$ 로부터 선택되고;  $m$ 은 1 내지 20의 정수이며;  $n$ 은 0 내지 8의 정수이다. 훨씬 더 바람직하게는,  $R_{11}$ 은 수소이고;  $R_4$ 는 수소 또는 알킬로부터 선택되며;  $R_2$ 는 수소이고;  $R_3$ 은 수소이며;  $X$ 는  $C_1-C_{12}$  알킬,  $C_2-C_{12}$  알케닐,  $-(CH_2)_m-O-CH_3$ ,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-S-CH_3$ , 및  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$ 로부터 선택되고;  $m$ 은 1 내지 12의 정수이며;  $n$ 은 0 내지 4의 정수이고; C-13 메틸 및 C-17 하이드록실은 (S) 배열에 있다.

[0093]

본 발명의 또 다른 실시예는 화학식 (IVd)의 화학요법 화합물로 지향된다:



(IVd)

[0094]

이때,  $R_1$ ,  $R_2$  및  $X$ 는 화학식 (IV)에 대해 앞서 정의된 바와 같다. 훨씬 더 바람직하게는,  $R_1$ 은 수소,  $-OH$  및 할로로부터 선택되고;  $R_2$ 는 수소 및 할로로부터 선택되며;  $X$ 는  $C_1-C_{12}$  알킬,  $C_2-C_{12}$  알케닐,  $-(CH_2)_mCOOCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-O-CH_3$ ,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-S-CH_3$ ,  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-N-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알케닐- $O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알케닐- $S-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알케닐- $N-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알카닐- $O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알카닐- $S-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알카닐- $N-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-OH$ ,  $-(CH_2)_m-O-NH_2$ ,  $-(CH_2)_m-S-NH_2$ ,  $-NH(CH_2)_mCH_3$ ,  $-NH(CH_2)_mOCH_3$ ,  $-NH(CH_2)_mCHOH-COOH$ ,  $-(CH_2)_m(NH)CH_2OH$ ,  $-(CH_2)_mNHCOOH$ ,  $-(CH_2)_mN(CH_3)-SO_2-NH_3$ , 및  $-(CH_2)_m-NH-SO_2-NH_2$ 로부터 선택되고;  $X$ 는  $C_1-C_{12}$  알킬,  $C_2-C_{12}$  알케닐,  $-(CH_2)_m-O-CH_3$ ,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-S-CH_3$ , 및  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$ 로부터 선택되며;  $m$ 은 1 내지 20의 정수이며;  $n$ 은 0 내지 8의 정수이다. 훨씬 더 바람직하게는,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  및  $R_4$ 는 수소이며;  $m$ 은 1 내지 12의 정수이고;  $n$ 은 0 내지 4의 정수이며; C-13 메틸 및 C-17 하이드록실은 (S) 배열에 있다.

[0095]

본 발명의 또 다른 실시예는 화학식 (IVe)의 화학요법 화합물로 지향된다:



(IVe)

[0096]

이때,  $m$ ,  $n$ ,  $R_{11}$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  및  $R_4$ 는 화학식 (IV)에 대해 앞서 정의된 바와 같으며,  $Z$ 는  $-O-$ ,  $-S-$ , 및  $-NH-$ 로부터 선택된다. 훨씬 더 바람직하게는,  $m$ 은 1 내지 12이고,  $n$ 은 0 내지 4이며,  $R_1$ 은 수소,  $-OH$  및 할로로부터 선택되고;  $R_4$ 는 수소, 할로 및  $C_1-C_6$  알킬로부터 선택되며;  $R_2$ 는 수소 및 할로로부터 선택되고;  $R_3$ 는 수소, 할로 및  $-OH$ 로부터 선택되며;  $Z$ 는  $-O-$  및  $-S-$ 로부터 선택되고; C-13 메틸 및 C-17 하이드록실은 (S) 배열에 있다.

[0097]

본 발명의 또 다른 실시예는 화학식 (IVf)의 화학요법 화합물로 지향된다:



(IVf)

[0098]

이때,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  및  $X$ 는 화학식 (IV)에 대해 앞서 정의된 바와 같다. 훨씬 더 바람직하게는,  $R_1$ 은 수소,  $-OH$  및 할로로부터 선택되고;  $R_4$ 는 수소, 할로 및  $C_1-C_6$  알킬로부터 선택되며;  $R_2$ 는 수소 및 할로로부터 선택된다.

되고;  $R_3$ 는 수소, 할로 및  $-OH$ 로부터 선택되며;  $X$ 는  $C_1-C_{12}$  알킬,  $C_2-C_{12}$  알케닐,  $-(CH_2)_mCOOCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-O-CH_3$ ,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-S-CH_3$ ,  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-N-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알케닐- $O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알케닐- $S-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알케닐- $N-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알카닐- $O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알카닐- $S-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-C_2-C_8$  알카닐- $N-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-OH$ ,  $-(CH_2)_m-O-NH_2$ ,  $-(CH_2)_m-S-NH_2$ ,  $-NH(CH_2)_mCH_3$ ,  $-NH(CH_2)_mOCH_3$ ,  $-NH(CH_2)_mCHOH-COOH$ ,  $-(CH_2)_m(NH)CH_2OH$ ,  $-(CH_2)_mNHCOOH$ ,  $-(CH_2)_mN(CH_3)-SO_2-NH_3$ , 및  $-(CH_2)_m-NH-SO_2-NH_2$ 로부터 선택되고;  $X$ 는  $C_1-C_{12}$  알킬,  $C_2-C_{12}$  알케닐,  $-(CH_2)_m-O-CH_3$ ,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-S-CH_3$ , 및  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$ 으로부터 선택되며;  $m$ 은 1 내지 20의 정수이고;  $n$ 은 0 내지 8의 정수이다. 훨씬 더 바람직하게는,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  및  $R_4$ 는 수소이고;  $m$ 은 1 내지 12의 정수이며;  $n$ 은 0 내지 4의 정수이다.

[0102]

본 발명의 화합물의 실시예는 약학적 조성물에서 사용될 수 있다. 이러한 조성물은 앞서 설명되거나, 아래에서 예시되거나, 또는 본 명세서에서 다른 방식으로 추론되는 것들로부터 선택된 1 이상의 화합물들 및 그 조합들을 포함할 수 있다. 소정 실시예들에서, 이러한 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체 성분(carrier component)을 포함할 수 있다. 제한 없이, 이러한 조성물은 화합물들의 라세미 혼합물을 포함할 수 있다. 소정 실시예들에서, 이러한 화합물은 S 및 R 거울상이성질체로서, 바람직하게는 다른 이성질체들이 실질적으로 없는 이들의 분리 및 정제된 형태로서 존재할 수 있으며,  $R_5$  또는  $R_7$ 은 H,  $C_1$  내지  $C_6$  알킬 또는 치환된 알킬, 및 할로겐으로부터 선택될 수 있다.

[0103]

본 발명의 화합물들은 비대칭 중심을 가질 수 있고, 라세미트, 라세미 혼합물, 또는 개별 정제된 부분입체 이성질체 또는 거울상이성질체로 발생할 수 있고, 예를 들어 (ChemDraw Ultra, Version 11.0(3) 또는 12.0을 통해 명명됨) (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 (화합물 1); (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 (화합물 2); (6S,8R,9S,13S,14S)-6-(메톡시메틸)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올 (화합물 3); (6R,8R,9S,13S,14S)-6-(메톡시메틸)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올 (화합물 4); (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-온 (화합물 5); (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-3H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-온 (화합물 6); (6S,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 (화합물 7); (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 (화합물 8); (6R,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(메톡시메틸)-10,13-디메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올 (화합물 9); (6R,8R,9S,13S,14S)-6-((아미노옥시)메틸)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올 (화합물 10); (6S,8R,9S,13S,14S)-6-((아미노옥시)메틸)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올 (화합물 11); (6R,8R,9S,13S,14S)-6-((아미노옥시)메틸)-17-하이드록시-13-메틸-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카하이드로-3H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-온 (화합물 12); (6S,8R,9S,13S,14S)-6-((아미노옥시)메틸)-17-하이드록시-13-메틸-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카하이드로-3H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-온 (화합물 13); (6R,8R,9S,13S,14S)-6-((메톡시메틸)아미노)메틸)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올 (화합물 14); (6S,8R,9S,13S,14S)-6-((메톡시메틸)아미노)메틸)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올 (화합물 15); 1-(((6R,8R,9S,13S,14S)-3,17-디하이드록시-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-6-일)메틸)아미노프로판-2-온 (화합물 16); 1-(((6S,8R,9S,13S,14S)-3,17-디하이드록시-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-6-일)메틸)아미노프로판-2-온 (화합물 17); (6R,8R,9S,13S,14S)-6-메톡시-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올 (화합물 18); (6S,8R,9S,13S,14S)-6-(2-메톡시에틸)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올 (화합물 19); (6R,8R,9S,13S,14S)-6-(4-메톡시부틸)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올 (화합물 20); (6R,8R,9S,13S,14S)-6-(6-메톡시헥실)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올 (화합물 21);

(6R,8R,9S,13S,14S)-6-(6-메톡시옥틸)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올 (화합물 22); (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]페난트렌-17-일 스테아레이트 (화합물 23); (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)-디온 (화합물 24); (6S,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)-디온 (화합물 25); (6R,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-3H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올 (화합물 26); (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-3H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올 (화합물 27); (6S,8R,9S,13S,14S)-6-(메톡시메틸)-13-메틸-17-옥소-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일 하이드로겐 설페이트 (화합물 28); (6R,8R,9S,13S,14S)-6-(메톡시메틸)-13-메틸-17-옥소-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일 하이드로겐 설페이트 (화합물 29); (6R,8R,9S,13S,14S)-13-메틸-6-(4-프로폭시부틸)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올 (화합물 30); 및 (6R,8R,9S,13S,14S)-13-메틸-6-(5-에톡시펜틸)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올 (화합물 31)이다.

[0104] 본 발명의 일 실시예는 6 치환된 에스트라디올의 R 또는 S 거울상이성질체, 및/또는 R 또는 S 부분입체이성질체의 조제에 관련된다. 이러한 이성질체 형태의 조제(예를 들어, 비대칭 합성) 및 분리(예를 들어, 분별 결정 및 크로마토그래피 수단) 방법들은 당업계에 일반적으로 알려져 있거나, 본 명세서에 교시된 방법들을 구성함으로써 쉽게 얻어진다. 이러한 방법론들은 예를 들어 동시-계류 중인 미국 출원 USSN 11/541,987에서 설명되며, 이는 그 전문이 본 명세서에서 인용참조된다.

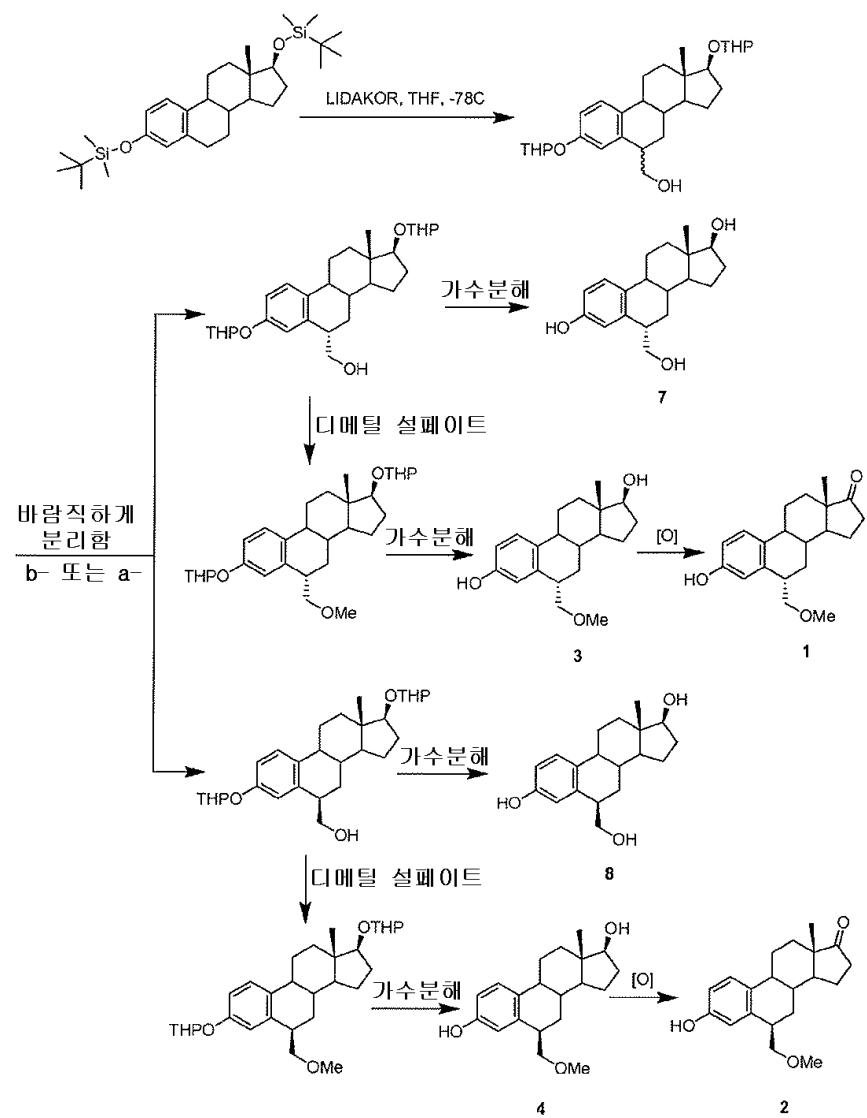
[0105] 본 발명의 또 다른 실시예는 에스트라디올의 6-하이드록시메틸, 6-알콕시알킬, 6-알킬티오알킬, 6-아미노메톡시, 6-메틸아미노메톡시 또는 6-메톡시아민 유도체를 조제하는 방법에 관련된다. 아래에서, 에스트라디올 유도체를 조제하는 반응식, 반응식 1 내지 3이 주어진다. 이러한 방법들은 LIDAKOR/THF/포름알데히드와 에스트라디올의 t-부틸디메틸실릴 유도체의 반응을 포함하여, 6-하이드록실화된 화합물을 얻을 수 있으며, 이어서 (i) 에스트라디올의 6-하이드록시메틸 유도체를 얻기 위한 가수분해; 및/또는 (ii) 에스트라디올의 6-메틸옥시메틸 유도체를 얻기 위한 디메틸설페이트로의 처리 후 가수분해와 같은 단계들이 수행된다. NDC-1088은 C-17 하이드록시 위치에서 NDC-1033의 추가 산화에 의해 얻어질 수 있다.

[0106] 대안적인 접근법에서, 본 발명의 화합물들은: (i) 에스트라디올 화합물을 보호하는 단계, (ii) LIDAKOR/부틸-리튬/디이소프로필아민/포타슘 3차-아밀레이트를 이용하여 벤질의 6번 위치에서 보호된 에스트라디올 화합물을 아실화하는 단계, (iii) 6번 위치의 알데히드를 리튬 알루미늄 하이드라이드로 활원시키는 단계, (iv) 에스트라디올 화합물의 보호된 영역들의 보호를 제거(deprotect)하는 단계와 같은 단계들을 포함하는 방법에 의해 조제될 수도 있다. 에스트라디올 유도체를 조제하는 반응식은 아래의 반응식 2에서 주어진다.

[0107] 본 발명의 화합물들은 아래의 반응식에 도시된 바와 같이 다음 방법들에 의해 합성될 수 있다.

[0108]

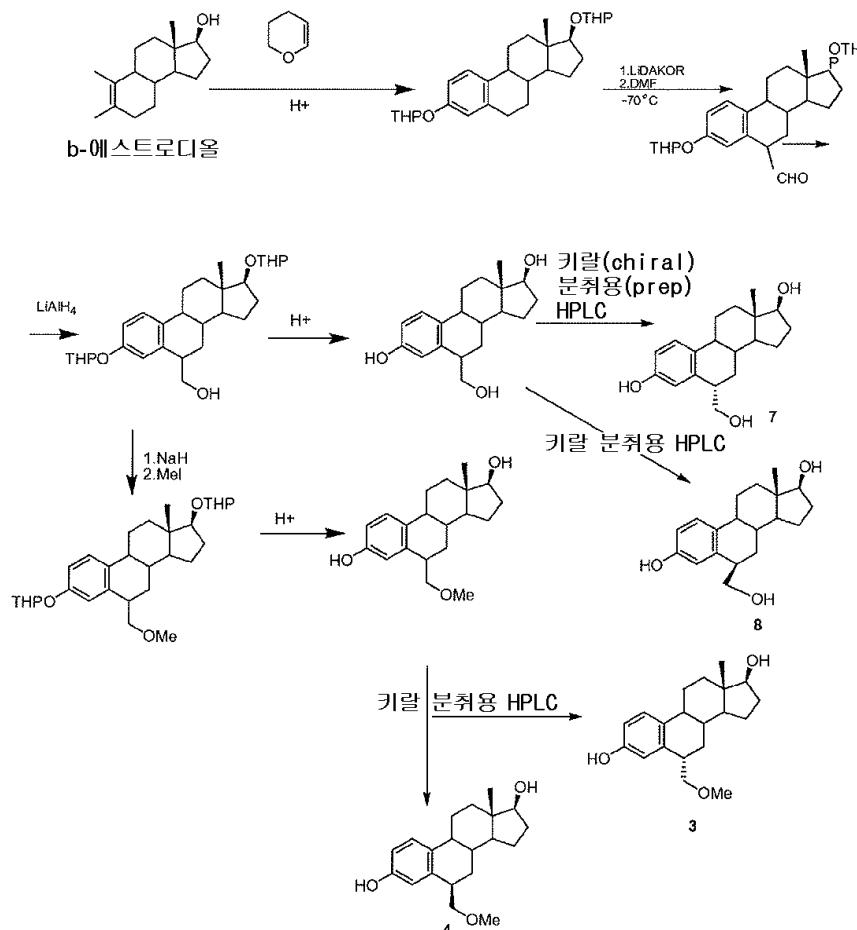
반응식 1



[0109]

[0110]

반응식 2



[0111]

[0112]

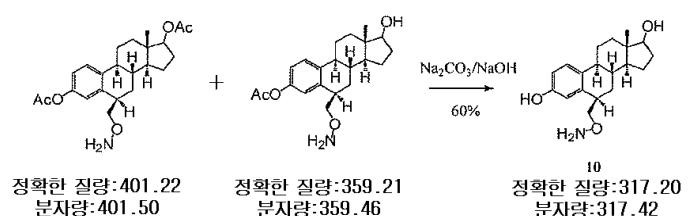
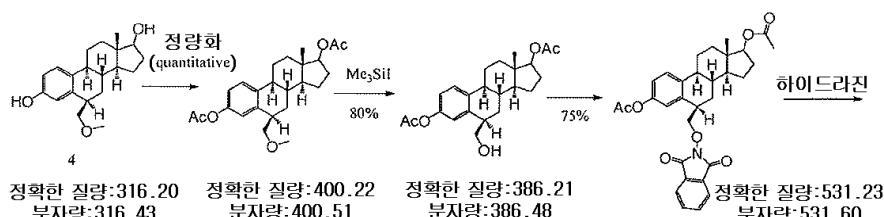
본 발명에 따른 다양한 알킬옥시알킬 유도체는 알킬화제의 선택을 수반한다. 이러한 유도체는 본 발명을 잘 아는 당업자에 의해 이해될 것이고, 본 명세서에 설명된 종류의 합성 절차들을 통해 이용가능할 수 있다. 따라서, 제한 없이 다양한 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬 및 치환된 알킬 시약들이 대응하는 알킬옥시알킬 유도체를 조제하기 위해 본 명세서에 설명된 바와 같이 사용될 수 있다.

[0113]

본 발명의 또 다른 실시형태에서, 에스트라디올의 6-아미노 유도체를 제조하는 방법들이 아래의 반응식에 개시된다. 따라서, 반응식 1 및 2에 설명된 6-메톡실화된 에스트라디올이 이용되고, 그 각각의 아미노 유도체로 전환된다.

[0114]

반응식 3



[0115]

[0116] 사용 방법

[0117] 본 발명은 포유류 대상(예, 사람 환자)의 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 이 실시형태에서, 종양 또는 암 세포 성장을 저해하는 방법들이 제공된다. 이러한 방법에서, 세포들은 화학식 (I) 내지 (IV) (IVa 내지 IVf 포함)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 수화물에 노출되거나 접촉된다.

[0118] 본 발명의 적어도 다른 실시형태에서, 화학식 (I) 내지 (IV)(IVa 내지 IVf 포함)을 갖는 화합물들의 유효량들이 이러한 요법을 필요로 하는 환자들에게 투여된다.

[0119] 이 방법들은 호르몬 및/또는 에스트로겐-관련 활성에 의해 직접 또는 간접적으로 초래될 수 있는 여하한의 종양을 치료하는데 사용될 수 있으며, 이는 뇌, 간, 비장, 신장, 림프절, 소장, 혈액 세포, 뼈, 위, 자궁내막, 고환, 난소, 중추신경계, 피부, 두경부, 식도 또는 골수 암뿐 아니라, 유방암, 췌장암, 폐암, 결장암, 전립선암, 난소암과 연계된 고체 종양들; 및 백혈병, 급성전골수성 백혈병, 림프종, 다발성 골수종, 골수형성이상, 골수증식성 질환 또는 불응성 빈혈과 같은 혈액암을 포함하고, 어떠한 방식으로도 이에 제한되지는 않는다.

[0120] 무엇보다도, 본 발명은 에스트로겐 의존성 또는 비의존성 종양들을 치료하는 신규한 작용 방식을 제공한다. 종래 접근법은, 일단 ER에 결합한 후 ER 배열을 실제로 파괴될 정도까지 변형시키는 약물을 이용하였다. 따라서, 이와 같이 결합된 ER의 파괴는 세포의 활력에 필수적인 모든 외부 및 내부 신호들의 전달을 중단시켜, 세포 성장을 정지시킬 것이다.

[0121] 본 명세서에 개시된 화합물들은 에스트로겐, 테스토스테론 및 안드로겐 수용체들을 포함한 다수의 수용체들에 결합할 수 있는 것으로 여겨진다. 본 발명자는 예상외로 결합 시 본 발명의 화합물들이 세포의 제 1 또는 제 2 전달자 신호 경로(messenger signaling pathway)들을 조절하고, 나아가 유전자 의존성 또는 유전자 비의존성 메카니즘들을 통해 그 임상 효과들을 강화시킬 수 있으며, 예를 들어 유전자 의존성 에스트로겐 활성이 당업계에서 잘 설명되었고, 당업자는 에스트로겐 의존성 유전자의 불활성화를 수반하는 경로들을 알아낼 수 있다는 것을 관찰하였다.

[0122] 하지만, 본 발명에서 본 발명의 화합물들은 종래의 유전자 조정 메카니즘과 관계없는 레벨에서 세포 활성을 조절할 수 있다. 본 발명의 이 실시형태에서, 본 발명의 화합물들은 원형질막에서 다수 스테로이드 수용체들에 직접 결합할 수 있고, 소포체에서 "UPR"(unfolded protein response)을 수반하는 내부 세포 매개성 스트레스 메카니즘을 유발할 수 있다. 후속하여, UPR 스트레스 반응은 성장 저해를 초래하고, GADD153, TRIB3 등으로도 알려진 CHOP와 같은 스트레스 반응 유전자의 조절을 통해 세포사를 초래한다.

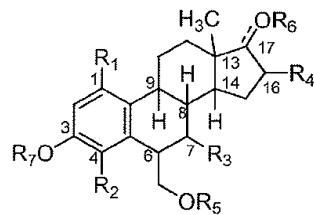
[0123] 또한, 다양한 암 상태를 치료하기 위한 본 발명의 화합물들의 투여는 화학요법, 방사선요법, 유전자요법, 호르몬요법 및 당업계에 알려진 다른 암 치료요법들과 같은 다른 보조 암 치료요법들과 조합하여 화학식 (I) 내지 (IV)(IVa 내지 IVf 포함)의 화합물의 투여를 포함할 수 있다. 다른 항암제 또는 화학치료제와 본 명세서에 개시된 화합물들의 조합은 본 발명의 범위 내에 있다. 이러한 시제들의 예시는 Cancer Principles and Practice of Oncology by V. T. DeVita and S. Hellman(editors), 6<sup>th</sup> edition(Feb. 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers에서 찾아볼 수 있다. 당업자인 내과의, 수의사 또는 임상의는 관련된 암과 약물의 특정 특성에 기초하여 시제의 조합이 유용할지를 알아차릴 수 있을 것이다. 이러한 항암제로는 다음을 포함한다: 에스트로겐 수용체 조절체, 안드로겐 수용체 조절체, 레티노이드 수용체 조절체, 세포독성제, 항증식제, 프레닐-단백질 전달효소 저해제, HMG-CoA 환원효소 저해제, EHV 단백질분해효소 저해제, 역전사효소 저해제, 아로마타제 저해제 및 혈관신생 저해제.

[0124] 예시적인 화합물들

[0125] 본 발명의 적어도 하나의 실시형태에서, 본 발명의 화합물들은 아래 표 I의 화합물들을 포함한다:

[0126]

표 I



[0127]

[0128] R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>: 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환된 알킬 또는 할로겐;[0129] R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>: H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환된 알킬, 설페이트, 또는 글루쿠로나이드;[0130] R<sub>6</sub>: ——가 단일 결합인 경우, H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 치환된 알킬, 설페이트 또는 글루쿠로나이드; ——가 이중 결합인 경우, 존재하지 않음.

| 항 목      | 치환기들           |                |                    | 공간 배열   |         |         |          |          |          |
|----------|----------------|----------------|--------------------|---------|---------|---------|----------|----------|----------|
|          | R <sub>5</sub> | R <sub>6</sub> | R <sub>7</sub>     | C-<br>6 | C-<br>8 | C-<br>9 | C-<br>13 | C-<br>14 | C-<br>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        |
| 화합물<br>7 | H              | H              | H                  | S       | R       | S       | S        | S        | S        |
| 화합물<br>8 | H              | H              | H                  | R       | R       | S       | S        | S        | 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        |
| 화합물<br>3 | Me             | H              | H                  | S       | R       | S       | S        | S        | S        |
| 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        |
| 화합물<br>4 | Me             | H              | H                  | R       | R       | S       | S        | S        | S        |
| 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      |
| 화합물<br>1 | H              | -              | H                  | S       | R       | S       | S        | S        | C=O      |
| 화합물<br>2 | H              | -              | H                  | R       | R       | S       | S        | S        | C=O      |
| 25       | H              | H              | SO <sub>3</sub> H  | S       | S       | S       | S        | S        | S        |
| 26       | H              | H              | SO <sub>3</sub> H  | S       | R       | R       | R        | R        | R        |
| 27       | H              | H              | SO <sub>3</sub> H  | S       | S       | S       | S        | S        | R        |
| 28       | H              | H              | SO <sub>3</sub> H  | S       | R       | R       | R        | R        | S        |
| 29       | H              | -              | SO <sub>3</sub> H  | S       | S       | S       | S        | S        | C=O      |
| 30       | H              | -              | SO <sub>3</sub> H  | S       | R       | R       | R        | R        | C=O      |
| 31       | H              | H              | SO <sub>3</sub> II | R       | R       | R       | R        | R        | R        |
| 32       | H              | H              | SO <sub>3</sub> H  | R       | S       | S       | S        | S        | S        |
| 33       | H              | H              | SO <sub>3</sub> H  | R       | S       | S       | S        | S        | R        |

[0131]

|           |                 |                                                           |                   |   |   |   |   |   |     |
|-----------|-----------------|-----------------------------------------------------------|-------------------|---|---|---|---|---|-----|
| 34        | H               | H                                                         | SO <sub>3</sub> H | R | R | R | R | R | S   |
| 35        | H               | -                                                         | SO <sub>3</sub> H | R | S | S | S | S | C=O |
| 36        | H               | -                                                         | SO <sub>3</sub> H | R | R | R | R | R | C=O |
| 37        | Me              | H                                                         | SO <sub>3</sub> H | S | S | S | S | S | S   |
| 38        | Me              | H                                                         | SO <sub>3</sub> H | S | R | R | R | R | R   |
| 39        | Me              | H                                                         | SO <sub>3</sub> H | S | S | S | S | S | R   |
| 40        | Me              | H                                                         | SO <sub>3</sub> H | S | R | R | R | R | S   |
| 41        | Me              | -                                                         | SO <sub>3</sub> H | S | S | S | S | S | C=O |
| 42        | Me              | -                                                         | SO <sub>3</sub> H | S | R | R | R | R | C=O |
| 43        | Me              | H                                                         | SO <sub>3</sub> H | R | R | R | R | R | R   |
| 44        | Me              | H                                                         | SO <sub>3</sub> H | R | S | S | S | S | S   |
| 45        | Me              | H                                                         | SO <sub>3</sub> H | R | S | S | S | S | R   |
| 46        | Me              | H                                                         | SO <sub>3</sub> H | R | R | R | R | R | S   |
| 47        | Me              | -                                                         | SO <sub>3</sub> H | R | S | S | S | S | C=O |
| 48        | Me              | -                                                         | SO <sub>3</sub> H | R | R | R | R | R | C=O |
| 화합물<br>28 | H               | -                                                         | SO <sub>3</sub> H | S | R | S | S | S | C=O |
| 화합물<br>29 | H               | -                                                         | SO <sub>3</sub> H | R | R | S | S | S | 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 |
| 화합물<br>23 | Me              | C(O)-<br>(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> CH <sub>3</sub> | H                 | R | R | S | S | S | S   |
| 화합물<br>10 | NH <sub>2</sub> | H                                                         | H                 | R | R | S | S | S | S   |
| 화합물<br>11 | NH <sub>2</sub> | H                                                         | H                 | S | R | S | S | S | S   |

[0132]

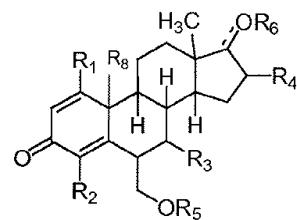
표 I의 바람직한 화합물들은 화합물 1, 2, 3, 4, 7, 8, 10, 11, 23, 28 및 29를 포함한다. 본 발명의 적어도 하나의 실시형태는 이 바람직한 화합물들, 그 사용 방법 및 제조 방법으로 지향된다.

[0134]

본 발명의 적어도 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물들은 아래 표 II에 예시된다.

[0135]

표 II



[0136]

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>: 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환된 알킬 또는 할로겐;

[0138]

R<sub>5</sub>: H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환된 알킬, 설페이트, 또는 글루쿠로나이드;

[0139]

R<sub>6</sub>: H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 치환된 알킬, 설페이트, 또는 글루쿠로나이드;

[0140]

R<sub>8</sub>: ——가 단일 결합인 경우, H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 치환된 알킬; ——가 이중 결합인 경우, 존재하지 않음.

| 항목 | 치환기            |                | 공간 배열 |     |     |      |      |      |      |
|----|----------------|----------------|-------|-----|-----|------|------|------|------|
|    | R <sub>5</sub> | R <sub>6</sub> | 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    |
| 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    |

[0141]

|           |                 |   |   |   |   |   |   |   |     |
|-----------|-----------------|---|---|---|---|---|---|---|-----|
| 87        | Me              | H | S | S | S | R | S | S | R   |
| 88        | Me              | H | S | R | R | R | R | R | S   |
| 화합물<br>25 | Me              | - | S | R | S | R | S | S | C=O |
| 화합물<br>24 | Me              | - | R | R | S | R | S | 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 |
| 화합물<br>5  | Me              | H | S | R | S | R | S | S | S   |
| 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 |
| 화합물<br>6  | Me              | H | R | R | S | R | S | S | S   |
| 화합물<br>12 | NH <sub>2</sub> | H | R | R | S | S | S | S | S   |
| 화합물<br>13 | NH <sub>2</sub> | H | S | R | S | S | S | S | S   |

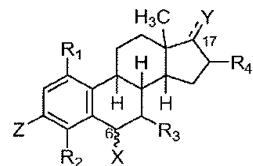
[0142]

표 II의 바람직한 화합물들은 화합물 5, 6, 12, 13, 24 및 25를 포함한다. 본 발명의 적어도 하나의 실시형

태는 이 바람직한 화합물들, 그 사용 방법 및 제조 방법으로 지향된다.

[0144] 본 발명의 적어도 다른 실시형태에서, 본 발명자들은 아래 표 III에 본 발명의 화합물들을 예시한다:

[0145] 표 III



[0146]

[0147] R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>: 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환된 알킬 또는 할로겐이고,

[0148] ---는 단일 결합 또는 이중 결합임; 존재하지 않음.

| 항목  | X                                 | Z  | Y  | C-6 | C-8 | C-9 | C-13 | C-14 | C-17 |
|-----|-----------------------------------|----|----|-----|-----|-----|------|------|------|
| 129 | CH <sub>2</sub> OH                | OH | OH | S   |     |     |      |      | S    |
| 130 | CH <sub>2</sub> OH                | OH | OH | S   |     |     |      |      | R    |
| 131 | CH <sub>2</sub> OH                | OH | OH | R   |     |     |      |      | R    |
| 132 | CH <sub>2</sub> OH                | OH | OH | R   |     |     |      |      | S    |
| 133 | CH <sub>2</sub> ONH <sub>2</sub>  | OH | OH | S   |     |     |      |      | S    |
| 134 | CH <sub>2</sub> ONH <sub>2</sub>  | OH | OH | S   |     |     |      |      | R    |
| 135 | CH <sub>2</sub> ONH <sub>2</sub>  | OH | OH | R   |     |     |      |      | R    |
| 136 | CH <sub>2</sub> ONH <sub>2</sub>  | OH | OH | R   |     |     |      |      | S    |
| 137 | CH <sub>2</sub> ONHMe             | OH | OH | S   |     |     |      |      | S    |
| 138 | CH <sub>2</sub> ONHMe             | OH | OH | S   |     |     |      |      | R    |
| 139 | CH <sub>2</sub> ONHMe             | OH | OH | R   |     |     |      |      | R    |
| 140 | CH <sub>2</sub> ONHMe             | OH | OH | R   |     |     |      |      | S    |
| 141 | CH <sub>2</sub> ONMe <sub>2</sub> | OH | OH | S   |     |     |      |      | S    |
| 142 | CH <sub>2</sub> ONMe <sub>2</sub> | OH | OH | S   |     |     |      |      | R    |
| 143 | CH <sub>2</sub> ONMe <sub>2</sub> | OH | OH | R   |     |     |      |      | R    |
| 144 | CH <sub>2</sub> ONMe <sub>2</sub> | OH | OH | R   |     |     |      |      | S    |
| 145 | CH <sub>2</sub> ONHAC             | OH | OH | S   |     |     |      |      | S    |
| 146 | CH <sub>2</sub> ONHAC             | OH | OH | S   |     |     |      |      | R    |
| 147 | CH <sub>2</sub> ONHAC             | OH | OH | R   |     |     |      |      | R    |
| 148 | CH <sub>2</sub> ONHAC             | OH | OH | R   |     |     |      |      | S    |

[0149]

|     |                                         |    |    |   |  |  |  |   |
|-----|-----------------------------------------|----|----|---|--|--|--|---|
| 149 | CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>         | OH | OH | S |  |  |  | S |
| 150 | CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>         | OH | OH | S |  |  |  | R |
| 151 | CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>         | OH | OH | R |  |  |  | R |
| 152 | CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>         | OH | OH | R |  |  |  | S |
| 153 | CH <sub>2</sub> NHMe                    | OH | OH | S |  |  |  | S |
| 154 | CH <sub>2</sub> NHMe                    | OH | OH | S |  |  |  | R |
| 155 | CH <sub>2</sub> NHMe                    | OH | OH | R |  |  |  | R |
| 156 | CH <sub>2</sub> NHMe                    | OH | OH | R |  |  |  | S |
| 157 | CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>        | OH | OH | S |  |  |  | S |
| 158 | CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>        | OH | OH | S |  |  |  | R |
| 159 | CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>        | OH | OH | R |  |  |  | R |
| 160 | CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>        | OH | OH | R |  |  |  | S |
| 161 | CH <sub>2</sub> NHAc                    | OH | OH | S |  |  |  | S |
| 162 | CH <sub>2</sub> NHAc                    | OH | OH | S |  |  |  | R |
| 163 | CH <sub>2</sub> NHAc                    | OH | OH | R |  |  |  | R |
| 164 | CH <sub>2</sub> NHAc                    | OH | OH | R |  |  |  | S |
| 165 | CH <sub>2</sub> NHOH                    | OH | OH | S |  |  |  | S |
| 166 | CH <sub>2</sub> NHOH                    | OH | OH | S |  |  |  | R |
| 167 | CH <sub>2</sub> NHOH                    | OH | OH | R |  |  |  | R |
| 168 | CH <sub>2</sub> NHOH                    | OH | OH | R |  |  |  | S |
| 169 | CH <sub>2</sub> NHOMe                   | OH | OH | S |  |  |  | S |
| 170 | CH <sub>2</sub> NHOMe                   | OH | OH | S |  |  |  | R |
| 171 | CH <sub>2</sub> NHOMe                   | OH | OH | R |  |  |  | R |
| 172 | CH <sub>2</sub> NHOMe                   | OH | OH | R |  |  |  | S |
| 173 | CH <sub>2</sub> NHNH <sub>2</sub>       | OH | OH | S |  |  |  | S |
| 174 | CH <sub>2</sub> NHNH <sub>2</sub>       | OH | OH | S |  |  |  | R |
| 175 | CH <sub>2</sub> NHNH <sub>2</sub>       | OH | OH | R |  |  |  | R |
| 176 | CH <sub>2</sub> NHNH <sub>2</sub>       | OH | OH | R |  |  |  | S |
| 177 | CH <sub>2</sub> NHNHMe                  | OH | OH | S |  |  |  | S |
| 178 | CH <sub>2</sub> NHNHMe                  | OH | OH | S |  |  |  | R |
| 179 | CH <sub>2</sub> NHNHMe                  | OH | OH | R |  |  |  | R |
| 180 | CH <sub>2</sub> NHNHMe                  | OH | OH | R |  |  |  | S |
| 181 | CH <sub>2</sub> NHNMe <sub>2</sub>      | OH | OH | S |  |  |  | S |
| 182 | CH <sub>2</sub> NHNMe <sub>2</sub>      | OH | OH | S |  |  |  | R |
| 183 | CH <sub>2</sub> NHNMe <sub>2</sub>      | OH | OH | R |  |  |  | R |
| 184 | CH <sub>2</sub> NHNMe <sub>2</sub>      | OH | OH | R |  |  |  | S |
| 185 | CH <sub>2</sub> NHNHAc                  | OH | OH | S |  |  |  | S |
| 186 | CH <sub>2</sub> NHNHAc                  | OH | OH | S |  |  |  | R |
| 187 | CH <sub>2</sub> NHNHAc                  | OH | OH | R |  |  |  | R |
| 188 | CH <sub>2</sub> NHNHAc                  | OH | OH | R |  |  |  | S |
| 189 | CH <sub>2</sub> N(Me) - NH <sub>2</sub> | OH | OH | S |  |  |  | S |
| 190 | CH <sub>2</sub> N(Me) - NH <sub>2</sub> | OH | OH | S |  |  |  | R |
| 191 | CH <sub>2</sub> N(Me) - NH <sub>2</sub> | OH | OH | R |  |  |  | R |
| 192 | CH <sub>2</sub> N(Me) - NH <sub>2</sub> | OH | OH | R |  |  |  | S |
| 193 | CH <sub>2</sub> N(Me) - NHMe            | OH | OH | S |  |  |  | S |

[0150]

|     |                                    |    |    |   |  |  |  |   |
|-----|------------------------------------|----|----|---|--|--|--|---|
| 194 | CH <sub>2</sub> N(Me)-NHMe         | OH | OH | S |  |  |  | R |
| 195 | CH <sub>2</sub> N(Me)-NHMe         | OH | OH | R |  |  |  | R |
| 196 | CH <sub>2</sub> N(Me)-NHMe         | OH | OH | R |  |  |  | S |
| 197 | CH <sub>2</sub> N(Me)-NHAc         | OH | OH | S |  |  |  | S |
| 198 | CH <sub>2</sub> N(Me)-NHAc         | OH | OH | S |  |  |  | R |
| 199 | CH <sub>2</sub> N(Me)-NHAc         | OH | OH | R |  |  |  | R |
| 200 | CH <sub>2</sub> N(Me)-NHAc         | OH | OH | R |  |  |  | S |
| 201 | OCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | OH | OH | S |  |  |  | S |
| 202 | OCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | OH | OH | S |  |  |  | R |
| 203 | OCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | OH | OH | R |  |  |  | R |
| 204 | OCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | OH | OH | R |  |  |  | S |
| 205 | OCH <sub>2</sub> NHMe              | OH | OH | S |  |  |  | S |
| 206 | OCH <sub>2</sub> NHMe              | OH | OH | S |  |  |  | R |
| 207 | OCH <sub>2</sub> NHMe              | OH | OH | R |  |  |  | R |
| 208 | OCH <sub>2</sub> NHMe              | OH | OH | R |  |  |  | S |
| 209 | OCH <sub>2</sub> NHAc              | OH | OH | S |  |  |  | S |
| 210 | OCH <sub>2</sub> NHAc              | OH | OH | S |  |  |  | R |
| 211 | OCH <sub>2</sub> NHAc              | OH | OH | R |  |  |  | R |
| 212 | OCH <sub>2</sub> NHAc              | OH | OH | R |  |  |  | S |
| 213 | NHCH <sub>2</sub> OH               | OH | OH | S |  |  |  | S |
| 214 | NHCH <sub>2</sub> OH               | OH | OH | S |  |  |  | R |
| 215 | NHCH <sub>2</sub> OH               | OH | OH | R |  |  |  | R |
| 216 | NHCH <sub>2</sub> OH               | OH | OH | R |  |  |  | S |
| 217 | NHCH <sub>2</sub> OMe              | OH | OH | S |  |  |  | S |
| 218 | NHCH <sub>2</sub> OMe              | OH | OH | S |  |  |  | R |
| 219 | NHCH <sub>2</sub> OMe              | OH | OH | R |  |  |  | R |
| 220 | NHCH <sub>2</sub> OMe              | OH | OH | R |  |  |  | S |
| 221 | NHCH <sub>2</sub> OAc              | OH | OH | S |  |  |  | S |
| 222 | NHCH <sub>2</sub> OAc              | OH | OH | S |  |  |  | R |
| 223 | NHCH <sub>2</sub> OAc              | OH | OH | R |  |  |  | R |
| 224 | NHCH <sub>2</sub> OAc              | OH | OH | R |  |  |  | S |
| 225 | NHCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>  | OH | OH | S |  |  |  | S |
| 226 | NHCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>  | OH | OH | S |  |  |  | R |
| 227 | NHCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>  | OH | OH | R |  |  |  | R |
| 228 | NHCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>  | OH | OH | R |  |  |  | S |
| 229 | NHCH <sub>2</sub> NHMe             | OH | OH | S |  |  |  | S |
| 230 | NHCH <sub>2</sub> NHMe             | OH | OH | S |  |  |  | R |
| 231 | NHCH <sub>2</sub> NHMe             | OH | OH | R |  |  |  | R |
| 232 | NHCH <sub>2</sub> NHMe             | OH | OH | R |  |  |  | S |
| 233 | NHCH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub> | OH | OH | S |  |  |  | S |
| 234 | NHCH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub> | OH | OH | S |  |  |  | R |
| 235 | NHCH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub> | OH | OH | R |  |  |  | R |
| 236 | NHCH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub> | OH | OH | R |  |  |  | S |
| 237 | NHCH <sub>2</sub> NHAc             | OH | OH | S |  |  |  | S |
| 238 | NHCH <sub>2</sub> NHAc             | OH | OH | S |  |  |  | R |
| 239 | NHCH <sub>2</sub> NHAc             | OH | OH | R |  |  |  | R |
| 240 | NHCH <sub>2</sub> NHAc             | OH | OH | R |  |  |  | S |
| 241 | N(Me)-CH <sub>2</sub> OH           | OH | OH | S |  |  |  | S |

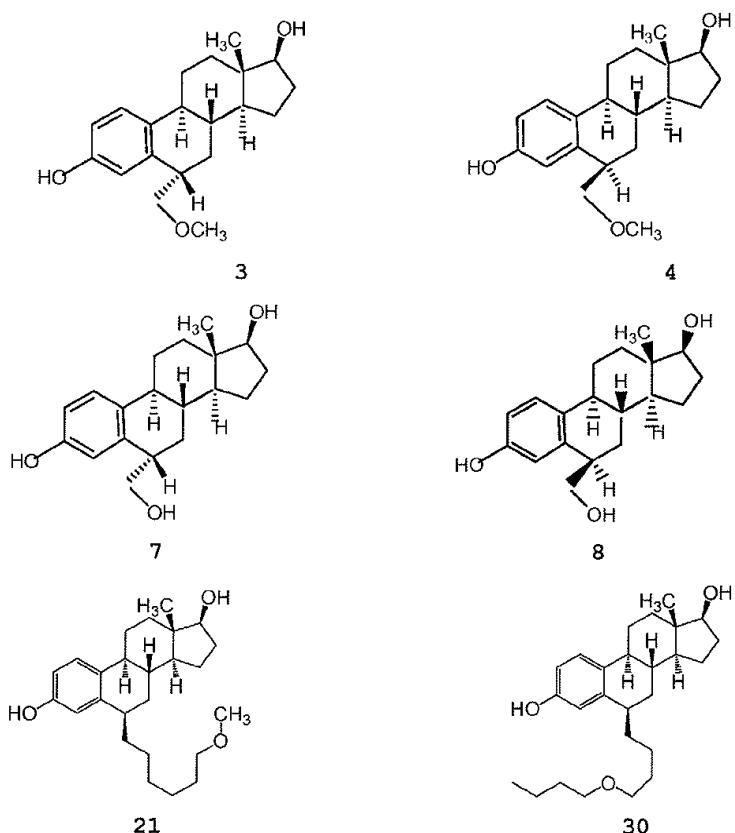
|           |                                                                                       |    |    |   |   |   |   |   |   |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------|----|----|---|---|---|---|---|---|
| 242       | N(Me)CH <sub>2</sub> OH                                                               | OH | OH | S |   |   |   |   | R |
| 243       | N(Me)CH <sub>2</sub> OH                                                               | OH | OH | R |   |   |   |   | R |
| 244       | N(Me)CH <sub>2</sub> OH                                                               | OH | OH | R |   |   |   |   | S |
| 245       | N(Me)CH <sub>2</sub> OMe                                                              | OH | OH | S |   |   |   |   | S |
| 246       | N(Me)CH <sub>2</sub> OMe                                                              | OH | OH | S |   |   |   |   | R |
| 247       | N(Me)CH <sub>2</sub> OMe                                                              | OH | OH | R |   |   |   |   | R |
| 248       | N(Me)CH <sub>2</sub> OMe                                                              | OH | OH | R |   |   |   |   | S |
| 249       | N(Me)CH <sub>2</sub> OAc                                                              | OH | OH | S |   |   |   |   | S |
| 250       | N(Me)CH <sub>2</sub> OAc                                                              | OH | OH | S |   |   |   |   | R |
| 251       | N(Me)CH <sub>2</sub> OAc                                                              | OH | OH | R |   |   |   |   | R |
| 252       | N(Me)CH <sub>2</sub> OAc                                                              | OH | OH | R |   |   |   |   | S |
| 253       | N(Me)CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                                  | OH | OH | S |   |   |   |   | S |
| 254       | N(Me)CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                                  | OH | OH | S |   |   |   |   | R |
| 255       | N(Me)CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                                  | OH | OH | R |   |   |   |   | R |
| 256       | N(Me)CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                                  | OH | OH | R |   |   |   |   | S |
| 257       | N(Me)CH <sub>2</sub> NHMe                                                             | OH | OH | S |   |   |   |   | S |
| 258       | N(Me)CH <sub>2</sub> NHMe                                                             | OH | OH | S |   |   |   |   | R |
| 259       | N(Me)CH <sub>2</sub> NHMe                                                             | OH | OH | R |   |   |   |   | R |
| 260       | N(Me)CH <sub>2</sub> NHMe                                                             | OH | OH | R |   |   |   |   | S |
| 261       | N(Me)CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>                                                 | OH | OH | S |   |   |   |   | S |
| 262       | N(Me)CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>                                                 | OH | OH | S |   |   |   |   | R |
| 263       | N(Me)CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>                                                 | OH | OH | R |   |   |   |   | R |
| 264       | N(Me)CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>                                                 | OH | OH | R |   |   |   |   | S |
| 265       | N(Me)CH <sub>2</sub> NHAc                                                             | OH | OH | S |   |   |   |   | S |
| 266       | N(Me)CH <sub>2</sub> NHAc                                                             | OH | OH | S |   |   |   |   | R |
| 267       | N(Me)CH <sub>2</sub> NHAc                                                             | OH | OH | R |   |   |   |   | R |
| 268       | N(Me)CH <sub>2</sub> NHAc                                                             | OH | OH | R |   |   |   |   | S |
| 화합물<br>18 | OMe                                                                                   | OH | OH | R | R | S | S | S | S |
| 화합물<br>14 | CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                    | OH | OH | R | R | S | S | S | S |
| 화합물<br>15 | CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                    | OH | OH | S | R | S | S | S | S |
| 화합물<br>16 | CH <sub>2</sub> NHC(O) -<br>OCH <sub>3</sub>                                          | OH | OH | R | R | S | S | S | S |
| 화합물<br>17 | CH <sub>2</sub> NHC(O) -<br>OCH <sub>3</sub>                                          | OH | OH | S | R | S | S | S | S |
| 화합물<br>19 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe                                                   | OH | OH | S | R | S | S | S | S |
| 화합물<br>20 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OMe                                                   | OH | OH | R | R | S | S | S | S |
| 화합물<br>21 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> OMe                                                   | OH | OH | R | R | S | S | S | S |
| 화합물<br>22 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> OMe                                                   | OH | OH | R | R | S | S | S | S |
| 화합물<br>30 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -<br>CH <sub>3</sub> | OH | OH | R | R | S | S | S | S |
| 화합물<br>31 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> O(CH <sub>2</sub> ) -<br>CH <sub>3</sub>              | OH | OH | R | R | S | S | S | S |

[0152]

표 III의 바람직한 화합물들은 화합물 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 및 31을 포함한다. 본 발명의 적어도 하나의 실시형태는 이 바람직한 화합물들, 그 사용 방법 및 제조 방법으로 지향된다.

[0154]

본 명세서에서 설명된 바와 같은 확인된 암 상태의 치료에 대한 비-제한적인 일 특정예는 다음과 같은 화학식 IV의 화합물 사용을 포함한다:



[0155]

또한, 앞선 활성 화합물들은 예를 들어 후보 숙주가 당해 화합물로의 치료로부터 이점을 얻을 가능성이 있는지를 결정하기 위해, 시험관내 측정(assay)의 일부로서 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 여하한의 활성 화합물은 다른 활성 화합물, 다른 항증식제, 다른 항염증제 등을 확인하기 위해, 예를 들어 측정에서 표준으로서 사용될 수 있다.

[0156]

적어도 본 발명의 일 실시형태에서, 후보 화합물들은 그 에스트로겐 수용체 안타고니스트의 활성도에 대해 평가되었다. 화합물이 에스트로겐 수용체 안타고니스트인지에 대한 평가는 당업계에 알려진 다양한 방법론에 의해 수행될 수 있다. 본 출원에서, 이러한 능력은 본 명세서에 설명된 스크리닝 방법(screening method)에 따라 루시페라아제 결합 측정을 실행함으로써 결정되었다.

[0157]

본 발명의 이 실시형태의 더 바람직한 실시예에서, 에스트로겐 수용체 결합 능력은 ERE-tk-루시페라아제 리포터 구성물(reporter construct)을 추가하여 ER(α) 또는 ER(β)의 발현 구성물(expression construct)들과 CV-1 세포들을 일시적으로 형질감염시킴으로써 평가되었다. 그 후, 상기 세포들은 대조군 및 후보군으로 나누어 졌으며, 이때 대조군은 치료를 받지 않거나 에스트라디올 단독(1 nM)으로 처리되었고, 후보군은 다양한 농도로 본 발명의 화합물을 추가한 에스트라디올을 수용하였다. 16 내지 24 시간 후 세포들이 채취되었고, 상업적으로 이용가능한 측정 키트를 사용하여 루시페라아제의 활성도를 측정하였다.

[0158]

본 발명의 또 다른 실시형태에서, 후보 화합물들의  $\frac{1}{2}$ (half) 최대 저해 농도 또는  $IC_{50}$ 은 생체내 사용에 대한 약물 효능 및 잠재적인 약주입방식을 평가하기 위해 결정되었다. 당업자라면, 통상적으로 알려진 방법론을 이용하여 이러한 정보를 쉽게 알아낼 수 있다. 당업계에서 잘 설명되었던 바와 같이,  $IC_{50}$ 은 어떠한 생물학적 공정을 50 %까지 저해하는데 얼마나 많은 특정 물질/분자가 필요한지를 나타내고 측정한다. 이러한 경우, 후보 화합물들의  $IC_{50}$ 은 매제 대조군 세포에 비해 50 %의 반응을 유도하는 농도로서 결정되었다.

[0159]

본 명세서에 명시되는 바와 같이, 본 발명의 화합물들의 염은 비-독성의 "약학적으로 허용가능한 염"이라고 칭한다. 하지만, 다른 염들이 본 발명에 따른 화합물들 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 조제에 유용할 수 있다. 본 발명의 화합물들이 염기성 기(basic group)를 포함하는 경우, "약학적으로 허용가능한 염"의 용어에 포함되는 염들은 유리 염기를 적절한 유기산 또는 무기산과 반응시킴으로써 일반적으로 조제되는 비-독성 염들을 칭한다. 대표적인 염들은 당업계에 알려져 있는 여하한의 이러한 염을 포함한다. 본 발명의 화합물들이 산성 부분을 지니는 경우, 그 적절한 약학적으로 허용가능한 염은 알칼리 금속 염, 예를 들어 소듐 또는 포타슘 염; 알칼리 토금속 염, 예를 들어 칼슘 또는 마그네슘 염; 및 적절한 유기 리간드로 형성된 염,

예를 들어 4차 암모늄 염을 포함할 수 있다.

[0161] 사람 환자와 같은 포유류 대상을 치료하기 위해, 본 발명의 1 이상의 화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염의 유효량이 암 세포 또는 표적화된 종양 성장에 대한 노출 또는 접촉을 촉진하도록 포유류 대상에 투여된다. 효과적인 제형, 투여 방식 및 투약량(dosage amount)은 경험적으로 결정될 수 있으며, 이러한 결정들은 당업계의 기술 내에 있다. 투약량은 사용된 특정 화합물의 활성도, 질병 상태의 과정 및/또는 진행, 투여 경로, 화합물의 배출 속도, 환자의 신장 및 간 기능, 치료의 지속기간, 대상에 투여되는 여하한의 다른 약물의 정체(identity), 나이, 체격 및 의학 분야에 잘 알려져 있는 유사 인자에 따라 달라질 것이라는 것이 당업계의 내과의, 수의사 또는 임상의에 의해 이해된다. 본 명세서에 설명된 바와 같이, 본 발명의 화합물들은 정제, 캡슐[그 각각이 지속 방출(sustained release) 또는 시간조절 방출(timed release) 제제를 포함함], 알약, 분말, 미크론화된 조성물(micronized composition), 과립, 엘리시르, 텅크, 혼탁액, 시럽 및 유탁액과 같은 경구 제형으로 투여될 수 있다. 이와 유사하게, 이들은 정맥주사[볼러스(bolus) 또는 인퓨전(infusion)], 복강내, 국소적(예를 들어, 안구 점안액), 피하, 근육내 또는 경피성(예를 들어, 패치) 형태로, 약학 분야의 당업자에게 잘 알려져 있는 형태들을 모두 이용하여 투여될 수도 있다. 다시, 당업계의 내과의, 수의사 또는 임상의는 증상의 진행을 방지, 상쇄 또는 정지시키는데 필요한 약물의 유효량을 쉽게 결정하고 처방할 수 있다.

[0162] 지시된 효과를 위해 사용되는 경우, 본 발명의 경구 투약은 하루에 체중 kg당 약 0.01 mg(mg/kg/일) 내지 약 100 mg/kg/일, 바람직하게는 0.01 내지 10 mg/kg/일, 및 가장 바람직하게는 0.1 내지 5.0 mg/kg/일의 범위일 것이다. 경구 투여에 대해, 조성물들은 바람직하게는 치료받는 환자의 증상에 따른 투약 조절을 위해 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. 정맥주사로 가장 바람직한 용량은 일정 속도의 인퓨전 시 약 0.1 내지 약 10 mg/kg/분의 범위일 것이다. 본 발명의 화합물들은 하루 한 번의 용량으로 투여될 수 있으며, 또는 하루 총 투약이 하루에 두 번, 세 번, 또는 네 번의 분할량으로 투여될 수 있다.

[0163] 본 명세서에 명시된 바와 같이, 본 발명의 화합물들은 포유류 대상의 치료 방식을 향상시킬 다른 항암제 또는 다른 시제와 조합하여 사용될 수 있다. 이러한 조합물들의 개별 성분들은 치료요법의 과정 중에 다른 시간에 따로따로 투여되거나, 이러한 치료요법이 필요한 환자 또는 이러한 환자의 부위에 분할 또는 단일 조합물 형태로 동시에 투여될 수 있다. 그러므로, 본 발명은 이러한 모든 동시 또는 교차 치료를 포함하는 것으로 이해되어야 하며, "투여"라는 용어는 이에 따라 해석되어야 한다. 표적화된 암 증상을 치료하는데 유용한 다른 시제와 본 발명의 화합물의 조합 범위는 원칙적으로 에스트로겐 기능에 관련된 장애를 치료하는데 유용한 여하한의 약학적 조성물과의 여하한의 조합을 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0164] 프로드러그의 형태로 활성 화합물을 조제, 정제 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 본 명세서에서 사용된 "프로드러그"라는 용어는 대사 작용되는 경우 원하는 활성 화합물을 수득하거나 그 자체가 활성 화합물인 화합물에 관련된다. 이는, 예를 들어 3, 6, 10 또는 17번 위치와 같은 적절한 위치들에 인산 에스테르 부분을 첨가하는 것을 포함한다. 전형적으로, 프로드러그는 활성 화합물보다 덜 활성이거나 불활성이지만, 유리한 취급, 투여, 또는 물질대사 특성들을 제공할 수 있다. 예를 들어, 일부 프로드러그는 활성 화합물의 에테르이고; 물질대사 시 에테르기는 활성 약물을 수득하기 위해 쪼개진다(cleave). 또한, 일부 프로드러그는 활성 화합물, 또는 추가적인 화학 반응 시 활성 화합물을 산출하는 화합물을 수득하기 위해 효소로 활성화된다. 따라서, 본 명세서에 개시된 본 발명의 치료 방법들에서, "투여"라는 용어는 명확하게 개시된 화합물, 또는 명확하게 개시되지는 않지만 환자에게 투여 후 생체내에서 명시된 화합물로 전환될 수 있는 화합물로 설명된 다양한 증상들을 치료하는 것을 포함할 것이다. 이러한 화합물들의 대사산물은 본 발명의 화합물을 포유류 대상에 도입할 때 제조되는 활성종을 포함한다.

[0165] 본 발명의 화합물들은 강한 항증식제를 위한 프로드러그일 수 있다. 낫거나 중간 정도의 내재성 활성을 보이는 화합물들이 프로드러그로서 작용할 수 있고, 더 강한 화합물들을 발생시키도록 (예를 들어, 생체내에서) 대사 작용으로 활성화될 수 있다. 이는 종양에서 발현되는 효소에 의해 대사 활성이 달성될 수 있는 암 치료 요법에 특히 유용하다. 기질로서 작용하는 프로드러그는 CYP19, 17 $\beta$ -HSD, HS-디메틸라아제 또는 또 다른 스테로이드 결합 효소에 의해 대사작용되어, 강한 항암제를 발생시킬 수 있다. 엑스메세탄의 (R) 또는 (S)-6-메틸옥소알킬 유도체는 유방암을 넘어 많은 형태의 암에 저항하여 활성일 수 있다고 제안한다. 유방암, 폐암, 결장암, 전립선암, 자궁내막암 및 난소암에서 유래된 세포주 내에서 종양 세포 성장을 저해하는데 있어서의 활성도가 NDC-1011 거울상이성질체에 대해 관찰되었다. 예를 들어, 종양 세포 성장의 시험관내 연구들은

CYP19 양성인 세포주(MDA-MB-213 및 SK-OV-3)에서 가장 높고, CYP19 음성인 세포주(MCF-7 및 NIH:OVCAR-3)에서 감소되며, 이는 화합물 24가 프로드러그로서 작용할 수 있음을 나타낸다.

[0166] 어떠한 이론에 의해서도 구속되지는 않지만, 예를 들어 화합물 24가 프로드러그인 경우, 여하한 수의 신체의 정상적인 스테로이드생성(steroidogenic) 효소들이 화합물 24에 대해 활성이어서 화합물 24를 활성 대사산물(들)로 전환시켜야 한다. 본 발명의 이 실시형태는 S 및 R 부분입니다. 일부 화합물 24를 활성 대사산물(들)로 전환시켜야 한다. 본 발명의 이 실시형태는 S 및 R 부분입니다. 일부 화합물 24를 활성 대사산물(들)로 전환시켜야 한다. 본 발명의 이 실시형태는 S 및 R 부분입니다. 일부 화합물 24를 활성 대사산물(들)로 전환시켜야 한다.

[0167] 본 발명의 프로드러그 화합물들은 내인성 안드로스테인디온에 대해 관찰된 것과 유사한 방식으로 작용한다. 화합물 24는 CYP19를 통해 화합물 24의 C-3 탄소에서 하이드록실화함으로써 방향족 고리로 전환되어, 대사산물 화합물 2를 유도한다. 화합물 2는 17 $\beta$ -하이드록시스테로이드 탈수소효소(17 $\beta$ -HSD)의 가역 작용을 통해 C-17 탄소에서 추가 하이드록실화를 거쳐, 디올 화합물 4를 유도할 수 있다.

[0168] 에스트라디올과 같이, 디올 화합물 4는 방향족 고리를 갖지만, C-6 탄소에서 메틸옥시알킬 치환기에 대해서는 에스트라디올과 상이하다. 디올 화합물 4로의 화합물 24의 물질대사는 여하한의 순서로 발생할 수 있다. 예를 들어, 17 $\beta$ -HSD에 의해 형성된 화합물 6이 CYP19 방향족화 활성에 의해 화합물 4 디올로 전환된다.

[0169] 어떠한 이론에도 구속되지 않고, 에스트라디올이 C17-OH(His 524를 통해); 및 C3-OH(Arg 394 및 Glu 353을 통해)를 통해 에스트로겐 수용체들(ER $\alpha$  및 ER $\beta$ )의 수용체 리간드 포켓에 결합되는 것으로 보고되었다. 에스트라디올과 같이, 유사한 아미노산 결합을 통해 ER $\alpha$  및 ER $\beta$ 의 동일한 리간드 포켓에서 화합물 4 디올의 결합이 발생할 수 있다. 추가로, 화합물 4의 C-6 탄소에서 메틸옥시알킬 치환기의 존재는 정상 리간드-결합된 수용체의 형태를 변경하여, 관찰된 항종양 활성을 설명하는 수정된 활성을 유도할 수 있다.

[0170] 또한, 화합물 24(또는 화합물 24의 대사산물 중 하나)의 C-6 메틸기에 지향되는 디메틸라라제 효소 활성을 트리올 대사산물 화합물 8의 형성을 나타낼 수 있다. C-3, C-6 및 C-17 탄소에서의 알코올기와 함께, 이러한 화합물 8 트리올 대사산물은 C-3, C-6 및 C-17 알코올의 다양한 조합을 수반하는 다양한 조직들에서 폭넓은 스펙트럼의 스테로이드 수용체들에 결합될 수 있다.

### 조성물

[0171] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "조성물"이라는 용어는 특정 양의 특정 성분들을 포함한 생성물, 및 특정 양의 특정 성분들의 조합으로부터 직접 또는 간접적으로 유도되는 여하한의 생성물을 포함하는 것으로 의도된다.

[0172] 본 발명의 약학적 제제들은 입, 코, 국부[볼(buccal) 및 혀밀], 직장, 질 및/또는 비경구적 투여에 적절한 것들을 포함한다. 선택된 투여 경로에 관계없이, 활성 성분(들)은 당업자에게 알려진 종래 방법들에 의해 약학적으로 허용가능한 제형으로 제제화된다.

[0173] 단일 제형을 제조하기 위해 담체 재료와 조합될 활성 성분(들)의 양은 치료되는 숙주, 특정 투여 방식, 및 앞서 설명된 모든 다른 인자들에 따라 달라질 것이다. 단일 제형을 제조하기 위해 담체 재료와 조합될 활성 성분(들)의 양은, 일반적으로 치료 효과를 산출하기에 유효한 최저량인 활성 성분(들)의 양일 것이다.

[0174] 약학적 제제 또는 조성물을 조제하는 방법들은 활성 성분(들)을 담체, 및 선택적으로 1 이상의 부 성분과 회합(association)하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제제는 활성 성분(들)을 액체 담체, 또는 미분된(finely divided) 고체 담체, 또는 둘 모두와 균일하고 친밀하게 회합한 후, 필요에 따라 생성물을 성형함으로써 조제된다.

[0175] 경구 투여에 적절한 본 발명의 제제는 캡슐, 카세(cachet), 알약, 정제, 로젠지(lozenge)(향이 나는 주성분, 통상적으로 자당 및 아카시아 또는 트래거캔스를 사용함), 분말, 과립의 형태일 수 있으며, 또는 수성 또는 비수성 액체인 용액 또는 혼탁액, 또는 수중유(oil-in-water) 또는 유중수(water-in-oil) 액체 유탁액, 또는 엘리시르 또는 시럽, 또는 파스틸(pastille)(젤라틴 및 글리세린, 또는 자당 및 아카시아와 같은 불활성 베이스를 사용함), 및/또는 구강 세정제(mouth wash) 등일 수 있고, 이는 각각 사전설정된 양의 활성 성분(들)을 함유한다. 또한, 활성 성분(들)은 볼러스, 연약 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.

[0176] 경구 투여를 위한 본 발명의 고체 제형(캡슐, 정제, 알약, 당의정, 분말, 과립 등)에서, 프로드러그(들), 활성 성분(들)(그 미크론화된 형태)은 소듐 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트와 같은 1 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 및/또는 다음 중 어느 것과 혼합된다: (1) 녹말, 젖당, 자당, 포도당, 만니톨, 및/또는 규산

과 같은 충전제 또는 증량제; (2) 예를 들어, 카르복시메틸-셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐파리돈, 자당 및/또는 아카시아와 같은 결합제; (3) 글리세롤과 같은 보습제; (4) 한천, 칼슘 카르보네이트, 감자 또는 타피오카 녹말, 알긴산, 소정 실리케이트, 및 소듐 카르보네이트와 같은 봉해제; (5) 파라핀과 같은 용액 완염제; (6) 4차 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제; (7) 예를 들어, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제; (8) 카울린 및 벤토나이트 클레이와 같은 흡수제; (9) 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트, 및 그 혼합물과 같은 윤활제; 및 (10) 착색제. 캡슐, 정제 및 알약의 경우, 약학적 조성물들은 완충제를 포함할 수도 있다. 또한, 유사한 타입의 고체 조성물들이 젖당 또는 유당, 및 고분자량의 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 이용하여 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐 내의 충전제로서 사용될 수 있다.

[0178] 정제는 선택적으로 1 이상의 부 성분으로의 압축 또는 몰딩(molding)에 의해 제조될 수 있다. 압축된 정제는 결합제(예를 들어, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스), 윤활제, 불활성 희석제, 방부제, 봉해제(예를 들어, 소듐 녹말 글리콜레이트 또는 가교-결합된 소듐 카르복시메틸 셀룰로스), 계면 활성제 또는 분산제를 이용하여 조제될 수 있다. 몰딩된 정제는 불활성 액체 희석제로 흡습(moisten)된 분말 활성 성분(들)의 혼합물을 적절한 기계에서 몰딩함으로써 제조될 수 있다.

[0179] 정제, 및 본 발명의 약학적 조성물들의 다른 고체 제형, 예를 들어 당의정, 캡슐, 알약 및 과립은 선택적으로 장용 코팅물 및 약학적 제제화 기술에서 잘 알려져 있는 다른 코팅물과 같은 코팅물 및 외피(shell)를 이용하여 조제되거나 스코어링(score)될 수 있다. 또한, 이들은 예를 들어 원하는 방출 프로파일을 제공하는 다양한 비율의 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 다른 중합체 매트릭스, 리포솜 및/또는 마이크로스페어를 이용하여, 그 안의 활성 성분(들)의 저속 또는 제어 방출을 제공하도록 제제화될 수 있다. 이들은, 예를 들어 세균-보유 필터(bacterial-retaining filter)를 통한 여과에 의해 멸균될 수 있다. 또한, 이 조성물들은 선택적으로 불투명화제를 함유할 수 있으며, 선택적으로 자연 방식으로 위장관의 소정 부위에서 활성 성분(들)만을, 또는 이를 우선적으로 방출시키는 조성물로 구성될 수 있다. 사용될 수 있는 매립(embedding) 조성물의 예시는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 또한, 활성 성분(들)은 마이크로캡슐 형태일 수 있다.

[0180] 활성 성분(들)의 경구 투여를 위한 액체 제형은 약학적으로 허용가능한 유탁액, 미세유탁액, 용액, 혼탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 성분(들)에 추가로, 액체 제형은 예를 들어 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들어 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸아세테이트, 부틸 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 글리콜, 오일(특히, 면실유, 땅콩기름, 옥수수기름, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참기름), 글리세롤, 아밀 알코올, 테트라하이드로푸릴 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄 지방산 에스테르, 및 그 혼합물들과 같이 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제를 함유할 수 있다.

[0181] 또한, 불활성 희석제 외에 경구 조성물들은 습윤제, 유화제 및 혼탁제, 감미제, 착향제, 방향제 및 보존제와 같은 보조제를 포함할 수 있다. 활성 성분(들)에 추가로 혼탁액은, 예를 들어 에톡실화 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 결정 셀룰로스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 한천 및 트래거캔스, 및 그 혼합물들과 같은 혼탁제를 함유할 수 있다.

[0182] 직장 및 질 투여를 위한 본 발명의 약학적 조성물들의 제제는 좌약으로서 제시될 수 있으며, 이는 예를 들어 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 또는 살리실레이트를 포함한 1 이상의 적절한 비자극 부형제, 또는 담체와 활성 성분(들)을 혼합함으로써 조제될 수 있고, 실온에서는 고체이지만 체온에서는 액체이므로, 직장 또는 질강에서 용융되고 활성 성분(들)을 방출할 것이다. 또한, 질 투여에 적절한 본 발명의 제제는 당업계에서 적절한 것으로 알려져 있는 상기 담체를 함유한 페서리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 폼 또는 스프레이 제제를 포함한다.

[0183] 활성 성분(들)의 국소적 또는 경피성 투여를 위한 제형은 분말 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 폐치 및 흡입제를 포함한다. 활성 성분(들)은 무균 조건 하에서 약학적으로 허용가능한 담체, 및 필요할 수 있는 여하한의 완충제 또는 분사제와 혼합될 수 있다.

[0184] 연고, 페이스트, 크림 및 젤은 활성 성분(들)에 추가로, 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 녹말, 트래거캔스, 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 탈크 및 징크 옥사이드, 또는 그 혼합물들과 같은 부형제를 함유할 수 있다. 분말 및 스프레이이는 활성 성분(들)에 추가로, 젖당, 탈크, 규산, 알루미늄 하이드록사이드, 칼슘 실리케이트 및 폴리아마이드 분말, 또는 이 물질들의 혼합물들과 같은 부형제를 함유할 수 있다. 스프레이이는, 추가적으로 부탄 및 프로판과 같은 휘발성의 비치환된 탄화수소, 및 클로로플루오로 탄화수소와 같은 통상적인 분사제를 함유할 수 있다.

[0185]

본 발명의 화합물들은 당업자에게 잘 알려진 경피성 피부 패치의 형태들을 이용하여, 경피 경로를 통하여거나, 적절한 비강내 매체의 국소적 사용을 통해 비강내 형태로 투여될 수 있다. 경피성 전달 시스템은 투약 방식 (dosage regimen) 내내 지속적인 투여를 제공한다. 경피성 패치는 신체로 활성 성분(들)의 제어된 전달을 제공하는 추가 이점을 갖는다. 이러한 제형은 탄성 중합체 매트릭스 재료와 같은 적절한 매질에 활성 성분(들)을 용해 또는 분산시키거나, 또는 다른 방식으로 첨가함으로써 제조될 수 있다. 또한, 흡수 증진제가 피부를 통한 활성 성분(들)의 플럭스 (flux)를 증가시키는데 사용될 수 있다. 이러한 플럭스의 속도는 속도-제어막을 제공하거나, 중합체 매트릭스 또는 젤에 활성 성분(들)을 분산시킴으로써 제어될 수 있다.

[0186]

또한, 본 발명의 화합물들은 소 단일라멜라 소포 (small unilamellar vesicle), 거대 단일라멜라 소포, 및 다중라멜라 소포와 같은 리포솜 전달 시스템의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린과 같은 다양한 인지방질로부터 형성될 수 있다.

[0187]

본 발명의 화합물들에 대한 또 다른 전달 방식은, 화합물 분자가 커플링되는 개별적인 담체로서 단일클론 항체를 사용하는 전달일 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물들은 표적을 정할 수 있는 약물 담체로서 가용성 중합체와 커플링될 수 있다. 이러한 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리하이드록시프로필메타크릴아마이드-페놀, 폴리하이드록시-에틸아스파르타마이드-페놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥사이드-폴리라이신을 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물들은 예를 들어 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산과 폴리글리콜산의 공중합체, 폴리엡실론 카프로락톤, 폴리하이드록시 부티르산, 폴리오르소에스테르, 폴리아세탈, 폴리디하이드로페란, 폴리시아노아크릴레이트 및 하이드로겔의 가교결합 또는 양친매성 블록 공중합체와 같은 약물의 제어된 방출을 달성하는데 유용한 생분해성 중합체 클래스(class)에 커플링될 수 있다.

[0188]

비경구적 투여에 적절한 본 발명의 약학적 조성물들은 1 이상의 약학적으로 허용가능한 무균 등장성 수용액 또는 비수용액, 혼탁액 또는 유탁액, 또는 사용 직전에 무균 주사액 또는 혼탁액으로 재구성될 수 있는 무균 분말과 조합한 활성 성분(들)을 포함하며, 이는 항산화제, 완충제, 의도된 수용자(recipient)의 혈액으로 제제를 등장성으로 만드는 용질, 또는 혼탁제나 증점제를 함유할 수 있다.

[0189]

본 발명의 약학적 조성물들에 사용될 수 있는 적절한 수성 및 비수성 담체의 예시는 물, 에탄올, (글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 및 그 밖의 유사한 것과 같은) 폴리올, 및 그 적절한 혼합물들, 올리브오일과 같은 식물성 유지, 에틸 올리에이트와 같은 주사가능한 유기 에스테르를 포함한다. 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅 재료의 사용, 필요한 입자 크기의 유지, 및 계면활성제의 사용에 의해 적절한 유동도가 유지될 수 있다.

[0190]

또한, 이 조성물들은 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 또한, 조성물들 내에 당, 소듐 클로라이드 및 그 밖의 유사한 것과 같은 등장화제를 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 또한, 주사가능한 약학적 형태의 지속적 흡수는 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 시제를 포함함으로써 유도될 수 있다.

[0191]

몇몇 경우, 활성 성분(들)의 효과를 지속시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 약물의 흡수를 늦추는 것이 바람직할 수 있다. 이것은 수 용해도가 낮은 결정성 또는 비결정성 재료의 액체 혼탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 활성 성분(들)의 흡수 속도는 그 용해 속도에 의존하며, 이는 이어서 결정체 크기 및 결정 형태에 의존할 수 있다. 대안적으로, 비경구적으로 투여된 활성 성분(들)의 흡수 지연은 오일 매체에 활성 성분(들)을 용해시키거나 혼탁시킴으로써 달성된다.

[0192]

주사가능한 데포(depot) 형태는 폴리락타이드-폴리글리콜라이드와 같은 생분해성 중합체에 활성 성분(들)의 마이크로캡슐화 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 중합체에 대한 활성 성분(들)의 비율 및 사용되는 특정 중합체의 성질에 따라, 활성 성분(들)의 방출 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예시는 폴리(오르소에스테르) 및 폴리(안하이드라이드)를 포함한다. 또한, 주사가능한 데포 제제는 신체 조직과 융화되는 미세유탁액 또는 리포솜에 활성 성분(들)을 포괄시킴으로써 조제된다. 주사가능한 재료들은, 예를 들어 세균-보유 필터를 통한 여과에 의해 멸균될 수 있다.

[0193]

바람직하게는, 주사가능한 제형의 형태로 전달된 조성물은 생체융화성 중합체, 본 명세서에 개시된 화합물들의 융화성 형태, 및 생체융화성 중합체를 가용화하는 생체융화성 용매를 포함하고, 이때 생체융화성 중합체, 상기 화합물 및 생체융화성 용매의 중량%는 완전한 조성물의 총 중량에 기초하고; 또한, 상기 중합체의 충분한 양이 상기 조성물에서 사용되어, 맥관 부위로의 전달 시 중합체가 종양 성장을 정지시키기에 충분한 용량으로 활성 화합물의 방출을 촉발(precipitate) 및 허용할 수 있다.

- [0194] 이 실시예의 또 다른 실시형태는 상기 조성물의 적절한 점도에 대해, 바람직하게는 40 °C에서 약 10 내지 200 cSt의 범위에서 관찰될 것이다.
- [0195] 더 바람직하게는, 고체 종양으로 국부 전달된 조성물은 약 1 내지 95 중량%의 농도의 생체용화성 중합체, 약 5 내지 약 75 중량%의 농도의 활성 화합물, 및 약 5 내지 약 95 중량%의 생체용화성 용매를 포함하며, 이때 모든 성분의 중량%는 완전한 조성물의 총 중량에 기초하고, 또한 조성물은 40°C에서 적어도 10 내지 약 200, 더 바람직하게는 적어도 약 200 cSt의 점도를 갖는다.
- [0196] 생분해성 중합체들이 당업계에 개시되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 4,938,763(Dunn 외)은 다음과 같은 생분해성 중합체의 예시들을 개시한다: 선형-사슬 중합체(linear-chain polymer), 예를 들어 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 폴리카프로락톤, 폴리안하이드라이드, 폴리아마이드, 폴리우레탄, 폴리에스테르아마이드, 폴리오르소에스테르, 폴리디옥사논, 폴리아세탈, 폴리케탈, 폴리카르보네이트, 폴리오르소카르보네이트, 폴리포스파젠, 폴리하이드록시부티레이트, 폴리하이드록시발레르에이트, 폴리알킬렌 옥살레이트, 폴리알킬렌 석시네이트, 폴리(말산), 폴리(아미노산), 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리하이드록시셀룰로스, 키틴, 키토산, 및 그 공중합체, 삼원중합체(terpolymer) 및 조합물들. 다른 생분해성 중합체들은, 예를 들어 젤라틴, 콜라겐 등을 포함한다.
- [0197] 적절한 비-생분해성 생체용화성 중합체들은, 예를 들어 셀룰로스 아세테이트, 에틸렌 비닐 알코올 공중합체, 하이드로겔(예를 들어, 아크릴계), 폴리아크릴로니트릴, 폴리비닐아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 니트로셀룰로스, 우레탄/카르보네이트의 공중합체, 스티렌/말레산의 공중합체, 및 그 혼합물들을 포함한다.
- [0198] 바람직한 생체용화성 중합체들은 아크릴 중합체, 셀룰로스 디아세테이트 및 에틸렌 비닐 알코올 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜, 키토산, 콜라겐 및 젤라틴을 포함할 수 있다. 이러한 중합체들은 상업적으로 이용가능하거나, 또는 당업계에서 인정된 절차에 의해 조제될 수 있다. 바람직한 실시예에서, 젤투과 크로마토그래피에 의해 결정된 조성물의 수 평균 분자량은 약 5,000 내지 약 200,000, 더 바람직하게는 약 25,000 내지 약 180,000, 훨씬 더 바람직하게는 약 50,000 내지 100,000이다.
- [0199] 본 발명의 또 다른 실시형태는 해당 국소 부위의 임상 진행을 관찰하고 모니터링하기 위해 조성물 내에 생체용화성 조영제를 이용하는 것이다. 이 조영제들은 수용성 조영제 및 불수용성 조영제를 포함한다. 바람직하게는, 불수용성 조영제는 바륨 설페이트, 탄탈륨 분말 및 탄탈륨 옥사이드로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 생체용화성 재료이다. 또 다른 바람직한 실시예에서, 생체용화성 용매는 물, 디메틸суլ포사이드(DMSO), 에탄올, 에틸 락테이트 또는 아세톤이다.
- [0200] 제제들은 1회-용량 또는 다회-용량 밀폐 용기들, 예를 들어 앰플 및 바이얼(vial) 내에 존재할 수 있고, 사용직전에 무균 액체 담체 예를 들어 주사용 물의 첨가만을 필요로 하는 동결건조 상태로 저장될 수 있다. 즉석주사액 및 혼탁액은 앞서 설명된 타입의 무균 분말, 과립, 나노입자 및 정제로부터 조제될 수 있다.
- [0201] 또한, 본 발명의 약학적 조성물들은 다음 용도로 적합해진 제제들을 포함한 수의학적 제제의 형태로 사용될 수 있다: (1) 경구 투여, 예를 들어 드렌치(drench)(수용액 또는 비수용액, 또는 혼탁액), 정제, 볼러스, 분말, 공급 재료(feed stuff)와의 혼합을 위한 과립 또는 펠렛(pellet), 혀에 적용하기 위한 페이스트; (2) 비경구 투여, 예를 들어 무균 용액 또는 혼탁액으로서 피하, 근육내 또는 정맥 주사에 의하거나, 적절하다면 동물의 유두를 통해 그 유방으로 도입되는 유방내 주사에 의한 앰플; (3) 국소 적용, 예를 들어 피부에 도포되는 크림, 연고 또는 스프레이; 또는 (4) 절내 적용, 예를 들어 페서리, 크림 또는 폼, 또는 해당 부위로의 투여를 위해 당업자에 의해 구성된 여하한의 다른 방법들.
- [0202] 본 발명은 소정 실시예들에 대하여 설명되었지만, 당업자라면 본 발명이 제한이 아닌 예시를 위해 제시되었던 설명된 실시예들과 다르게 실시될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 그러므로, 첨부된 청구항들의 범위는 본 명세서에 포함된 실시예들의 설명에 제한되어서는 안 된다.
- [0203] 앞선 화학식 I 내지 IV, 및 표 I, II 및 III에 예시된 화합물들의 조제를 위한 반응식 1, 2 및 3에 주어진 일반적인 방법들은 다음의 예시들에 의해 더 나타내어진다. 구체적으로, 6-알콕시알킬 에스트라디올 화합물들의 조제를 위한 반응식 1 및 2에 주어진 방법들은 아래에 나타낸 예시들 1 내지 5에 의해 나타내어지고, 반응식 3은 에스트라디올의 6-아미노 유도체의 조제에 대한 것이다. 에스트로겐 수용체 결합 능력을 평가하는 일 예시가 예시 4에 분명히 표시되고, 본 발명의 바람직한 화합물의 IC<sub>50</sub> 및 이들의 비교 효능의 최종적인 평가는 예시 5에서 주어진다. 달리 명시되지 않는 한, 모든 출발 재료(starting material) 및 시약은 표준 상

용 등급(standard commercial grade)으로 이루어지고, 추가 정제 없이 사용되거나, 통상적인 방법에 의해 이러한 물질로부터 쉽게 조제된다. 유기 합성 분야의 당업자라면, 출발 재료 및 반응 조건이 원하는 최종 생성물을 달성하도록 달라질 수 있다는 것을 인지할 것이다.

[0204] 예시 1

[0205] 6-하이드록시메틸-안드로스타-1,4-디엔-3,17-디온을 조제하는 방법.

[0206] 반응 시스템에서, 충분한 양의 (+)안드로스타-1,4-디엔-3,17-디온 (ADD), 12.2 당량의 피롤리딘, 촉매 아세트산, 변성 에탄올(95/5 에탄올/메탄올) 및 6-7% 테트라하이드로푸란 (THF)을 30 내지 40 °C로 최소 16 시간 동안 가열하여, 1,3-디피롤리디노안드로스타-3,5-디엔-17-온을 형성한다. 일단 ADD 함유량이 HPLC 영역의 3% 미만에 도달하거나, 정지상태가 되거나 또는 결과적인 디피롤리디노안드로스타디엔이 ADD로 되돌아가기 시작하면, 반응 혼합물을 5 ± 5 °C로 냉각한다. 그 후, 결과적인 화합물을 수집하고, 차가운 변성 에탄올로 세척한다. 수율은 전형적으로 건조 기준으로 70 내지 80 %이고, 순도는 전형적으로 HPLC 영역 백분율로 90 내지 95 %이다.

[0207] 그 후, 결과적인 1,3-디피롤리디노안드로스타-3,5-디엔-17-온 1 당량을 10 ml의 디클로로메탄/g에서 2.6 당량의 포르말린(포름알데히드)과 실온에서 혼합한다. 그 후, 반응 혼합물을 2% 황산 용액으로 약 2의 pH로 산성화한다. 따라서, 유기층이 형성되고, 이를 2% 황산 및 1:1 물/식염수로 세척한다. 그 후, 툴루엔으로의 용매 교환(대략 10 ml/g)이 수행되고, 이때 툴루엔 교환이 일어남에 따라 생성물이 결정화된다. 상기 생성물을 수집하고 세척 및 건조하여, 6-하이드록시메틸-안드로스타-1,4-디엔-3,17-디온이 제공된다. 당업자라면, 필요에 따라 당업계에 알려진 기술을 사용함으로써, 6번 위치에서 입체화학을 더 변경시킬 수 있다.

[0208] 예시 2

[0209] 화합물 3 및 4를 조제하는 방법.

[0210] 반응식 2에 나타낸 바와 같이, 에스트라디올 화합물 3 및 4를 다음의 방식으로 합성한다. 보호된 에스트라디올은 툴루엔설폰산 또는 캄포르설폰산을 촉매로 이용하여, THF에서 디하이드로피란과 β-에스트라디올을 반응시킴으로써 조제된다. 당업자라면, 이 반응이 평형반응이고, 이러한 조건 하에서 완료되지 않을 것이라는 것을 이해할 수 있다. 이에 따라, 단일-보호된(mono-protected) 에스트라디올은 둘 다 반응 혼합물에서 발견될 수 있다. 이러한 미정제(crude) 반응 혼합물은 아세토니트릴로의 분쇄(trituration) 단계를 거쳐, 원하는 비스-THP 에스트라디올을 약 70% 수율로 결정화하게 한다.

[0211] 반응식 2에 나타낸 바와 같이, 중간 알데히드는 LiDAKOR라고 칭해지는 강염기 혼합물: 부틸 리튬, 디이소프로필아민, 및 포타슘 3차-아밀레이트로 벤질의 6번 위치에서 아실화하여 얻어진다. 당업자라면, - 70 °C의 조건 하에서 벤질 위치에서의 프로톤의 제거(abstraction)를 이해할 수 있다. 그 후, 중간 알데히드를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 약 50% 수율의 시럽이 제공된다. 과량의 리튬 알루미늄 하이드라이드로의 알데히드의 환원은 유리폼(glassy foam)으로서 높은 수율의 라세미 하이드록시메틸 에스트라디올 화합물을 발생시킨다.

[0212] 화합물 3 및 4를 조제하기 위해, 소듐 하이드라이드 및 메틸 아이오다이드로 라세미 하이드록시메틸 에스트라디올 화합물을 메틸화함으로써, 메톡시메틸 중간 화합물이 조제된다. 메톡시메틸 중간체가 칼럼 크로마토그래피로 정제되어, 유리폼을 제공한다. 보호기의 탈보호(deprotection)는 탈보호된 라세미 6-메톡시메틸 에스트라디올을 제공한다. 키랄 조제용 HPLC를 이용하여 거울상이성질체의 분리가 수행되어, 화합물 3 및 4를 제공한다. 화합물 4에 대해, >95:5 R:S인 키랄 순도가 실현된다. 화합물 3에 대해, 86:14 S:R의 키랄 순도가 실현된다. 6번 위치의 절대적 입체화학을 결정하기 위해 NMR을 사용하는 것은 당업자의 레벨에서 충분하며, 이 경우 4-프로톤 및 6-프로톤은 진단적(diagnostic)이다.

[0213] 예시 3

[0214] 화합물 7 및 8을 조제하는 방법.

[0215] 예시 2에서 설명된 것과 동일한 방법론을 이용하여, 라세미 하이드록시메틸 에스트라디올 화합물을 합성한다.

그 후, 라세미 하이드록시메틸 에스트라디올 화합물의 탈보호가 메탄올에서 촉매 염화수소로 달성되며, 결과적인 라세미 트리올은 키랄 조제용 HPLC 상에서 분리되어, 하나는 화합물 7이 풍부하고 다른 하나는 화합물 8이 풍부한 두 부분을 제공한다. 각각의 화합물에 대해, >95:5 R:S 및 S:R의 키랄 순도가 각각 실현된다. 6 번 위치의 절대적 입체화학은 NMR에 의해 확립되며, 이 경우 4-프로톤 및 6-프로톤은 진단적이다.

[0216] 예시 4

[0217] 화합물 10을 조제하는 방법.

[0218] 예시 1 및 2에서와 동일한 방법론을 이용하여, 화합물 4를 조제한다. 화합물 4(0.32 g, 1 mmol)의 DCM 용액(30 ml)에, 아세트산 무수물(0.6 ml, 6 mmol, 3 eq), TEA(0.5 ml, 3.6 mmol, 1.8 eq) 및 DMAP(50 mg)을 첨가한다. 반응 용액을 상온에서 3 hr 동안 교반한다. 반응이 완료된 후, 박층 크로마토그래피("TLC")가 이어진다.

[0219] 반응 용액을 1M HCl(20 ml), 포화  $\text{NaHCO}_3$ (20 ml) 및 식염수(20 ml)로 각각 세척한다. DCM 상(phase)을  $\text{MgSO}_4$ 에 걸쳐 건조하고 여과한다. 고 진공에서 60 °C에 3 hr 동안, 그리고 상온에 하룻밤 동안 여과액을 증발 및 건조시켜, 순수하고 원하는 반응식 3의 보호된 메톡시 화합물을 얻는다(0.4 g, 백색, 정량적).

[0220] 반응식 3의 보호된 메톡시 화합물(0.35 g, 0.87 mmol)의 DCM 용액에, 아이오도트리메틸실란(6 ml, 44 mmol, 50 eq)을 상온에서 첨가한다. 황색 용액을 아르곤 하에 38 °C에서 하룻밤 동안 교반한다.

[0221] 반응 용액을 아이스-배스(ice-bath)에서 냉각한다. 과량의 포화  $\text{NaHCO}_3$ (10 ml)를 천천히 첨가하여, 반응물을 급랭한다(quench). 혼합물의 분리 후, 유기 상을 식염수로 세척하고, 이동 상으로서 DCM에서 3% MeOH를 이용하여 실리카겔 정제를 위해 농축한다. 반응식 3의 순수 하이드록실 화합물의 270 mg의 수율(80%)이 얻어진다.

[0222] 반응식 3의 하이드록실 화합물(250 mg, 0.65 mmol), 트리페닐포스핀(222 mg, 0.85 mmol, 1.3 eq), 및 N-하이드록시프탈리마이드(140 mg, 0.85 mmol, 1.3 eq)의 THF 용액(20 ml)을 아이스-배스에서 냉각한다. 냉각된 용액에, 디에틸 아조디카르복실레이트(0.6 ml, 1 mmol, 1.5 eq)를 첨가한다. 반응 혼합물을 상온까지 따뜻하게 하고, 하룻밤 동안 교반한다.

[0223] 그 후, 반응 혼합물을 증발시키고, 결과적인 잔류물을 DCM(50 ml)으로 회석하며, 식염수로 세척하고, 이동 상으로서 3% MeOH/DCM을 이용하여 실리카겔 정제를 위해 농축하여, 원하는 반응식 3의 백색 프탈리마이드 화합물 260 mg(75%)이 수득된다.

[0224] 반응식 3의 프탈리마이드 화합물(580 mg, 1.1 mmol)의 무수 DCM 용액(30 ml)을 아이스-배스에서 냉각한다. 메틸 하이드라진(0.22 ml, 2.2 mmol, 4 eq)을 첨가한다. 상기 혼합물을 상온까지 따뜻하게 하고, 3 hr 동안 교반한다. 반응이 완료된 후, LC-MS가 이어진다.

[0225] 반응 용액을 식염수 및 포화  $\text{NaHCO}_3$ 의 용액(1:1, 10 ml)으로 세척한다. 수상을 DCM(10 ml)으로 세척한다. 조합된 DCM 상들을 고 진공 하에서 건조한 상태로 증발시킨다. LC-MS에 의해, 미정제 생성물이 반응식 3의 주요한 2 개의 아미노옥시 생성물을 함유한다는 것이 확인된다.

[0226] MeOH(60 ml)에서의 반응식 3의 아미노옥시 화합물들의 미정제 혼합물(~ 0.7 mmol)을 아이스-배스에서 냉각한다. 후속하여, 소듐 카르보네이트(0.5 g, 4.7 mmol)의 수용액(10 ml) 및 NaOH(0.8 g, 20 mmol)의 수용액(10 ml)을 첨가한다. 상기 반응을 상온까지 따뜻하게 하고, 하룻밤 동안 교반한다.

[0227] 최종 반응 용액의 pH는 약 14이다. pH를 10으로 조절하도록 포화 소듐 바이카르보네이트의 용액(~ 10 ml)을 첨가한다. 그 후, 혼합물을 증발시켜, 메탄올 대부분을 제거한다. 추출을 위해, 결과적인 혼합물에 DCM(100 ml) 및 포화 소듐 바이카르보네이트(30 ml)를 첨가한다. 수상을 DCM(2x50 ml)으로 세척한다. 조합된 DCM 상들을 건조한 상태로 증발시켜, 미정제 혼합물 400 mg이 제공된다.

[0228] 미정제 혼합물을 이동 상으로서 5% MeOH/DCM을 이용하여 실리카겔 칼럼에 의해 정제하여, 원하는 최종 생성물인 화합물 10을 얻는다(135 mg, 황백색, 60% 수율, 98% HPLC 순도, NMR 및 LC-MS로 확인됨).

[0229] 예시 5

[0230] 화합물 21을 조제하는 방법.

a) (8R,9S,13S,14S,17S)-3,17-비스(메톡시메톡시)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌 - 클로로메틸 메틸 에테르(7.0 mL, 92.0 mmol)를  $\beta$ -에스트라디올(5 g, 18.4 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(16.0 mL, 92 mmol)의 100 mL의 THF 용액에 첨가한다. 반응 혼합물을 환류로 가열하고, 18 시간 동안 교반한다. THF를 진공 내에서 제거하고, 황색/갈색 오일을 물과  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  사이에서 나눈다. 유기 층을 분리하고, 식염수로 세척하며, 진공 내에서 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과, 및 증발시켜, 금색 오일이 제공된다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(10% EtOAc/Hex)에 의한 정제가 점성이 있는 투명한 오일(5.7 g, 86%)로서 표제 화합물(title compound)을 제공한다.

b) (8R,9S,13S,14S,17S)-3,17-비스(메톡시메톡시)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-6-올 - 아르곤 하에서  $-78^{\circ}\text{C}$ 로 냉각된 포타슘 3차-부톡사이드(8.87 g, 79.0 mmol) 및 디이소프로필아민(11.2 mL, 79.0 mmol)의 80 mL의 무수 THF 용액에 n-부틸리튬(헥산에서 1.6 M, 49.4 mL, 79.0 mmol)을 한 방울씩(dropwise) 첨가한다. 반응 혼합물을  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 30 내지 45 분 동안 교반한다. 그 후, a)로부터의 화합물(5.7 g, 15.8 mmol)의 45 mL의 THF 용액을 한 방울씩 첨가하고, 반응 혼합물을  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 3 시간 동안 교반한다. a)로부터의 화합물을 첨가하는 동안, 반응물은 짙은 적색으로 바뀐다. 그 후, 트리메틸 보레이트(10.6 mL, 94.8 mmol)를 천천히 첨가하며, 혼합물을  $0^{\circ}\text{C}$ 까지 따뜻하게 하고 2 시간 동안 교반한다. 그 후, 과산화수소(24 mL의 30% 수용액)를 첨가하며, 반응 혼합물을 실온까지 따뜻하게 하고 추가로 1 시간 동안 교반한다. 반응물을 다시  $0^{\circ}\text{C}$ 로 냉각하고, 10%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  수용액(70 mL)으로 조심스럽게 급랭한다. 결과적인 혼합물을 EtOAc(2x)로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 진공 내에서 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과, 및 증발시켜, 황색/갈색 오일이 제공된다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(25% EtOAc/Hex)에 의한 정제가 백색 고체(3.5 g, 59%)로서 표제 화합물을 제공한다.

c) (8R,9S,13S,14S,17S)-3,17-비스(메톡시메톡시)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-6-온 - 데스-마르틴 퍼아이오디난(9.46 g, 22.3 mmol)을 b)로부터의 화합물(7.0 g, 18.6 mmol)의 300 mL의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  용액에 나눠서(portionwise) 첨가한다. 결과적인 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반한다. 혼합물을 물에 끓고, 층들을 분리한다. 수성 층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 식염수로 세척하며, 진공 내에서 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과, 및 증발시켜, 부드럽고 끈적거리는 갈색 고체가 제공된다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(15% EtOAc/Hex)에 의한 정제가 점성이 있는 담황색 오일(6.0 g, 86%)로서 표제 화합물을 제공한다.

d) 에틸 2-((8R,9S,13S,14S,17S)-3,17-비스(메톡시메톡시)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-6-일리덴)아세테이트 - 트리에틸 포스포노아세테이트(4.1 mL, 20.8 mmol)를 실온에서 25 mL의 THF에서의 소듐 하이드라이드(832 mg, 20.8 mmol)의 혼합물에 첨가한다. 약 10 분 후, c)로부터의 화합물(3.9 g, 10.4 mmol)의 10 mL의 THF 용액을 한 방울씩 첨가한다. 결과적인 반응 혼합물을 밀봉관에서 72 시간 동안 환류로 가열한다. 상기 혼합물은 진공 내에서 농축되고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(5% EtOAc/Hex 내지 40% EtOAc/Hex의 구배)에 의해 정제되어, 점성이 있는 투명한 오일(3.4 g, 74%)로서 표제 화합물을 제공한다.

e) 2-((8R,9S,13S,14S,17S)-3,17-비스(메톡시메톡시)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-6-일리덴)에탄올 - d)로부터의 화합물(3.1 g, 6.97 mmol)의 65 mL의 THF 용액을  $0^{\circ}\text{C}$ 에서 리튬 알루미늄 하이드라이드(THF에서 2 M, 5.2 mL, 10.46 mmol)로 한 방울씩 처리한다. 냉각 배스를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반한다. 상기 반응물을 다시  $0^{\circ}\text{C}$ 로 냉각하고, 1.3 mL의 물, 2.6 mL의 2N NaOH, 및 1.3 mL의 물을 차례로 조심스럽게 첨가하여 급랭한다. 백색 고체를 형성할 때까지, 상기 혼합물을 힘차게 교반한다. 상기 혼합물을 여과시키고, 여과물을 진공 내에서 농축하여, 투명한 오일(2.8 g, 99%)로서 표제 화합물이 제공된다.

f) 2-((6S,8R,9S,13S,14S,17S)-3,17-비스(메톡시메톡시)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-6-일)아세트알데히드 - 100 mL의 에틸 아세테이트에서의 10% Pd/C(500 g) 및 e)로부터의 화합물(3.09 g, 7.68 mmol)의 혼합물을 40 psi의  $\text{H}_2(\text{g})$  하에 실온에서 5 시간 동안 교반한다. 상기 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 셀라이트는 에틸 아세테이트로 잘 세척한다. 상기 여과물을 진공 하

에서 농축하여, 담황색 오일(3.1 g)이 제공된다. 상기 오일을 100 mL의 디클로로메탄에 용해시키고, 테스-마르틴 퍼아이오디난(3.9 g, 9.22 mmol)을 나눠서 첨가한다. 결과적인 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반한다. 상기 혼합물을 물에 붓고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출한다. 조합된 유기 추출물을 식염수로 세척하고, 진공 내에서 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과, 및 증발시켜, 갈색 고체가 제공된다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(15%  $\text{EtOAc}/\text{Hex}$ )에 의한 정제가 투명한 오일(2.0 g, 65%)로서 표제 화합물을 제공한다.

[0237] g) 4-((6R,8R,9S,13S,14S,17S)-3,17-비스(메톡시메톡시)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-6-일)부트-2-엔-1-올 - 리튬 비스(트리메틸실릴)아민(THF에서 1.0 M, 18.4 mL, 18.4 mmol)을 0 °C에서 (2-하이드록시에틸) 트리페닐포스포늄 브로마이드(3.37 g, 8.70 mmol)의 60 mL의 THF 혼탁액에 한 방울씩 첨가한다. 1 시간 후, 금갈색 용액을 f)로부터의 화합물(1.4 g, 3.48 mmol)의 10 mL의 THF 용액으로 한 방울씩 처리한다. 결과적인 반응 혼합물을 0 °C에서 40 분 동안 교반한 후, 포화된 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 로 급랭한다. 결과적인 혼합물을  $\text{EtOAc}(2x)$ 로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과, 및 증발시켜, 갈색 오일이 제공된다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(20%  $\text{EtOAc}/\text{Hex}$  내지 75%  $\text{EtOAc}/\text{Hex}$ 의 구배)에 의한 정제가 점성이 있는 황색 오일(680 mg, 45%)로서 표제 화합물을 제공한다.

[0238] h) 4-((6R,8R,9S,13S,14S,17S)-3,17-비스(메톡시메톡시)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-6-일)부트-2-에날 - 테스-마르틴 퍼아이오디난(437 mg, 1.03 mmol)을 실온에서 g)로부터의 화합물(370 mg, 0.86 mmol)의 15 mL의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  용액에 첨가한다. 결과적인 반응 혼합물을 10 시간 동안 교반한 후, 물에 붓는다. 층들을 분리하고, 수성 층은  $\text{CH}_2\text{Cl}_2(2x)$ 로 추출한다. 조합된 유기 추출물을 식염수로 세척하고, 진공 내에서 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과, 및 증발시켜, 갈색 오일이 제공된다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(5%  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  내지 10%  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 의 구배)에 의한 정제가 점성이 있는 담황색 오일(358 mg, 86%)로서 표제 화합물을 제공한다.

[0239] i) 6-((6R,8R,9S,13S,14S,17S)-3,17-비스(메톡시메톡시)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-6-일)헥사-2,4-디엔-1-올 - 리튬 비스(트리메틸실릴)아마이드(THF에서 1.0 M, 4.3 mL, 4.29 mmol)를 0 °C에서 (2-하이드록시에틸) 트리페닐포스포늄 브로마이드(786 mg, 2.03 mmol)의 14 mL의 THF 혼탁액에 한 방울씩 첨가한다. 30 분 후, 금갈색 용액을 h)로부터의 화합물(345 mg, 0.81 mmol)의 2 mL의 THF 용액으로 한 방울씩 처리한다. 결과적인 반응 혼합물을 0 °C에서 20 분 동안 교반하고, 포화된 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 로 급랭한다. 결과적인 혼합물을  $\text{EtOAc}(2x)$ 로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과, 및 증발시켜, 갈색 오일이 제공된다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(5%  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  내지 40%  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 의 구배)에 의한 정제가 점성이 있는 황색 오일(140 mg, 38%)로서 표제 화합물을 제공한다.

[0240] j) (6R,8R,9S,13S,14S,17S)-6-(6-메톡시헥사-2,4-디엔-1-일)-3,17-비스(메톡시메톡시)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌 - i)의 화합물(135 mg, 0.3 mmol)의 용액을 0 °C로 냉각하고, 소듐 하이드라이드(120 mg, 3.0 mmol)를 나눠서 첨가한다. 5 내지 10 분 후, 아이오도메탄(0.19 mL, 3.0 mmol)을 한 방울씩 첨가하며, 결과적인 반응 혼합물을 실온까지 따뜻하게 하고 4 시간 동안 교반한다.  $\text{EtOAc}$ 를 첨가하고, 반응물을 물로 조심스럽게 급랭한다. 층들을 분리하고, 유기 층을 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과, 및 증발시켜, 갈색 오일의 잔여물이 제공된다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(5%  $\text{EtOAc}/\text{Hex}$  내지 20%  $\text{EtOAc}/\text{Hex}$ 의 구배)에 의한 정제가 투명한 오일(92 mg, 65%)로서 표제 화합물을 제공한다.

[0241] k) (6R,8R,9S,13S,14S,17S)-6-(6-메톡시헥실)-3,17-비스(메톡시메톡시)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌 - 5 내지 10 mL의 에틸 아세테이트에서의 10%  $\text{Pd}/\text{C}$ (100 mg) 및 j)의 화합물(90 mg, 0.19 mmol)의 혼합물을 한 별룬의(a balloon of)  $\text{H}_2(\text{g})$  하에 실온에서 16 시간 동안 교반한다. 상기 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 셀라이트는 에틸 아세테이트로 잘 세척한다. 여과액을 진공 내에서 농축하여, 투명한 오일(90 mg, 99%)로서 표제 화합물이 제공된다.

[0242] l) (6R,8R,9S,13S,14S,17S)-6-(6-메톡시헥실)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올 (화합물 21) - k)로부터의 화합물(90 mg, 0.19 mmol)의 각각 1.5 mL의 6 N  $\text{HCl}$  및 THF 용액을 실온에서 5 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 물로 회석하고,  $\text{EtOAc}(2x)$ 로 추출한다. 조합된 유기 추출물을 진공 내에서 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과, 및 증발시켜, 투명한 오일의 잔여물이 제공된다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  내지 30%  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 의 구배)에 의한 정제가 백색 고체 품(38 mg, 52%)으로서 화합물

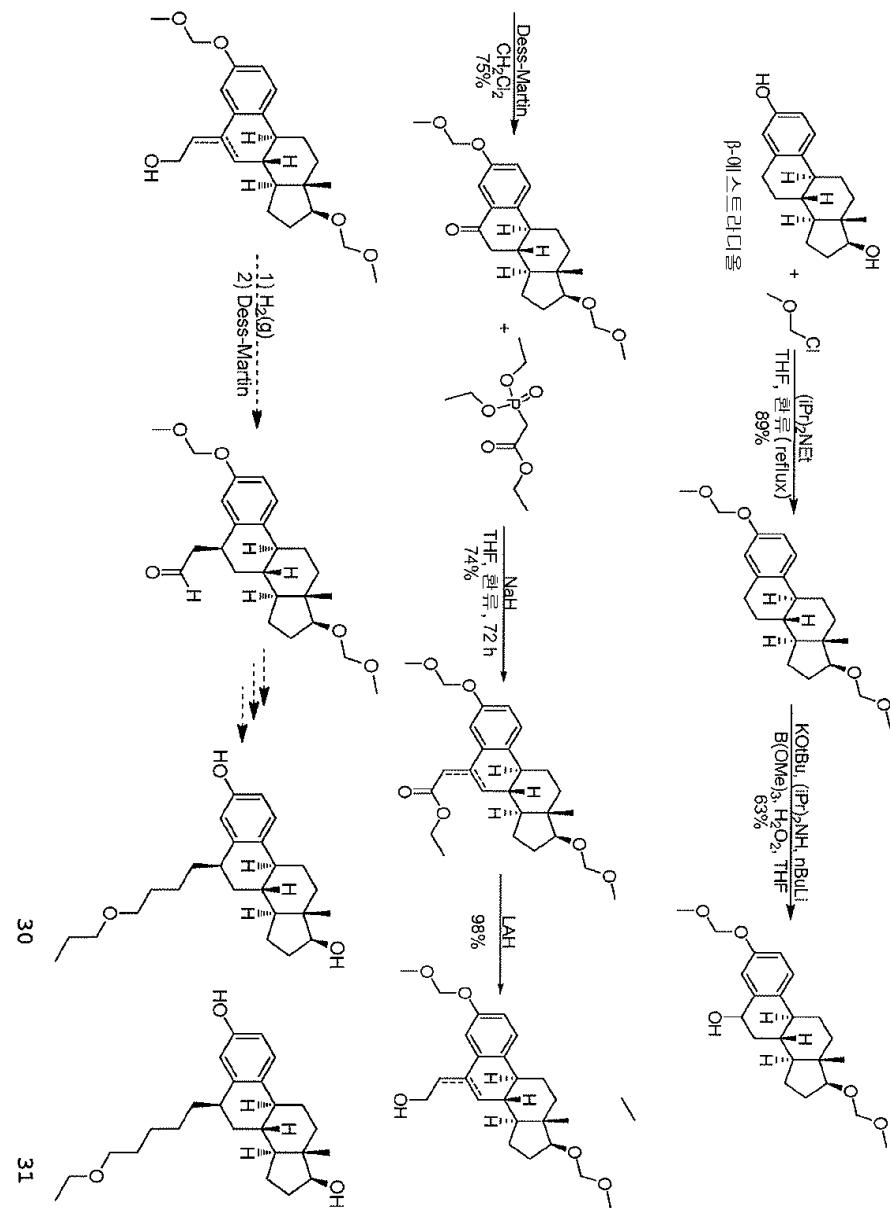
21을 제공한다.

[0243] 예시 6

[0244] 화합물 30 및 31을 조제하는 방법.

[0245] 화합물 30 및 31은 반응식 4(실제로 수율이 제공됨)에 따라 조제된다.

[0246] 반응식 4



[0247] 예시 7

[0249] 루시페라아제 활성을 이용하여 에스트로겐 수용체 결합 능력을 결정하는 방법.

[0250] 에스트로겐 수용체-음성 CV-1 신장 세포를, 37 °C의 가습된 5% CO<sub>2</sub> 대기에서 10% 소태아혈청 및 100 units/ml 페니실린-스트렙토마이신이 보충된 4.5 g/L 글루코스를 갖는 둘베코 변형 이글 배지(Dulbecco's modified Eagle's medium)에 유지시킨다. 그 후, 10% 속-렉스트란-제거된(stripped) 소태아혈청을 함유하는 폐놀-레드 없는 둘베코 변형 이글 배지에서 웰(well) 당  $2 \times 10^5$ 의 세포 밀도인 6-웰 디쉬에 세포들을 플레이팅(plate) 한다. 제조업자의 프로토콜에 따라 LipofectAMINE 시약을 이용하여, CV-1 세포들을 감염시킨다. 형질감염은

1.5  $\mu\text{g}$ 의 리포터 플라스미드(티미딘 키나아제 프로모터 및 루시페라아제 유전자 상류에 복제된 단일 ERE를 함유한 ERE-tk-루시페라아제를 함유함) 및 0.5  $\mu\text{g}$ 의 ER $\alpha$  또는 ER $\beta$  밸런 백터(CMV-ER $\alpha$  또는 CMV-ER $\beta$ 의 전체 길이 코딩 시퀀스를 각각 함유함)를 포함한다. 다음날, 세포들은 어떠한 처리(대조군)도 받지 않거나, 에스트라디올 단독(1 nM) 또는 (다양한 농도로) 본 발명의 화합물을 추가한 에스트라디올로 처리된다. 16 내지 24 시간 후 세포들을 수거하고, 루시페라아제 활성에 대해 분석한다.

[0251] 처음에, 세포 단층을 차가운 인산-완충 식염수로 두 번 세척하고, 250  $\mu\text{l}$ 의 1X 세포 배양 용해 시약(Promega, Madison, WI)에서 15 분 동안 배양한다. 세포 추출물을 새 퓨브로 읊기고, 루시페라아제 분석 시스템(Promega)을 이용하여 분석한다. 각각의 분석에 대해, 10  $\mu\text{l}$ 의 추출물을 90  $\mu\text{l}$ 의 1X 세포 배양 용해 시약으로 희석시킨다. AutoLumat LB953 광도계를 이용하여, 발광(luminescence)을 판독한다.

[0252] 본 명세서에 설명된 결합 분석법에 의해 확인되는 화합물 또는 이의 염은 에스트로겐 수용체의 리간드 결합 위치에서 에스트라디올의 결합을 저해하는 화합물이다. 구체적으로, 화합물 또는 이의 염은 세포 증식을 정지시키고, 이에 따라 그 약리적 활성을 발휘할 것으로 고려된다.

[0253] CV-1 세포들을 2 개의 플라스미드 구성물, 리포터 구성물 ERE-tk-루시페라아제 및 CMV-ER- $\beta$  구성물로 감염시킨다. 감염된 대조군(Ctrl) CV-1 세포들은 처리되지 않는 한편, 에스트라디올 처리된 세포들은  $10^{-9}$  M(1 nM)로 단독 추가되는 에스트라디올(E2)를 수용한다. 본 발명의 화합물들의 경우, 각각의 화합물은 각각  $10^{-8}$  M(10 nM)로 단독 추가되거나,  $10^{-9}$  M 에스트라디올(E2)과 함께  $10^{-8}$  M가 추가된다.

[0254] 예시 8

[0255] 후보 화합물들의 IC<sub>50</sub> 값을 결정하는 방법.

[0256] 열거된 세포주를 약 5% CO<sub>2</sub>, 37 °C, 95% 상대 습도에서 상기 세포주에 적절한 배지(medium)에 유지시킨다. 세포들을 2 내지 3일마다 배양하고,  $1 \times 10^4$  세포/웰의 밀도인 투명한 바닥의 96-웰 플레이트에 플레이팅하며, 분석을 개시하기 전에 ca. 5% CO<sub>2</sub>, 37 °C에서 하룻밤 동안 배양한다. 세포 생존도 분석을 시작하기 위해, 세포판 내의 배지(100  $\mu\text{l}$ )를 새 배지(100  $\mu\text{l}$ )로 교체한다. 실험군 물질(test article)들을 두 개의(in duplicate) 새 배지에서 1:2로 희석시키고, 총 부피 200  $\mu\text{l}$ 에서 0.46, 1.37, 4.12, 12.35, 37.04, 111.1, 333.3 및 1000  $\mu\text{m}$ (≤ 1% DMSO)의 최종 샘플 농도로 세포들(100  $\mu\text{l}$ )에 첨가한다. 기초 대조군(baseline control)들로 0.1% 트리톤-X로 용해된 세포를 함유하지 않은 웰들 및 세포를 함유한 웰들을 사용한다. 각각의 분석을 위해 알려진 대조군으로서 타목시펜을 이용하고, 매제 대조군으로서는 DMSO만을 이용할 것이다. 샘플들을 ca. 37 °C의 가습된 5% CO<sub>2</sub> 대기에서 72 시간 동안 배양한다. 합류(confluence) 레벨에 대해 특별히 주의하면서, 배양 주기 동안 하루에 한 번 세포판을 모니터링한다. 72 시간 배양 주기가 끝나기 전에 세포들이 합류에 접근하는 경우, 실험을 종료하고 아래에 설명되는 바와 같이 세포 생존도를 측정한다.

[0257] 세포 생존도는 발광에 의해 ATP 레벨들을 결정하는 상업적으로 이용가능한 키트를 이용하여 결정된다. 간략하게, 세포판의 배지를 제거하고, 100  $\mu\text{l}$ 의 새 배지로 교체하며, 완충제 및 동결건조 기질(lyophilized substrate)을 실온으로 평형화한다. 완충제는 세포판의 웰들(웰 당 100  $\mu\text{l}$ )에 추가하기 직전에 기질을 재구성하는데 사용된다. 10 분 동안 흔들린 후 10 분 동안 휴지하는 Infinite M200 판 판독기(plate reader)에 상기 판을 배치한다. 그 후, 상기 판은 감쇠 없이 0.5 sec의 통합 시간(integration time)을 이용하여 판독된다.

[0258] 열등한 기초 대조군들(트리톤 X-100을 갖거나 세포들을 갖지 않는 웰들)은 총 발광으로부터 제거되어, 그 웰에 대한 순 발광이 제공된다. 이 총계를 DMSO만의 대조군에 비교한다. 매제 제어군 세포들에 비해 50%의 반응을 초래하는 농도로서 IC<sub>50</sub>이 계산된다. 따라서, 당업자라면 본 발명에서 주장하는 조성물의 (C-6에서의) R 배열이 다른 입체이성질체보다 우수하다는 것을 이해할 수 있다.

[0259] 표 IV는 본 발명의 화합물들에 대한 다양한 세포주들에서의 IC<sub>50</sub>을 제공한다.

[0260]

## 표 IV

| 화합물 | IC50<br>세 (A549)  | IC50<br>난소 (Ovcar-3) | IC50<br>췌장<br>(Capan-1) |
|-----|-------------------|----------------------|-------------------------|
| 18  | 139 uM<br>(91%)   | 207 uM<br>(89%)      | 192 uM<br>(85%)         |
| 4   | 70 uM<br>(97%)    | 100 uM<br>(95%)      | 32 uM<br>(93%)          |
| 8   | 84 uM<br>(95%)    | 94 uM<br>(90%)       | 168 uM<br>(80%)         |
| 19  | 80 uM<br>(98%)    | 96 uM<br>(98%)       | 32 uM<br>(90%)          |
| 20  | 34 uM<br>(99%)    | 60 uM<br>(99%)       | 16 uM<br>(99%)          |
| 21  | 1.7 uM<br>(100 %) | 24 uM<br>(100 %)     | 23 uM<br>(100 %)        |
| 22  | 1.3 uM<br>(100%)  | 20 uM<br>(100%)      | 22 uM<br>(100%)         |
| 10  | 170 uM<br>(87%)   | 317 uM<br>(52%)      | 277 uM<br>(66%)         |
| 8   | 184 uM<br>(80%)   | 221 uM<br>(70%)      | 212 uM<br>(75%)         |
| 23  | 1000 uM<br>(7%)   | 1000 uM<br>(35%)     | 775 uM<br>(65%)         |
| 9   | 1000 uM<br>(18%)  | 1000 uM<br>(25%)     | 1000 uM<br>(4%)         |
| 30  | 5 uM<br>(100%)    | 29 uM<br>(100%)      | 10 uM<br>(100%)         |
| 31  | 7 uM<br>(100%)    | 28 uM<br>(100%)      | 15 uM<br>(100%)         |

[0261]