



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0059442
(43) 공개일자 2013년06월05일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/56 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 15/04 (2006.01) A61P 15/00 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2013-7009925(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2009년04월27일
심사청구일자 2013년04월18일
- (62) 원출원 특허 10-2010-7026587
원출원일자(국제) 2009년04월27일
심사청구일자 2010년12월17일
- (85) 번역문제출일자 2013년04월18일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2009/041826
- (87) 국제공개번호 WO 2009/134718
국제공개일자 2009년11월05일
- (30) 우선권주장
61/048,472 2008년04월28일 미국(US)
- (71) 출원인
레프로스 제라피우텍스 아이엔씨.
미국 텍사스주 77380, 더 우드랜드, 스위트 비7,
덤버록 플레이스 2408
- (72) 발명자
포돌스키, 조셉, 에스.
미국 텍사스 77381, 더 우드랜드, 3페블 홀로우
코트
- (74) 대리인
신관호

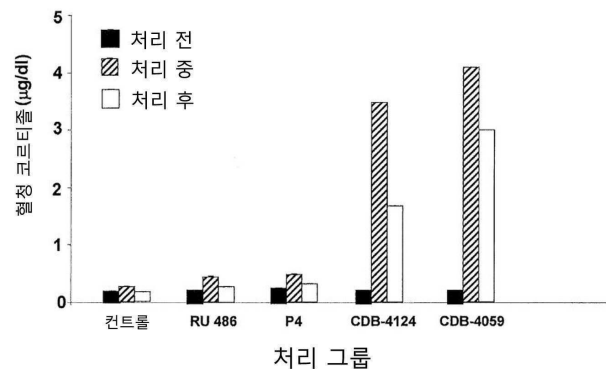
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 항프로게스틴 투여 요법

(57) 요약

본 발명은 에스트로겐 의존성 상태를 치료하는 데에 사용하기 위한 프로게스테론 수용체 길항제를 포함하는 조성물을 투여하는 방법에 관한 것이다. 또한 본 발명은 자궁내막증 관련 통증을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다. 상기 조성물은 자궁내막증을 가진 암컷 및 에스트로겐 및/또는 선택성 에스트로겐 수용체 조절제 (SERM) 요법을 받고 있는 암컷에게 투여될 수도 있다. 특정 실시예들에서, 본 발명은 자궁내막 증식을 억제하기 위한 방법을 제공한다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

간헐적인 투여 방법에 따라 자궁내막증 및 자궁 근종(fibroid)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 에스트로겐 의존성 상태를 장기간 치료하기 위해서 사용되는 약학적 조성물에 있어서,

상기 조성물은,

상기 투여는, 암컷의 월경 주기중 황체기와 1개월에서 5개월 동안에 매일 또는 격일 간격으로 상기 조성물이 투여되는 동안에 시작되는 투여 기간 동안에, 치료가 필요한 상기 암컷에게 상기 조성물을 투여하며,

그 후에, 상기 암컷이 월경을 체험할 수 있는 충분한 기간 동안에 상기 투여를 중지하며,

상기 충분한 기간은 상기 투여는 기간보다 짧으며,

그 후에, 1개월에서 5개월 동안에 매일 또는 격일 간격으로 상기 조성물을 투여하며,

그 후에, 상기 암컷이 월경을 체험할 수 있는 충분한 기간 동안에 상기 투여를 중지하며,

상기 충분한 기간은 상기 투여는 기간보다 짧으며,

그 후에, 필요하다면, 상기 질병들의 치료를 완료하기 위해서 상기와 같은 투여와 투여 중지 패턴을 반복하며,

상기 조성물은 선택성 프로게스테론 수용체 조절제(SPRM)의 유효한 양을 포함하고 있는 약학적 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 에스트로겐 의존성 상태는 자궁내막증인 약학적 조성물.

청구항 3

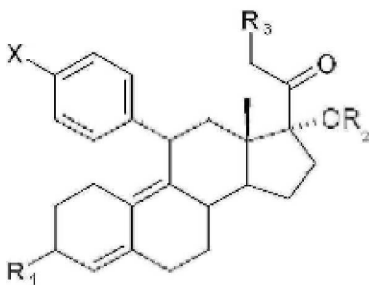
제 1항에 있어서,

상기 조성물은 상기 암컷의 월경 주기 중 14일부터 25일까지에서 시작하도록 투여되는 약학적 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서,

상기 SPRM은, 하기 구조식 (I)의 화합물:



(I)

또는 그의 약학적 허용 가능 염, 수화물 또는 용매화합물인 약학적 조성물.

여기서:

X는, 알킬, 알케닐, 알키닐, 수소, 할로, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노를 나타내며;

R1은, =O, =NOH 또는 =NO-메틸을 나타내며;

R2는, 수소 또는 아세틸을 나타내며;

R3는, 메틸록시, 포름일록시, 아세톡시, 아실록시, S-알콕시, 아세틸테오닐, 글리시메이트, 비닐 에테르, 아세틸록시메틸, 메틸 카보네이트, 할로젠, 메틸 하이드록시, 또는 에틸록시를 나타낸다.

청구항 5

제 4항에 있어서,

상기 화합물은, CDB-4124가 되는 약학적 조성물.

청구항 6

제 5항에 있어서,

상기 화합물은 약 2-80mg의 투여량으로 투여되는 약학적 조성물.

청구항 7

제 5항에 있어서,

상기 화합물은 약 12.5- 약 25mg의 투여량으로 투여되는 약학적 조성물.

청구항 8

제 1항에 있어서,

상기 투여 기간은 3개월이 되는 약학적 조성물.

청구항 9

제 1항에 있어서,

상기 투여 기간은 4개월이 되는 약학적 조성물.

청구항 10

제 1항에 있어서,

상기 SPRM은, 17 α -아세톡시-11 β -(4-N, N-디메틸아미노페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온이 되는 약학적 조성물.

청구항 11

제 1항에 있어서,

상기 간헐적인 투여 방법은,

암컷의 월경 주기중 황체기와 상기 조성물이 4개월 동안 매일 투여되는 동안에 투여 기간 동안에 상기 암컷에게 상기 조성물을 투여하는 단계와,

그 후에, 상기 암컷이 월경을 체험할 수 있는 충분한 기간 동안에 상기 투여를 중지하는 단계와,

그 후에, 4개월 동안에 매일 상기 조성물을 투여하는 단계와,

그 후에, 필요하다면, 상기 질병들의 치료를 완료하기 위해서 상기와 같은 투여와 투여 중지 패턴을 반복하는 단계로 구성되는 약학적 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본원은 2008년 4월 28일자로 출원된 미국 특허 출원 61/048,472을 우선권 주장의 기초로 하는 출원이며, 이 출원은 전체를 본원에 참고로 인용한다.

[0002] 본 발명은 에스트로겐 의존성 상태를 치료하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 본 발명은 자궁내막 증식을 억제하기 위한 하나 이상의 프로게스테론 길항제(progesterone antagonist)를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 에스트로겐은 자궁 및 유방의 발달, 골 밀도 유지 및 지질 프로파일에 대한 그것의 양성 효과를 통한 심혈관 보호를 포함하여, 다양한 생리학적 프로세스에 필수적인 호르몬 집단이다. 에스트로겐의 효과는 핵 속에서 그것의 에스트로겐 수용체에의 결합을 통해 이루어진다. 고전적 모델에 따르면, 상기 핵 속의 미점유 에스트로겐 수용체가, 에스트로겐 결합시에, 에스트로겐-반응성 유전자 프로모터 내의 DNA 서열과 상호작용하는 능력을 얻는다. 상기 DNA-결합 에스트로겐 수용체는 이들 유전자들의 전사를 양성 또는 음성으로 조절한다.

[0004] 에스트로겐은 유방 및 자궁 조직에서는 이상증식 효과(hyperproliferative effect)를 갖는 것으로 알려져 있다. 예를 들어, 폐경기 여성에게 에스트로겐 단독 투여(unopposed estrogen) 시 자궁내막증식증(endometrial hyperplasia) 및 자궁내막암 모두에 이르는 것으로 언급되어 왔다. 반대로, 프로게스테론은 에스트로겐-의존성(estrogen-dependent) 자궁내막증식증 및 암 진행을 강력하게 방해한다. 따라서, 에스트로겐 단독 투여 효과를 막기 위해, 프로게스틴(progestin)을 호르몬 대체요법(hormone replacement therapy, HRT)의 일부로서 일반적으로 처방하고 있다. 하지만, 최근에 여성 건강 이니셔티브(Women's Health Initiative)에서의 대규모 임상연구에서는 키주게이트형 에스트로겐 및 메드옥시프로게스테론 아세테이트(medroxyprogesterone acetate)의 조합형태가 심혈관 질환, 뇌졸중, 폐색전증 및 유방암의 진행 위험을 증가시킨다고 결정했다. 추가로, 수술적으로 폐경시킨 마카쿠(macaques) 실험 데이터에서는 조합된 에스트로겐 및 프로게스테론 요법이 유방 증식 및 비대증을 더 높은 수준으로 유발하며, 그 다음이 에스트로겐 단독이라고 보여주었다. 프로게스틴 공동투여는 자궁과탄성출혈(break-through bleeding)과도 연관되고 있으며, 그것의 효용성을 에스트로겐의 이상증식 효과에 대응하기 위한 보조제로서 한정시켜 왔다.

[0005] 상기 에스트로겐 수용체의 에스트로겐-의존성 활성화에 영향을 미치는 많은 화합물들이 당업계에 알려져 있다. 다양한 인자들에 따라서, 이들 화합물들은 그들이 에스트로겐을 흉내낸다는 점에서 전적으로 에스트로겐성일 수도 있고, 그들이 에스트로겐의 효과를 차단하거나 다소 중간적이라는 점에서 전적으로 항에스트로겐성이라고 할 수도 있다. 에스트로겐 및 항에스트로겐 혼합 성질을 발현하는 화합물들은 선택성 에스트로겐 수용체 조절제(selective estrogen receptor modulator, SERM)로 명명된다. SERM은 그들의 에스트로겐 또는 항에스트로겐 효과를 조직 특이적 방식으로 발휘한다. 이러한 조직 특이성을 밝히는 기작은 명백하지 않지만, 특히, 조직 유형 및 에스트로겐 수용체 동형체(isoform) α 및 β 의 조직 특이적 발현 간에 상대적 발현 수치가 다양한 억제보조인자(corepressor)와 활성보조인자(coactivator) 단백질의 개입이 연관되어 있을 수 있다. 에스트로겐 수용체 α 는 활성인자인 반면에 에스트로겐 수용체 β 는 헤테로다이머(heterodimer)를 형성함에 의해서 에스트로겐 수용체 α 활성을 억제할 수 있다.

[0006] SERM의 이중 활성이 여러가지 잠재적인 이점을 여성에게 제공한다. SERM의 에스트로겐 성질은 골다공증과 같은 에스트로겐 결핍으로 인한 질환을 치료하거나 예방하면서, 에스트로겐의 바람직하지 않은 일부 효과를 최소화하기 위해 이용될 수도 있다. 역으로, SERM의 항에스트로겐 성질은 에스트로겐 활성이 바람직하지 않은 유방암 같은 질환을 예방하거나 치료하기 위해 이용될 수도 있다. 그럼에도 불구하고, 자궁내막 비대증은 SERM 요법과 연관지어져 왔고, 이에 따라 그것의 효용성을 제한해 왔다.

[0007] 예를 들면 SERM 타목시펜(tamoxifen)은 유방에서 항에스트로겐성으로, 거기서 에스트로겐 증식 효과를 차단하고, 결과적으로 특정 유형의 유방암 치료제로서 바람직한 것으로 알려져 왔다. 반면에, 타목시펜은 뼈와 자궁에 대해 에스트로겐 효과를 나타내고, 자궁내막 비대증 및 자궁내막암 발생 증가와 연관지어져 오면서, 그것의 효용성을 항에스트로겐으로 제한해 왔다.

[0008] 영장류에서의 예비 연구에서 항프로게스틴이 상기 자궁내막에 대해 항증식 효과를 갖는 것으로 보여주었다. 하지만, 장기간 항프로게스틴 치료시에 단독 투여된 에스트로겐 작용으로 인해 자궁내막 비대증에 이를 수도 있다는 우려가 있다. 시간이 경과하면서 악화되는 항에스트로겐을 장기간 복용 중인 여성들에서 증가된 자궁내막 성장을 여러 연구에서 언급하였다. 더욱이, 최근 성인 여성에 대한 여러 조사에서는 특히, 자궁과탄성출혈의 위험을 증가시키는 것으로 보이는 항프로게스틴으로 치료한 여성들의 자궁내막에서 조직 이상이 발견되었다. 이러한 관찰들이 항프로게스틴의 장기간 사용을 막고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0009] 신체에 대한 에스트로겐의 긍정적 효과를 유지하면서도 에스트로겐의 상기 증식 효과를 억제하고, 장기간 투여의 부작용을 줄이거나 없애는 항프로게스테틴을 장기간 투여하기에 적절한 치료요법에 대한 필요성이 남아 있다.

과제의 해결 수단

- [0010] 본 발명은 프로게스테론 수용체 길항제(progesterone receptor antagonist)를 포함하는 조성물을 투여하는 방법에 관한 것이다. 상기 프로게스테론 길항제는 정제된 항프로게스테틴 또는 선택성 프로게스테론 수용체 조절제(selective progesterone receptor modulator, SPRM)일 수도 있다. 바람직한 일실시예에서, 상기 프로게스테론 길항제는 당질코르티코이드(glucocorticoid) 수용체에 대해 낮은 친화도를 갖는다. 또 다른 바람직한 일실시예에서, 상기 프로게스테론 길항제를 여성(female)에게 투여함으로써 상기 여성의 에스트로겐 수치를 실질적으로 낮추지는 않는다. 가장 바람직하게는, 상기 프로게스테론 길항제는 CDB-4124이다.

발명의 효과

- [0011] 본 발명에 따르면, 상기 조성물을 주기 끝에서 여성이 월경을 겪게 하는 여성 월경 주기의 한 시점에서 시작하여 투여한다. 따라서, 상기 조성물을 상기 월경 주기 중 14일째 또는 그 이후부터 시작하여 여성에게 투여하는 것이 바람직하다. 예를 들면, 상기 여성의 월경 주기 중 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25일 또는 그 이후에 시작하여 투여할 수도 있다.
- [0012] 하나의 실시예에서, 상기 조성물을 투여함으로써 상기 여성은 치료 코스 중에는 더 이상 월경을 경험하지 않게 된다. 따라서, 본 발명에 따르면, 상기 조성물을 투여하는 것은 그 주기 끝에 여성이 월경을 경험하게 되는 상기 여성 월경 주기의 한 시점에서 시작한다; 하지만, 상기 여성은 상기 치료 도중에는 더 이상 월경을 경험하지 않게 된다.
- [0013] 또 다른 실시예에서, 상기 조성물을 투여함으로써 상기 치료 코스 중에 주기적인 월경을 허용한다. 예를 들면, 상기 조성물을 간헐적으로 투여함으로써 대상체가 상기 치료 코스 중에 주기적으로 월경을 경험할 수도 있다. 이러한 접근이 프로게스테론 길항제 연장 치료를 수반할 수도 있는 울혈성 자궁내막과 연관된 역효과를 강력하게 회피할 것으로 예상된다.
- [0014] 여성에서 에스트로겐 의존성 상태를 예방하기 위해서 상기 조성물을 상기 여성에게 투여할 수도 있다. 상기 조성물을 처치해야 할 수도 있는 에스트로겐 의존성 상태에는 자궁내막 증식증 또는 자궁내막 비대증이 포함되며, 이들에만 제한되는 것은 아니다.
- [0015] 또한 생식기 관(reproductive tract) 장애 및 생식 호르몬 불균형 관련 장애와 연관된 통증을 예방 및/또는 개선하기 위해서 여성에게 상기 조성물을 투여할 수도 있다. 예를 들면, 성교통(dyspareunia), 월경통(dysmenorrhea), 상기 월경주기와 연관된 편두통, 기능성자궁출혈(dysfunctional uterine bleeding) 관련 월경 전증후군(premenstrual syndrome) 또는 통증, 근증 및/또는 자궁내막증을 예방 및/또는 개선하기 위해서, 상기 조성물을 여성에게 투여할 수도 있다. 바람직한 일실시예에서, 자궁내막증 관련 통증을 치료하기 위해서 자궁내막증을 가진 여성에게 상기 조성물을 투여한다. 일 측면에서, 자궁내막증 관련 통증 치료를 위해서 상기 프로게스테론 길항제를 만성적으로 투여한다.
- [0016] 또한 상기 조성물을 에스트로겐 및/또는 SERM 요법을 진행중인 여성에게 투여할 수도 있다. 일 측면에서, 본 발명은 에스트로겐 및/또는 SERM 요법에서 자궁내막 증식증 및/또는 자궁내막암의 진행을 예방하기 위한 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0017] 도 1은 랫(rat)에서 혈청 코르티솔에 대한 선택성 프로게스테론 수용체 조절제의 영향을 보여주는 그래프이다.
- 도 2는 랫에서 혈청 코르티솔에 대한 CDB-4124의 투여량 의존적 영향을 보여주는 그래프이다.
- 도 3은 여성 월경 주기의 타임라인(time-line)이다. 상기 자궁내막의 혈관생성 및 샘 활동이 상기 월경 주기의 약 5일째에 시작하면서 14일째에 엄청나게 증가하고 이후 프로게스테론 영향 하에 있게 되는 것으로 보여진다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0018] 용어 "효과적인 투여량"이란 예를 들어 자궁내막 증식 억제 또는 자궁내막증 관련 통증 치료 같은, 소망하는 효과를 달성하기에 충분한 조성물의 활성 성분 양을 의미한다.
- [0019] 용어 "에스트로겐 의존성 상태(estrogen-dependent condition)"에는 자궁내막 증식증, 자궁과탄성출혈, 점출혈 및 자궁내막암 등이 해당되지만 이에만 제한되는 것은 아닌 에스트로겐 관련 임의의 상태가 포함된다.
- [0020] 용어 "선택성 프로게스테론 수용체 조절제"란 조직 특이적 방식으로 프로게스테론 수용체의 기능에 영향을 미치는 화합물을 의미한다. 상기 화합물은 일부 조직에서 (예를 들면, 자궁에서)는 프로게스테론 수용체 길항제로서 작용하고, 다른 조직에서는 프로게스테론 수용체 효능제로서 작용한다.
- [0021] 용어 "치료하다" 또는 "치료"는 치료적 처치 및 예방 또는 방지 수단 모두를 의미하는데, 여기서 그 목적은 원하지 않는 생리학적 변화 또는 기능장애를 방지하거나 늦추는 (감경) 것이다. 본 발명의 목적을 위해, 유익하거나 바람직한 임상적 결과에는 감지할 만한 수준이든지 감지할 수 없는 수준이든지간에, 증상의 완화, 질병 정도 경감, 안정화된 (즉, 악화시키지 않는) 질병 상태, 질병 진행 지연 또는 늦추기, 상기 질병 상태의 개선 또는 경감, 및 차도 (부분적이든 전체로든)가 포함되나, 이에만 제한되는 것은 아니다. "치료"는 치료를 받지 않는 경우에 기대되는 생존율에 비해서 생존율을 연장하는 것을 의미할 수도 있다. 치료가 필요한 이들에게는 상기 상태나 기능장애를 이미 가지고 있는 이들 뿐만 아니라 상기 상태나 장애를 갖기 쉬운 이들 또는 상기 상태나 장애가 방지되어야 하는 이들이 포함된다.
- [0022] 용어 "프로게스테론 항진제(progesterone agonist)"란 프로게스테론 수용체에 결합하고 천연 호르몬 작용을 흉내내는 화합물을 의미한다.
- [0023] 용어 "프로게스테론 길항제(progesterone antagonist)"란 프로게스테론 수용체에 결합하고 프로게스테론 영향을 방해하는 화합물을 의미한다.
- [0024] 여기에서 사용된 용어 "억제" 또는 "억제하다" 또는 "억제하는"은 자궁내막 조직의 증식에 있어서, 동일한 조건 하에서 치료하지 않은 자궁내막 조직에 대한 프로게스테론 길항제 투여시에 자궁내막 조직의 유사분열 증식이 억제되는 것을 의미하며, 예를 들어 아포토시스(apoptosis)를 통한 세포 사멸과는 구분되어야 한다. 자궁내막 유사분열 증식을 억제함에 있어서 프로게스테론 길항제의 작용을 예를 들어, 자궁 세포주에서 예를 들어, 프로게스테론 길항제 처리 셀에 브로모데옥시우리딘(BrdU)을 첨가한 것을 컨트롤 (무처리) 셀과 비교하는 것에 의해서, 테스트할 수도 있다.
- [0025] 여성 내 호르몬 수치에 있어서 여기에서 사용되듯이 용어 "실질적으로 감소되지 않은"이란 본 발명의 조성물을 투여하는 동안에 호르몬 수치가 정상 범위 이내로 유지되는 것을 의미한다. 따라서, 상기 호르몬 수치가 상기 정상 범위 이내에서 유지되는 한 호르몬 수치의 약간의 감소는 있을 수도 있다는 점이 고려된다.
- [0026] 여성 내 호르몬 수치에 있어서 여기에서 사용되듯이 용어 "실질적으로 증가하지 않은"이란 본 발명의 조성물을 투여하는 동안에 호르몬 수치가 정상 범위 이내로 유지되는 것을 의미한다. 따라서, 상기 호르몬 수치가 상기 정상 범위 이내에서 유지되는 한 호르몬 수치의 약간의 증가는 생길 수도 있다는 점이 고려된다.
- [0027] 여성의 자궁내막에 있어서 여기에서 사용되듯이 용어 "실질적으로 비후되지 않은"이란 상기 투여 기간 동안 초음파 측정시에 상기 여성의 자궁내막의 두께가 19 mm를 초과하지 않는 것을 의미한다. 따라서, 상기 여성의 자궁내막 두께가 19 mm를 초과하지 않는 한 약간의 비후는 생길 수도 있다는 점이 고려된다. 상기 투여 기간 동안 상기 여성의 자궁내막 두께는 바람직하게는 15 mm 미만이며, 더욱 바람직하게는 10 mm 미만이고, 가장 바람직하게는 7 mm 미만이다. 상기 여성의 자궁내막은 기준선 측정에 있어서 100% 미만까지 비후될 수 있으며, 더욱 바람직하게는 기준선 측정에 있어서 50% 미만까지, 그리고 가장 바람직하게는 기준선 측정에 있어서 25% 미만까지 비후될 수 있다.
- [0028] 본 발명은 프로게스테론 길항제를 포함하는 조성물을, 바람직하게는 자궁내막 증식을 억제하기에 효과적인 투여량으로 투여하는 방법에 관한 것이다. 하기에 설명하듯이, CDB-4124로 6개월간 치료하는 요법의 경우, 더 높은 농도가 투여되었을 때 증식이 더 많이 억제되었다.
- [0029] 상기 프로게스테론 길항제 CDB-4124는, 여성의 월경 주기 5일째에 시작하는 기간동안 투여되면, 자궁내막 두께에 따른 역 약물 의존성을 구현한다는 것이 발견되었다. 환언하면, 상대적으로 낮은 농도의 CDB-4124를 투여하게 되면 치료 중에 상기 자궁내막이 실질적으로 비후하게 된다. 이러한 효과는 더 높은 농도의 CDB-4124가 투여

될 때 감소된다. 본 방법들은 상기 자궁내막샘(endometrial gland) 낭성확장(cystic dilatation)의 진행이 CDB-4124 처치 중의 상기 자궁내막 비대와 주된 원인이라는 우연한 발견으로부터 유래한다.

[0030] 주기 마지막에 월경을 진행시키지 않는(상기 월경 주기 중 5일째와 같은), 상기 여성의 월경 주기 중 한 시점에 치료를 시작한다면, 주제성 (미차단) 임의의 프로게스테론 하에서 상기 자궁내막의 혈관생성 및 샘 활동이 일어나서, CDB-4124 농도가 상기 주제성 프로게스테론을 차단할 만큼 충분히 구비될 때까지 낭샘을 팽창시키고 상기 자궁내막의 비후 및 경화를 야기할 것이다. 상기 비후된 자궁내막은 치료 기간 중에 연약하고 파괴 및 출혈에 취약할 것이다. 실시예 11에서 더욱 자세히 논의하듯이, 상기 여성의 월경 주기 초기에 첨가된다면, 상대적으로 저 농도의 상기 프로게스테론 길항제 CDB-4124이 상기 치료 기간 중에 상기 자궁내막을 그렇게 비후되게 해서 출혈에 이르게 할 수 있을 것이다.

[0031] 본 발명에 따르면, 상기 프로게스테론 길항제 투여는 상기 여성 월경 주기 중 황체기(luteal phase)에 시작해서 그 주기의 끝에 월경이 생기게 할 수 있다. 결과적으로, 여포기(follicular phase) 중에 투여가 시작될 때 생기는 상기 비후된 자궁내막 없이, 보다 낮은 농도의 프로게스테론 길항제가 투여될 수도 있다. 프로게스테론 길항제 농도가 임의의 주제성 프로게스테론을 방해하기에 충분한 정도로 축적되는 월경 중 시점에 임의의 조기형성 낭샘들이 분비되기 때문에 이러한 일이 생길 수 있다. 유사한 이점들이 항프로게스틴 전부에서 예측되는데, 상기 여성 월경 주기 중 여포기에서 시작하는 기간 동안 투여하면, 이들 화합물 여럿에서 형태 이상이 관찰되었다.

[0032] 따라서, 일 측면에서, 본 발명은 유효량의 프로게스테론 길항제를 포함하는 조성물을 상기 여성 월경 주기 중 여포기에 시작하는 기간 동안 여성에게 투여하는 것을 포함하는 에스트로겐 의존성 상태 치료 방법을 제공한다. 여성 월경 주기 중 여포기는 상기 월경 주기 중 약 14일째에 시작한다. 따라서, 상기 프로게스테론 길항제 투여는 상기 월경 주기 중 적어도 14일째에 시작한다. 이는 상기 투여기간이 상기 여성 월경 주기 중 여포기에 시작할 때 생기는 상기 자궁내막 비후를 수반하지 않고, 상대적으로 낮은 농도의 프로게스테론 길항제를 이용할 수 있는 이점을 제공한다.

[0033] 본 발명의 방법들은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 또는 그 이상 일(day)의 투여기간 동안 유효량의 프로게스테론 길항제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함할 수도 있다. 또한 상기 조성물은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 그 이상 월(month)의 투여기간 동안 투여될 수도 있다. 또한 상기 조성물은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 그 이상 연(year)의 투여기간 동안 투여될 수도 있다. 상기 투여기간 동안, 상기 조성물은 매일 또는 2일에 한번, 또는 2개월에 한번 기타 등등과 같이 주기적으로 투여될 수도 있다. 또한 상기 조성물은 간헐적으로 투여될 수도 있다. 예를 들면, 상기 조성물은 1, 2, 3, 4, 5 또는 그 이상 개월의 투여기간 동안 투여, 임의의 기간 동안 미투여, 1, 2, 3, 4, 5 또는 그 이상 개월의 투여기간 동안 투여, 기타 등등으로 될 수도 있다. 모든 경우에서, 상기 투여기간은 상기 여성 월경 주기 중 황체기에 시작한다.

[0034] "간헐적 투여"에 있어서, 치료적으로 유효량 투여하는 기간, 미투여하는 임의의 기간 후에 또 다른 투여기간 등이 뒤따라오는 것으로 해석된다.

[0035] *"미투여하는 기간" 또는 "미투여 기간"에 있어서, 일일, 주간, 월간 또는 그 사이에 프로게스테론 길항제 투여가 계속되지 않는 것을 의미한다. 상기 미투여 기간은 상기 투여기간 보다 길거나 짧을 수도 있지만 상기 투여기간 중 투여 간격보다 항상 더 길다. 예를 들면, 상기 투여기간이 일일, 주간, 또는 월간 투여를 포함하는 곳에서, 상기 미투여 기간은 각각 적어도 2일째, 적어도 8일째 또는 적어도 32일째이다. 따라서, 상기 미투여 기간은 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32 또는 그 이상 일(day)일 수도 있다.

[0036] 하나의 실시예에서, 상기 조성물을 간헐적으로 투여함으로써 상기 대상체는 적어도 하나의 미투여 기간 동안 월경을 겪게 된다. 이러한 접근은 울혈성 자궁내막과 연관된 역효과를 피할 것으로 기대된다. 적어도 한번, 및 바람직하게는 매회 미투여 기간은 상기 대상체가 월경을 경험하기에 충분한 기간이다. 더욱 바람직하게는 상기 대상체는 매회 미투여 기간 동안에 월경을 경험한다. 특히 바람직한 일실시예에서, 4개월의 투여기간 중에 상기 조성물을 매일 투여하고, 상기 대상체가 월경을 겪는 동안 미투여하고, 또 다른 4개월의 투여기간 등등이 뒤따라오는 식으로 투여한다. 모든 경우에서, 상기 투여기간은 상기 여성 월경 주기 중 황체기에 시작한다.

[0037] 선택적으로, 상기 미투여 기간에 생식선자극호르몬(gonadotropin) 방출 호르몬 (GnRH) 항진제 또는 길항제를 투

여해서, 상기 자궁내막의 탈락(shedding) 및 회복(refreshing)을 재촉할 수도 있다. GnRH 항진제의 비 한정적인 예시로는 나파렐린(nafarelin), 부세렐린(buserelin), 류프로렐린(leuprorelin), 트립토텐린(triptorelin), 고세렐린(goserelin), [DLys⁶]GnRH, [DAIa⁶]GnRH 등이 있다. GnRH 길항제의 비 한정적인 예시로는 히스트렐린(histrelin), 아바렐릭스(abarelix) 및 미국등록특허 제4,409,208, 제4,547,370, 제4,565,804, 제4,569,927 및 제4,619,914에서 발견된 것들이 있으며, 그 전문이 여기에 참고문헌으로 삽입된다.

[0038] 선택적으로, 환자에게 정상적인 월경을 얻기 위해서 상기 미투여 기간 동안에 프로게스테론을 투여할 수도 있다. 프로게스테론 투여로 인해서 바람직하게는 월경 중 프로게스테론 수치의 상승 및 하강을 흉내내는 프로게스테론 프로파일의 생긴다. 그러한 치료 요법들은 당업계에 널리 알려져 있다. 상기 미투여 기간 중에 프로게스테론을 투여함으로써 상기 프로게스테론 길항제 투여로 받은 것과 더하여 에스트로겐의 영향에 방해할 수도 있으며, 따라서 상기 자궁내막 비후와 같은 에스트로겐 의존성 상태를 치료하는 것을 도울 수도 있다. 프로게스테론의 비 한정적인 예시로는 메드로게스톤(medrogestone), 메드록시프로게스테론(medroxyprogesterone), 메게스트롤(megestrol), 노르에틴드론(norethindrone), 프로게스테론(progesterone), 하이드록시프로게스테론(hydroxyprogesterone), 아세톡시프레그네놀론(acetoxypregnenolone), 알릴에스트레놀(allylestrenol), 사이프로테론(cyproterone), 디소게스트렐(desogestrel), 디메티스테론(dimethisterone), 에티스테론(ethisterone), 에티노디올 디아세테이트(ethynodiol diacetate), 게스타딘(gestadene), 리네스트레놀(lynestrenol) 등이 포함된다.

[0039] 하나의 실시예에서, 자궁내막증을 가진 여성 환자가 상기 여성 월경 주기 중 황체기에 시작하는 기간 동안 유효량의 프로게스테론 길항제를 포함하는 조성물을 자궁내막 증식을 억제하기에 유효한 양으로 투여 받는다.

[0040] 관련한 실시예에서, 프로게스테론 길항제를 포함하는 조성물을 생식기 관 장애 및/또는 생식 호르몬 불균형 관련 장애와 관련한 통증을 치료하기에 유효한 양으로 상기 여성 월경 주기 중 황체기에 시작하는 기간 동안 여성에게 투여한다. 예를 들면, 상기 프로게스테론 길항제 투여로 자궁내막 병소(endometrial lesion), 기능성 자궁출혈(dysfunctional uterine bleeding), 및 근종(fibroid)과 관련한 통증을 감소시킬 수도 있다. 통증은 자궁내막증의 가장 일반적이고 허약하게 하는 증상이며, 의학 및 수술적 질병 치료 모두에 대한 주요 표지이다. 통증은 월경통(dysmenorrhea), 골반통(pelvic pain), 등통(back pain), 복통(abdominal pain), 유방통, 성교통(dyspareunia) 등으로 드러날 수도 있다. 또한 상기 프로게스테론 길항제 투여로 인해 자궁내막 병소 또는 자궁 근종의 크기를 줄일 수도 있다. 현재의 자궁내막증 치료 요법에는 GnRH 항진제가 포함되는데, 이것은 난소의 에스트로겐 분비를 억제함으로써 가폐경(pseudomenopause) 상태를 유도하고, 이에 따라 골밀도 부족, 체내 총 칼슘 부족 및 기타 골다공증 유사 부작용들로 인해 장기간 투여가 유용하지 않다. 본 발명의 조성물은 에스트로겐 수치에 실질적 감소 없이 장기간 투여될 수도 있다.

[0041] 통증 치료에 상기 프로게스테론 길항제를 사용하는 것은 부분적으로는 바람직한 항프로게스틴, CDB-4124이 아편(opiate) μ 수용체 (MOP)에 친화도를 가지고 억제할 수 있다는 우연한 발견에서 유래한다. 상기 아편 수용체는 신경 세포 또는 뉴런 표면에 주재하며, 내인성 오피오이드(opioid) 리간드를 결합해서 통증 제거를 유도한다. 또한 상기 아편 μ 수용체는 생식호르몬(gonadotropin) 방출 등의 여성의 생식계 신경 내분비 기작 중 여러 측면에 관여하는 것으로 보인다. CDB-4124가 상기 아편 μ 수용체에 결합하고 억제할 수 있는 능력은 그 분류의 기타 항프로게스틴에도 확대될 것으로 예측된다 (즉, 하기 일반 구조식을 갖는 것들).

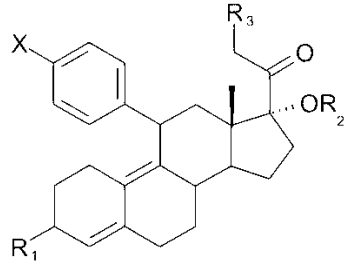
[0042] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 자궁내막 증식을 억제하기에 유효한 양의 프로게스테론 길항제를 공동투여하는 것에 의해서, 에스트로겐이나 SERMS 등의 에스트로겐 화합물을 이용하는 현재의 호르몬 요법과 연관된 에스트로겐 의존성 상태를 치료하는 방법을 제공하는데, 여기서 상기 프로게스테론 길항제는 상기 여성 월경 주기 중 황체기에 시작하는 기간 동안 투여된다. 현재의 에스트로겐/SERM 호르몬 요법과 연관된 에스트로겐 의존성 상태에는 자궁내막 증식증 및 자궁내막암이 있으며, 이에만 한정하는 것은 아니다. 이와 관련하여, 상기 프로게스테론 길항제는 복합적인 호르몬 치료 요법의 일부로서 에스트로겐 또는 SERMS 이전, 도중, 또는 이후에 투여될 수도 있다.

[0043] 본 발명의 각 방법에 대한 바람직한 실시예에서, 상기 프로게스테론 길항제를 여성에게 투여하는 것이 상기 여성에서 에스트로겐 수치를 실질적으로 감소시키지는 않는다. 따라서 본 발명은 종종 Lupron®(leuprolide acetate) 등의 GnRH 항진제를 사용하는 현재의 자궁내막증 치료 요법들에 대해 이점을 제공한다.

[0044] 본 발명의 각 방법에 대한 또 다른 바람직한 실시예에서, 상기 프로게스테론 길항제는 상기 당질코르티코이드 수용체에 대해 줄어든 친화도를 나타낸다. 더욱 바람직하게는, 상기 프로게스테론 수용체에 대한 상기 프로게스테론 길항제의 결합 친화도는 상기 당질코르티코이드 수용체에 대한 상기 프로게스테론 길항제의 결합 친화도보

다 적어도 1.5배 더 크다.

[0045] 상술한 화합물의 특성을 보유한 임의의 공지된 프로게스테론 길항제가 본 발명을 실시하는 기술자에 의해 사용될 수 있다. 특별히 유용한 화합물에는 그 전문이 여기에 참고문헌으로 삽입된 미국등록특허 제6,900,193 및 제6,861,415에 개시된 것들이 포함되며, 하기 일반 구조식을 갖는 21-치환 19-노르프레그난(21-substituted 19-norpregnanes)이다:



[0046]

[0047] 여기서:

[0048] X는 예를 들어 알킬, 알케닐, 알키닐, 수소, 할로, 모노알킬아미노 또는 N,N-디메틸아미노 등의 디알킬아미노일 수도 있고;

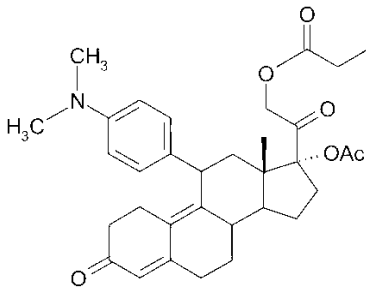
[0049] R₁은 예를 들면 O, NOH 또는 NO-메틸일 수도 있고;

[0050] R₂는 예를 들면 수소 또는 아세틸일 수도 있고; 그리고

[0051] R₃는 예를 들면 메틸록시, 포르밀록시, 아세톡시, 아실록시, S-알콕시, 아세틸테오닐, 글리시메이트, 비닐 에테르, 아세틸록시메틸, 메틸 카르보네이트, 할로젠류, 메틸, 하이드록시, 및 에틸록시일 수도 있다.

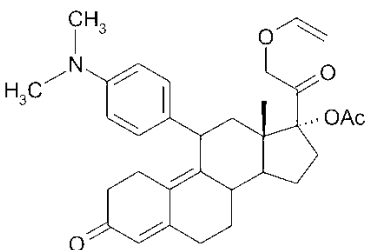
[0052] 21-치환 19-노르프레그난의 예시로는 하기에 개시된 24개 화합물이 포함되나, 이에만 한정되는 것은 아니다.

[0053] 1. 하기 구조식을 갖는 CDB-4247 (21-프로피오[[1]]닐록시-17 α -아세톡시-11 β -(4 N, N-디메틸아미노페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온):



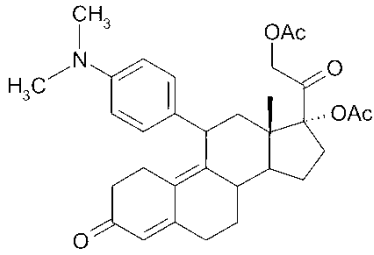
[0054]

[0055] 2. 하기 구조식을 갖는 CDB-4361 (21-비닐 에테르-17 α -아세톡시-11 β -(4 N, N-디메틸아미노페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온):



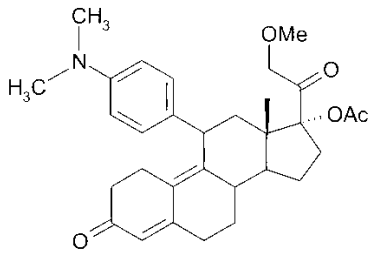
[0056]

- [0057] 3. 하기 구조식을 갖는 CDB-4059 (21-아세톡시-17 α -아세톡시-11 β -(4 N, N-디메틸아미노페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온):



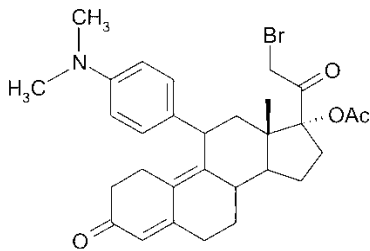
[0058]

- [0059] 4. 하기 구조식을 갖는 CDB-4124 (21-메톡시-17 α -아세톡시-11 β -(4 N, N-디메틸아미노페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온):



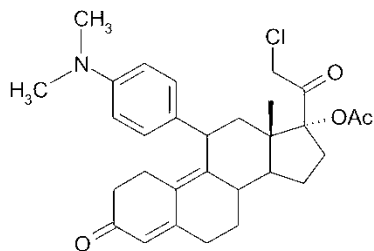
[0060]

- [0061] 5. 하기 구조식을 갖는 CDB-4031 (21-브로마인-17 α -아세톡시-11 β -(4 N, N-디메틸아미노페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온):



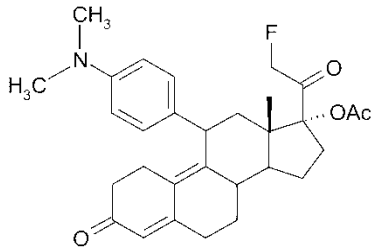
[0062]

- [0063] 6. 하기 구조식을 갖는 CDB-3876 (21-클로린-17 α -아세톡시-11 β -(4 N, N-디메틸아미노페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온):



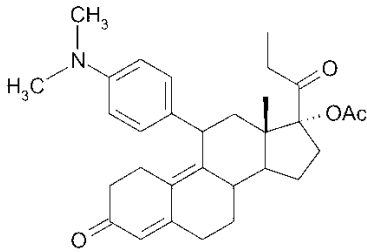
[0064]

- [0065] 7. 하기 구조식을 갖는 CDB-4058 (21-플루오린-17 α -아세톡시-11 β -(4 N, N-디메틸아미노페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온):



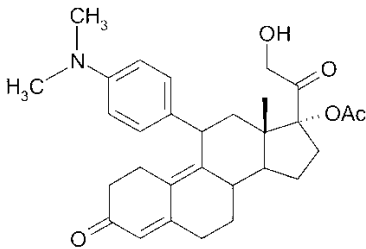
[0066]

[0067] 8. 하기 구조식을 갖는 CDB-4030 (21-메틸-17 α -아세톡시-11 β -(4 N, N-디메틸아미노페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온):



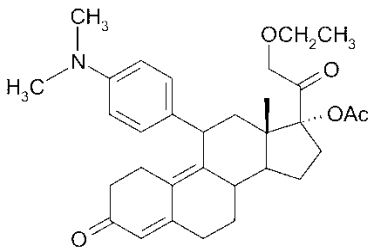
[0068]

[0069] 9. 하기 구조식을 갖는 CDB-4152 (21-하이드록시-17 α -아세톡시-11 β -(4 N, N-디메틸아미노페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온):



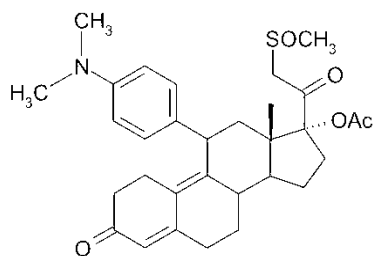
[0070]

[0071] 10. 하기 구조식을 갖는 CDB-4167 (21-에틸록시-17 α -아세톡시-11 β -(4 N, N-디메틸아미노페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온):



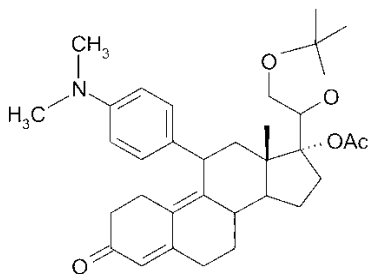
[0072]

[0073] 11. 하기 구조식을 갖는 CDB-4101 (21-메톡시-17 α -아세톡시-11 β -(4 N, N-디메틸아미노페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온):



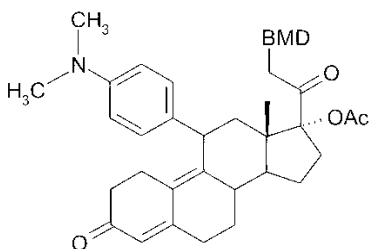
[0074]

[0075] 12. 하기 구조식을 갖는 CDB-4110 (21-아세트나이드-17 α -아세톡시-11 β -(4 N, N-디메틸아미노페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온):



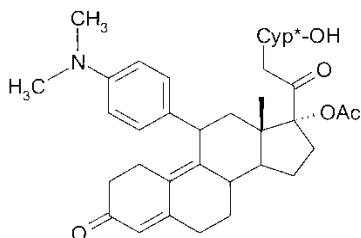
[0076]

[0077] 13. 하기 구조식을 갖는 CDB-4111 (21-BMD-17 α -아세톡시-11 β -(4 N, N-디메틸아미노페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온):



[0078]

[0079] 14. 하기 구조식을 갖는 CDB-4125 (21-(Cyp*-하이드록시)-17 α -아세톡시-11 β -(4 N, N-디메틸아미노페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온):

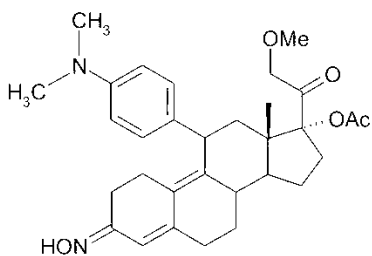


[0080]

[0081] *Cyp = 3-사이클로펜틸프로피오닐

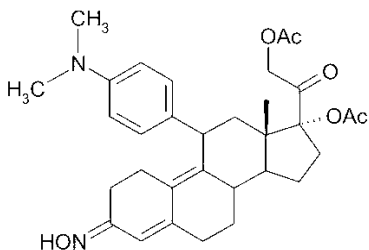
록시-

[0082] 15. 하기 구조식을 갖는 CDB-4205 (3-하이드록시아미노-21-메톡시-17 α -아세톡시-11 β -(4 N, N-디메틸아미노페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온):



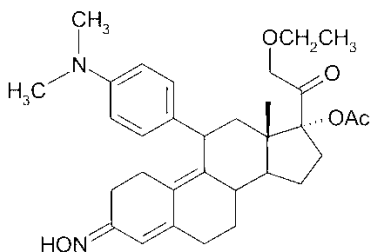
[0083]

[0084] 16. 하기 구조식을 갖는 CDB-4206 (3-하이드록시아미노-21-아세톡시-17 α -아세톡시-11 β -(4 N, N-디메틸아미노페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온):



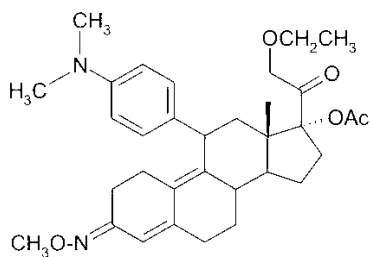
[0085]

[0086] 17. 하기 구조식을 갖는 CDB-4226 (3-하이드록시아미노-21-에틸톡시-17 α -아세톡시-11 β -(4 N, N-디메틸아미노페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온):



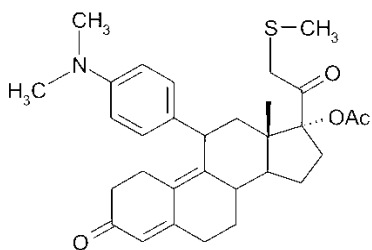
[0087]

[0088] 18. 하기 구조식을 갖는 CDB-4262 (3-메톡시아미노-21-에틸톡시-17 α -아세톡시-11 β -(4 N, N-디메틸아미노페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온):



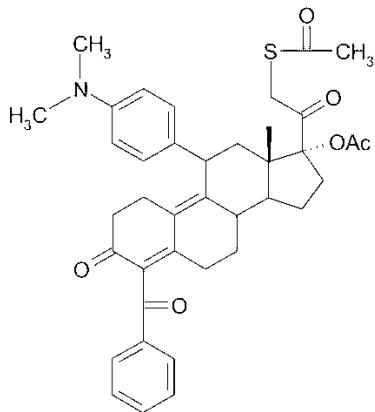
[0089]

[0090] 19. 하기 구조식을 갖는 CDB-4223 (21-메틸티오-17 α -아세톡시-11 β -(4 N, N-디메틸아미노페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온):



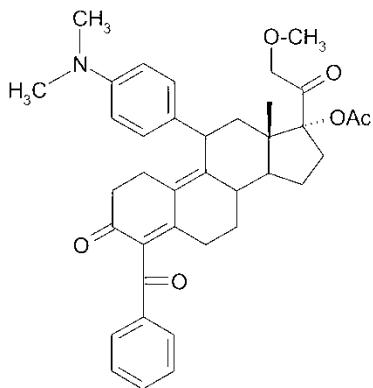
[0091]

[0092] 20. 하기 구조식을 갖는 CDB-4119 (4-벤조인-21-아세틸티오-17 α -아세톡시-11 β -(4 N, N-디메틸아미노페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온):



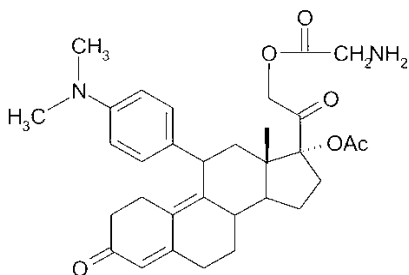
[0093]

[0094] 21. 하기 구조식을 갖는 CDB-4239 (4-벤조인-21-메톡시-17 α -아세톡시-11 β -(4 N, N-디메틸아미노페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온):



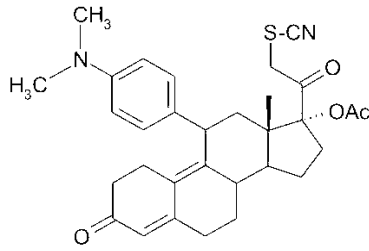
[0095]

[0096] 22. 하기 구조식을 갖는 CDB-4306 (21-글리시네이트-17 α -아세톡시-11 β -(4 N, N-디메틸아미노페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온):



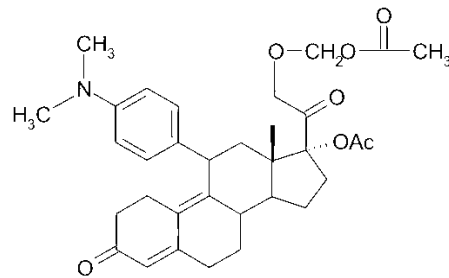
[0097]

- [0098] 23. 하기 구조식을 갖는 CDB-4352 (21-시아노티오-17 α -아세톡시-11 β -(4 N, N-디메틸아미노페닐)-19 노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온):



[0099]

- [0100] 24. 하기 구조식을 갖는 CDB-4362 (21-메톡시아세틸-17 α -아세톡시-11 β -(4 N, N-디메틸아미노페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온):



[0101]

- [0102] 상기 개시된 상기 24개 화합물의 11 β -모노탈메틸화 유도체들 (즉, 상기 X가 N-메틸아미노인 것들) 또한 본 발명을 실시하는 데에 특히 유용하다. 이와 관련하여, CDB-4453 (21-메톡시-17 α -아세톡시-11 β -(4-N-디메틸아미노페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온), CDB-4124의 모노탈메틸화 유도체가 그것의 모체보다 심지어는 더 낮은 항-당질코르티코이드 활성을 보유하는 것으로 언급되었다. Attardi *et al.*, 2002, Mol. Cell. Endocrin. 188: 111-123, 그 내용이 여기에 참고문헌으로 삽입된다.

- [0103] 비록 상기 일반 구조식의 화합물들과 그들의 모노탈메틸화 유도체들이 바람직하지만, 어떠한 프로게스테론 길항제라도 상기 프로게스테론 수용체에 대한 그것의 길항제 효과를 위해서 본 발명을 실시하는 데에 사용 가능하다. 바람직하게는, 상기 프로게스테론 길항제는 하기 특징들 중 하나 이상을 갖는다: 항-당질코르티코이드 활성, 최소한의 에스트로겐 및 항-에스트로겐 활성, 그리고 프로게스테론 수치를 실질적으로 높이지는 않는다.

- [0104] 본 발명에서 유용할 수 있는 항프로게스테틴에는, 아소프리스닐 (벤즈알데히드, 4-[(11 β , 17 β -17-메톡시-17-(메톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11-일]-1-(E)-옥심; J867), 그것의 대사산물 J912 (4-[17 β -하이드록시-17 α -(메톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11 β -일]벤즈알데히드-(1E)-옥심), 및 DE 43 32 283 및 DE 43 32 284에 설명된 기타 화합물들; CDB-2914 (17 α -아세톡시-11 β -(4-N,N-디메틸아미노페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온) 및 Stratton *et al.*, 2000, Hu.Reprod.15: 1092-1099; Allan *et al.*, 2006, Steroids 71: 949-954 에서 설명된 JNJ-1250132 및 기타 화합물; Zhi *et al.*, 1998, J. Med. Chem. 41: 291-302 에서 설명된 5-아틸-1,2-디하이드로크로메노[3,4-f]퀴놀린; 미국등록특허 제6,509,334, 6,566,358 및 6,713,478 Zhang *et al.* 에 의해 설명된 1,4-디하이드로-벤조[d][1,3]옥사진-2-온(one); 미국등록특허 제 6,391,907 Fensome *et al.* 에 의해 설명된 1,3-디하이드로-인돌-2-온; 2,3-디하이드로-1H- 미국등록특허 제 6,417,214 Ulrich *et al.* 에 의해 설명된 인돌류; 미국등록특허 제 6,380,235 Zhang *et al.* 에 의해 설명된 벤지미다졸론 및 그 유사체들; 미국등록특허 제 6,339,098 Collins *et al.* 에 의해 설명된 2,1-벤지아이소티아졸린 2,2-디옥사이드류 ; 미국등록특허 제 6,306,851 및 6,441,019 Santilli *et al.* 에 의해 설명된 사이클로카바메이트류 및 사이클로-아미드류 ; 미국등록특허 제 6,369,056 Zhang *et al.* 에 의해 설명된 사이클릭 우레아 및 사이클릭 아미드 유도체; 및 미국등록특허 제 6,358,948 Zhang *et al.* 에 의해 설명된 퀴나졸린 및 벤족사진 유도체가 포함되지만, 이에만 한정되는 것은 아니다.

- [0105] 본 발명에서 유용할 수 있는 기타 항프로게스테틴류에는 미국등록특허 제 4,871,724에서 설명된 (6 α , 11 β , 17 β)-

11-(4-디메틸아미노페닐)-6-메틸-4',5'-디하이드로스피로[에스트라-4,9-디엔-17,2'(3'H)-퓨란]-3-온 (ORG-31710) 및 기타 화합물; (11 β ,17 α)-11-(4-아세틸페닐)-17,23-에폭시-19,24-디노르콜라-4,9,20-트리엔-3-온 (ORG-33628); 미국등록특허 제 4,921,845 에서 설명된 (7 β ,11 β ,17 β)-11-(4-디메틸아미노페닐-7-메틸)-4',5'-디하이드로스피로[에스트라-4,9-디엔-17,2'(3'H)-퓨란]-3-온(ORG-31806) 및 기타 화합물; Michna *et al.*, 1992, J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 41: 339-348 에서 설명된 ZK-112993 및 기타 화합물; ORG-31376; ORG-33245; ORG-31167; ORG-31343; RU-2992; RU-1479; RU-25056; RU-49295; RU-46556; RU-26819; LG1127; LG120753; LG120830; LG1447; LG121046; CGP-19984A; RTI-3021-012; RTI-3021-022; RTI-3021-020; RWJ-25333; ZK-136796; ZK-114043; ZK-230211; ZK-136798; ZK-98229; ZK-98734; 및 ZK-137316이 포함되나, 이에만 한정되는 것은 아니다.

[0106] 본 발명에서 유용할 수 있는 또 다른 항프로게스틴에는 미페프리스톤 (11 β -[p-(디메틸아미노)페닐]-17 β -하이드록시-17-(1-프로피닐)에스트라-4,9-디엔-3-온; RU 486) 및 미국등록특허 제4,386,085, 4,447,424, 4,519,946 및 4,634,695에서 설명된 기타 화합물; Jiang *et al.*, 2006, Steroids 71: 949-954에서 설명된 인-함유 17 β -측쇄 미페프리스톤 유사체; 오나프리스톤 (11 β -[p-(디메틸아미노)페닐]-17 α -하이드록시-17-(3-하이드록시프로필)-13 α -에스트라-4,9-디엔-3-온) 및 미국등록특허 제4,780,461에서 설명된 기타 화합물; 릴로프리스톤 ((Z)-11 β -[(4-디메틸아미노)페닐]-17 β -하이드록시-17 α -(3-하이드록시-1-프로페닐)에스트라-4,9-디엔-3-온) 및 미국등록특허 제4,609,651에서 설명된 기타 화합물; Belagner *et al.*, 1981, Steroids 37: 361-382에 설명된 11 β -(4-메톡시페닐)-17 β -하이드록시-17 α -에틸-4,9-에스트라디엔-3-온 등의 11 β -치환 19-노르스테로이드류; 미국등록특허 제5,728,689에 설명된 (Z)-11 β -[(4-디메틸아미노)페닐]-17 β -하이드록시-17 α -(3-하이드록시-1-프로페닐)에스트라-4-엔-3-온 등의 11 β -아릴-4-에스트렌류; 미국등록특허 제5,843,933 및 5,843,931에 설명된 11 β -아릴-에스트렌 유도체; 미국등록특허 제5,693,628에 설명된 4-[17 β -메톡시-17 α -(메톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11 β -일]벤즈알데히드-1-(E)-옥심 등의 11-벤즈알도옥심-에스트라-디엔 유도체; 미국등록특허 제 5,576,310에 설명된 4-[17 β -메톡시-17 α -(메톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11 β -일]벤즈알데히드-1-(E)-[O-(에틸아미노)카르보닐]옥심 등의 11-벤즈알도옥심-17 β -메톡시-17 α -메톡시메틸-에스트라디엔 유도체; WO 99/45023에 설명된 4-[17 β -메톡시-17 α -(메톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11 β -일]벤즈알데히드-1-(E)-[O-(에틸티오)카르보닐]옥심 등의 S-치환 11 β -벤즈알도옥심-에스트라-4,9-디엔-카르보닉산 티올에스테르; DE 19652408, DE 4434488, DE 4216003, DE 4216004 및 WO 98/24803에 설명된 (Z)-6'-(4-시아노페닐)-9,11 α -디하이드로-17 β -하이드록시-17 α -[4-(1-옥소-3-메틸부톡시)-1-부테닐]4'H-나프토[3',2',1';10,9,11]에스트라-4-엔-3-온 등의 스테로이드 에스테르; WO 98/34947에 설명된 11 β -(4-아세틸페닐)-17 β -하이드록시-17 α -(1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸)에스트라-4,9-디엔-3-온 등의 플루오르화 17 α -알킬 체인 스테로이드; 미국등록특허 제5,292,878에 설명된 11베타-(4-아세틸페닐)-19,24-디노르-17,23-에폭시-17알파-콜라-4,9,20-트리엔-3-온 등의 17-스피로퓨란-3'-일리텐 스테로이드; 미국등록특허 제5,439,913에 설명된 (Z)-11베타,19-[4-(3-피리디닐)-o-페닐렌]-17베타-하이드록시-17 α -[3-하이드록시-1-프로페닐]-4-안드로스텐-3-온 및 기타 화합물; 미국등록특허 제5,446,036에 설명된 11베타-[4-(1-메틸에테닐)페닐]-17 α -하이드록시-17베타-(3-하이드록시프로필)-13 α -에스트라-4,9-디엔-3-온 등의 13-알킬-11-베타-페닐 고난; 미국등록특허 제4,921,845에 설명된 4',5'-디하이드로-11베타-[4-(디메틸아미노)페닐]-6베타-메틸스피로[에스트라-4,9-디엔-17베타,2'(3'H)-퓨란]-3-온 등의 11-아릴스테로이드; 미국등록특허 제4,829,060, 4,814,327 및 5,089,488에 설명된 11-베타-아릴-에스트라디엔; 미국등록특허 제5,739,125, 5,407,928 및 5,273,971에 설명된 11-베타-아릴-4,9 고나디엔 및 11-베타-아릴-13-알킬-4,9-고나디엔; EP 289073에 설명된 11-베타-아릴-6-알킬 (또는 알케닐 또는 알킬닐) 스테로이드; 미국등록특허 제5,093,507에 설명된 10-베타,11-베타-분지형 스테로이드; 미국등록특허 제5,244,886에 설명된 11-베타-아릴-14-베타-스테로이드; 미국등록특허 제5,095,129, 5,446,178, 5,478,956 및 5,232,915에 설명된 19,11-베타-분지형 스테로이드; 미국등록특허 제5,684,151에 설명된 1-아릴술폰닐, 아릴카르보닐 및 1-아릴포스포닐-3-페닐-1,4,5,6-테트라하이드로피리다진; 미국등록특허 제5,753,655에 설명된 1-아릴술폰닐, 아릴카르보닐 및 아릴티오카르보닐 피리다진도 유도체; 미국등록특허 제5,688,808, 5,693,646, 5,693,647, 5,696,127, 5,696,130 및 5,696,133에 설명된 1,2-디하이드로-[1,2-g]퀴놀린 유도체 및 1,2-디하이드로-크로메노-[3,4-f]퀴놀린 유도체; Kang *et al.*, 2007, Bioorg. Med. Chem. Lett. 15: 907-910에 설명된 (8S, 13S, 14R)-7-옥사-에스트라-4,9-디엔-3,17-디온 1에서 유래한 옥사-스테로이드 6 ; 및 Kang *et al.*, 2007, Bioorg. Med. Chem. Lett. 17: 2531-2534에 설명된 7-옥사-스테로이드 4 이 포함되나, 이들에만 한정되는 것은 아니다.

[0107] 상기 바람직한 실시예에서, 상기 프로게스테론 길항제는 상기 항프로게스틴/SPRM CDB-4124 (21-메톡시-17 α -아세톡시-11 β -(4 N, N-디메틸아미노페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온)이다. 실시예 10은 성인 여성에게 상기 여성 월경 주기의 5일째에 시작하는 기간 동안 투여되면, 저 투여량(25 mg/day 및 12.5 mg/day)의 CDB-

4124은 고 투여량 (50 mg/day)에서는 관찰되지 않는 상기 자궁내막의 비후를 야기한다는 것을 설명하고 있다.

- [0108] 본 발명의 프로게스테론 길항제는 자궁내막 비대증이나 자궁내막암의 위험이 높아졌거나 발생과 관련하여 어떤 호르몬 요법을 진행중인 환자들에게 주어질 수도 있다. 이러한 치료에는 에스트로겐 투여 또는 SERMs 투여가 포함될 수도 있지만, 이에만 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 프로게스테론 길항제 조성물은 항에스트로겐 치료를 진행 중인 환자들에게도 주어질 수 있는데, 상기 환자들은 프로게스테론 길항제 화합물이 상기 자궁의 자궁내막 조직에서 발휘하는 항증식 효과로부터 혜택을 볼 수도 있기 때문이다.
- [0109] SERMs는 유방암, 골다공증, 결장암, 파킨슨 및 알츠하이머 같은 신경변성 질환, 심혈관 질환, 질 위축 및 비만을 포함한 다양한 기능장애를 치료하기 위해 현재 투여되고 있다. 하지만, SERM 요법은 자궁내막 증식증 및 자궁내막암과 연관되어 있다. 예를 들면, 유방암의 타목시펜 치료는 온전한 자궁을 가진 여성에서 이형성을 지닌 증식증을 약 20% 발생시킨다. 이형성을 나타내는 자궁내막 표본을 지닌 환자들이 암으로 진행 가능성이 25%이다. 본 발명의 화합물을 SERMs 치료를 수반하는 증식증을 억제하기에 충분한 투여량으로 투여한다. 상술한 임의의 기능장애를 치료하기위해서 본 발명의 화합물을 SERMs와 조합해서 투여할 수도 있다.
- [0110] 본 발명에서 개시된 화합물들은 상기 자궁에서 프로게스테론 길항제로서 작용할 수도 있다. 본 발명의 화합물은 기타 표지들에 있어서 호르몬 대체 요법을 진행 중인 폐경 환자들에게서 필요한 지연된 사용에 적합할 수도 있다. 그러한 사용이 고려되는 곳에서, 상기 화합물은 단지 낮은 당질코르티코이드 수용체 결합 활성을 가지는 것이 바람직하며, 이에 따라 상기 화합물은 당질코르티코이드 수용체의 기능을 실질적으로 방해하지 않는다. 따라서, 상기 화합물을 적용하면 당질코르티코이드 수용체에 높은 친화도를 갖는 항프로게스틴이 사용될 때 일반적으로 발견되는 변덕, 피로 및 체중 감소와 같은 부작용을 줄일 수도 있다.
- [0111] 본 발명의 또 다른 실시예에서는 선택적 프로게스테론 수용체 결합 활성을 보유하는 화합물을 식별하는 데 사용 가능한 방법들을 교시하고 있다. 이 방법들에는 수용체 결합 및 항-맥긴티(McGinty), 항-클라우버그(Clauberg), 당질코르티코이드, 에스트로겐성, 안드로겐성, 항-당질코르티코이드 (AG), 항-에스트로겐, 및 항-안드로겐 활성 뿐만 아니라 본 발명의 선도(leading) 화합물이 레퍼런스로서 사용되는 성교후 및 항-배란 활성 등 생체 내 바이오어세이가 포함된다.
- [0112] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 잠재적 SPRMs 또한 인간 세포에서 전사 활성에 대한 그들의 영향이 분석 가능하다는 것을 교시하고 있다. 본 발명에서 개시된 SPRMs이 레퍼런스로서 사용될 때, 이 분석은 (1) SPRM의 수용체와의 상호작용, (2) 다른 전사 인자들과 상기 활성화된 수용체와의 상호작용, (3) 프로게스테론 반응 요소(PRE)에서 전사 복합체의 활성화; 및 궁극적으로 유전자 발현에 대한 그것의 영향에 대한 정보를 제공할 수 있다. 이러한 실험들에서, hPR-B를 발현하는 플라스미드가 관련 분야의 기술을 가진 자에게 알려진 임의의 리포터(reporter)에 의해서 상기 PRE-의존성 프로모터 하에서 HeLa, HepG2 또는 T47D 셀 내로 동시형질감염(cotransfect)될 수 있다. 상기 리포터들에는 루시페라아제, 베타-갈락토시다아제, 그린 형광 단백질, 적색 형광 단백질 또는 노랑 형광 단백질이 포함될 수 있으나, 이에만 한정되는 것은 아니다. 형질감염 후, 상기 셀들은 테스트 화합물이나 양성 컨트롤로서 작용하는 본 출원에서 개시된 SPRMs 중 하나로 처리된다. 처리 후에 셀들은 리포터 발현이 분석된다.
- [0113] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 장래의 SPRMs이 인간 림프구 세포주 CEM-7에서 텍사메타손-유도 세포 사멸을 억제하는 그들의 능력을 시험할 수 있으며, 본 명세서에 개시된 SPRMs의 효과에 대비될 수 있음을 교시하고 있다. 이들 실험에서, 텍사메타손이 세포 사멸을 야기하는 농도로 첨가될 수 있다. 상기 셀들은 이후 본 발명의 SPRMs의 하나인 RU486이나, 테스트 화합물로 10^{-6} 및 10^{-8} M 사이 농도로 처리한다.
- [0114] 본 발명에 따라 사용될 수 있는 프로게스테론 길항제 화합물은 미국등록특허 제6,861,415에 개시된 바와 같이 당업계에 알려진 합성 화학 기술을 이용하여 합성될 수 있다. 특정 작용기들이 반응 조건 하에서 다른 반응물이나 시약을 방해해서, 일시적 보호를 요구할 수도 있음을 이해해야 한다. 보호기들의 사용은 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2nd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wutz, Wiley-Interscience (1991)에 설명되어 있다.
- [0115] 하나의 실시예에서, 본 발명의 조성물은 하나 이상의 프로게스테론 길항제 또는 그의 약학적 허용 가능 염을 포함한다. 공정 조건에 따라서 수득된 염 화합물이 중성이거나 염 형태일 수도 있다. 염 형태에는 수화물(hydrate) 및 기타 용매화물(solvate) 및 또한 결정 다형체(crystalline polymorph)가 포함된다. 자유 염기 및 이들 최종 산물의 염 모두 본 발명에 따라서 이용 가능하다.

- [0116] 산 첨가 염은 알칼리 등의 염기 보조제나 이온교환에 의해서 공지된 방식으로 그 자체로 상기 자유 염기로 전환될 수도 있다. 수득된 상기 자유 염기는 유기 또는 무기 산을 가진 염을 형성할 수도 있다.
- [0117] 산 첨가 염을 제조함에 있어서, 적절하게 약학적 허용 가능 염을 형성하는 그러한 산이 사용되는 것이 바람직하다. 그러한 산의 예시로는 염산, 황산, 인산, 질산, 지방산, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 글루쿠론산, 푸마르산, 말레산, 하이드록시말레산, 피루브산, 아스파르트산, 글루탐산, p-하이드록시벤조산, 엠본산, 에탄술폰산, 하이드록시에탄술폰산, 페닐아세트산, 만델산, 알로젠벤젠술폰, 톨루엔술폰산, 갈락타르산, 갈락투론산 또는 나프탈렌술폰산 등의 지환 카르복실산 또는 설펜산이 있다. 모든 결정형 다형체가 본 발명에 따라 사용될 수도 있다.
- [0118] 염기 첨가 염 또한 본 발명에 따라서 사용될 수도 있으며, 상기 자유 산 형태를 충분한 양의 소망하는 염기와 접촉시켜서 기존 방식대로 염을 생산함으로써 제조될 수도 있다. 상기 자유 산 형태는 상기 염 형태를 산과 접촉시키고 기존 방식대로 상기 자유 산을 분리시킴으로써 재생산할 수도 있다. 약학적 허용 가능 염기 첨가 염은 알칼리 및 알칼리토 금속 또는 유기 아민과 같은 금속류 또는 아민류로 형성된다. 양이온으로 이용되는 금속류의 예시로는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 기타가 있다. 적절한 아민류의 예시로는 라이신, 콜린, 디에타놀아민, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민 기타 등의 아미노산이다.
- [0119] 상술한 목적을 위해서, 본 발명의 화합물은 상기 프로게스테론 길항제가 활성을 띠는 임의의 종래 루트를 통해서 환자에게 투여될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 프로게스테론 길항제는 흡입, 구강 투여, 또는 그들의 조합을 통해서 구강, 비경구, 혀, 경피, 직장, 경점막, 국소적으로 투여 가능하다. 비경구 투여에는 정맥내, 동맥내, 복강내, 피하, 근육내, 척추내, 관절내, 수조내 및 뇌실내 투여가 포함되나, 이에만 한정하는 것은 아니다. 상기 투여 형태는 타블렛, 캡슐, 알약(pill), 비강 미스트, 에어로졸, 펠릿, 임플란트 (또는 기타 저장용기) 기타 등등일 수 있다.
- [0120] 치료요법에서 사용하기 위해 필요한 조성물에 대한 치료적 유효량은 채택된 특정 화합물에 따라서 다양할 수도 있는데, 투여 모드, 치료중인 상태의 심각성, 활성이 요구되는 시간은, 다른 요소들 중에서도 출석 의사에 의해 궁극에 결정된다. 대부분의 경우에서, 유효 투여량의 특정 화합물은 자궁내막 증식을 억제하기에 충분한 양이다. 하지만, 일반적으로, 인간 치료에 사용되는 투여량은 하루당 약 0.001 mg/kg 내지 약 500 mg/kg, 예를 들어 하루당 약 1 μ g/kg 내지 약 1 mg/kg 또는 하루당 약 1 μ g/kg 내지 약 100 μ g/kg. 대부분의 대형 포유류의 경우, 일일 총 투여량은 약 1 내지 100 mg, 바람직하게는 약 2 내지 80 mg이다. 상기 투여 요법은 최적의 치료 반응을 제공하기 위해서 조정될 수도 있다. 소망하는 투여량은 단일 투여, 또는 적당한 간격을 두고 복수 투여, 예를 들면 하루에 2, 3, 4 또는 그 이상 하위투여될 수도 있다.
- [0121] 설명상, 본 발명의 조성물을 대상체에게 투여해서 상기 대상체에게 프로게스테론 길항제를 약 1 μ g/kg 내지 약 1 mg/kg 체중 양, 예를 들면 약 1 μ g/kg, 약 25 μ g/kg, 약 50 μ g/kg, 약 75 μ g/kg, 약 100 μ g/kg, 약 125 μ g/kg, 약 150 μ g/kg, 약 175 μ g/kg, 약 200 μ g/kg, 약 225 μ g/kg, 약 250 μ g/kg, 약 275 μ g/kg, 약 300 μ g/kg, 약 325 μ g/kg, 약 350 μ g/kg, 약 375 μ g/kg, 약 400 μ g/kg, 약 425 μ g/kg, 약 450 μ g/kg, 약 475 μ g/kg, 약 500 μ g/kg, 약 525 μ g/kg, 약 550 μ g/kg, 약 575 μ g/kg, 약 600 μ g/kg, 약 625 μ g/kg, 약 650 μ g/kg, 약 675 μ g/kg, 약 700 μ g/kg, 약 725 μ g/kg, 약 750 μ g/kg, 약 775 μ g/kg, 약 800 μ g/kg, 약 825 μ g/kg, 약 850 μ g/kg, 약 875 μ g/kg, 약 900 μ g/kg, 약 925 μ g/kg, 약 950 μ g/kg, 약 975 μ g/kg 또는 약 1 mg/kg 체중 양으로 공급할 수도 있다.
- [0122] 본 발명의 조성물은 상기 활성 성분의 약 25 내지 약 90중량%, 더욱 일반적으로는 약 5중량%와 60중량% 사이를 담체와 함께 함유할 수도 있다.
- [0123] 고체 담체들에는 녹말, 락토오스, 디칼슘 포스페이트, 미세결정 셀룰로오스, 수크로오스 및 카올린이 포함되며, 액체 담체들에는 멸균수, 폴리에틸렌 글리콜, 비이온성 계면활성제 및 옥수수, 땅콩 및 참기름 같은 식용 오일류가 포함되는데, 활성 성분의 정상 및 소망하는 특정한 투여 형태에 적절하기 때문이다. 향미제, 착색제, 방부제, 및 산화방지제, 예를 들면 비타민 E 및 아스코르브산 또한 제제에 포함될 수도 있다. 통상적인 저장 및 사용 환경 하에서, 상기 제제는 방부제를 함유해서 미생물 성장을 예방할 수도 있다.
- [0124] 본 발명의 조성물은 관련 분야의 기술을 가진 자에게 주지된 기술을 이용해서 타정기에서 타블렛으로 제형화될 수 있다. 선택적으로, 본 발명에 따른 활성 성분들은 각각 2층형 타블렛으로 타정될 수도 있다. 본 발명에 따르면, 타블렛에는 상기 활성 성분 중 하나로서 항에스트로젠, 에스트로젠 또는 SERMs을 포함할 수도 있다. 본 발명의 조성물은 유성 용액으로 제형화 될 수도 있다.

- [0125] 본 발명의 조성물로 치료 중인 환자들은 그들의 혈청 에스트로겐과 당질코르티코이드 수치를 규칙적으로 모니터링해야 한다.
- [0126] 하기 비 한정적인 실시예들은 본 발명의 교시들에 대한 이해를 돕고자 제공되는 것이다.
- [0127] 여기서 참조한 모든 특허, 특허출원 및 공개는 법률이 허용하는 범위까지 여기에 참고문헌으로 삽입된다.
- [0128] **실시예 1. 본 발명의 제형화는 타블렛으로 조제 가능하다.**
- [0129] 본 발명을 실시하기 위한 타블렛을 얻기 위해, 하기 성분들이 타정기에서 함께 타정될 수 있다:
- [0130] 50.0 mg 의 CDB-4124
- [0131] 140.5 mg 의 락토오스
- [0132] 69.5 mg 의 옥수수 녹말
- [0133] 2.5 mg 의 폴리-N-비닐피롤리돈
- [0134] 2.0 mg 의 에어로실
- [0135] 0.5 mg 의 마그네슘 스테아르산
- [0136] 본 발명을 실시하기 위한 2층형 타블렛을 얻기 위해, 하기 성분들이 타정기에서 함께 타정될 수 있다:
- [0137] 20.0 mg 의 타목시펜
- [0138] 50.0 mg 의 CDB-4124
- [0139] 105.0 mg 의 락토오스
- [0140] 40.0 mg 의 옥수수 녹말
- [0141] 2.5 mg 의 폴리-N-비닐피롤리돈 25
- [0142] 2.0 mg 의 에어로실(aerosil)
- [0143] 0.5 mg 의 마그네슘 스테아르산
- [0144] 본 발명을 실시하기 위한 항에스트로겐 함유 타블렛을 얻기 위해, 예를 들면 하기 성분들이 타정기에서 함께 타정될 수 있다:
- [0145] 10.0 mg 의 라록시펜(Raloxifene)
- [0146] 50.0 mg 의 CDB-4124
- [0147] 125.0 mg 의 락토오스
- [0148] 50.0 mg 의 옥수수 녹말
- [0149] 2.5 mg 의 폴리-N-비닐피롤리돈 25
- [0150] 2.0 mg 의 에어로실
- [0151] 0.5 mg 의 마그네슘 스테아르산
- [0152] 본 발명을 실시하기 위한 유성 제제를 얻기 위해, 예를 들면 하기 성분들이 함께 섞이고 앰플 속으로 탑재될 수 있다:
- [0153] 100.0 mg 의 CDB-4124
- [0154] 343.4 mg 의 캐스터유(castor oil)
- [0155] 608.6 mg 의 벤질 벤조산
- [0156] **실시예 2. 본 발명의 화합물은 단지 약한 항-당질코르티코이드 수용체 결합 활성을 가질 수도 있다.**
- [0157] 특정한 항프로게스테론을 그들의 래빗 프로게스테론 수용체 (rbPR) 및 당질코르티코이드 수용체 (rbGR) 결합 능력에 대해 수용체-결합 실험에서 테스트했다. 간략하게, PR 또는 GR함유 세포기질을 에스트라디올-풍부 미숙 토끼

의 자궁 또는 흉선 각각으로부터 TEGMD 완충액 (10 mM Tris, pH 7.2, 1.5 mM EDTA, 0.2 mM 몰리브덴산 나트륨, 10% 글리세롤, 1 mM DTT)에 준비하였다. PR 결합을 위해, 상기 세포기질을 6 nM 1,2-³H]프로게스테론 (50.0 Ci/mole)로 인큐베이팅시키고, 경쟁자들을 2 내지 100 nM 농도로 첨가시켰다. GR 결합을 위해, 상기 세포기질을 6 nM 6,7-³H]-텍사메타손(40 Ci/mole)로 인큐베이팅시키고, 테스트 화합물을 20 내지 100 nM 농도로 첨가시켰다. 밤새 4 C에서 인큐베이팅 후, 텍스트란-코팅 차콜 첨가 및 2100 x g 4C에서 15분간 원심분리해서 결합 및 비결합 [³H] 스테로이드를 분리시켰다. 상기 [3H]-스테로이드 수용체 복합체 함유 상층액을 4 ml Optifluor (Packard Instrument Co.) 함유 바이알로 옮기고, 와류시키고, 액체 섬광 계수기에서 30분간 평형시키고 나서 2 분간 계수하였다. 상기 계수 데이터를 4개의 파라미터 S자 컴퓨터 프로그램 (RiaSmart® Immunoassay Data Reduction Program, Packard Instrument Co., Meriden, Conn.)에 입력해서, 각 표준곡선 및 상기 화합물 곡선 각각에 대한 EC₅₀ (유효농도(Effective Concentration))를 결정하였다. 각 화합물의 상대적 결합 친화도 (RBA)를 하기 식을 이용해서 산출했다: 테스트 화합물 x 100 의 표준/EC₅₀ 의 EC₅₀. 상기 PR 및 GR 실험 표준들은 레이블이 없는 프로게스테론 및 텍사메타손 각각이었다. 이 실험들의 결과를 표 1에 상기 rbPR 및 rbGR 수용체 (rbPR/rbGR)에 대한 각 화합물의 상기 상대적 결합 친화도 비율로 요약하였다. 이 차이는 상기 2개 수용체들과 상기 필수 전사 보조인자들을 보유하는 셀 또는 조직에서 화합물의 상대적 활성을 반영한다.

[0158] *표 1에서 추가로 주어지는 것은 상기 항-McGinty 및 항-Clauberg 실험에 의한 토끼 자궁 속 동일한 화합물들의 상기 상대적 생물학적 활성이다. 화합물 CDB-2914 (상기 표의 끝부분에 나열됨)을 이 실험들의 컨트롤 또는 레퍼런스 화합물로 사용하였는데 (토끼 생물학적 활성 = 1.00) CDB-2914를 사용한 실험 결과가 (Hild-Petito *et al.*, 1996; Passaro *et al.*, 1997; Reel *et al.*, 1998; Larner *et al.*, 2000 이전에 공개되었기 때문이다). 상기 항-McGinty 실험의 경우, 미숙 암컷 토끼들에게 6일 연속으로 매일 10% 에탄올/참기름 내 5 µg 에스트라디올을 피하 주사하였다. 7일째에, 동물들을 멸균 복부 수술을 실시해서, 양쪽 자궁각의 3-4 cm 부위를 묶었다. 적절한 용매 속의 상기 테스트 화합물을 하나의 자궁각의 상기 묶인 부위로 관강내 주입하고 비히클만 다른쪽에 주입했다. 자극(stimulating) 투여량의 프로게스테론을 (267 µg/day) 각각의 토끼에 다음 3일간 매일 피하주사 투여해서, 자궁내막 증식을 유도하였다. 상기 묶인부위의 중앙 부위가 제거되고 10% 중성 완충액 포르말린에 고정된 자궁을 제거하기 위해 10일째에 모든 동물들을 희생시키고, 조직학적 처리를 위해 제출하였다. 헤마톡실린(hematoxylin)과 에오신(eosin)으로 염색한 5 마이크론 부위를 자궁내막 샘(glandular) 증식 정도에 대해 현미경으로 평가하였다. 각 토끼에 대한 자궁내막 증식 억제 백분율을 산출하고, 5 동물 집단의 평균을 기록하였다. 상기 항-Clauberg 실험의 경우, 미숙 암컷 토끼들에게 6일 연속으로 매일 10% 에탄올/참기름 내 5 µg 에스트라디올을 피하 주사하였다. 7일째에, 동물들에게 피하 주사 (160 µg/day)로 프로게스테론을, 그리고 적절한 비히클에 있는 상기 실험 화합물을 구강 또는 피하 방식으로 5일 연속 주입하였다. 토끼 중 1 집단은 프로게스테론만 주입하였다. 마지막 투여 후 24 시간만에, 전체 지방과 연결조직이 제거되고, 무게가 0.2 mg에 근접하고, 10% 중성 완충액 포르말린에 놓여서 후속 조직학적 처리 예정인, 자궁을 제거하기 위해 모든 동물을 희생시켰다. 헤마톡실린(hematoxylin)과 에오신(eosin)으로 염색한 5 마이크론 부위를 자궁내막 샘(glandular) 증식 정도에 대해 현미경으로 평가하였다. 각 투여량의 상기 테스트 화합물에서 자궁내막 증식 억제 백분율을 프로게스테론-자극 동물 단독 경우와 비교하여 도출하였다. 표 1에 제시된 데이터 (토끼 생물학적 활성)는 CDB-2914에 대한 상기 항-McGinty 및 항-Clauberg 실험에 의해서 각 화합물에 대해 얻어진 결과의 평균을 나타낸다.

[0159] 상기 실험된 항프로게스틴들을 표 1에서 나열된 것처럼 상기 토끼 GR 대비 상기 토끼 PR에 대한 각 화합물의 선택성을 기초로 순위를 매겼다. 또한 상기 토끼 자궁에서의 생물학적 활성을 기초로 상기 항프로게스틴들의 순위를 매겼다. 표 1에 제시된 데이터는 프로게스테론 수용체에 대한 선도 화합물의 친화도가 당질코르티코이드 수용체에 대한 그것의 친화도보다 적어도 1.5배 크다는 것을 보여주고 있다.

[0160] 또한 이들 연구 결과는 상기 두 개의 선도 화합물 CDB-4124 및 CDB-4059이 RU 486 및 CDB-2914에 비해 상기 토끼 자궁에서 강한 항프로게스틴 활성을 갖는다는 것을 보여주고 있다. 두 화합물 모두 에스트로겐, 안드로겐, 항-에스트로겐, 및 항-안드로겐 활성이 부족하다. 두 화합물 모두는 당질코르티코이드 수용체 결합에 적당히 활성을 갖는 RU 486 및 CDB-2914와 그들을 구별하게 하는 특성인, 최소한의 항-당질코르티코이드 수용체 활성을 갖는다. 이 실험들에서, CDB-4124가 CDB-4059보다 약간 더 우수한 성능을 보여주었다.

표 1

SPRMS 의 수용체 결합 및 생물학적 활성(RECEPTOR BINDING AND BIOLOGICAL ACTIVITIES OF SPRMS)

| SPRM | rbPR/rbGR | 토끼 생물학적 활성 | SPRM | rbPR/rbGR | 토끼 생물학적 활성 |
|------|-----------|------------------|------|-----------|------------------|
| 4239 | 14.80 | 0.60 | 4416 | 1.33 | 0.77 |
| 4241 | 9.10 | 0.34 | 4417 | 1.31 | 0.70 |
| 4361 | 7.20 | 3.03 | 4111 | 1.30 | 0.36 |
| 4306 | 5.90 | 0.95 | 4125 | 1.19 | 1.55 |
| 4363 | 5.75 | 2.53 | 4223 | 1.17 | 주어지지 않음 |
| 3875 | 5.11 | 1.40 | 4398 | 1.16 | 0.99 |
| 4362 | 4.74 | 1.25 | 4058 | 1.08 | 0.90 |
| 4352 | 4.21 | 0.57 | 4418 | 1.03 | 0.25 |
| 4176 | 3.83 | 0.20 | 4177 | 1.03 | 0.00 |
| 4243 | 2.90 | 0.00 | 4030 | 0.96 | 0.30 |
| 4119 | 2.60 | 0.10 | 4374 | 0.95 | 2.25 |
| 4324 | 2.16 | 1.10 | 4399 | 0.93 | 0.35 |
| 4247 | 2.06 | 1.70 | 4152 | 0.82 | 1.40 |
| 4205 | 1.99 | 1.00 | 4110 | 0.70 | 0.10 |
| 4059 | 1.89 | 2.90 | 4031 | 0.69 | 0.70 |
| 4400 | 1.76 | 2.29 | 4101 | 0.61 | 0.65 |
| 3247 | 1.74 | 0.10 | 4248 | 0.42 | 0.00 |
| 4167 | 1.69 | 1.50 | 4227 | 0.38 | 0.00 |
| 4124 | 1.58 | 3.60 | 4393 | 0.35 | 0.00 |
| 4226 | 1.51 | 0.54 | 4396 | 0.18 | 주어지지 않음 |
| 4206 | 1.44 | 0.68 | 2914 | 1.07 | 1.00 |

[0161]

[0162] 실시예 3. 코르티졸 측정(Measuring Cortisol).

[0163] 다수의 다른 실험 시스템에서 RU 486이 코르티졸을 증가시킨다는 결론을 지지하는데, RU 486이 인간 및 영장류에서 강한 항-당질코르티코이드 성질을 가지기 때문이다.

[0164] 하지만, 도 1에서 보여지듯이, RU 486을 10 mg/kg 처리한 랫들은 코르티졸 수치에 있어서 중대한 차이를 보여주지 않았다. 반대로, CDB-4124 또는 CDB-4059를 같은 투여량 처리한 랫들은 컨트롤 군의 랫들보다 훨씬 높은 수치의 혈청 코르티졸을 보여주었다.

[0165] 이러한 높은 수치는 3-4 ug/dl (30-40 ng/ml) 범위였다. CDB-4124 투여량이 증가할 수록 코르티졸이 증가하였다는 점에서 효과는 투여량 의존적이었다 (도 2).

[0166] 코르티졸 수치에 대한 RU 486 대 CDB-4124나 CDB-4059의 효과에 있어서 이러한 차이는 만성적 투여 21일 후에 랫 간에 상기 두 CDB 화합물 각각 보다 RU 486을 더 잘 대사할 수 있음을 추정하는 것으로 설명될 수 있다.

[0167] 실시예 4. 코르티코스테론 측정.

[0168] 코르티코스테론은 랫(rat)에서 가장 풍부한 당질코르티코이드이다. 도 1 및 2에서 보여지는 코르티졸에 대한 SPRMs의 효과는 코르티코스테론에 대한 강력한 효과에 비해 부차적이다. 이 현상을 보다 잘 파악하기 위해서, 코르티코스테론 수치를 그룹 단위로 측정하였으며, 그것은 CDB-4124를 20 mg/kg 또는 10 mg/kg 처리한 그룹처럼 코르티졸 수치에 가장 강한 변화를 보여주었다. 대비하기 위해서, 하기 그룹들 또한 실험하였다: 20 mg/kg CDB-4124 + 10 mg/kg 프로게스테론 주입 그룹, 10 mg/kg CDB-4124 + 10 mg/kg 프로게스테론 주입 그룹, 10 mg/kg RU 486 주입 그룹, 10 mg/kg of 프로게스테론 단독 주입 그룹, 컨트롤 그룹. 코르티코스테론 수치가 코르티졸 수치보다 10-40배 높았다. 하지만, 미세한 코르티코스테론 수치 관련해서는 그룹 간에 거의 차이가 관찰되지 않았다. 치료 전 ($p = 0.43$, Kruskal-Wallis test), 치료 21일 후 ($p = 0.57$, Kruskal-Wallis test), 또는 치료 28일 후 및 희생시 ($p = 0.061$, Kruskal-Wallis test) 그룹 간에 차이가 없었다.

[0169] 혈청 코르티코스테론 상 외인성 프로게스테론의 효과를 측정하기 위해, 코르티코스테론의 수준을 외인성 프로게

스테론을 주입했는지 여부에 있어서 차이가 있는 3쌍의 그룹으로 비교하였다 (예, 컨트롤 대비 프로게스테론, 또는 20 mg/kg의 CDB-4124 대비 20 mg/kg의 CDB-4124 에 더한 프로게스테론, 또는 10 mg/kg의 CDB-4124 대비 10 mg/kg의 CDB-4124 에 더한 프로게스테론의 비교). 통계적으로 현저한 차이가 관찰되었다: 코르티코스테론의 수치가 프로게스테론을 처치한 후 21일 경과한 동물에서 낮아졌다 ($p=0.029$, Mann-Whitney Wilcoxon test, two-tailed)이러한 효과는 희생체에서 취해진 혈청들에서는 증명되지 않았다. 혈청 코르티코스테론에서는 상기 프로게스테론과 상기 CDB-4124 그룹, 상기 프로게스테론과 상기 RU-486그룹, 또는 상기 RU-486그룹과 상기 CDB-4124그룹들 사이에 아무런 차이가 발견되지 않았다.

[0170] 또한, 각 그룹에서 혈청 코르티솔 및 혈청 코르티코스테론 사이의 관계를 실험하였다. 상기 두 개의 20 mg/kg에서의 CDB-4124($r^2 = 0.78$), 10 mg/kg에서의 CDB-4124 ($r^2 = 0.82$) 및 RU 486($r^2 = 0.85$)에 대하여 강한 양성의 선형 관계가 있다. 첫번째 두 개의 CDB-4124 그룹에 프로게스테론을 첨가하는 것은 훨씬 덜 강한 관계를 만든다 (각각, 10 그룹 경우, $r^2 = 0.34$ 및 11 그룹 경우 $r^2 = 0.37$). 프로게스테론 자체는 그러한 양성 관계를 나타내지 않는다($r^2 = -1.0$). 상기 컨트롤 그룹은 두 개의 글루코코르티코이드들 사이에 아무런 관계가 없는 것으로 나타났다($r^2 = 0.064$). 따라서, CDB-4124를 주입한 그룹에서 코티솔의 증가된 수치는 코르티 코스테론의 수치와 상관관계가 있는 바, 아마도 어떤 방식으로든 증강된 코르티코스테론의 변환에 기인한 것으로 추측된다. 이는 상기에 나타난 CDB-4124의 효과, 프로게스테론과 코티솔의 수치에 대응하는 대사 효소에 대한 효과와 일치한다.

[0171] 비록 랫(rat)의 상기 1차적 글루코코르티코이드 상 CDB-4124에서 아무런 강한 효과가 관찰되지 않았음에도 불구하고, 안전상의 이유로, 제1상 임상시험에서 CDB-4124 또는 CDB-4059를 받은 환자에 대해 가능한 혈청 내 코티솔, 코르티코스테론, 또는 ACTH 증가를 포함한 가능한 항-글루코코르티코이드 효과를 모니터링해야 한다.

[0172] 실시예 5. 자궁세포 내 SPRM의 항-증식 효과 시험

[0173] 임의의 자궁 세포주를 사용할 수 있다. 증식은 96-웰 마이크로틸터 플레이트로 측정한다. 5×10^3 세포들을 각 웰에 가한다. 배양 배지 및 약물 용액을 Perkin Elmer Cetus PRO/PETTE를 갖는 웰에 가한다. 상기 배양 배지는 5% 소태아혈청으로 충전된 IMEM 이다. 8개 약물 농도를 2통으로 0.078uM 내지 10uM 측정한다. 샘플들은 타목시펜 단독, 타목시펜과 결합된 본 명세서에 개시된 각각의 화합물을 포함한다.

[0174] 4일의 배양 후, 상기 배지를 약물을 포함하는 신선 배지로 교체하고, 총 7일 경과 후, 세포 단일층들을 삼염화아세트산으로 고정하고, 설포로다민 염료로 염색한다. 상기 추출된 염료 용액의 흡광도(492nm)를 Titertek Multiscan plate reader로 측정한다. 50% 증식이 억제된 약물 농도(micromolar)를 의미하는 IC_{50} 값을 평가하기 위해, 투약 응답 곡선(컨트롤 흡광도 대비 약물 농도의 퍼센트)를 작성한다. IC_{50} 값은 세포 증식을 억제하는 테스트된 약물의 효능과 상관관계가 있고, 이에 따라 상기 자궁세포의 과증식을 방지하기에 적합한 화합물들을 밝히는 데 필요한 정보를 제공한다.

[0175] 실시예 6. CDB-4124는 사이노몰거스 원숭이(Cynomolgus Monkey)에서 황체기(Luteal phase) 프로게스테론을 저하시킨다.

[0176] 사이노몰거스 원숭이, (*Macaca fascicularis*) CDB-4124 또는 RU-486 1.0 mg/kg/day 또는 플라시보(컨트롤)를 36주 동안 경구 처치하였다. 다른 그룹은 (n=14) 한 달에 한 번 꼴로 Lupron® IM을 수용한다. 연구 중간(14-17주)과 연구 마지막달(33-36주)동안 한달 간 각 동물의 비뇨기 프로게스테론 수치를 측정하였다. 나타난 결과는 하기와 같다:

| | 황체기 프로게스테론의 감소 | 황체기 프로게스테론의 감소 없음 |
|----------|----------------|-------------------|
| 컨트롤 | 1 | 13 |
| Lupron® | 13 | 1 |
| RU 486 | 9 | 5 |
| CDB-4124 | 8 | 6 |

[0177]

[0178] 실시예 7. CDB-4124는 사이노몰거스 원숭이 내 여포기(follicular phase) 에스테로겐을 저하시키지 않는다

[0179] 실시예 6의 각각의 동물에 대해 연구 중간(14 -17주)과 연구 마지막달(33-36주)동안 한달 간 비뇨기 에스트로겐 수치를 측정하였다. 여포기 결과는 35 베이스라인 배란주기에 기반한다. 나타난 결과는 하기와 같다:

| | | 평균(Mean) | Sd | 더 낮아졌는가? |
|-------------------|------|----------|------|----------|
| 여포기 | | 68.3 | 19.6 | |
| 컨트롤 | 18 주 | 81.5 | 27.4 | 아니요 |
| | 36 주 | 86.3 | 23.8 | 아니요 |
| Lupron® RU 486 | 18 주 | 49.9 | 19.3 | 네 |
| | 36 주 | 41.7 | 13.4 | 네 |
| | 18 주 | 67.4 | 27.1 | 아니요 |
| | 36 주 | 64.8 | 30.0 | 아니요 |
| CDB-4124 | 18 주 | 63.8 | 24.6 | 아니요 |
| | 36 주 | 67.3 | 22.9 | 아니요 |

[0180]

[0181] 실시예 8. RU 486이 아닌 CDB-4124 및 Lupron®는 사이노물거스 원숭이의 자궁 내막 상피 내 증식을 억제한다.

[0182] 조직 증식을 평가하기 위해, 36주에, 실시예 6의 각각의 그룹으로부터 세 동물을 희생 후 24시간 안에 세포 및 그 자손 증식의 마커인 티미딘 유사체 브로모디옥시우리딘(BrdU)을 주입한다. 자궁 절개부의 전체 두께를 염색 하고, BrdU 결합에 양성인 세포를 %의 관점에서 현미경으로 증식의 증거를 실험하였다.

| | 자궁 상피 | 자궁내막간질 | 유방 |
|--------------|------------|------------|-----------|
| TXT | BrdU-% | BrdU-% | BrdU-% |
| 컨트롤(Control) | 10.0 ± 2.5 | 2.6 ± 0.6 | 2.4 ± 1.1 |
| Lupron® | 3.1 ± 0.8 | 2.2 ± 1.0 | 0.3 ± 0.1 |
| RU 486 | 12.6 ± 1.8 | 3.1 ± 1.0 | 0.9 ± 0.3 |
| CDB-4124 | 2.1 ± 2.2 | 1.1 ± 0.25 | 1.9 ± 0.7 |

[0183]

[0184] 실시예 9. Lupron®이 아닌 CDB-4124 및 RU 486은 사이노물거스 원숭이의 자궁 내막 상피 내 세포자멸(apoptosis)을 증대한다.

[0185] 세포자멸은 TUNEL (말단 뉴클레오티드 전이효소(Terminal deoxynucleotidyl transferase) 매개 dUTP-biotin nick end labeling) 방법으로 동일한 동물로부터 얻은 조직에서 평가한다. 퍼센트 세포자멸 세포는 하기에 나타나 있다.

| | 자궁 상피 | 자궁내막간질 | 유방 |
|--------------|-----------|-----------|-----------|
| TXT | Apo % | Apo % | Apo % |
| 컨트롤(Control) | 0.2 ± 0.1 | 0.7 ± 0.2 | 0.5 ± 0.3 |
| Lupron | 0.2 ± 0.1 | 0.2 ± 0.1 | 1.4 ± 0.7 |
| RU 486 | 0.5 ± 0.1 | 0.5 ± 0.1 | 1.2 ± 0.6 |
| CDB-4124 | 0.5 ± 0.2 | 0.5 ± 0.1 | 2.6 ± 0.9 |

[0186]

[0187] 실시예 10. 저농도의 CDB-4124는 여성의 월경 주기의 황체기 동안 시작되는 투여기간 동안에 자궁내막 두께를

증가시킨다.

[0188] 자궁내막증 진단을 받은 39세의 폐경전 성인 여성을 대상체로 6달 동안 자궁내막증 치료시 ProellexTM (CDB-4124) 연구를 실시하였다. 본 연구는 양성 컨트롤 암(arm) 뿐만 아니라 CDB-4124의 투여값 세 개를 포함한다. 상기 양성 컨트롤은 Lucrin®, 일반적으로 자궁내막증의 치료에 사용되는 GnRH 항진제(agonist) (Lupron®으로도 알려져 있다. CDB-4124는 상기 여성의 월경 주기의 5일째에 시작하여, 매일 12.5 mg/day(n=2), 25 mg/day(n=3) 및 50 mg/day(n=3)의 투여량으로 경구 캡슐로 이중맹검법으로 투여되었다. 또 다른 그룹(n=4)은 양성 컨트롤로서 1달에 한번씩 Lucrin®서방제형을 주입하였다.

[0189] 통증 경감 평균치에 있어서 상기 Lucrin®의 투여량 뿐만 아니라 CDB-4124의 모든 투여량이 약물에 6개월간 노출된 기간에 걸쳐 통증과 관련된 관련되어 있으며, 50 mg의 CDB-4124 투여량은 12.5 mg 또는 25 mg의 투여량에 비해 더욱 효과적으로 통증의 기간 및 강도를 경감시키고, Lucrin®에 비해 본 연구 기간에 걸쳐 통증 일수의 경감이 현저히 향상되었다. 통증 경감은 또한 활성 컨트롤인 Lucrin®에 비해 빠르게 일어난다. 본 연구에서 치료시 통증의 반응은 두 가지 방법으로 평가되었다. 본 연구의 환자들은 통증의 중증도와 및 주기를 기록하기 위해 매일 통증 다이어리를 유지한다. 또한, 사무실 방문시에 환자들은 각각 가장 큰 강도를 10으로 하여 0-10의 스케일로 상태가 나쁜 날의 통증의 강도를 평가하는 질문을 포함하는 자궁내막증 증상 설문 조사지를 작성했다. 매일 통증 다이어리에서 Lucrin®를 투여한 여성은 평균 첫번째 3달 동안에 걸쳐 통증을 19.4일 경험한 것으로 나타났다. 50 mg의 CDB-4124를 투여한 여성은 동일한 기간에 걸쳐 통증이 1일 미만으로 나타났다. 12.5 mg 및 25 mg의 CDB-4124 를 투여한 여성은 CDB-4124 또는 Lucrin®의 가장 높은 투여량을 받은 여성이 기록한 것보다 통증의 일수가 더 많은 것으로 나타났다. 통증 경감의 효과는 투여량에 의존적인 것으로 나타났다. 180일의 치료 기간에 걸쳐, 통증 다이어리는 상기 50 mg의 CDB-4124를 투여한 여성이 170일 또는 96%의 무통일 (표준편차 = 8.86일)을 갖는 것으로 나타났다. 이러한 통증 기간의 감소는 Lucrin®으로 얻을 수 있는 117.8(74%, 표준편차 51.4일) 일의 무통일에 비해 통계학적으로(p=0.0012) 훨씬 크게 나타났다. 상기 50 mg의 CDB-4124는 또한 무통일에 있어서, 투여량이 12.5 mg 및 25 mg 인 경우에 비해 통계학적으로 현저히 우수했다. CDB-4124 12.5 mg and 25 mg 투여량의 환자들에서는 115.9 (66%; 표준편차 69.2 일) 및 133.6 (75%; 표준편차 27.4 일)의 무통일을 각각 가졌다. 이 결과들은 CDB-4124에 대한 투여량 반응을 명백하게 지지한다. 상기 12.5 mg 및 25 mg 투여량의 CDB-4124는 통계학적으로 Lucrin®과 다르지 않았다. 치료의 첫째 달 말에, 50 mg의 Proellex 그룹은 통증 기간에 있어서 기준선 대비 통계학적으로(p=0.031) 현저한 경감이 있었으나 다른 세 치료그룹에서는 그렇지 않았다. 통증의 강도는 질문으로 평가하였다. "무통을 0으로 하고 극도의 통증을 10으로 하는 1-10의 스케일에서, 상태가 나쁜 날 당신의 통증은 얼마의 강도였습니까?" 기준선에서 통증 강도의 평균 점수는 상기 CDB-4124그룹이 6.3이고, Lucrin® 그룹이 6.1이었다. 통계학적으로 현저한 통증의 경감이 상기 25 mg 및 50 mg Proellex 그룹에서 첫 달에 증명되었다. 세 달 만에, 네 개의 모든 활성 치료 그룹은 하기 점수의 기준선에 비해 통계학적으로 현저한 통증의 경감을 나타냈다. 12.5 mg CDB-4124에 대해 3.7(p=0.03), 25 mg CDB-4124에 대해 3.2(p=0.03), 50 mg CDB-4124에 대해 1.6(p=0.015)이고, Lucrin®에 대해 1.5(p=0.016), 이러한 투여량 연관 경감은 통증의 강도 값이 2.0(p=0.008), 2.8(p=0.023), 0.6(p=0.004), 및 0.7(p=0.016)로 각각 나타난 6개월까지 계속되었다. 치료를 중단한지 2달 후에 통증이 돌아왔고, 네 개의 치료 그룹에서 모두 유사한 강도였다.

[0190] 본 연구에서 Lucrin®을 받은 여성은 평균적으로 폐경 후 석달 수준(<20 pg/ml)으로 에스트로겐 감소를 경험하였고, 이는 6달의 치료에 걸쳐 유지되었다. 이러한 결과는 석달째에서의 기준선 값에 비해 골 흡수의 바이오마커 및 이에 따른 골 손실의 위험 증가에 있어서 통계학적으로 현저한 증가(p=0.023)와 관련되어 있다. 첫째 달 뿐만 아니라 여섯 달째 후속 방문에서, Lucrin®을 처치한 여성에서는 이러한 골 흡수 마커의 증가가 여전히 나타났다. 모든 투여량의 CDB-4124는 상기 Lucrin®에서 나타난 것과 같이 현저한 에스트로겐 농도를 유지하였고, 평균 범위(평균 > 40 pg/ml) 내로 유지되었다. 중요하게도, 임의의 투여량의 CDB-4124에서는 처치 석달과 여섯 달째에 골 흡수 바이오마커의 현저한 변화가 없다는 것이 중요하다. 폐경기 수준의 에스트로겐을 갖는 여성은 골 손실 및 다른 의학적 조건에 있어서 큰 위험에 있게 된다고 나타났다. 따라서, Lucrin®을 6개월 이상 치료 효과가 지속되는 것으로 나타나지 않았다.

[0191] CDB-4124의 부작용은 시스템적으로 관련되어 있는 개인의 기관 시스템을 갖지 않는 일반적으로 가벼운 것이다. 비록 본 연구는 소규모이고, 안전 데이터로부터 명확한 결론을 만들지 않았으며, 관찰된 안전 신호가 하나도 없다.

[0192] 본 연구에서 여성은 상기 자궁내막의 구조에 있어서 변화를 가까이 모니터링되었다. 이러한 실험으로부터 얻은 데이터는 초음파로 측정된 자궁 내막 두께에 있어서 CDB-4124의 투여량 의존적 효과가 반대임을 제안한다. 양

기준선으로 비교를 하고, 자궁내막 두께의 초음파 측정으로 한다. 상기 임상 데이터는 점진적인 자궁내막 두께 증가가 CDB-4124의 세 투여량 모두에서 일어남을 보여준다. 상기 자궁내막 두께 증가는 12.5 mg 투여가 가장 압도적이고, 25 mg 및 50 mg 투여시 약간 낮게 나타났다. 치료 6개월 후, 상기 12.5 mg 투여는 자궁내막의 두께에 있어서 기준선으로부터 10.9 mm (p 0.016)의 통계학적으로 현저한 증가를 나타낸 반면, 25 mg 및 50 mg 투여시에는 각각 9.8 mm 및 3.9 mm의 통계학적으로 현저하지 않은 변화를 나타냈다.

[0193] 본 연구에서 현저한 출혈을 경험한 네 명의 대상체는 모두 20 mm 이상의 자궁내막 두께증가를 갖고, 5개월 이상의 치료를 하였다. 별개 연구에서, 자궁 근종을 갖는 여성에게 매일 투여량 12.5 mg, 25 mg, 또는 50 mg의 CDB-4124를 여성의 월경 주기의 5일에 시작하여 3달 동안 투여하였다. 12.5 mg 또는 25 mg 투여량을 받은 상기 대상체 누구도 현저한 출혈 경험을 하지 않았고, 그들의 평균 자궁내막 두께는 20 mm 보다 적은 것으로 측정되었다. 이러한 데이터는 출혈의 위험이 치료 기간과 자궁 내막 두께의 증가와 관련되어 있음을 의미한다.

[0194] **실시예 11: 상기 CDB-4124 처치 그룹에서 여성의 자궁내막 생검**

[0195] 자궁내막 생검은 12.5 mg, 25 mg, 또는 50 mg의 CDB-4124에 6개월 간 노출된 27명의 여성과 12.5 mg, 또는 25 mg의 CDB-4124에 3개월 간 노출된 자궁근종을 갖는 31명의 여성에게서 이루어졌다. 시료를 WHO 진단 스키마(schema)를 이용한 맹검법으로 평가하였다(Silver et al., tumor of the uterine corpus: epithelial tumors and related lesions. Tavassoli FA, Stratton MR, reditors. WHO Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, France: IARC Press, 2003: 221-232). 1차 목표점 일치 결과는 각 시료를 과반수(세 병리학자 중 2 이상의 동의) 또는 모든 병리학자의 의견이 불일치하는 경우에 있어서 세 명이 내린 "최악(worst)" 진단으로 결정한다. 추가적인 발견을 구조화된 데이터 수집 장비를 이용하여 기록하였다. 모든 원본 데이터를 결론의 기초인 독립적 분석을 수행하는 병리학자가 리뷰하도록 제공하였다.

[0196] 그 결과는 CDB-4124를 처리하고 임의의 가정, 자궁내막의 상피내 종양(intraepithelial neoplasia), 또는 상피성암(carcinomas)이 없는 양성 자궁 내막의 대상체 모두에 대한 일치된 1차 진단을 설명한다. 따라서, CDB-4124는 모든 농도의 테스트에서 자궁 내막 증식을 억제한다. 1차 진단 결과는 자궁내막증 또는 자궁근종을 갖는 대상체들 사이 또는 3개월 또는 6개월 동안 노출되거나 상기 세 개의 다른 투여량 중 하나에 노출된 대상체들 사이에 차이점이 없었다.

[0197] "양성" 카테고리 내 추가적인 2차 발견은 asoprisnil, mifepristone, 및 CDB-2914 와 같은 다른 프로게스테론 수용체 조절인자로 처리한 여성에 대해 최근 설명된 조직학적 패턴에 유사한 샘(gland)의 낭성확장(cystic dilation)이 존재하고 있는 점이 가장 특징적인 것으로 기록되었다. 이들 낭포들 내 샘 상피(glandular epithelium)는 외형이 다양하지만, 거의 발견되지 않는 분비활동, 사멸 세포(아포토시스소체(apoptotic body)) 및 희귀한 유사분열의 비-월경학적 결합 포함한다. 다른 낭포 샘들은 비활성 상피에 의해 줄지어 진다. 희귀한 샘의 유사분열은 낮은 투여량의 CDB-4124에서 나타나고, 50 mg에서 사라지는 바, 투여량 증가로 항-증식의 이점을 나타낸다. 이러한 낭포 및 상피 발견체들의 무리(constellation)는 신규하고, 동 분야의 다른 화합물에 대해 최근 설명된 자궁내막의 변화와 관련된 프로게스테론 수용체 조절인자의 스펙트럼 내에 떨어진다. 그러나, CDB-4124는 혈관 벽 두께 및 일부 다른 프로게스테론 수용체 조절인자로 나타난 격자로 된 모세관 패턴을 유도되지 않는다.

[0198] 모든 치료 투여량을 넘어, 긍정적인 상호 관계가 초음파에 의해 증가된 증가된 자궁내막 두께 및 병리학자가 리뷰한 낭샘(cystic gland)의 진단 사이에서 관찰되었다는 점이 중요하다. 그러나, 낮은 투여량의 CDB-4124를 투여한 여성에 있어서, 최고 투여량을 투여한 여성에 비해 낭샘들은 수와 크기에 있어서 더욱 두드러진다. 상기 12.5 mg 그룹에서 3 개월 및 6개월 시점 사이에서 증가된 두께와 더 많은 낭포가 나타나는 명백한 트렌드가 있다. 조직학적 낭포와 자궁내막 두께의 이러한 관련성은 치료 기간의 증가로 더욱 강해지게 되고, 이는 상기 자궁내막의 두께증가가 샘의 확장(glandular dilatation)의 발달에 기인한 것이라는 점을 제시한다. 각각의 치료 그룹에 CDB-4124의 투여가 상기 여성의 월경 주기 5일째에 시작되고, 결과적으로 약이 제거되기 전까지는 상기 치료 그룹 중의 어떤 여성에게서도 월경이 발생하지 않는다는 것이 중요하다.

[0199] 이는 상기 자궁 내막 베드(endometrial bed)의 강한 선화(glandularization)가 5일 후 조만간 발생하기 시작한다는 것이 알려져 있다. 도 3을 참조한다. 혈관화 및 추가적 샘 활동(glandular activity)가 14일 근처에서 시작하는 프로게스테론의 영향 하에서 재촉된다. 이론적으로 한정되기를 원하지 않지만, CDB-4124는 상기 50 mg 처치 그룹의 여성들과 반대로, 12.5 mg 과 25 mg 처치 그룹의 여성에게 여성의 제1 사이클 동안 프로게스테론을 완전히 차단하는 데 충분한 농도로 축적되지 않아, 잔류(미차단) 프로게스테론 저장의 영향 하에서 낭샘의 사이

즈와 개수가 부풀려지는 결과를 가져오는 것으로 믿어진다.

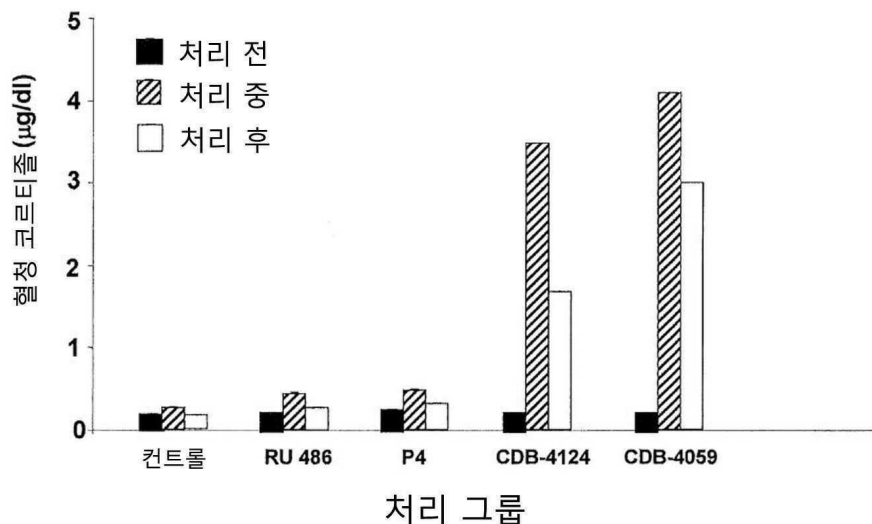
[0200] CDB-4124의 투여를 여성 월경 주기의 황체기(즉, 14일 또는 그 후) 동안의 시점에 시작하는 것은 상기 여성이 최초 주기 동안 월경을 하도록 한다. 이는 임의의 빨리 형성된 난샘이 월경 동안 보관될 것으로 예측되고, 그 후 CDB-4124 농도는 프로게스테론을 차단하기에 충분히 높게 될 것이며, 이에 따라 상기 자궁내막에 대한 프로게스테론의 관과 선 효과를 차단한다. 따라서, 본 발명은 그 중에서도 소망하지 않는 상기 자궁내막의 두께 증가 및 견고도 증가 없이, CDB-4124와 같은 상대적으로 낮은 농도의 프로게스테론 길항제의 투여를 포함한 에스트로겐-의존성 조건의 치료에 대한 투여 요법을 제공한다. 따라서, 여기에 개시된 투여 요법은 예를 들어 프로게스테론 길항제 처치 동안 정기적 월경 유도할 필요 없이 두께가 증가되고 견고화된 자궁 내막에 동반한 출혈을 극복하고, 감소 또는 제거하는 이익을 제공한다. 또한, 고농도의 CDB-4124가 상기 여성 월경 주기의 황체기가 시작되는 시점에 투여되었을 때 (상대적으로 더 적은 범위에 대해) 유리한 결과를 얻을 수 있을 것이 예상된다. 따라서, 예를 들어, 50 mg의 CDB-4124가 여성 월경 주기의 황체기가 시작되는 시점에 투여된다면, (각 여성의 월경 주기의 5일에 시작되는 기간에 투여된) 실시예 10의 상기 50 mg 처치 그룹에서 관찰되는 것에 비해 자궁내막 두께의 더욱 큰 감소가 예상된다.

[0201] 실시예 12: 자궁내막증의 치료를 위한 저농도 프로게스테론 길항제의 투여

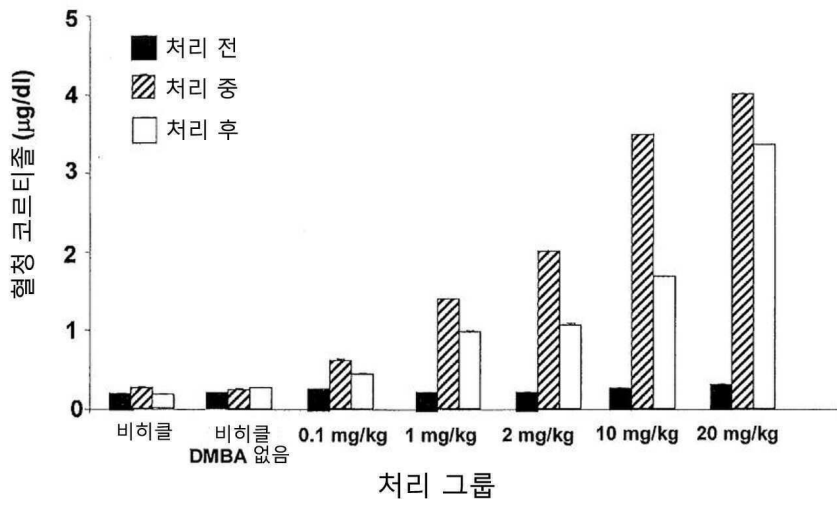
[0202] 자궁내막증을 앓고 있는 여성은 두 그룹으로 나뉘어 진다: 한 그룹은 12.5 mg의 CDB-4124를 각 여성 월경 주기의 5일에서 시작하는 기간 6개월 간 섭취하고, 두 번째 그룹은 12.5 mg의 CDB-4124를 각 여성 월경 주기의 15일에서 시작하는 기간을 6개월 간 섭취한다. 자궁내막의 두께는 6개월 기간에 걸쳐 정기적으로 모니터링된다. 제2 그룹의 여성이 제1 그룹에 비해 더 낮은 정도의 자궁내막 두께 증가를 나타냈고, 아마도 자궁내막의 두께 증가가 부존재하는 반면 자궁내막-유도 통증이 감소되는 이득이 있다.

도면

도면1



도면2



도면3

