



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0136363
 (43) 공개일자 2016년11월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/565 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/565 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7028986

(22) 출원일자(국제) 2015년03월19일

심사청구일자 **없음**

(85) 번역문제출일자 2016년10월18일

(86) 국제출원번호 PCT/US2015/021538

(87) 국제공개번호 WO 2015/143201

국제공개일자 2015년09월24일

(30) 우선권주장

61/955,578 2014년03월19일 미국(US)

(71) 출원인

엔디씨, 엘엘씨

미국 위스콘신 53092 메콘 웨스트 글렌 오크스 래
인 1001 스위트 105비

(72) 발명자

야거, 제임스, 지.

미국 위스콘신 53012 시더버그 시더 포인트 애비
뉴 더블유71 엔391

나이, 스티븐, 에이치.

미국 위스콘신 53092 메콘 노쓰 리버뷰 코트
10404

(74) 대리인

특허법인(유)화우

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 **알츠하이머 질환의 치료를 위한 6-치환된 에스트라디올 유도체**

(57) 요 약

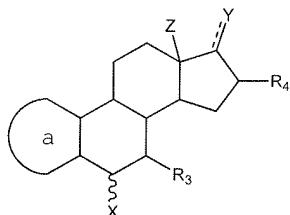
6-치환된 에스트라디올 화합물들로 알츠하이머 질환을 치료하는 방법이 개시된다. 방법들은 리포단백질 리파아제 또는 아포리포단백질 C2의 상향조절에 관련된 다양한 질병들을 치료하는 데 사용될 수 있다.

명세서

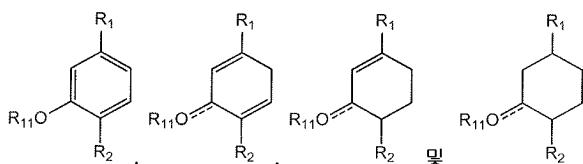
청구범위

청구항 1

알츠하이머 질환의 예방 또는 치료를 필요로 하는 환자에게, 치료적으로 유효한 양의 하기 화학식의 6-치환된 에스트라디올 유도체:



-이 때, "a" 고리는



로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 할로(halo), 설페이트, 글루쿠로나이드, -OH, 별기기(bulky group), 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, $-N(CH_2)_n$, 포스페이트기, 및 포스피네이트기로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

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 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- $S-(CH_2)_nCH_3$, $-C_2-C_8$ 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 H, $=O$, $-OCO(C_1-C_{20}$ 알킬), 및 $-OH$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

Z는 H 및 메틸로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

m은 0과 20 사이의 정수이며;

n은 0과 8 사이의 정수이고;

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

~~~~ 부호는 입체화학에 상관없이 여하한 태입의 결합을 나타냄- ; 및

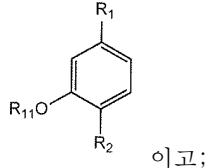
상기 화합물의 각각의 거울상 이성질체, 다른 입체화학 이성질체, 수화물, 용매 화합물, 호변이성질체 및 약학

적으로 허용가능한 염들을 투여하는 단계를 포함하는, 알츠하이머 질환을 예방하거나 치료하는 방법.

## 청구항 2

제 1 항에 있어서,

"a" 고리는



Y는 -OH이며;

Z는 메틸이고;

R<sub>11</sub>은 H이며;

R<sub>4</sub>는 H, 할로 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 독립적으로 H, -OH 및 할로로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

R<sub>3</sub>은 H, 할로 및 -OH로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

m은 1과 12 사이의 정수이며;

n은 0과 4 사이의 정수인 방법.

## 청구항 3

제 2 항에 있어서,

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>로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법.

## 청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 화합물은

(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;

(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;

(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;

(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;

(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;

(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;

(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;

(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;

(6R,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(메톡시메틸)-10,13-디메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올;

(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;

(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;

(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;

(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;

(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;

(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;

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;

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;

(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;

(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;

(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;

(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;

(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;

(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;

(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;

(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;

(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;

(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;

(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 하이드로젠 설페이트;

(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;

(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;

(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;

(6R,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(메톡시메틸)-10,13-디메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올; 및

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

로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법.

## 청구항 5

제 4 항에 있어서,

상기 화합물은

(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, 및

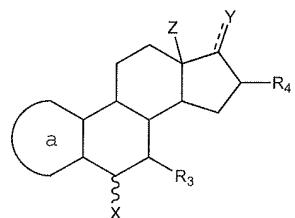
(6R,8R,9S,13S,14S)-6-(6-메톡시헥실)-13-메틸-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올

로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법.

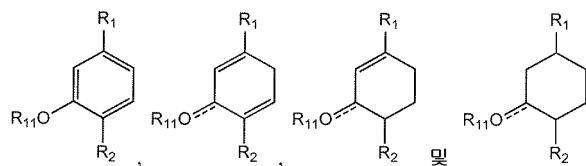
## 청구항 6

포유동물에서 LPL 및/또는 ApoC2 기능적 활성의 상향조절(up-regulation)의 방법에 있어서,

상기 방법은 하기 화학식의 화합물:



-이 때, "a" 고리는



로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 할로, 설페이트, 글루쿠로나이드, -OH, 벌키기, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, -N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, 포스페이트기, 및 포스피네이트기로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

R<sub>11</sub>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 할로겐, 설페이트, 글루쿠로나이드, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -COOH, -CN, -CH<sub>2</sub>CN-, -NHCN-, -CHO, =CHOCH<sub>3</sub>, -COO 염, -OSO<sub>2</sub> 알킬, -NH<sub>2</sub>, 및 -NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>으로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

X는 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 알카닐, 할로젠, 글루쿠로나이드, -NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -COOH, -CN, -CH<sub>2</sub>CN-, -NHCN, -CHO, -COO 염, -OSO<sub>2</sub> 알킬, -SH, -SCH<sub>3</sub>, -CH[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>]COOCH<sub>3</sub>, -(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>-NH-(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>-NH<sub>2</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, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(NH)CH<sub>2</sub>OH, -NHCOOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHCOOH, -NO<sub>2</sub>, -SCN, -SO<sub>2</sub> 알킬, -B(OH)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(CH<sub>3</sub>)-SO<sub>2</sub>-NH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -NHC(=S)CH<sub>3</sub>, 및 -NHNH<sub>2</sub>로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

Y는 H, =O, -OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬), 및 -OH로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

Z는 H 및 메틸로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

m은 0과 20 사이의 정수이며;

n은 0과 8 사이의 정수이고;

각각의 --- 부호는 독립적으로 3번 또는 17번 위치에서 케토기를 형성할 수 있는 이중 결합 또는 단일 결합을 나타내며;

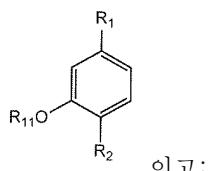
~~~ 부호는 입체화학에 상관없이 여하한 탑입의 결합을 나타냄- ; 및

상기 화합물의 각각의 거울상 이성질체, 다른 입체화학 이성질체, 수화물, 용매 화합물, 호변이성질체 및 약학적으로 허용가능한 염들의 유효한 양을 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

"a" 고리는



o]고;

Y는 -OH이며;

Z는 메틸이고;

R₁₁은 H이며;

R₄는 H, 할로 및 C₁-C₆ 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

R₁ 및 R₂는 독립적으로 H, -OH 및 할로로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

R₃은 H, 할로 및 -OH로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

m은 1과 12 사이의 정수이며;

n은 0과 4 사이의 정수인 방법.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

X는 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, -(CH₂)_m-O-CH₃, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_nCH₃, -(CH₂)_m-S-CH₃, 및 -(CH₂)_m-S-(CH₂)_nCH₃로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 9

제 6 항에 있어서,

상기 화합물은

(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;

(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;

(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;

(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;

(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;

(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;

(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;

(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;

(6R,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(메톡시메틸)-10,13-디메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디온;

(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-디온;

(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-디온;

(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;

(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;

(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-디온;

(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-디온;

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;

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;

(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-디온;

(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-디온;

(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;

(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;

(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;

(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;

(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;

(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;

(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;

(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;

(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;

(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-3,17-디올;

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

(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;

(6R,8R,9S,13S,14S)-6-(메톡시메틸)-10,13-디메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올; 및

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

로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

상기 화합물은

(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, 및

(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

로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2014년 3월 19일에 출원된 가특허 출원 일련번호 61/955,578에 대한 우선권 및 그 이익을 주장하며,

본 명세서에서 그 전문이 인용참조된다.

[0002] 본 발명은 6-치환된 에스트라디올 화합물들 및 이의 약학적으로 허용가능한 염(salt)들 또는 프로드러그(prodrug)들로 알츠하이머 질환(Alzheimer's Disease: AD)을 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 화합물들은 리포단백질 리파아제(LPL) 및/또는 아포리단백질 C2(ApoC2) -상기 단백질은 LPL을 활성화함- 의 상향조절을 제공한다.

배경 기술

[0003] 알츠하이머 질환(AD)은 주로 노인에게 영향을 미치는 진행성 신경퇴행성 장애이다. 두 가지 형태의 AD, 조발성(early-onset) 및 만발성(late-onset)이 존재한다. 조발성 AD는 드물고, 20대(the third decade)만큼 조기에 취약한 사람에게 발병하며, 흔히 소규모 유전자 세트의 돌연변이와 관련된다. 만발성 또는 자연적 AD는 흔하고, 60대 또는 70대에서 발병하며, 많은 유전적 위험 인자들을 갖는 다인성 질환이다. 만발성 AD는 65세 이상의 사람들에게 치매의 주요 원인이다. 65세 이상의 미국 인구 중 약 7 내지 10 %, 및 80세를 넘는 미국 인구 중 40 %까지가 AD로 고통받는다. 질병의 초기에, 환자들은 기억 및 방향감각 상실을 경험한다. 질병이 진행함에 따라, 환자가 완전히 정상적인 생활을 못할 때까지 추가적인 인지 기능이 손상되게 된다.

[0004] 뇌 세포의 공간에서의 아밀로이드-베타($A\beta$) 웨타이드의 축적 및 $A\beta$ 분자 조성의 변경이 AD에서 신경접합부 및 인지 결손을 발달시키는 데 중요하다는 것이 널리 받아들여졌다. $A\beta$ 는 2 개의 아스파르til 프로테아제, 베타 및 감마-세크레타아제에 의한 아밀로이드 전구체 단백질(APP)의 순차적인 제한적 단백질가수분해에 의해 생성된다. 감마-세크레타아제에 의한 단백질가수분해는 $A\beta$ 의 방출(release)을 유도하는 최종 처리 단계이다. 통상적으로, 감마-세크레타아제 쪼개짐(cleavage)이 40 개의 아미노산 길이의 $A\beta$ 단백질($A\beta$ 40) 및 42 개의 아미노산 길이의 $A\beta$ 단백질($A\beta$ 42)을 유도하고, 후자는 노인성반에서 우세한 종(predominant species)이다 (Iwatsudo, T. 외, 1994 *Neuron* 13, 45-53). $A\beta$ 레벨들은 그 생성과 분해(degradation)/제거(clearance) 간의 균형에 의해 결정되고, 약화된 $A\beta$ 이화가 제안되어 노화 뇌에서의 $A\beta$ 축적을 야기한다(Tanzi, R. E. 외, 2004 *Neuron* 43, 605-608). 앞선 연구들은 성상교세포 및 미세아교세포가 직접 $A\beta$ 42를 흡수 및 분해한다는 것 (Wyss-Coray, T. 외, 2003 *Nat. Med.* 9, 453-457; Jiang, Q. 외, 2008 *Neuron* 58, 681-693)과, $A\beta$ 분해가 엔도좀-리소좀 구획(endosomal-lysosomal compartment)에서 발생한다는 것(Majumdar, A. 외, 2007 *Mol. Biol. Cell* 18, 1490-1496; Mandrekar, S., 2009 *J. Neurosci.* 29, 4252-4262)을 나타내었다.

[0005] 리포단백질 리파아제(LPL)는 트리글리세라이드의 가수분해를 촉진시키고, 리포단백질과 황산화 글리코스아미노글리칸(GAGs) 또는 혈관 내의 리포단백질 수용체 간의 "브리징 분자(bridging molecule)"로서 기능함으로써 리포단백질의 세포 흡수(cellular uptake)를 매개한다(Williams, K. J. 외, 1992 *J. Biol. Chem.* 267, 13284-13292; Mulder, M. 외, 1993 *J. Biol. Chem.* 268, 9369-9375). 황산화 GAG는 말초 조직, 예를 들어 지방, 심장 및 골격근 조직, 및 뇌에서의 세포 표면 상에서, 그리고 세포외 기질 내에서 통상적으로 발견되는 프로테오글리칸의 결사슬이다. 뇌에서의 LPL의 역할은 지금까지 알려져있지 않다.

[0006] 흥미롭게도, LPL은 AD 뇌의 노인성반에 축적되는 것으로 나타났다(Rebeck, G. W. 외, 1995 *Ann. Neurol.* 37, 211-217). 또한, LPL 유전자의 암호 영역에서의 단일 염기 다형성(SNP)이 신경섬유매듭 및 노인성반 밀도를 포함한, AD 병리의 심각도, 뇌 콜레스테롤 레벨, LPL mRNA 발현 레벨, 및 임상적으로 진단되는 AD 대상들에서의 발병률과 관련된다(Blain, J. F. 외, 2006 *Eur. J. Neurosci.* 24, 1245-1251). 이 결과들은 LPL이 뇌에서 생리적 역할을 가질 수 있고, 그 변화(alternation)가 AD의 발병과 관련됨을 시사한다.

[0007] 최근, 연구원들은 LPL이 성상교세포에서 $A\beta$ 세포 흡수 및 분해를 촉진하도록 $A\beta$ 와 상호작용하는지를 결정하기 위해 실험들을 수행하였으며, LPL이 헤파린 셀레이트 및 콘드로이틴 셀레이트 GAG 사슬에 의존하는 메카니즘을 통해 쥐의 1차 성상교세포에서 $A\beta$ 와 착물을 형성하고 $A\beta$ 세포 표면 결합 및 흡수를 용이하게 하여, $A\beta$ 의 리소좀 분해를 초래한다는 증거를 발견하였다(Nishitsuji, K. 외, 2011 *J. Biol. Chem.* 286(8), 6393-6401). 또한, 향상된 사이클린-의존성 키나아제 5(CDK5) 활성이 LPL 상향조절에 기여하고 미세아교세포에서 $A\beta$ 식균작용을 촉진하는 반면, CDK5의 억제가 LPL 발현 및 $A\beta$ 내부화를 감소시킨다는 것을 발견하였다. 따라서, AD에 대한 실행가능한 치료는 LPL(및/또는 ApoC2, 또는 아포리단백질 C2, LPL을 활성화하는 단백질)의 상향조절이다. 이를 위해, 스타틴과 같은 화합물이 LPL 활성을 자극하고, 이에 따라 AD의 발병에 중요한 역할을 할 수 있음이 나타났다(Schoonjans, K. 외, 1999 *FEBS Lett.* 452, 160-164; Mead, J. 외, 2002 *J. Mol. Med.* 80, 753-769).

[0008] 이는 AD의 현재 치료에 비해 상당한 개선일 것이다. 오늘날 시중에 나와 있는 AD를 치료하는 유일한 약물들, Aricept.RTM., Cognex.RTM., Reminyl.RTM. 및 Exelon.RTM.은 아세틸콜린에스테라제 억제제들이다. 이 약물

들은 AD의 기본적인 병리를 다루지 않는다. 이들은 단지 여전히 기능할 수 있는 신경 세포들의 유효성 (effectiveness)을 향상시키고, 질병으로부터의 증상 완화만을 제공한다. 질병이 계속되기 때문에, 이 치료들의 이점들은 경미하다.

[0009] 따라서, 본 명세서에서 LPL(및/또는 ApoC2)의 상향조절을 제공하는 소정의 6-치환된 에스트라디올 유도체들이 개시된다. 이는 에스트로겐 자체가 앞서 에스트로겐 수용체(ER)를 안정적으로 발현시키는 유전자 조작 3T3-L1 지방세포에서 지방 축적 및 LPL mRNA 및 트리글리세라이드 축적의 양들을 현저히 감소시킨다고 보고되었다는 점에서 놀라운 것으로 여겨진다(Homma, H. 외, 2000 J. Biol. Chem. 275(15), 11404-11411). 아래에 제시되는 바와 같이, 본 기재내용은 AD의 치료를 위한 상이하고 놀라운 접근법을 입증하였고, 이로 인해 종래 기술에서 제시된 결합들이 해결된다.

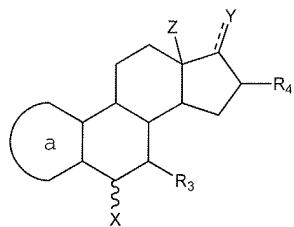
발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 앞선 내용을 고려하면, 본 발명의 목적은 6-치환된 에스트라디올 유도체의 치료적으로 유효한 양을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한 알츠하이머 질환을 갖는 환자를 치료하는 방법을 제공하는 것이다. 본 발명의 6-치환된 에스트라디올 유도체는 리포단백질 리파아제(LPL) 및/또는 아포리단백질 C2(ApoC2)의 상향조절을 제공한다. 당업자라면, 본 발명의 1 이상의 실시형태들이 소정 목적들을 충족시킬 수 있는 한편, 1 이상의 다른 실시형태들이 다른 소정 목적들을 충족시킬 수 있음을 이해할 것이다. 각각의 목적은 그 모든 측면에서 본 발명의 모든 실시형태에 동등하게 적용되지 않을 수 있다. 이러한 것으로서, 다음 목적들은 본 발명의 어느 한 실시형태에 대해 대안예에서 관찰될 수 있다.

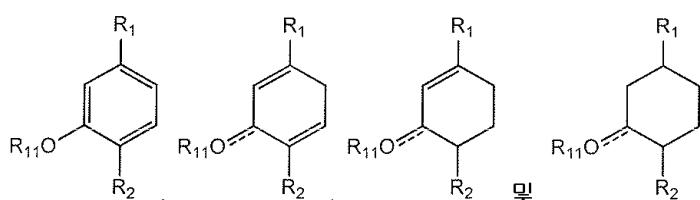
과제의 해결 수단

[0011] 따라서, 본 발명의 일 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 방법들에서 사용되는 6-치환된 에스트라디올 유도체들은 화학식 I의 화합물:



I

[0013] -이 때, "a" 고리는



[0014]

[0015]로부터 구성된 그룹으로부터 선택되며;

[0016] R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, 할로(halo), 설페이트, 글루쿠로나이드, -OH, 벌키기(bulky group), 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, -N(CH₂)_n, 포스페이트기, 및 포스피네이트기이고; 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 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

$-S-(CH_2)_nCH_3$, $-C_2-C_8$ 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- $N-(CH_2)_nCH_3$, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-NH_2$, $-(CH_2)_m-O-NH_2$, $-(CH_2)_m-S-NH_2$, $-NH(CH_2)_mCH_3$, $-NH(CH_2)_mOCH_3$, $-NH(CH_2)_mCHOH-COOH$, $-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)_m(NH)CH_2OH$, $-NHCOOH$, $-(CH_2)_mNHCOOH$, $-NO_2$, $-SCN$, $-SO_2$ 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, $-OCO(C_1-C_{20}$ 알킬), 및 $-OH$ 로부터 선택되며; Z는 H 또는 메틸이고; 이때, m은 0과 20 사이의 정수이고, n은 0과 8 사이의 정수이며, 부호는 3 및/또는 17번 위치에서 케토기를 형성할 수 있는 이중 결합 또는 단일 결합을 나타내고; 부호는 입체화학에 상관없이 여하한 타입의 결합을 나타냄- ; 및 상기 화합물의 각각의 거울상 이성질체, 다른 입체화학 이성질체, 수화물, 용매 화합물, 호변이성질체 및 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0017]

본 발명의 또 다른 실시형태에서, 상기 방법은 구체적으로 에스트로겐 수용체- α (ER- α) 및 에스트로겐 수용체- β (ER- β) 중 하나 또는 둘 모두에 결합하는 화합물들을 제공한다. 이러한 방법은 LPL 및/또는 ApoC2의 발현을 위해 주요한 신호 경로들에 수반되는 유전자들을 인코딩하는 RNA에 대한 유전자 전사를 개시하거나, 향상시키거나, 증가시키는 단계를 포함할 수 있다.

[0018]

본 발명의 다른 목적, 특징, 이익 및 장점은 이 발명의 내용(summary)과 소정 구현예들의 다음 설명들로부터 분명할 것이며, 다양한 스테로이드 화합물들 및 관련 치료요법적 방법들을 알고 있는 당업자라면 쉽게 알 것이다. 이러한 목적, 특징, 이익 및 장점은 본 명세서에 통합된 참고문헌들을 고려하여, 또는 첨부된 실시예들, 데이터, 수치들과 함께 취해지는 앞선 내용으로부터 분명할 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019]

달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어들은 본 발명이 속하는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 같은 의미를 가지며, 아래에서 설명되는 의미들을 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.

[0020]

활성 화합물의 대응하는 염, 예를 들어 약학적으로 허용가능한 염을 제조, 정제 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염의 실시예들은 Berge 외(1997) "Pharmaceutically Acceptable Salts"(J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19)에서 설명되고, 본 명세서에서도 설명된다.

[0021]

질환을 치료하는 것과 관련하여 본 명세서에서 사용되는 "치료" 또는 "치료요법"이라는 용어는, 일반적으로 사람이든지 사람이 아닌 동물(예를 들어, 수의과 적용에서)이든지 간에, 어느 정도의 원하는 치료 효과, 예를 들어 질환의 진행의 억제가 달성되는 포유류 대상의 치료 및 치료요법에 관련되며, 진행률의 감소, 진행률의 정지, 질환의 호전, 및/또는 질환의 치유를 포함한다. 또한, 예방 처치료서의 치료도 포함된다. 치료는 병용 치료 및 치료요법을 포함하며, 2 이상의 치료 또는 치료요법이 예를 들어 순차적으로 또는 동시에 병용된다. 치료 및 치료요법의 실시예들은 화학요법[예를 들어, 약물, 항체(예를 들어, 면역요법에서와 같음), 항-염증, 프로드러그(예를 들어, 3번 또는 17번 위치와 같은 적절한 위치에서의 인산 유도체 및 포스피네이트, 광역학 치료요법, GDEPT, ADEPT 등에 사용되는 다른 화합물을 포함한 보호기를 이용함]을 포함한 활성제의 투여], 수술, 방사선 치료요법, 및 유전자 치료요법을 포함하며, 이로 제한되지는 않는다.

[0022]

본 명세서에 사용되는 "입체화학 이성질체"라는 용어는 원자가 공간에 배위되는 방식이 서로 다른 이성질체를 칭한다. 본 발명에 특히 중요한 두 개의 입체이성질체는 두 이성질체가 서로 거울상인지 아닌지에 따른 거울상 이성질체 및 부분입체이성질체이다. 바람직한 구현예에서, 청구된 제제(claimed formulation)는 분리되고, 분해되며, "다른 이성질체가 실질적으로 없는" 이러한 화합물들을 포함한다.

[0023]

본 명세서에 사용되는 "치료적으로 유효한 양"이라는 용어는 적당한 이익/위험 비에 상응하는 어느 정도의 원하는 치료 효과를 생성하는 데 효과적인 활성 화합물의 양, 또는 활성 화합물을 포함한 물질, 조성물 또는 투약 형태에 관련된다. "유효한 양"이라는 용어는 일반적으로 검출가능한 효과를 유발할 수 있는 양을 의미한다.

[0024]

"환자" 또는 "대상"이라는 용어는 포유동물을 포함한 동물, 바람직하게는 사람을 칭한다.

[0025]

"조직"이라는 용어는 일반적으로 특정 기능을 수행할 수 있는 특수 세포를 칭한다. "조직"이라는 용어는 각각

의 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, 뇌 조직 및 종양을 포함한다.

[0026] 본 명세서에서 "알킬"은 1 내지 20 개, 및 바람직하게는 1 내지 12 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 라디칼을 의미한다. 실시예들은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, 펜틸, 2-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 2-헥실, 3-헥실, 및 3-메틸펜틸을 포함하나, 이로 제한되지는 않는다. 각각의 알킬기는, 예를 들어 할로, 사이클로알킬, 아릴, 알케닐, 또는 알콕시기 등과 같은 1, 2 또는 3 개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0027] "아릴"은 단일 고리(예를 들어, 폐닐), 다수의 고리(예를 들어, 바이페닐), 또는 적어도 하나가 방향족인 다중 융합 고리(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 일(mono-)치환, 이(di-)치환, 또는 삼(tri-)치환될 수 있다.

[0028] "헵테로아릴"은 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 적어도 1개 및 4개 이하의 헵테로원자를 포함한 5원자, 6원자 또는 7원자(7-membered) 고리의 하나 또는 다중 융합 방향족 고리계를 의미한다. 실시예들은 푸라닐, 티에닐, 피리디닐, 피리미디닐, 벤즈이미다졸릴, 및 벤즈옥사졸릴을 포함하나, 이로 제한되지는 않는다. 또한, 헵테로아릴기는 예를 들어 할로, 알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 또는 알콕시 등과 선택적으로 일치환, 이치환, 또는 삼치환될 수 있다.

[0029] "사이클로알킬"은 단일 고리(예를 들어, 사이클로헥실), 다수의 고리들(예를 들어, 바이사이클로헥실) 또는 다중 융합 고리들을 갖는 카르보사이클릭 라디칼을 의미한다. 사이클로알킬기는 1 내지 4 개의 헵테로원자를 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.

[0030] "알콕시"는 알킬 부분을 갖는 옥시-함유 라디칼을 의미한다. 실시예들은 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시 및 *tert*-부톡시를 포함하나, 이로 제한되지는 않는다. 또한, 알콕시기는 예를 들어 할로, 아릴, 사이클로알킬, 또는 알콕시 등과 선택적으로 일치환, 이치환, 또는 삼치환될 수 있다.

[0031] "알케닐"은 2 내지 20 개, 및 바람직하게는 2 내지 6 개의 탄소 원자, 및 1 내지 3 개의 이중 결합을 갖는 직선형 또는 분지형 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.

[0032] "할로" 또는 "할로겐"은 플루오린, 클로린, 브로민, 또는 아이오딘의 할로겐 라디칼이다.

[0033] "글루쿠로나이드"는 글루쿠론산의 글리코사이드 라디칼을 의미한다.

[0034] "설페이트"라는 용어는 일반식 $-OS(O)_2-OR'$ 을 갖는 라디칼을 칭하며, 이때 R' 은 수소, 금속 또는 알킬기이다.

[0035] "포스페이트"라는 용어는 일반식 $-OP(O)(OR')_2$ 를 갖는 라디칼을 칭하며, 이때 각각의 R' 은 독립적으로 수소, 금속 또는 알킬기이다.

[0036] "포스피네이트"라는 용어는 일반식 $-OP(O)(R')_2$ 를 갖는 라디칼을 칭하며, 이때 각각의 R' 은 독립적으로 수소, 금속 또는 알킬기이다.

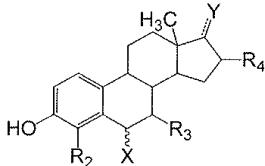
[0037] "별키기"는 이것이 부착되는 공간에 대해 입체 장해를 생성하는 치환기, 예를 들어 *t*-부틸기를 의미한다.

[0038] 본 명세서에 사용되는 "아미노 알킬"이라는 용어는 아미노기가 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 사용되는 "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.

[0039] 본 발명의 일 구현예에서, 화학식 I의 6-치환된 에스트라디올 유도체의 치료적으로 유효한 양을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한 환자의 알츠하이머 질환을 치료하거나 예방하는 방법이 설명된다. 바람직하게는, 상기 방법은 포유동물의 LPL 및/또는 ApoC2 기능적 활성의 상향조절을 제공하고, 상기 방법은 화학식 I의 화합물의 유효한 양을 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0040] 또한, 아밀로이드 플라크의 형성(build-up)을 수반하는 다른 장애들이 화학식 I의 화합물들에 의해 치료될 수 있고, 예를 들어 루이체 치매, 봉입체 근염, 및 대뇌 아밀로이드 혈관증을 포함하나, 이로 제한되지는 않는다.

[0041] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 방법들의 화합물들은 아래의 화학식 (Ia)에 나타낸 일반 구조를 갖는다:



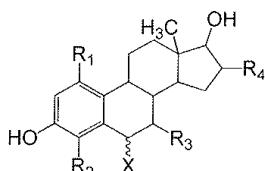
(Ia)

[0042]

이때, R₂, R₃, R₄, X 및 Y는 화학식 I에 대해 앞서 정의된 바와 같다. 훨씬 더 바람직하게는, Y는 =O 및 -OH로부터 선택되고; R₄는 수소, 할로 및 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되며; R₂는 수소, -OH 및 할로로부터 선택되고; R₃는 수소, 할로 및 -OH로부터 선택되며; X는 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, -(CH₂)_mCOOCH₃, -(CH₂)_m-O-CH₃, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_nCH₃, -(CH₂)_m-S-CH₃, -(CH₂)_m-S-(CH₂)_nCH₃, -(CH₂)_m-N-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ 알케닐-O-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ 알케닐-S-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ 알케닐-N-(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, -(CH₂)_m(NH)CH₂OH, -(CH₂)_mNHCOOH, -(CH₂)_mN(CH₃)-SO₂-NH₃, 및 -(CH₂)_m-NH-SO₂-NH₂로부터 선택되고; m은 1 내지 20의 정수이며; n은 0 내지 8의 정수이고; ---- 부호는 이중 결합 또는 단일 결합을 나타낸다. 훨씬 더 바람직하게는, Y는 (S)-OH이고; R₄는 수소 또는 알킬로부터 선택되며; R₂는 수소이고; R₃는 수소이며; X는 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, -(CH₂)_m-O-CH₃, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_nCH₃, -(CH₂)_m-S-CH₃, 및 -(CH₂)_m-S-(CH₂)_nCH₃로부터 선택되고; m은 1 내지 12의 정수이며; n은 0 내지 4의 정수이고; C-13 메틸은 (S) 배열에 있다.

[0044]

본 발명의 또 다른 구현예는 화학식 (Ib)의 화합물들을 이용하는 방법들로 지향된다:



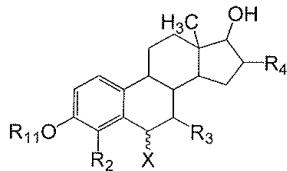
(Ib)

[0045]

이때, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 X는 화학식 I에 대해 앞서 정의된 바와 같다. 훨씬 더 바람직하게는, R₁은 수소, -OH 및 할로로부터 선택되고; R₄는 수소, 할로 및 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되며; R₂는 수소 및 할로로부터 선택되고; R₃는 수소, 할로 및 -OH로부터 선택되며; X는 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, -(CH₂)_mCOOCH₃, -(CH₂)_m-O-CH₃, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_nCH₃, -(CH₂)_m-S-CH₃, -(CH₂)_m-S-(CH₂)_nCH₃, -(CH₂)_m-N-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ 알케닐-O-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ 알케닐-S-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ 알케닐-N-(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, -(CH₂)_m(NH)CH₂OH, -(CH₂)_mNHCOOH, -(CH₂)_mN(CH₃)-SO₂-NH₃, 및 -(CH₂)_m-NH-SO₂-NH₂로부터 선택되고; m은 1 내지 20의 정수이며; n은 0 내지 8의 정수이다. 훨씬 더 바람직하게는, R₁은 수소이고; R₄는 수소 또는 알킬로부터 선택되며; R₂는 수소이고; R₃는 수소이며; X는 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, -(CH₂)_m-O-CH₃, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_nCH₃, -(CH₂)_m-S-CH₃, 및 -(CH₂)_m-S-(CH₂)_nCH₃로부터 선택되고; m은 1 내지 12의 정수이며; n은 0 내지 4의 정수이고; C-13 메틸 및 C-17 하이드록실은 (S) 배열에 있다.

[0047]

본 발명의 또 다른 구현에는 화학식 (Ic)의 화합물을 이용하는 방법들로 지향된다:



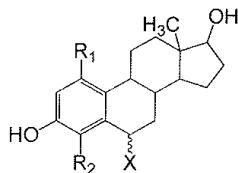
(Ic)

[0048]

이때, R₁₁, R₂, R₃, R₄ 및 X는 화학식 I에 대해 앞서 정의된 바와 같다. 훨씬 더 바람직하게는, R₁₁은 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이고; R₄는 수소, 할로 및 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되며; R₂는 수소 및 할로로부터 선택되고; R₃는 수소, 할로 및 -OH로부터 선택되며; X는 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, -(CH₂)_mCOOCH₃, -(CH₂)_m-O-CH₃, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_nCH₃, -(CH₂)_m-S-CH₃, -(CH₂)_m-S-(CH₂)_nCH₃, -(CH₂)_m-N-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ 알케닐-O-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ 알케닐-S-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ 알케닐-N-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ 알케닐-N-(CH₂)_nCH₃, -(CH₂)_m-OH, -(CH₂)_m-O-NH₂, -(CH₂)_m-S-NH₂, -NH(CH₂)_mCH₃, -NH(CH₂)_mOCH₃, -NH(CH₂)_mCHOH-COOH, -(CH₂)_m(NH)CH₂OH, -(CH₂)_mNHCOOH, -(CH₂)_mN(CH₃)-SO₂-NH₃, 및 -(CH₂)_m-NH-SO₂-NH₂로부터 선택되고; m은 1 내지 20의 정수이며; n은 0 내지 8의 정수이다. 훨씬 더 바람직하게는, R₁₁은 수소이고; R₄는 수소 또는 알킬로부터 선택되며; R₂는 수소이고; R₃은 수소이며; X는 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, -(CH₂)_m-O-CH₃, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_nCH₃, -(CH₂)_m-S-CH₃, 및 -(CH₂)_m-S-(CH₂)_nCH₃로부터 선택되고; m은 1 내지 12의 정수이며; n은 0 내지 4의 정수이고; C-13 메틸 및 C-17 하이드록실은 (S) 배열에 있다.

[0050]

본 발명의 또 다른 구현에는 화학식 (Id)의 화합물을 이용하는 방법들로 지향된다:



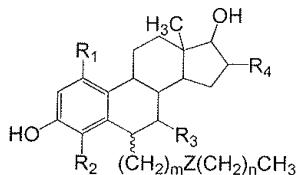
(Id)

[0051]

이때, R₁, R₂ 및 X는 화학식 I에 대해 앞서 정의된 바와 같다. 훨씬 더 바람직하게는, R₁은 수소, -OH 및 할로로부터 선택되고; R₂는 수소 및 할로로부터 선택되며; X는 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, -(CH₂)_mCOOCH₃, -(CH₂)_m-O-CH₃, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_nCH₃, -(CH₂)_m-S-CH₃, -(CH₂)_m-S-(CH₂)_nCH₃, -(CH₂)_m-N-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ 알케닐-O-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ 알케닐-S-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ 알케닐-N-(CH₂)_nCH₃, -(CH₂)_m-OH, -(CH₂)_m-O-NH₂, -(CH₂)_m-S-NH₂, -NH(CH₂)_mCH₃, -NH(CH₂)_mOCH₃, -NH(CH₂)_mCHOH-COOH, -(CH₂)_m(NH)CH₂OH, -(CH₂)_mNHCOOH, -(CH₂)_mN(CH₃)-SO₂-NH₃, 및 -(CH₂)_m-NH-SO₂-NH₂로부터 선택되고; X는 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, -(CH₂)_m-O-CH₃, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_nCH₃, -(CH₂)_m-S-CH₃, 및 -(CH₂)_m-S-(CH₂)_nCH₃로부터 선택되며; m은 1 내지 20의 정수이고; n은 0 내지 8의 정수이다. 훨씬 더 바람직하게는, R₁ 및 R₂는 수소이며; m은 1 내지 12의 정수이고; n은 0 내지 4의 정수이며; C-13 메틸 및 C-17 하이드록실은 (S) 배열에 있다.

[0053]

본 발명의 또 다른 구현에는 화학식 (Ie)의 화합물을 이용하는 방법들로 지향된다:



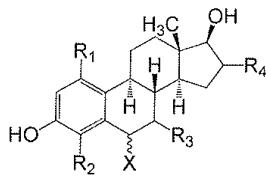
(Ie)

[0054]

이때, m, n, R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 화학식 I에 대해 앞서 정의된 바와 같으며, Z는 -O-, -S-, 및 -NH-로부터 선택된다. 훨씬 더 바람직하게는, m은 1 내지 12이고, n은 0 내지 4이며, R₁은 수소, -OH 및 할로로부터 선택되고; R₄는 수소, 할로 및 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되며; R₂는 수소 및 할로로부터 선택되고; R₃는 수소, 할로 및 -OH로부터 선택되며; Z는 -O- 및 -S-로부터 선택되고; C-13 메틸 및 C-17 하이드록실은 (S) 배열에 있다.

[0056]

본 발명의 또 다른 구현에는 화학식 (If)의 화합물을 이용하는 방법들로 지향된다:



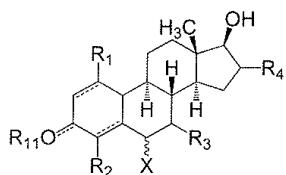
(If)

[0057]

이때, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 X는 화학식 I에 대해 앞서 정의된 바와 같다. 훨씬 더 바람직하게는, R₁은 수소, -OH 및 할로로부터 선택되고; R₄는 수소, 할로 및 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되며; R₂는 수소 및 할로로부터 선택되고; R₃는 수소, 할로 및 -OH로부터 선택되며; X는 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, -(CH₂)_mCOOCH₃, -(CH₂)_m-O-CH₃, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_nCH₃, -(CH₂)_m-S-CH₃, -(CH₂)_m-S-(CH₂)_nCH₃, -(CH₂)_m-N-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ 알케닐-O-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ 알케닐-S-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ 알케닐-N-(CH₂)_nCH₃, -(CH₂)_m-OH, -(CH₂)_m-O-NH₂, -(CH₂)_m-S-NH₂, -NH(CH₂)_mCH₃, -NH(CH₂)_mOCH₃, -NH(CH₂)_mCHOH-COOH, -(CH₂)_m(NH)CH₂OH, -(CH₂)_mNHCOOH, -(CH₂)_mN(CH₃)-SO₂-NH₃, 및 -(CH₂)_m-NH-SO₂-NH₂로부터 선택되고; X는 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, -(CH₂)_m-O-CH₃, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_nCH₃, -(CH₂)_m-S-CH₃, 및 -(CH₂)_m-S-(CH₂)_nCH₃으로부터 선택되며; m은 1 내지 20의 정수이고; n은 0 내지 8의 정수이다. 훨씬 더 바람직하게는, R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 수소이고; m은 1 내지 12의 정수이며; n은 0 내지 4의 정수이다.

[0059]

본 발명의 또 다른 구현에는 화학식 (Ig)의 화합물을 이용하는 방법들로 지향된다:



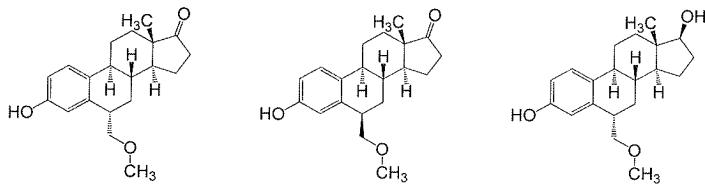
(Ig)

[0060]

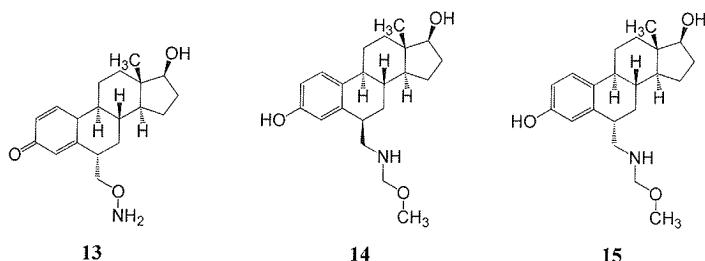
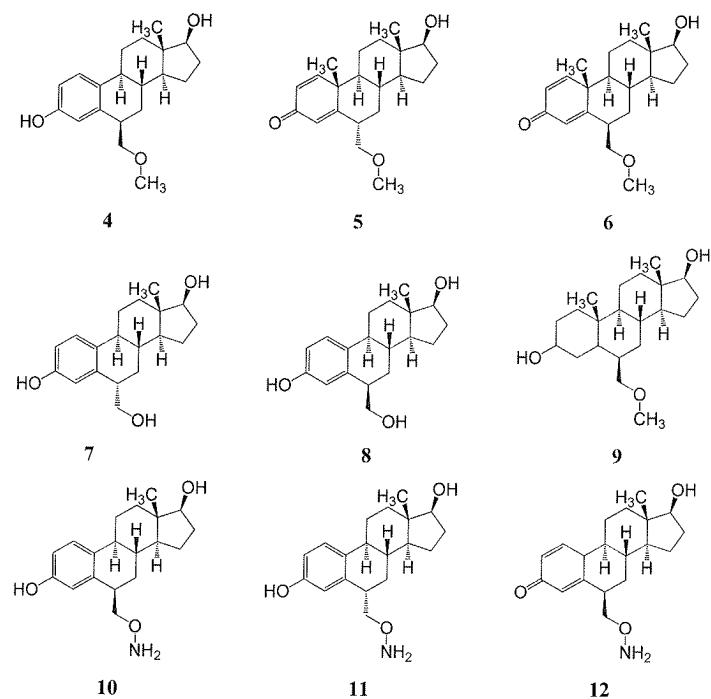
이때, R₁, R₂, R₃, R₄, R₁₁ 및 X는 화학식 I에 대해 앞서 정의된 바와 같다. 훨씬 더 바람직하게는, R₁은 수소, -OH 및 할로로부터 선택되고; R₄는 수소, 할로 및 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되며; R₂는 수소 및 할로로부터 선택되고; R₃는 수소, 할로 및 -OH로부터 선택되며; X는 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, -(CH₂)_mCOOCH₃, -(CH₂)_m-O-CH₃, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_nCH₃, -(CH₂)_m-S-CH₃, -(CH₂)_m-S-(CH₂)_nCH₃, -(CH₂)_m-N-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ 알케닐-O-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ 알케닐-S-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ 알케닐-N-(CH₂)_nCH₃, -(CH₂)_m-OH, -(CH₂)_m-O-NH₂, -(CH₂)_m-S-NH₂, -NH(CH₂)_mCH₃, -NH(CH₂)_mOCH₃, -NH(CH₂)_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; 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 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$ 으로부터 선택되며; m은 1 내지 20의 정수이고; ---OR_{11} 은 $=O$ 또는 $-OH$ 이며; n은 0 내지 8의 정수이다. 훨씬 더 바람직하게는, R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 수소이고; m은 1 내지 12의 정수이며; n은 0 내지 4의 정수이다.

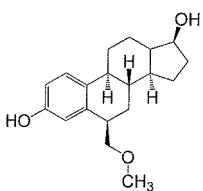
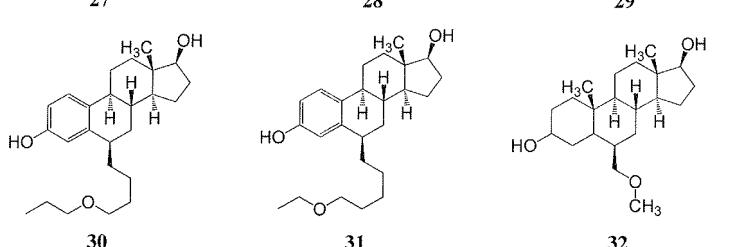
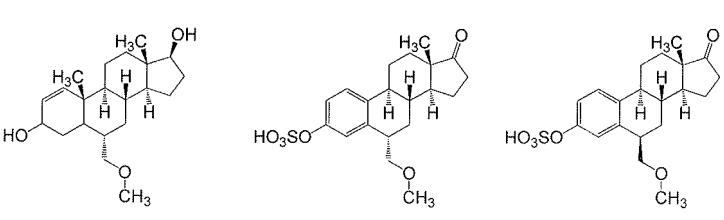
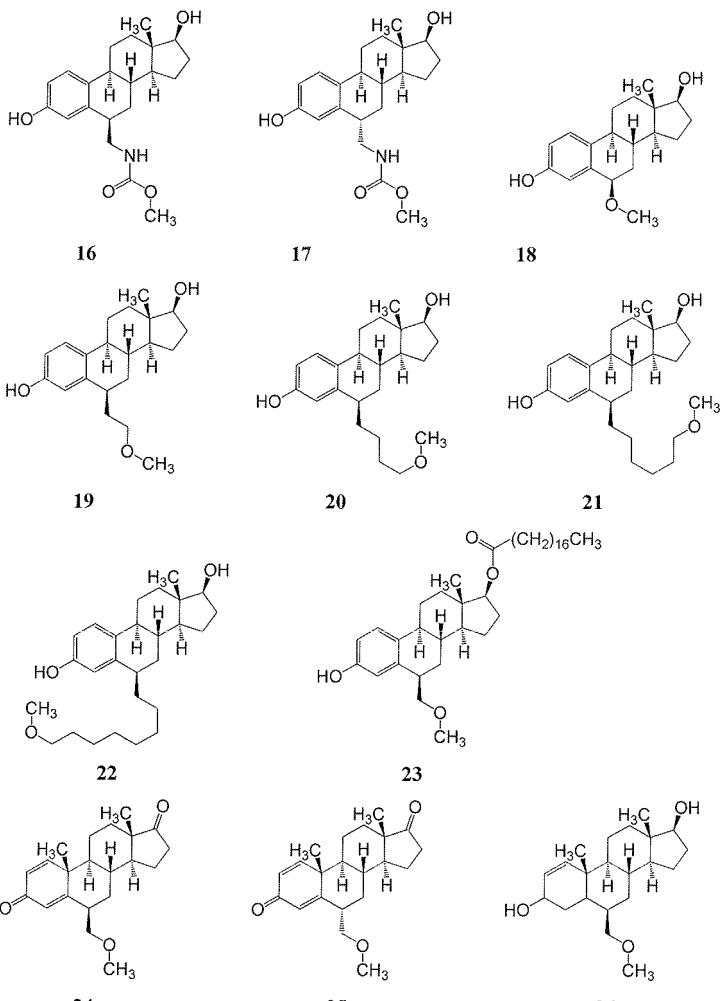
[0062] 화학식 I의 화합물들의 특정한 실시예들이 아래에 도시된다:



[0063]



[0064]



33

[0066] 본 발명의 구현예 화합물들은 약학적 조성물에서 사용될 수 있다. 이러한 조성물은 앞서 설명되거나, 아래에서 예시되거나, 또는 본 명세서에서 다른 방식으로 추론되는 것들로부터 선택되는 1 이상의 화합물들 및 그 조합들을 포함할 수 있다. 소정 구현예들에서, 이러한 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체 성분(carrier

component)을 포함할 수 있다. 제한 없이, 이러한 조성물은 화합물들의 라세미 혼합물을 포함할 수 있다. 소정 구현예들에서, 이러한 화합물은 S 및 R 거울상 이성질체로서, 바람직하게는 다른 이성질체들이 실질적으로 없는 이들의 분리 및 정제된 형태로서 존재할 수 있다.

[0068]

본 발명의 화합물들은 비대칭 중심을 가질 수 있고, 라세미 혼합물, 또는 개별 정제된 부분입체이성질체 또는 거울상 이성질체로서 발생할 수 있으며, 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)아미노)프로판-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)아미노)프로판-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-메톡시핵실)-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-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-3H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17(6H)-디온 (화합물 24); (6S,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(메톡시메틸)-10,13-디메틸-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-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-프로포시부틸)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올 (화합물 30); (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);

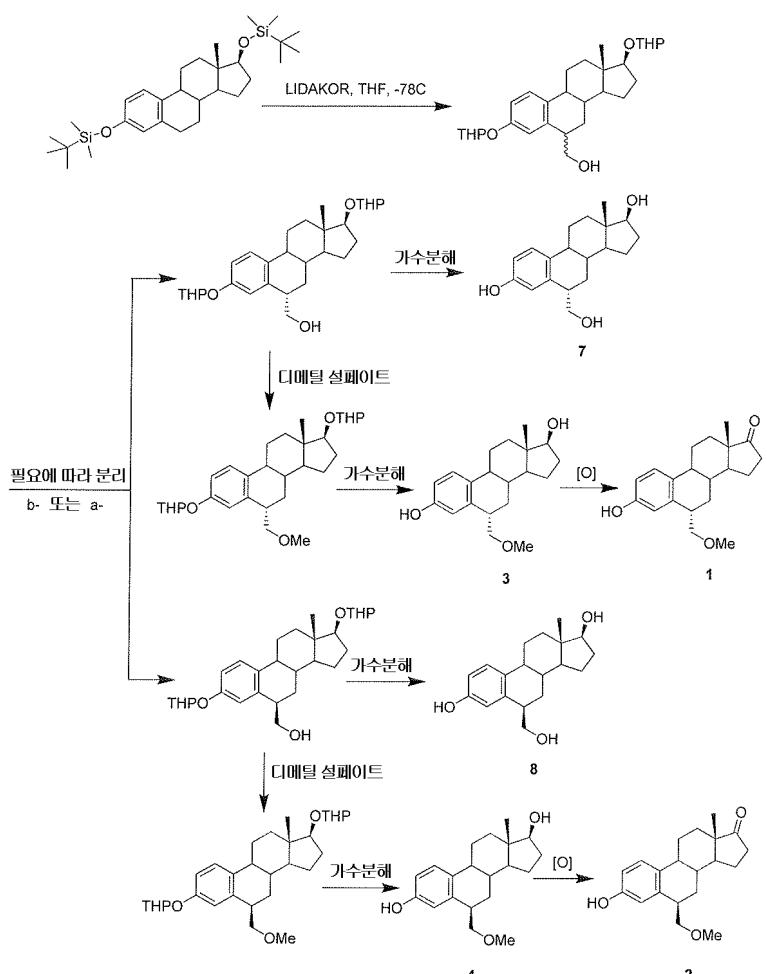
(6R,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(메톡시메틸)-10,13-디메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올 (화합물 32); 및 (6R,8S,9S,14S,17S)-6-(메톡시메틸)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3,17-디올 (화합물 33)이다.

[0069] 본 발명의 방법들은 U.S.S.N 12/627,874(본 명세서에서 인용참조됨)에서 설명된 바와 같이 제조되고, 에스트라디올의 6-하이드록시메틸, 6-알콕시알킬, 6-알킬티오알킬, 6-아미노메톡시, 6-메틸아미노메톡시, 또는 6-메톡시아민 유도체들을 제조하는 방법과 관련된다. 에스트라디올의 유도체들을 제조하는 반응식들, 반응식 1 내지 반응식 3이 아래에서 주어진다. 이러한 방법들은 6-하이드록시화 화합물을 얻도록 LIDAKOR/THF/포름알데히드와 에스트라디올의 t-부틸디메틸실릴의 반응을 포함할 수 있고: (i) 에스트라디올의 6-하이드록시메틸 유도체를 얻는 가수분해; 및/또는 (ii) 디메틸설페이트로의 처리 후 에스트라디올의 6-메틸옥시메틸 유도체를 얻는 가수분해와 같은 단계들이 이어진다. 화합물 1은 C-17 하이드록실 위치에서 화합물 3의 추가 산화에 의해 얻어질 수 있다. 화합물 33 및 다른 디메틸 화합물들은 U.S.S.N. 13/232,798(본 명세서에서 인용참조됨)에 따라 제조될 수 있다.

[0070] 대안적인 접근법에서, 본 발명의 화합물들은: (i) 에스트라디올 화합물을 보호하는 단계, (ii) 보호된 에스트라디올 화합물을 LIDAKOR/부틸-리튬/디이소프로필아민/포타슘 tert-아밀레이트로 벤질의 6번 위치에서 아실화하는 단계, (iii) 리튬 알루미늄 하이드라이드로 6번 위치 알데히드를 환원하는 단계, (iv) 에스트라디올 화합물의 보호된 영역들을 탈보호(deprotect)하는 단계와 같은 단계들을 포함하는 방법에 의해 제조될 수도 있다. 에스트라디올 유도체들을 제조하는 반응식이 아래에서 반응식 2로 주어진다.

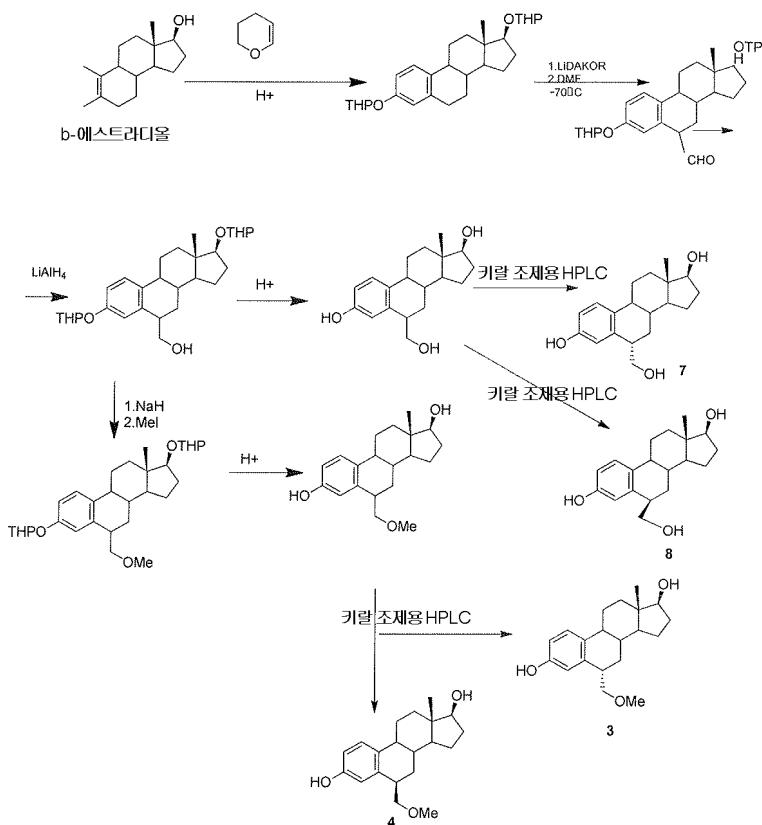
[0071] 본 발명의 화합물들은 아래의 반응식들에 나타낸 바와 같은 다음의 방법들에 의해 합성될 수 있다.

반응식 1



[0072]

반응식 2



[0073]

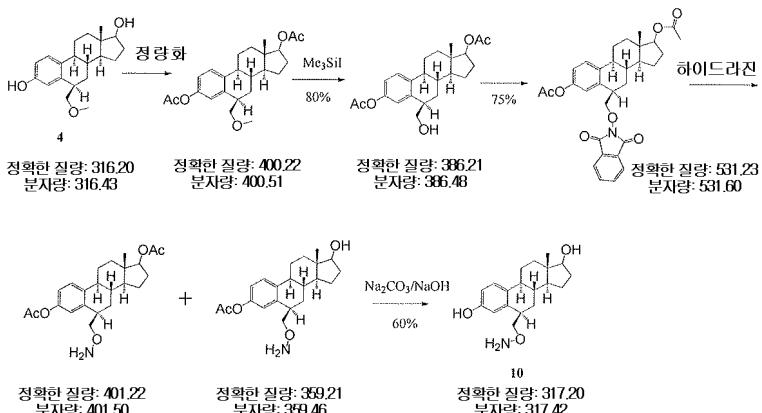
[0074]

본 발명에 따른 다양한 알킬옥시알킬 유도체들은 알킬화제의 선택을 수반한다. 이러한 유도체들은 본 발명을 잘 아는 당업자에 의해 이해될 것이며, 본 명세서에 설명된 종류의 합성 절차들을 통해 이용가능하다. 따라서, 제한 없이, 다양한 C₁ 내지 C₆ 알킬 및 치환된 알킬 시약들이 대응하는 알킬옥시알킬 유도체들을 제조하기 위해 본 명세서에 설명된 바와 같이 사용될 수 있다.

[0075]

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

반응식 3



[0076]

알츠하이머 질환 및 관련 장애들을 예방하는 방법들 및 화합물들이 제공된다. 본 발명의 일 실시형태에서, 세포 내의 LPL 단백질 유전자 및/또는 ApoC2 단백질 유전자를 인코딩하는 RNA에 대한 유전자 전사를 개시하거나, 향상(enhance)시키거나, 또는 증가시키는 방법이 제공되고, 화학식 I 및 화학식 (Ia) 내지 (If)로부터 선택되는 6-치환된 에스트라디올 유도체의 유효한 양과 세포를 접촉시키는 단계를 포함한다. 유전자 전사의 이러한 개시, 향상, 또는 증가는 이 유전자들 중 1 이상에 대해 발생할 수 있다는 것을 이해하여야 한다.

[0078]

본 명세서에 명시되는 바와 같이, 본 발명의 화합물들의 염은 비-독성의 "약학적으로 허용가능한 염"을 칭한다. 하지만, 다른 염들이 본 발명에 따른 화합물들 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조에 유용할 수 있다. 본 발명의 화합물들이 염기성 기(basic group)를 함유하는 경우, "약학적으로 허용가능한 염"의 용어에 포함되는 염들은 유리 염기를 적절한 유기산 또는 무기산과 반응시킴으로써 일반적으로 제조되는 비-독성 염들을 칭한다. 대표적인 염들은 당업계에 알려져 있는 여하한의 이러한 염을 포함한다. 본 발명의 화합물들이 산성 모이어티(acidic moiety)를 가지는 경우, 이의 적절한 약학적으로 허용가능한 염은 알칼리 금속 염, 예를 들어 소듐 또는 포타슘 염; 알칼리성 토금속 염, 예를 들어 칼슘 또는 마그네슘 염; 및 적절한 유기 리간드로 형성된 염, 예를 들어 4차 암모늄 염을 포함할 수 있다.

[0079]

본 명세서에 명시된 바와 같이, 본 발명의 화합물들은 포유류 대상의 치료 방식을 향상시킬 다른 약물(agent) 또는 다른 시제(agent)와 조합하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 상기 방법들의 화합물들은 다른 에스트로겐 수용체- β 조절인자들과 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 질병을 치료하는 데 유용한 다른 시제와 본 발명의 화합물들의 조합들의 범위는 원칙적으로 에스트로겐 기능에 관련된 장애를 치료하는 데 유용한 여하한의 약학적 조성물과의 여하한의 조합을 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0080]

다음의 비-제한적인 실시예들 및 데이터는, 본 명세서에 설명된 방법론들을 통해 이용가능한 바와 같은 6-치환된 에스트라디올 유도체들의 합성을 포함한 본 발명의 화합물들, 조성물들, 및/또는 방법들에 관한 다양한 실시 형태들 및 특징들을 예시한다. 종래 기술과 비교하여, 본 화합물들 및 방법들은 놀라운, 예기치 않은, 및 이와 반대되는 결과들 및 데이터를 제공한다. 본 발명의 유용성은 수 개의 화합물들, 모이어티(moiety)들, 및/또는 그 치환기들의 제조 및 사용을 통해 예시되지만, 당업자라면 비슷한 결과들이 본 발명의 범위에 상응하는 바와 같은 다양한 다른 화합물들, 성분들 및/또는 치환기들로 얻어질 수 있음을 이해할 것이다.

[0081]

앞서 명시된 바와 같이, 상기 방법들의 화합물들은 U.S.S.N. 12/627,874 및 U.S.S.N. 13/232,798에 개시된 절차들을 따라 제조된다. 앞서 설명된, 또한 U.S.S.N. 12/627,874에서 상세한 합성 반응식들을 예시하기 위해, 화합물 21의 제조가 실시예 1에 제공된다.

[0082]

실시예 1

[0083]

화합물 21을 제조하는 방법들.

[0084]

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)가 100 mL의 THF 내의 β -에스트라디올(5 g, 18.4 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(16.0 mL, 92 mmol)의 용액에 첨가된다. 반응 혼합물이 환류로 가열되고, 18 시간 동안 교반된다. THF가 진공 내에서 제거되고, 황색/갈색 오일이 물과 CH_2Cl_2 사이에서 나누어진다. 유기층이 분리되고, 브라인(brine)으로 세척되며, 진공 내에서 건조(Na_2SO_4), 여과, 및 증발되어, 금색 오일을 제공한다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(10% EtOAc/Hex)에 의한 정제가 점성이 있는 투명한 오일(5.7 g, 86 %)로서 표제 화합물(title compound)을 제공한다.

[0085]

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°C 로 냉각된 80 mL의 무수 THF 내의 포타슘 tert-부톡사이드(8.87 g, 79.0 mmol) 및 디이소프로필아민(11.2 mL, 79.0 mmol)의 용액에 n-부틸리튬(헥산에서 1.6 M, 49.4 mL, 79.0 mmol)이 한 방울씩(dropwise) 첨가된다. 반응 혼합물이 -78°C 에서 30 내지 45 분 동안 교반된다. 그 후, 45 mL의 THF 내의 a)로부터의 화합물(5.7 g, 15.8 mmol)의 용액이 한 방울씩 첨가되고, 반응 혼합물이 -78°C 에서 3 시간 동안 교반된다. a)로부터의 화합물의 첨가 동안, 반응물은 짙은 적색으로 바뀐다. 그 후, 트리메틸 보레이트(10.6 mL, 94.8 mmol)가 천천히 첨가되며, 혼합물이 0°C 까지 따뜻하게 되고 2 시간 동안 교반된다. 그 후, 과산화수소(24 mL의 30% 수용액)가 첨가되며, 반응 혼합물이 실온까지 따뜻하게 되고 추가로 1 시간 동안 교반된다. 반응물이 다시 0°C 로 냉각되고, 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 수용액(70 mL)으로 조심스럽게 켄치(quench)된다. 결과적인 혼합물은 EtOAc(2x)로 추출되고, 조합된 유기 추출물이 진공 내에서 건조(Na_2SO_4), 여과, 및 증발되어, 황색/갈색 오일을 제공한다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(25% EtOAc/Hex)에 의한 정제가 백색 고체(3.5 g, 59%)로서 표제 화합물을 제공한다.

[0086]

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(Dess-Martin Periodinane)(9.46 g, 22.3 mmol)이 300 mL의 CH₂Cl₂ 내의 b)로부터의 화합물(7.0 g, 18.6 mmol)의 용액에 나눠서(portionwise) 첨가된다. 결과적인 반응 혼합물이 실온에서 3 시간 동안 교반된다. 혼합물이 물에 부어지고, 층들이 분리된다. 수성 층은 CH₂Cl₂로 추출되고, 조합된 유기 추출물은 브라인으로 세척되며, 진공 내에서 건조(Na₂SO₄), 여과, 및 증발되어, 부드럽고 끈적거리는 갈색 고체를 제공한다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(15% EtOAc/Hex)에 의한 정제가 점성이 있는 담황색 오일(6.0 g, 86%)로서 표제 화합물을 제공한다.

[0087]

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-일리텐)아세테이트 - 트리에틸 포스포노아세테이트(4.1 mL, 20.8 mmol)가 실온에서 25 mL의 THF에서의 소듐 하이드라이드(832 mg, 20.8 mmol)의 혼합물에 첨가된다. 약 10 분 후, 10 mL의 THF 내의 c)로부터의 화합물(3.9 g, 10.4 mmol)의 용액이 한 방울씩 첨가된다. 결과적인 반응 혼합물이 밀봉관에서 72 시간 동안 환류로 가열된다. 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.

[0088]

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-일리텐)에탄올 - 65 mL의 THF 내의 d)로부터의 화합물(3.1 g, 6.97 mmol)의 용액이 0 °C에서 리튬 알루미늄 하이드라이드(THF에서 2 M, 5.2 mL, 10.46 mmol)로 한 방울씩 처리된다. 냉각 배스가 제거되고, 반응 혼합물이 실온에서 15 분 동안 교반된다. 상기 반응물이 다시 0 °C로 냉각되고, 1.3 mL의 물, 2.6 mL의 2N NaOH, 및 1.3 mL의 물이 차례로 조심스럽게 첨가되어 켄치된다. 백색 고체가 형성될 때까지, 상기 혼합물이 힘차게 교반된다. 상기 혼합물이 여과되고, 여과물이 진공 내에서 농축되어, 투명한 오일(2.8 g, 99%)로서 표제 화합물을 제공한다.

[0089]

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 mg) 및 e)로부터의 화합물(3.09 g, 7.68 mmol)의 혼합물이 40 psi의 H₂(g) 하에 실온에서 5 시간 동안 교반된다. 상기 혼합물이 셀라이트를 통해 여과되고, 셀라이트는 에틸 아세테이트로 잘 세척된다. 상기 여과물은 진공 하에서 농축되어, 담황색 오일(3.1 g)을 제공한다. 상기 오일은 100 mL의 디클로로메탄에 용해되고, 데스-마르틴 퍼아이오디난(3.9 g, 9.22 mmol)이 나눠서 첨가된다. 결과적인 반응 혼합물은 실온에서 30 분 동안 교반된다. 상기 혼합물이 물에 부어지고, CH₂Cl₂로 추출된다. 조합된 유기 추출물이 브라인으로 세척되고, 진공 내에서 건조(Na₂SO₄), 여과, 및 증발되어, 갈색 고체를 제공한다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(15% EtOAc/Hex)에 의한 정제가 투명한 오일(2.0 g, 65%)로서 표제 화합물을 제공한다.

[0090]

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-온 - 리튬 비스(트리메틸실릴)아민(THF에서 1.0 M, 18.4 mL, 18.4 mmol)이 0 °C에서 60 mL의 THF 내의 (2-하이드록시에틸) 트리페닐포스포늄 브로마이드(3.37 g, 8.70 mmol)의 혼탁액에 한 방울씩 첨가된다. 1 시간 후, 금갈색 용액이 10 mL의 THF 내의 f)로부터의 화합물(1.4 g, 3.48 mmol)의 용액으로 한 방울씩 처리된다. 결과적인 반응 혼합물은 0 °C에서 40 분 동안 교반된 후, 포화된 수성 NH₄Cl로 켄치된다. 결과적인 혼합물은 EtOAc(2x)로 추출되고, 조합된 유기 추출물은 건조(Na₂SO₄), 여과, 및 증발되어, 갈색 오일을 제공한다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(20% EtOAc/Hex 내지 75% EtOAc/Hex의 구배)에 의한 정제가 점성이 있는 황색 오일(680 mg, 45%)로서 표제 화합물을 제공한다.

[0091]

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 - 데스-마르틴 퍼아이오디난(437 mg, 1.03 mmol)이 실온에서 15 mL의 CH₂Cl₂ 내의 g)로부터의 화합물(370 mg, 0.86 mmol)의 용액에 첨가된다. 결과적인 반응 혼합물은 10 분 동안 교반된 후, 물에 부어진다. 층들은 분리되고, 수성 층은 CH₂Cl₂(2x)로 추출된다. 조합된 유기 추출물은 브라인으로 세척되고, 진공 내에서 건조(Na₂SO₄), 여과, 및 증발되어, 갈색 오일을 제공한다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(5% EtOAc/CH₂Cl₂ 내지 10% EtOAc/CH₂Cl₂의 구배)에 의한 정제가 점성이 있는 담황색 오일(358 mg, 86%)로서 표제 화합물을 제공한다.

- [0092] 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)가 0 °C에서 14 mL의 THF 내의 (2-하이드록시에틸) 트리페닐포스포늄 브로마이드(786 mg, 2.03 mmol)의 혼탁액에 한 방울씩 첨가된다. 30 분 후, 금갈색 용액은 2 mL의 THF 내의 h)로부터의 화합물(345 mg, 0.81 mmol)의 용액으로 한 방울씩 처리된다. 결과적인 반응 혼합물은 0 °C에서 20 분 동안 교반되고, 포화된 수성 NH₄Cl로 켄치된다. 결과적인 혼합물은 EtOAc(2x)로 추출되고, 조합된 유기 추출물은 건조(Na₂SO₄), 여과, 및 증발되어, 갈색 오일을 제공한다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(5% EtOAc/CH₂Cl₂ 내지 40% EtOAc/CH₂Cl₂의 구배)에 의한 정제가 점성이 있는 황색 오일(140 mg, 38%)로서 표제 화합물을 제공한다.
- [0093] 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 용액이 0°C로 냉각되고, 소듐 하이드라이드(120 mg, 3.0 mmol)가 나눠서 첨가된다. 5 내지 10 분 후, 아이오도메탄(0.19 mL, 3.0 mmol)이 한 방울씩 첨가되며, 결과적인 반응 혼합물은 실온까지 따뜻하게 되고 4 시간 동안 교반된다. EtOAc가 첨가되고, 반응물은 물로 조심스럽게 켄치된다. 충들은 분리되고, 유기 충은 건조(Na₂SO₄), 여과, 및 증발되어, 갈색 오일의 잔여물을 제공한다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(5% EtOAc/Hex 내지 20% EtOAc/Hex의 구배)에 의한 정제가 투명한 오일(92 mg, 65%)로서 표제 화합물을 제공한다.
- [0094] 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% Pd/C(100 mg) 및 j)의 화합물(90 mg, 0.19 mmol)의 혼합물이 한 별룬의(a balloon of) H₂(g) 하에 실온에서 16 시간 동안 교반된다. 상기 혼합물은 셀라이트를 통해 여과되고, 셀라이트는 에틸 아세테이트로 잘 세척된다. 여과액은 진공 내에서 농축되어, 투명한 오일(90 mg, 99%)로서 표제 화합물을 제공한다.
- [0095] l) (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) - 각각 1.5 mL의 6 N HCl 및 THF 내의 k)로부터의 화합물(90 mg, 0.19 mmol)의 용액이 실온에서 5 시간 동안 교반된다. 반응 혼합물은 물로 희석되고, EtOAc(2x)로 추출된다. 조합된 유기 추출물은 진공 내에서 건조(Na₂SO₄), 여과, 및 증발되어, 투명한 오일의 잔여물을 제공한다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(CH₂Cl₂ 내지 30% EtOAc/CH₂Cl₂의 구배)에 의한 정제가 백색 고체 폼(38 mg, 52%)으로서 화합물 21을 제공한다.
- [0096] 실시예 2
- [0097] 화합물 3 및 화합물 4를 제조하는 방법들
- [0098] 반응식 2에 나타낸 바와 같이, 에스트라디올 유도체 화합물들 3 및 4가 다음의 방식으로 합성된다. 보호된 에스트라디올 화합물은 촉매로서 톨루엔설폰산 또는 캄포르설폰산을 이용하여, THF에서의 디하이드로페란과 β-에스트라디올의 반응에 의해 제조된다. 당업자라면, 이 반응이 평형 반응이고, 이러한 조건들 하에서 완료되지 않는다는 것을 이해할 수 있다. 이에 따라, 단일-보호된(mono-protected) 에스트라디올들은 둘 다 반응 혼합물에서 발견될 수 있다. 이러한 미정제 반응 혼합물은 아세토니트릴로의 배산(trituration) 단계를 거쳐, 원하는 비스-THP 에스트라디올을 약 70 % 수율로 결정화하게 한다.
- [0099] 반응식 2에 나타낸 바와 같이, 주요한 중간생성물(intermediate)은 LiDAKOR라고 칭해지는 강염기 혼합물: 부틸 리튬, 디이소프로필아민, 및 포타슘 tert-아밀레이트로 벤질의 6번 위치에서 아실화하여 얻어진다. 당업자라면, -70 °C의 이러한 조건들 하에서 벤질 위치에서의 프로톤의 제거(abstraction)를 이해할 수 있을 것이다. 그 후, 중간물은 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어, 약 50 % 수율의 시럽을 제공하고, 여전히 작은 불순물들 및 칼럼 용매들을 함유한다. 과량의 리튬 알루미늄 하이드라이드로의 알데히드의 환원이 높은 수율의 라세미 하이드록시메틸 에스트라디올 화합물을 유도한다.
- [0100] 화합물 3 및 화합물 4를 제조하기 위해, 소듐 하이드라이드 및 메틸 아이오다이드로의 하이드록시메틸 에스트라디올 화합물의 메틸화에 의해 메톡시메틸 화합물이 제조된다. 메톡시메틸 화합물은 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어, 유리질 폼(glassy foam)을 제공한다. 보호기들의 탈보호가 라세미 6-메톡시메틸 에스트라디올 화합물을 제공한다. 거울상 이성질체의 분리가 키랄 조제용 HPLC를 이용하여 수행되어, 화합물 3 및 화합물 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 당업계의 기술 수준에서 충분하

며, 이 경우 4- 및 6-프로톤들은 진단적이다.

[0101] 실시예 3

폐, 췌장 및 난소 종양 세포주들에서의 화합물들의 발현 프로파일링

본 연구는 3 개의 인체 종양 세포주들: A549, Panc-1, 및 SK-OV-3을 포함한다. 상기 세포주들은 각각 약 40 % 합류로 배양된 2 개의 플라스크들에서 성장된다. 플라스크들 중 하나는 다양한 농도, 즉 10 μ M, 20 μ M, 50 μ M, 또는 100 μ M에서 배양 배지에 화합물을 첨가하여 처리된다. 다른, 모의 처리된(mock treated) 플라스크는 약물을 가용화하고 전달하는 데 사용되는 매개체(vehicle)로만 처리된다. 처리된 그리고 처리되지 않은 샘플들의 쌍들로부터 추출된 RNA는 애질런트 홀 휴먼 게놈 마이크로어레이(Agilent Whole Human Genome Microarrays)(G4112F)의 마이크로어레이 분석을 거친다. 각각의 분석은 어레이의 41,000 개의 특정 mRNA 검출기를 각각에 대해 전령 RNA의 존재비(abundance)의 차이를 보고한다. 각각의 세포주에 대한 처리된 샘플 대 처리되지 않은 샘플의 이 직접적인 비교는 약물을 처리에 기인한 mRNA 존재비의 변화의 극히 민감한 검출을 제공한다. 각각의 세포주 비교가 자기-정규화(self-normalize)됨에 따라, 결과들이 높은 신뢰도로 샘플들에 대해 비교될 수 있다.

세포 제조

3 개의 인체 종양 세포주들, A549, Panc-1, 및 SK-OV-3은 약 40 % 합류로 배양된 2 개의 플라스크들에서 각각 성장된다. 플라스크들 중 하나는 10 μ M, 50 μ M, 및 100 μ M의 농도에서 배양 배지에 화합물을 첨가하여 처리된다. 다른, 모의 처리된 플라스크는 약물을 가용화하고 전달하는 데 사용되는 매개체로만 처리된다. 모든 플라스크들은 추가 24 시간 동안 배양되며, 그 후 세포들이 긁어지고(scraped free) 아주 차가운 PBS로 세척된 후 원심 분리에 의해 수집한다. 채취된 세포들은 즉시 동결되고, -80 °C 이하로 저장된다.

RNA 정제

트리졸-계 세포 용해에 이어, 65 °C의 고온 폐놀 추출 및 RNeasy 크로마토그래피 정제를 이용하여, 동결된 조직 샘플들로부터 전체 RNA가 제조된다. 정제된 RNA 샘플들은 분광광도법으로(spectrophotometrically) 분석된다. RNA의 농도는 260 nm(A260)에서 흡광도를 측정함으로써 결정된다. 260 nm에서 1 단위의 흡광도가 주어진다면, 이는 pH 11에서 측정될 때 mL당 35 μ g의 RNA에 대응한다.

RNA 품질 평가 - A260/A280 흡광도 비

260 nm 및 280 nm에서의 판독들의 비(A260/A280)는 단백질과 같이 UV를 흡수하는 오염물에 대해 RNA의 순도의 추정(estimate)을 제공한다. RNA는 약 2.1의 이론적인 A260/A280 비(10 mM Tris · Cl, pH 7.5)를 갖는다. 1.8 이상의 A260/A280 비를 갖는 추출된 RNA는 이 분석에서 우수한 결과를 제공한다.

RNA 품질 평가 - 모세관 전기이동

RNA는 모세관 전기 이동(Agilent BioAnalyzer)을 이용하여 온전한 28S 및 18S 리보솜 RNA들의 비를 결정함으로써 상대 무결성(relative integrity)에 대해 테스트된다. 완전히 온전한 RNA는 2.2의 28S/18S 비를 갖는다. 어레이 분석에 허용된 모든 RNA는 1을 초과하는 비를 가지며, 신뢰성 있게 재현가능한 마이크로어레이 결과들에 대한 최소 28S/18S 비는 변화하는 28S/18S 비를 갖는 샘플들 중에서 내부 재현도의 검토에 의해 결정되는 바와 같다.

프로브 생성 및 칩 혼성화

모든 RNA는 애질런트 로우 인풋 라벨링 반응(Agilent Low Input Labeling reaction)에 대한 입력으로서 1 마이크로그램의 RNA를 이용하여 표지된다.

테스트 RNA는 Cy5(650 nm 방출체)로 표지되고, 기준 RNA는 Cy3(550 nm 방출체) 뉴클레오티드로 표지된다. 표지, 혼성화 및 후속 세척은 Agilent H1Av2 인체 발현 칩들에서 수행된다. 결과적인 혼성화된 칩들은 애질런트 마이크로어레이 스캐너에서 스캔되고, 각각의 검출기 스폿에 대한 세기 정보는 애질런트 피처 추출 소프트웨어를 이용하여 스캔된 이미지로부터 추출된다.

혼성화의 품질의 가장 효과적인 테스트는 이러한 칩들에 프린트되는 유전자들의 다수의 중복(duplicate)들로부터의 보고된 비들의 분산 레벨이다. 유전자 프로브들의 세트는 각각 어레이에 걸쳐 랜덤한 위치들에서 10 번 프린트된다. 모든 세트에 걸쳐 \log_2 비의 표준 편차의 중간 값이 전체 어레이에 걸쳐 전체 표준 편차의 추정량

으로서 사용된다.

[0116] 테이터 및 분석

3 개의 모든 혼성화에 대한 핵심 데이터는 특정 전사 패턴들을 나타내는 유전자들을 식별할 수 있는 쉬운 검색 방안을 허용하기 위해 FileMaker Pro 관계형 데이터베이스에 수집된다. 보고된 데이터는 적색(처리) 및 녹색(비처리) 배경-제거된 신호(background-subtracted signal)들이다. 이는 상기 데이터의 최소 수정된 형태이다. 배경 "표면"은 인간의 DNA에 상보적이지 않은 다수의 프로브들에 기초하여 슬라이드에 대해 추정된다. 이들은 어레이 표면들에 대한 표지된 cRNA의 비-특정 결합 및 고정된 DNA 올리고머에 대한 표지된 cRNA의 비-특정 결합 둘 모두의 추정량의 역할을 한다. 이 정보를 이용하여, 각각의 프로브 주위의 국부적 잡음이 추정되며, 이것이 어레이의 각각의 특정 프로브 피쳐(gBGSubSignal, rBGSubSignal)에 대한 올리고뉴클레오티드 침착의 부위에서 발견된 신호로부터 제거된다. 처리된 세포의 RNA 및 처리되지 않은 세포의 RNA로부터의 신호의 비는 정비 (direct ratio)로서, 또한 \log_2 비로서(Ratio, Log2Ratio) 둘 다 보고된다. 비들은 각각의 채널에서의 세기들을 정규화하는 반복 공정에서 결정되어, 거의 동일한 전사 레벨을 갖는 다수의 유전자의 세기의 유사성을 최대화하는 스칼라가 발견되도록 하고, 이에 따라 1에 매우 근사한 비를 가져야 한다.

[0118] 비들이 정규화된 데이터에 대해 계산된 후, 다양한 대조군 및 중복 샘플들이 분석되어, 그 결과들이 어떻게 재현가능한지, 그리고 이 재현성이 신호 강도 및 잡음에 따라 어떻게 변하는지에 관한 모델을 구축한다. 이 파라미터들로, 적색 및 녹색 세기들이 동일한 세기 분포를 생성하는 단일 공정으로부터 무작위로 도출된 경우에 각각의 비가 발생할 수 있었던 가능성의 추정이 생성된다. 이 확률은 각각의 샘플에 대해 보고되며, 비가 처리된 신호 강도와 처리되지 않은 신호 강도 간의 차이를 나타내는 확률의 측정이다(PValLogRatio). 이 확률은 변화된 유전자 및 변화되지 않은 유전자로의 결과들의 트레숄드(threshold)를 위해 사용될 수 있다. 데이터베이스에서, $p \leq 0.001$ 의 임계값은 처리된 샘플 및 처리되지 않은 샘플 간의 mRNA 존재비의 상당한 변화에 대한 컷포인트(cut point)로서 사용된다(Sig0.001). 이 임계값은, 각각의 분석에서 조사되는 ~40,000 비들을 고려하면, 예상되는 거짓 양성(false positives)의 수를 적정한 수준으로 감소시킨다. 상당한 변화 및 처리되지 않은 샘플에 대한 변화의 방향을 나타내는 필드는 분석의 결과를 3 개의 카테고리(trinary categorical)로 감소시킨다: 1, 처리되지 않은 것에 대해 상향조절됨, 0, 처리되지 않은 것에 대해 변화되지 않음, 및 -1, 처리되지 않은 것에 대해 하향조절됨(down regulated)(Tri). 이 표현을 이용하여, 여하한의 단일 또는 다수 세트의 실험들에서 변화한 유전자를 식별하는 검색들을 쉽게 구성한다.

[0119] 아래의 표 1에서 발견되는 유전자 발현 데이터는, 화합물 4 및 화합물 21이 LPL 및 ApoC2 유전자들을 상향조절하지만, ApoC3 유전자는 그렇지 않음을 나타낸다. 표 1에 나타낸 유전자 발현 값들은 \log_2 값들 및 3 개의 인체 종양 세포주(SKOV-3, A549 및 Panc-1)로부터 얻어진 데이터의 평균이다. 유전자 발현의 상당한 변화는 $p \leq 0.001$ 이다. 유전자 ID들은 Entrez Gene 데이터베이스에 대한 미국 국가생물공학센터(National Center for Biotechnology Information: NCBI)에서 개발된 표준들에 따른다.

표 1

| 유전자 | Cmpd 4 - SKOV-3 (10 μ M) | Cmpd 4 - A549 (10 μ M) | Cmpd 4 - Panc-1 (10 μ M) | Cmpd 21 - SKOV-3 (50 μ M) | Cmpd 21 - A549 (50 μ M) | Cmpd 21 - Panc-1 (50 μ M) |
|-----------------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| 리포단백질 리파아제 mRNA (LPL) | 5.17 | 5.18 | 5.38 | 2.77
($p=0.008$) | 2.95
($p=0.0018$) | 3.90 |
| 아포리포단백질 C2 (ApoC2) | 6.55 | 9.00 | 7.27 | 3.89 | 7.21 | 6.91 |
| 아포리포단백질 C3 (ApoC3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

[0120]

[0121] 특허문헌들을 포함한 모든 논문 및 참고문헌의 기재내용들이 본 명세서에 인용참조된다. 본 발명 및 이를 구성하고 이용하는 방식 및 과정은 이제 당업자가 동일하게 구성하고 이용할 수 있게 하도록 완전하고, 분명하고, 간명하고, 정확한 용어들로 설명된다. 본 명세서에 인용된 참고문헌들은 모두 본 명세서에서 인용참조된다. 앞선 내용은 본 발명의 바람직한 구현예들을 설명하며, 본 발명의 기술사상 및 범위를 벗어나지 않고 변형예들이 구성될 수 있다는 것을 이해하여야 한다.