



등록특허 10-2166867



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년10월19일

(11) 등록번호 10-2166867

(24) 등록일자 2020년10월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07J 41/00 (2006.01) A61K 31/57 (2006.01)

C07J 7/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07J 41/0083 (2013.01)

A61K 31/57 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-7026211(분할)

(22) 출원일자(국제) 2010년12월23일

심사청구일자 2018년09월10일

(85) 번역문제출일자 2018년09월10일

(65) 공개번호 10-2018-0104180

(43) 공개일자 2018년09월19일

(62) 원출원 특허 10-2012-7027413

원출원일자(국제) 2010년12월23일

심사청구일자 2015년12월22일

(86) 국제출원번호 PCT/US2010/062068

(87) 국제공개번호 WO 2011/119194

국제공개일자 2011년09월29일

(30) 우선권주장

61/316,263 2010년03월22일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO2006010097 A2*

WO2009095418 A1*

Modern Pathology. Vol. 22, No. 3, pp. 450-459

(2009) 1부.*

US06900193 B1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 6 항

심사관 : 안규정

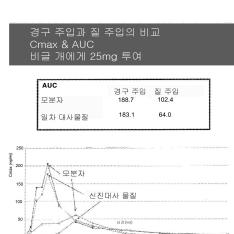
(54) 발명의 명칭 항프로게스틴의 비독성 전달을 위한 조성물들과 그 방법들

(57) 요약

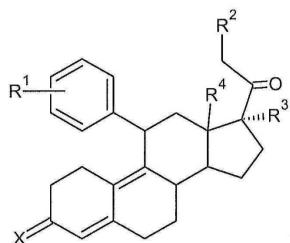
본 발명의 주제는 호르몬 의존성 질환을 치료하는 분야에 적절하다. 이들 질환을 치료하기 위한 새로운 화합물 및 방법이 개시되어 있다. 본 발명의 실시예들은 자궁내막증, 월경통, 유방암, 자궁 유선유종 및 자궁내막 초증식(hyperproliferation)을 치료하기 위한 방법을 개시하고 있다.

(뒷면에 계속)

대 표 도



본 발명은 자궁내막염과 그와 관련된 통증, 샘근육증(adenomyosis), 난소의 자궁내막증, 월경통, 자궁 유섬유종, 자궁내막 초증식(hyperproliferation), 난소암과 경부암(cervical cancer)을 포함하는 그룹에서 선택되는 프로게스테론에 기인하는 증후군에 유효한 다음 일반 구조식 I의 화합물, 그 약학적으로 허용되는 염, 그 수화물 및 그 용매화물 및 이를 증후군들의 치료방법을 제공하는 것이다.



(I)

여기에서 R^1 은, 알킬; 알케닐; 사이클로알킬(cycloalkyl); 사이클로알케닐(cycloalkenyl); 아릴(aryl); H; CH_3SO ; CH_3SO_2 ; 아실(acyl); 알콕시(alkoxy); 티오알콕시(thioalkoxy); 티오알킬(thioalkyl); 아실록시(acyloxy); $Si(CH_3)_3$;

()(여기에서, X와 Y는 아실; 아지리디닐, 아지리닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 에톡시피롤리디닐, 메톡시피롤리디닐, 피페리디닐, 에톡시피페리디닐, 모르폴리닐, 에톡시모르폴리닐, 옥사지닐, 피페라지닐, 메틸피페라지닐, 에틸피페라지닐 및 디아지닐이며; R^2 는 수소, 할로겐, 알킬, 아실, 하이드록실, 알콕시, 아실옥시, 알킬 카보네이트, 사이피오닐옥시(cypionyloxy), S-알킬, S-CN, S-아실 및 $-OC(O)R^6$ (여기에서 R^6 은, 알킬, 알콕시알킬 또는 알콕시(-OCH₃)이다.). R^3 는 알킬, 하이드록시, 알콕시 및 아실옥시이다. 단, R^3 는 아세톡시 또는 프로피닐은 아니다. R^4 는 수소 또는 알킬이며; X는 =0, =N-OR5(여기에서 R5는 수소, 알킬, OH, CH₂, OAlk₁ 및 OCOAlk₂ (여기에서 Alk₁ 및 Alk₂는, C1-C8 알킬 또는 C7-C15 아르알킬이며, 단, R^1 은, 파라 위치에 있으며, -OCH₃, -SCH₃, -NC₄H₈, -NC₅H₁₀, -NC₄H₈O, -CHO, -CH(OH)CH₃, -COCH₃, -O(CH₂)₂NC₄H₈, or -O(CH₂)₂NC₅H₁₀이며, X는 =0 또는 =N-OR5(여기에서 R5는 수소 또는 알킬이다.)가 아니다.)

(52) CPC특허분류

C07J 7/005 (2013.01)

C07J 7/008 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

여성의 자궁내막증 또는 자궁내막 증식을 치료하기 위한 21-메톡시-17 α -아세톡시-11 β -(4-N,N-디메틸아미노페닐)-19-노르프레그나(norpregna)-4,9-디엔-3,20-디온(dione)인 화합물을 포함하는 약학적 조성물로서,

상기 약학적 조성물은 상기 화합물 3.125mg 내지 12.5mg을 포함하며, 적어도 4달의 기간 동안 하루에 한 번 상기 여성의 질 점막에 대해 투여되며,

투여되는 상기 화합물의 양은 전신적으로 투여되는 경우의 유효량보다 2배 내지 10배 적은 양인 약학적 조성물.

청구항 2

여성의 자궁내막증 또는 자궁내막 증식을 치료하기 위한 21-메톡시-17 α -아세톡시-11 β -(4-N,N-디메틸아미노페닐)-19-노르프레그나(norpregna)-4,9-디엔-3,20-디온(dione)인 화합물을 포함하는 약학적 조성물로서,

상기 약학적 조성물은 상기 화합물 5mg 내지 20mg을 포함하며, 적어도 4달의 기간 동안 하루에 한 번 상기 여성의 질 점막에 대해 투여되며,

투여되는 상기 화합물의 양은 전신적으로 투여되는 경우의 유효량보다 2배 내지 10배 적은 양인 약학적 조성물.

청구항 3

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 생체 결합성 캐리어(bioadhesive carrier)를 포함하며 젤, 크림, 정제, 알약, 캡슐 또는 좌제의 형태인 약학적 조성물.

청구항 4

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 정제, 캐플릿(caplet) 및 캡슐로부터 선택되는 고체 투여 단위의 형태인 약학적 조성물.

청구항 5

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 적어도 12개월의 기간 동안 투여되는 약학적 조성물.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

21-메톡시-17 α -아세톡시-11 β -(4-N,N-디메틸아미노페닐)-19-노르프레그나(norpregna)-4,9-디엔-3,20-디온(dione) 3.125mg 내지 12.5mg을 포함하며, 여성의 질 점막으로 투여하기 위한 질 좌제, 용해성 질 삽입물, 젤, 크림, 정제, 알약, 캡슐 또는 연고 형태의 투여 제제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은, 35 USC 119(e)에 따라, 2010년 3월 22일 출원된 미국 임시 출원 번호 61/316,623호를 우선권으로 하며, 그 전체 내용들은 여기에서 참조로서 포함되어 있다.

[0002] 여러 가지 예들에서, 본 발명은 간 독성을 방지하는 여러 가지 호르몬에 기인하는 질병들을 치료하기 위한 조성 물들과 방법들에 관한 것이다. 몇몇 실시예들에서, 본 발명은 간 독성이 줄어든 19-노르스테로이드(norsteroid) 프로게스테론 수용체 조절체들(modulators)과 관련된다. 다른 실시예에서는, 본 발명이, 특히 항프로게스틴의 일차 경로 신진대사를 방지하는 항프로게스틴을 그것이 필요한 환자에게 투여하는 방법들에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 생식기관에 대한 스테로이드 호르몬 프로게스테론의 영향은 매우 체계적으로 문서화되어 있다. 예를 들면, 프로게스테론은 임신을 유도하고 유지하는데 필수적이며, 생식기관의 여러 조직들에 대해서 작용을 하게 된다.

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

[0004] 항프로게스틴은, 프로게스테론의 작용을 억제하는 화합물이며, 수정률(fertility)과 유방암과 자궁내막증과 같은 여러 가지 질병 및 증상들에 대한 약리학적 조절을 위해 매우 중요한 잠재력을 가지고 있다. 처음 보고된 항프로게스틴인 미페프리스톤(mifepristone: RU 486)은 19-노르테스토론(nortestosterone) 유도체들 중의 하나이며, 프로게스테론과 글루코코티코이드(glucocorticoid) 수용체들에 대한 강한 친화력을 가지며, 항황체기(antiprogestational) 및 항글루코코티코이드(antiglucocorticoid) 작용을 가진다. 19-노르프로게스테론 골격(backbone)에 근거하는 다양한 항프로게스틴들도 합성되었다.

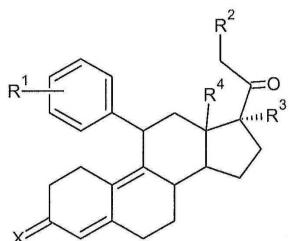
발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 기존의 항프로게스틴의 사용과 관련된 몇 가지 단점들이 존재하며, 이에 의해 장기간 투여에 대해서는 항프로게스틴이 적합한 약품이 아니라고 여겨지게 되었다. 항프로게스틴 치료와 관련된 이러한 그리고 다른 제한적인 사항들이 개선될 수 있다면, 호르몬에 기인하는 질병들의 치료에 대해 획기적인 발전을 가져오게 될 것이다.

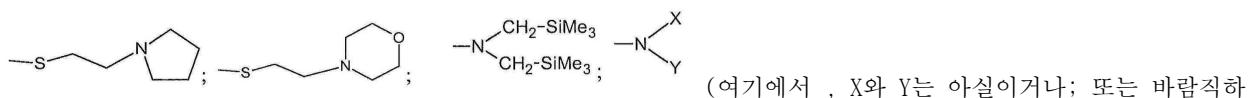
과제의 해결 수단

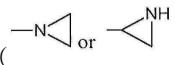
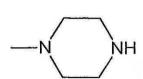
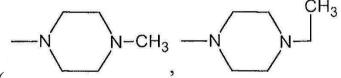
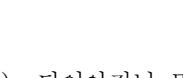
[0006] 한 예에서, 본 발명은 강력한 항프로게스틴 활성, 최소한의 항글루코코티코이드(antiglucocorticoid) 활성 및 감소된 간 독성을 가지고 있는 새로운 스테로이드들을 제공한다. 특히, 본 발명은, 다음의 구조식 I 을 가지는 화합물과 약학적으로 허용가능한 그의 염을 제공한다.:



[0007] (I)

[0008] 여기에서 R¹은, 파라, 오르소 및 메타에 위치하며, 알킬; 알케닐; 사이클로알킬(cycloalkyl); 사이클로알케닐(cycloalkenyl); 아릴(aryl); H; CH₃SO; CH₃SO₂; 아실(acyl)(예를 들면, 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴 등); 알콕시(alkoxy)(예를 들면, -OCH₃; -O(CH₂)₂CH₃; -O-CH₂-CH=CH₂); 티오알콕시(thioalkoxy); 티오알킬(thioalkyl)(예를 들면, -SCH₃); 아실옥시(acyloxy)(예를 들면, 아세톡시, 프로파노일옥시); Si(CH₃)₃;



계는 적어도 하나의 질소원자를 포함하는 헤테로사이클(예를 들면 아지리디닐( or ), 아지리닐(), 아제티디닐, 피롤리디닐, 에톡시피롤리디닐, 메톡시피롤리디닐, 피롤(), 피페리디닐, 엑톡시피페리디닐, 피리디닐(), 모르폴리닐, 에톡시모르폴리닐, 옥사지닐, 피페라지닐(), 치환된 피페라지닐( , ), 다이아지닐 및 피라졸()과 같은 아졸을 포함하나 이들에 한정되지 않는 관능기이다.

[0009] R^2 는 수소, 할로겐, 알킬, 아실, 하이드록실, 알콕시(예를 들면, 메톡시, 에톡시, 비닐옥시, 에티닐옥시, 싸이클로프로필옥시 등), 아실옥시(예를 들면, 포르밀옥시, 아세톡시, 프로피오닐옥시, 헵타노일옥시, 글리시네이트 등), 알킬 카보네이트, 사이피오닐옥시(cypionyloxy), S-알킬, S-CN, S-아실 및 $-OC(O)R^6$ 를 포함하나 이들에 한정되지 않는다. 여기에서 R^6 는, 알킬, 알콕시알킬(예를 들면, $-CH_2OCH_3$) 또는 알콕시($-OCH_3$)를 포함하는 관능기이다.

[0010] R^3 는 알킬(예를 들면, 메틸, 메톡시메틸), 하이드록시, 알콕시(예를 들면, 메톡시, 에톡시, 메톡시메틸 등) 및 아실옥시를 포함하나 이들에 한정되지 않는 관능기이다. 단, R^3 는 아세톡시 또는 프로피닐은 아니다.

[0011] R^4 는 수소와 알킬을 포함하나 이들에 한정되지 않는 관능기이다. 마지막으로, X 는 $=O$, $=N-OR_5$ 를 포함하나 이들에 한정되지 않는다. 여기에서 R_5 는 수소 또는 알킬, OH , CH_2 , $OAlk_1$ 및 $OCOAlk_2$ 가 된다. 여기에서 Alk_1 및 Alk_2 는, C1-C8 알킬 또는 C7-C15 아르알킬이며, 단, R^1 은, 파라 위치에 있으며, $-OCH_3$, $-SCH_3$, $-NC_4H_8$, $-NC_5H_{10}$, $-NC_4H_8O$, $-CHO$, $-CH(OH)CH_3$, $-COCH_3$, $-O(CH_2)_2NC_4H_8$, 또는 $-O(CH_2)_2NC_5H_{10}$ 이다. X 는 $=O$ 또는 $=N-OR_5$ 가 아니다. 여기에서 R_5 는 수소 또는 알킬이다.

[0012] 관련된 예에서, 본 발명은 일반 구조식 I의 화합물들(또는 일반 구조식 I의 화합물을 포함하는 약학적 조성물들)이 이러한 화합물 치료가 필요한 환자의 여러 가지 호르몬(예를 들면, 에스트로겐 및/또는 프로게스테론) 의존성 증상들을 치료하게 되는 방법들을 제공하고 있다. 다른 관련 예에서, 일반 구조식 I의 화합물들이 장기간 투여되어 만성 호르몬 의존성 증상들을 치료하게 된다. 다른 예에서는, 일반 구조식 I의 화합물들이 경구투여(예를 들면, 환자의 위장관으로 투여)를 포함하는 어느 경로에 의해 투여된다. 바람직한 예에서는, 일반 구조식 I의 화합물들이 만성 호르몬 의존성 증상의 장기간 치료를 위해 질의 점막에 투여된다.

[0013] 다른 예에서는, 본 발명이 간 독성을 방지하는 한 개 이상의 항프로게스틴(또는 약학적으로 허용가능한 한 개 이상의 항프로게스틴)을 포함하는 조성물들을 투여하는 방법들을 제공하고 있다. 항프로게스틴은, 프로게스테론 의존성 증상을 치료하기 위해서 유효한 양이 투여되고 있다면, 어떠한 항프로게스틴이 되어도 상관없다(예를 들면, 항프로게스틴은 선택적 프로게스테론 수용체 조절체(SPRM), 일반 구조식 I의 화합물 또는 프로게스테론의 효과를 억제하는 어느 화합물이 될 수 있다.).

[0014] 관련 예에서는, 이러한 치료가 필요한 환자의 여러 가지 호르몬 의존성 증상들을 치료하기 위한 방법이 제공된다. 이러한 방법은, 일차 경로 신진대사를 방지하는 경로를 통해 한 개 이상의 항프로게스틴을 포함하는 조성물의 투여 단계를 포함한다. 바람직하게는 그 조성물은 피부 조직(cutaneous), 설하/구강, 혈관내, 근육내, 피하조직, 흡입, 직장(rectal), 질, 자궁 내부와 국소적으로 구성되는 그룹으로부터 선택된 경로를 통해 투여된다. 더 바람직하게는 그 조성물은 한 개 이상의 호르몬 의존성 증상들을 치료하기 위해서 질 점막으로 국소적으로 투여된다.

발명의 효과

[0015] 본 발명의 조성물에 의해 치료되는 호르몬 의존성(hormone-dependent) 증상들은, 자궁내막증과 그에 관련된 통증, 샘근육증, 난소 자궁내막종, 월경통, 내분비(endocrine) 호르몬 의존성 종양들, 자궁섬유종, 자궁내막 초증식(hyperproliferation), 난소암, 경부암과 유방암을 포함하나, 이들에 한정되지는 않는다. 본 발명의 조성물은 또한 월경 및 출산을 유도하고, 피임을 위해 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1은, 비글종 개에서 CDB-4124 또는 CDB-4453를 25mg의 용량을 경구 및 질을 통해 투여한 후, Cmax(최고 혈청 농도)와 곡선(AUC) 하부의 면적의 비교를 도시한 도면이다.

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

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

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

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 본 발명은 여러 가지 형태로 구현되며, 몇몇의 예들에 대한 본 발명의 기재는 본 발명을 이해시키기 위하여 예시되는 것으로 이해되어야 하며, 예시된 예들이 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다. 제목은 단지 편의를 위해 제공되었으며, 어느 방식으로라도 본 발명을 제한하는 것은 아니다. 어느 제목하의 기재된 예들은 다른 제목의 예들과 결합될 수 있다.

[0018] 여기에 기재된 어느 숫자 또는 데이터에 의해 형성될 수 있는 어느 범위들, 비율들과 그 비율들의 범위들은 본 발명의 예들을 더 나타내고 있다는 것을 알아야 한다. 이것은 한정된 하한 및/또는 상한 경계치를 포함 또는 포함하지 않고 형성되는 범위들을 포함한다. 그러므로, 해당 기술자는 수 많은 이러한 범위들, 비율들과 그 비율들의 범위들이 여기에 기재된 데이터와 숫자로부터 명확하게 도출될 수 있으며, 모두 본 발명의 실시예들을 표현한다는 것을 알 수 있게 된다.

[0019] 본 발명의 화합물, 조성물 및 방법들이 기재되어, 공개되기 이전에, 여기에 기재된 기술은 단지 특정한 예들을 기술할 목적으로만 존재하며 제한되어 있지 않다는 것을 알아야 한다. 본 발명의 명세서와 첨부된 청구항들에서 이용되는, 단수 형태인 “a”, “an” 및 “the”는 문맥에서 달리 명확하게 지시하지 않는 한 복수의 참조 대상물들을 가리키고 있다는 점을 알아야 한다.

[0020] 정의들

[0021] 용어 “경구” 투여는, 활성물질이 소화되도록 제조된 물질, 즉 흡수를 위한 위장기관으로 투여되는 것을 의미한다.

[0022] 용어 “유효 투여량”은 특정한 증상을 치료하기 위해 충분한 활성성분의 조성물의 양을 의미한다.

[0023] 용어 “선택적 프로게스테론 수용체 조절체”는, 조직-특이성(tissue-specific) 방법에 의해 프로게스테론 수용체의 기능들에 영향을 미치는 화합물들을 의미한다. 그 화합물들은 어느 조직(예를 들면, 가슴 조직)내에서는 프로게스테론 수용체 길항제로서 작용하며, 어느 다른 조직(예를 들면, 자궁)에서는 프로게스테론 수용체 작용제(agonist)로 기능한다.

[0024] 여기에서 사용되는 용어 “치료하다” 또는 “치료”는 어느 프로게스테론-의존성 질병 또는 장애의 치료를 언급하며, 질병 또는 장애를 억제하고, 질병 또는 장애의 진전을 제어하고; 질병 또는 장애를 완화시키고, 예를 들면, 질병 또는 장애의 복귀를 유도하고; 질병 또는 장애에 의해 발생된 상태들을 완화하거나, 질병 또는 장애의 증상들을 완화하는 것을 포함하나 이들에 한정되지는 않는다.

[0025] 프로게스테론-의존성 질병 또는 장애에 관련하여, 용어 “방지하다” 또는 “방지”는, 아무것도 발생하지 않는

경우에 질병 또는 장애의 발생 초기 단계를 방지하거나, 또는 질병 또는 장애가 이미 존재하는 경우에 질병 또는 장애의 진전을 방지하는 것을 의미한다. 예를 들면, 본 발명의 조성물들은 종양의 재발을 방지하기 위해서 사용될 수 있다. 종양의 재발은, 남아 있는 미세한 그룹들과, 나중에 임상학적으로 검출될 수 있는 종양들로 확장되는 종양 세포들의 병소(nest)에 의해 발생된다.

[0027] 용어 “프로게스테론 작용제”는 프로게스테론 수용체와 결합되고 자연 호르몬의 활성을 모방하는 화합물을 의미한다.

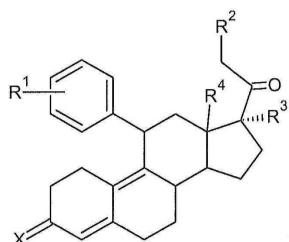
[0028] 용어 “프로게스테론 길항제(antagonist)”는 프로게스테론 수용체와 결합되어 프로게스테론의 효과를 억제하는 화합물을 의미한다.

[0029] 암컷의 호르몬 레벨과 관련하여, 용어 “실질적으로 감소되지 않는 것”은, 본 발명의 조성물들의 투여 기간 동안에 정상적인 범위내에서 호르몬 레벨들이 유지된다는 것을 의미한다. 즉, 정상적인 범위내에서 호르몬 레벨들이 유지되는 동안에는, 호르몬 레벨의 감소가 약간 발생할 수 있다는 것을 의미한다.

[0030] 암컷의 호르몬 레벨과 관련하여, 용어 “실질적으로 증가되지 않는 것”은, 본 발명의 조성물들의 투여 기간 동안에 정상적인 범위내에서 호르몬 레벨들이 유지된다는 것을 의미한다. 즉, 정상적인 범위내에서 호르몬 레벨들이 유지되는 동안에는, 호르몬 레벨의 증가가 약간 발생할 수 있다는 것을 의미한다.

화합물들

[0033] 한 양태에서는, 본 발명은, 다음의 구조식 I를 가지는 화합물과 약학적으로 허용가능한 그의 염을 제공한다.;



(I)

[0034] 여기에서 R^1 은, 파라, 오르소 및 메타에 위치하며, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$; 알킬; 알케닐; 사이클로알킬(cycloalkyl); 사이클로알케닐(cycloalkenyl); 아릴(aryl); H; CH_3SO ; CH_3SO_2 ; 아실(acyl)(예를 들면, 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴 등); 알콕시(alkoxy)(예를 들면, $-\text{OCH}_3$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$); 티오알콕시(thioalkoxy); 티오알킬(thioalkyl)(예를 들면, $-\text{SCH}_3$); 아실록시(acyloxy)(예를 들면, 아세톡시, 프로파노일록시);

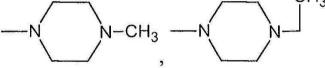
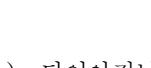
$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$; ; ; (여기에서 X와 Y는 아실이거나; 또는 바람직하게는 적어도 하나의 질소원자를 포함하는 헤테로사이클(예를 들면 아지리디닐() or), 아지리-

리닐(,) or , 아제티디닐, 피롤리디닐($-\text{NC}_4\text{H}_8$), 치환된 피롤리디닐(예를 들면 메톡시피롤리디닐, 에톡-

시피롤리디닐), 피롤(, 피페리디닐($-\text{NC}_5\text{H}_{10}$), 치환된 피페리디닐(예를 들면 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NC}_5\text{H}_{10}$), 피리디닐

, 모르폴리닐($\text{NCH}_4\text{H}_8\text{O}$), 치환된 모르폴리닐(예를 들면 에톡시모르폴리닐), 옥사지닐, 피페라지닐

,

[0036] 치환된 피페라지닐( , ), 다이아지닐

[0037] 및 피라졸()과 같은 아졸)을 포함하나 이들에 한정되지 않는 관능기이다.

[0038] R^2 는 수소, 할로겐, 알킬, 아실, 하이드록실, 알콕시(예를 들면, 메톡시, 에톡시, 비닐옥시, 에티닐옥시, 싸이클로프로필옥시 등), 아실옥시(예를 들면, 포르밀옥시, 아세톡시, 프로피오닐옥시, 헵타노일옥시, 글리시네이트 등), 알킬 카보네이트, 사이피오닐옥시(cypionyloxy), S-알킬, S-CN, S-아실 및 $-OC(O)R^6$ (여기에서 R^6 는, 알킬, 알콕시알킬(예를 들면, $-CH_2OCH_3$) 또는 알콕시($-OCH_3$)를 포함하는 관능기이다.)를 포함하나 이들에 한정되지 않는다.

[0039] R^3 는, 알킬(예를 들면, 메틸, 메톡시메틸), 하이드록시, 알콕시(예를 들면, 메톡시, 에톡시, 메톡시메틸 등) 및 아실옥시를 포함하나 이들에 한정되지 않는다. 단, R^3 는 아세톡시 또는 프로피닐은 아니다.

[0040] R^4 는 수소 또는 알킬을 포함하나 이들에 한정되지 않는다. 마지막으로, X 는 $=O$, $=N-OR^5$ 을 포함하나 이들에 한정되지 않는다. 여기에서 R^5 는 수소 또는 알킬, OH, CH_2 , $OAlk_1$ 및 $OCOAlk_2$ 가 된다. 여기에서 Alk_1 및 Alk_2 는, C1-C8 알킬 또는 C7-C15 아르알킬이며, 단, R^1 은, 파라 위치에 있으며, $-OCH_3$, $-SCH_3$, $-NC_4H_8$, $-NC_5H_{10}$, $-NC_4H_8O$, $-CHO$, $-CH(OH)CH_3$, $-COCH_3$, $-O(CH_2)_2NC_4H_8$ 또는 $-O(CH_2)_2NC_5H_{10}$ 이며, X 는 $=O$ 또는 $=N-OR^5$ 가 아니다. 여기에서 R^5 는 수소 또는 알킬이다.

[0041] 바람직한 예에서, 일반 구조식 I의 화합물과 약학적으로 허용가능한 그의 염이 제공된다. 여기에서 R^1 은 파라 위치에 위치되며, $-OCH_3$, $-SCH_3$, $-NC_4H_8$ (피롤리디노), $-NCH_5H_{10}$ (피페리디노), $-NC_4H_8O$ (모르폴리노), $-CHO$, $-CH(OH)CH_3$, $-COCH_3$, $-O(CH_2)_2NC_4H_8$ (메톡시피롤리디노) 또는,

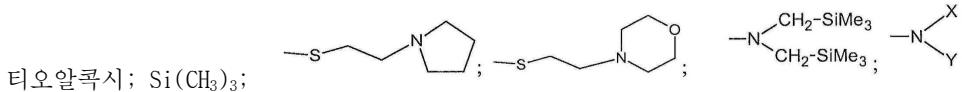
[0042] $-O(CH_2)_2NC_5H_{10}$ (액톡시피페리디노페닐)이며; R^2 는, 수소, 할로겐, 알킬, 아실, 하이드록실, 알콕시(예를 들면, 메톡시, 에톡시, 비닐옥시, 에티닐옥시, 사이클로프로필옥시 등), 아실옥시(예를 들면, 포르밀옥시, 아세톡시, 프로피오닐옥시, 헵타노일옥시, 글리시네이트, 등), 알킬 카보네이트, 시피오닐옥시(cypionyloxy), S-알킬, S-CN, S-아실과 $-OC(O)R^6$ 가 된다. 여기에서 R^6 는, 알킬, 알콕시알킬(예를 들면, $-CH_2OCH_3$) 또는 알콕시($-OCH_3$)를 포함하는 관능기이다.; R^3 는, 알킬(예를 들면, 메틸, 메톡시메틸), 하이드록시, 알콕시(예를 들면, 메톡시, 에톡시, 메톡시메틸 등) 또는 아실옥시이며, 단, R^3 는 아세톡시 또는 프로피닐이 아니며; R^4 는 수소 또는 알킬이며; X 는 OH, CH_2 , $OAlk_1$ 또는 $OCOAlk_2$ 이며, 여기에서 Alk_1 및 Alk_2 는 C1-C8 알킬 또는 C7-C15 아르알킬이다.

[0043] 다른 바람직한 예에 있어서, 일반 구조식 I를 가지는 화합물과 약학적으로 허용가능한 그의 염이 제공된다. 이 때에, R^1 은, 메타 또는 오르소 위치에 있으며, $-OCH_3$, $-SCH_3$, $-NC_4H_8$ (피롤리디노), $-NC_5H_{10}$ (피페리디노), $-NC_4H_8O$ (모르폴리노), $-CHO$, $-CH(OH)CH_3$, $-COCH_3$, $-O(CH_2)_2NC_4H_8$ (메톡시피롤리디노) 또는 $-O(CH_2)_2NC_5H_{10}$ (액톡시피페리디노페닐)이다.; R^2 는, 수소, 할로겐, 알킬, 아실, 하이드록실, 알콕시(예를 들면, 메톡시, 에톡시, 비닐옥시, 에티닐옥시, 사이클로프로필옥시 등), 아실옥시(예를 들면, 포르밀옥시, 아세톡시, 프로피오닐옥시, 헵타노일옥시, 글리시네이트 등), 알킬 카보네이트, 사이피오닐옥시(cypionyloxy), S-알킬, S-CN, S-아실과 $-OC(O)R^6$ 이다(여기에서, R^6 는, 알킬, 알콕시알킬(예를 들면, $-CH_2OCH_3$) 또는 알콕시($-OCH_3$)를 포함하는 관능기이다.); R^3 는 알킬(예를 들면, 메틸, 메톡시메틸), 하이드록시, 알콕시(예를 들면, 메톡시, 에톡시, 메톡시메틸 등) 또는 아실옥시이다. 단, R^3 는 아세톡시 또는 프로피닐이 아니다.; R^4 는 수소 또는 알킬이며; X 는 $=O$, $=N-OR^5$ 이다.

단, R5는 수소, 알킬, OH, CH₂, OAlk₁ 또는 OCOAlk₂이며, 여기에서 Alk₁ 및 Alk₂는, C1-C8 알킬 또는 C7-C15 아르알킬이다.

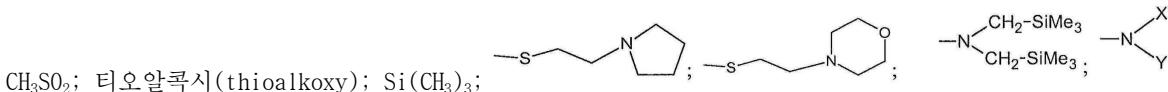
[0044] 또 다른 바람직한 예에 있어서, 일반 구조식 I를 가지는 화합물과 약학적으로 허용가능한 그의 염이 제공된다.

이 때에, R¹은, 파라 위치에 있으며, 알킬; 알케닐; 사이클로알킬; 사이클로알케닐; 아릴; H; CH₃SO; CH₃SO₂;



[0045] (여기에서 X와 Y는, 아실; 아지리디닐, 아지리닐, 아제티디닐, 메톡시피롤리디닐, 에톡시피롤리디닐, 옥사지닐, 피페라지닐, 메틸피페라지닐, 에틸피페라지닐 또는 디아지닐이다.); R²는 수소, 할로겐, 알킬, 아실, 하이드록실, 알콕시(예를 들면, 메톡시, 에톡시, 비닐록시, 에티닐옥시, 사이클로프로필옥시 등), 아실옥시(예를 들면, 포르밀옥시, 아세톡시, 프로피오닐옥시, 헵타노일옥시, 글리시네이트 등), 알킬 카보네이트, 사이피오닐옥시, S-알킬, S-CN, S-아실 또는 -OC(O)R⁶ (여기에서, R⁶는, 알킬, 알콕시알킬(예를 들면, -CH₂OCH₃) 또는 알콕시(-OCH₃)를 포함하는 관능기이다.); R³는 알킬(예를 들면, 메틸, 메톡시메틸 등), 하이드록시, 알콕시(예를 들면, 메톡시, 에톡시, 메톡시메틸 등) 또는 아실옥시이다. 단, R³는 아세톡시 또는 프로피닐이 아니다.; R⁴는 수소 또는 알킬이며; X는 =O, =N-OR⁵이다.(여기에서 R5는 수소, 알킬, OH, CH₂, OAlk₁ 및 OCOAlk₂이며, Alk₁ 및 Alk₂는, C1-C8 알킬 또는 C7-C15 아랄알킬이다.)

[0046] 또 다른 예에 있어서, 일반 구조식 I를 가지는 화합물과 약학적으로 허용가능한 그의 염이 제공된다. 이 때에, R¹은, 메타 또는 오르소 위치에 있으며, 알킬; 알케닐; 사이클로알킬; 사이클로알케닐; 아릴; H; CH₃SO;



[0047] (여기에서 X와 Y는, 아실; 아지리디닐, 아지리닐, 아제티디닐, 메톡시피롤리디닐, 에톡시모르폴리닐, 옥사지닐, 피페라지닐, 메틸피페라지닐, 에틸피페라지닐과 또는 디아지닐이다.); R²는 수소, 할로겐, 알킬, 아실, 하이드록실, 알콕시(예를 들면, 메톡시, 에톡시, 비닐옥시, 에티닐옥시, 사이클로프로필옥시 등), 아실옥시(예를 들면, 포르밀옥시, 아세톡시, 프로피오닐옥시, 헵타노일옥시, 글리시네이트 등), 알킬 카보네이트, 사이피오닐록시, S-알킬, S-CN, S-아실 또는 -OC(O)R⁶ 이다.(여기에서 R⁶는, 알킬, 알콕시알킬(예를 들면, -CH₂OCH₃) 또는 알콕시(-OCH₃)를 포함하는 관능기이다.); R³는, 알킬(예를 들면, 메틸, 메톡시메틸), 하이드록시, 알콕시(예를 들면, 메톡시, 에톡시, 메톡시메틸)와 아실옥시이다. 단, R³는 아세톡시 또는 프로피닐이 아니다.; R⁴는 수소 또는 알킬이며; X는 =O, =N-OR⁵(여기에서, R5는 수소, 또는 알킬, OH, CH₂, OAlk₁ 또는 OCOAlk₂이며, Alk₁ 및 Alk₂는, C1-C8 알킬 또는 C7-C15 아르알킬이다.

[0048] 특히 바람직한 R¹ 치환기들은, 오르소, 메타 또는 파라위치들과는 상관없이, -CHO, -COCH₃이며, 최소한 한 개의 질소 원자를 포함하는 헤테로사이클, 특히, -NC₅H₁₀(피페리디노: piperidino)이다.

[0049] 특히 바람직한 R² 치환기들은, 알콕시(특히, 메톡시 또는 에톡시)와 H이다.

[0050] 특히 바람직한 R³ 치환기들은, 알콕시(특히, 메톡시 또는 에톡시), 프로피오닐옥시(propionyloxy), 포르밀옥시(formyloxy) 및 메톡시메틸(methoxymethyl)이다.

[0051] 특히 바람직한 R⁴ 치환기들은, 알킬이며, 더욱 바람직하게는 메틸이다.

[0052] 일반 구조식 I의 화합물들은, 미국 특허 제 6,861,415호와 제 6,900,193호에 기재된 화합물들을 항성하기 위해 이용되는 기술들을 포함하는, 종래의 합성 화학기술에 의해 합성될 수 있다. 상기 각 미국 특허는 여기에서

참조로서 그 전체 내용들이 포함되어 있다. 특히, 미국 특허 제 6,861,415호의 도 1, 2와 3파, 제 6,900,193호의 도 1-11의 합성 방법들이 종래의 합성 방법들과 함께 이용되어, 본 발명의 화합물들을 합성할 수 있다.

[0053] 일반 구조식 I의 화합물들은, 그 화합물들의 투여시에 일차 아민을 생성하기 위해 신진대사가 이루어지지 않는 관능기를 가지며, 오르소, 메타 또는 파라 위치(예를 들면, 일반 구조식 I의 위치 R^1)에서 치환되는 $C11\beta$ 에서 폐닐기를 가지고 있다. 예를 들면, $C11\beta$ 위치에서 디메틸아미노페닐기를 가지는 화합물들은 $C11\beta$ 위치에서 일차 아민 아닐린(primary amine aniline : $-phenyl-NH_2$)을 생성하기 위해 투여시에 탈알킬화(dealkylation)를 거치게 된다. 탈알킬화는 두 단계를 통해 발생하게 된다.: 첫 번째로, 디메틸아미노페닐기는 비교적 신속하게 모노메틸아미노페닐로 모노탈메틸화(monodemethylated) 된다.; 두 번째로, 비교적 늦은 반응에 의해, 나머지 알킬 그룹이 제거되어 일차 아민을 형성한다. 이론에 구애받지 않고 생각해 보면, 아닐린 또는 치환된 아닐린($-phenyl-NH_2$)기들은 반응성 구핵성 시약(reactive nucleophiles)으로 작용할 수 있으므로, 장기간 많은 양의 투여량이 투여되는 경우에, 단백질 부가물(adduct)의 형성에 의해 이러한 화합물들을 투여 받는 환자들의 간에 대해 나쁜 반응을 유도하게 된다고 판단되고 있다. 그러므로, R^1 은 일차, 이차 또는 삼차 아민이 아니다. 게다가, R^1 은 그 자체가 일차, 이차 또는 삼차 아민으로 치환되는 일차, 이차 또는 삼차 아민을 제외한 다른 관능기는 아니다. 본 발명의 화합물들은 호르몬-의존성 장애들을 장기간 치료하기 위해 매우 유용하다.

[0054] 일반 구조식 I의 화합물들은, 또한 $C17\alpha$ 위치(예를 들면, 일반 구조식 I의 R^3 의 위치)에서 아세톡시 또는 프로피닐이 아닌 다른 물질을 가지고 있다. 이론에 구애받지 않고 생각해 보면, $C17\alpha$ 위치에 존재하는 경우에, 이러한 잔기들(moieties)이 단백질 부가물과, 이러한 화합물들이 투여된 환자의 간 독성을 유도하는 알코올에 투여시에, 신진대사가 이루어진다고 판단되고 있다.

[0055] 관련 예에서, 본 발명은 상기 기재된 일반 구조식 I의 한 개 이상의 화합물들(또는, 일반 구조식 I의 한 개 이상의 화합물들을 포함하는 약학적 조성물)을 투여함으로써 프로게스테론-의존성 증상들을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일반 구조식 I의 화합물들은 이러한 화합물들을 투여 받은 환자들의 역기능적인 간 반응에 도움을 준다고는 판단되지 않는다. 그러므로, 본 발명의 이러한 특성에 따라, 경구투여(예를 들면, 위장 기관으로 투여), 설하/구강, 혈관내, 근육내, 피하조직내, 흡입, 점막(예를 들면, 직장 또는 질), 국소부분(topical)을 포함하나, 이들에 한정되지 않는 경로를 통해 투여될 수 있다. 바람직한 예에서, 일반 구조식 I의 한 개 이상의 화합물들을 포함하는 조성물은 최소한 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 그 이상의 개월 수 동안에 호르몬-의존성 증상들을 치료하기 위해서, 최소한 25mg/day의 투여량을 경구투여할 수 있다. 좀 더 바람직한 것은, 최소한 50mg/day의 투여량을 경구투여하는 것이다.

방법들

[0057] 또한 본 발명은, 간 독성을 방지하는 호르몬(예를 들면, 프로게스테론)-의존성 증상들을 치료하기 위해서, 간 독성을 방지하는 항프로게스틴을 투여하는 방법들을 제공하고 있다.

[0058] 한 예에서, 본 발명은, 아미노기, N-모노알킬아미노기, N-디알킬아미노기 또는 아미노, N-모노알킬아미노, 또는 N-디알킬아미노기로 치환된 관능기가 아닌 $C11\beta$ 치환기를 가지는 어느 스테로이드 항프로게스틴의 경구투여에 의해 프로게스테론-의존성 증상들을 치료하는 방법들에 관한 것이다. 예를 들면, 스테로이드 항프로게스틴의 $C11\beta$ 치환기는, N,N-디알킬아미노아릴, N-모노알킬아미노아릴과 아미노아릴이 아닌 다른 것이다. 아미노기, N-모노알킬아미노기, N-디알킬아미노기 또는 아미노, N-모노알킬아미노, 또는 N-디알킬아미노기로 치환된 관능기가 아닌, $C11\beta$ 치환기를 가지는 스테로이드 항프로게스틴은, 최소한 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 그 이상의 개월 수 동안에 최소한 25mg/day의 투여량을 경구투여 할 수 있다. 좀 더 바람직한 것은, 최소한 50mg/day의 투여량을 경구투여하는 것이다. 아미노기, N-모노알킬아미노기, N-디알킬아미노기 또는 아미노, N-모노알킬아미노, 또는 N-디알킬아미노기로 치환된 관능기가 아닌, $C11\beta$ 치환기를 가지는 대표적인 스테로이드 항프로게스틴은, CDB-4119(17 α -아세톡시-11 β -(4-아세틸페닐)-21-티오아세톡시-19-노르프레그나(norpregna)-4,9-디엔(diene)-3,20-디온(dione)), CDB-4239(17 α -아세톡시-11 β -(4-아세틸페닐)-21-메톡시-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온), CDB-4241(17 α , 21-디아세톡시-11 β -(4-아세틸페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온), CDB-4176(17 α -아세톡시-11 β -(4-아세틸페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온), CDB-4363(17 α -아세톡시-11 β -(4(N-피페리디노(Piperidino))페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온)과, 미국 특허 제 6,861,415호와 제 6,900,193호에 기재된 다른 화합물들을 포함한다.

[0059] 다른 예에서, 본 발명은 호르몬(예를 들면, 프로게스테론)-의존성 증상들을 치료하기 위해서, 한 개 이상의 항

프로게스틴을 포함하는 조성물의 비경구투여하는 것에 관한 것이다. 본 발명의 이러한 양태에 따르는 항프로게스틴은 상기 일반 구조식 I의 화합물들을 포함하는 기준의 항프로게스틴이 될 수 있다. 본 발명의 이러한 양태는, 어느 19-노르테스토스테론(nortestosterone)- 또는, 19-노르테스토스테론에 의해 도출된 항프로게스틴이 치료적 농도에서 간에 대해 독성 효과를 나타내므로, 이것이 임상 이용에 제약을 가한다는 예기치 못한 사실에 일부 근거하여 도출된 것이다. 상세히 말하자면, 항프로게스틴/SPRM CDB-4124의 치료적인 투여량을 입을 통해(예를 들면, 섭취) 매일 장기적으로 경구투여되는 환자들이 간 독성을 나타낸다는 사실이 발견되었다. CDB-4124의 많은 양의 모노-디메틸레이티드 신진대사가 CDB-4124를 입으로 투여받은 환자들에 대한 약물 동력학적 연구에 의해 발견된다. 이것은 CDB-4124가 간에서 중요한 일차 경로 신진대사를 거치게 되므로, 간 손상이 발생할 기회를 제공하게 된다는 것을 의미한다.

[0060] 바람직한 예에서, 본 발명은, 아미노기, N-모노알킬아미노기, N-디알킬아미노기 또는 아미노, N-모노알킬아미노, 또는 N-디알킬아미노기로 치환된 관능기가 아닌, CDB-4119, CDB-4239, CDB-4241, CDB-4176과, CDB-4363과 같은, C11 β 치환기를 가지는 스테로이드 항프로게스틴을 포함하는 조성물을 비경구투여하는 방법에 관한 것이다. 이러한 화합물들은 간에서 단백질 부가물(adducts)을 형성하지 않을 것이라고 예측되는 C11 β 치환기들을 가지고 있으며, 그 화합물들을 입을 통하지 않고 다른 경로를 통해 투여함으로써 일차 경로 신진대사를 회피하게 되므로, 간 독성 효과들이 방지된다. 관련 예에서, 상기 화합물들은 경구투여되는 경우에 화합물의 치료 효과를 나타내는 투여량에 비해 비교적 낮은 치료 효과를 나타내는 투여량이 비경구투여된다. 예를 들면, 질 점막의 일부분으로 투여되는 경우에, 치료 효과를 나타내는 투여량은 50mg/day 미만, 40mg/day 미만, 30mg/day 미만, 20mg/day 미만, 10mg/day 미만, 5mg/day 미만, 5mg/day에서 50mg/day에 이르는 범위, 5mg/day에서 40mg/day에 이르는 범위, 5mg/day에서 30mg/day에 이르는 범위, 5mg/day에서 20mg/day에 이르는 범위, 또는 5mg/day에서 10mg/day에 이르는 범위가 된다. 다른 관련 예에서는, 화합물의 유효한 양은, 전신적으로(systemically) 투여된 경우의 유효한 양보다 적다. 예를 들면, 자궁내막증, 자궁 유심유종과 그 부위에 위치하는 다른 질병들을 치료하기 위해서, 질 점막의 일부분으로 투여된 경우의 유효한 양은 전신적으로 투여된 경우의 유효한 양에 비해 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배 그리고 10배 정도 적은 양이 될 수 있다.

[0061] 상기 기재된 일반 구조식 I의 화합물들은, 경구 또는 비경구의 다른 경로를 통해 전달되는 것에는 상관없이 감소된 간 독성 또는 무독성을 나타내고 있다. 그러므로, 이러한 화합물들은 어느 투여 경로를 통해 투여되더라도 여러 가지 프로게스테론-의존성 증상들을 치료하는데 매우 유용하게 된다. 상기 투여 경로들은, 경구, 설하/구강, 혈관내, 근육내, 피하조직, 흡입, 점막(예를 들면, 직장 또는 질), 그리고 국소부분(topical)을 포함하나, 이들에 한정되지는 않는다.

[0062] 상기 기재된 일반 구조식 I의 화합물들을 포함하는, 항프로게스틴을 경구를 제외한 다른 투여 경로로 투여하는 방법은, 동일한 화합물들을 경구를 통해 투여하는 경우에 비해 간 독성을 감소할 수 있다. 항프로게스틴이 정맥내, 근육내, 설하 그리고 점막(예를 들면, 질, 자궁 내부 또는 직장)을 포함하나, 이들에 한정되지 않고, 일차 경로 신진대사를 회피하는 경로에 의해 투여되는 것이 바람직하다.

[0063] 항프로게스틴이 낮은 글루코티코이드(glucocorticoid) 활성을 가지고 있는 한, 특정한 프로게스테론 수용체 모듈레이터(SPRM)와 같은 프로게스테론 수용체를 억제하는 어느 화합물이 될 수 있다. 항프로게스틴은 낮은 에스트로게닉(estrogenic)/항에스트로게닉 활성을 가지고 있으므로, 항프로게스틴의 투여 후에는 혈청 에스트로겐 레벨들이 실질적으로 환자내에 보존되어 있는 것이 바람직하다.

[0064] 아래에 기재된 여러 예들과 관련하여 살펴보면, 본 발명의 조성물은 상기 기재된 일반 구조식 I의 한 개 이상의 화합물들을 포함한다. 이 경우에, 그 조성물은 경구 또는 비경구의 다른 경로를 통해 투여될 수 있다. 즉, 조성물은 상기 기재된 일반 구조식 I의 화합물들이 아닌 어느 항프로게스틴이 될 수 있다. 이 경우에는, 그 조성물이 항프로게스틴의 일차 경로 신진대사를 회피하는 경로에 의해 투여된다.

[0065] 본 발명의 한 예에서는, 본 발명의 조성물이 유방암을 가진 환자에게 투여되어 그 유방암을 치료한다. 바람직한 예에서는, 그 환자가 인간 여성이며, 유방암은 인간의 에스트로겐 수용체(hER) 또는 인간의 프로게스테론 수용체(hPR)을 발현하며, hER과 hPR을 모두 발현한다는 것이 바람직하다.

[0066] 본 발명의 한 관련 예에서는, 본 발명의 조성물이 항프로게스틴 치료에 저항하는 한 개 이상의 종양들을 가지고 있는 유방암 환자에게 투여되어 그 유방암을 치료한다. 예를 들면, 본 발명의 화합물들은 환자의 타목시펜(tamoxifen)-저항성 유방암을 치료하는데 특히 유용할 수 있다.

- [0067] 본 발명의 한 관련 예에서는, 본 발명의 조성물이, 관상피내암(ductal carcinoma in situ : DCIS), 점액암종(mucinous(colloid) carcinoma), 유방 골수암(medullary carcinoma of breast), 유두암상선암(papillary carcinoma of breast), 선양낭포암(adenoid cystic carcinoma : ACC), 유두의 파제트병(Paget's disease of nipple), 염증성 유방 질병, 섬유선종(fibroadenoma)과 섬유낭성 유방 질환(fibrocystic breast disease)으로 구성되는 그룹으로부터 선택된 한 가지 질병으로 고생하는 환자에게 투여되어, 그 질병을 치료하게 된다.
- [0068] 본 발명의 다른 예에서는, 본 발명의 조성물이 에스트로겐 치료를 받고 있는 여성에게 투여되어 여성의 유방암의 전이를 방지하게 된다.
- [0069] 본 발명의 관련된 한 예에서는, 본 발명의 조성물이, 설하(sublingually)/구강(buccal), 혈관내(intravascular), 근육내(intramuscular), 피하(subcutaneous), 흡입, 점막(예를 들면, 직장, 자궁 내부 또는 질) 및 국소 부분으로 구성되는 그룹으로부터 선택된 일차 경로 신진대사를 피하게 되는 비경구 경로를 통해 투여된다. 바람직한 예에서는, 본 발명의 조성물이 가슴(예를 들면, 유두 또는 아레올라(areola))에 직접 이용되는 경피 패치, 겔 또는 고약의 형태로 유방암 환자에게 투여되어, 유방암을 고치게 된다.
- [0070] 본 발명의 다른 예에서는, 본 발명의 조성물이 자궁내막 증식을 억제하기 위해서, 필요한 여성 환자에게 투여된다. 바람직한 예에서는, 본 발명의 조성물이 자궁내막 증식을 억제하기 위해서, 질을 통해 환자에게 투여된다.
- [0071] 본 발명의 관련된 한 예에서는, 본 발명의 조성물이 자궁내막증(endometriosis)을 치료하기 위해서, 그 조성물이 필요한 여성 환자에게 투여된다. 바람직한 예에서는, 본 발명의 조성물이 자궁내막증을 치료하기 위해서, 질을 통해 환자에게 투여된다.
- [0072] 본 발명의 다른 예에서는, 본 발명의 조성물이 월경통을 치료하기 위해서, 그 조성물이 필요한 여성에게 투여된다. 바람직한 예에서는, 본 발명의 조성물이 월경통을 치료하기 위해서, 질을 통해 환자에게 투여된다.
- [0073] 본 발명의 또 다른 예에서는, 본 발명의 조성물이 자궁근종(uterine fibroid)을 치료하기 위해서, 그 조성물이 필요한 여성에게 투여된다. 바람직한 예에서는, 본 발명의 조성물이 자궁근종을 치료하기 위해서, 질을 통해 환자에게 투여된다.
- [0074] 본 발명의 또 다른 예에서는, 본 발명의 조성물이 자궁선근증(adenomyosis)을 치료하기 위해서, 그 조성물이 필요한 여성 환자에게 투여된다. 바람직한 예에서는, 본 발명의 조성물이 자궁선근증을 치료하기 위해서, 질을 통해 환자에게 투여된다.
- [0075] 본 발명의 또 다른 예에서는, 본 발명의 조성물이 자궁내막종(endometrioma)을 치료하기 위해서, 그 조성물이 필요한 여성 환자에게 투여된다. 바람직한 예에서는, 본 발명의 조성물이 자궁내막종을 치료하기 위해서, 질을 통해 환자에게 투여된다.
- [0076] 본 발명의 또 다른 예에서는, 본 발명의 조성물이 난소암(ovarian cancer)을 치료하기 위해서, 그 조성물이 필요한 여성 환자에게 투여된다. 바람직한 예에서는, 본 발명의 조성물이 난소암을 치료하기 위해서, 질을 통해 환자에게 투여된다.
- [0077] 본 발명의 또 다른 예에서는, 본 발명의 조성물이, 자궁경부암(cervical cancer)을 치료하기 위해서, 그 조성물이 필요한 여성 환자에게 투여된다. 바람직한 예에서는, 본 발명의 조성물이 자궁경부암을 치료하기 위해서, 질을 통해 환자에게 투여된다.
- [0078] 본 발명의 특히 바람직한 예에서는, 본 발명의 조성물이, 자궁내막증, 월경통, 자궁근종, 자궁선근증, 난소암, 자궁경부암으로 고생하는 환자의 환부를 향해, 항프로게스틴의 국소적 전달(local delivery)을 실현하기 위한 비경구투여 경로를 통해 투여된다. 항프로게스틴은 이러한 국소적인 비경구투여를 위해 적합한 조성물로 형성될 수 있다. 예를 들면, 항프로게스틴은, 다음과 같이 형성되나, 이들에 한정되지는 않는다. 오랜 시간 동안에, 항프로게스틴을 천천히 방출하도록 하는 데포 주사(depot injection)(예를 들면, 고체 또는 오일이 포함된 피하 조직 또는 근육내부); 도너즈 형태의 호르몬-방출 질 림(vaginal ring)과 같은 질내부(intravaginal) 제제; 질좌제; 질 알약(vaginal pill); 자궁내부 장치(intrauterine device: IUD)와 같은 자궁내부 제제 또는 매트릭스 제제(matrix preparation); 임플란트형 약물 전달 장치; 토피컬 겔(topical gel); 또는 경피형 패치로 형성된다. 항프로게스틴이, 전체적으로는 중요하지 않지만 부분적으로는 중요한, 항프로게스틴 방출 상태, 즉, 서방성 상태(slow but continuous release)를 유지하는 질 림, 자궁 데포(uterine depot), 질 좌약(vaginal suppository) 또는 그것과 유사한 것과 혼합되는 것이 바람직하다.
- [0079] 바람직한 예에서는, 자궁내막증, 월경통, 자궁근종, 자궁선근증, 난소암, 또는 자궁경부암이, 치료가 필요한 환

자의 질에 대해 항프로게스틴을 포함하는 질내부 제제(intravaginal preparation)를 투여함으로써 치료된다. 항프로게스틴은 질내부 제제와 직접 접촉하고 있는 질 점막으로부터 흡수된다는 것을 알 수 있다. 질 링은 우수한 질내부 제제이며, 질 내부에서 항프로게스틴의 연속적인 방출을 제공하도록 만들어졌다. 삽입 기간은, 연속적이며 오랜 시간의 치료법을 제공하기 위해서, 예를 들면, 1-3개월에 이르는 기간 중의 어느 기간이 될 수 있다. 이 기간 후에는, 그 질 링이 새로운 제제로 대체될 수 있다.

[0080] 다른 바람직한 예에서는, 자궁내막증, 월경통, 자궁근종, 자궁선근증, 난소암, 또는 자궁경부암이, 치료가 필요한 환자의 질에 대해 항프로게스틴을 포함하는 질 알약 또는 질 좌약을 투여함으로써 치료된다. 질 알약과 질 좌약은, 이러한 제제를 만들기 위해 일반적으로 사용되는 희석제, 결합제 및 좌약 베이스(base)와 같은 첨가제를 이용하는 기존의 방법들에 의해 생산될 수 있다.

[0081] 다른 바람직한 예에서는, 자궁내막증, 월경통, 자궁근종, 자궁선근증, 난소암, 또는 자궁경부암이, 치료가 필요한 환자의 자궁강(uterine cavity)에 대해 항프로게스틴을 포함하는 질내부 제제를 투여함으로써 치료된다. 질내부 제제는, 질 내부에서 항프로게스틴의 연속적인 방출을 제공하는 매트릭스 제제가 될 수 있다. 질내부 제제의 삽입 기간은, 약 6개월이 될 수 있으며, 이 기간 후에는, 그 조제물이 제거되고 새롭게 삽입된 제제로 대체될 수 있다. 그러므로, 질병의 장기 치료가 잘 이루어질 수 있다. 질내부 제제는, 매트릭스 베이스(예를 들면, 실리콘 고무, 에틸렌 비닐 아세트산염, 에틸 셀룰로스, 카르복시메틸에틸셀룰로스, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐알콜, 카르복시비닐 중합체 또는 콜라겐을 포함하나, 이들에 한정되지 않는 중합체), 불활성 자궁내부 장치 및 선택적으로 적합한 가교제(crosslinking agent) 및/또는 폴리소르베이트(polysorbate) 60, 폴리소르베이트 80, 글리세린, 이소프로필 팔미트산염과 이소프로필 미리스테이트(myristate)와 같은 방출 촉진제들을 이용하는 일반적인 방법들에 의해 생산될 수 있다. 매트릭스 제제는 단일층 또는 이중층으로 될 수 있다. 자궁내부 제제의 형태는 제한되어 있지 않으며, 자궁 내부에 대한 국소투여(topical administration)에 적합한 형태를 가지고 있으면 충분하다.

[0082] 본 발명의 다른 예에서는, 본 발명의 조성물이 그 조성물이 필요한 여성에게 투여되어 그 여성의 월경을 유도하게 된다.

[0083] 본 발명의 또 다른 실시예에서는, 본 발명의 조성물이 그 조성물이 필요한 여성에게 투여되어 그 여성의 분만(labor)을 유도하게 된다.

[0084] 본 발명의 다른 예에서는, 본 발명의 조성물이 여성에게 피임제로 투여된다.

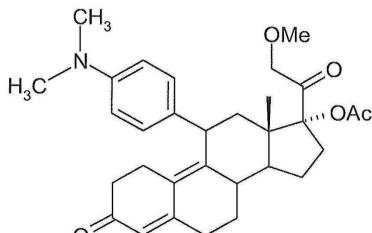
[0086] 상기 기재된 일반 구조식 I의 화합물을 포함하는 조성물들은 장기간 구강 투여에 대해 적합할 수 있다. 그 이유는, 이러한 화합물들이 감소된 간 독성 또는 간의 독성이 없는 효과를 나타내기 때문이다. 즉, 항프로게스틴(예를 들면, 일반 구조식 I의 화합물들)은 일차 경로 신진대사를 회피하는 경로에 의해 장기적으로 투여될 수 있으므로, 간에 의한 신진대사를 감소시키거나 또는 제거하게 된다. 그러므로, 본 발명의 조성물은 간 독성 효과를 발생시키지 않으면서 장기간 투여될 수 있다. 바람직스러운 것은, 화합물들이 단지 낮은 글로코코티코이드 수용체 결합 작용만을 가지고 있으므로, 글로코코티코이드 수용체의 기능에 간섭하지 않게 된다. 그러므로, 또한, 글로코코티코이드 수용체에 대해 높은 친화력을 가지는 항프로게스틴이 이용되는 경우에 대표적으로 발견되는 현상 즉, 기분의 급격한 변화(mood swing), 피곤 및 체중 감소와 같은 부작용 등을 감소시키는 효과와 본 발명의 조성물이 관련성을 가지고 있다. 바람직스러운 것은, 본 발명의 조성물이 또한, 낮은 에스트로겐 작용, 항에스트로겐 작용 및 항안드로게닉(anti-androgenic) 작용을 가지거나 또는 실제적으로 에스트로겐 작용, 항에스트로겐 작용 및 항안드로게닉을 전혀 가지고 있지 않다.

[0087] 한 예에서는, 호르몬-의존성 증상들을 치료하기 위해서 한 개 이상의 항프로게스틴을 유효한 양만큼 포함하는 본 발명의 조성물은 최소한 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31일 또는 그 이상의 투여 기간 동안에 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 최소한 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12개월 또는 그 이상의 투여 기간 동안에 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 최소한 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10년 또는 그 이상의 투여 기간 동안에 투여될 수 있다. 투여 기간 동안에, 본 발명의 조성물은 매일 투여되거나, 또는 격일제, 격월제 등과 같이 주기적으로 투여될 수 있다. 또한 본 발명의 조성물은 간헐적으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 조성물은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 그 이상의 개월의 투여 기간 동안 투여되고, 그 다음에 중지 기간이 이어지며, 그 이후에는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 그 이상의 개월 동안의 투여 기간이 계속해서 이어질 수 있다.

[0088] 한 예에서는, 본 발명의 조성물이 간헐적으로 투입되므로, 그 투입 대상은 최소한 한 번의 중지 기간

동안에는, 월경을 경험하게 된다. 이러한 방법은 프로게스테론 길항제에 의한 치료 중에 수반될 수 있는 비후성 또는 울혈성(stagnant) 자궁내막과 연관된 나쁜 효과들을 방지할 수 있을 것이라고 예상되고 있다. 이러한 나쁜 효과들은 반점(spotting), 비생리기 자궁출혈(breakthrough bleeding), 자궁내막 초증식(hyperproliferation) 또는 자궁내막암을 의미한다. 최소한 한 번의 중지기간 그리고 바람직하게는, 각 중지 기간은 투입 대상체가 월경을 경험하기에 충분한 기간이 된다. 더욱 바람직한 것은, 투입 대상체가 각 중지 기간 동안에 월경을 경험하게 된다는 것이다. 특별히 바람직한 예에서는, 본 발명의 조성물이 4개월의 투여 기간 동안에 매일 투여되고, 그 후에, 투입 대상체가 월경을 경험하게 되는 중지 기간이 이어진다. 그 이후에는, 다른 4개월의 투여 기간이 이어지게 된다.

[0089] 한 예에서는, 미국 특허 제6,861,415호와 제 6,900,193호에 기재된 스테로이드 화합물들 중에서 어떤 것은 일차 경로 신진대사를 회피하는 경로를 통해 환자에게 투여될 수 있다. 바람직한 예에서는, 그 스테로이드 화합물은 다음의 구조식으로 이루어지는 CDB-4124(21-메톡시-17 α -아세톡시-11 β -(4-N,N-디메틸아미노페닐)-19노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온)이다.



structural formula:

[0090] CDB-4124의 탈모노메틸화된(monodemethylated) 유도체인 CDB-4453(21-메톡시-17 α -아세톡시-11 β -(4-N-메틸아미노페닐)-19노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온)은 그 원래 물질(parent)보다 더욱 낮은 항글로코코티코이드 작용을 가지고 있다는 것이 입증되었다. Attardi et al., 2002, Mol. Cell. Endocrin. 188: 111 -123의 전체 내용들이 여기에서는 참조로서 포함되어 있다. 그러므로, CDB-4453과 같이, 탄소 11의 11 β 위치에서 모노메틸 아민-치환된 페닐 링을 가지는 19-노르테스토스테론 또는 19-노르프로게스테론-유도된 항프로게스틴은 본 발명의 방법들에서 사용되는 선호되는 화합물들 중 한 타입이다.; 그러나, 이러한 화합물들과 그것의 디-탈메틸화 대사물(di-demethylated metabolite)는, 놀랍게도, 경구투여되는 경우에, 유해한 간 독성 효과들을 발생시킨다는 사실이 발견되었으므로, 이러한 화합물들은 일차 경로 신진대사를 회피하는 경로를 통해 투여된다. 예를 들면, 이러한 화합물은 미국 특허 제6,861,415호와 제6,900,193호에 기재된 화합물과 같이, 화합물 21-메톡시-11 β -(4-N-메틸아미노페닐)-19노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온은, 일차 경로 신진대사를 회피하는 경로를 통해 투여되는 경우에 선호되는 화합물이다(여기에서 R¹은 -NHCH₃이다.).).

[0092] 일차 경로 신진대사를 회피하는 경로를 통해 투여되는 경우에 본 발명의 방법에 따르는 유용한 다른 화합물들은 다음에 기재된 화합물들이 될 수 있으나, 이것들에 한정되지는 않는다:

[0093] 미페프리스톤(Mifepristone) (RU-486; 11 β -[4-N,N-디메틸아미노페닐]-17 β -하이드록시-17-(1-프로피닐)-에스트라(estra)-4,9-디엔-3-원(one)), 릴로프리스톤(Lilopristone)(11 β -(4-N,N-디메틸아미노페닐)-17 β -하이드록시-17-(Z)-3-하이드록시프로페닐)에스트라-4,9-디엔-3-원), 오나프리스톤(Onapristone)(11 β -(4-N,N-디메틸아미노페닐)-17 α -하이드록시-17-(3-하이드록시프로필)-13 α -에스트라-4,9-디엔-3-원), 아소프리스닐(asoprisnil)(벤즈알데히드, 4-[(11 β , 17 β)-17-메톡시-17-(메톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11-요1]-1-(E)-옥심(oxim);J867), 그것의 대사물 J912(4-[17 β -하이드록시-17 α -(메톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11 β -요1]벤즈알데히드(benzaldehyd)-(1E)-옥심), 및 DE 43 32 283과 DE 43 32 284에 기재된 다른 화합물들, 그리고 CDB-2914 (17 α -아세톡시-11 β -(4-N,N-디메틸아미노페닐)-19노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온 및 Stratton et al., 2000, Hu. Reprod. 15: 1092-1099에 기재된 다른 화합물들이다.

[0094] 또한, 본 발명에서 고려되는 것은, Allan et al., 2006, Steroids 71:949-954에 기재된 JNJ-1250132와 다른 화합물들;Zhi et al., 1998, J. Med. Chem. 41 :291-302에 기재된 5-아릴-1,2-디하이드로크로메노(dihydrochromeno)[3,4-f]퀴놀린;미국 특허 번호 제6,509,334호, 제6,566,358호와 제6,713,478호의 Zhang et al.에 의한 1,4-디하이드로-벤조(d)[1,3]옥사진(oxazin)-2-원즈(ones);미국 특허 제6,391,907호의 Fensome et al.에 의한 1,3-디하이드로-인돌-2-원즈;미국 특허 제6,417,214호의 Ulrich et al.에 의한 2,3-디하이드로(dihydro)-1H-인돌즈(indoles);미국 특허 제6,380,235호의 Zhang et al.에 의한 벤지미디졸론

(benzimidazolones)과 그 유사체(analogues); 미국 특허 제6,339,098호의 Collins et al.에 의한 2,1-벤지스오티아졸린(benzisothiazoline) 2,2-이산화물(dioxides); 미국 특허 제6,306,851호와 제6,441,019호의 Santilli et al.에 의한 싸이클로카바메이트(cyclocarbamates)와 싸이클로-아미드(cyclo-amides); 미국 특허 제6,369,056호의 Zhang et al.에 의한 환형 유레아(cyclic urea)와 환형 아미드 유도체(cyclic amide derivatives); 및 미국 특허 제6,358,948호의 Zhang et al.에 의한 퀴나졸리논(quinazolinone)과 벤즈옥사진 유도체(benzoxazine derivatives)가 있다.

[0095] 본 발명에서 유용한 다른 항프로게스틴들은 다음과 같은 항프로게스틴을 포함하나, 이들에 한정되지는 않는다.

[0096] 미국 특허 제4,871,724호에 기재된, (6 α ,11 β ,17 β)-11-(4-디메틸아미노페닐)-6-메틸-4',5'-디하이드로스페로(dihydrospiro)[에스트라-4,9-디엔-17,2'(3'H)-푸란(furan)]-3-원(ORG-31710)과 다른 화합물들; (11 β ,17 α)-11-(4-아세틸페닐)-17,23-에폭시-19,24-니노르콜라(dinorchola)-4,9,20-트리엔(trien)-3-원(ORG-33628); 미국 특허 제4,921,845호에 기재된, (7 β ,11 β ,17 β)-11-(4-디메틸아미노페닐-7-메틸]-4',5'-디하이드로스페로[에스트라-4,9-디엔-17,2'(3'H)-푸란]-3-원(ORG-31806)과 다른 화합물들; Michna et al., 1992, J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 41:339-348에 기재된, ZK-112993과 다른 화합물들; 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 있다.

[0097] 본 발명에서 추가적으로 이용되기 위해 고려되는 것들은 다음과 같다. 미국 특허 제5,728,689호에 기재되어 있으며, (Z)-11 β -[(4-디메틸아미노)페닐]-17 β -하이드록시-17 α -(3-하이드록시-1-프로페닐)에스트르(estra)-4-엔(en)-3-원과 같은, 11 β -아릴-4-에스트렌(estrenes); 미국 특허 제5,843,933호와 제5,843,931호에 기재된, 11 β -아릴-에스트렌 유도체들: 미국특허 제5,693,628호에 기재되어 있으며, 4-[17 β -메톡시메틸]-3-옥소에스트라(oxoestra)-4,9-디엔-11 β -y1]벤즈알데히드(benzaldehyde)-1-(E)-옥심(oxime)과 같은, 11-벤즈알도옥심(benzaldoxime)-에스트라(estra)-디엔 유도체들; 미국 특허 제5,576,310호에 기재되어 있으며, 4-[17 β -메톡시-17 α -(메톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11 β -y1]벤즈알데히드-1-(E)-[0-(에틸아미노)카보닐(carbonyl)]옥심과 같은, 메톡시메틸-에스트라디엔(estra diene) 유도체들; WO 99/45023호에 기재되어 있으며, 4-[17 β -메톡시-17 α -(메톡시메틸)-3-옥소에스트라-4,9-디엔-11 β -y1]벤즈알데히드-1-(E)-[0-(에틸티오)카르보닐]옥심과 같은, S-치환된 11 β -벤자드옥심(benzadoxime)-에스트라-4,9-디엔-탄산 티올에스테르(carbonic acid thioesters); DE 19652408, DE 4434488, DE 4216003, DE 4216004와 WO 98/24803호에 기재되어 있으며, (Z)-6'-(4-시아노페닐(cyanophenyl))-9,11 α -디하이드로-17 β -하이드록시-17 α -[4-(1-옥소-3-메틸부톡시)(methylbut oxy)]-1-부테닐(butenyl)4'H-나프토[3',2',1'; 10,9,11]에스트르(estra)-4-엔(en)-3-원과 같은, 스테로이드 에스테르; WO 98/34947호에 기재되어 있으며, 11 β -(4-아세틸페닐)-17 β -하이드록시-17 α -(1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸(pentafluoroethyl))에스트라-4,9-디엔-3-원과 같은, 불소가 첨가된 17 α -알킬 체인(chain) 스테로이드; 미국 특허 제5,292,878호에 기재되어 있으며, 11베타-(4-아세틸페닐)-19,24-니노르(dinor)-17,23-에폭시-17알파-콜라(chola)-4,9,20-트리엔(trien)-3-원과 같은, 17-스피로푸란(spirofuran)-3'-일리덴(ylidene) 스테로이드; 미국 특허 제5,439,913호에 기재된, (Z)-11베타,19-[4-(3-피리디닐)-o-페닐렌]-17베타-하이드록시-17 α -[3-하이드록시-1-프로페닐]-4-안드로스텐(androsten)-3-원과 다른 화합물들; 미국 특허 제5,446,036호에 기재되어 있으며, 11베타-[4-(1-메틸에틸렌)페닐]-17 α -하이드록시-17베타-(3-하이드록시프로필)-13 α -에스트라-4,9-디엔-3-원과 같은, 13-알킬-11-베타-페닐 고난(phenyl gonanes); 미국 특허 제4,921,845호에 기재되어 있으며, 4',5'-디하이드로-11베타-[4-(디메틸아미노)페닐]-6베타-메틸스페로(methylsphero)[에스트라-4,9-디엔-17베타,2'(3'H)-푸란]-3-원과 같은, 11-아릴스테로이드; 미국 특허 제4,829,060호, 제4,814,327호와 제5,089,488호에 기재된, 11-베타-아릴-에스트라디엔; 미국 특허 제5,739,125호, 제5,407,928호와 제5,273,971호에 기재된, 11-베타-아릴-4,9 고나디엔(gonadiens)과 11-베타-아릴-13-알킬-4,9-고나디엔; 유럽 특허 제289073호에 기재된 11-베타-아릴-6-알킬(또는 알케닐 또는 알키닐) 스테로이드; 미국 특허 제5,093,507호에 기재된, 10-베타,11-베타-브릿지드 스테로이드(br idged steroids); 미국 특허 제5,244,886호에 기재된, 11-베타-아릴-14-베타-스테로이드; 미국특허 제5,095,129호, 제5,446,178호, 제5,478,956호와 제5,232,915호에 기재된, 19,11-베타-브릿지드 스테로이드; 미국 특허 제5,684,151호에 기재된, 1-아릴술포닐(arylsulphonyl), 아릴카보닐(arylcarbonyl)과 1-아릴포스포닐-3-페닐-1,4,5,6-테트라하이드록시피리다진(tetrahydropyridazines); 미국 특허 제5,753,655호에 기재된, 1-아릴술포닐, 아릴카보닐과 아릴티오카보닐 피리다지노 유도체(arylthiocarbonyl pyridazine derivatives); 미국 특허 제5,688,808호, 제 5,693,646호, 제5,693,647호, 제5,696,127호, 제5,696,130호와 제5,696,133호에 기재된, 1,2-디하이드로-[1,2-g]퀴놀린 유도체와 1,2-디하이드로-크로메노(chromeno)-[3,4-f]퀴놀린 유도체; Kang et al., 2007, Bioorg. Med. Chem. Lett. 15:907-910에

기재되어 있으며, (8S, 13S, 14R)-7-옥사-에스트라-4,9-디엔-3,17-디온 1로부터 유도된, 옥사 스테로이드 6; 및 Kang et al., 2007, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17:2531-2534에 기재된 7-옥사-스테로이드 4가 있다.

[0098] 게다가, 본 발명에서 사용되기 위해 고려된 것은, 미국 특허 제4,386,085호, 제4,447424호, 제4,519,946호와 제4,634,695호에 기재된 일반 구조식들을 가지는 19-노르(nor) 스테로이드와 19-노르-D-스테로이드들이며, 미국특허들은 그 전체 내용들이 여기에서 참조로 포함되어 있다.

[0099] 게다가, 본 발명에서 사용되기 위해 고려된 것은, 미국 특허 제4,536,401호에 기재된 일반 구조식 I를 가지는 11 β -아릴에스트라디엔들이며, 미국 특허는 그 전체 내용들이 여기에서 참조로 포함되어 있다.

[0100] 게다가, 본 발명에서 사용되기 위해 고려된 것은, 미국 특허 제4,780,461호에 기재된 일반 구조식 I를 가지는 13 α -알킬-고난(gonane)들이며, 미국 특허는 그 전체 내용들이 여기에서 참조로 포함되어 있다.

[0101] 게다가, 본 발명에서 사용되기 위해 고려된 것은, 미국 특허 제4,609,651호에 기재된 일반 구조식 I를 가지는 11 β -아릴에스트라디엔들이며, 미국 특허는 그 전체 내용들이 여기에서 참조로 포함되어 있다.

[0102] 게다가, 본 발명에서 사용되기 위해 고려된 것은, 미국 특허 제5,728,689호에 기재된 일반 구조식 I를 가지는 11 β -아릴-4-에스트렌들이며, 미국 특허는 그 전체 내용들이 여기에서 참조로 포함되어 있다.

[0103] 게다가, 본 발명에서 사용되기 위해 고려된 것은, 미국 특허 제5,843,933호와 제5,843,931호에 기재된 일반 구조식 I를 가지는 11 β -아릴-4-에스트렌 유도체들이며, 미국 특허는 그 전체 내용들이 여기에서 참조로 포함되어 있다.

[0104] 게다가, 본 발명에서 사용되기 위해 고려된 것은, 미국 특허 제4,921,845호에 기재된 11-아릴스테로이드들이며, 미국 특허는 그 전체 내용들이 여기에서 참조로 포함되어 있다.

[0105] 게다가, 본 발명에서 사용되기 위해 고려된 것은, 미국 특허 제5,739,125호에 기재된 일반 구조식 I를 가지는 11 β -아릴-고나(gona)-4,9-디엔-3-원들이며, 미국 특허는 그 전체 내용들이 여기에서 참조로 포함되어 있다.

[0106] 게다가, 본 발명에서 사용되기 위해 고려된 것은, 미국 특허 제5,407,928호에 기재된 일반 구조식 I를 가지는 11 β -아릴-고나-4,9-디엔들이며, 미국 특허는 그 전체 내용들이 여기에서 참조로 포함되어 있다.

[0107] 게다가, 본 발명에서 사용되기 위해 고려된 것은, Kang et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17(4):907-910(2007)에 기재된 옥사 스테로이드 6화합물들이다.

[0108] 본 발명에서 이용되는 항프로게스틴(antiprogestin) 화합물은 미국 특허 제6,861,415호에 기재된 기술과 같은 널리 알려진 합성 화학 기술을 이용하여 합성될 수 있다. 어느 관능기들은 반응 조건하에서 반응물질 또는 시약에 간섭될 수 있으므로 일시적인 보호가 필요하다는 것을 알 수 있다. 보호기들의 사용은 "protective Groups in Organic Synthesis", 2nd edition, T. W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience(1991)에 기재되어 있다.

[0109] 한 예에서, 본 발명의 조성물은 약학적으로 허용 가능한 항프로게스틴의 염, 예를 들면, 상기한 바와 같이 일반 구조식 I을 가지는 화합물로 구성된다. 반응조건에 따라, 얻어진 염 화합물은 중성 또는 염(salt) 형태를 가질 수 있다. 염 형태들은 수화물 또는 용매 화합물들 및 결정성 폴리모르프들(polymorphs)을 포함한다. 이러한 최종 생성물들의 유리 염기와 염들은 본 발명에 따라 사용될 수 있다.

[0110] 산부가염들은 공지방법으로 알칼리와 같은 염기성 물질을 이용하거나 또는 이온 교환을 통해 유리 염기로 전환시킬 수 있다. 얻어진 유리 염기는 또한 유기 또는 무기 산과 함께 염을 형성할 수도 있다.

[0111] 산부가염들의 제조시에, 약학적으로 허용가능한 염을 적합하게 형성하는 이러한 산들을 사용하는 것이 바람직하다. 이러한 산들의 예들로서는, 염화수소산, 황산, 인산, 질산, 지방족산 또는 포름산, 초산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 췌산, 말릭산, 타르타르산, 구연산, 아스코르빅산, 글루쿠로닉산, 푸마릭산, 말레익산, 하이드록시말레익산, 피루비산, 아스파르트산, 글루타믹산, p-하이드록시벤조익산, 엠보닉산, 에타네술폰산, 하이드록시에타네술폰산, 페닐아세트산, 만델릭산, 알로겐센술폰산, 톨루엔술폰산, 갈락타릭산, 갈락투로닉산, 또는 나프탈렌술폰산과 같은 술폰산 또는 지환족 카르복실산을 포함한다. 모든 결정 형태의 폴리모르프들은 본 발명에 사용될 수 있다.

[0112] 염기부가염들도 역시 본 발명에 따라 이용될 수 있으며, 종래의 방법에 따라 염의 제조에 이용되는 충분한 양의 염기에 유리산(free acid) 형태를 접촉시킴으로써 제조될 수 있다. 유리산 형태는 종래의 방법에 의해 산과 염

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

[0113] 본 발명의 조성물은 경구(앞에 기재된 일반구조식 I의 화합물들의 경우에), 설하/구강(buccal), 비경구(parenteral), 경피, 점막(transmucosal)(예를 들면, 질 또는 직장), 또는 국소적인(topical) 투여에 적합한 용량 또는 용량단위 형태로 제조될 수 있다. 비경구 투여는, 정맥내, 동맥내, 복막내, 피하, 근육내, 수막 공간내 및 관절내 투여들을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다.

[0114] 다른 예에서, 본 발명의 조성물은 직장 좌제들로 제조되며, 상기 좌제들은 코코아 기름 또는 글리세리드를 포함하나 이에 한정되지 않는 좌제 기체들을 포함한다.

[0115] 또 다른 예에서, 본 발명의 조성물은 미국 특허 제4,615,697에 기재된 항프로게스틴과 생체 결합성 캐리어로 구성되며, 미국 특허는 그 전체 내용들이 여기에서 참조로 포함되어 있다. 생체 결합성 캐리어(bisoadhesive carrier)는 젤, 크림, 정제, 알약, 캡슐, 좌제 또는 필름 형태 또는 질점막에 결합하는 다른 약학적으로 허용가능한 형태로 되어 있다.

[0116] 본 발명의 조성물은 또한 흡입에 적합하게 제조될 수 있다. 상기 조성물은 액제, 혼탁제, 유제 또는 건조한 분말 가루 형태, 또는 디클로로플루오로메탄 또는 트리클로로플루오로메탄과 같은 추진제(propellant)를 이용하는 에어로솔의 형태를 가질 수 있다.

[0117] 본 발명의 조성물은 경피제제에 적합하게 제조될 수 있다. 예를 들면, 크림, 연고, 로션, 페이스트, 젤(gel), 약이 주입된 플라스터, 패치 또는 막(membrane)의 형태로 제조될 수 있다. 이러한 조성물들은 예를 들면, 침투증강제(enhancer) 등과 같은, 적합한 부형제(excipient)들을 포함할 수 있다.

[0118] 본 발명의 조성물은 또한 주사제 또는 연속 주사 가능한 인퓨전을 포함하는 비경구 투여제로 제형화할 수 있다. 주사제용 조성물은 오일 또는 수용액성 비히클(vehicle) 중의 혼탁제, 액제 또는 유제일 수 있다. 이러한 조성물들은 또한 멸균되고, 발열성 물질(pyrogen)이 없는 물, WFI 등을 포함하나, 이들에 한정되지 않는 적합한 매체에 의해 재구성을 위한 분말 형태로 제공될 수 있다.

[0119] 본 발명의 조성물은 근육 내부 주입 또는 이식에 의해 투여되는, 데포제로서 제조될 수 있다. 이러한 조성물들은 적합한 중합성 또는 소수성 물질(예를 들면, 허용가능한 오일내의 에멀션과 같은), 이온교환수지로 제조되거나, 또는 (예를 들면, 거의 용해가능하지 않은 염과 같은) 거의 용해가능하지 않은 용해성 유도체로 제조될 수 있다.

[0120] 본 발명의 조성물은 리포솜 제제로 제조될 수 있다. 리포솜 제제는 관련 세포 또는 피부 각질층을 관통하여 세포막과 결합하는 리포솜을 포함할 수 있으며, 이에 의해, 세포내에 리포솜의 성분들이 전달된다. 예를 들면, Yarosh에 의한 미국 특허 제5,077,211호와, Redziniak 등에 의한 미국 특허 제4,621,023 또는 Redziniak 등에 의한 미국 특허 제4,508,703에 기재된 바와 같이 리포솜이 사용될 수 있다.

[0121] 본 발명의 조성물은, 정제(예를 들면, 혼탁제 정제, 바이트(bite) 혼탁제 정제, 급속 확산(rapid dispersion) 정제, 츄잉정제, 밸포정제, 이중층(bilayer) 정제 등), 캐플릿(caplet), 캡슐제(예를 들면, 소프트 또는 하드 젤라틴 캡슐), 산제(예를 들면, 포장 산제, 디스펜서블 산제, 또는 밸포성 산제), 로젠지(lozenges), 사켓(sachet), 캐세이(cachet), 트로치(troche), 알약, 과립제(granules), 소과립, 캡슐 형태의 소과립, 분말 에어로졸 형태 또는 투여를 위해 적합한 다른 고체 투여 단위 형태로 제조될 수 있다.

[0122] 정제는 수 많은, 기준의 알려진 약학 기술중 어느 기술에 따라 제조될 수 있다. 한 실시예에서, 정제 또는 다른 고체 투여 형태들은 (1) 건조 혼합, (2)직접 압축, (3) 밀링, (4) 건조 또는 비수용성 과립화, (5) 습식 과립화, 또는 (6) 융합을 포함하나, 이들에 한정되지 않는 한 가지 방법 또는 방법들의 결합에 의해 제조될 수 있다.

[0123] 정제 제조중 습식 과립화 과정의 각 단계로서, 일반적으로 성분들의 밀링과 체질(sieving), 건조 분발 혼합, 건조 매싱(massing), 과립화 및 최종 그라인딩(grinding)을 포함한다. 건조 과립화 방법은, 헤비-듀티(heavy-duty) 회전 정제 프레싱에서 분말 혼합체를 거친 정제로 압축하는 단계, 또는 "슬러그(slug)"로 압축하는 단계를 포함한다. 그 후에, 슬러그는 그라인딩, 보통 진동 과립기에 의해, 과립 소자들로 분해된다. 각 단계는 분말의 혼합, 압축(슬러깅: slugging)과 그라인딩(슬러그 감소 또는 과립화)을 포함한다. 일반적으로, 습식 바

인더 또는 습기는 어느 단계에서도 포함되지 않는다.

[0124] 다른 예에서는, 고체 투여 형태는 실질적으로 균일한 전 제조(preformulation) 혼합체를 형성하기 위해서 한 개 이상의 약학적 부형제와 향프로게스틴을 혼합하여 제조될 수 있다. 전 제조 혼합물은 그 후에 분리되어 선택적으로 어느 희망하는 투여 형태로 추가 처리될 수 있다(예를 들면, 압축, 캡슐화, 포장, 분산 등).

[0125] 압축된 정제는 본 발명의 분말 또는 과립 조성물을 타정하여 제조될 수 있다. 용어 "압축 정제"는 일반적으로 경구투여에 적합한 평활한 코팅되지 않은 정제를 의미하며, 단일한 압축 또는 사전-압축 태핑(tapping)과 그 이후에 최종 타정을 통해 제조될 수 있다. 본 발명의 정제는 코팅되거나 아니면 혼합되어 개선된 처리 및 저장 특징의 장점을 가지는 투여 형태를 제공하게 된다. 한 예에서는, 이러한 코팅이 선택되어 환자에 투여할 경우에 본 발명의 조성물의 치료 효과의 시작이 실질적으로 지연되지 않도록 한다. 용어 "현탁 정제"는 물에 두었을 때에 급속하게 분해되는 압축 정제를 의미한다.

[0126] 본 발명의 조성물의 적합한 액체 투여 형태는 액제, 수용성 또는 오일성 혼탁제, 엘릭서(elixir), 시럽, 에멀션, 액체 에어로졸 제제, 젤, 크림, 연고 등을 포함한다. 이러한 조성물은 또한 사용하기 전에 물 또는 다른 적합한 매체와의 구성을 위해 건조 생성물로서 제조될 수 있다.

[0127] 한 예에서, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개월 동안, 실내 온도, 냉장 온도(예를 들면, 약 5-10°C) 또는 냉동 온도에서 유지되는 밀폐된 용기내에 저장되어 있을 때에, 액체 또는 반고체(semi-solid) 조성물은, 여기에 기재된 최초의 향프로게스틴 화합물의 적어도 90%, 92.5%, 95%, 또는 97.5%의 강도를 나타낸다.

[0128] 본 발명의 조성물은, 필요에 따라, 한 개 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제(excipient)를 포함한다. 용어 "부형제"는 여기에서, 치료제가 아닌, 어느 물질을 의미하며, 치료제의 전달을 위한 캐리어 또는 매체로 이용되거나 또는 약학적 조성물에 추가되는 것이다. 이에 의해, 취급 및 저장 특성을 개선하거나 또는 조성물의 단위 투여량 형성을 허용 및 촉진시키게 된다. 부형제는, 설명을 위해 기재한 그러나 이들에 한정되지 않는, 희석제, 봉해제, 결합제, 접착제(예를 들면, 생체 결합성 접착제), 습식제, 윤활제, 활탁제(glidant), 표면수정제 또는 표면활성제, 향료, 혼탁화제, 유화제, 비수용성 매체, 보존제, 항산화제, 접착제, pH와 삼투압의 농도를 조정하는 시약(예를 들면, 베페제), 농후제, 감미료, 조미료, 미각 마스킹제(masking agent), 착색제 또는 염색액, 투파촉진제(enhancer) 및 조성물의 외관을 개선하기 위해 추가되는 물질들을 포함한다.

[0129] 본 발명의 조성물에 선택적으로 이용되는 부형제들은 고체, 반고체 액체, 또는 그들의 결합 형태가 될 수 있다. 부형제를 함유하는 본 발명의 조성물은 약품 또는 치료제와 한 개의 부형제를 혼합하는 단계를 포함하는 기존의 약학 기술에 의해 제조될 수 있다.

[0130] 본 발명의 조성물은 한 개 이상의 약학적으로 허용가능한 희석제를 부형제로 포함한다. 적합한 희석제는, 예를 들면, 무수 락토스와 락토스 일수소화물을 포함하는 락토스; 직접 압축된 녹말과 가수분해된 녹말들(예를 들면, Celutab™과 Emdex™)을 포함하는 녹말; 만니톨; 소르비톨; 자일리톨; 텍스트로스(dextrose)(예를 들면, Celelose™ 2000)과 텍스트로스 일수소화물; 디베이식(dibasic) 칼슘 포스페이트 디하이드레이트(dihydrate); 자당(sucrose)에 근거한 희석제; 과자용 설탕; 모노베이식 칼슘 황산염 일수소화물; 칼슘 황산염 이수소화물; 과립 칼슘 젖산염(lactate) 3수화물; 텍스트레이트(dextrate); 이노시톨(inositol); 가수분해된 시리얼 고체(cereal solid); 아밀로제(amylose); 미세 결정성 셀룰로스, α -와 비정형 셀룰로스(예를 들면 Rexcel™)의 식품급 소스(food grade sources) 및 분말 셀룰로스를 포함하는 셀룰로스들; 칼슘 탄산염; 글리신; 벤토나이트(bentonite); 폴리비닐파리돈; 등을 개별적으로 포함하거나 또는 그 결합 상태를 포함한다. 이러한 희석제들은 존재하게 되면, 조성물의 총 무게의 약 5%-99%, 약 10%-85%, 또는 약 20%-80%를 구성하게 된다. 어느 희석제 또는 선택된 희석제는 적합한 유동성 특성을 나타내며, 정제가 요구되는 경우에는, 압축성을 나타내게 된다.

[0131] 미세 결정성 셀룰로스(예를 들면, 건조 단계 후에 습하고 과립화된 조성물에 추가된 미세 결정성 셀룰로스)는 (정제를 위한)강도 및/또는 봉해(disintegration)시간을 개선하기 위해 사용될 수 있다.

[0132] 본 발명의 조성물은 한 개 이상의 약학적으로 허용가능한 봉해제를, 특히 정제, 캡슐 또는 다른 고체 산출물을 위한, 부형제로서 포함한다. 적합한 봉해제는 나트륨 전분 글리콜레이트(예를 들면, PenWest의 Explotab™)와 미리 젤라틴화된 옥수수 전분(예를 들면, National™ 1551, National™ 1550과 Colocorn™ 1500)을 포함하는 전분들, 고령토(예를 들면, Veegum™ HV), 순수한 셀룰로스, 미세 결정성 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스와 나트륨 카르복시메틸셀룰로스와 같은 셀룰로스들, 크로스카멜로스 나트륨(예를 들면, FMC의 Ac-Di-

SolTM), 알지네이트(alginate), 크로스포비돈과, 아가르, 구아르, 잔탄, 카로브(carob)의 로커스트 빙(locust bean), 카라야(karaya), 펙틴과 트라가칸스 겹과 같은 겹들을 개별적으로 포함하거나 또는 그 결합 상태를 포함한다.

[0133] 붕해제는 조성물의 제조 동안에 어느 적당한 단계에서, 특히 압축 이전의 윤활 단계 동안에 또는 과립 단계 이전에, 추가될 수 있다. 이러한 붕해제는, 존재하게 되면, 조성물의 총 무게의 약 0.2%-30%, 약 0.2%-10%, 또는 약 0.2%-5%로 구성된다.

[0134] 본 발명의 조성물은 선택적으로 한 개 이상의 약학적으로 허용 가능한 결합제(binding agents) 또는 점착제(adhesive)를, 특히 정제 형성을 위해, 부형제로서 포함한다. 이러한 결합제와 점착제는 충분한 응집력을 정제 대상이 되는 분말에 공급하여, 크기 조절, 윤활, 압축 및 포장과 같은 정상적인 처리 동작을 실행하도록 한다. 그러나, 소화시에 정제가 붕해되고, 조성물이 흡수되도록 한다. 이러한 결합제와 점착제는, 아카시아; 트라가칸스; 자당(sucrose); 젤라틴; 글루코스; 미리 젤라틴화된 전분들(예를 들면, NationalTM 1511, NationalTM 1500)을 포함하나, 이들에 한정되지 않는 전분들; 메틸셀룰로스, 카르멜로스 나트륨(예를 들면, TyloseTM)을 포함하나, 이들에 한정되지 않는 셀룰로스; 알기닌산과 알기닌산의 염들; 마그네슘 알루미늄 규산염; PEG; 구아르 겹(guar gum); 폴리사카라이드; 벤토나이트(bentonites); 포비돈(povidone), 예를 들면, 포비돈 K-5, K-30과 K-29/32; 폴리메타크릴레이트; HPMC; 하이드록시프로필셀룰로스(예를 들면, KlucelTM); 과 에틸셀룰로스(예를 들면, EthocelTM)을 개별적으로 포함하거나 또는 그 결합 상태를 포함한다.

[0135] 이러한 결합제 및/또는 점착제는 존재하게 되면, 조성물의 총 무게의 약 0.5%-25%, 약 0.75%-15%, 또는 약 1%-10%로 구성된다. 본 발명의 조성물은 선택적으로 한 개 이상의 약학적으로 허용 가능한 습식제를 부형제로서 포함한다. 본 발명의 조성물내의 습식제로서 사용될 수 있는 표면활성제의 제한되지 않은 보기들은, 4급 암모늄 화합물, 예를 들면, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 디코틸 나트륨설포숙시네이트(sulfosuccinate), 폴리옥시에틸렌 알킬페닐 에테르, 예를 들면, 논옥시놀(nonoxytol) 9, 논옥시놀 10과 옥톡시놀(octoxytol) 9, 폴록서머(poloxmars)(폴리옥시에틸렌과 폴리옥시프로필렌 블록 혼성중합체(copolymers)), 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세리드와 오일, 예를 들면, 폴리옥시에틸렌(8) 카프릴릭(caprylic)/카프릭 모노- 와 디글리세리드(예를 들면, Cattefosse의 LabrasolTM), 폴리옥시에틸렌(35) 카스터 오일과 폴리옥시에틸렌(40) 경화(hydrogenated) 카스터 오일; 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 예를 들면, 폴리옥시에틸렌(20) 케토스테아릴 에테르, 폴리옥시에틸렌 지방산 에테르, 예를 들면, 폴리옥시에틸렌(40) 스테아르산염, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르, 예를 들면, 폴리소르빈산염 20과 폴리소르빈산염 80(예를 들면, ICI의 TweenTM 80), 프로필렌 글리콜 지방산 에스테르, 예를 들면, 프로필렌 글리콜 로레이트(laurate)(예를 들면, Cattefosse의 LauroglycolTM), 라우릴황산 나트륨, 지방산과 그의 염들(salts), 예를 들면, 올레산, 올레산 나트륨과 트리에타놀아민 올레산염, 글리세릴 지방산 에테르, 예를 들면, 글리세릴 모노스테아르산염, 소르비탄(sorbitan) 에스테르, 예를 들면, 소르비탄 모노라우레이트(monolaurate), 소르비탄 모노올레산염(monooleate), 소르비탄 모노팔미트산염과 소르비탄 모노스테아르산염, 타이로사폴(tyloxapol)과, 그 혼합물들을 포함한다. 이러한 습식제들은, 존재하게 되면, 조성물의 총 무게의 약 0.25%-15%, 약 0.4%-10%, 또는 약 0.5%-5%로 구성된다.

[0136] 본 발명의 조성물은 선택적으로 한 개 이상의 약학적으로 허용 가능한 (점착방지제(anti-adherent) 및/또는 글리던트(glidant)를 포함하는) 윤활제를 부형제로서 포함한다. 이러한 윤활제는, 글리세릴 베하페이트(behapeate)(예를 들면, CompritolTM 888); 스테아릭산 마그네슘(마그네슘 스테아르산염), 스테아르산 칼슘 및 나트륨염을 포함하는, 그들의 염들; 경화된 식물유(예를 들면, SterotexTM); 콜로이드 실리카; 탈크; 밀랍(wax); 보릭산; 소디움 벤조에이트; 소디움 아세테이트; 소디움 푸마레이트; 염화 나트륨; DL-로이신(leucine); PEG(예를 들면, CarbowaxTM 4000과 CarbowaxTM 6000); 소디움 올레에이트; 소디움 라우릴 설페이트; 마그네슘 라우릴 설페이트를 개별적으로 포함하거나 또는 그 결합 상태를 포함한다. 이러한 윤활제들은, 존재하게 되면, 조성물의 총 무게의 약 0.1%-10%, 약 0.2%-8%, 또는 약 0.25%-5%로 구성된다.

[0137] 적합한 항접착제는 탈크, 옥수수 전분, DL-로이신, 소디움 라우릴 설페이트와 금속 스테아르산염을 포함한다. 탈크는 항접착제 또는 글리던트가 되며, 예를 들면, 장비 표면들에 부착된 물질들을 감소시키고 혼합물내의 스테이틱(static)을 감소시키기 위해 이용된다. 한 개 이상의 항접착제들은, 존재하게 되면, 조성물의 총 무

계의 약 0.1%-10%, 약 0.25%-5%, 또는 약 0.5%-2%로 구성된다.

[0138] 글리딘트는 고체 산출물의 분말 유동성을 촉진하기 위해 이용될 수 있다. 적합한 글리딘트는 콜로이드 실리콘 이산화물, 녹말, 탈크, 트리베이식(tribasic) 칼슘 포스페이트, 분말 셀룰로스와 마그네슘 트리실리케이트를 포함한다. 특히, 콜로이드 실리콘 이산화물이 선호된다.

[0139] 본 발명의 조성물은 한 개 이상의 소포제(anti-foaming agent)를 포함한다. 시메티콘(Simethicone)은 대표적인 소포제이다. 소포제가 존재하게 되면, 조성물의 총 무게의 약 0.001%-5%, 약 0.001%-2%, 또는 약 0.001%-1%로 구성된다.

[0140] 본 발명에서 사용되는 대표적인 산화방지제는 부틸레이티드(butylated) 하이드록시톨루엔, 부틸레이티드 하이드록시아니솔(hydroxyanisole), 포타슘 메타비설페이트(metabisulfite) 등을 포함하나, 이들에 한정되지는 않는다. 필요에 따라, 본 발명의 조성물내에 한 개 이상의 산화방지제가 존재하며, 약 0.01%-2.5%(중량), 예를 들면, 약 0.01%(중량), 약 0.05%(중량), 약 0.1%(중량), 약 0.5%(중량), 약 1%(중량), 약 1.5%(중량), 약 1.75%(중량), 약 2%(중량), 약 2.25%(중량) 또는 약 2.5%(중량)를 차지한다.

[0141] 여러 가지 예들에서는, 본 발명의 조성물이 보존제를 포함할 수 있다. 적합한 보존제는, 벤즈알코늄 클로라이드, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸파라벤, 벤질 알콜, 페닐에틸 알콜, 벤제토늄, 메틸 또는 프로필 p-하이드록시 벤조에이트(benzoate)와 소르비산 또는 그들의 조합을 포함하나, 이들에 한정되지는 않는다. 일반적으로, 선택적 보존제는, 본 발명에서, 약 0.01%-0.5%(중량), 또는 약 0.01%-2.5%(중량)로 구성된다.

[0142] 한 예에서는, 본 발명의 조성물이 버퍼제를 선택적으로 포함한다. 버퍼제는 pH 변화를 감소시키는 인자들을 포함한다. 본 발명의 여러 가지 실시예들에서 사용되는 버퍼제의 대표적인 종류들은, 예를 들면, 그룹 IA의 중탄산염, 그룹 IA의 탄산염을 포함하는 그룹 IA 금속의 염, 알칼라인 또는 알칼리 토류 금속 버퍼제, 알루미늄 버퍼제, 칼슘 버퍼제, 나트륨 버퍼제 또는 마그네슘 버퍼제를 포함한다. 적합한 버퍼제는, 상술한 것들중, 예를 들면, 나트륨 또는 포타슘 포스페이트, 구연산염, 봉산염, 아세트산염, 중탄산염과 탄산염 중에서 어느 한 종류의 탄산염들, 포스페이트들, 중탄산염들, 구연산염들, 봉산염들, 아세트산염들, 프탈레산염들, 타르타르산염들, 숙신산염들을 포함한다.

[0143] 제한되지 않는 적합한 버퍼제의 보기들은, 알루미늄, 마그네슘 수산화물, 알루미늄 글리신산염, 칼슘 아세트산염, 칼슘 중탄산염, 칼슘 봉산염, 칼슘 탄산염, 칼슘 구연산염, 칼슘 글루콘산염, 칼슘 글리세로포스페이트, 칼슘 수산화물, 칼슘 젖산염, 칼슘 프탈레산염, 칼슘 포스페이트, 칼슘 숙신산염, 칼슘 타르타르산염, 디베이식 나트륨 포스페이트, 디포타슘(dipotassium) 수소 포스페이트, 디포타슘 포스페이트, 이나트륨(disodium) 수소 포스페이트, 이나트륨 숙신산염, 전식 알루미늄 수산화물 젤, 마그네슘 아세트산염, 마그네슘 알루민산염, 마그네슘 봉산염, 마그네슘 중탄산염, 마그네슘 탄산염, 마그네슘 구연산염, 마그네슘 글루콘산염, 마그네슘 수산화물, 마그네슘 젖산염, 마그네슘 메타실리케이트(matasilicate) 알루민산염, 마그네슘 산화물, 마그네슘 프탈레산염, 마그네슘 포스페이트, 마그네슘 규산염, 마그네슘 숙시네이트, 마그네슘 타르타레이트, 포타슘 아세테이트, 포타슘 카보네이트, 포타슘 비카보네이트, 포타슘 봉산염, 포타슘 구연산염, 포타슘 메타포스페이트(metaphosphate), 포타슘 프탈레산염, 포타슘 포스페이트, 포타슘 폴리포스페이트(polyphosphate), 포타슘 파이로포스페이트(pyrophosphate), 포타슘 숙신산염, 포타슘 타르타르산염, 나트륨 아세트산염, 나트륨 중탄산염, 나트륨 봉산염, 나트륨 탄산염, 나트륨 구연산염, 나트륨 글루콘산염, 나트륨 수소 포스페이트, 나트륨 수산화물, 나트륨 젖산염, 나트륨 프탈레산염, 나트륨 포스페이트, 나트륨 폴리포스페이트, 나트륨 파이로포스페이트, 나트륨 세스키탄산염(sesquicarbonate), 나트륨 숙신산염, 나트륨 타르타르산염, 나트륨 트리폴리포스페이트(tripolyphosphate), 합성 하이드로탈사이트(hydrotalcite), 테트라포타슘(tetrapotassium) 파이로포스페이트, 테트라나트륨(tetrasodium) 파이로포스페이트, 트리포타슘(tripotassium) 포스페이트, 트리나트륨(trisodium) 포스페이트과, 트로메타놀(trometarnol)을 포함한다(The Merck Index, Merck & Co. Rahway, N.J.(2001)내에 제공된 리스트의 일 부분에 근거한 것이다.). 게다가, 상기 언급된 버퍼제들중 어느 두 개 이상의 조합 또는 혼합들은 여기에 기재된 약학적 조성물내에서 사용될 수 있다. 필요에 따라, 본 발명의 조성물내에 한 개 이상의 버퍼제가 존재하며, 약 0.01%-5%(중량), 또는 약 0.01%-3%(중량)를 차지한다.

[0144] 여러 가지 예들에서는, 본 발명의 조성물이 점성을 증가시키는 한 개 이상의 점도조절제를 포함한다. 점성을 증가시키는 대표적인 점도조절제(agent)는, 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 에틸셀룰로스, 카라기난(carrageenan), 카르보폴(carbopol), 및/또는 그들의 조합을 포함하나, 이들에 한정되지는 않는다. 일반적으로, 필요에 따라, 점성을 증가시키는 한 개 이상의 점도조절제는 본 발명의 조성물의 약 0.1%-10%(중량), 또는 약 0.1%-5%(중량)를 차지한다.

- [0145] 여러 가지 실시예들에서는, 본 발명의 조성물은 조성물의 오르가노렙틱(organoleptic) 특성을 향상시키기 위해 “오르가노렙틱 인자”를 포함한다. “오르가노렙틱 인자”라는 의미는, 여기에서 본 발명의 조성물의 역겨운 냄새 또는 향기를 개선시키거나 또는 제거할 수 있는 어느 부형제를 의미한다. 이러한 인자들은 감미료, 조미료, 및/또는 미각 마스킹제(masking agent)를 포함한다. 적합한 감미료 및/또는 조미료는 약학적 조성물을 달게 하거나 또는 향기를 제공하는 어느 인자를 포함한다. 선택적 오르가노렙틱 인자들은 일반적으로 본 발명의 조성물에 약 0.1mg/ml-10mg/ml, 약 0.5mg/ml-5mg/ml, 또는 약 1mg/ml를 차지한다.
- [0146] 대표적인 감미료 또는 조미료는, 제한 없이, 아카시아 시럽, 아네톨레(anethole), 아니스 오일(anise oil), 방향성 일릭서, 벤즈알데이드, 벤즈알데히드(benzaldehyde) 일릭서, 싸이클로덱스트린스, 카라웨이(caraway), 카라웨이 오일, 카르다뮴(cardamom) 오일, 카르다뮴 종자, 카르다뮴 스피리트(spirit), 카르다뮴 텅크제, 체리 쥬스, 체리 시럽, 계피, 계피 오일, 계피 물, 구연산, 구연산 시럽, 클로브 오일, 코코아, 코코아 시럽, 코리앤더 오일, 텍스트로스, 에리오디티온, 에리오디티온 플루이덱스트랙트, 에리오디티온 시럽, 방향성 에틸아세테이트 산염, 에틸 바닐린, 펜넬 오일, 생강, 생강 플루이덱스트랙트, 생강 올레오레신, 텍스트로스, 글루코오스, 설탕, 말토덱스트린, 글리세린, 글리시르히자, 글리시르히자 일릭서, 글리시르히자 추출물, 글리시르히자 추출물 퓨어(pure), 글리시르히자 액체 추출물, 글리시르히자 시럽, 꿀, 이소-알코홀릭 일릭서, 라벤더 오일, 레몬 오일, 레몬 텅크, 마니톨, 메틸 살리사이레이트, 넛트메그 오일, 오렌지 비터(bitter), 일릭서, 오렌지 비터 오일, 오렌지 꽃 오일, 오렌지 꽃 물(flower water), 오렌지 오일, 오렌지 껌질, 비터, 오렌지 껌질 스위트(sweet), 텅크제, 오렌지 스피리트, 오렌지 시럽, 박하, 박하 오일, 박하 스피리트, 박하 물, 페닐에틸 알콜, 딸기(raspberry) 쥬스, 딸기 시럽, 딸기 오일, 장미 오일, 장미 물, 스트롱거(stronger), 사카린, 사카린 칼슘, 사카린 나트륨, 사르사파릴라 시럽, 사르사파릴라, 소르비톨 용액, 스피어민트, 스피어민트 오일, 자당(sucrose), 스크라로제(sucrose), 시럽, 티메 오일, 톨루 발삼, 톨루 발삼 시럽, 바닐라, 바닐라 텅크제(tincture), 바닐린, 야생 체리 시럽, 또는 그들의 조합을 포함한다.
- [0147] 대표적인 미각 마스킹제는, 싸이클로덱스트린스(cyclodextrins), 싸이클로덱스트린스 예멀션, 싸이클로덱스트린스 입자, 싸이클로덱스트린스 복합체(complex) 또는 그들의 조합을 포함하나, 이들에 한정되지는 않는다.
- [0148] 대표적인 혼탁화제(suspending agent)는, 소르비톨, 시럽, 메틸 셀룰로스, 글루코스/설탕 시럽, 젤라틴, 하이드록시에틸셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스, 알루미늄 스테아르산염 젤과, 경화된 식용 기름을 포함하나, 이들에 한정되지는 않는다.
- [0149] 대표적인 유화제는, 레시틴, 소르비坦 모노올레산염(monooleate)과 아카시아를 포함하나, 이들에 한정되지는 않는다. 비수용성 매체는 식용 오일, 아몬드 오일, 분류된(fractionated) 코코넛 오일, 지용성 에스테르, 프로필렌 글리콜과 에틸 알콜을 포함하나, 이들에 한정되지는 않는다.
- [0150] 상기 부형제들은 기존의 기술에서 이미 알려진 복수의 기능을 가지고 있다. 예를 들면, 녹말은 붕괴제와 필러(filler)의 기능을 수행할 수 있다. 상기 부형제들의 종류는 어느 방법에 의해서도 제한되지 않는다.
- [0151] 본 발명의 조성물은, 경구, 비경구, 설하, 경피, 직장, 점막(transmucosally), 국소적(topically), 흡입, 구강(buccal)투여 또는 그들의 조합을 포함하나, 이들에 한정되지 않는 어느 방법에 의해 투여될 수 있다. 비경구 투여는, 정맥, 동맥내, 복막내(intraperitoneal), 피하(subcutaneous), 근육내(intramuscular), 수막공간내(intrathecal) 및 관절내 투여, 수조내 주입(intracisternal)과 심실속 주입(intraventricular)들을 포함하나, 이들에 한정되지는 않는다.
- [0152] 치료시에 사용되는 본 발명의 조성물의 치료적 효과는, 여러 인자들중에서, 활성화가 요구되는 시간과 치료되는 환자의 상태 및 나이에 따라 달라지며, 최종적으로 수행하는 외과의사에 의해 결정된다. 일반적으로, 인간을 치료하기 위해 사용되는 투여량은 매일 약 0.001mg/kg에서 약 500mg/kg의 범위에 있으며, 예를 들면, 매일 1 μ g/kg에서 약 1mg/kg 또는 1 μ g/kg에서 약 100 μ g/kg가 된다. 대부분의 거대한 포유류 동물들에 대해서는, 일일 총 투여량이 1mg-100mg가 되며, 약 2mg-80mg가 바람직하다. 투여 요법은 최적의 치료 응답을 제공하기 위해 조정될 수 있다. 희망하는 투여량은 편리하게 단일 투여로 실행되거나, 또는 적절한 시점에서, 예를 들면, 매일 2, 3, 4 또는 그 이상의 투여 횟수 시점에서, 여러 번 투여될 수 있다.
- [0153] 설명을 위해, 본 발명의 조성물은, 체중에 대해 1 μ g/kg에서 약 1mg/kg에 이르는 양의 항프로게스틴을 대상체에 제공하기 위해 투여된다. 예를 들면, 체중에 대해 약 1 μ g/kg, 약 25 μ g/kg, 50 μ g/kg, 약 75 μ g/kg, 약 100 μ g/kg, 약 125 μ g/kg, 약 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

$\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 $475\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 $500\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 $525\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 $550\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 $575\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 $600\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 $625\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 $650\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 $675\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 $700\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 $725\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 $750\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 $775\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 $800\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 $825\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 $850\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 $875\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 $900\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 $925\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 $950\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 $975\mu\text{g}/\text{kg}$, 또는 $1\text{mg}/\text{kg}$ 가 투여된다.

[0154] 본 발명의 조성물로 치료를 받고 있는 환자들은 혈청 에스트로겐과 글루코코티코이드 레벨에 대해 정기적으로 검사되어야 한다.

[0155] 다음의 비제한적인 실시예들은 본 발명의 개념을 이해시키기 위해 제공된 것이다.

[0157] 실시예 1 : 본 발명의 조성물들이 정제로 제조된다.

[0158] 본 발명을 실시하여 정제를 얻기 위해서, 다음의 성분들이 정제 프레스내에서 함께 타정된다.

[0160] 21-메톡시-11 β -(4-N,N-디메틸아미노페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온(dione) :

10.0mg

[0161] 락토스: 140.5mg

[0162] 옥수수 녹말: 69.5mg

[0163] 폴리-N-비닐피롤리돈(vinylpyrrolidone): 2.5mg

[0164] 에어로실: 2.0mg

[0165] 마그네슘 스테아르산염: 0.5mg

[0166]

[0167] 본 발명을 실시하여 오일성 제제를 얻기 위해서, 다음의 성분들을 함께 혼합하고 앰플내에 충진한다.

[0169] 21-메톡시-11 β -(4-N,N-디메틸아미노페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온(dione) :

100.0mg

[0170] 카스터 오일: 343.4mg

[0171] 벤질 벤조네이트: 608.6mg

[0173] 실시예 2. 항프로게스틴의 시험관내에서 결합 친화력의 측정

[0174] 경쟁적인 결합 분석은 사이토솔릭(cytosolic) 제제를 이용하여 수행한다.

[0175] 토끼의 프로게스테론 수용체(PR)와 글루코코르티코이드 수용체(GR)에 대한 결합력을 측정하기 위해서, 에스트라디올(estradiol)이 주입된(primed) 미성숙한 토끼들의 각각의, 자궁과 흉선(thymus)으로부터 싸이토솔(cytosol)을 제조한다. 토끼 자궁의 PR에 대한 결합하기 위해서는, 토끼 자궁의 PR을 포함하는 싸이토솔이 TEGMD 버퍼(10mM 트리스(Tris), pH 7.2, 1.5mM EDTA, 0.2mM 소디움 몰리브데이트(sodium molybdate), 10% 글리세롤, 1mM DTT)중에서 제조되고, 6nM 1,2-[³H]프로게스테론(NEN Life Science Products: 52 Ci/mmol)과 함께 배양된다.; 시험 화합물들은 2-100nM의 농도로 첨가된다. 토끼의 흉선 GR에 대하여 결합하기 위해서는, 싸이토솔은 TEGMD 버퍼내에서 제조되어, 6nM 6,7-[³H]dex(NEN; 35 또는 40 Ci/mmol)과 함께 배양된다.; 시험 화합물들은 2-100nM의 농도로 첨가된다.

[0176] 인간의 프로게스테론 수용체-A(rhPR-A) 또는 프로게스테론 수용체-B(rhPR-B)에 대한 결합력을 측정하기 위해서는, hPR-A 또는 hPR-B를 발현, 유전자 재조합 바쿠로바이러스(baculovirus)에 의해 감염된 Sf9 곤충 세포들로부터 싸이토솔릭 추출물이 제조된다. Sf9 싸이토솔(다음의 프로테아제 억제제들을 포함하는 TEGMD 버퍼내에서 제조된: 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 바시트라신, 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 아프로티닌, 94 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 로이펩틴, 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 펠스타틴 A)은 6.8mM 1,2,6,7,16,17-[³H]프로게스테론(NEN; 143 Ci/mmol)과 함께 배양되며; 시험 화합물들은 1-100nM의 농도로 첨가된다.

[0177] 4°C에서 하룻밤 배양한 후에, 결합 및 비결합 [³H]-스테로이드들은 텍스트란-코팅된 숯을 첨가하고, 4°C에서 15분 동안 2100 xg에서 원심분리하여 분리한다. GR 분석으로부터 얻어진 상층액(supernatant)을 따르고, Beckman LS-1800 액체 신틸레이션 카운터내에서 카운트한다. PR을 포함하는 상층액은 24-웰(well) 마이크로플레이트

(microplate)로 피펫으로 옮기고, Packard TopCount 액체 신틸레이션 카운터내에서 카운팅한다. 매번 기록되는 카운트(cpm)는 EC_{50} 's의 계산을 위해 Packard 's RIASmartTM내에서 입력된다. 각 시험 화합물에 대한 상대적인 결합 친화력(binding affinity)은 다음과 같이 계산된다: (표준 물질의 EC_{50})/(실험대상물의 EC_{50}) $\times 100$. PR 결합 분석에 대한 표준 물질은 P4이며, GR 결합 분석에 대한 표준 물질은 텍스(dex)이다.

[0178]

[0179] **실시예 3. 생체내에서 항글루코코티코이드(ant glucocorticoid) 활성과 프로게스테론 길항제(antagonist) 활성의 측정**

[0180] 생체내에서(*in vivo*) 시험 화합물들의 프로게스테론 길항제의 활성을 측정하기 위해서, 소의 태아 혈청(FBS)의 10%, 10U/ml 폐니실린 G 및 10 μ g/ml 스트렙토마이신 세포판이 보충된 폐놀 레드가 없는 DMEM내에서 단일층 배양으로 성장시킨 T47D-CO 인체 유방암 세포들은, 적당한 호르몬 감수성 리포터 유전자 플라즈미드, 예를 들면, 티미딘 키나제(tk) 프로모터와 개똥벌레(firefly)의 루시페라제(LUC) 리포터 유전자의 프로게스틴/글루코코티코이드/안드로겐 응답 요소 업스트림(response element upstream)의 두 개의 복사들을 포함하는 PRE₂-tk-LUC와 트랜스펙트된다. 트랜스펙트된 T47D-CO 세포들은, 시험 화합물의 여러 가지 농도들의 존재하 또는 부존재하에, 20 시간 동안에 (소정의) 최대 자극 농도(stimulatory concentrations), 예를 들면 P₄ 와 함께 배양된다. LUC 활성을 Promega의 Luciferase Assay System을 사용하여 결정되고, 시험 화합물의 IC₅₀이 결정된다.

[0181] 생체내에서 글루코코티코이드 길항 활성을 측정하기 위해서, FBS 10%와 펜/스트렙(pen/strep)으로 보충된 폐놀 레드의 무존재하에 MEM a 내에서 단일층 배양으로 성장한, HepG2 인체 간모세포종(hapatoblastoma) 세포들은, PRE₂-tk-LUC와 GR 발현 플라즈미드(plasmid)와 같은 호르몬에 민감한 리포터 유전자 플라즈미드에 의해 공동으로 트랜스펙트 된다(contransfected). 트랜스펙트된 HepG2 세포들은, 시험 화합물의 여러 가지 농도들이 존재하는 경우 또는 존재하지 않는 경우에, 20 시간 동안에 텍사메타손(dexamethasone)의 (소정의) 최대 자극 농도에서 배양하고, 시험 화합물의 IC₅₀이 LUC 활성을 측정함으로써 결정된다.

[0183] **실시예 4. CDB-4124의 장기간 매일 투여는 간 독성 효과를 나타낸다.**

[0184] 프로엘렉스(Proellex)(aka CDB-4124)에 의해 수행된 초기 연구들은 시험된 각 투여량의 약물 효과를 시험하였다. 프로엘렉스의 개발은, 더 높은 투여량은 자궁 내막의 비후화(thickening)와 손상된 자궁의 출혈에 대한 잠재성을 억제한다는 데이터에 근거하여, 두 최대 용량의 시험 투여량, 25mg과 50mg에 초점을 두었다. 동물에 대한 전임상 연구 또는 최대 6개월 동안에 더욱 많은 투여량이 주입된 유럽 여성들에 대한 임상시험들은, 미국내의 다양한 인구분포를 대상으로 실시된 단계인 III상 임상시험에서 나타난 간 독성(liver toxicity)을 미리 예측되지는 않았다. 프로엘렉스는 50mg/day의 경구투여량으로 투여되었으며, 이러한 투여량을 투여한 여성들의 대략 3-4%에 대해서 심한 간 독성을 나타내었다. 12.5mg의 투여량에서는, 플라시보(placebo)와는 다른 악성의 간 독성 증상들이 나타나지 않았다. 12.5mg 투여량에 대해서, CDB-4124의 최대농도와 모노-탈메틸화된 대사물질(demethylated metabolite)(CDB-4453)의 최대 농도들은 50mg 투여량의 25%가 되었다. 간 독성들은 간과 관련되어 나타난 심각한 부작용들(SAEs)을 일으킨 시험 대상들을 포함하여, 이를 여성들에 대한 안전성 추적조사에 의하여 모든 간 독성들이 해결되었다. 프로엘렉스를 50mg/day의 투여량을 경구투여하고 관찰된 효과들은, 프로엘렉스를 25mg/day의 투여량으로 투여된 경우에 비해 빈도수(frequency)와 강도가 현저하게 낮아진 것을 발견하였다. 이러한 관찰은 50mg/day의 투여량에 비해 25mg/day의 투여량에서 더욱 장시간의 노출이 안전하게 달성되었다는 사실에 의해 더욱 증명되었다. 그러므로, 더욱 낮은 투여량에 대한 노출 기간은 50mg/day의 투여량에서 관찰된 것과 비교하면, 반드시 동일한 간 독성을 발생하지 않음이 더욱 증폭되었다.

[0185] 지금까지, 자궁내막증 또는 자궁 유섬유종(fibroid)을 가지고 있는 여성들을 포함하는, 600명 이상의 환자들이, 한 달 이상 동안에 12.5mg, 25mg 또는 50mg의 CDB-4124(프로엘렉스)를 포함하는 캡슐을 매일 환자들에게 경구투여되는 이중 맹험법(double blind)과 개방표지(open label) 임상시험을 수행하였다. 이러한 환자들중에서, 약 500명에 프로엘렉스를 투여하였으며, 약 130명에 플라시보(placebo)를 투여하였다. 프로엘렉스를 투여한 환자들 중에서, 약 190명에 매일 CDB-4124의 50mg을 투여하였으며, 약 260명은 매일 CDB-4124의 25mg을 투여하였으며, 약 55명은 매일 12.5mg을 투여하였다.

[0186] 간 효소들은 참여 환자들에 대해 자주 검사되었다. 임상시험이 중단되는 간효소치는 정상의 상한치($\geq 3 \times ULN$)의 3배 보다 크거나, 또는 동일한 간 아미노트란스페라제(aminotransferases)내의 증가율로 설정되었다.

[0187] 임상시험중에는, 13 명의 환자들이 간효소의 증가 $\geq 3 \times$ ULN을 나타낸다는 것을 발견하였다. 그러나, 이것은 단지 9명의 대상에 대해 48시간 동안의 반복실험에 의해 확인되었다. 확인된 간효소의 증가 $\geq 3 \times$ ULN을 가지는 9명의 환자들중에서, 7명은 FDA에 SAE로 보고가 될 정도로 충분한 증가로 인해 심한 증상을 보였다. 이러한 7명 중에서 한명은 매일 25mg의 CDB-4124를 투여하였다. ;나머지 6명은 매일 50mg의 CDB-4124를 투여하였다. 간효소 $\geq 3 \times$ ULN은, 확인된 간효소의 증가 $\geq 3 \times$ ULN을 나타내는 9명의 환자들중에서 5명에 대해서 지속되었다. 이러한 5명의 환자들은 50mg의 투여량을 이미 투여하였다. 이러한 환자들중에서 한명은 간 증상을 치료하기 위해서 경구로 약물을 투여하고 있었다. 모든 투여량의 CDB-4124를 포함하는 임상시험들은 이러한 SAE의 결과로서 자발적으로 중단되었으며, 그 후에 미국 식품의약품안전청에 의해 안전상의 이유로 인해 임상보류 상태에 놓이게 되었다.

[0188] 참여한 환자들에 대해 실행된 약물동역학(pharmacokinetics) 연구들에 의해, 투여 후 1-2시간에서, 높은 Cmax와 Tmax가 검출되었다. 많은 양의 CDB-4124의 모노-탈메틸화된 대사물질이 역시 검출되었으며, 이것은 분명히 항프로게스틴의 일차경로 신진대사를 나타내는 것이다. 일차경로(first pass) 신진대사의 추가 증거를 제공하면, 인간과 동물의 간세포(hepatocyte)의 일차 배양은 CDB-4124의 모노-탈메틸화된 대사물질을 신속하게 만들어낸다. 간에 의한 CDB-4124의 신진대사는 간손상에 대한 기회를 제공하며, 그것이 순환계에 도달하기 전에, 항프로게스틴의 농도를 크게 감소시킨다. 그러므로, 정맥내, 근육내와 및 설하와 같은 일차경로 신진대사를 회피하는 항프로게스틴의 다른 투여경로들은, 항프로게스틴이 순환계에 직접 흡수되도록 하며, 그에 의해 간 독성을 방지하면서 프로게스테론-의존성 증후군을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 일차경로 신진대사를 방지하는 투여경로들은 또한 적은 투여량을 요구하므로, 경구투여에 대해서 동일한 치료효과를 달성하게 된다.

[0189] 전임상 연구들이 7,12-디메틸벤즈(자)안트라센(DBMA)에 의해 유발되는 유방암들을 가지는 설치류(rodent)에 대해서 수행되었다. 이러한 연구들은 CDB-4124의 비경구투여 방법의 효능을 나타내었다. 특히, 피하주사에 의해 투여되는 CDB-4124는 DMBS에 의해 유도되는 유방암들의 양과 크기를 감소시키는 면에 있어서 유효하였으며, 그러므로 개념의 증명을 제공하게 되었다.

0191] 실시예 5.

[0192] CDB-4124와 CDB-4453의 질 전달(vaginal delivery)은 경구투여에 비해 전신농도를 감소시키며, 일차경로 신진대사를 방지함

[0193] 미세분말화 또는 질 좌제의 제형으로 제조된 CDB-4124 또는 CDB-4453(CDB-4124의 모노-탈메틸화된 대사물질) 25mg을 비글종 개(beagles)들에게 투여되었다. 도 1에 도시된 바와 같이, CDB-4124와 CDB-4453는, 미세분말로서 경구투여되는 경우에, 최고치의 플라스마농도(Cmax)가 얻어진 후에는, 신속하게 물질대사가 이루어진다. 반대로, 동일한 화합물들을 질 좌제를 통해 국소적으로 투여되는 경우에는, 그 약물들은 천천히 물질대사가 이루어지며, 최고치의 플라스마농도(Cmax)는 상대적으로 낮다. 게다가, 그 약품의 전신노출(systemic exposure)은, 국소적으로 투여되는 경우에는 더욱 낮아지게 된다 (질 또는 경구투여되는 경우에 CDB-4124와 CDB-4453에 대한 AUC의 비교 참조.).

[0194] 비글종 개에게 질을 통해 투여후에 얻어지는 CDB-4124의 최대 순환농도(Cmax)는, III상의 임상시험동안에 실질적으로 투여된 12.5mg, 25mg와 50mg 투여량에 대해서, 인체에 대해 외삽되었다(extrapolated). 도 2에 도시된 바와 같이, CDB-4124의 12.5mg를 인체에 대해서 질을 통해 투여한 경우에 대해 외삽된 Cmax는 경구투여된 경우와 동일한 투여량의 약 6.5%가 된다. 그리고 CDB-4124의 50mg를 인체에 대해서 질을 통해 투여한 경우에 대해 외삽된 Cmax는 경구투여된 경우와 동일한 투여량의 약 2%가 된다.

[0195]

[0196] 실시예 6. 자궁에서의 CDB-4124의 생체이용성은 경구투여시에 현저히 낮아짐

[0197] 경구투여시 CDB-4124의 낮은 순환 레벨의 효능을 추측하는 데에 어떤 영향을 주는지를 판단하기 위해서, 항클라우버그 실험(anti-Clauberg study)을 행하였다. 즉, 미성숙한 에스트라디올(estradio1)이 주입된 토끼들에 피하 또는 경구투여를 통해 프로게스테론과 CDB-4124의 여러 투여량을 함께 투여하였다. 적어도 3개의 고도로 훈련된 개체들에서, 복합성과 전체 프로게스테론에 의해 유도되는 “발현”을 파악하기 위해서, 그랜들라 성장(glandular growth)에 대한 토끼자궁을 평가하였다. 각 투여량에서 프로게스테론에 의해 유도되는 자궁내막 증식의 억제(%)가 분석되었다. 도 3에 도시된 바와 같이, CDB-4124가 피하조직을 통해 투여되는 경우에, 최대 억제가, 1mg/kg보다 적은 투여량에서 관찰되었다. 그러나, 경구투여된 경우에(예를 들면, 8mg/kg), 최대 억제 상태는, 투여량의 8배 증가를 요구하고 있었다. 중요한 사실은, 8mg/kg는 실시예 4에 기재된 암컷 대상물에게 투

여된 CDB-4124의 50mg/day 투여와 거의 근접하게 대응한다는 것이다. 이러한 사실은 자궁내막에서 CDB-4124의 유효한 국소농도(local concentration)는 약물이 경구투여되는 경우에 비하여 크게 감소하며, 이것은 약물의 일차경로 신진대사에 주로 기인한다는 것을 입증하고 있다. 그러므로, 치료 효과, 즉 골반과 생식관(reproductive tract)에 대해서만 치료효과가 나타날 수 있도록 하기 위해서, 입으로 투여되는 경우에 비교적 많은 양의 CDB-4124가 요구되며, 이러한 투여량은 유해한 간 효과가 실시에 4에서 관찰되었던 CDB-4124의 투여량과 거의 일치하고 있었다.

[0198] 또 다른 항클라우버그 실험(anti-Clauberg study)가 수행되었다. 즉, 미성숙한 에스트라디올(estradiol)이 주입된 토끼들의 질(vaginal) 또는 경구투여를 통해 단지 프로게스테론(베헤클 콘트롤)만 투여하거나 또는, 프로게스테론과 CDB-4124의 3회 분량이 함께 투여되었다. 각 투여량에서 프로게스테론에 의해 유도되는 자궁내막 증식의 억제가 분석되었다. 도 3은 각 투여경로에 의해 투여된 CDB-4124의 증가하는 투여량에 대한 맥파일(MCPHail) 지수의 감소를 나타내고 있다. 최대 억제(예를 들면, 1.5에 대한 맥파일 지수의 감소)는, 경구투여된 경우의 0.8mg/kg에 비해, 질을 통해 투여된 경우의 0.2mg/kg의 CDB-4124에서 발생하였다. 이러한 실험에서 얻어진 데이터는, CDB-4124의 질 전달이, 경구를 통한 동일한 양의 투여량의 항프로게스틴 활성에 있어서, 4배에 해당하는 활성을 나타내고 있다는 것을 입증하였다.

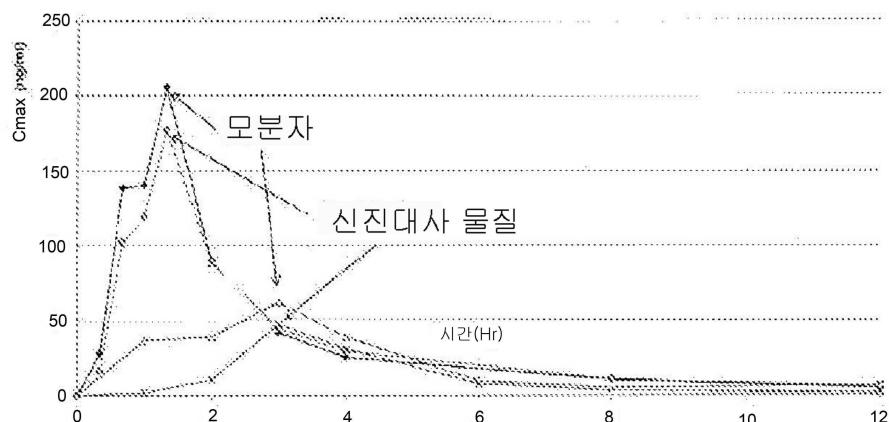
[0199] 누적된 데이터에 근거하면, 이러한 데이터는, 경구투여에 비해 최대 순환 농도의 적은 부분만을 확보하고 있는 동안에, 경구투여된 경우의 유효 투여량에 비해 4배 적은 항프로게스틴의 투여량이 질을 통해 투여될 수 있다는 것을 나타내고 있다. 그러므로 간 독성을 방지할 수 있다. 예를 들면, 자궁내에서 CDB-4124의 50mg 경구투여량과 12.5mg의 질 투여량에서 동일한 항프로게스틴 활성이 관찰된다.; 그러나, 12.5mg의 질 투여량에서 관찰된 Cmax는 50mg 경구투여량에서 관찰된 활성의 단지 2%가 된다. 국소투여에 의해 얻어지는 약물의 비교적 높은 국소농도(local concentration)에 의해, 약물의 비교적 낮은 투여량은 골반과 생식관에 대해서만 치료효과가 나타날 수 있도록 한다(예를 들면, 자궁내막, 자궁유선유종(fibroids)과 난소암). 순환계(그리고 약물의 관련 일차경로 신진대사)내에서 약물의 고농도는 국소투여에 의해 도달하지 않으므로, 25와 50mg의 투여량을 투여한 이전의 III상 임상시험에서, CDB-4124의 경구투여 이후에 적은 부분의 대상물에서 관찰된 심각한 간 독성을 방지할 수 있다는 사실은, 국소적으로 투여한 경우에 나타나는 매우 놀라운 장점이 된다. 유사한 장점은 다른 항프로게스틴의 국소투여에 대해서도 효력을 발생한다.

도면

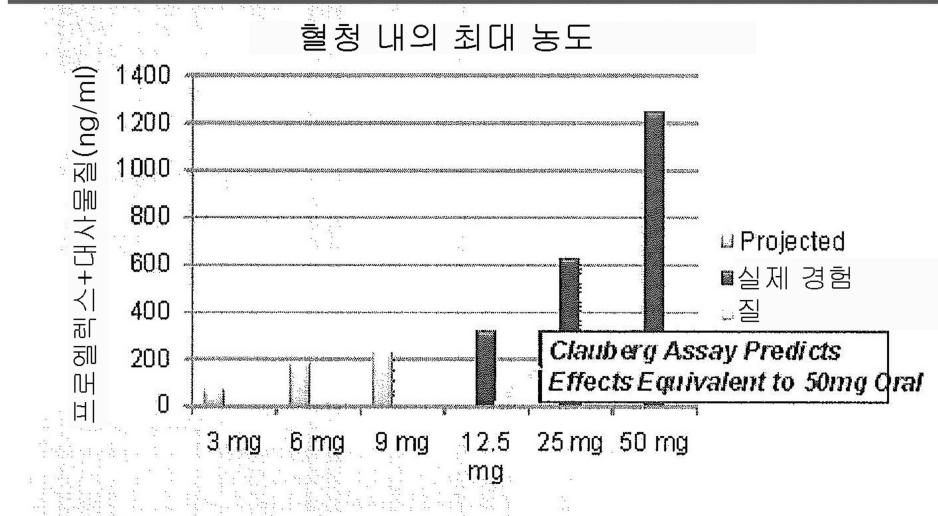
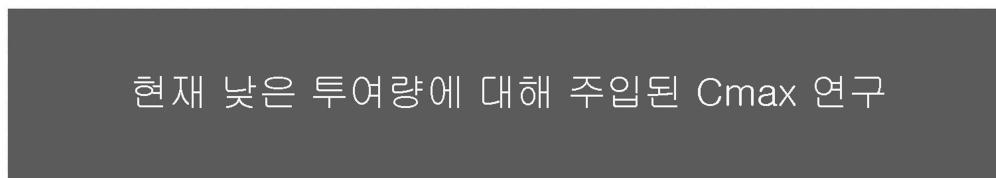
도면1

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

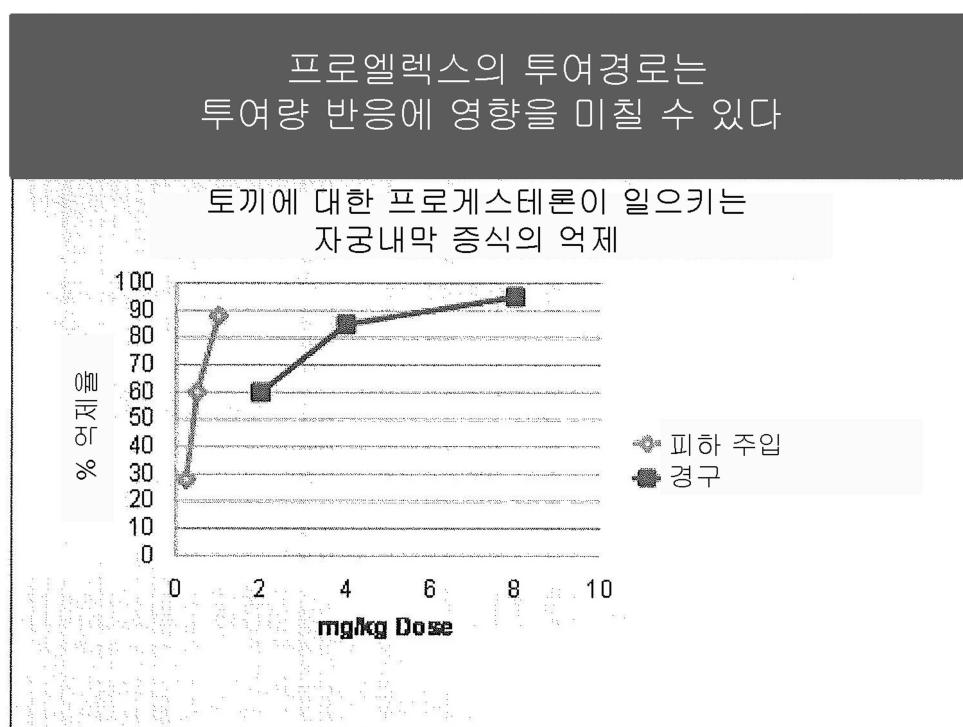
AUC	
모분자	경구 주입 188.7
일차 대사물질	질 주입 102.4 183.1 64.0



도면2



도면3



도면4

