

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶

A61K 31/40

A61K 31/415

(45) 공고일자 1999년06월01일

(11) 등록번호 10-0190724

(24) 등록일자 1999년01월21일

(21) 출원번호 10-1995-0049171

(65) 공개번호 특 1996-0021020

(22) 출원일자 1995년12월13일

(43) 공개일자 1996년07월18일

(30) 우선권주장 8/356011 1994년12월14일 미국(US)

(73) 특허권자 화이자 인코포레이티드 디. 제이. 우드, 스피겔 알렌 제이

미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235

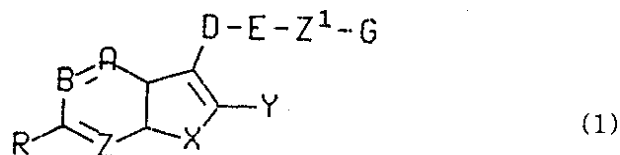
(72) 발명자 데이비드 디. 톰슨

미합중국 코네티컷 06335 게일즈 페리 비터스위트 드라이브37

(74) 대리인 김영, 김창세, 장성구

심사관 : 퇴-이병현**(54) 에스트로겐 작용물질****요약**

하기 일반식(1)을 갖는 벤조티오펜 및 그의 관련 화합물은 수컷 동물의 전립선 질환, 비만증 및 뼈 손실의 치료에 유용한 에스트로겐 작용물질이다:



상기식에서,

A, B, C, D, E, G, Z, Z¹, X, Y 및 R은 제 1 항에서 정의한 바와 같다.**명세서**

[발명의 명칭]

에스트로겐 작용물질

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 에스트로겐 작용 물질의 약학적 용도에 관한 것이다.

천연산 에스트로겐 및 에스트로겐성 활성을 나타내는 합성 조성물을 의학 용도 및 치료 용도에 사용하여 왔다. 에스트로겐을 단독으로 또는 기타 활성물질과 함께 치료 용도에 사용하는 전형적인 예는 경구 피임; 폐경 증세의 완화; 절박 유산 및 습관성 유산의 예방; 월경 불순의 완화; 자궁 기능부전 출혈의 완화; 난소 발육 보조; 여드름 치료; 여성 체모의 과다한 성장(다모증)의 감퇴; 심혈관 질환의 예방; 골다공증의 치료; 전립선 암의 치료; 및 분만후 수유 억제(문헌[Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis Of Therapeutics(Seventh Edition) Macmillan Publishing Company, 1985, 1421-1423 페이지]을 참조)이다.

따라서, 에스트로겐성 성질을 나타내는, 즉 에스트로겐에 감응하는 조직에서 에스트로겐 기능을 모방할 수 있는 신규한 합성 조성물을 찾는 것과, 이미 알려진 화합물의 신규한 용도에 대한 관심이 증대되고 있다.

인간 질환 및 특정 병리학적 상태의 치료에 유용한 신규한 약제를 개발하는데 관심을 두고 있는 약리학자의 관점에서 보면, 어느정도 에스트로겐과 유사한 기능을 나타내나 확산성인 부작용은 일으키지 않는 화합물을 획득하는 것이 가장 중요하다. 예를 들면, 뼈가 점차 더 약해지는 질환인 골다공증은 완전히 활성인 에스트로겐을 사용함으로써 상당히 경감시킬 수 있으나, 장기적으로 활성 에스트로겐을 투여한 환자에서 자궁암의 위험이 커짐이 발견되었기 때문에, 처녀에게 완전히 활성적인 에스트로겐을 장기간 투여하여 골다공증을 치료하는 것은 임상적으로 권할 만하지 못하다. 따라서 에스트로겐 작용물질에 가장 관심이 간다.

신체내의 상이한 조직들에 대해 선택적인 효과를 나타내는 개선된 에스트로겐 작용물질이 필요하다. 타목시펜, 즉 1-(4-β-디메틸아미노에톡시페닐)-1,2-디페닐-부트-1-엔은 유방암에 일시적인 효과를 나타내는 항에스트로겐이지만, 자궁에서는 에스트로겐성 활성을 갖는다고 보고되어 있다.

길-샤마(Gill-Sharma)등의 문헌[J. Reproduction and Fertility(1993) 99, 395]은 타목시펜을 수컷 래트에게 매일 200 및 400mg/kg 으로 투여했을때 고환 및 부수적인 성 기관들의 중량이 감소되었음을 개시하

고 있다.

최근에는 알록시펜, 즉 6-하이드록시-2(4-하이드록시페닐)-3-[4-(2-피페리디노에톡시)벤조일]벤조[b]티오펜은 뼈 및 지질에 대해 에스트로겐의 이로운 기능을 모방하지만, 에스트로겐과는 달리 최소의 자궁 자극 효과(문헌[Breast Cancer Res. Treat. 10(1). 1987 p 31-36 Jordan, V.C. et al.]을 참조)를 갖는다는 것이 보호되었다(문헌 [Osteoporosis Conference Scrip No. 1812/13 April 16/20, 1993, p29]참조).

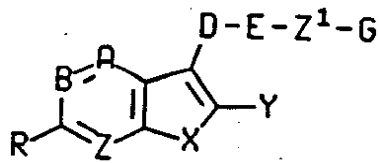
뉴바우어(Neubauer)등의 문헌[The Prostate 23:245(1993)]은 수컷 래트에 알록시펜을 투여하였을때 복 전립선이 감퇴되었음을 교시하고 있다.

알록시펜, 그의 에테르, 에스테르 및 관련 화합물은 특정 유방암 및 전립선암의 치료에 효과적인 항에스트로겐 및 항안드로겐성 물질이라고 기술되어 있다. 미합중국 특허 제 4,418,068 호 및 찰스 디. 존스(Charles D. Jones) 등의 문헌[J. Med. Chem. 1984, 27, 1057-1066]을 참조한다.

존슨(Jones) 등은 미합중국 특허 제 4, 133, 814 호에서 유방 종양의 성장을 억제할 뿐만 아니라 피임제로서 유용한 2-페닐-3-아로일-벤조티오펜 및 2-페닐-3-아로일벤조티오펜-1-옥사이드의 유도체를 개시하고 있다.

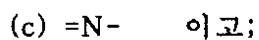
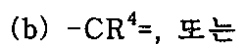
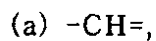
상기와 관련된 2-페닐-3-아로일벤조티오펜은 또한 미합중국 특허 제 5,075,321 호에서 포유동물의 순환계로부터 항체로 코팅된 세포의 제거를 조절하여 자가면역질환의 치료 방법을 제공한다고 청구되어 있다.

본 발명은 전립선 질환을 앓고 있는 포유동물에게 치료효과량의 하기 일반식(1)의 화합물, 그의 기하 이성질체 및 광학이성질체, 및 그의 약학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하는, 양성 전립선 과형성 및 전립선 암의 치료 방법을 제공한다:

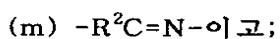
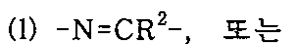
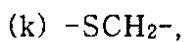
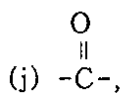
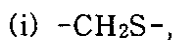
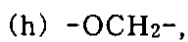
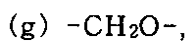
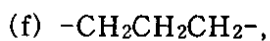
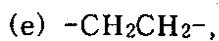
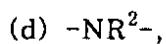
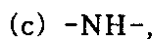
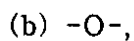
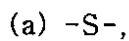


상기식에서,

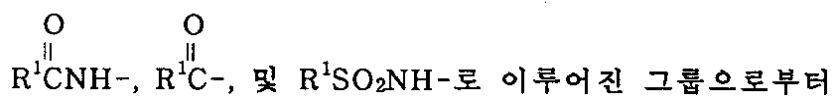
A, B 및 Z는 독립적으로



X는



Y는 (a) 할로, 하이드록시, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1\text{CO}- \end{array}$,



독립적으로 선택된 1내지 3개의 치환체로 임의로 치환된 페닐;

(b) $-\text{OH}$, $-\text{OR}^2$, $\text{R}^1\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$, $\text{R}^1\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CO}-$, $\text{R}^1\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNH}-$ 및 $\text{R}^1\text{SO}_2\text{NH}-$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬;

(c) $-\text{OH}$, $-\text{R}^1$, $-\text{NH}_2$, $\text{R}^1\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$, $\text{R}^1\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-$, $\text{R}^1\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNH}-$ 및 $\text{R}^1\text{SO}_2\text{NH}-$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환된 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 사이클로알킬;

(d) $-\text{OH}$, $-\text{OR}^1$, $\text{R}^1\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$, $\text{R}^1\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-$, $\text{R}^1\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CH}-$ 및 $\text{R}^1\text{SO}_2\text{NH}-$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환된 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 사이클로알케닐;

(e) 수소, 하이드록실, 할로, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, 트리할로메틸, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시, 트리할로메톡시, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 아실옥시, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬티오, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬설퍼닐, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬설포닐, 하이드록시($\text{C}_1\text{-C}_4$) 알킬, 아릴($\text{C}_1\text{-C}_4$)알킬, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONHOR}^1$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^1$, $-\text{NH}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬아미노, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 디알킬아미노, $-\text{NHSO}_2\text{R}^1$, $-\text{NHCOR}^1$, $-\text{NO}_2$ 및 -아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되는, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^2-$ 및 $-\text{S}(\text{O})_n-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로사이클;

(f) 수소, 하이드록실, 할로, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, 트리할로메틸, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시, 트리할로메톡시, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 아실옥시, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬티오, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬설퍼닐, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬설포닐, 하이드록시($\text{C}_1\text{-C}_4$) 알킬, 아릴($\text{C}_1\text{-C}_4$)알킬, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONHOR}^1$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^1$, $-\text{NH}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬아미노, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 디알킬아미노, $-\text{NHSO}_2\text{R}^1$, $-\text{NHCOR}^1$, $-\text{NO}_2$ 및 -아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되는, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^2-$ 및 $-\text{S}(\text{O})_n-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 6원 헤테로사이클; 또는

(g) 수소, 할로, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, 트리할로메틸, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시, 트리할로메톡시, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 아실옥시, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬티오, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬설퍼닐, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬설포닐, 하이드록시($\text{C}_1\text{-C}_4$) 알킬, 아릴($\text{C}_1\text{-C}_4$)알킬, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONHOR}^1$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^1$, $-\text{NH}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬아미노, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 디알킬아미노, $-\text{NHSO}_2\text{R}^1$, $-\text{NHCOR}^1$, $-\text{NO}_2$ 및 -아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되는, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^2-$ 및 $-\text{S}(\text{O})_n-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는, 페닐 고리에 융합된 5원 또는 6원 헤테로사이클 고리를 포함하는 비사이클 고리 시스템이고;

D는 (a) $-\text{CO}-$

(b) $-\text{CR}^2\text{R}^3-$

(c) $-\text{CONH}-$

(d) $-\text{NHCO}-$

(e) $-\text{CR}^2(\text{OH})-$

(f) $-\text{CONR}^2$

(g) $-\text{NR}^2\text{CO}-$

(h) $\begin{array}{c} \text{NOR}^1 \\ \parallel \\ -\text{C}-, \end{array}$

(i) $\begin{array}{c} \text{CH-NO}_2 \\ \parallel \\ -\text{C}-, \end{array}$ 또는

(j) $\begin{array}{c} \text{N-CN} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$ 이고;

E는 (a) 단일결합;

(b) 수소, 할로, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, 트리할로메틸, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시, 트리할로메톡시, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 아실옥시, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬티오, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬설퍼닐, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬설포닐, 하이드록시($\text{C}_1\text{-C}_4$)알킬, 아릴($\text{C}_1\text{-C}_4$)알킬, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONHOR}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}$, $-\text{NH}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬아미노, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 디알킬아미노, $-\text{NHSO}_2\text{R}$, $-\text{NHCOR}^1$, $-\text{NO}_2$ 및 -아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환체로 임의로 치환되는 페닐; 또는

(c) 수소, 할로, C₁-C₄ 알킬, 트리할로메틸, C₁-C₄ 알콕시, 트리할로메톡시, C₁-C₄ 아실옥시, C₁-C₄ 알킬티오, C₁-C₄ 알킬설파닐, C₁-C₄ 알킬설포닐, 히이드록시(C₁-C₄)알킬, 아릴(C₁-C₄)알킬, -CO₂H, -CN, -CONHOR, -SO₂NHR, -NH₂, C₁-C₄ 알킬아미노, C₁-C₄ 디알킬아미노, -NHSO₂R, -NHCOR, -NO₂ 및 -아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되는, -O-, -NR²- 및 -S(O)_n-로 이루어진 그룹으로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는, 페닐 고리에 임의로 융합된 5원 또는 6원 헤테로사이클이고;

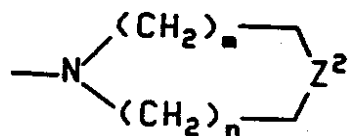
Z¹은 (a) -(CH₂)_pW(CH₂)_q-

(b) -O(CH₂)_pCR₅R₆-, 또는

(c) -O(CH₂)_pW(CH₂)_q- 이고;

G는 (a) -NR⁷R⁸,

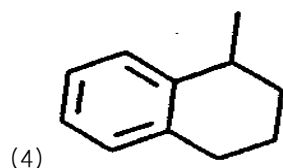
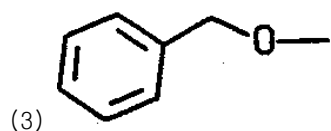
(b) 하기 일반식을 갖고, 인접한 탄소 원자상에 1개 또는 2개의 페닐 고리와 임의로 융합되거나, 임의로 1개 내지 3개의 치환체로 탄소상에 독립적으로 치환되거나, 임의로 하기 (1) 내지 (22)에서 선택된 1개의 치환체로 질소상에 독립적으로 치환된 화합물:



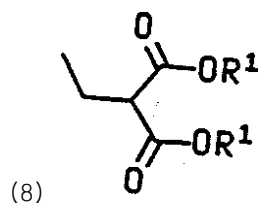
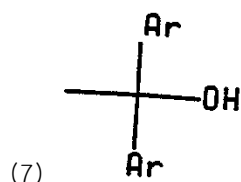
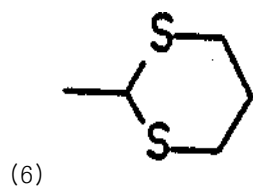
(여기서 ,n은 0, 1 또는 2이고; m은 1, 2 또는 3이고; Z²는 -NH-, -O-, -S- 또는 -CH₂-이다)

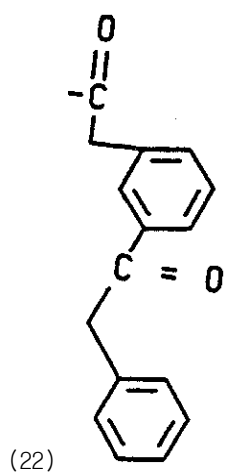
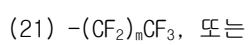
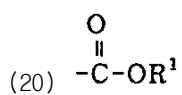
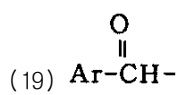
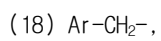
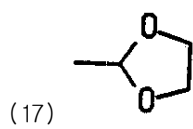
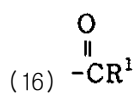
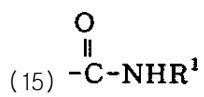
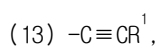
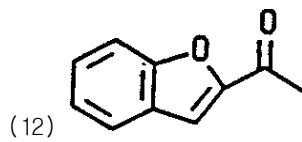
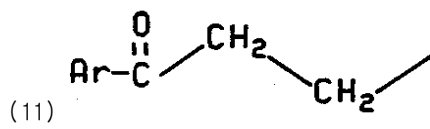
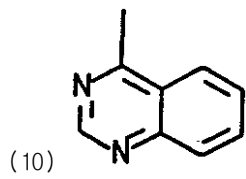
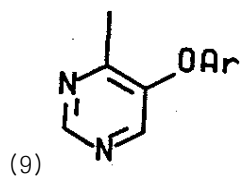
(1) -OR¹,

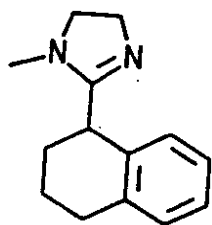
(2) -SO₂NR²R³,



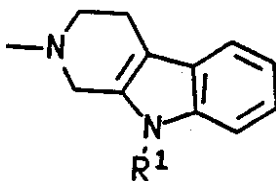
(5) 할로겐,







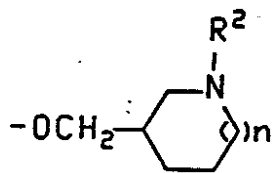
(c)



(d)

(e) 수소, 할로, C_1-C_4 알킬, 트리할로메틸, C_1-C_4 알콕시, 트리할로메톡시, C_1-C_4 아실옥시, C_1-C_4 알킬티오, C_1-C_4 알킬설피닐, C_1-C_4 알킬설폰, 히이드록시(C_1-C_4)알킬, 아릴(C_1-C_4)알킬, $-CO_2H$, $-CN$, $-CONHOR$, $-SO_2NHR$, $-NH_2$, C_1-C_4 알킬아미노, C_1-C_4 디알킬아미노, $-NHSO_2R$, $-NHCOR^1$, $-NO_2$ 및 -아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되고, $-O-$, $-NR^2-$ 및 $-S(O)_n-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하고, Z^1 그룹이 탄소-탄소결합 또는 탄소-질소 결합된 5원 또는 6원 헤테로사이클; 또는

(f) 수소, 할로, C_1-C_4 알킬, 트리할로메틸, C_1-C_4 알콕시, 트리할로메톡시, C_1-C_4 아실옥시, C_1-C_4 알킬티오, C_1-C_4 알킬설피닐, C_1-C_4 알킬설폰, 히이드록시(C_1-C_4)알킬, 아릴(C_1-C_4)알킬, $-CO_2H$, $-CN$, $-CONHOR$, $-SO_2NHR$, $-NH_2$, C_1-C_4 알킬아미노, C_1-C_4 디알킬아미노, $-NHSO_2R$, $-NHCOR^1$, $-NO_2$ 및 -아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되고, 분지되거나 융합되며, 5개 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 비사이클 아민이고;



Z^1 및 G는 함께 일 수 있고;

Ar은 R^4 로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환체로 임의로 치환된 페닐 또는 나프틸이고;

W는 (a) $-CH_2-$

(b) $-CH=CH-$

(c) $-O-$

(d) $-NR^2-$,

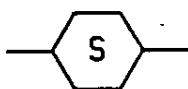
(e) $-S(O)_n-$

(f) $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array}$

(g) $-CR^2(OH)-$,

(h) $-CONR^2-$,

(i) $-NR^2CO-$



(j) , 또는

(k) $-C\equiv C-$ 이고;

R은 (a) 할로겐,

(b) $-NR^3R^2-$,

(c) $-NHCOR^2$,

(d) $-\text{NHSO}_2\text{R}^2$,

(e) $-\text{CR}^2\text{R}^3\text{OH}$,

(f) $-\text{CONR}^2\text{R}^3$,

(g) $-\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$,

(h) 하이드록실,

(i) $\text{R}^{10}-$, 또는

(j) $\text{R}^1\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CO}-$ 이고;

R^1 은 C_1-C_6 알킬, 할로겐, C_1-C_6 알콕시, 하이드록시 및 카복시에서 독립적으로 선택되는 3개 이하의 치환체로 임의로 치환되는 C_1-C_6 알킬 또는 페닐이고;

R^2 및 R^3 은 독립적으로

(a) 수소, 또는

(b) C_1-C_4 알킬이고;

R^4 는 (a) 수소,

(b) 할로겐,

(c) C_1-C_4 알킬,

(d) C_1-C_4 알콕시,

(e) C_1-C_4 알실옥시,

(f) C_1-C_4 알킬티오,

(g) C_1-C_4 알킬설피닐,

(h) C_1-C_4 알킬설포닐,

(i) 하이드록시(C_1-C_4)알킬,

(j) 아릴(C_1-C_4)알킬,

(k) $-\text{CO}_2\text{H}$,

(l) $-\text{CN}$

(m) $-\text{CONHOR}$,

(n) $-\text{SO}_2\text{NHR}$,

(o) $-\text{NH}_2$,

(p) C_1-C_4 알킬아미노,

(q) C_1-C_4 디알킬아미노,

(r) $-\text{NHSO}_2\text{R}$,

(s) $-\text{NO}_2$, 또는

(t) -아릴 이고;

R^5 및 R^6 은 독립적으로 C_1-C_8 알킬이거나 함께 C_3-C_{10} 카보사이클 고리를 형성하고;

R^7 및 R^8 은 독립적으로

(a) 페닐,

(b) 포화 또는 불포화 C_3-C_{10} 카보사이클 고리,

(c) $-\text{O}-$, $-\text{N}-$ 및 $-\text{S}-$ 로부터 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함하는 C_3-C_{10} 헤테로사이클 고리,

(d) H, 또는

(e) C_1-C_6 알킬이거나,

(f) R^5 또는 R^6 와 함께 3 내지 8원 질소 함유 고리를 형성하고; 선형 또는 고리형태의 R^7 및 R^8 은 C_1-C_6 알킬, 할로겐, 알콕시, 하이드록시 및 카복시에서 독립적으로 선택되는 3개 이하의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; R^7 및 R^8 에 의해 형성된 고리는 페닐 고리이고;

m은 1, 2 또는 3이고;

n은 0, 1 또는 2이고;

p는 0, 1, 2 또는 3이고;

q는 0, 1, 2 또는 3이다.

본 발명의 하기와 같이 정의된 일반식(1)의 바람직한 화합물 그룹을 투여하여 전립선 질환을 치료하는 방법을 제공한다:

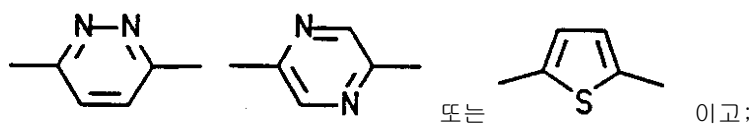
1. R은 -OH이고;

2. A, B 및 Z는 -CH= 및 -CF=로부터 독립적으로 선택되고;

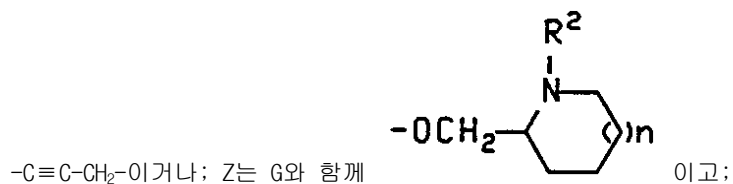
3. X는 -S-이고;

4. D는 -CO- 또는 -CH₂이고;

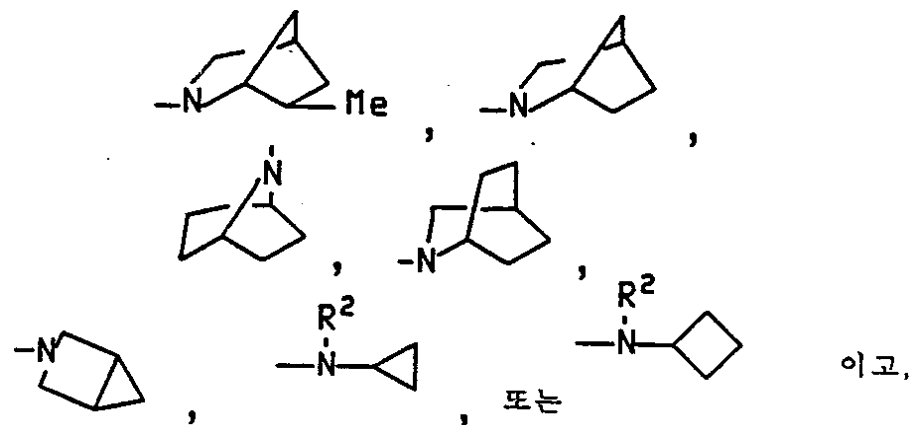
5. E는 1,4-결합된 페닐, 피리딜, 피리미딘,



6. Z^1 은 $-OCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2-$, $-OCH_2-\overset{\overset{R_2}{|}}{CH}-$,



7. G는



8. R은 -OH이고; A, B 및 Z는 -CHO이고; X는 S이고; Y는



D는 $-\overset{\overset{O}{||}}{C}-$ 또는 $-CH_2-$ 이고;

E는 또는 이고;

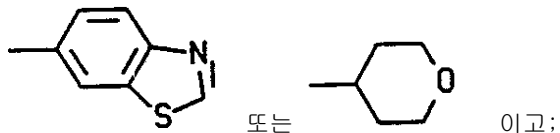
Z^1 은 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{OCH}_2-\overset{\text{R}_2}{\underset{|}{\text{CH}}}-$ 이다.

또한 전립선 질환을 치료하기 위한 바람직한 화합물은 하기와 같이 정의되는 일반식(1)의 화합물이다:

A, B 및 Z는 $-\text{CH=}$ 이고;

X는 $-\text{S-}$ 이고;

Y는 페닐, 4-하이드록시페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐,

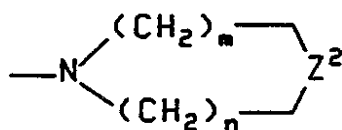


R은 $-\text{OH-}$ 이고;

D는 $-\text{CO-}$ 또는 $-\text{CH}_2-$ 이고;

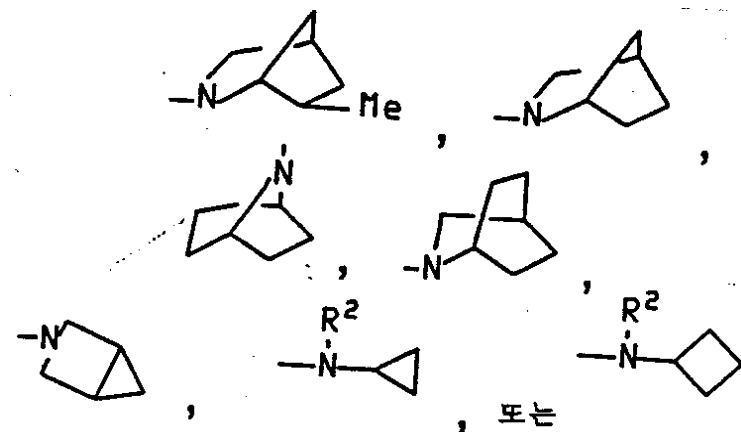
E는 페닐 또는 피리딜이고;

Z^1 은 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}_2-$ 또는 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ 이다.

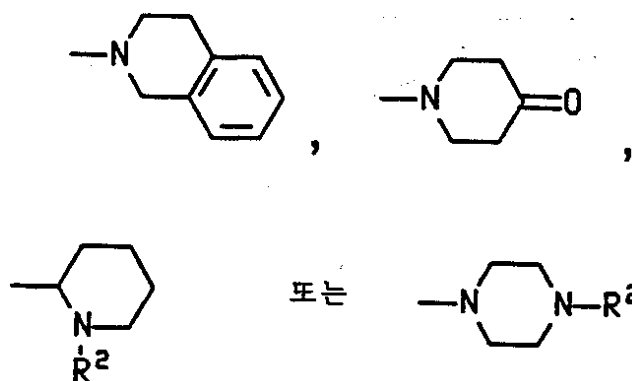


추가로 바람직한 화합물은 G가

(여기서, n 은 0, 1 또는 2이고, m 은 1, 2 또는 3이고 Z^2 는 $-\text{NH-}$, $-\text{O-}$, $-\text{S-}$ 또는 $-\text{CH}_2-$ 이다)인 화합물이거나, G가



인 화합물이거나, G가



인 화합물이다.

또다른 실시태양에서, 본 발명은 수컷 포유동물에게 일반식(1)의 화합물 및 전술된 바람직한 일반식(1)의 화합물군을 뱀손실을 예방하기에 효과적인 양으로 투여함을 포함하는, 수컷 포유동물의 뱀손실 치료 방법을 제공한다.

또다른 실시태양에서, 본 발명은 포유동물에게 일반식(1)의 화합물 및 전술된 바람직한 일반식(1)의 화합물군을 비만증을 치료 또는 예방하기에 효과적인 양으로 투여함을 포함하는, 포유동물의 비만증 치료 또는

는 예방 방법을 제공한다.

일반식(1)의 화합물은 본원에서 참조문헌으로서 인용된 일반 양도된 동시계류중인 미합중국 특허원 제 08/135,386 호에 기술되어 있다.

본 명세서에서 사용된 전립선 질환이란 양성 전립선 과형성 및 전립선 암을 말한다.

뼈 강도의 80% 이상이 뼈의 무기질 함량의 척도인 뼈 무기질 밀도에 원인이 있다. 연령 및/또는 질환에 의해 뼈 무기질 밀도가 손실되면 뼈의 강도가 감소되고 뼈가 보다 골절되기 쉽게 된다. 뼈 무기질 함량은 1% 이하의 변화도 정량할 수 있는 이중 x-선 흡광도측정법(DEXA)을 사용하여 인간 및 동물에게 정확하게 측정한다. 본 발명에서는, 고환절제(고환을 외과적으로 제거) 및 비히클, 테스토스테론 또는 본 발명의 에스트로겐 작용물질을 투여했을 때 야기되는 안드로겐 결핍에 의한 뼈 무기질 밀도에서의 변화를 측정하기 위해서 DEXA를 사용한다.

전립선 질환, 비만증 및 뼈손실을 치료하기 위한 본 발명의 약학 제제는 활성 성분으로서 일반식(1)의 화합물 또는 그의 염을 포함한다. 일반식(1)의 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 유기산(예: 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 말레산, 타르타르산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산 또는 톨루엔설폰산), 무기산(예: 염산, 브롬화수소산, 황산 또는 인산) 및 아미노산(예: 아스파르트산 또는 글루탐산)과 같은 통상적으로 사용되는 무독성 염이다. 상기 염들은 화학자에게 공지된 보통의 기술에 의해 제조될 수 있다.

본 발명의 전립선 질환, 비만증 및 뼈손실 치료제를 캡슐, 마이크로캡슐, 정제, 과립, 분말, 트로키제, 환제, 좌제, 주사제, 현탁액 및 시럽과 같은 종래 제형으로 인간을 포함하는 동물에게 경구 또는 비경구 투여한다.

본 발명의 전립선 질환, 비만증 및 뼈손실 치료제는 부형제(예: 스크로스, 전분, 만니톨, 소르비톨, 락토스, 글루코스, 셀룰로스, 활석, 인산칼슘 또는 탄산칼슘), 결합제(예: 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시메틸셀룰로스, 폴리프로필리톨리돈, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 아라비아 고무, 폴리메틸렌글리콜, 스크로스 또는 전분), 붕해제(예: 전분, 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필전분, 저급 치환된 하이드록시프로필셀룰로스, 중탄산나트륨, 인산칼슘 또는 시트르산칼슘), 윤활제(예: 스테아르산 마그네슘, 라이트 무수 규산, 활석 또는 나트륨 라우릴 설페이트), 향미제(예: 시트르산, 멘톨, 글리신 또는 오렌지 분말), 보존제(예: 나트륨 벤조에이트, 나트륨 비설파이트, 메틸파라벤 또는 프로필파라벤), 안정화제(예: 시트르산, 스트르산 나트륨 또는 아세트산), 현탁화제(예: 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈 또는 스테아르산 알루미늄), 분산제(예: 하이드록시프로필메틸셀룰로스), 희석제(예: 물) 및 기초 왁스(예: 코코아 버터, 백색 와셀린 또는 폴리에틸렌 글리콜)와 같은 종래의 유기 또는 무기 첨가제를 사용하여 통상 쓰이는 방법에 의해 제조할 수 있다. 약학 조성물에서 활성 성분의 양은 요구되는 치료 효과를 낼 수 있는 양일 수 있고, 예를 들면 경구 및 비경구 투여를 위한 단위 투여량이 약 1mg 내지 100mg이다.

활성 성분을 통상적으로 매일 1회 내지 4회 단위 투여량 0.25mg 내지 100mg으로 인간 환자에게 투여하지만, 상기 투여량은 환자의 연령, 체중 및 의학적 상태 및 투여 형태에 따라 적당히 변할 수 있다. 1일 1회 투여가 바람직하다.

하기의 실시예는 예시를 위한 것이고 청구범위에 의해 정의된 본 발명을 제한하려는 것이 아니다.

(실시예 1)

전립선 중량에 대한 효과

수컷 래트(생후 3½개월)를 케타민-질라진으로 마취시켜 모의 수술하거나 고환절제한다. 다음날 회복되면, 비히클, 테스토스테론(1mg/kg) 또는 본 발명의 화합물 [6-하이드록시-2-(4-하이드록시-페닐)-벤조[b]티오펜-3-일]-[4-(3-피페리딘-1-일-프로프-1-일)-페닐]-메탄온 (300μg/kg)을 2주간 매일 피하 투여를 시작한다. 심장을 천공시켜 혈액을 뽑아냄으로써 동물을 죽인다. 전립선 중량을 측정한다.

모의 수술한 래트에서는, 본 발명의 화합물 [6-하이드록시-2-(4-하이드록시-페닐)-벤조[b]티오펜-3-일]-[4-(3-피페리딘-1-일-프로프-1-일)-페닐]-메탄온을 투여한 동물의 전립선 중량이 2주동안 현저하게 감소되었다. 고환절제한 래트에서는, 전립선 중량이 현저하게 감소하였으나 테스토스테론을 첨가하면 회복된다.

(실시예 2)

뼈 무기질 밀도

수컷 래트(생후 3½개월)를 케타민-질라진으로 마취시켜 모의 수술하거나 고환절제한다. 다음날 회복되면, 비히클, 테스토스테론(1mg/kg) 또는 본 발명의 화합물 [6-하이드록시-2-(4-하이드록시-페닐)-벤조[b]티오펜-3-일]-[4-(3-피페리딘-1-일-프로프-1-일)-페닐]-메탄온 (300μg/kg)을 2주간 매일 피하 투여를 시작한다. 14일후 래트를 죽이고, 대퇴골을 제거하고 살을 발라내었다. 대퇴골을 홀로직(Hologic) QDR1000W (Hologic, Inc., Waltham, MA)에 놓고 뼈 무기질 밀도를 홀로직에 의해 제공되는 고 분해능 소프트웨어를 사용하여 대퇴골 말단으로부터 1cm 내지 2cm 떨어진 위치에서 측정하였다. 뼈 무기질 밀도는 뼈 무기질 함량을 대퇴골 말단의 뼈 면적으로 나누어 결정하였다. 각 그룹은 6 마리 이상의 동물로 구성된다. 평균 뼈 무기질 밀도를 각 동물에 대해 결정하였으며 t-시험법에 의해 비히클로 처리한 고환절제된 그룹과 모의 수술한 그룹의 통계학적 차이(p0.05)를 결정한다.

(실시예 3)

비만증에 대한 효과

생후 10개월, 체중 약 450g의 암컷 스프래그-돌레이(Sprague-Dawley) 래트를 모의 수술하거나 고환절제하고, 8주동안 비히클, 즉 17α 에틸 에스트라디올 30μg/kg/일 또는 일반식(1)의 화합물 [6-하이드록시-2-(4-하이드록시-페닐)-벤조[b]티오펜-3-일]-[4-(3-피페리딘-1-일-프로프-1-일)-페닐]-메탄온 1.0, 2.5 또는

는 5mg/kg/일을 경구 투여한다. 각 부그룹은 6 내지 7마리의 래트로 구성된다. 연구 마지막날에, 지방의 무게 및 지방이 없는 살의 무게의 비율을 나타내주는 전신 검사 소프트웨어를 사용하는 이중 에너지 x-선 흡광도측정법(홀로직 QDR-1000/W)을 사용하여 모든 래트의 신체 조성을 분석한다.

지방 무게의 감소는 일반식(1)의 에스트로겐 작용물질이 비만증을 예방 및 치료하는데 유용하다는 것을 나타낸다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

활성 성분으로서 {4-[2-(2-아자비사이클로[2.2.1]헵트-2-일)-에톡시]-페닐}-[6-하이드록시-2-(4-하이드록시-페닐)-벤조[b]티오펜-3-일]-메탄온 [6-하이드록시-2-(4-하이드록시-페닐)-벤조[b]티오펜-3-일]-[4-(1-메틸-피페리딘-2-일)-에톡시]-페닐]-메탄온 및 [6-하이드록시-2-(4-하이드록시-페닐)-벤조[b]티오펜-3-일]-[4-[2-(6-메틸-2아자-비사이클로[2.2.1]헵트-2-일)-에톡시]-페닐]-메탄온으로 구성된 그룹에서 선택된 화합물을 포함하는, 포유동물의 전립선 질환을 치료하기 위한 약학 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

화합물이

{4-[2-(2-아자비사이클로[2.2.1]헵트-2-일)-에톡시]-페닐}-[6-하이드록시-2-(4-하이드록시-페닐)-벤조[b]티오펜-3-일]-메탄온인 약학 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

화합물이 [6-하이드록시-2-(4-하이드록시-페닐)-벤조[b]티오펜-3-일]-[4-(1-메틸-피페리딘-2-일)-에톡시]-페닐]-메탄온인 약학 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

화합물이 [6-하이드록시-2-(4-하이드록시-페닐)-벤조[b]티오펜-3-일]-[4-[2-(6-메틸-2-아자-비사이클로[2.2.1]헵트-2-일)-에톡시]-페닐]-메탄온인 약학 조성물.

청구항 5

활성 성분으로서 {4-[2-(2-아자비사이클로[2.2.1]헵트-2-일)-에톡시]-페닐}-[6-하이드록시-2-(4-하이드록시-페닐)-벤조[b]티오펜-3-일]-메탄온, [6-하이드록시-2-(4-하이드록시-페닐)-벤조[b]티오펜-3-일]-[4-(1-메틸-피페리딘-2-일)-에톡시]-페닐]-메탄온 및 [6-하이드록시-2-(4-하이드록시-페닐)-벤조[b]티오펜-3-일]-[4-[2-(6-메틸-2-아자-비사이클로[2.2.1]헵트-2-일)-에톡시]-페닐]-메탄온으로 구성된 그룹에서 선택된 화합물을 포함하는, 포유동물의 뼈 손실을 치료하기 위한 약학 조성물.

청구항 6

활성 성분으로서 {4-[2-(2-아자비사이클로[2.2.1]헵트-2-일)-에톡시]-페닐}-[6-하이드록시-2-(4-하이드록시-페닐)-벤조[b]티오펜-3-일]-메탄온, [6-하이드록시-2-(4-하이드록시-페닐)-벤조[b]티오펜-3-일]-[4-(1-메틸-피페리딘-2-일)-에톡시]-페닐]-메탄온 및 [6-하이드록시-2-(4-하이드록시-페닐)-벤조[b]티오펜-3-일]-[4-[2-(6-메틸-2-아자-비사이클로[2.2.1]헵트-2-일)-에톡시]-페닐]-메탄온으로 구성된 그룹에서 선택된 화합물을 포함하는, 포유동물의 비만증을 치료 또는 예방하기 위한 약학 조성물.