



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년05월15일

(11) 등록번호 10-1519456

(24) 등록일자 2015년05월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07C 233/64 (2006.01) *A61K 31/167* (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01) *C07D 221/12* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7006912

(22) 출원일자(국제) 2008년04월16일

심사청구일자 2013년03월28일

(85) 번역문제출일자 2009년04월03일

(65) 공개번호 10-2010-0014228

(43) 공개일자 2010년02월10일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/004908

(87) 국제공개번호 WO 2008/130571

국제공개일자 2008년10월30일

(30) 우선권주장

11/785,251 2007년04월16일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US3960886 A

DE000000269213 A

논문 Tetrahedron, Vol. 46, pp. 6821-6830, 1990

논문 Journal of Organic Chemistry, Vol. 55, 1990

(73) 특허권자

지티엑스, 인코포레이티드

미국 테네시주, 멤피스, 도요타 플라자 175, 7층
(우:38103)

(72) 발명자

달튼 제임스 티.

미국 43220 오하이오주 어퍼 알링턴 그린스뷰 드
라이브 4180

바렛 크리스티나

미국 38060 테네시주 오클랜드 레인 로드 145

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 27 항

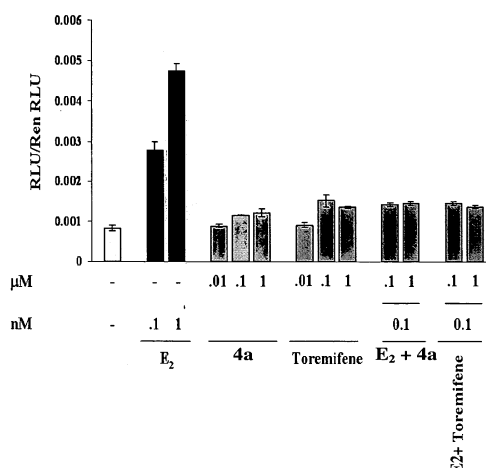
심사관 : 이선화

(54) 발명의 명칭 핵 수용체에 결합하는 물질

(57) 요약

본 발명은 신규한 유형의 선택적인 에스트로겐 수용체 조절자(SERM)에 관한 것이다. SERM 화합물은 전립선암과 유방암과 같은 암, 골다공증, 호르몬 관련 질환, 홍조나 혈관운동성 증상, 신경 장애, 심혈관 질환 및 비만의 예방 및 치료 등의. 다양한 질환이나 병태를 예방 및/또는 치료하는 용도로 사용가능하다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

밀러 뉘엔 디.

미국 38139-6437 테네시주 저먼타운 메이플 크릭
코브 8706

홍승수

미국 38017 테네시주 쿨리어빌 엔. 알마데일 코트
202 1920

헤 알리

미국 38139 테네시주 저먼타운 던트리스 메도우즈
2072

몰러 마이클 엘.

미국 38134 테네시주 멤피스 팻모어 로드 6472

나라야난 라메시

미국 38018 테네시주 코르도바 헤링 레인 487

우 종지

미국 38107 테네시주 멤피스 에이퍼티. 5 오크몬트
플레이스 1005

명세서

청구범위

청구항 1

핵 수용체 결합 물질(NRBA)인 화합물로서, 상기 화합물은 3-플루오로-*N*-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-*N*-(4-하이드록시페닐)벤즈아미드인, 핵 수용체 결합 물질인 화합물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물은 약학적으로 허용가능한 그의 염인, 핵 수용체 결합 물질인 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 약학적으로 허용가능한 염은 바이설페이트, 보레이트, 브로마이드, 클로라이드, 헤미설페이트, 하이드로브로메이트, 하이드로클로레이트, 하이드록시에틸설포네이트, 아이오데이트, 아이오다이드, 이소티오네이트, 니트레이트, 퍼설페이트, 포스페이트, 설페이트, 설파메이트, 설파닐레이트, 설펜산, 설포네이트 또는 티오시아네이트인 핵 수용체 결합 물질(NRBA)인 화합물.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 약학적으로 허용가능한 염은 HCl 염인, 핵 수용체 결합 물질(NRBA)인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, 적절한 담체 또는 희석제와 함께 사용되는 핵 수용체 결합물질(NRBA)인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 핵 수용체 결합 물질(NRBA)을 유효성분으로 포함하는, 대상체의 골다공증의 치료, 예방 또는 발병 감소를 위한 약학적 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 핵 수용체 결합 물질(NRBA)을 유효성분으로 포함하는, 전립선암을 가지는 남성에서 안드로겐-박탈 유도성 골다공증, 골절 및/또는 골밀도(BMD) 감소의 발병 저하, 저해, 억제 또는 치료하기 위한 약학적 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 핵 수용체 결합 물질(NRBA)을 유효성분으로 포함하는, 대상체의 지질 프로파일을 개선시키기 위한 약학적 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 핵 수용체 결합 물질(NRBA)을 유효성분으로 포함하는, 대상체 여성에서 폐경과 관련있는 증상 및/또는 임상적 합병증을 완화하기 위한 약학적 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 핵 수용체 결합 물질(NRBA)을 유효성분으로 포함하는, 전립선 암을 앓고 있는 대상체 남성에서 흉조, 여성유방증(gynecomastia) 및/또는 탈모 발병을 치료, 예방, 억제, 저해 또는 감소시키기 위한 약학적 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 핵 수용체 결합 물질(NRBA)을 유효성분으로 포함하는, 대상체의 전립선 암을 치료, 억제, 저해 또는 발병 위험성을 감소시키기 위한 약학적 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 핵 수용체 결합 물질(NRBA)을 유효성분으로 포함하는, 대상체에서 전립선 선암종 병변을 치료, 억제, 저해 또는 전암성 전구체(precancerous precursor)의 양을 낮추기 위한 약학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 전립선 선암종의 전암성 전구체는 전립선 상피내 종양(prostate intraepithelial neoplasia: PIN)인 약학적 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 핵 수용체 결합 물질(NRBA)을 유효성분으로 포함하는, 대상체에서 유방암을 치료, 예방, 저해 또는 발병 위험도를 낮추기 위한 약학적 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 핵 수용체 결합 물질(NRBA)을 유효성분으로 포함하는, 안드로겐 박탈 요법(ADT: Androgen Deprivation Therapy)을 받은, 전립선암을 가지는 대상체 남성에서 순환성 지질 수준을 낮추기 위한 약학적 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 낮아지는 지질 수준은 트리글리세라이드, 저밀도 지질단백질(LDL) 콜레스테롤 또는 이의 조합을 포함하는 것인, 약학적 조성물.

청구항 17

제15항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 상기 대상체에서 고밀도 지질단백질(HDL) 콜레스테롤의 순환 수준을 증가시키는 것인, 약학적 조성물.

청구항 18

제15항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 상기 대상체에서 고밀도 지질단백질(HDL) 수준에 대한 총 순환성 콜레스테롤 수준의 비를 추가로 감소시키는 것인, 약학적 조성물.

청구항 19

제6항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 상기 대상체에 정맥 내, 동맥 내, 또는 근육 내 주사용 액체 형태이거나; 상기 대상체에 피하 주입을 위한 펠렛 내에 함유되거나; 상기 대상체에 경구 투여를 위한 액체 또는 고형 형태이거나; 상기 대상체의 피부 표면에 국소 적용용이거나; 펠렛, 정제, 캡슐, 용액, 현탁액, 에멀전, 엘릭시르제, 젤, 크림, 좌제 또는 비경구 제형, 또는 패치 형태인, 약학적 조성물.

청구항 20

제7항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 상기 대상체에 정맥 내, 동맥 내, 또는 근육 내 주사용 액체 형태이거나; 상기 대상체에 피하 주입을 위한 펠렛 내에 함유되거나; 상기 대상체에 경구 투여를 위한 액체 또는 고형 형태이거나; 상기 대상체의 피부 표면에 국소 적용용이거나; 펠렛, 정제, 캡슐, 용액, 현탁액, 에멀전, 엘릭시르제, 젤, 크림, 좌제 또는 비경구 제형, 또는 패치 형태인, 약학적 조성물.

청구항 21

제8항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 상기 대상체에 정맥 내, 동맥 내, 또는 근육 내 주사용 액체 형태이거나; 상기 대상체에 피하 주입을 위한 펠렛 내에 함유되거나; 상기 대상체에 경구 투여를 위한 액체 또는 고형 형태이거나; 상기 대상체의 피부 표면에 국소 적용용이거나; 펠렛, 정제, 캡슐, 용액, 현탁액, 에멀전, 엘릭시르제, 젤, 크림, 좌제 또는 비경구 제형, 또는 패치 형태인, 약학적 조성물.

청구항 22

제9항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 상기 대상체에 정맥 내, 동맥 내, 또는 근육 내 주사용 액체 형태이거나; 상기 대상체에 피하 주입을 위한 펠렛 내에 함유되거나; 상기 대상체에 경구 투여를 위한 액체 또는 고형 형태이거나; 상기 대상체의 피부 표면에 국소 적용용이거나; 펠렛, 정제, 캡슐, 용액, 현탁액, 에멀전, 엘릭시르제, 젤, 크림, 좌제 또는 비경구 제형, 또는 패치 형태인, 약학적 조성물.

청구항 23

제10항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 상기 대상체에 정맥 내, 동맥 내, 또는 근육 내 주사용 액체 형태이거나; 상기 대상체에 피하 주입을 위한 펠렛 내에 함유되거나; 상기 대상체에 경구 투여를 위한 액체 또는 고형 형태이거나; 상기 대상체의 피부 표면에 국소 적용용이거나; 펠렛, 정제, 캡슐, 용액, 현탁액, 에멀전, 엘릭시르제, 젤, 크림, 좌제 또는 비경구 제형, 또는 패치 형태인, 약학적 조성물.

청구항 24

제11항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 상기 대상체에 정맥 내, 동맥 내, 또는 근육 내 주사용 액체 형태이거나; 상기 대상체에 피하 주입을 위한 펠렛 내에 함유되거나; 상기 대상체에 경구 투여를 위한 액체 또는 고형 형태이거나; 상기 대상체의 피부 표면에 국소 적용용이거나; 펠렛, 정제, 캡슐, 용액, 현탁액, 에멀전, 엘릭시르제, 젤, 크림, 좌제 또는 비경구 제형, 또는 패치 형태인, 약학적 조성물.

청구항 25

제12항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 상기 대상체에 정맥 내, 동맥 내, 또는 근육 내 주사용 액체 형태이거나; 상기 대상체에 피하 주입을 위한 펠렛 내에 함유되거나; 상기 대상체에 경구 투여를 위한 액체 또는 고형 형태이거나; 상기 대상체의 피부 표면에 국소 적용용이거나; 펠렛, 정제, 캡슐, 용액, 현탁액, 에멀전, 엘릭시르제, 젤, 크림, 좌제 또는 비경구 제형, 또는 패치 형태인, 약학적 조성물.

청구항 26

제14항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 상기 대상체에 정맥 내, 동맥 내, 또는 근육 내 주사용 액체 형태이거나; 상기 대상체에 피하 주입을 위한 펠렛 내에 함유되거나; 상기 대상체에 경구 투여를 위한 액체 또는 고형 형태이거나; 상기 대상체의 피부 표면에 국소 적용용이거나; 펠렛, 정제, 캡슐, 용액, 현탁액, 에멀전, 엘릭시르제, 젤, 크림, 좌제 또는 비경구 제형, 또는 패치 형태인, 약학적 조성물.

청구항 27

제15항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 상기 대상체에 정맥 내, 동맥 내, 또는 근육 내 주사용 액체 형태이거나; 상기 대상체에 피하 주입을 위한 펠렛 내에 함유되거나; 상기 대상체에 경구 투여를 위한 액체 또는 고형 형태이거나; 상기 대상체의 피부 표면에 국소 적용용이거나; 펠렛, 정제, 캡슐, 용액, 현탁액, 에멀전, 엘릭시르제, 젤, 크림, 좌제 또는 비경구 제형, 또는 패치 형태인, 약학적 조성물.

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

청구항 143

삭제

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

청구항 147

삭제

청구항 148

삭제

청구항 149

삭제

청구항 150

삭제

청구항 151

삭제

청구항 152

삭제

청구항 153

삭제

청구항 154

삭제

청구항 155

삭제

청구항 156

삭제

청구항 157

삭제

청구항 158

삭제

청구항 159

삭제

청구항 160

삭제

청구항 161

삭제

청구항 162

삭제

청구항 163

삭제

청구항 164

삭제

청구항 165

삭제

청구항 166

삭제

청구항 167

삭제

청구항 168

삭제

청구항 169

삭제

청구항 170

삭제

청구항 171

삭제

청구항 172

삭제

청구항 173

삭제

청구항 174

삭제

청구항 175

삭제

청구항 176

삭제

청구항 177

삭제

청구항 178

삭제

청구항 179

삭제

청구항 180

삭제

청구항 181

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 새로운 유형의 핵 수용체에 결합하는 물질(NRBA)에 관한 것이다. NRBA 화합물들은 다양한 질병 및 상태, 특히 호르몬 관련 질병, 암, 염증, 골다공증, 말초 혈관 질환, 신경 장애, 안 질환, 심혈관 질환 및 비만의 예방 및 치료에 이용하기에 적합하다.

배경 기술

[0002] 리간드에 의해 활성화되는 전사 인자인 핵 호르몬 수용체 슈퍼패밀리는 다양한 조직에 존재하고 있으며, 이들 조직에서 많은 기능을 담당하고 있다.

[0003] 핵 수용체(NR) 슈퍼패밀리는 현재 약 48개의 상이한 단백질들로 구성되며, 이들 대부분은 리간드에 의해 활성화되는 전사 인자로서 기능하여, 유전자 발현 조절에 의해 매우 다양한 생물학적 반응을 발휘하는 것으로 생각된다. 이들 패밀리는 구성원으로서 스테로이드 호르몬, 레티노이드, 비타민D 및 타이로이드 호르몬 등의 내인성의 소형 친지성 분자에 대한 수용체를 포함하고 있다.

[0004] 핵 수용체(NR) 슈퍼패밀리는 미네랄로코르티코이드 수용체(MR: mineralocorticoid receptor)(또는 알도스테론 수용체), 에스트로겐 수용체(ER), ER α 및 ER β , 안드로겐 수용체(AR), 프로게스테론 수용체(PR), 글루코코르티코이드 수용체(GR) 등의, 스테로이드 핵 수용체 슈퍼패밀리를 포함한다. 또한, ERR(estrogen related receptor), ERR- α , ERR- β 및 ERR- γ 는 구조적으로 매우 유사하다. 스테로이드 핵 수용체는 체내에서 중요한 기능을 수행하는데, 이들 중 일부는 전해질과 수분 밸런스, 성장, 발달 및 상처 치유, 생식력, 스트레스 반응, 면역학적 기능 및 인지 기능 등의 전사 항상성(transcriptional homeostasis)과 관련있다. 이들의 작용은 사이토카인이나 핵에서의 현상에 의해 매개될 수 있다. 따라서, 스테로이드 핵 수용체의 활성을 조절(예, 길항, 작용(agonize), 부분 길항, 부분 작용)하는 화합물들은 수많은 방법들 뿐만 아니라 스테로이드 핵 수용체의 활성화에 의해 조절되는 광범위한 질병 및 장애의 치료 및 예방에 있어 특별한 유용성을 가진 중요한 약제학적 물질이다.

[0005] 스테로이드 핵 수용체의 하위-패밀리를 이루는 구성원들은 상당한 수준의 상동성을 보이며, 밀접하게 관련된 DNA 및 리간드 결합 도메인을 가지고 있다.

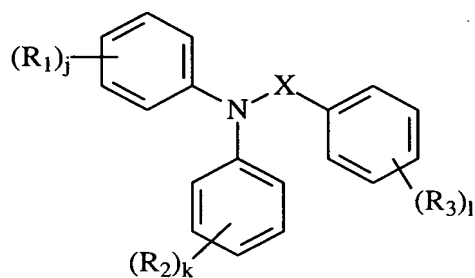
[0006] 스테로이드 핵 수용체의 리간드 결합 도메인들간의 밀접한 유사성을 고려한다면, 천연 분자 및 합성 분자들 다수가 한가지 이상의 스테로이드 핵 수용체의 활성을 조절하는 능력을 가지고 있다는 것은 놀라운 일이 아니다.

발명의 상세한 설명

[0007] **발명의 개요**

[0008] 일 예에서, 본 발명은 식 1의 구조로 표시되는, 핵 수용체 결합 물질(NRBA), 일 예로 선택적인 에스트로겐 수용체 조절자(SERM) 화합물, 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한

염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 제공한다:



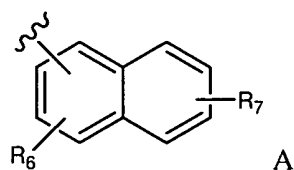
(I)

상기 식 I에서,

X는 CO, CS, $(CH_2)_q$, 분지형 알킬, 할로알킬 측쇄를 가진 분지형 알킬, 할로알킬, $C(O)(CH_2)_q$, SO, 또는 SO_2 이고;

R_1 , R_2 및 R_3 는 독립적으로 수소, 할로젠, 알데하이드, COOH, $CHNOH$, $CH=CHCO_2H$, 하이드록시알킬, 하이드록실, 알콕시, 시아노, 니트로, CF_3 , NH_2 , NHR , $NHCOR$, $N(R)_2$, 설펜아미드, SO_2R , 알킬, 아릴, 보호된 하이드록실, $OCH_2CH_2NR_4R_5$, Z-Alk-Q, Z-Alk- NR_4R_5 , Z-Alk-헤테로사이클 또는 OCH_2CH_2 -헤테로사이클이며, 여기서 헤테로사이클은 3-7원의 치환 또는 치환되지 않은 헤테로사이클 고리, 선택적으로 방향족 고리이거나, 또는

R_1 , R_2 또는 R_3 는 R-기에 부착된 벤젠 고리와 함께 구조 A로 표시되는 융합된 고리 시스템을 구성하고:




상기 식 A에서,

R_6 및 R_7 은 독립적으로 R_1 , R_2 또는 R_3 이고;

R은 알킬, 수소, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , 아릴, 페닐, 할로젠, 알케닐, CN, NO_2 , 또는 OH이고;

R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 페닐, 탄소수 1-6의 알킬기, 3-7원의 사이클로알킬, 3-7원의 헤테로사이클로알킬, 또는 3-7원의 헤테로아릴기이고;

Z는 O, NH, CH_2 또는  이고;

Q는 SO_3H , CO_2H , CO_2R , NO_2 , 테트라졸, SO_2NH_2 또는 SO_2NHR 이고;

j, k, l은 독립적으로 1-5이고;

q는 1-5이고;

Alk는 탄소수 1-7의 선형 알킬, 탄소수 1-7의 분지형 알킬, 또는 탄소수 3-8의 환형 알킬이고; 및

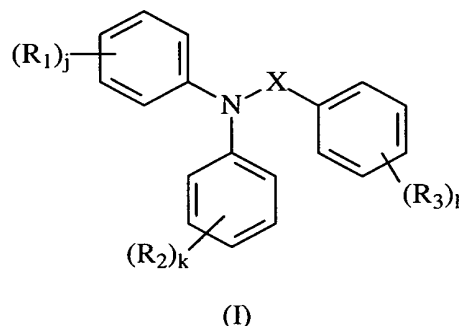
k가 1일 때, X가 $(CH_2)_q$, CO 또는 $C(O)(CH_2)_q$ 이고 R_2 가 $OCH_2CH_2NR_4R_5$ 또는 OCH_2CH_2 -헤테로사이클이면, R_1 또는 R_3 는 수소, 저급 알킬(탄소수 1-4), 저급 알콕시(탄소수 1-4), 할로젠, 니트로 또는 아미노가 아니고;

l이 1일 때, X가 $(CH_2)_q$, CO 또는 $C(O)(CH_2)_q$ 이고 R_3 가 $OCH_2CH_2NR_4R_5$ 또는 OCH_2CH_2 -헤테로사이클이면, R_1 또는 R_2 는

수소, 저급 알킬(탄소수 1-4), 저급 알콕시(탄소수 1-4), 할로젠, 니트로 또는 아미노가 아니다.

[0026]

일 예에서, 본 발명은 식 I의 구조식으로 표시되는 NRBA, 일 예로 SERM 화합물, 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 제공한다:



[0027]

상기 식 I에서,

[0028]

X는 CS, 분지형 알킬, 할로알킬 측쇄를 가진 분지형 알킬, 할로알킬, SO, 또는 SO₂이고;

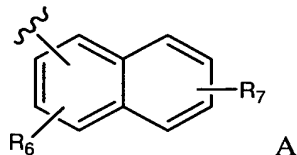
[0029]

R₁, R₂ 및 R₃는 독립적으로 수소, 할로젠, 알데하이드, COOH, CHNOH, CH=CHCO₂H, 하이드록시알킬, 하이드록실, 알콕시, 시아노, 니트로, CF₃, NH₂, NHR, NHCOR, N(R)₂, 설펜아미드, SO₂R, 알킬, 아릴, 보호된 하이드록실, OCH₂CH₂NR₄R₅, Z(CH₂)_q, Z-Alk-NR₄R₅, Z-Alk-헤테로사이클 또는 OCH₂CH₂-헤테로사이클이며, 여기서 헤테로사이클은 3-7원의 치환 또는 치환되지 않은 헤테로사이클 고리, 선택적으로 방향족 고리이거나;

[0030]

[0031]

또는 R₁, R₂ 또는 R₃가 R-기에 부착된 벤젠 고리와 함께 구조 A로 표시되는 융합된 고리 시스템을 구성하고:



[0032]

상기 식 A에서, R₆ 또는 R₇은 독립적으로 R₁, R₂ 또는 R₃이고;

[0033]

R은 알킬, 수소, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 아릴, 페닐, 할로젠, 알케닐, CN, NO₂, 또는 OH이고;

[0034]

R₄ 및 R₅는 독립적으로 수소, 페닐, 탄소수 1-6의 알킬기, 3-7원의 사이클로알킬, 3-7원의 헤테로사이클로알킬, 또는 3-7원의 헤테로아릴기이고;

[0035]

Z는 O, NH, CH₂ 또는 이고;

[0036]

Q는 SO₃H, CO₂H, CO₂R, NO₂, 테트라졸, SO₂NH₂, 또는 SO₂NHR이고;

[0037]

j, k, l은 독립적으로 1-5이고;

[0038]

q는 1-5이고;

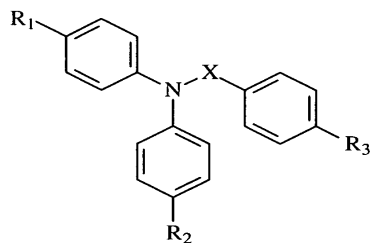
[0039]

Alk는 탄소수 1-7의 선형 알킬, 탄소수 1-7의 분지형 알킬 또는 탄소수 3-8의 환형 알킬이다.

[0040]

일 예에서, 본 발명은 식 II의 구조로 표시되는, NRBA, 일 예로 SERM 화합물, 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 제공한다:

[0041]



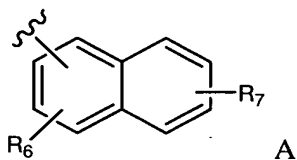
(II)

상기 식 II에서,

X는 CO, CS, $(CH_2)_q$, 분지형 알킬, 할로알킬 측쇄를 가진 분지형 알킬, 할로알킬, $C(O)(CH_2)_q$, SO, 또는 SO_2 이고;

R_1 , R_2 및 R_3 는 독립적으로 수소, 할로젠, 알데하이드, COOH, CHNOH, $CH=CHCO_2H$, 하이드록시알킬, 하이드록실, 알콕시, 시아노, 니트로, CF_3 , NH_2 , NHR, NHCOR, $N(R)_2$, 설펜아미드, SO_2R , 알킬, 아릴, 보호된 하이드록실, $OCH_2CH_2NR_4R_5$, Z-Alk-Q, Z-Alk- NR_4R_5 , Z-Alk-헤테로사이클 또는 OCH_2CH_2 -헤테로사이클이며, 여기서 헤테로사이클은 3-7원의 치환 또는 치환되지 않은 헤테로사이클 고리, 선택적으로 방향족 고리이거나, 또는

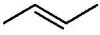
R_1 , R_2 또는 R_3 는 R-기에 부착된 벤젠 고리와 함께 구조 A로 표시되는 융합된 고리 시스템을 구성하고



상기 식 A에서, R_6 및 R_7 은 독립적으로 R_1 , R_2 또는 R_3 이고;

R은 알킬, 수소, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , 아릴, 페닐, 할로젠, 알케닐, CN, NO_2 또는 OH이고;

R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 페닐, 탄소수 1-6의 알킬기, 3-7원의 사이클로알킬, 3-7원의 헤테로사이클로알킬, 또는 3-7원의 헤테로아릴기이고;

Z는 O, NH, CH_2 또는  이고;

Q는 SO_3H , CO_2H , CO_2R , NO_2 , 테트라졸, SO_2NH_2 , 또는 SO_2NHR 이고;

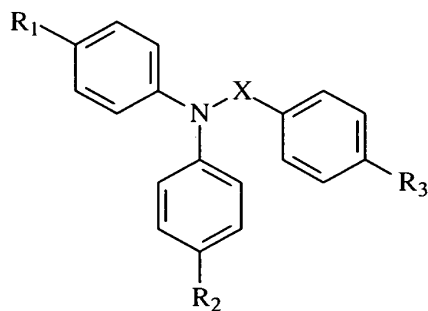
q는 1-5이고;

Alk는 탄소수 1-7의 선형 알킬, 탄소수 1-7의 분지형 알킬 또는 탄소수 3-8의 환형 알킬이고; 및

k가 1일 때, X가 $(CH_2)_q$, CO 또는 $C(O)(CH_2)_q$ 이고, R_2 가 $OCH_2CH_2NR_4R_5$ 또는 OCH_2CH_2 -헤테로사이클이면, R_1 또는 R_3 는 수소, 저급 알킬(탄소수 1-4), 저급 알콕시(탄소수 1-4), 할로젠, 니트로 또는 아미노가 아니고;

l이 1일 때, X가 $(CH_2)_q$, CO 또는 $C(O)(CH_2)_q$ 이고, R_3 가 $OCH_2CH_2NR_4R_5$ 또는 OCH_2CH_2 -헤테로사이클이면, R_1 또는 R_2 는 수소, 저급 알킬(탄소수 1-4), 저급 알콕시(탄소수 1-4), 할로젠, 니트로 또는 아미노가 아니다.

일 예에서, 본 발명은 식 II의 구조로 표시되는, NRBA, 일 예로 SERM 화합물, 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 제공한다:



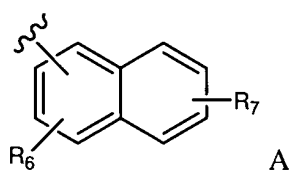
(II)

상기 식 II에서,

X는 CS, 분지형 알킬, 할로알킬 측쇄를 가진 분지형 알킬, 할로알킬, SO, 또는 SO₂이고;

R₁, R₂ 및 R₃는 독립적으로 수소, 할로젠, 알데하이드, COOH, CHNOH, CH=CHCO₂H, 하이드록시알킬, 하이드록실, 알콕시, 시아노, 니트로, CF₃, NH₂, NHR, NHCOR, N(R)₂, 설펜아미드, SO₂R, 알킬, 아릴, 보호된 하이드록실, OCH₂CH₂NR₄R₅, Z-Alk-Q, Z-Alk-NR₄R₅, Z-Alk-헤테로사이클 또는 OCH₂CH₂-헤테로사이클이며, 여기서 헤테로사이클은 3-7원의 치환 또는 치환되지 않은 헤테로사이클 고리, 선택적으로 방향족 고리이거나, 또는

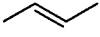
R₁, R₂ 또는 R₃는 R-기에 부착된 벤젠 고리와 함께 구조 A로 표시되는 융합된 고리 시스템을 구성하고



상기 식 A에서, R₆ 또는 R₇은 독립적으로 R₁, R₂ 또는 R₃이고;

R은 알킬, 수소, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 아릴, 페닐, 할로젠, 알케닐, CN, NO₂, 또는 OH이고;

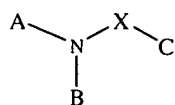
R₄ 및 R₅는 독립적으로 수소, 페닐, 탄소수 1-6의 알킬기, 3-7원의 사이클로알킬, 3-7원의 헤테로사이클로알킬, 또는 3-7원의 헤테로아릴기이고;

Z는 O, NH, CH₂ 또는  이고;

Q는 SO₃H, CO₂H, CO₂R, NO₂, 테트라졸, SO₂NH₂, 또는 SO₂NHR이고;

Alk는 탄소수 1-7의 선형 알킬, 탄소수 1-7의 분지형 알킬 또는 탄소수 3-8의 환형 알킬이다.

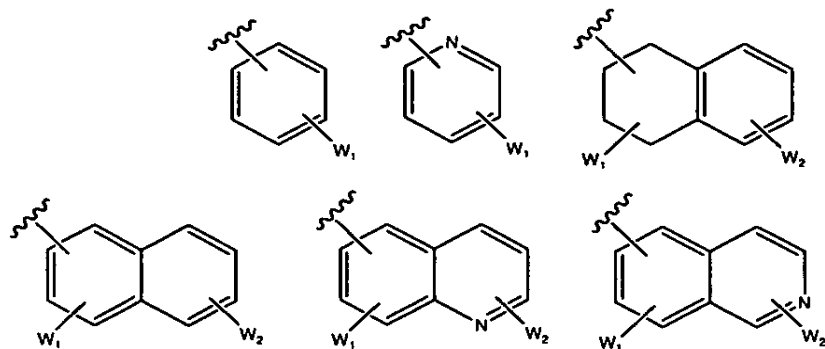
다른 예로, 본 발명은 식 III의 구조로 표시되는, NRBA, 일 예로 SERM 화합물, 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 제공한다:



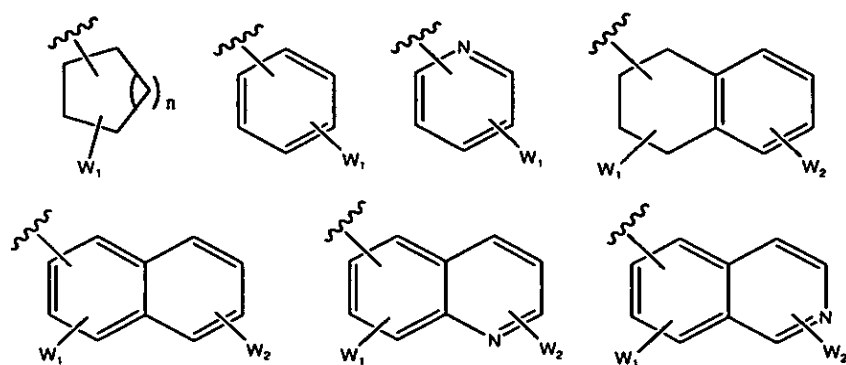
(III)

상기 식 III에서,

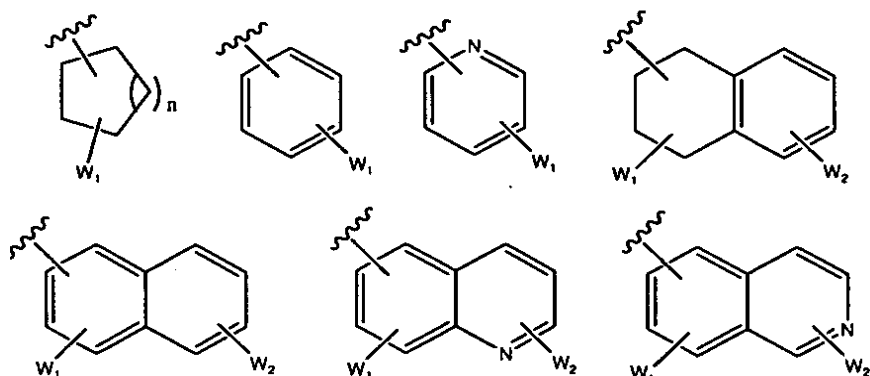
A는 하기 군으로부터 선택되는 고리이고:



B는 하기 군으로부터 선택되는 고리이고:



C는 하기 군으로부터 선택되는 고리이고:



X는 CO, CS, $(CH_2)_q$, 분지형 알킬, 할로알킬 측쇄를 가진 분지형 알킬, 할로알킬, $C(O)(CH_2)_q$, SO 또는 SO_2 이고;

W_1 및 W_2 는 독립적으로 수소, 할로젠, 알데하이드, COOH, $CHNOH$, $CH=CHCO_2H$, 하이드록시알킬, 하이드록실, 알콕시, 시아노, 니트로, CF_3 , NH_2 , NHR , $NHCOR$, $N(R)_2$, 설폰아미드, SO_2R , 알킬, 아릴, 보호된 하이드록실, $OCH_2CH_2NR_4R_5$, $Z-Alk-Q$, $Z-Alk-NR_4R_5$, $Z-Alk$ -헤테로사이클 또는 OCH_2CH_2 -헤테로사이클이며, 여기서 헤테로사이클은 3-7원의 치환 또는 치환되지 않은 헤테로사이클 고리, 선택적으로 방향족 고리이고;

R은 알킬, 수소, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , 아릴, 페닐, 할로젠, 알케닐, CN, NO_2 , 또는 OH이고;

R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 페닐, 탄소수 1-6의 알킬기, 3-7원의 사이클로알킬, 3-7원의 헤테로사이클로알킬,

또는 3-7원의 헤테로아릴기이고;

[0083] Z는 O, NH, CH₂ 또는  이고;

[0084] Q는 SO₃H, CO₂H, CO₂R, NO₂, 테트라졸, SO₂NH₂ 또는 SO₂NHR이고;

[0085] q는 1-5이고;

[0086] n은 0-5이고;

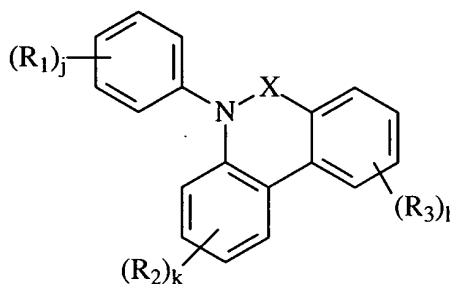
[0087] Alk는 탄소수 1-7의 선형 알킬, 탄소수 1-7의 분지형 알킬, 또는 탄소수 3-8의 환형 알킬이고;

[0088] A, B 및 C는 동시에 벤젠 고리일 수 없으며; 및

[0089] X가 (CH₂)_q, CO 또는 C(O)(CH₂)_q이고, A가 피리딜 고리이고, B 및 C가 페닐 고리이고, C가 OCH₂CH₂NR₄R₅나 OCH₂CH₂-헤테로사이클로 치환되면, A 또는 B는 수소, 저급 알킬(탄소수 1-4), 저급 알콕시(탄소수 1-4), 할로젠, 니트로 또는 아미노로 치환되지 않으며;

[0090] X가 (CH₂)_q, CO 또는 C(O)(CH₂)_q이고, A가 피리딜 고리이고, B 및 C가 페닐 고리이고, B가 OCH₂CH₂NR₄R₅ 또는 OCH₂CH₂-헤테로사이클로 치환되면, A 또는 C는 수소, 저급 알킬(탄소수 1-4), 저급 알콕시(탄소수 1-4), 할로젠, 니트로 또는 아미노로 치환되지 않는다.

[0091] 다른 예에 있어서, 본 발명은 식 IV의 구조로 표시되는, NRBA, 일 예로 SERM 화합물, 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물 (impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 제공한다:



(IV)

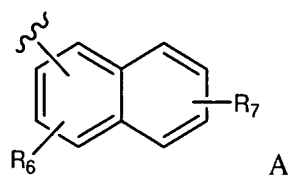
[0092]

[0093] 상기 식 IV에서,

[0094] X는 CO, CS, (CH₂)_q, 분지형 알킬, 할로알킬 측쇄를 가진 분지형 알킬, 할로알킬, C(O)(CH₂)_q, SO, 또는 SO₂이고;

[0095] R₁, R₂ 및 R₃는 독립적으로 수소, 할로젠, 알데하이드, COOH, CHNOH, CH=CHCO₂H, 하이드록시알킬, 하이드록실, 알콕시, 시아노, 니트로, CF₃, NH₂, NHR, NHCOR, N(R)₂, 설포아미드, SO₂R, 알킬, 아릴, 보호된 하이드록실, OCH₂CH₂NR₄R₅, Z-Alk-Q, Z-Alk-NR₄R₅, Z-Alk-헤테로사이클 또는 OCH₂CH₂-헤테로사이클이며, 여기서 헤테로사이클은 3-7원의 치환 또는 치환되지 않은 헤테로사이클 고리, 선택적으로 방향족 고리이거나, 또는

[0096] R₁, R₂ 및 R₃는 R-기에 부착된 벤젠 고리와 함께 구조 A로 표시되는 융합된 고리 시스템을 구성하고:



[0097]

[0098] 상기 식 A에서, R_6 및 R_7 은 독립적으로 R_1 , R_2 또는 R_3 이고;

[0099] R 은 알킬, 수소, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , 아릴, 페닐, 할로젠, 알케닐, CN , NO_2 , 또는 OH 이고;

[0100] R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 페닐, 탄소수 1-6의 알킬기, 3-7원의 사이클로알킬, 3-7원의 헤테로사이클로알킬, 또는 3-7원의 헤테로아릴기이고;

[0101] Z 는 O , NH , CH_2 또는  이고;

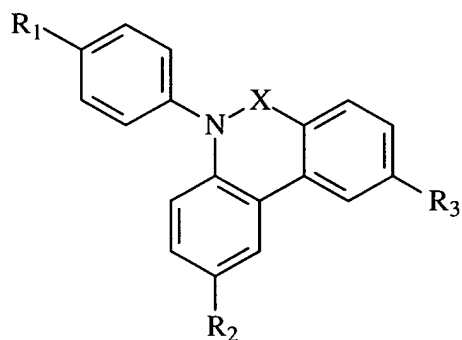
[0102] Q 는 SO_3H , CO_2H , CO_2R , NO_2 , 테트라졸, SO_2NH_2 , 또는 SO_2NHR 이고;

[0103] j , k , l 은 독립적으로 1-5이고;

[0104] q 는 1-5이고;

[0105] Alk 는 탄소수 1-7의 선형 알킬, 탄소수 1-7의 분지형 알킬 또는 탄소수 3-8의 환형 알킬이다.

[0106] 다른 예로, 본 발명은 식 V의 구조로 표시되는, NRBA, 일 예로 SERM 화합물, 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 제공한다:



(V)

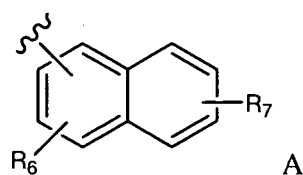
[0107]

[0108] 상기 식 V에 있어서,

[0109] X 는 CO , CS , $(CH_2)_q$, 분지형 알킬, 할로알킬 측쇄를 가진 분지형 알킬, 할로알킬, $C(O)(CH_2)_q$, SO , 또는 SO_2 이고;

[0110] R_1 , R_2 및 R_3 는 독립적으로 수소, 할로젠, 알데하이드, $COOH$, $CHNOH$, $CH=CHCO_2H$, 하이드록시알킬, 하이드록실, 알콕시, 시아노, 니트로, CF_3 , NH_2 , NHR , $NHCOR$, $N(R)_2$, 설포아미드, SO_2R , 알킬, 아릴, 보호된 하이드록실기, $OCH_2CH_2NR_4R_5$, $Z-Alk-Q$, $Z-Alk-NR_4R_5$, $Z-Alk$ -헤테로사이클 또는 OCH_2CH_2 -헤테로사이클이며, 여기서 헤테로사이클은 3-7원의 치환 또는 치환되지 않은 헤테로사이클 고리, 선택적으로 방향족 고리이거나, 또는

[0111] R_1 , R_2 및 R_3 는 R -기에 부착된 벤젠 고리와 함께 구조 A로 표시되는 융합된 고리 시스템을 구성하고:



[0112]

[0113] 상기 식 A에서, R_6 및 R_7 은 독립적으로 R_1 , R_2 또는 R_3 이고;

[0114] R 은 알킬, 수소, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , 아릴, 페닐, 할로젠, CN , NO_2 ,

알케닐 또는 OH이고;

[0115] R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 페닐, 탄소수 1-6의 알킬기, 3-7원의 사이클로알킬, 3-7원의 헤테로사이클로알킬, 또는 3-7원의 헤테로아릴기이고;

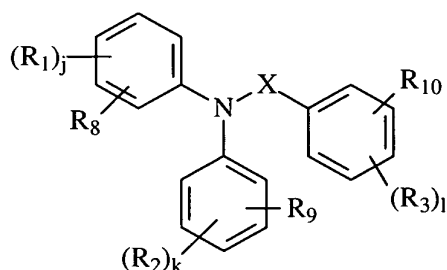
[0116] Z 는 O, NH, CH_2 또는  이고;

[0117] Q 는 SO_3H , CO_2H , CO_2R , NO_2 , 테트라졸, SO_2NH_2 , 또는 SO_2NHR 이고;

[0118] q 는 1-5이고;

[0119] Alk는 탄소수 1-7의 선형 알킬, 탄소수 1-7의 분지형 알킬, 또는 탄소수 3-8의 환형 알킬이다.

[0120] 일 예에 있어서, 본 발명은 식 VI의 구조로 표시되는, NRBA, 일 예로 SERM 화합물, 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물 (impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 제공한다:



VI

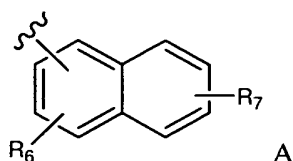
[0121]

[0122] 상기 식 VI에 있어서,

[0123] X 는 CO, CS, $(CH_2)_q$, 분지형 알킬, 할로알킬 측쇄를 가진 분지형 알킬, 할로알킬, $C(O)(CH_2)_q$, SO, 또는 SO_2 이고;

[0124] R_1 , R_2 , R_3 , R_8 , R_9 및 R_{10} 은 독립적으로 수소, 할로젠, 알데하이드, COOH, $CHNOH$, $CH=CHCO_2H$, 하이드록시알킬, 하이드록실, 알콕시, 시아노, 니트로, CF_3 , NH_2 , NHR , $NHCOR$, $N(R)_2$, 설포아미드, SO_2R , 알킬, 아릴, 보호된 하이드록실, $OCH_2CH_2NR_4R_5$, $Z-Alk-Q$, $Z-Alk-NR_4R_5$, $Z-Alk$ -헤테로사이클 또는 OCH_2CH_2 -헤테로사이클이며, 여기서 헤테로사이클은 3-7원의 치환 또는 치환되지 않은 헤테로사이클 고리, 선택적으로 방향족 고리이거나, 또는

[0125] R_1 , R_2 또는 R_3 는 R-기에 부착된 벤젠 고리와 함께 구조 A로 표시되는 융합된 고리 시스템을 구성하고

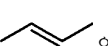


[0126]

[0127] 상기 식 A에서, R_6 및 R_7 은 독립적으로 R_1 , R_2 또는 R_3 이고;

[0128] R 은 알킬, 수소, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , 아릴, 페닐, 할로젠, CN, NO_2 , 알케닐 또는 OH이고;

[0129] R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 페닐, 탄소수 1-6의 알킬기, 3-7원의 사이클로알킬, 3-7원의 헤테로사이클로알킬, 또는 3-7원의 헤테로아릴기이고;

[0130] Z 는 O, NH, CH_2 또는  이고;

[0131] Q는 SO_3H , CO_2H , CO_2R , NO_2 , 테트라졸, SO_2NH_2 , 또는 SO_2NHR 이고;

[0132] j, k, l은 독립적으로 1-4이고;

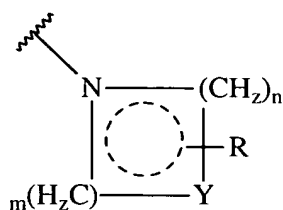
[0133] q는 1-5이고;

[0134] Alk는 탄소수 1-7의 선형 알킬, 탄소수 1-7의 분지형 알킬, 또는 탄소수 3-8의 환형 알킬이고; 및

[0135] k가 1일때, X가 $(\text{CH}_2)_q$, CO 또는 $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_q$ 이고, R_2 가 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$, 또는 OCH_2CH_2- 헤테로사이클이고, R_9 가 수소, 저급 알킬(탄소수 1-4), 저급 알콕시(탄소수 1-4), 할로젠, 니트로 또는 아미노이면, R_1 또는 R_3 는 수소, 저급 알킬(탄소수 1-4), 저급 알콕시(탄소수 1-4), 할로젠, 니트로 또는 아미노가 아니고;

[0136] l이 1일 때, X가 $(\text{CH}_2)_q$, CO 또는 $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_q$ 이고, R_3 가 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$ 또는 OCH_2CH_2- 헤테로사이클이고, R_{10} 이 수소, 저급 알킬(탄소수 1-4), 저급 알콕시(탄소수 1-4), 할로젠, 니트로 또는 아미노이면, R_1 또는 R_2 는 수소, 저급 알킬(탄소수 1-4), 저급 알콕시(탄소수 1-4), 할로젠, 니트로 또는 아미노가 아니다.

[0137] 다른 예에서, 3-7원의 치환 또는 치환되지 않은 헤테로사이클 고리, 선택적으로 방향족 고리는 식 B의 구조로 표시된다:



B

[0138]

상기 식 B에 있어서,

[0139]

Y는 CH_2 , CH, 결합, O, S, NH, N 또는 NR이고;

[0140]

R은 알킬, 수소, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , 아릴, 페닐, 할로젠, 알케닐, CN, NO_2 , 또는 OH이고;

[0141]

B가 아릴이면, Z는 1이고, B가 사이클로알킬이면 Z는 2이고;

[0142]

m은 0-4이고;

[0143]

n은 0-4이고;

[0144]

m 및 n은 둘다 0일 수 없다.

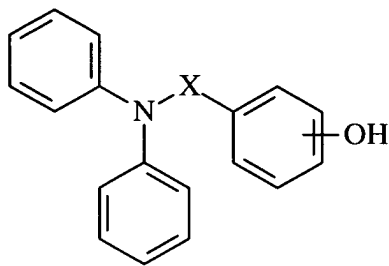
[0145]

일 예에서, B는 치환되거나 치환되지 않은 피페리딘이고; 다른 예로, B는 치환되거나 치환되지 않은 피롤리딘이고; 다른 예로, B는 치환되거나 치환되지 않은 모르폴린이고; 다른 예로, B는 치환되거나 치환되지 않은 피페라진이다.

[0146]

일 예에서, 본 발명은 식 VII의 구조로 표시되는, NRBA, 일 예로 SERM 화합물, 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 제공한다:

[0147]



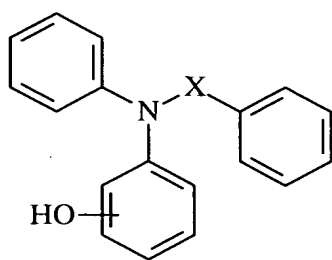
(VII)

상기 식 VII에서,

X는 CS, $(CH_2)_q$, 분지형 알킬, 할로알킬 측쇄를 가진 분지형 알킬, 할로알킬, $C(O)(CH_2)_q$, SO, 또는 SO_2 이거나;
또는

X는 CO이고, OH는 메타 또는 오르쏘(ortho)이다.

다른 예로, 본 발명은 식 VIII의 구조로 표시되는, NRBA, 일 예로 SERM 화합물, 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 제공한다:



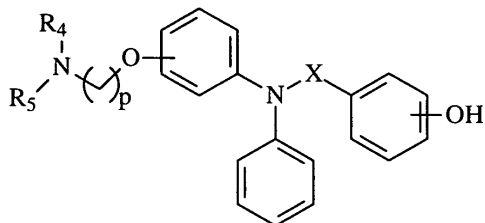
(VIII)

상기 식 VIII에서,

X는 CS, $(CH_2)_q$, 분지형 알킬, 할로알킬 측쇄를 가진 분지형 알킬, 할로알킬, $C(O)(CH_2)_q$, SO, 또는 SO_2 이거나;

또는 X는 CO이고, OH는 메타 또는 오르쏘(ortho)이다.

다른 예로, 본 발명은 식 IX의 구조로 표시되는, NRBA, 일 예로 SERM 화합물, 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 제공한다:



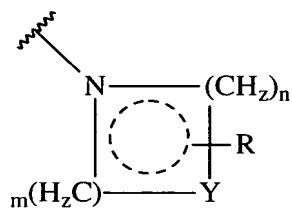
IX

상기 식 IX에 있어서,

X는 CO, CS, $(CH_2)_q$, 분지형 알킬, 할로알킬 측쇄를 가진 분지형 알킬, 할로알킬, $C(O)(CH_2)_q$, SO, 또는 SO_2 이고;

R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 페닐, 탄소수 1-6의 알킬기, 3-7원의 사이클로알킬, 3-7원의 헤테로사이클로알킬,

3-7원의 헤테로아릴기이거나, 또는 R_4 및 R_5 는 질소 원자와 함께 3-7원의 헤테로사이클 고리, 선택적으로 방향족 고리를 형성하여, 식 B의 구조로 표시되며:



B

상기 식 B에서, Y는 CH_2 , CH, 결합, O, S, NH, N 또는 NR이고;

B가 아릴이면, z는 1이고; B가 사이클로알킬이면, z는 2이고;

m은 0-4이고;

n은 0-4이고;

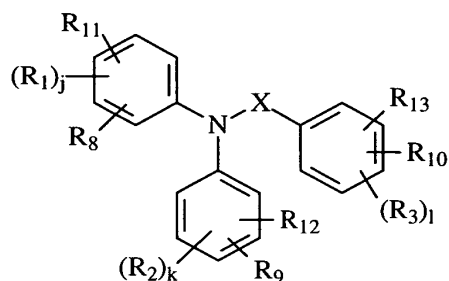
이때, m 및 n은 둘다 0일 수 없으며;

q는 1-5이고;

p는 1-4이고;

R은 알킬, 수소, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , 아릴, 페닐, 할로젠, 알케닐, CN, NO_2 또는 OH이다.

다른 예로, 본 발명은 식 X의 구조로 표시되는, NRBA, 일 예로 SERM 화합물, 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 제공한다:



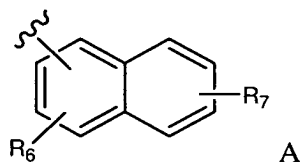
X

상기 식 X에서,

X는 CO, CS, $(CH_2)_q$, 분지형 알킬, 할로알킬 측쇄를 가진 분지형 알킬, 할로알킬, $C(O)(CH_2)_q$, SO, 또는 SO_2 이고;

R_1 , R_2 , R_3 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} 및 R_{13} 은 독립적으로 수소, 할로젠, 알데하이드, COOH, $CHNOH$, $CH=CHCO_2H$, 하이드록시알킬, 하이드록실, 알콕시, 시아노, 니트로, CF_3 , NH_2 , NHR , $NHCOR$, $N(R)_2$, 설포아미드, SO_2R , 알킬, 아릴, 보호된 하이드록실, $OCH_2CH_2NR_4R_5$, Z-A1k-Q, Z-A1k- NR_4R_5 , Z-A1k-헤테로사이클 또는 OCH_2CH_2 -헤테로사이클이며, 여기서 헤테로사이클은 3-7원의 치환 또는 치환되지 않은 헤테로사이클 고리, 선택적으로 방향족 고리이거나, 또는

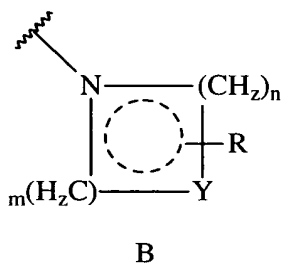
[0176] R_1 , R_2 또는 R_3 는 R-기에 부착된 벤젠 고리와 함께 구조 A로 표시되는 융합된 고리 시스템을 구성하고:



[0177] 상기 식 A에서, R_6 및 R_7 은 독립적으로 R_1 , R_2 또는 R_3 이고;

[0178] R 은 알킬, 수소, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , 아릴, 페닐, 할로젠, CN, NO_2 , 알케닐 또는 OH이고;

[0180] R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 페닐, 탄소수 1-6의 알킬기, 3-7원의 사이클로알킬, 3-7원의 헤테로사이클로알킬 또는 3-7원의 헤테로아릴기이거나; 또는 R_4 및 R_5 는 질소 원자와 함께 식 B의 구조로 표시되는 3-7원의 헤테로사이클 고리, 선택적으로 방향족 고리를 형성하며:



[0181] 상기 식 B에서, Y는 CH_2 , CH, 결합, O, S, NH, N 또는 NR이고;

[0182] B가 아릴이면, Z는 1이고; B가 사이클로알킬이면, Z는 2이고;

[0183] B가 아릴이면, Z는 1이고; B가 사이클로알킬이면, Z는 2이고;

[0184] m은 0-4이고;

[0185] n은 0-4이고;

[0186] 이때, m 및 n은 둘다 0일 수 없으며;

[0187] q는 1-5이고; p는 1-4이고;

[0188] R은 알킬, 수소, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , 아릴, 페닐, 할로젠, 알케닐, CN, NO_2 또는 OH이고;

[0189] Z는 O, NH, CH_2 또는  이고;

[0190] Q는 SO_3H , CO_2H , CO_2R , NO_2 , 테트라졸, SO_2NH_2 , 또는 SO_2NHR 이고;

[0191] j, k, l은 독립적으로 1-3이고;

[0192] q는 1-5이고;

[0193] Alk는 탄소수 1-7의 선형 알킬, 탄소수 1-7의 분지형 알킬, 또는 탄소수 3-8의 환형 알킬이고; 및

[0194] k가 1일 때, X가 $(\text{CH}_2)_q$, CO 또는 $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_q$ 이고, R_2 가 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$ 또는 $\text{OCH}_2\text{CH}_2^-$ 헤테로사이클이고, 및 R_9 및 R_{12} 가 수소, 저급 알킬(탄소수 1-4), 저급 알콕시(탄소수 1-4), 할로젠, 니트로 또는 아미노이면, R_1 또는 R_3 는 수소, 저급 알킬(탄소수 1-4), 저급 알콕시(탄소수 1-4), 할로젠, 니트로 또는 아미노가 아니고;

[0195] l이 1일 때, X가 $(\text{CH}_2)_q$, CO 또는 $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_q$ 이고, R_3 가 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$ 또는 $\text{OCH}_2\text{CH}_2^-$ 헤테로사이클이고, 및 R_{10} 및 R_{13} 이 수소, 저급 알킬(탄소수 1-4), 저급 알콕시(탄소수 1-4), 할로젠, 니트로 또는 아미노이면, R_1 또는 R_2 는

수소, 저급 알킬(탄소수 1-4), 저급 알콕시(탄소수 1-4), 할로젠, 니트로 또는 아미노가 아니다.

- [0196] 일 예에서, 본 발명은 핵 수용체 결합 물질(NRBA) 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, N-산화물, 또는 이의 임의 조합을 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 안드로겐 박탈 요법(ADT: Androgen Deprivation Therapy)을 받은 남성 전립선 암 환자에서 순환성 지질 수준을 낮추는 방법을 제공한다.
- [0197] 일 예로, 본 발명은 핵 수용체 결합 물질(NRBA) 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, N-산화물, 또는 이의 임의 조합을 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 안드로겐 박탈 요법(ADT: Androgen Deprivation Therapy)을 받은 전립선 암 환자에서 심혈관 장애, 뇌혈관 장애, 말초 혈관 장애 및 장 혈관 장애 등의 동맥경화증 및 관련 질병을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0198] 일 예로, 본 발명은 핵 수용체 결합 물질(NRBA) 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, N-산화물, 또는 이의 임의 조합을 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 안드로겐 박탈 요법(ADT: Androgen Deprivation Therapy)을 받은 전립선 암 환자의 조직의 허혈증(ischemia)을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0199] 다른 예로, 본 발명은 본 발명의 핵 수용체 결합 물질(NRBA), 일 예로 SERM 화합물을 이용하여, ADT를 받은 남성 전립선 암 개체의, (i) 골다공증의 치료 및 예방 방법; (ii) 개체에서 심혈관 질환을 치료, 예방 및 사망 위험도를 낮추는 방법; (iii) 지질 프로파일을 개선시키는 방법; (iv) 남성 전립선 암 환자에서 안드로겐-박탈로 인해 유발되는 골다공증, 골절 및/또는 골밀도(BMD) 감소를 발병 저하, 저해, 억제 또는 치료하는 방법; (v) 여성에서 폐경과 관련있는 증상 및/또는 의학적 합병증을 완화하는 방법; (vi) 알츠하이머 질환을 치료, 예방 또는 중증도를 낮추는 방법; (vii) 남성에서 홍조, 여성유방증(gynecomastia) 및/또는 탈모 발병을 치료, 예방, 억제, 저해 또는 감소시키는 방법; (viii) 전립선 암 환자에서 전립선 암을 치료, 억제, 저해 또는 발병 위험도를 낮추는 방법; (ix) 전립선 선암종 병변을 치료, 억제, 저해 또는 전암성 전구체(precancerous precursor)의 양을 낮추는 방법; (x) 개체에서 유방암을 치료, 억제, 저해 또는 발병 위험도를 낮추는 방법; (xi) 개체에서 결장암을 치료, 억제, 저해 또는 발병 위험도를 낮추는 방법; (xii) 개체에서 백혈병을 치료, 억제, 저해 또는 발병 위험도를 낮추는 방법; (xiii) 개체에서 방광암을 치료, 억제, 저해 또는 발병 위험도를 낮추는 방법; (xiv) 개체에서 염증 발병을 치료, 억제, 저해 또는 완하시키는 방법; (xv) 개체에서 신경 장애 발병을 치료, 억제, 저해 또는 감소시키는 방법; (xvi) 안 장애의 발병을 치료, 억제, 저해 또는 감소시키는 방법; (xvii) ADT를 받은 남성 전립선 암 환자의 지질 프로파일을 경감시키는 방법; (xviii) ADT를 받은 남성 전립선 암 환자의 동맥경화증을 치료, 억제, 저해 또는 위험도를 낮추는 방법; (xix) ADT를 받은 남성 전립선 암 환자의 허혈증을 치료, 억제, 저해 또는 위험도를 낮추는 방법을 제공한다.

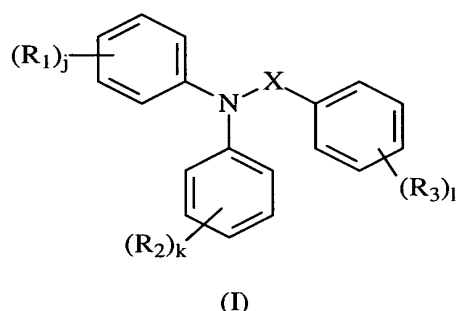
[0200] 발명의 상세한 설명

- [0201] 본 발명은, 신규 NRBA, 일부 예에서, SERM, 및 이를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0202] 본 발명은, 일부 예들에서, NRBA, 일 예로 SERM를 제공한다. 일 예로, "선택적인 에스트로겐 수용체 조절자" 또는 "SERM"이라는 표현은 에스트로겐 수용체의 활성화에 작용하는 화합물을 의미한다. 일 예로, SERM은, 에스트로겐 수용체에 대한, 작용자로서, 또는 다른 예로 길항자로서, 또는 다른 예로 부분 작용자로서, 또는 다른 예로 부분 길항자로서의 활성을 보인다. 일 예로, SERM은 조직 의존적인 방식으로 에스트로겐 수용체(예, ER α , ER β 또는 ERR)에 대해 이러한 작용을 발휘한다. 일부 예에서, 본 발명의 SERM은 일부 조직(예, 뼈, 뇌 및/또는 심장)에서는 에스트로겐 수용체에 대한 작용자로서, 다른 조직 타입, 예컨대 유방 및/또는 자궁 내막(uterine lining)에서는 길항자로서 작용할 수 있다.
- [0203] 일 예로, 본 발명의 SERM은 당업계에 공지된 바에 따라, 또는 다른 예로 본 명세서에 기재된(실시예 1, 2), ER α 및/또는 ER β 트랜스-활성화 분석을 이용하여 결정된 바와 같이, ER α 및/또는 ER β 에 대한 IC₅₀ 또는 EC₅₀이 최대 약 10 μ M일 것이다. 일부 예들에서, SERM의 IC₅₀ 또는 EC₅₀(작용자 또는 길항자로서)은 약 5 μ M 이하이다. 본 발명의 대표 화합물들은 에스트로겐 수용체에 대해 작용자 또는 길항자 활성을 보이는 것으로 확인되었다. 본 발명의 화합물들은, ER α 및/또는 ER β 트랜스-활성화 분석을 이용하여 결정된 바에 따르면, ER α 및/또는 ER β 에 대한 길항자 또는 작용자로서의 IC₅₀ 또는 EC₅₀은, 일부 예들에서, 약 5 μ M이거나, 또는 다른 예로 약 500 nM 이하, 또는 다른 예로, 약 1 nM 이하이다. "IC₅₀"이라는 용어는, 일부 예에서, 타겟(예, ER α 또는 ER β)의 활성을 최대값의 1/2로 감소시키는 SERM의 농도를 의미한다. "EC₅₀"이라는 용어는, 일부 예에서, 최대 효과의 1/2를 발휘하는 SERM 농도를 의미한다.

[0204] 본 발명의 일부 예들에서, 본 발명의 화합물은 비스페놀 작용자에 부가된 페닐기를 포함하고 있는 트리페닐 물질을 형성하는 구조가 특징이다. 일부 예들에서, 트리페닐기는 아마이드 결합에 의해 견고하게 유지된다. 트리페닐 모이어티 외에도, 일부 예들에서, SERM은 염기성 측쇄(3차 아민)를 포함하는 구조가 특징일 수 있으며, 일부 예들에서 여기에는 1 또는 2개의 페놀 에테르기가 첨부된 N-치환된 에탄올아민 측쇄로서 존재한다.

[0205] SERM:

[0206] 일 예에서, 본 발명은 식 I의 구조로 표시되는, SERM 화합물 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 제공한다:

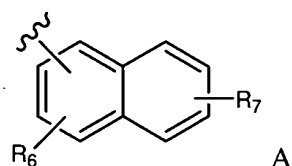


[0207] 상기 식 I에서,
[0208]

[0209] X는 CO, CS, (CH₂)_q, 분지형 알킬, 할로알킬 측쇄를 가진 분지형 알킬, 할로알킬, C(O)(CH₂)_q, SO, 또는 SO₂이고;

[0210] R₁, R₂ 및 R₃는 독립적으로 수소, 할로젠, 알데하이드, COOH, CHNOH, CH=CHCO₂H, 하이드록시알킬, 하이드록실, 알콕시, 시아노, 니트로, CF₃, NH₂, NHR, NHCOR, N(R)₂, 설폰아미드, SO₂R, 알킬, 아릴, 보호된 하이드록실, OCH₂CH₂NR₄R₅, Z-Alk-Q, Z-Alk-NR₄R₅, Z-Alk-헤테로사이클 또는 OCH₂CH₂-헤테로사이클이며, 여기서 헤테로사이클은 3-7원의 치환 또는 치환되지 않은 헤테로사이클 고리, 선택적으로 방향족 고리이거나,

[0211] 또는 R₁, R₂ 또는 R₃는 R-기에 부착된 벤젠 고리와 함께 구조 A로 표시되는 융합된 고리 시스템을 구성하고:



[0212] 상기 식 A에서,
[0213]

[0214] R₆ 및 R₇은 독립적으로 R₁, R₂ 또는 R₃이고;

[0215] R은 알킬, 수소, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 아릴, 페닐, 할로젠, 알케닐, CN, NO₂, 또는 OH이고;

[0216] R₄ 및 R₅는 독립적으로 수소, 페닐, 탄소수 1-6의 알킬기, 3-7원의 사이클로알킬, 3-7원의 헤테로사이클로알킬, 또는 3-7원의 헤테로아릴기이고;

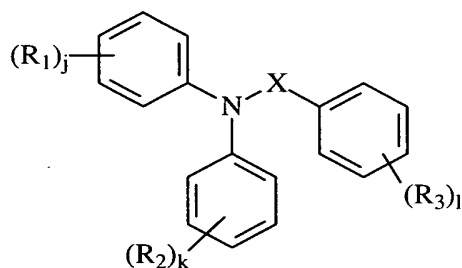
[0217] Z는 O, NH, CH₂ 또는 이고;

[0218] Q는 SO₃H, CO₂H, CO₂R, NO₂, 테트라졸, SO₂NH₂ 또는 SO₂NHR이고;

[0219] j, k, l은 독립적으로 1-5이고;

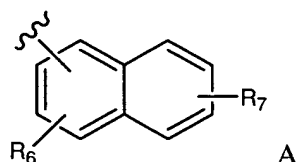
[0220] q는 1-5이고;


- [0221] Alk는 탄소수 1-7의 선형 알킬, 탄소수 1-7의 분지형 알킬, 또는 탄소수 3-8의 환형 알킬이고; 및
- [0222] k가 1일 때, X가 $(CH_2)_q$, CO 또는 $C(O)(CH_2)_q$ 이고 R_2 가 $OCH_2CH_2NR_4R_5$ 또는 OCH_2CH_2 -헤테로사이클이면, R_1 또는 R_3 는 수소, 저급 알킬(탄소수 1-4), 저급 알콕시(탄소수 1-4), 할로젠, 니트로 또는 아미노가 아니고;
- [0223] l이 1일 때, X가 $(CH_2)_q$, CO 또는 $C(O)(CH_2)_q$ 이고 R_3 가 $OCH_2CH_2NR_4R_5$ 또는 OCH_2CH_2 -헤테로사이클이면, R_1 또는 R_2 는 수소, 저급 알킬(탄소수 1-4), 저급 알콕시(탄소수 1-4), 할로젠, 니트로 또는 아미노가 아니다.
- [0224] 다른 예에서, 본 발명은 식 I의 구조식으로 표시되는, SERM 화합물, 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 제공한다:



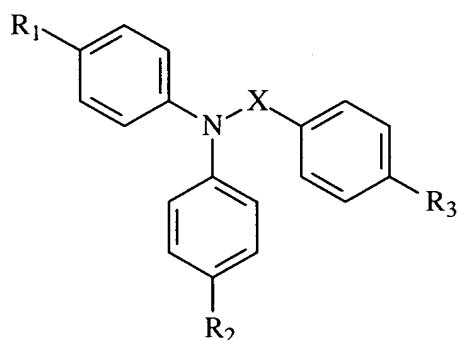
(I)

- [0225]
- [0226] 상기 식 I에서,
- [0227] X는 CS, 분지형 알킬, 할로알킬 측쇄를 가진 분지형 알킬, 할로알킬, SO, 또는 SO_2 이고;
- [0228] R_1 , R_2 및 R_3 는 독립적으로 수소, 할로젠, 알데하이드, $COOH$, $CHNOH$, $CH=CHCO_2H$, 하이드록시알킬, 하이드록실, 알콕시, 시아노, 니트로, CF_3 , NH_2 , NHR , $NHCOR$, $N(R)_2$, 설펜아미드, SO_2R , 알킬, 아릴, 보호된 하이드록실, $OCH_2CH_2NR_4R_5$, $Z(CH_2)_qQ$, $Z-Alk-NR_4R_5$, $Z-Alk$ -헤테로사이클 또는 OCH_2CH_2 -헤테로사이클이며, 여기서 헤테로사이클은 3-7원의 치환 또는 치환되지 않은 헤테로사이클 고리, 선택적으로 방향족 고리이거나;
- [0229] 또는 R_1 , R_2 또는 R_3 가 R-기에 부착된 벤젠 고리와 함께 구조 A로 표시되는 융합된 고리 시스템을 구성하고:



- [0230]
- [0231] 상기 식 A에서, R_6 또는 R_7 은 독립적으로 R_1 , R_2 또는 R_3 이고;
- [0232] R은 알킬, 수소, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , 아릴, 페닐, 할로젠, 알케닐, CN, NO_2 , 또는 OH이고;
- [0233] R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 페닐, 탄소수 1-6의 알킬기, 3-7원의 사이클로알킬, 3-7원의 헤테로사이클로알킬, 또는 3-7원의 헤테로아릴기이고;
- [0234] Z는 O, NH, CH_2 또는  이고;
- [0235] Q는 SO_3H , CO_2H , CO_2R , NO_2 , 테트라졸, SO_2NH_2 , 또는 SO_2NHR 이고;
- [0236] j, k, l은 독립적으로 1-5이고;
- [0237] q는 1-5이고;
- [0238] Alk는 탄소수 1-7의 선형 알킬, 탄소수 1-7의 분지형 알킬 또는 탄소수 3-8의 환형 알킬이다.

[0239] 다른 예로, 본 발명은 식 II의 구조로 표시되는, SERM 화합물 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 제공한다:



(II)

[0240]

[0241]

상기 식 II에서,

[0242]

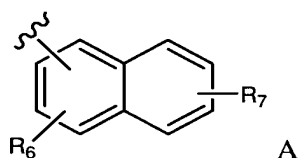
X는 CO, CS, $(CH_2)_q$, 분지형 알킬, 할로알킬 측쇄를 가진 분지형 알킬, 할로알킬, $C(O)(CH_2)_q$, SO, 또는 SO_2 이고;

[0243]

R_1 , R_2 및 R_3 는 독립적으로 수소, 할로젠, 알데하이드, COOH, CHNOH, $CH=CHCO_2H$, 하이드록시알킬, 하이드록실, 알콕시, 시아노, 니트로, CF_3 , NH_2 , NHR, NHCOR, $N(R)_2$, 설펜아미드, SO_2R , 알킬, 아릴, 보호된 하이드록실, $OCH_2CH_2NR_4R_5$, Z-Alk-Q, Z-Alk- NR_4R_5 , Z-Alk-헤테로사이클 또는 OCH_2CH_2 -헤테로사이클이며, 여기서 헤테로사이클은 3-7원의 치환 또는 치환되지 않은 헤테로사이클 고리, 선택적으로 방향족 고리이거나,

[0244]

또는 R_1 , R_2 또는 R_3 는 R-기에 부착된 벤젠 고리와 함께 구조 A로 표시되는 융합된 고리 시스템을 구성하고:



[0245]

[0246]

상기 식 A에서, R_6 및 R_7 은 독립적으로 R_1 , R_2 또는 R_3 이고;

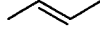
[0247]

R은 알킬, 수소, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , 아릴, 페닐, 할로젠, 알케닐, CN, NO_2 또는 OH이고;

[0248]

R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 페닐, 탄소수 1-6의 알킬기, 3-7원의 사이클로알킬, 3-7원의 헤테로사이클로알킬, 또는 3-7원의 헤테로아릴기이고;

[0249]

Z는 O, NH, CH_2 또는  이고;

[0250]

Q는 SO_3H , CO_2H , CO_2R , NO_2 , 테트라졸, SO_2NH_2 , 또는 SO_2NHR 이고;

[0251]

q는 1-5이고;

[0252]

Alk는 탄소수 1-7의 선형 알킬, 탄소수 1-7의 분지형 알킬 또는 탄소수 3-8의 환형 알킬이고; 및

[0253]

k가 1일 때, X가 $(CH_2)_q$, CO 또는 $C(O)(CH_2)_q$ 이고, R_2 가 $OCH_2CH_2NR_4R_5$ 또는 OCH_2CH_2 -헤테로사이클이면, R_1 또는 R_3 는 수소, 저급 알킬(탄소수 1-4), 저급 알콕시(탄소수 1-4), 할로젠, 니트로 또는 아미노가 아니고;

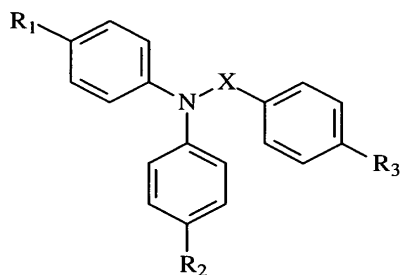
[0254]

l이 1일 때, X가 $(CH_2)_q$, CO 또는 $C(O)(CH_2)_q$ 이고, R_3 가 $OCH_2CH_2NR_4R_5$ 또는 OCH_2CH_2 -헤테로사이클이면, R_1 또는 R_2

는 수소, 저급 알킬(탄소수 1-4), 저급 알콕시(탄소수 1-4), 할로젠, 니트로 또는 아미노가 아니다.

[0255] 다른 예에서, 본 발명의 이러한 측면에서, X는 CO이고, R₁, R₂ 및 R₃는 OH이거나, 다른 예로, X는 CO이고, R₁은 OCH₂CH₂-피페리딘 HCl 염이고, R₂는 H이고, R₃는 OH이다.

[0256] 다른 예에서, 본 발명은 식 II의 구조로 표시되는, SERM 화합물 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 제공한다:



(II)

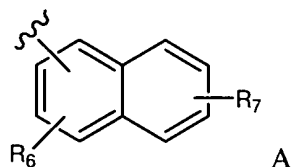
[0257]

[0258] 상기 식 II에서,

[0259] X는 CS, 분지형 알킬, 할로알킬 측쇄를 가진 분지형 알킬, 할로알킬, SO, 또는 SO₂이고;

[0260] R₁, R₂ 및 R₃는 독립적으로 수소, 할로젠, 알데하이드, COOH, CHNOH, CH=CHCO₂H, 하이드록시알킬, 하이드록실, 알콕시, 시아노, 니트로, CF₃, NH₂, NHR, NHCOR, N(R)₂, 설펜아미드, SO₂R, 알킬, 아릴, 보호된 하이드록실, OCH₂CH₂NR₄R₅, Z-Alk-Q, Z-Alk-NR₄R₅, Z-Alk-헤테로사이클 또는 OCH₂CH₂-헤테로사이클이며, 여기서 헤테로사이클은 3-7원의 치환 또는 치환되지 않은 헤테로사이클 고리, 선택적으로 방향족 고리이거나, 또는

[0261] R₁, R₂ 또는 R₃는 R-기에 부착된 벤젠 고리와 함께 구조 A로 표시되는 융합된 고리 시스템을 구성하고:




[0262]

[0263] 상기 식 A에서, R₆ 또는 R₇은 독립적으로 R₁, R₂ 또는 R₃이고;

[0264] R은 알킬, 수소, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 아릴, 페닐, 할로젠, 알케닐, CN, NO₂, 또는 OH이고;

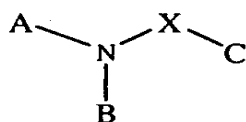
[0265] R₄ 및 R₅는 독립적으로 수소, 페닐, 탄소수 1-6의 알킬기, 3-7원의 사이클로알킬, 3-7원의 헤테로사이클로알킬, 또는 3-7원의 헤테로아릴기이고;

[0266] Z는 O, NH, CH₂ 또는  이고;

[0267] Q는 SO₃H, CO₂H, CO₂R, NO₂, 테트라졸, SO₂NH₂, 또는 SO₂NHR이고;

[0268] Alk는 탄소수 1-7의 선형 알킬, 탄소수 1-7의 분지형 알킬 또는 탄소수 3-8의 환형 알킬이다.

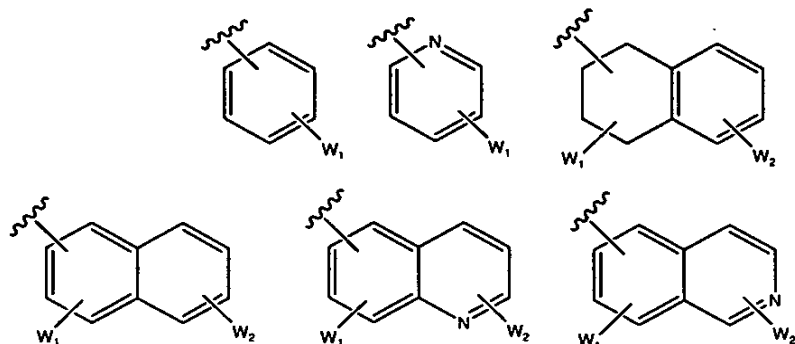
[0269] 다른 예로, 본 발명은 식 III의 구조로 표시되는, SERM 화합물 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 제공한다:



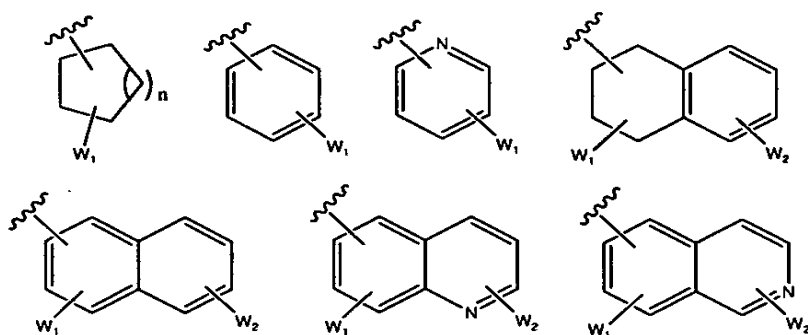
(III)

상기 식 III에서,

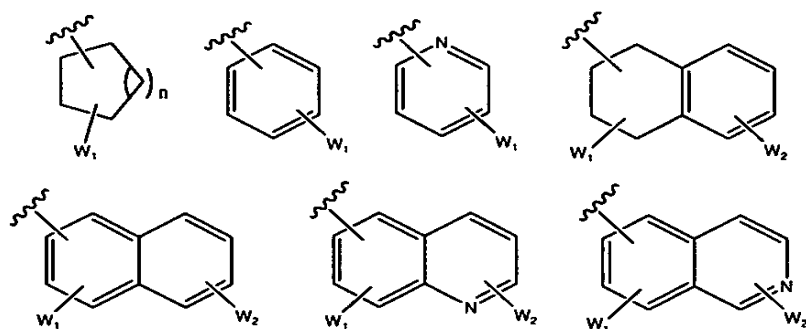
A는 하기 군으로부터 선택되는 고리이고:



B는 하기 군으로부터 선택되는 고리이고:



C는 하기 군으로부터 선택되는 고리이고:



X는 CO, CS, (CH₂)_q, 분지형 알킬, 할로알킬 측쇄를 가진 분지형 알킬, 할로알킬, C(O)(CH₂)_q, SO 또는 SO₂이고;

W₁ 및 W₂는 독립적으로 수소, 할로젠, 알데하이드, COOH, CHNOH, CH=CHCO₂H, 하이드록시알킬, 하이드록실, 알콕시, 시아노, 니트로, CF₃, NH₂, NHR, NHCOR, N(R)₂, 설포아미드, SO₂R, 알킬, 아릴, 보호된 하이드록실, OCH₂CH₂NR₄R₅, Z-Alk-Q, Z-Alk-NR₄R₅, Z-Alk-헤테로사이클 또는 OCH₂CH₂-헤테로사이클이며, 여기서 헤테로사이클

은 3-7원의 치환 또는 치환되지 않은 헤테로사이클 고리, 선택적으로 방향족 고리이고;

[0280] R은 알킬, 수소, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , 아릴, 페닐, 할로젠, 알케닐, CN, NO_2 , 또는 OH이고;

[0281] R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 페닐, 탄소수 1-6의 알킬기, 3-7원의 사이클로알킬, 3-7원의 헤테로사이클로알킬, 또는 3-7원의 헤테로아릴기이고;

[0282] Z는 O, NH, CH_2 또는  이고;

[0283] Q는 SO_3H , CO_2H , CO_2R , NO_2 , 테트라졸, SO_2NH_2 또는 SO_2NHR 이고;

[0284] q는 1-5이고;

[0285] n은 0-5이고;

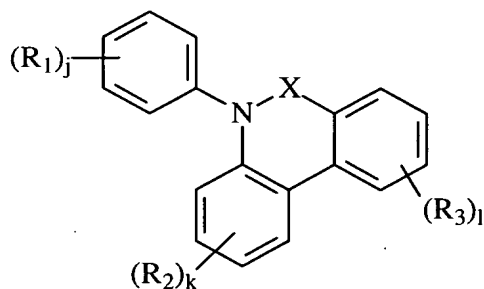
[0286] Alk는 탄소수 1-7의 선형 알킬, 탄소수 1-7의 분지형 알킬, 또는 탄소수 3-8의 환형 알킬이고;

[0287] A, B 및 C는 동시에 벤젠 고리일 수 없으며; 및

[0288] X가 $(\text{CH}_2)_q$, CO 또는 $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_q$ 이고, A가 피리딜 고리이고, B 및 C가 페닐 고리이고, C가 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$ 나 OCH_2CH_2 -헤테로사이클로 치환되면, A 또는 B는 수소, 저급 알킬(탄소수 1-4), 저급 알콕시(탄소수 1-4), 할로젠, 니트로 또는 아미노로 치환되지 않으며;

[0289] X가 $(\text{CH}_2)_q$, CO 또는 $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_q$ 이고, A가 피리딜 고리이고, B 및 C가 페닐 고리이고, B가 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$ 또는 OCH_2CH_2 -헤테로사이클로 치환되면, A 또는 C는 수소, 저급 알킬(탄소수 1-4), 저급 알콕시(탄소수 1-4), 할로젠, 니트로 또는 아미노로 치환되지 않는다.

[0290] 다른 예에 있어서, 본 발명은 식 IV의 구조로 표시되는, SERM 화합물 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 제공한다:



(IV)

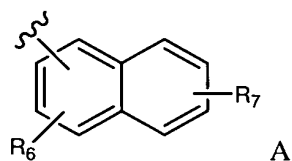
[0291]

[0292] 상기 식 IV에서,

[0293] X는 CO, CS, $(\text{CH}_2)_q$, 분지형 알킬, 할로알킬 측쇄를 가진 분지형 알킬, 할로알킬, $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_q$, SO, 또는 SO_2 이고;

[0294] R_1 , R_2 및 R_3 는 독립적으로 수소, 할로젠, 알데하이드, COOH , CHNOH , $\text{CH=CHCO}_2\text{H}$, 하이드록시알킬, 하이드록실, 알콕시, 시아노, 니트로, CF_3 , NH_2 , NHR , NHCOR , $\text{N}(\text{R})_2$, 설포아미드, SO_2R , 알킬, 아릴, 보호된 하이드록실, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$, Z-Alk-Q, Z-Alk- NR_4R_5 , Z-Alk-헤테로사이클 또는 OCH_2CH_2 -헤테로사이클이며, 여기서 헤테로사이클은 3-7원의 치환 또는 치환되지 않은 헤테로사이클 고리, 선택적으로 방향족 고리이거나,


[0295] 또는 R_1 , R_2 및 R_3 는 R-기에 부착된 벤젠 고리와 함께 구조 A로 표시되는 융합된 고리 시스템을 구성하고:



[0296] 상기 식 A에서, R_6 및 R_7 는 독립적으로 R_1 , R_2 또는 R_3 이고;

[0297] R 은 알킬, 수소, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , 아릴, 페닐, 할로젠, 알케닐, CN , NO_2 , 또는 OH 이고;

[0299] R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 페닐, 탄소수 1-6의 알킬기, 3-7원의 사이클로알킬, 3-7원의 헤테로사이클로알킬, 또는 3-7원의 헤테로아릴기이고;

[0300] Z 는 O , NH , CH_2 또는  이고;

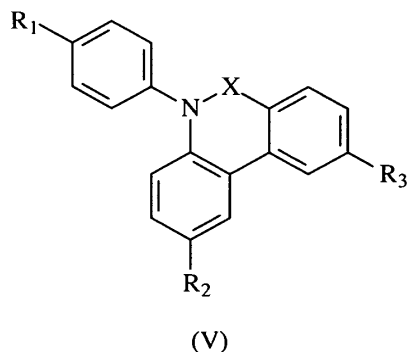
[0301] Q 는 SO_3H , CO_2H , CO_2R , NO_2 , 테트라졸, SO_2NH_2 , 또는 SO_2NHR 이고;

[0302] j , k , l 은 독립적으로 1-5이고;

[0303] q 는 1-5이고;

[0304] Alk 는 탄소수 1-7의 선형 알킬, 탄소수 1-7의 분지형 알킬 또는 탄소수 3-8의 환형 알킬이다.

[0305] 다른 예로, 본 발명은 식 V의 구조로 표시되는, SERM 화합물 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 제공한다:

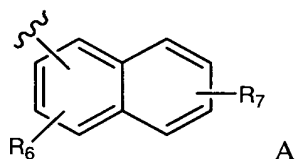


[0306] 상기 식 V에 있어서,

[0307] X 는 CO , CS , $(CH_2)_q$, 분지형 알킬, 할로알킬 측쇄를 가진 분지형 알킬, 할로알킬, $C(O)(CH_2)_q$, SO , 또는 SO_2 이고;

[0309] R_1 , R_2 및 R_3 는 독립적으로 수소, 알데하이드, $COOH$, $CHNOH$, $CH=CHCO_2H$, 하이드록시알킬, 할로젠, 하이드록실, 알콕시, 시아노, 니트로, CF_3 , NH_2 , NHR , $NHCOR$, $N(R)_2$, 설포아미드, SO_2R , 알킬, 아릴, 보호된 하이드록실기, $OCH_2CH_2NR_4R_5$, $Z-Alk-Q$, $Z-Alk-NR_4R_5$, $Z-Alk$ -헤테로사이클 또는 OCH_2CH_2 -헤테로사이클이며, 여기서 헤테로사이클은 3-7원의 치환 또는 치환되지 않은 헤테로사이클 고리, 선택적으로 방향족 고리이거나,


[0310] 또는 R_1 , R_2 및 R_3 는 R-기에 부착된 벤젠 고리와 함께 구조 A로 표시되는 융합된 고리 시스템을 구성하고:



[0311] 상기 식 A에서, R_6 및 R_7 은 독립적으로 R_1 , R_2 또는 R_3 이고;

[0312] R은 알킬, 수소, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , 아릴, 페닐, 할로겐, CN, NO_2 , 알케닐 또는 OH이고;

[0313] R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 페닐, 탄소수 1-6의 알킬기, 3-7원의 사이클로알킬, 3-7원의 헤테로사이클로알킬, 또는 3-7원의 헤테로아릴기이고;

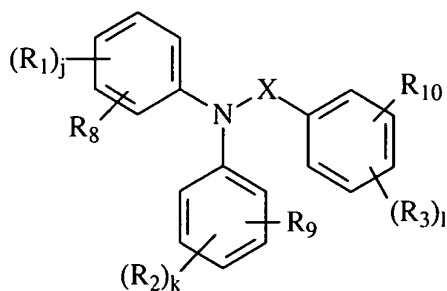
[0314] Z는 O, NH, CH_2 또는  이고;

[0315] Q는 SO_3H , CO_2H , CO_2R , NO_2 , 테트라졸, SO_2NH_2 , 또는 SO_2NHR 이고;

[0316] q는 1-5이고;

[0317] Alk는 탄소수 1-7의 선형 알킬, 탄소수 1-7의 분지형 알킬, 또는 탄소수 3-8의 환형 알킬이다.

[0318] 다른 예로, 본 발명은 식 VI의 구조로 표시되는, SERM 화합물 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 제공한다:



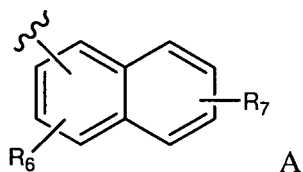
[0320] (VI)

[0321] 상기 식 VI에 있어서,

[0322] X는 CO, CS, $(CH_2)_q$, 분지형 알킬, 할로알킬 측쇄를 가진 분지형 알킬, 할로알킬, $C(O)(CH_2)_q$, SO, 또는 SO_2 이고;

[0323] R_1 , R_2 , R_3 , R_8 , R_9 및 R_{10} 은 독립적으로 수소, 할로겐, 알데하이드, COOH, $CHNOH$, $CH=CHCO_2H$, 하이드록시알킬, 하이드록실, 알콕시, 시아노, 니트로, CF_3 , NH_2 , NHR, NHCOR, $N(R)_2$, 설포아미드, SO_2R , 알킬, 아릴, 보호된 하이드록실, $OCH_2CH_2NR_4R_5$, Z-Alk-Q, Z-Alk- NR_4R_5 , Z-Alk-헤테로사이클 또는 OCH_2CH_2 -헤테로사이클이며, 여기서 헤테로사이클은 3-7원의 치환 또는 치환되지 않은 헤테로사이클 고리, 선택적으로 방향족 고리이거나,

[0325] 또는 R_1 , R_2 또는 R_3 는 R-기에 부착된 벤젠 고리와 함께 구조 A로 표시되는 융합된 고리 시스템을 구성하고



[0326] 상기 식 A에서, R_6 및 R_7 은 독립적으로 R_1 , R_2 또는 R_3 이고;
 [0327]

[0328] R은 알킬, 수소, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , 아릴, 페닐, 할로젠, CN, NO_2 , 알케닐 또는 OH이고;

[0329] R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 페닐, 탄소수 1-6의 알킬기, 3-7원의 사이클로알킬, 3-7원의 헤테로사이클로알킬, 또는 3-7원의 헤테로아릴기이고;

[0330] Z는 O, NH, CH_2 또는 이고;

[0331] Q는 SO_3H , CO_2H , CO_2R , NO_2 , 테트라졸, SO_2NH_2 , 또는 SO_2NHR 이고;

[0332] j, k, l은 독립적으로 1-4이고;

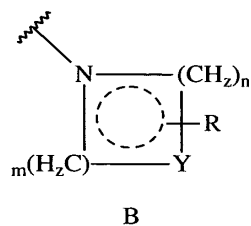
[0333] q는 1-5이고;

[0334] Alk는 탄소수 1-7의 선형 알킬, 탄소수 1-7의 분지형 알킬, 또는 탄소수 3-8의 환형 알킬이고; 및

[0335] k가 1일 때, X가 $(CH_2)_q$, CO 또는 $C(O)(CH_2)_q$ 이고, R_2 가 $OCH_2CH_2NR_4R_5$, 또는 OCH_2CH_2 - 헤테로사이클이고, R_9 가 수소, 저급 알킬(탄소수 1-4), 저급 알콕시(탄소수 1-4), 할로젠, 니트로 또는 아미노이면, R_1 또는 R_3 는 수소, 저급 알킬(탄소수 1-4), 저급 알콕시(탄소수 1-4), 할로젠, 니트로 또는 아미노가 아니고;

[0336] l이 1일 때, X가 $(CH_2)_q$, CO 또는 $C(O)(CH_2)_q$ 이고, R_3 가 $OCH_2CH_2NR_4R_5$ 또는 OCH_2CH_2 - 헤테로사이클이고, R_{10} 이 수소, 저급 알킬(탄소수 1-4), 저급 알콕시(탄소수 1-4), 할로젠, 니트로 또는 아미노이면, R_1 또는 R_2 는 수소, 저급 알킬(탄소수 1-4), 저급 알콕시(탄소수 1-4), 할로젠, 니트로 또는 아미노가 아니다.

[0337] 본 발명의 일 예에서, 3-7원의 치환 또는 치환되지 않은 헤테로사이클 고리, 선택적으로 방향족 고리는 식 B의 구조로 표시된다:



[0338] 상기 식 B에 있어서,
 [0339]

[0340] Y는 CH_2 , CH, 결합, O, S, NH, N 또는 NR이고;

[0341] R은 알킬, 수소, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , 아릴, 페닐, 할로젠, 알케닐, CN, NO_2 , 또는 OH이고;

[0342] B가 아릴이면, Z는 1이고; B가 사이클로알킬이면 Z는 2이고;

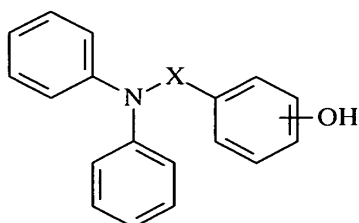
[0343] m은 0-4이고;

[0344] n은 0-4이고;

[0345] m 및 n은 둘다 0일 수 없다.

[0346] 일 예에서, B는 치환되거나 치환되지 않은 피페리딘이고; 다른 예로, B는 치환되거나 치환되지 않은 피롤리딘이고; 다른 예로, B는 치환되거나 치환되지 않은 모르폴린이고; 다른 예로, B는 치환되거나 치환되지 않은 피페라진이다.

[0347] 일 예에서, 본 발명은 일 예로 식 VII의 구조로 표시되는, SERM 화합물 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 제공한다:



(VII)

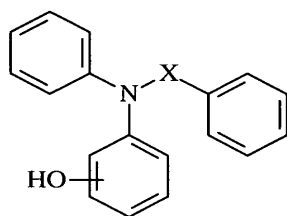
[0348]

[0349] 상기 식 VII에서,

[0350] X는 CS, $(CH_2)_q$, 분지형 알킬, 할로알킬 측쇄를 가진 분지형 알킬, 할로알킬, $C(O)(CH_2)_q$, SO, 또는 SO_2 이거나;

[0351] 또는 X는 CO이고, OH는 메타 또는 오르쏘(ortho)이다.

[0352] 다른 예로, 본 발명은 식 VIII의 구조로 표시되는, SERM 화합물 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 제공한다:



(VIII)

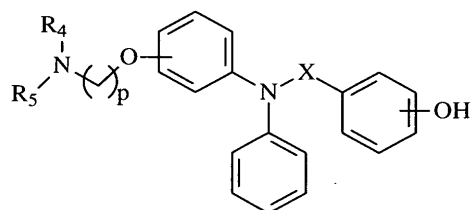
[0353]

[0354] 상기 식 VIII에서,

[0355] X는 CS, $(CH_2)_q$, 분지형 알킬, 할로알킬 측쇄를 가진 분지형 알킬, 할로알킬, $C(O)(CH_2)_q$, SO, 또는 SO_2 이거나; 또는

[0356] X는 CO이고, OH는 메타 또는 오르쏘(ortho)이다.

[0357] 다른 예로, 본 발명은 식 IX의 구조로 표시되는, SERM 화합물 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 제공한다:

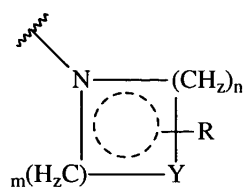


IX

[0358]

[0359] 상기 식 IX에 있어서,
 [0360] X는 CO, CS, $(CH_2)_q$, 분지형 알킬, 할로알킬 측쇄를 가진 분지형 알킬, 할로알킬, $C(O)(CH_2)_q$, SO, 또는 SO_2 이고;

[0361] R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 페닐, 탄소수 1-6의 알킬기, 3-7원의 사이클로알킬, 3-7원의 헤테로사이클로알킬, 3-7원의 헤테로아릴기이거나, 또는 R_4 및 R_5 는 질소 원자와 함께 3-7원의 헤테로사이클 고리, 선택적으로 방향족 고리를 형성하여, 식 B의 구조로 표시되며:



B

[0362] 상기 식 B에서, Y는 CH_2 , CH, 결합, O, S, NH, N 또는 NR이고;
 [0363] B가 아릴이면, z는 1이고; B가 사이클로알킬이면, z는 2이고;

[0364] B가 아릴이면, z는 1이고; B가 사이클로알킬이면, z는 2이고;

[0365] m은 0-4이고;

[0366] n은 0-4이고;

[0367] 이때, m 및 n은 둘다 0일 수 없으며;

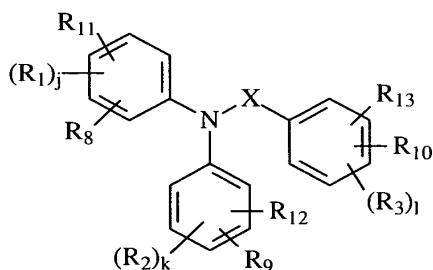
[0368] q는 1-5이고;

[0369] p는 1-4이고;

[0370] R은 알킬, 수소, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , 아릴, 페닐, 할로젠, 알케닐, CN, NO_2 또는 OH이다.

[0371] 일 예로, B는 치환되거나 치환되지 않은 피페리딘이고; 다른 예로, B는 치환되거나 치환되지 않은 피롤리딘이고; 다른 예로, B는 치환되거나 치환되지 않은 모르폴린이고; 다른 예로, B는 치환되거나 치환되지 않은 피페라진이다.

[0372] 다른 예로, 본 발명은 식 X의 구조로 표시되는, SERM 화합물 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의의 조합을 제공한다:



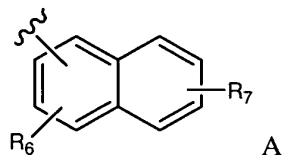
X

[0373] 상기 식 X에서,
 [0374] X는 CO, CS, $(CH_2)_q$, 분지형 알킬, 할로알킬 측쇄를 가진 분지형 알킬, 할로알킬, $C(O)(CH_2)_q$, SO, 또는 SO_2 이고;

[0375] X는 CO, CS, $(CH_2)_q$, 분지형 알킬, 할로알킬 측쇄를 가진 분지형 알킬, 할로알킬, $C(O)(CH_2)_q$, SO, 또는 SO_2 이고;

[0376] R_1 , R_2 , R_3 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} 및 R_{13} 은 독립적으로 수소, 할로젠, 알데하이드, COOH , CHNOH , $\text{CH=CHCO}_2\text{H}$, 하이드록시알킬, 하이드록실, 알콕시, 시아노, 니트로, CF_3 , NH_2 , NHR , NHCOR , N(R)_2 , 설포아미드, SO_2R , 알킬, 아릴, 보호된 하이드록실, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$, Z-Alk-Q, Z-Alk- NR_4R_5 , Z-Alk-헤테로사이클 또는 OCH_2CH_2 -헤테로사이클이며, 여기서 헤테로사이클은 3-7원의 치환 또는 치환되지 않은 헤테로사이클 고리, 선택적으로 방향족 고리이거나,

[0377] 또는 R_1 , R_2 또는 R_3 는 R-기에 부착된 벤젠 고리와 함께 구조 A로 표시되는 융합된 고리 시스템을 구성하고:

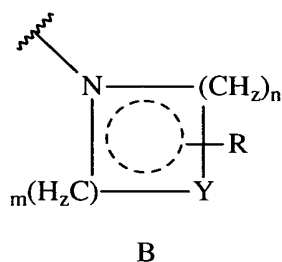


[0378] 상기 식 A에서, R_6 및 R_7 은 독립적으로 R_1 , R_2 또는 R_3 이고;

[0379]

[0380] R은 알킬, 수소, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , 아릴, 페닐, 할로젠, CN, NO_2 , 알케닐 또는 OH이고;

[0381] R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 페닐, 탄소수 1-6의 알킬기, 3-7원의 사이클로알킬, 3-7원의 헤테로사이클로알킬 또는 3-7원의 헤테로아릴기이거나; 또는 R_4 및 R_5 는 질소 원자와 함께 식 B의 구조로 표시되는 3-7원의 헤테로사이클 고리, 선택적으로 방향족 고리를 형성하며:



[0382] 상기 식 B에서, Y는 CH_2 , CH, 결합, O, S, NH, N 또는 NR이고;

[0383]

[0384] B가 아릴이면, Z는 1이고; B가 사이클로알킬이면, Z는 2이고;

[0385] m은 0-4이고;

[0386] n은 0-4이고;

[0387] 이때, m 및 n은 둘다 0일 수 없으며;

[0388] q는 1-5이고;

[0389] p는 1-4이고;

[0390] R은 알킬, 수소, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , 아릴, 페닐, 할로젠, 알케닐, CN, NO_2 또는 OH이고;

[0391] Z는 O, NH, CH_2 또는 이고;

[0392] Q는 SO_3H , CO_2H , CO_2R , NO_2 , 테트라졸, SO_2NH_2 , 또는 SO_2NHR 이고;

[0393] j, k, l은 독립적으로 1-3이고;

[0394] q는 1-5이고;

[0395] Alk는 탄소수 1-7의 선형 알킬, 탄소수 1-7의 분지형 알킬, 또는 탄소수 3-8의 환형 알킬이고; 및

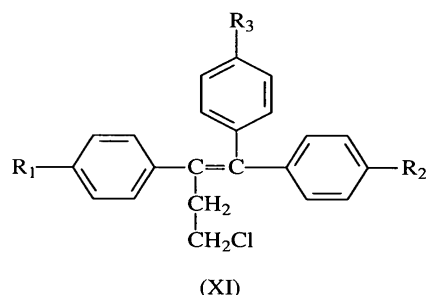
- [0396] k가 1일때, X가 $(CH_2)_q$, CO 또는 $C(O)(CH_2)_q$ 이고, R_2 가 $OCH_2CH_2NR_4R_5$ 또는 OCH_2CH_2- 헤테로사이클이고, 및 R_9 및 R_{12} 가 수소, 저급 알킬(탄소수 1-4), 저급 알콕시(탄소수 1-4), 할로젠, 니트로 또는 아미노이면, R_1 또는 R_3 는 수소, 저급 알킬(탄소수 1-4), 저급 알콕시(1-4 carbons), 할로젠, 니트로 또는 아미노가 아니고;
- [0397] l이 1일 때, X가 $(CH_2)_q$, CO 또는 $C(O)(CH_2)_q$ 이고, R_3 가 $OCH_2CH_2NR_4R_5$ 또는 OCH_2CH_2- 헤테로사이클이고, 및 R_{10} 및 R_{13} 이 수소, 저급 알킬(탄소수 1-4), 저급 알콕시(탄소수 1-4), 할로젠, 니트로 또는 아미노이면, R_1 또는 R_2 는 수소, 저급 알킬(탄소수 1-4), 저급 알콕시(탄소수 1-4), 할로젠, 니트로 또는 아미노가 아니다.
- [0398] 일 예에서, 본 발명의 NRBA 또는 SERM 화합물은 4-메톡시-N,N-비스-(4-메톡시페닐)-벤즈아미드(2a)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 3-메톡시-N,N-비스-(4-메톡시페닐)-벤즈아미드(2b)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-메톡시-N-(4-메톡시페닐)-N-(3-메톡시페닐)-벤즈아미드(2c)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N,N-비스-(4-메톡시페닐)-벤즈아미드(2d)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-메톡시-N,N-디페닐-벤즈아미드(2e)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 3-메톡시-N,N-디페닐-벤즈아미드(2f)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N,N-디페닐-벤즈아미드(2g)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N-(4-메톡시페닐)-N-페닐-벤즈아미드(2h)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N-(3-메톡시페닐)-N-페닐-벤즈아미드(2i)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-메톡시-N-(4-메톡시페닐)-N-페닐-벤즈아미드(2j)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-메톡시-N-(3-메톡시페닐)-N-페닐-벤즈아미드(2k)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N,N-비스(4-메톡시페닐)-4-플루오로벤즈아미드(2l)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-메톡시-N,N-디페닐-설펜아미드(2m)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-메톡시-N-(4-메톡시페닐)-N-(4-플루오로페닐)-벤즈아미드(2n)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-메톡시-N-(4-메톡시페닐)-N-(1-나프틸)-벤즈아미드(2o)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N-(4-메톡시페닐)-N-(4-벤질옥시페닐)-1-나프틸아미드(2p)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-클로로-N-(4-메톡시페닐)-N-(4-벤질옥시페닐)-벤즈아미드(2q)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-시아노-N-(4-메톡시페닐)-N-(4-벤질옥시페닐)-벤즈아미드(2r)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N-(4-메톡시페닐)-N-(4-벤질옥시페닐)-2-나프틸아미드(2s)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-(벤질옥시)-N-[4-(벤질옥시)페닐]-N-(4-메톡시페닐)벤즈아미드(2t)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N-[4-(벤질옥시)페닐]-4-메톡시-N-(4-메톡시페닐)벤즈아미드(2u)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N-[4-(벤질옥시)페닐]-N-비페닐-4-일-4-메톡시벤즈아미드(2v)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-시아노-N-(4-메톡시페닐)-N-페닐벤즈아미드(2w)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 3-메톡시-N-(4-메톡시페닐)-N-페닐벤즈아미드(2x)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-시아노-N-(3-메톡시페닐)-N-페닐벤즈아미드(2y)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-시아노-N,N-디페닐벤즈아미드(2z)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-하이드록시-N,N-비스-(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드(3a)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 3-하이드록시-N-비스-(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드(3b)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-하이드록시-N-(4-하이드록시페닐)-N-(3-하이드록시페닐)-벤즈아미드(3c)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N,N-비스-(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드(3d)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-하이드록시-N,N-디페닐-벤즈아미드(3e)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 3-하이드록시-N,N-디페닐-벤즈아미드(3f)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N-(4-하이드록시페닐)-N-페닐-벤즈아미드(3g)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N-(3-하이드록시페닐)-N-페닐-벤즈아미드(3h)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-하이드록시-N-(4-하이드록시페닐)-N-페닐-벤즈아미드(3i)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-하이드록시-N-(3-하이드록시페닐)-N-페닐-벤즈아미드(3j)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N,N-비스(4-하이드록시페닐)-4-플루오로-벤즈아미드(3k)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM 화합물은 4-하이드록시-N,N-디페닐-설펜아미드(3l)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM 화합물은 4-하이드록시-N-(4-하이드록시페닐)-N-(플루오로페닐)-벤즈아미드(3m)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N,N-비스(4-하이드록시페닐)-1-나프틸아미드(3n)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-하이드록시-N-(1-naphthyl)-N-(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드(3o)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-시아노-N,N-비스(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드(3p)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 3-시아노-N,N-비스(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드(3q)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N,N-비스(4-하이드록시페닐)-2-나프틸아미드(3r)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-시아노-N-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]-N-(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드(3s)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 3-클로로-N-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]-N-(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드(3t)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N-비페닐-4-일-N-(4-하이드록시페닐)-4-메톡시벤즈아미드(3u)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N-비페닐-4-일-4-하이드록시-N-(4-하이드록시페닐)-

벤즈아미드(3v)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-하이드록시-N-(4-하이드록시페닐)-N-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)페닐]-벤즈아미드(3w)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 3-하이드록시-N-(4-하이드록시페닐)-N-페닐-벤즈아미드(3x)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N-비페닐-4-일-4-하이드록시-N-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)페닐]-벤즈아미드(3y)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N-(4-하이드록시페닐)-N-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]-벤즈아미드(4a)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N-(페닐)-N-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]-벤즈아미드(4b)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N,N-디페닐-[3-(2-피페리디닐에톡시)]-벤즈아미드 하이드로클로라이드(4c)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N,N-디페닐-[3-(2-피페리디닐에톡시)]-벤즈아미드 하이드로클로라이드(4d)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N-(4-하이드록시페닐)-N-페닐-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)]-벤즈아미드 하이드로클로라이드(4e)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N,N-디페닐-비스[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]-셀폰아미드 하이드로클로라이드(4f)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N-(4-플루오로페닐)-N-[4-하이드록시페닐]-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)]-벤즈아미드(4g)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM 화합물은 N-(4-하이드록시페닐)-N-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]-4-플루오로-벤즈아미드 하이드로클로라이드(4h)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM 화합물은 3-(2-피페리딘-1-일에톡시)-N,N-비스(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드(4i)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM 화합물은 4-시아노-N-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]-N-(4-메톡시페닐)-벤즈아미드(4i)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-클로로-N-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]-N-(4-메톡시페닐)-벤즈아미드(4k)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-시아노-N-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]-N-(4-메톡시페닐)-벤즈아미드(4l)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 3-클로로-N-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]-N-(4-메톡시페닐)-벤즈아미드(4m)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-메톡시-N-(4-메톡시페닐)-N-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)페닐]-벤즈아미드(4n)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N-비페닐-4-일-N-(4-하이드록시페닐)-4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-벤즈아미드(4o)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-메톡시-N-페닐-N-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)페닐]-벤즈아미드(4p)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N-(4-하이드록시페닐)-N-페닐-3-(2-피페리딘-1-일에톡시)-벤즈아미드(4q)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N-(4-플루오로페닐)-N-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]-[4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)]-벤즈아미드 디하이드로클로라이드(4r)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N,N-비스[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]-4-플루오로-벤즈아미드 디하이드로클로라이드(4s)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N,N-비스[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]-벤즈아미드 디하이드로클로라이드(4t)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]-N-페닐-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)]-벤즈아미드 디하이드로클로라이드(4u)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-클로로-N-[4-하이드록시페닐]-N-(4-메톡시페닐)-벤즈아미드(5a)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-시아노-N-[4-하이드록시페닐]-N-(4-메톡시페닐)-벤즈아미드(5b)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 3-클로로-N-[4-하이드록시페닐]-N-(4-메톡시페닐)-벤즈아미드(5c)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-하이드록시-N-(4-하이드록시페닐)-N-(4-메톡시페닐)-벤즈아미드(5d)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N-(4-하이드록시페닐)-4-메톡시-N-(4-메톡시페닐)-벤즈아미드(5e)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM 화합물은 2-(N-(4-메톡시페닐)-4-메틸페닐설폰아미드)에틸 4-메틸벤젠설포네이트(6a)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM 화합물은 (R)-3-브로모-2-하이드록시-N-(4-메톡시페닐)-2-메틸프로판아미드(6b)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 (S)-2-하이드록시-N,3-비스(4-메톡시페닐)-2-메틸프로판아미드(6c)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 (S)-2-하이드록시-3-(4-메톡시페닐)-N-(4-메톡시페닐)-2-메틸프로판아미드(6d)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 (R)-3-브로모-2-하이드록시-N-(4-하이드록시페닐)-2-메틸프로판아미드(6e)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 (S)-2-하이드록시-3-(4-하이드록시페닐)-N-(4-하이드록시페닐)-2-메틸프로판아미드(6f)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 (S)-2-하이드록시-N,3-비스(4-하이드록시페닐)-2-메틸프로판아미드(6g)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 5-[4-메톡시-페닐]-5H-페난트린-6-온(7a)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 5-[4-하이드록시-페닐]-5H-페난트린-6-온(7b)이다. 일 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 5-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]-5H-페난트린-6-온(7c)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 사이클로헥산-카르복시산 비스(4-하이드록시페닐)-아미드(8b)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-시아노-N-(4-하이드록시페닐)-N-페닐벤즈아미드(10a)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N-(비페닐-4-일)-4-시아노-N-(4-메톡시페닐)-벤즈아미드(10b)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N,N-비스(4-하이드록시페닐)-비페닐-4-카르복사미드(10c)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N,N-비스(4-하이드록시페닐)-3,4-디메틸벤즈아미드(10d)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N-(비페닐-4-일)-4-시아노-N-(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드(10e)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 3-플루오로-4-하이드록시-N-(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드(10f)이다.

드록시페닐)-N-페닐벤즈아미드(10f)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-플루오로-3-하이드록시-N,N-비스(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드(10g)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-하이드록시-N,N-비스(4-하이드록시페닐)-3,5-디메틸벤즈아미드(10i)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N,N-비스(4-하이드록시페닐)-2,3-디메틸벤즈아미드(10i)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 3-플루오로-4-하이드록시-N,N-비스(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드(10k)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N,N-비스(4-하이드록시페닐)-4-프로필벤즈아미드(10l)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM 화합물은 3,4-디하이드록시-N,N-비스(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드(10m)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM 화합물은 4-하이드록시-N,N-비스(4-하이드록시페닐)-3-메틸벤즈아미드(10n)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM 화합물은 N-(4-하이드록시페닐)-N-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-4-프로필 벤즈아미드(10o)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM 화합물은 N-(4-하이드록시페닐)-2,3-디메틸-N-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-벤즈아미드(10p)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM 화합물은 N,N-비스(4-하이드록시페닐)-2,4-디메틸벤즈아미드(10q)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM 화합물은 N,N-비스(4-하이드록시페닐)-3,5-디메틸벤즈아미드(10r)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N,N-비스(4-하이드록시페닐)-4-메틸벤즈아미드(10s)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4,4'-(2,3-디메틸-벤질아잔디일)디페놀(10t)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-포르밀-N,N-비스(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드(10u)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N-사이클로헥실-4-하이드록시-N-(4-하이드록시페닐)벤즈아미드(10w)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM 화합물은 4-((4-플루오로페닐)(4-하이드록시벤질)아미노)페놀(10x)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM 화합물은 N-(4-(2-(디메틸아미노)에톡시)페닐)-N-(4-하이드록시-페닐)-벤즈아미드(10y)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 3-시아노-N-(4-하이드록시페닐)-N-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-벤즈아미드(10z)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N-(4-하이드록시페닐)-N-(4-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)페닐)벤즈아미드(11a)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N,N-비스(4-하이드록시페닐)-4-(트리플루오로메틸)-벤즈아미드(11b)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N-(4-하이드록시페닐)-N-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-4-(트리플루오로메틸)-벤즈아미드(11c)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N,N-비스(4-하이드록시페닐)-4-니트로-벤즈아미드(11d)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 3-플루오로-N,N-비스(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드(11e)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N-(4-하이드록시페닐)-N-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-1-나프탐이드(11f)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 3-플루오로-N-(4-하이드록시페닐)-N-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)벤즈아미드(11g)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N-(4-하이드록시페닐)-4-니트로-N-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)벤즈아미드(11h)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM 화합물은 N,N-비스(4-하이드록시페닐)-4-메톡시-1-나프탐이드(11i)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N-(4-하이드록시페닐)-N-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-2-나프탐이드(11j)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 2-하이드록시-N,N,2-트리스(4-하이드록시페닐)-프로판아미드(11k)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-((하이드록시이미노)메틸)-N,N-비스(4-하이드록시페닐)벤즈아미드(11l)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N-(4-하이드록시페닐)-2,4-디메틸-N-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)벤즈아미드(11m)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N-(4-하이드록시페닐)-3,5-디메틸-N-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)벤즈아미드(11n)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-((2,3-디메틸벤질)(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)아미노)페놀(11o)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N,N-비스(4-하이드록시페닐)-4-펜틸벤즈아미드(11p)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N-(4-하이드록시페닐)-4-펜틸-N-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)벤즈아미드(11q)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-tert-부틸-N,N-비스(4-하이드록시페닐)벤즈아미드(11r)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-tert-부틸-N-(4-하이드록시페닐)-N-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)벤즈아미드(11s)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 3-{4-[비스-(4-하이드록시-페닐)-카르바모일]-페닐}-아크릴산(11t)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 3-{4-[비스-(4-하이드록시-페닐)-카르바모일]-페닐}-프로피온산(11u)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N,N-비스(4-하이드록시-페닐)-4-(3-하이드록시-프로필)-벤즈아미드(11v)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N-(4-하이드록시페닐)-4-(3-하이드록시프로필)-N-(4-메톡시페닐)-벤즈아미드(11w)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 4-플루오로-N,N-비스(4-하이드록시페닐)-2-(트리플루오로메틸)-벤즈아미드(11x)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 3-플루오로-N-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-N-(4-하이드록시페닐)벤즈아미드(11y)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N-(4-하이드록시페닐)-4-메틸-N-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)벤즈아미드(11z)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N,N-비스(4-하이드록시페닐)-이소니코틴-아미드(11aa)이다. 다른 예로, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 N-(4-하이드록시페닐)-N-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-이소니코틴아미드(11ab)이다. 다른 예로, 본 발명은 본 명세서에 기재된 NRBA 또는 SERM

화합물 또는 이의 임의 조합을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0399] 다른 예로, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 SERM 화합물은 식 XI의 구조; 및 약제학적으로 허용가능한 염, 희석제, 염, 에스테르, 또는 N-산화물, 및 이의 조합 로 표시될 수 있다:



[0400]

[0401] 상기 식 XI에서,

[0402] R₁ 및 R₂는 동일하거나 상이할 수 있으며, H 또는 OH이고,

[0403] R₃는 OCH₂CH₂OH, OCH₂CH₂NR₄R₅이고,

[0404] R₄ 및 R₅, 동일하거나 상이할 수 있으며, H, 탄소수 1 내지 약 4의 알킬기이거나, 또는 질소와 함께 5-8원 사이클고리를 형성한다.

[0405] 다른 예로, SERM 화합물은 토레미펜이다.

[0406] 일 예에서, "알킬"이란 용어는 직쇄, 분지쇄, 및 사이클 알킬기를 포함하는 포화 지방족 탄화수소를 의미한다. 일 예에 있어서, 알킬기는 1-12개의 탄소를 함유한다. 다른 일 예에 있어서, 알킬기는 1-7개의 탄소를 함유한다. 다른 일 예에 있어서, 알킬기는 1-6개의 탄소를 함유한다. 다른 일 예에 있어서, 알킬기는 1-4개의 탄소를 함유한다. 다른 예에서, 사이클 알킬기는 3-8개의 탄소를 함유한다. 다른 예에서, 사이클 알킬기는 3-12개의 탄소를 함유한다. 다른 예에서, 분지형 알킬은 탄소수 1-5의 알킬 측쇄로 치환된 알킬이다. 다른 예에서, 분지형 알킬은 탄소수 1-5의 할로알킬 측쇄로 치환된 알킬이다. 알킬기는 할로젠, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 카르보닐, 아마이드, 알킬아미도, 디알킬아미도, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 카르복실, 티오 및 티오알킬로 치환될 수도 있고 치환되지 않을 수도 있다.

[0407] 다른 예에서, "알케닐"기는 하나 이상의 이중 결합을 가지고 있는 직쇄, 분지쇄, 및 사이클 기를 포함하는, 불포화된 탄화수소를 의미한다. 알케닐기는 1개의 이중 결합, 2개의 이중 결합, 3개의 이중 결합 등을 가질 수 있다. 다른 예에서, 알케닐기는 2-12개의 탄소를 함유한다. 다른 예에서, 알케닐기는 2-6개의 탄소를 함유한다. 다른 예에서, 알케닐기는 2-4개의 탄소를 함유한다. 알케닐기의 예로는, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 사이클로헥세닐 등이 있다. 알케닐기는 할로젠, 하이드록시, 알콕시, 카르보닐, 아마이드, 알킬아미도, 디알킬아미도, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 카르복실, 티오 및/또는 티오알킬로 치환될 수도 있고 치환되지 않을 수도 있다.

[0408] "아릴"이란 하나 이상의 카르보사이클 방향족 기 또는 헤테로사이클 방향족 기를 가지는 방향족 기를 의미하는 것으로서, 이는 할로젠, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 카르보닐, 아마이드, 알킬아미도, 디알킬아미도, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 카르복시 또는 티오 또는 티오알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환될 수도 있고, 치환되지 않을 수도 있다. 아릴 고리의 비제한적인 예로는, 페닐, 나프틸, 피라닐, 피롤릴, 피라지닐, 피리미디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 퓨라닐, 티오펜릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴 등이 있다. 일 예로, 아릴기는 4-8원 고리이다. 다른 예로, 아릴기는 4-12원 고리이다. 다른 예로, 아릴기는 6원 고리이다. 다른 예로 아릴기는 5원 고리이다. 다른 예로, 아릴기는 2-4 융합된 고리시스템이다.

[0409] "알데하이드"기란 일 예로 알킬 또는 알케닐이 전술한 바와 같은, 포르밀기로 치환된 알킬 또는 알케닐을 의미한다. 다른 예로, 알데하이드기는 포르밀기로 치환된 아릴 또는 페닐기이고, 상기 아릴은 전술한 바와 정의된다. 알데하이드의 예로는, 폼일, 아세트알, 프로파날, 부타날, 펜타날, 벤즈알데하이드가 있다. 다른 예에서, 알데하이드기는 포르밀기이다.

[0410] "할로알킬"기란 다른 예에서, 하나 이상의 할로젠 원자, 예 F, Cl, Br 또는 I로 치환된 전술한 바와 같이 정의

되는 알킬기이다.

[0411] "하이드록시"기란, 다른 예에서, OH기이다. 본 발명의 화합물에서, R_1 , R_2 또는 R_3 이 OR일때 R은 OH가 아님은 당업자가 알 것이다.

[0412] 일 예에서, "할로"라는 용어는 F, Cl, Br 또는 I와 같은 할로젠을 의미한다.

[0413] 다른 예에서, "페놀"이란 용어는 벤젠의 알코올(OH) 유도체를 의미한다.

[0414] "헤테로사이클"기란, 일 예에서, 고리의 일부분으로서, 탄소 원자, 황, 산소, 질소 또는 이들의 조합이 첨가된 고리 구조를 의미한다. 다른 예에서, 헤테로사이클은 3-12원 고리이다. 다른 예에서, 헤테로사이클은 6원 고리이다. 다른 예에서, 헤테로사이클은 5-7원 고리이다. 다른 예에서, 헤테로사이클은 4-8원 고리이다. 다른 예에서, 헤테로사이클은 할로젠, 할로알킬, 하이드록실, 알콕시, 카르보닐, 아미도, 알킬아미도, 디알킬아미도, 시아노, 니트로, CO₂H, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 카르복실, 티오 및/또는 티오알킬로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 다른 예에서, 헤테로사이클 고리는 다른 포화 또는 불포화 사이클알킬 또는 헤테로사이클 3-8원 고리와 융합될 수 있다. 다른 예에서, 헤테로사이클 고리는 포화된 고리이다. 다른 예에서, 헤테로사이클 고리는 불포화 고리이다.

[0415] 보호된 하이드록실은, 일부 예들에서, 벤젠 고리의 산소 모이어티에 결합된 치환기의 삽입을 포함하며, 상기 치환기는 쉽게 제거될 수 있다. 일부 예들에서, 페놀 보호기는 메틸 에테르, 메톡시메틸(MOM) 에테르, 벤조일옥시메틸(BOM) 에테르, 메톡시메톡시메틸(MEM) 에테르, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸(SEM) 에테르, 메틸티오메틸(MTM) 에테르, 페닐티오메틸(PTM) 에테르, 아지도메틸에테르, 시아노메틸 에테르, 2,2-디클로로-1,1-디플루오로에틸 에테르, 2-클로로에틸 에테르, 2-브로모에틸 에테르, 테트라하이드로피라닐(THP) 에테르, 1-에톡시에틸(EE) 에테르, 펜아실 에테르, 4-브로모펜아실 에테르, 사이클로프로필메틸 에테르, 알릴 에테르, 프로파르길 에테르, 이소프로필 에테르, 사이클로헥실 에테르, t-부틸 에테르, 벤질 에테르, 2,6-디메틸벤질 에테르, 4-메톡시벤질 에테르, o-니트로벤질 에테르, 2,6 디클로로벤질 에테르, 3,4 디클로로벤질 에테르, 4-(디메틸아미노)카르보닐벤질 에테르, 4-메틸실피닐벤질 에테르, 4-안트릴메틸 에테르, 4-피콜릴 에테르, 헵타플루오로-p-톨릴, 테트라플루오로-4-피리딜 에테르, 트리메틸실릴(TMS) 에테르, t-부틸디메틸실릴(TBDMs) 에테르, t-부틸디페닐실릴(TBDPS) 에테르, 트리이소프로필실릴(TIPS) 에테르, 아릴 포르메이트, 아릴아세테이트, 아릴 레볼리네이트, 아릴피발로에이트, 아릴 벤조에이트, 아릴 9-플루오렌카르복실레이트, 아릴 메틸 카르보네이트, 1-아다만틸 카르보네이트, t-부틸 카르보네이트, 4-메틸실피닐벤질 카르보네이트, 2,4-디메틸펜트-3-일 카르보네이트, 아릴 2,2,2 트리클로로에틸 카르보네이트, 아릴 벤질 카르보네이트, 아릴 카르바메이트, 디메틸포스포닐 에스테르(Dmp-OAr), 디메틸포스포노티오닐 에스테르(Mpt-OAr), 디페닐포스포노티오닐 에스테르(Dpt-OAr), 아릴 메탄설폰네이트, 아릴 톨루엔설폰네이트 또는 아릴 2-포르밀벤젠설폰네이트를 포함할 수 있다.

[0416] 일 예에서, 본 발명은 NRBA 또는 SERM 화합물, 및/또는 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 프로드럭, 에스테르, 다형체, 혼합물 또는 결정, 또는 이들의 조합을 제공한다. 일 예에서, 본 발명은 NRBA 또는 SERM 화합물의 유사체를 제공한다. 다른 예에서, 본 발명은 NRBA 또는 SERM 화합물의 유사체를 제공한다. 다른 예에서, 본 발명은 NRBA 또는 SERM 화합물의 이성질체를 제공한다. 다른 예에서, 본 발명은 NRBA 또는 SERM 화합물의 대사산물을 제공한다. 다른 예에서, 본 발명은 NRBA 또는 SERM 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 다른 예에서, 본 발명은 NRBA 또는 SERM 화합물의 약제학적 산물을 제공한다. 다른 예에서, 본 발명은 NRBA 또는 SERM 화합물의 수화물을 제공한다. 다른 예에서, 본 발명은 NRBA 또는 SERM 화합물의 N-산화물을 제공한다. 다른 예에서, 본 발명은 NRBA 또는 SERM 화합물의 프로드럭을 제공한다. 다른 예에서, 본 발명은 NRBA 또는 SERM 화합물의 에스테르를 제공한다. 다른 예에서, 본 발명은 NRBA 또는 SERM 화합물의 다형체를 제공한다. 다른 예에서, 본 발명은 NRBA 또는 SERM 화합물의 결정을 제공한다. 다른 예에서, 본 발명은 NRBA 또는 SERM 화합물의 혼합물을 제공한다. 다른 예에서, 본 발명은 NRBA 또는 SERM 화합물을 포함하는 조성물은 전술한 바와 같이 제공하거나, 또는 다른 예에서, 본 발명의 NRBA 또는 SERM 화합물의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 프로드럭, 다형체, 에스테르, 혼합물 또는 결정의 조합을 제공한다.

[0417] 일 예에서, "이성질체"라는 용어는 이에 한정되지는 않으나, 광학(optical) 이성질체 및 유사체, 구조(structural) 이성질체 및 유사체, 형태(conformational) 이성질체 및 유사체 등을 포함한다.

[0418] 일 예로, "이성질체"라는 용어는 NRBA 또는 SERM 화합물의 광학 이성질체도 포함하는 것으로 의미한다. 당업자는 본 발명의 NRBA 또는 SERM 화합물이 적어도 하나의 키랄 중심(chiral center)을 갖는다는 것을 인지할 것이

다. 따라서, 본 발명의 방법에 사용되는 NRBA 또는 SERM 화합물은 광학 활성 형태 또는 라세믹 형태로 존재할 수 있고, 분리할 수 있다. 일부 화합물들은 다형체(polymorphism)로 나타난다. 본 발명은 라세믹형, 광학 활성형, 다형체, 또는 입체이성질체형(stereoisomeric), 또는 이들의 혼합 형태를 포함하는 것으로 이해되며, 어떠한 활용에 있어 이들의 사용은 본 발명의 범위에 속하는 것으로 간주된다.

[0419] 일 예로, NRBA 또는 SERM은 순수한 (R)-이성질체이다. 다른 예에서, NRBA 또는 SERM은 순수한 (S)-이성질체이다. 다른 예에서, 상기 NRBA 또는 SERM은 (R)-이성질체와 (S)-이성질체의 혼합이다. 다른 예에서, 상기 NRBA 또는 SERM은 (R)-이성질체 및 (S)-이성질체를 등량으로 포함하는 라세믹 혼합물이다. 광학 활성형을 제조하는 방법은 당업계에 공지되어 있으며(예를 들어, 재결정화 기법에 의한 라세믹형의 분리, 광학 활성 출발물질로부터 합성, 키랄 합성, 또는 키랄 정지상을 이용한 크로마토그래피 분리), 이러한 방법은 본 발명의 일부분으로서 간주된다. 일부 예들에서, 이러한 라세믹 형태의 합성은 본원에 기재 및 예시된 방법이나 또는 당업자가 이해하는 바와 같은 적절한 변형에 의해 달성될 수 있다.

[0420] 일 예에서, NRBA 또는 SERM은 순수한 (E)-이성질체이다. 다른 예에서, NRBA 또는 SERM은 순수한 (Z)-이성질체이다. 다른 예에서, NRBA 또는 SERM은 (E)-이성질체와 (Z)-이성질체의 혼합이다.

[0421] 본 발명은 본 발명의 화합물의 "약제학적으로 허용가능한 염"을 포함하며, 이는 본 발명의 화합물을 산 또는 염기와 반응시켜 제조할 수 있다.

[0422] 식 I - XI의 아민류의 적합한 약제학적으로 허용가능한 염은 약제학적으로 허용가능한 염은 무기산 또는 유기산으로부터 제조할 수 있다. 일 예로, 아민류의 무기염의 예로는 비설페이트, 보레이트, 브로마이드, 클로라이드, 헤미설페이트, 하이드로브로메이트, 하이드로클로라이드, 2-하이드록시에틸설포네이트(하이드록시에탄설포네이트), 요오드산염, 요오드화물, 이소티오네이트, 나이트레이트, 퍼설페이트, 포스페이트, 설페이트, 설파메이트, 설파닐레이드, 설펡산(알킬설포네이트, 아릴 설포네이트, 할로젠 치환된 알킬설포네이트, 할로젠 치환된 아릴 설포네이트), 설포네이트 및 티오시아네이트가 있다.

[0423] 일 예로, 아민의 유기 염의 예로는, 유기산의 지방족, 사이클로지방족, 방향족, 방향지방족(araliphatic), 헤테로사이클, 카르복시 및 설펡 클래스, 예컨대, 아세테이트, 아르기닌, 아스파르테이트, 아스코르베이트, 아디페이트, 안트라닐레이트, 알케네이트, 알칸 카르복실레이트, 치환된 알칸 카르복실레이트, 알기네이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비설페이트, 부티레이트, 비카르보네이트, 비타르트레이트, 카르복실레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 사이클로헥실설파메이트, 사이클로펜탄 프로피오네이트, 칼슘 에테데이트, 캄실레이트, 카르보네이트, 클라불라네이트(clavulanate), 신나메이트, 디카르복실레이트, 디글루코네이트, 도데실설포네이트, 디하이드로클로라이드, 데카노에이트, 에난테이트(enanthuate), 에탄설포네이트, 에테데이트, 에디실레이트(edisylate), 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 포르메이트, 플루오라이드, 갈락투로네이트(galacturonate), 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜레이트, 글루코네이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 글루세이트(glucoseptate), 글리콜릴아르사닐레이트(glycolylarsanilate), 글루타레이트, 글루타메이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드록시말리에이트, 하이드록시카르복시산, 헥실레스르시네이트(hexylresorcinat), 하이드록시벤조에이트, 하이드록시나프토에이트, 하이드록시플루오에이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말리에이트(maleat), 메틸렌비스(β -옥시나프토에이트), 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메탄설포네이트, 메틸브로마이드, 메틸나이트레이트, 메틸설포네이트, 모노포타슘 말리에이트, 뮤케이트(mucate), 모노카르복실레이트, 미트레이트, 나프탈렌설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 납실레이트(napsylate), *N*-메틸글루카민, 옥살레이트, 옥타노에이트, 올레이트, 파모에이트(pamoate), 페닐아세테이트, 피크레이트(picrate), 페닐벤조에이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 프탈레이트, 페닐아세테이트, 펙티네이트, 페닐프로피오네이트, 팔미테이트, 판토텐에이트(pantothenate), 폴리갈락투레이트, 피루베이트, 퀴네이트(quinate), 살리실레이트, 숙시네이트, 스테아레이트, 설파닐레이트, 섭아세테이트(subacetate), 타르트레이트, 테오피릴아세테이트(theophyllineacetate), *p*-톨루엔설포네이트(토실레이트), 트리플루오로아세테이트, 테레프탈레이트, 탄네이트(tannate), 테오클레이트, 트리할로아세테이트, 트리에티오다이드(triethiodide), 트리카르복실레이트, 운데카노에이트 또는 발레레이트를 포함한다.

[0424] 일 예로, 카르복시산 또는 페놀의 무기염의 예로는 암모늄, 알칼리 금속, 예컨대 리튬, 소듐, 포타슘, 세슘; 알칼리토금속, 예컨대 칼슘, 마그네슘, 알루미늄; 아연, 바륨, 클로린 또는 4급 암모늄을 포함한다.

[0425] 다른 예로, 카르복시산 또는 페놀의 유기염의 예로는 아르기닌, 유기 아민류, 예컨대 지방족 유기 아민류, 지환식 유리 아민류, 방향족 유기 아민류, 벤즈아틴(benzathine), *t*-부틸아민류, 베네타민류(benethamine)(*N*-벤질페네틸아민), 디사이클로헥실아민류, 디메틸아민류, 디에탄올아민류, 에탄올아민류, 에틸렌디아민류, 하이드라바

민류(hydrabamine), 이미다졸, 라이신, 메틸아민, 메글라민(meglamine), N-메틸-D-글루카민, *N,N'*-디벤질에틸렌디아민, 니코틴아미드, 유기 아민, 오르니틴, 피리딘, 피콜리, 피페라진, 프로카인, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민, 트리에틸아민, 트리에탄올아민, 트리메틸아민, 트로메타민(tromethamine) 또는 유레아를 포함한다.

[0426] 일 예에서, 염은 산물의 유리 염기 또는 유리 산 형태를 1당량 이상의 적절한 산 또는 염기와, 진공에서 또는 동결 건조에 의해 또는 기존재하는 염의 이온을 다른 이온이나 적합한 이온-교환 수지로 교환함으로써 제거되는, 물과 같은 용매에 또는 염 불용성인 매질 또는 용매중에서 반응시키는 것과 같은, 통상의 방식으로 만들 수 있다.

[0427] 일 예에서, 피페리딘 고리를 포함하는 NRBA 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은 HCl 염이다. 다른 예에서, 피롤리딘 고리를 포함하는 NRBA 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은 HCl 염이다. 다른 예에서, 모르폴린 고리를 포함하는 NRBA 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은 HCl 염이다. 다른 예에서, 피페라진고리를 포함하는 NRBA 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은 HCl 염이다.

[0428] 본 발명은, 일부 예에서, NRBA 또는 SERM 화합물의 유도체를 제공한다. 일 예로, "유도체"란 용어는, 당업계에 공지된 바와 같이, 에테르 유도체, 산 유도체, 아마이드 유도체, 에스테르 유도체 등을 의미한다. 다른 예에서, 본 발명은 NRBA 또는 SERM 화합물의 수화물을 추가로 제공한다. 일 예로, "수화물"이란 용어는, 당업계에 공지된 바와 같이, 반수화물(hemihydrate), 일수화물(monohydrate), 이수화물(dihydrate), 삼수화물(trihydrate) 등을 의미한다.

[0429] 본 발명은, 다른 예로 NRBA 또는 SERM 화합물의 대사산물을 제공한다. 일 예로, "대사산물"이란 용어는 대사 또는 대사과정에 의해 다른 물질로부터 만들어지는 임의의 물질을 의미한다.

[0430] 일부 예들에서, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 표 1에 열거된 화합물을 포함할 것이다. 일부 예에서, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 핵 호르몬 수용체에 대한 친화성을 가질 것이며, 친화성은 다양할 것이다. 일부 예들에서, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 그 활성이 다양할 것이며, 예컨대 일부 NRBA 또는 SERM은 보다 높은 동화 활성을 가지며, 일부는 항-에스트로겐 활성 등과 관련하여 보다 높은 활성을 보일 것이다. 이러한 NRBA 또는 SERM 모두 본 발명의 일부분으로서 간주되어야 한다.

[0431] 일부 예들에서, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은, 일부 예들에서 에스트로겐 수용체 α 및/또는 에스트로겐 수용체 β 분자인, 핵 수용체에 대해 친화성을 보이거나 또는 결합성을 보일 수 있다. 일부 예들에서, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 작용자 활성을 보일 수 있다. 일부 예들에서, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 길항자 활성을 보일 수 있다. 대표적인 NRBA에 대한 작용자 및 길항자 활성은 본 발명의 실시예에 예시되어 있으며, 이러한 특정한 실험 조건 하에서의 작용자 및/또는 길항자 활성은 본 발명에 대한 일부 예를 나타낸 것에 불과하다. 나타낸 화합물들은 사용한 실험 조건들 하에서 일부 예들에서 사용한 특정 세포에 대한 함수로서, 특정한 활성(예, 화합물 3v는 작용자임)을 나타낼 수 있지만, 이러한 화합물은 다른 실험 조건에서는 양립적이거나, 다양하거나 또는 일부 활성을 가질 수도 있는 것으로 이해된다. 일부 예들에서, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 특정 수용체에 대한 작용자 활성을 다른 수용체에 대해서는 길항자 활성을 나타내거나 또는 반대일 수 있으며, 또는 일부 예들에서는, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 특정 실험 조건하에서 특정 수용체에 대한 작용자 활성을 보이고, 다른 실험 조건 하에서는 동일한 수용체에 대해 길항자 활성을 보일 수 있거나 또는 반대일 수 있으며, 또는, 일부 예들에서, 본 발명의 NRBA 또는 SERM은 특정 조직의 특정 수용체에 대해 작용자 활성을 보이고, 다른 조직내 동일한 수용체에 대해 길항자 활성을 보일 수 있으며, 또는 반대일 수 있다.

[0432] 스테로이드 핵 호르몬 수용체는 단백질-단백질 상호작용이나 또는 키나제의 인산화를 통해 세포 표면과 사이토솔 수용체에 의해 매개되는, 신속한 조직-특이적 작용을 하는 것으로 알려져 있으며, 비-유전자 작용(non-genomic effect)인 것으로 알려져 있다. 예컨대, SERM은 별도의 수용체에 의해 매개될 수 있는 심혈관계 및 중추신경계에서 별도의 신속한 작용을 하는 것으로 알려져 있다. 이들 비-유전자 작용을 가진 것으로 추정되는 수용체로는, 다양한 G-단백질 커플링된 수용체(GPCRs), 예컨대 SERM에 대한 GPR130, 뿐만 아니라 세포막에 조합된 수용체 또는 사이토솔 핵 수용체를 포함한다. 본 발명의 NRBA 및 SERM도 이러한 비-유전자 작용에 관여하는 수용체에 결합할 수 있어, 유전자, 비-유전자 및 조직-선택적인 스테로이드 수용체 활성화에 대한 여러가지 약학적 개발이 가능하다. 이러한 NRBA 및 SERM은 매우 다양한 특이적이고 표적화된 스테로이드 반응을 가질 수 있어, 이들의 잠재력을 유익한 의학적 특성으로 확장시킬 수 있다.

[0433] 일부 예들에서, 본 발명의 NRBA는 핵 수용체의 비-유전자성 작용자이거나, 또는 일부 예들에서는 핵 수용체의 비-유전자성 길항자이거나, 또는 일부 예들에서는 핵 수용체의 비-유전자성 부분 작용자이다. 일부 예들에서,

본 발명의 NRBA는 예컨대 에스트로겐 또는 안드로겐 수용체 등의 조직 선택적인, 비-유전자성 핵 수용체 작용자이거나 또는 일부 예들에서는 조직 선택적인, 비-유전자성 핵 수용체 길항자이거나, 또는 일부 예들에서는 조직 선택적인, 비-유전자성 핵 수용체 부분 작용자이다. 일부 예들에서, 본 발명의 NRBA는 예컨대 에스트로겐 또는 안드로겐 수용체 등의 조직 비선택적인, 비-유전자성 핵 수용체 길항자이거나, 또는 일부 예들에서는 조직 비선택적인, 비-유전자성 핵 수용체 부분 작용자이다. 일부 예들에서, 본 발명의 NRBA는 예컨대 에스트로겐 또는 안드로겐 수용체 등의 조직 비선택적인, 유전자성 핵 수용체 작용자이거나 또는 일부 예들에서는 길항자이거나, 또는 일부 예들에서는 부분 작용자이다. 일부 예들에서, 본 발명의 NRBA는 예컨대 에스트로겐 또는 안드로겐 수용체 작용자 등의 조직 선택적인, 유전자성 핵 수용체 조절자이거나 또는 일부 예들에서는 길항자이거나, 또는 일부 예들에서는 부분 작용자이다. 일부 예들에서, 본 발명의 NRBA는 핵 수용체-조절성 유전자를 선택적으로 트랜스-활성화시키는(transactivate) 계능 물질이다. 일부 예들에서, 선택적인 트랜스-활성화(transactivation)는 조직 선택적인 방식이다. 일부 예들에서, 본 발명의 NRBA는 핵 수용체-조절성 유전자를 선택적으로 트랜스-억제시키는(transrepress) 계능 물질이다. 일부 예들에서, 선택적인 트랜스-억제는 조직 선택적인 방식이다.

[0434] 본 발명은, 다른 예로, NRBA 또는 SERM 화합물의 약학적 산물을 제공한다. 용어 "약제학적 산물"은 다른 예에서, 예컨대 전술한 바와 같은 약학적 용도에 적합한 조성물(약학적 조성물)을 지칭한다.

[0435] 일 예에서, 본 발명은 NRBA 또는 SERM 화합물을 에스트로겐 수용체에 접촉시키는 단계를 포함하는, 본 발명의 임의 NRBA 또는 SERM 화합물을 에스트로겐 수용체 또는 에스트로겐 관련 수용체에 결합시키는 방법을 제공한다. 다른 예에서, 본 발명은 본 발명의 NRBA 또는 SERM 화합물을 핵 호르몬 수용체 또는 이와 관련있는 것에 결합시키는 방법을 제공한다.

[0436] 약제학적 조성물

[0437] 일부 예에서, 본 발명은 기술된 화합물을 포함하는 조성물의 투여를 포함하는 사용 방법을 제공한다. 본 명세서에서 "약제학적 조성물"은, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 활성 성분, 즉, 본 발명의 화합물의 "치료적 유효량"을 의미한다. 본 명세서에서 "치료적 유효량"은 주어진 병태 및 투여 처방계획에 있어서 치료적 효과를 제공하는 양을 지칭한다.

[0438] 본 명세서에서 용어 "투여"는 개체에 본 발명의 화합물에 접촉시킴을 지칭한다. 본 명세서에서 투여는 시험관내, 즉, 시험관 안에서, 또는 생체내, 즉, 생존 유기체, 예를 들어 인간 세포 또는 조직 안에서 이루어질 수 있다. 일 예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 개체에게 투여함을 포함한다.

[0439] 본 발명의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물은 당업자에게 공지된 임의의 방법, 예를 들어 경구, 비경구, 혈관내, 암 주변부(paracancerally), 경점막, 경피, 근육내, 비내, 정맥내, 피내, 피하, 설하, 복강내, 뇌실내(intraventricularly), 두개강내(intracranially), 질내, 흡입, 직장, 종양내, 또는 제조합 바이러스/조성물을 조직에 전달할 수 있는 임의의 수단(예, 바늘 또는 카테터(catheter))에 의해 개체에게 투여될 수 있다. 대안적으로, 점막 세포, 피부 또는 눈에 적용함에 있어서는 국소 투여가 바람직할 수 있다.

[0440] 일 예에서, 약제학적 조성물은 경구적으로 투여되며, 따라서 경구 투여에 적합한 형태, 즉, 고체 또는 액체 제제로 제형화된다. 적합한 고체 경구 제형은 정제, 캡슐, 환제, 입제, 펠렛, 산제 등을 포함한다. 적합한 액체 경구 제형은 용액, 현탁액, 분산액, 에멀전, 오일 등을 포함한다. 본 발명의 일 예에서, SARM 화합물은 캡슐 내에 제형화된다. 이 구체예에 따라 본 발명의 조성물은, 본 발명의 화합물 및 불활성 담체 또는 희석제에 부가하여, 경질 젤라틴 캡슐을 포함한다.

[0441] 일 예에서, 미소화(micronized) 캡슐은 본 발명의 화합물을 함유하는 입자를 포함하며, 여기에서 본 명세서에 사용되는 용어 "미소화"는 100 마이크론 미만, 또는 다른 예에서, 60 마이크론 미만, 또는 다른 예에서, 36 마이크론 미만, 또는 다른 예에서, 16 마이크론 미만, 또는 다른 예에서, 10 마이크론 미만, 또는 다른 예에서, 6 마이크론 미만의 입자 크기를 가지는 입자를 지칭한다.

[0442] 또한, 다른 예에서, 약제학적 조성물은 액체 제제의 정맥내, 동맥내 또는 근육내 주사에 의해 투여된다. 적합한 액체 제형은 용액, 현탁액, 분산액, 에멀전, 오일 등을 포함한다. 일 예에서, 약제학적 조성물은 정맥내 투여되며, 따라서 정맥내 투여에 적합한 형태로 제형화된다. 다른 예에서, 약제학적 조성물은 동맥내 투여되며, 따라서 동맥내 투여에 적합한 형태로 제형화된다. 다른 예에서, 약제학적 조성물은 근육내 투여되며, 따라서 근육내 투여에 적합한 형태로 제형화된다.

[0443] 또한, 다른 예에서, 약제학적 조성물은 신체 표면에 국소적으로 투여되며, 따라서 국소 투여에 적합한 형태로

제형화된다. 적합한 국소 제형은 겔, 연고, 크림, 로션, 점적액 등을 포함한다. 국소 투여에 있어서, 본 발명의 화합물 또는 그의 생리적 용인성 유도제, 예를 들어 염, 에스테르, N-산화물 등을 제조하여 약제학적 담체의 존재 또는 부재하에 생리적으로 허용가능한 희석제 중의 용액, 현탁액 또는 에멀전으로서 적용한다.

[0444] 또한, 다른 예에서, 약제학적 조성물은 좌제, 예를 들어 직장 좌제(rectal suppository) 또는 요도 좌제(urethral suppository)로서 투여된다. 또한 다른 예에서, 약제학적 조성물은 펠렛의 피하 임플란트에 의해 투여된다. 추가의 구체예에서 펠렛은 본 명세서에 기술된 화합물의 장기간에 걸친 조절된 방출을 제공한다. 추가의 구체예에서, 약제학적 조성물은 질내 투여된다.

[0445] 다른 예에서는, 활성 화합물을 베시클(vesicle), 특히 리포솜(liposome) 내에서 전달할 수 있다(Langer, Science 249:1627-1633 (1990); Treat et al., in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez- Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 363-366 (1989); Lopez-Berestein, ibid., pp. 317-327; 일반적으로 동일 서적 참조).

[0446] 본 명세서에서 "약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제"는 당업자에게 주지되어 있다. 담체 또는 희석제는, 고체 제형에 있어서 고체 담체 또는 희석제, 액체 제형에 있어서 액체 담체 또는 희석제, 또는 그의 혼합물일 수 있다.

[0447] 고체 담체/희석제는 검(gum), 전분(예, 옥수수 전분, 호화 전분(pregeletanized starch)), 당(예, 락토스, 만니톨, 수크로스, 텍스트로스), 셀룰로스성 물질(예, 미세결정성 셀룰로스), 아크릴레이트(예, 폴리메틸아크릴레이트), 칼슘 카보네이트, 마그네슘 옥사이드, 활석, 또는 그의 혼합물을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0448] 일 예에서, 본 발명의 조성물은 본 발명의 화합물 또는 그의 임의 조합과 함께 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함할 수 있다.

[0449] 일부 예에서, "본 발명의 화합물"이라고 지칭되는, 본 명세서에 기술된 화합물의 모든 구체예가 본 발명에 포함됨을 유의하여야 한다.

[0450] 본 발명의 구체예에 따라 적합한 부형제 및 담체는 고체 또는 액체일 수 있으며, 그 유형은 사용되는 투여 유형에 기초하여 일반적으로 선택된다. 조성물을 전달하기 위하여 리포솜 또한 사용할 수 있다. 적합한 고체 담체의 예는 락토스, 수크로스, 젤라틴 및 아가를 포함한다. 경구용 투여형은 적합한 결합제, 윤활제, 희석제, 붕해제, 착색제, 착향료, 유동성-유도제(flow-inducing agent) 및 용융제(melting agent)를 포함할 수 있다. 액체 투여형은 예를 들어 적합한 용매, 방부제, 유탁화제, 현탁화제, 희석제, 감미료, 증점제(thickener) 및 용융제를 함유할 수 있다. 비경구 및 정맥내 형태는 선택된 주사 또는 전달 시스템의 유형에 적합하도록 무기염류 및 다른 재료를 또한 포함해야 한다. 물론 다른 부형제도 사용될 수 있다.

[0451] 액체 제형에 있어서, 약제학적으로 허용가능한 담체는 수성 또는 비수성 용액, 현탁액, 에멀전 또는 오일일 수 있다. 비수성 용매의 예는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 및 에틸 올리에이트와 같은 주사용 유기 에스테르이다. 수성 담체는 물, 알콜성/수성 용액, 사이클로텍스트린, 에멀전 또는 현탁액, 예를 들어 식염수 및 완충 매질을 포함한다. 오일의 예는 석유, 동물성, 식물성 또는 합성 기원의 오일, 예를 들어 낙화생유, 대두유, 광유, 올리브유, 해바라기유 및 생선 간유(fish-liver oil)이다.

[0452] 비경구 비히클(피하, 정맥내, 동맥내 또는 근육내 주사를 위한)은 소듐 클로라이드 용액, 링거 텍스트로스(Ringer's dextrose), 텍스트로스 및 소듐 클로라이드, 락테이트 링거(lactated Ringer's) 및 고정유(fixed oil)를 포함한다. 정맥내 비히클은 유체 및 영양소 보충제, 전해질 보충제, 예를 들어 링거 텍스트로스를 기제로 하는 것 등을 포함한다. 예로서 계면활성제 및 약제학적으로 허용가능한 다른 보조제가 첨가되거나 첨가되지 않은 물 및 오일과 같은 멸균 액체를 들 수 있다. 일반적으로, 물, 식염수, 수성 텍스트로스 및 관련된 당 용액, 및 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 글리콜이 특히 주사용 용액을 위한 바람직한 액체 담체이다. 오일의 예는 석유, 동물성, 식물성 또는 합성 기원의 오일, 예를 들어 낙화생유, 대두유, 광유, 올리브유, 해바라기유 및 간유이다.

[0453] 또한, 조성물은 결합제(예, 아카시아, 옥수수 전분, 젤라틴, 카보머, 에틸 셀룰로스, 구아 검, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 포비돈), 붕해제(예, 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산, 실리콘 디옥사이드, 크로스카멜로즈 소듐, 크로스포비돈, 구아 검, 소듐 전분 글리콜레이트), 다양한 pH 및 이온 세기의 완충제(예, 트리스-HCl, 아세테이트, 포스페이트), 표면 흡착을 방지하기 위한 젤라틴 또는 알부민과 같은 첨가제, 세제(예, 트윈 20, 트윈 80, 플루로닉 F8, 담즙산염(bile acid salts), 단백질 분해효소 저해제, 계면활성제(예, 소듐 라우릴 설페이트), 투과 증진제(permeation enhancer), 가용화제(예, 크레모퍼(cremophor),

글리세롤, 폴리에틸렌 글리세롤, 벤질코늄 클로라이드(benzylkonium chloride), 벤질 벤조에이트, 사이클로헥스 트린, 소비탄 에스테르, 스테아르산), 항산화제(예, 아스코르브산, 소듐 메타비설파이트, 부틸화된 하이드록시 아니솔), 안정화제(예, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스), 점도 증진제(예, 카보머, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드, 에틸 셀룰로스, 구아 검), 감미료(예, 아스파탐, 시트르산), 방부제(예, 티메로 살, 벤질 알콜, 파라벤), 착색제, 윤활제(예, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라 우릴 설페이트), 유동성 보조제(flow-aids)(예, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드), 가소제(예, 디에틸 프탈레이트, 트리에틸 시트레이트), 유화제(예, 카보머, 하이드록시프로필 셀룰로스, 소듐 라우릴 설페이트), 중합체 코팅(예, 폴록사머 또는 폴록사민), 코팅 및 필름 형성 약제(예, 에틸 셀룰로스, 아크릴레이트, 폴리메 타크릴레이트), 및/또는 보강제를 추가로 포함할 수 있다.

[0454] 일 예에서, 본 명세서에 제공되는 약제학적 조성물은 방출 조절형 조성물, 즉, 본 발명의 조성물이 투여 후에 장기간에 걸쳐 방출되는 조성물이다. 방출 조절형 또는 서방형 조성물은 친지성 저장소(lipophilic depots)(예 를 들어, 지방산, 왁스, 오일) 내의 제형을 포함한다. 다른 예에서, 조성물은 즉시 방출 조성물(immediate release composition), 즉, 화합물의 전부가 투여 후에 즉시 방출되는 조성물이다.

[0455] 또 다른 예에서, 약제학적 조성물은 조절형 방출 시스템으로 전달될 수 있다. 예를 들어, 정맥내 주입 (infusion), 매식형 삼투압 펌프, 경피 패치, 리포솜, 또는 다른 투여 양식을 사용하여 약제를 투여할 수 있다. 일 예에서는 펌프를 사용할 수 있다(Langer, supra; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:607 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:674 (1989)). 다른 예에서는 중합체성 재료를 사용할 수 있다. 또 다른 예에서는, 조절형 방출 시스템을 치료 표적, 즉, 뇌에 인접하여 배치 함으로써 전신 용량의 일부만을 필요로 하게 할 수 있다(예를 들어, Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 116-138 (1984) 참조). 다른 조절형 방출 시스템은 개관논문(Langer, Science 249:1627-1633 (1990))에 논의되어 있다.

[0456] 조성물은 또한 폴리락탄산, 폴리글리콜산, 하이드로겔 등과 같은 중합체성 화합물의 입자성 제제 상에 또는 그 내부에, 또는 리포솜, 미세에멀전(microemulsion), 마이셀(micelle), 유니라멜라(unilamellar) 또는 멀티라멜 라(multilamellar) 베시클(vesicle), 적혈구 고스트(ghost) 또는 스페로플라스트(spheroplast) 상에 활성 재료 의 혼입을 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 물리적 상태, 용해도, 안정성, 생체내 방출 속도 및 생체내 제거율 (clearance)에 영향을 미칠 것이다.

[0457] 본 발명은 또한, 중합체(예, 폴록사머 또는 폴록사민)로 코팅된 입자성 조성물, 및 조직 특이적 수용체, 리간드 또는 항원에 대해 유도된 항체에 접합된 화합물, 또는 조직 특이적 수용체의 리간드에 접합된 화합물을 포함한 다.

[0458] 본 발명은 또한, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜의 공중합체, 카복시메틸 셀룰 로스, 텍스트란, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리프로릴린과 같은 수용성 중합체의 공유적 부착에 의 해 개질된 화합물을 포함한다. 개질된 화합물은 상응하는 비개질 화합물에 비해 정맥내 주사 후의 혈중 반감기 가 실질적으로 더 길게 나타나는 것으로 알려져 있다(Abuchowski et al., 1981; Newmark et al., 1982; 및 Katre et al., 1987). 이러한 개질은 또한, 수용액 내에서의 화합물의 용해도를 증가시키고, 응집을 제거하며, 화합물의 물리적 및 화학적 안정성을 증진하고, 화합물의 면역원성 및 반응성을 대폭 감소시킬 수 있다. 결과적 으로 이러한 중합체-화합물 부가물을 비개질 화합물의 경우에 비해 더 낮은 빈도 또는 더 낮은 용량으로 투여하 여 목적하는 생체내 생물학적 활성을 달성할 수 있다.

[0459] 활성 구성성분을 함유하는 약제학적 조성물의 제조는 당업계에 주지되어 있으며, 예로서 혼합, 과립화 또는 정 제-형성 공정을 들 수 있다. 활성 치료 성분은 종종, 약제학적으로 허용되며 활성 성분에 적합성을 가진 부형제 와 혼합된다. 경구 투여에 있어서, 본 발명의 화합물 또는 그의 생리학적 용인성 유도체, 예를 들어 염, 에스테 르, N-산화물 등은 이 목적에 있어서 관용적인 첨가제, 예를 들어 비히클, 안정화제 또는 불활성 희석제와 혼합 되며, 관용적 방법에 의해 적합한 투여 형태, 예를 들어 정제, 코팅된 정제, 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐, 수성, 알콜성 또는 유성 용액으로 전환된다. 비경구 투여에 있어서, 본 발명의 화합물 또는 그의 생리학적 용인 성 유도체, 예를 들어 염, 에스테르, N-산화물 등은, 필요한 경우에 이 목적에 적합하고 관용적인 물질, 예를 들어 가용화제 등과 함께 용액, 현탁액 또는 에멀전으로 전환된다.

[0460] 활성 구성성분은 중화된 약제학적으로 허용가능한 염 형태로서 조성물 내에 제형화될 수 있다. 약제학적으로 허 용가능한 염은 산 부가염(폴리펩타이드 또는 항체 분자의 유리 아미노 그룹과 함께 형성됨)을 포함하며, 이는 예를 들어 염산 또는 인산과 같은 무기산, 또는 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 만델산 등과 같은 유기산과 함

게 형성된다. 유리 카복실 그룹으로부터 형성된 염은 또한 예를 들어 소듐, 포타슘, 암모늄, 칼슘 또는 수산화제이철과 같은 무기염기, 및 이소프로필아민, 트리메틸아민, 2-에틸아미노 에탄올, 히스티딘, 프로카인 등과 같은 유기 염기로부터 유래될 수 있다.

[0461] 의약품으로 사용하기 위해서는 화합물의 염이 약제학적으로 허용가능한 염이어야 한다. 그러나 본 발명에 따른 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조에 있어서 다른 염들도 유용할 수 있다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 적합한 염은, 본 발명에 따른 화합물의 용액을 염산, 황산, 메탄설폰산, 푸마르산, 말레산, 숙신산, 아세트산, 벤조산, 옥살산, 시트르산, 타르타르산, 탄산 또는 인산과 같이 약제학적으로 허용가능한 산의 용액과 혼합함으로써 형성될 수 있는 산 부가염을 포함한다.

[0462] 일 예에서, 본 발명은 또한, 2개 이상의 본 발명의 화합물 또는 그의 다형체, 이성질체, 수화물, 염, N-산화물 등을 함유하는 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한, 본 발명의 화합물을 단독으로, 또는 프로게스틴 또는 에스트로겐과의 조합으로, 또는 다른 예에서, 화학요법 화합물, 골 형성 또는 근육 형성(myogenic) 화합물, 또는 본 명세서에 기술된 적용에 있어서 적합한 다른 약제와의 조합으로 함유하는 약제학적 조성물 또는 조성물에 관한 것이다. 일 예에서, 본 발명의 조성물은 적합한 담체, 희석제 또는 염을 함유할 수 있다.

[0463] 일 예에서, 본 발명의 방법은 본 발명의 화합물을 다양한 투여량으로 투여함을 포함할 수 있다. 일 예에서, 본 발명의 화합물은 1일 당 0.1 - 200 mg의 투여량으로 투여된다. 일 예에서, 본 발명의 화합물은 1일 당 0.1 - 10 mg, 또는 다른 예에서, 0.1 - 26 mg, 또는 다른 예에서, 0.1 - 60 mg, 또는 다른 예에서, 0.3 - 16 mg, 또는 다른 예에서, 0.3 - 30 mg, 또는 다른 예에서, 0.6 - 26 mg, 또는 다른 예에서, 0.6 - 60 mg, 또는 다른 예에서, 0.76 - 16 mg, 또는 다른 예에서, 0.76 - 60 mg, 또는 다른 예에서, 1 - 6 mg, 또는 다른 예에서, 1 - 20 mg, 또는 다른 예에서, 3 - 16 mg, 또는 다른 예에서, 30 - 60 mg, 또는 다른 예에서, 30 - 76 mg, 또는 다른 예에서, 100 - 2000 mg의 용량으로 투여된다.

[0464] 일 예에서, 본 발명의 방법은 본 발명의 화합물을 다양한 투여량으로 투여함을 포함할 수 있다. 일 예에서, 본 발명의 화합물은 1 mg의 투여량으로 투여된다. 다른 예에서, 본 발명의 화합물은 6 mg, 10 mg, 16 mg, 20 mg, 26 mg, 30 mg, 36 mg, 40 mg, 46 mg, 60 mg, 66 mg, 70 mg, 76 mg, 80 mg, 86 mg, 90 mg, 96 mg 또는 100 mg의 투여량으로 투여된다.

[0465] 일 예에서, 본 발명은, a) 본 명세서에 기술된 화합물의 임의의 구체예; 및 b) 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 함유하며; 본 명세서에 기술된 화합물의 유사체, 이성질체, 대사 산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, N-산화물, 수화물 또는 그의 임의의 조합을 포함하는, 약제학적 조성물의 투여를 특징으로 하는 사용 방법을 제공한다.

[0466] 일부 예에서, 본 발명은 a) 유사체, 이성질체, 대사 산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, N-산화물, 수화물 또는 그의 임의의 조합을 포함하여 본 명세서에 기술된 화합물의 임의의 구체예; b) 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제; c) 유동성 보조제; 및 d) 윤활제를 함유하는 약제학적 조성물의 사용 방법을 제공한다.

[0467] 다른 예에서, 본 발명은 a) 유사체, 이성질체, 대사 산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, N-산화물, 수화물 또는 그의 임의의 조합을 포함하여 본 명세서에 기술된 화합물의 임의의 구체예; b) 락토스 1수화물; c) 미세결정성 셀룰로스; d) 마그네슘 스테아레이트; 및 e) 콜로이드성 실리콜 디옥사이드를 함유하는 약제학적 조성물의 사용 방법을 제공한다.

[0468] 포유류, 특히 인간에게 투여하기 위해서는, 개체에게 가장 적합하고 특정 개체의 연령, 체중 및 반응에 따라 변화하는 실제 투여량 및 치료의 지속기간을 의사가 결정할 것이다.

[0469] 일 예에서, 투여를 위한 조성물은 멸균 용액, 또는 다른 예에서, 수성 또는 비수성의 현탁액 또는 에멀전일 수 있다. 일 예에서, 조성물은 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 주사용 유기 에스테르, 예를 들어 에틸 올리에이트, 또는 사이클로 텍스트린을 함유할 수 있다. 다른 예에서, 조성물은 또한 습윤제, 유탁화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 다른 예에서, 조성물은 또한 멸균수 또는 다른 임의의 멸균 주사용 매질을 함유할 수 있다.

[0470] 일 예에서, 본 발명은 본 명세서에 기술된 바와 같이, 본 명세서에 기술된 임의의 구체예를 포함하여 본 발명의 임의의 방법에 사용하기 위한 화합물 및 조성물을 제공한다. 일 예에서, 본 발명의 화합물 또는 그를 함유하는 조성물의 사용은, 당업자가 이해하는 바와 같이, 개체의 목적하는 반응을 저해, 억제, 증진 또는 자극함에 있어서 유용할 것이다. 다른 예에서, 조성물은 부가적 활성 성분을 추가로 함유할 수 있으며, 그의 활성은 본 발명

의 화합물이 투여되는 특정 적용에 있어서 유용하다.

[0471] 포유류, 특히 인간 투여에 있어, 의사는 개체에 가장 적합하며, 특정 개체의 나이, 체중 및 반응에 따라 달라질 수 있는 실제 투여량과 치료 기간을 결정할 수 있을 것으로 생각된다.

[0472] 일 예에서, 투여 조성물은 멸균 용액일 수 있으며, 또는 다른 예에서 수성 또는 비수성, 현탁액 또는 에멀전일 수 있다. 일 예에서, 상기 조성물은 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 및 에틸 올리에이트와 같은 주사용 유기 에스테르, 또는 사이클로헥실테트라올을 포함할 수 있다. 다른 예에서, 조성물은 또한 습윤제, 유화제 및/또는 분산제를 더 포함할 수 있다. 다른 예에서, 조성물은 또한 멸균수나 또는 임의의 다른 멸균 주사용 매질을 포함할 수 있다.

[0473] 일 예에서, 본 발명은 본 발명의 방법들 중 어느 하나에 사용하기 위한, 본 명세서에 기재된 임의 예를 포함하는, 화합물 및 조성물을 제공한다. 일 예에서, 본 발명의 화합물 또는 이를 포함하는 조성물의 용도는, 당업자에게 자명한 바와 같이, 개체에서 원하는 반응을 저해, 억제, 증강 또는 자극하는데 활용성을 가진다. 다른 예에서, 조성물은 추가로 부가적인 활성 구성성분을 포함할 수 있으며, 이의 활성은 본 발명의 화합물이 투여되는 특정 적용에 유용하다.

[0474] 일부 예에서, 조성물은 5 α -리덕타제 저해제(5 α -reductase inhibitor), SARM 또는 SARM들, 선택적인 에스트로겐 수용체 조절자(SERM: selective estrogen receptor modulator), 아나스트라졸, 엑스메스탄 또는 레트로졸을 포함하나 이에 한정되지 않는 아로마타제 저해제; GnRH 작용제 또는 길항제, 스테로이드성 또는 비스테로이드성 GR 리간드, 스테로이드성 또는 비스테로이드성 PR 리간드, 스테로이드성 또는 비스테로이드성 AR 길항제, 17-알도케토리덕타제 저해제 또는 17 β -하이드록시스테로이드 데하이드로게나제 저해제를 추가로 포함할 수 있다. 일부 예에서, 이러한 조성물은, 예를 들어 불임과 같은 호르몬 의존성 병태, 호르몬-반응성 암의 종양 형성, 예를 들어 생식선암(gonadal cancer) 또는 비뇨생식기암의 치료에 사용될 수 있다.

[0475] 일부 예에서, 조성물은 특히 5ARI, 예를 들어 피나스테리드, 두타스테리드, 이존스테리드; 다른 SARM, 예를 들어 RU-58642, RU-56279, WS9761 A 및 B, RU-59063, RU-58841, 벡슬로스테리드, LG-2293, L-245976, LG-121071, LG-121091, LG-121104, LGD-2226, LGD-2941, YM-92088, YM-175735, LGD-1331, BMS-357597, BMS-391197, S-40503, BMS-482404, EM-4283, EM-4977, BMS-564929, BMS-391197, BMS-434588, BMS-487745, BMS-501949, SA-766, YM-92088, YM-580, LG-123303, LG-123129, PMCo1, YM-175735, BMS-591305, BMS-591309, BMS-665139, BMS-665539, CE-590, 116BG33, 154BG31, 아르카린, ACP-105; SERM, 예를 들어 타목시펜, 4-하이드록시타목시펜, 이독시펜, 토레미펜, 오스페미펜, 드롤록시펜, 랄록시펜, 아르족시펜, 바제독시펜, PPT(1,3,5-트리스(4-하이드록시페닐)-4-프로필-1H-피라졸), DPN, 라소폭시펜, 피펜독시펜, EM-800, EM-652, 나폭시딘, 진독시펜, 테스밀리펜, 미프록시펜 포스페이트, RU 58,688, EM 139, ICI 164,384, ICI 182,780, 클로미펜, MER-25, 디에틸스티베스트롤, 쿠메스트롤, 제니스타인, GW5638, LY353581, 주클로미펜, 엔클로미펜, 델마디는 아세테이트, DPPE, (N,N-디에틸-2-{4-(페닐메틸)-페녹시}에탄아민), TSE-424, WAY-070, WAY-292, WAY-818, 사이클로코뮤놀, 프리나베렐, ERB-041, WAY-397, WAY-244, ERB-196, WAY-169122, MF-101, ERb-002, ERB-037, ERB-017, BE-1060, BE-380, BE-381, WAY-358, [18F]FEDNP, LSN-500307, AA-102, 반 지 리안(Ban zhi lian), CT-101, CT-102, VG-101; GnRH 작용제 또는 길항제, 예를 들어 류프롤리드, 고세렐린, 트리프트렐린, α 프로스톨, 히스트렐린, 데티렐릭스, 가니렐릭스, 안티드 이투렐릭스, 세트로렐릭스, 라모렐릭스, 가니렐릭스, 안타렐릭스, 테베렐릭스, 아바렐릭스, 오자렐릭스, 서푸굴릭스, 프라자렐릭스, 데가렐릭스, NBI-56418, TAK-810, 아실린; FSH 작용제/길항제, LH 작용제/길항제, 아로마타제 저해제, 예를 들어, 레트로졸, 아나스트라졸, 아타메스탄, 파드로졸, 미나메스탄, 엑스메스탄, 플로메스탄, 리아로졸, NKS-01, 보로졸, YM-511, 핀로졸, 4-하이드록시안드로스텐디온, 아미노글루에티미드, 로글레티미드; 스테로이드성 또는 비스테로이드성 글루코코르티코이드 수용체 리간드, 예를 들어 ZK-216348, ZK-243149, ZK-243185, LGD-5552, 미페프리스톤, RPR-106541, ORG-34517, GW-215864X, 세스퀴실린, CP-472555, CP-394531, A-222977, AL-438, A-216054, A-276575, CP-394531, CP-409069, UGR-07; 스테로이드성 또는 비스테로이드성 프로게스테론 수용체 리간드; 스테로이드성 또는 비스테로이드성 AR 길항제, 예를 들어 플루타미드, 하이드록시플루타미드, 비칼루타미드, 닐루타미드, 하이드록시스테로이드 데하이드로게나제 저해제, PPAR α 리간드, 예를 들어 베자피브레이트, 페노피브레이트, 겐피브로질; PPAR γ 리간드, 예를 들어 다르글리타존, 피오글리타존, 로시글리타존, 이사글리타존, 리보글리타존, 네토글리타존; 이중 작용 PPAR 리간드, 예를 들어 나베글리타자르, 파르글리타자르, 테사글리타자르, 라가글리타자르, 옥세글리타자르, PN-2034, PPAR δ ; 17-케토리덕타제 저해제, 3 β -DH Δ 4,6-이소머라제 저해제, 3 β -DH Δ 4,5-이소머라제 저해제, 17,20 데몰라제 저해제, p450c17 저해제, p450ssc 저해제, 17,20-리아제 저해제, 또는 그들의 조합

을 포함하는 다른 치료 화합물과 함께 본 명세서에 기술된 화합물을 포함할 수 있다.

- [0476] 일부 예에서, 조성물은, 그렐린 수용체 리간드 또는 성장 호르몬 유사체 및 분비촉진제(secretagogue), IGF-1, IGF-1 유사체 및 분비촉진제, 미오스타틴 유사체, 프로테아좀 저해제, 안드로겐성/동화작용성 스테로이드, 엔브렐, 멜라노코르틴 4 수용체 작용제, 인슐린, 또는 그의 조합을 추가로 포함할 수 있다. 일부 예에서, 이러한 조성물은 근육 감소증 또는 근골격 병태의 치료에 사용될 수 있다.
- [0477] 일부 예에서, 조성물은 특히 그렐린 수용체 리간드 또는 성장 호르몬 유사체 및 분비촉진제, 예를 들어 프랄모렐린, 엑사모렐린, 타비모렐린, 카피모렐린, 카프로모렐린, 이파모렐린, EP-01572, EP-1572, JMV-1843, 안드로겐성/동화작용성 스테로이드, 예를 들어 테스토스테론/옥산드로론; 멜라노코르틴 4 수용체 작용제, 예를 들어 브레멜라노티드, 그렐린 또는 그의 유사체, 예를 들어 인간 그렐린, CYT-009-GhrQb, L-692429, GHRP-6, SK&F-110679, U-75799E), 랩틴(메트레랩틴, 페길화 랩틴; 랩틴 수용체 작용제, 예를 들어 LEP(116-130), OB3, [D-Leu4]-OB3, rAAV-랩틴, AAV-hOB, rAAVhOB; 인슐린(단기-, 중간-, 및 장기 작용 제형; 코르티솔 또는 크로티코스테로이드, 또는 그들의 조합을 포함하는 다른 치료 화합물과 함께 본 명세서에 기술된 화합물을 포함할 수 있다.
- [0478] 일부 예에서, 본 발명은 투여 경로에 적절하도록 제형화되어 유사하거나 대안적인 경로에 의해 독립적으로 투여되는 개별적인 약제들을 포함하는 조성물의 투여를 고찰한다. 일부 예에서, 본 발명은 동일한 제형 내에서 투여되는 개별적인 약제들을 포함하는 조성물의 투여를 고찰한다. 일부 예에서, 본 발명은 시간 경로에 걸쳐 있으나 개체 내에서 그 효과가 상승적인 다양한 약제 투여의 교대 투여(staggered administration), 병용 투여(concurrent administration)를 고찰한다.
- [0479] 2개 이상의 약제 투여의 임의의 상기 수단, 시기, 경로, 또는 그의 조합은 본 명세서의 어구 "조합 투여된"에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.
- [0480] 일 예에서, 본 발명의 화합물은 항암제와 조합하여 투여된다. 일 예에서, 항암제는 단일클론 항체이다. 일부 예에서, 단일클론 항체는 암의 진단, 감시 또는 치료에 사용된다. 일 예에서, 단일클론 항체는 암세포 상에서 특이적 항원에 대해 반응한다. 일 예에서, 단일클론 항체는 암세포 수용체에 대한 작용제로서 작용한다. 일 예에서, 단일클론 항체는 환자의 면역 반응을 증진한다. 일 예에서, 단일클론 항체는 세포 성장인자에 대하여 작용함으로써 암세포 성장을 차단한다. 일 예에서, 항암 단일클론 항체는 항암 약물, 방사성 동위원소, 다른 생체반응 조절제(biologic response modifier), 다른 독소, 또는 그의 조합에 접합 또는 연결된다. 일 예에서, 항암 단일클론 항체는 본 명세서에 상기한 바와 같은 본 발명의 화합물에 접합 또는 연결된다.
- [0481] 다른 예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물이 단일클론 항체(예, 쥐과 또는 인간화 단일클론 항체)와 같은 표적화 약제에 조합되거나 공유적으로 결합된 화합물 및 조성물을 포함한다. 일 예에서, 표적화 약제에 결합된 약제는 세포독성 약제이다. 후자의 조합에서는 세포독성 약제를 예를 들어 암세포 내에 매우 특이적으로 도입할 수 있다. 따라서, 항체에 의해 표적화된 세포 내에만 세포독성 약제의 활성 형태(즉, 유리 형태)가 존재할 것이다. 물론, 본 발명의 화합물은 암에 대한 치료 활성을 가진 단일클론 항체와도 조합될 수 있다.
- [0482] 일 예에서, 화합물은 선택적 티로신 키나제 저해제와 조합하여 투여된다. 일부 예에서, 선택적 티로신 키나제 저해제는 암 촉진 수용체(cancer promoting receptor)의 촉매 부위를 저해하여 종양 성장을 저해한다. 일 예에서, 선택적 티로신 키나제 저해제는 성장인자 신호전달을 조절한다. 일부 예에서, 선택적 티로신 키나제 저해제는 EGFR(ERB B/HER) 계열 구성원을 표적화한다. 일 예에서, 선택적 티로신 키나제 저해제는 BCR-ABL 티로신 키나제 저해제이다. 일 예에서, 선택적 티로신 키나제 저해제는 상피세포 성장인자 수용체 티로신 키나제 저해제이다. 일 예에서, 선택적 티로신 키나제 저해제는 혈관 내피세포 성장인자(vascular endothelial growth factor) 티로신 키나제 저해제이다. 일 예에서, 선택적 티로신 키나제 저해제는 혈소판 유래 성장인자(PDGF: Platelet Derived Growth Factor) 저해제이다.
- [0483] 일 예에서, 화합물은 암 백신과 조합하여 투여된다. 일 예에서, 암 백신은 치료 백신으로서, 기존의 암을 치료한다. 일부 예에서, 암 백신은 예방적 백신으로서, 암의 발병을 예방한다. 일 예에서, 두 가지 유형의 백신은 모두 암의 부담을 감소시킬 잠재력을 가진다. 일 예에서, 치료 또는 치료적 백신은 암 환자에게 투여되며, 이미 발병한 암에 대한 신체의 자연적 방어를 강화하도록 설계된다. 일 예에서, 치료적 백신은 기존의 암의 추가 성장을 방지하거나, 치료된 암의 재발을 방지하거나, 선행 치료에 의해 살해되지 않은 암세포를 제거할 수 있다. 일부 예에서, 예방 또는 예방적 백신은 건강한 개체에게 투여되며, 질환에 대한 고위험을 나타내는 개체의 암을 표적화하도록 설계된다. 일 예에서, 암 백신은 항원/보조제 백신이다. 일 예에서, 암 백신은 전체 세포 종양 백

신(whole cell tumor vaccine)이다. 일 예에서, 암 백신은 수지상 세포(dendritic cell) 백신이다. 일 예에서, 암 백신은 바이러스 벡터 및/또는 DNA 백신을 포함한다. 일 예에서, 암 백신은 이디오타입(idiotype) 백신이다.

[0484]

일 예에서, 화합물은 항암 화학요법 약제와 조합하여 투여된다. 일 예에서, 항암 화학요법 약제는 사이클로포스파미드를 포함하나 이로 한정되지 않는 알킬화 약제이다. 일 예에서, 항암 화학요법 약제는 독소루비신을 포함하나 이에 한정되지 않는 세포독성 항생제이다. 일 예에서, 항암 화학요법 약제는 메토트렉세이트를 포함하나 이에 한정되지 않는 대사길항제(antimetabolite)이다. 일 예에서, 항암 화학요법 약제는 빈데신을 포함하나 이에 한정되지 않는 빈카 알칼로이드(vinca alkaloid)이다. 일부 예에서, 항암 화학요법 약제는 카보플라틴을 포함하나 이에 한정되지 않는 백금 화합물, 및 도세탁셀과 같은 타산을 포함한다. 일 예에서, 항암 화학요법 약제는 아나스트라졸, 엑스메스탄 또는 레트로졸을 포함하나 이에 한정되지 않는 아로마타제 저해제이다.

[0485]

일 예에서, 화합물은 알리줄 B 아세테이트와 같은 Bax 활성 조절자와 조합하여 투여된다. 일 예에서, 화합물은 로사르탄과 같은 안지오텐신 II 수용체 차단제와 조합하여 투여된다. 일 예에서, 화합물은 셀레늄, 녹차 카케신(green tea cachecin), 톱야자(saw palmetto), 리코펜, 비타민 D, 대두 식이(dietary soy), 제니스타인 또는 이소플라본과 조합하여 투여된다.

[0486]

일 예에서, 화합물은 항종양제, 예를 들어 알킬화제, 항생제, 호르몬성 항종양제 및 대사길항제와 조합하여 투여된다. 유용한 알킬화 약제의 예는 알킬 설포네이트, 예를 들어 부설판, 임프로셀판 및 피포셀판; 아지리딘, 예를 들어 벤조디제파, 카보쿤, 메투레데파 및 우레데파; 에틸렌이민 및 메틸멜라민, 예를 들어 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포라미드, 트리에틸렌티오포스포라미드 및 트리메틸올멜라민; 질소 머스터드, 예를 들어 클로람부실, 클로마파진, 사이클로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노벤비친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드 및 우라실 머스터드; 니트로소 우레아, 예를 들어 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴, 다카르바진, 만노무스틴, 미토브로니톨, 미토라톨 및 피포브로탄을 포함한다. 더 많은 이러한 약제가 의약 화학 및 종양학 분야의 당업자에게 공지되어 있다.

[0487]

일부 예에서, 본 발명의 화합물과 조합하기에 적합한 다른 약제는 단백질 합성 저해제, 예를 들어 아브린, 아우린트리카복실산, 클로람페니콜, 콜히친 E3, 사이클로헥시미드, 디프테리아 독소, 에데인 A, 에메틴, 에리트로마이신, 에티오닌, 플루오라이드, 5-플루오로트립토판, 푸시딘산, 구아닐릴 메틸렌 디포스포네이트 및 구아닐릴 이미도디포스페이트, 가나마이신, 가스가마이신, 키로마이신 및 O-메틸 트레오닌, 모데신, 네오마이신, 노르발린, 팍타마이신, 파로모마이신, 퓨로마이신, 리신, α-사르신, 시가 독소, 쇼우도마이신, 스파르소마이신, 스펙티노마이신, 스트렙토마이신, 테트라사이클린, 티오스트렙톤 및 트리메토프림을 포함한다. 알킬화 약제, 예를 들어 디메틸 설페이트, 미토마이신 C, 질소 및 황 머스터드, MNNG 및 NMS; 삽입성 약제(intercalating agent), 예를 들어 아크리딘 염료, 악티노마이신, 아드리아마이신, 안트라센, 벤조피렌, 에티뎀 브로마이드, 프로피디움 디이오다이드-인테르위빙(propidium diiodide-intertwining), 및 디스타마이신 및 네트롭신과 같은 약제를 포함하는 DNA 합성 저해제 또한 약제학적 조성물에서 본 발명의 화합물과 조합될 수 있다. DNA 염기 유사체, 예를 들어 아시클로비어, 아데닌, β-1-D-아라비노시드, 아메토프테린, 아미노프테린, 2-아미노퓨린, 아피디콜린, 8-아자구아닌, 아자세린, 6-아자우라실, 2'-아지도-2'-데옥시뉴클리오시드, 5-브로모데옥시시티딘, 시토신, β-1-D-아라비노시드, 디아조옥시노르류신, 디데옥시뉴클레오시드, 5-플루오로데옥시시티딘, 5-플루오로데옥시우리딘, 5-플루오로우라실, 하이드록시우레아 및 6-머캅토피린 또한 본 발명의 화합물과의 조합 요법에 사용될 수 있다. 토포이소머라제 저해제, 예를 들어 쿠머마이신, 날리딕스산, 노보바이오신 및 옥솔린산, 세포 분열 저해제, 예를 들어 콜세미드, 콜히친, 빈블라스틴 및 빈크리스틴; 및 RNA 합성 저해제, 예를 들어 악티노마이신 D, α-아마니틴 및 다른 진균성 아마톡신, 코르다이세핀(3'-데옥시아데노신), 디클로로리보푸라노실 벤지미다졸, 리팜피신, 스트렙토바리신 및 스트렙토라이디긴 또한 본 발명의 화합물과 조합되어 약제학적 조성물을 제공할 수 있다.

[0488]

일 예에서, 화합물은 전립선 암에 대한 백신, 알리줄 B 아세테이트, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 또는 당업계에 공지된 다른 것들과 조합하여 투여된다. 일 예에서, 화합물은 전립선(양성 또는 악성) 비대증을 감소시키는 약제, 예를 들어 셀레늄, 녹차 카케신, 톱야자, 리코펜, 비타민 D, 식이 대두, 제니스타인 및 이소플라본 식품 등과 조합하여 투여된다.

[0489]

일 예에서, 화합물은 면역조절제와 조합하여 투여된다. 일 예에서, 면역조절제는 면역억제제이다. 일 예에서, 면역억제제는 코르티코스테로이드, 사이클로스포린, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 사이클로포스파미드, 타크롤리무스 - FK-506, 항흉선세포 글로불린, 마이코페닐레이트 모페틸, 또는 그의 조합을 포함한다. 일 예에서,

코르티코스테로이드는 글루코코르티코이드이다.

- [0490] 일 예에서, 면역조절제는 면역자극제이다. 일 예에서, 면역자극제는 특이적 면역자극제이므로, 백신 또는 임의의 항원과 같이 면역 반응 과정에서 항원 특이성을 제공한다. 일 예에서, 면역자극제는 비특이적 면역자극제이므로, 항원 특이성과 무관하게 작용하여 다른 항원의 면역 반응을 증대하거나 항원 특이성 없이 면역계의 구성요소를 자극한다. 일 예에서, 비특이적 면역자극제는 프로인드 완전 보강제(Freund's complete adjuvant)이다. 일 예에서, 비특이적 면역자극제는 프로인드 불완전 보강제이다. 일 예에서, 비특이적 면역자극제는 몬타니드 ISA 보강제이다. 일 예에서, 비특이적 면역자극제는 리비 보강제(Ribi's adjuvant)이다. 일 예에서, 비특이적 면역자극제는 헌터 타이터막스(Hunter's TiterMax)이다. 일 예에서, 비특이적 면역자극제는 알루미늄 염 보강제이다. 일 예에서, 비특이적 면역자극제는 니트로셀룰로스-흡착 단백질(nitrocellulose-adsorbed protein)이다. 일 예에서, 비특이적 면역자극제는 게르부 보강제(Gerbu Adjuvant)이다.
- [0491] 일 예에서, 화합물은, 골 질환, 장애 또는 병태, 예를 들어 골다공증, 골절 등을 치료하는 약제와 조합하여 투여되며, 본 발명은 본 명세서에 기술된 화합물을 단독으로 또는 다른 약제와 조합하여 투여함으로써 이를 치료하는 방법을 포함한다.
- [0492] 일 예에서, 골 교체 표지자(bone turnover marker)는 임상 연구자가 골 활성을 관찰함에 있어서 효과적이고 실증된 수단임이 입증되었다. 다른 예에서는 뇨중 칼슘-크레아틴 비율과 더불어 뇨중 하이드록시프로린, 혈청 알칼린 포스파타제, 타르트레이트-저항성 애시드 포스파타제 및 오스테오칼신 수준이 골 교체 표지자로 사용된다. 다른 예에서는 오스테오칼신 수준이 골 형성 표지자로 사용된다. 다른 예에서는 c-텔로펩타이드가 골 재흡수 표지자로 사용된다.
- [0493] 일 예에서, 본 발명은 본 명세서에 기술된 화합물 및/또는 그의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사 산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 그의 임의의 조합을 개체에게 투여함을 특징으로 하여, 암을 가진 개체의 골격-관련 사건(SRE: skeletal-related event), 예를 들어 골절, 골 수술(surgery), 골 방사선 치료(radiation), 척수 압박(spinal cord compression), 신생골 전이(new bone metastasis), 골 손실, 또는 그의 조합의 치료, 예방, 억제 또는 저해, 또는 그의 발병 위험의 감소를 제공한다. 본 발명은 특히, 안드로겐 박탈 요법(ADT)을 받고 있거나 받은 적이 있고 전립선 암을 가진 개체에서 본 발명의 화합물에 의한 SRE의 치료에 관한 것이다.
- [0494] 일 예에서, 본 명세서에 제공된 방법을 사용하고/하거나 본 명세서에 제공된 조성물을 이용하여 치료되는 골격-관련 사건은 골절로서, 이는 일 예에서, 병적 골절(pathological fracture), 비외상성 골절, 척추 골절, 비척추 골절, 형태학적 골절(morphometric fracture), 또는 그의 조합이다. 일부 예에서, 골절은 단순, 복합, 횡상, 약목(greenstick), 또는 분쇄(comminuted) 골절일 수 있다. 일 예에서, 골절은 신체의 임의의 골에 일어날 수 있으며, 이는 일 예에서, 팔, 손목, 손, 손가락, 다리, 발목, 발, 발가락, 고관절, 쇄골, 또는 그의 조합 중 임의의 하나 이상의 골의 골절이다.
- [0495] 다른 예에서, 본 명세서에 제공된 방법 및/또는 조성물은 병적 골절, 척수 압박, 고칼슘혈증(hypercalcemia), 골-관련 통증, 또는 그의 조합과 같은 골격-관련 사건의 치료, 예방, 억제, 저해 또는 그의 위험의 감소에 있어서 효과적이다.
- [0496] 다른 예에서, 본 명세서에 제공된 방법을 사용하고/하거나 본 명세서에 제공된 조성물을 이용하여 치료하고자 하는 골격-관련 사건은 골 수술 및/또는 골 방사선 치료에 대한 필요성을 포함하며, 일부 예에서, 이는, 일 예에서, 골의 상해 또는 신경 압박에 의해 유발되는 통증의 치료에 대한 것이다. 다른 예에서, 본 명세서에 제공된 방법을 사용하고/하거나 본 명세서에 제공된 조성물을 이용하여 치료하고자 하는 골격-관련 사건은 척수 압박 또는 개체의 항종양 요법의 변화, 예를 들어 호르몬 요법의 변화에 대한 필요성을 포함한다. 일부 예에서, 본 명세서에 제공된 방법을 사용하고/하거나 본 명세서에 제공된 조성물을 이용하여 치료하고자 하는 골격-관련 사건은 골 손실 또는 골 전이의 치료, 억제, 예방, 발생률의 감소, 또는 진행 또는 중증도의 지연을 포함한다. 일 예에서, 골 손실은 골다공증, 골감소증, 또는 그의 조합을 포함할 수 있다. 일 예에서, 골격-관련 사건은 본 명세서에 열거된 예의 임의의 조합을 포함할 수 있다.
- [0497] 일 예에서, 본 명세서에 제공된 방법 및/또는 본 명세서에 제공된 조성물의 이용은, 예를 들어 병소(foci)의 수, 병소의 크기, 또는 그의 조합에 있어서의 골 전이의 감소에 효과적이다. 본 발명의 구현예에 따른 일 예에서, 토레미펜, 팔록시펜, 타목시펜 또는 유사체, 기능성 유도체, 대사 산물 또는 그의 조합, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 함유하는 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 특징으로 하여, 개체의 암의 골 전이를 예

방 또는 저해하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 일 예에서, 이러한 대사 산물은 오스페미펜, 피스페미펜 또는 그의 조합을 포함할 수 있다. 일 예에서, 암은 전립선 암이다.

[0498] 본 명세서에 제공된 방법에 따라 본 명세서에 제공된 조성물을 이용하는 항종양 요법에 있어서의 변화는, 특히 질환의 병기와 더불어 원질환(underlying disease)의 중증도, 원질환의 근원, 환자의 통증 정도, 및 환자의 통증 근원에 따라 실행되거나 조정되거나 변경될 수 있음을, 당업자는 용이하게 인식할 것이다. 특정 구체예에서, 치료적 변화는 투여 경로(예를 들어, 강내(intracavitarily), 동맥내, 종양내 등), 투여되는 조성물의 형태(예, 정제, 엘릭시르, 현탁액 등)의 변화, 투여량의 변화 등을 포함할 수 있다. 이들 변화 각각은 당업계에 널리 인식되어 있으며, 본 명세서에 제공된 구체예에 의해 포함된다.

[0499] 일 예에서, 골격-관련 사건은 항암 요법의 결과이다. 일 예에서, 골격-관련 사건은 호르몬 박탈 요법의 결과이고, 다른 예에서, 이들은 안드로겐 박탈 요법(ADT)의 결과이다.

[0500] 일 예에서, 본 발명의 화합물은 안드로겐-박탈 요법(ADT) 유도성 부작용, 예를 들어 근육량의 감소, 근육 강도의 감소, 약화(frailty), 성선기능 저하증, 골다공증, 골감소증, BMD 감소 및/또는 골량 감소의 예방 또는 복귀에 있어서 유용하다.

[0501] 남성에서, 성숙기의 성 호르몬 자연 감쇄(안드로겐의 직접적 감쇄와 함께 안드로겐의 말초 방향화로부터 유래된 에스트로겐의 낮은 수준)는 골 약화에 관련되며, 이 효과는 안드로겐 박탈 요법을 받은 남성에서 더욱 뚜렷하다.

[0502] 조합 사용을 위한 상기 약제는 본 명세서에 기술된 SERM, 비스포스포네이트, 예를 들어, 알렌드로네이트, 티루드로네이트, 클로드로네이트, 파미드로네이트, 에티드로네이트, 알렌드로네이트, 졸렌드로네이트, 시마드로네이트, 네리드로네이트, 미노드론산, 이반드로네이트, 리세드로네이트, 호모레스이드로네이트, 칼시토닌, 예를 들어, 살몬, 엘카토닌, SUN-8577, TJN-135; 비타민 D 또는 유도체(ZK-156979); 비타민 D 수용체 리간드 또는 그의 유사체, 예를 들어 칼시트리올, 토피트리올, ZK-150123, TEI-9647, BXL-628, Ro-26-9228, BAL-2299, Ro-65-2299, DP-035, 에스트로겐, 에스트로겐 유도체, 또는 접합된 에스트로겐; 항에스트로겐, 프로게스틴, 합성 에스트로겐/프로게스틴; RANK 리간드 mAb, 예를 들어 데노수마브 또는 AMG162(암젠(Amgen)); α v β 3 인테그린 수용체 길항제; 파골세포 공포 ATPase(osteoclast vacuolar ATPase) 저해제; 파골세포 수용체에 대한 VEGF 결합의 길항제; 칼슘 수용체 길항제; PTh(부갑상선 호르몬) 또는 그의 유사체, PThrP 유사체(부갑상선 호르몬-관련 펩타이드), 카텝신 K 저해제(AAE581); 스트론튬 라벨레이트; 티볼론; HCT-1026, PSK3471; 갈륨 말톨레이트; 뉴트로핀 AQ; 프로스타글란딘, p38 단백질 키나제 저해제; 골 형성 단백질(bone morphogenetic protein); BMP 길항작용의 저해제, HMG-CoA 리덕타제 저해제, 비타민 K 또는 유도체, 골흡수 억제제(antiresorptive), 프리플라본, 플루오라이드 염, 식이 칼슘 보충제, 오스테오프로테게린, 또는 그의 임의 조합을 포함할 수 있다. 일 예에서, 본 명세서에 기술된 SARMS의 조합 투여, 오스테오프로테게린 및 부갑상선 호르몬은 골의 임의의 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위해 고찰된다.

[0503] 일 예에서, 면역조절제는 항염증제이다. 일 예에서, 항염증제는 비스테로이드성 항염증제이다. 일 예에서, 비스테로이드성 항염증제는 cox-1 저해제이다. 일 예에서, 비스테로이드성 항염증제는 cox-2 저해제이다. 일 예에서, 비스테로이드성 항염증제는 cox-1 및 cox-2 저해제이다. 일부 예에서, 비스테로이드성 항염증제는 아스피린, 살사레이트, 디플루니살, 이부프로펜, 페노프로펜, 플루비프로펜, 페나메이트, 케토프로펜, 나부메톤, 피록시캅, 나프록센, 디클로페낙, 인도메타신, 설린단, 톨메틴, 에토돌락, 케토롤락, 옥사프로진 또는 셀레콕시브를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일 예에서, 항염증제는 스테로이드성 항염증제이다. 일 예에서, 스테로이드성 항염증제는 코르티코스테로이드이다.

[0504] 일 예에서, 면역조절제는 항류머티즘제이다. 일 예에서, 항류머티즘제는 비스테로이드성 항염증제이다. 일 예에서, 항류머티즘제는 코르티코스테로이드이다. 일 예에서, 코르티코스테로이드는 프레드니손 또는 텍사메타손이다. 일 예에서, 항류머티즘제는 질환 변경(disease modifying) 항류머티즘 약물이다. 일 예에서, 질환 변경 항류머티즘 약물은 지효성(slow-acting) 항류머티즘 약물이다. 일 예에서, 질환 변경 항류머티즘 약물은 항말라리아제이다. 일 예에서, 질환 변경 항류머티즘 약물은 클로로퀸, 하이드록시클로로퀸, 메토크세이트, 설파살라진, 사이클로스포린, 아자티오프린, 사이클로포스파미드, 아자티오프린, 설파살라진, 페니실라민, 아우로티오글루코즈, 골드 소듐 티오말레이트, 또는 아우라노핀을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일 예에서, 항류머티즘제는 면역억제 세포독성 약물이다. 일 예에서, 면역억제 세포독성 약물은 메토크세이트, 메클로레타민, 사이클로포스파미드, 클로람부실 또는 아자티오프린을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

- [0505] 일 예에서, 화합물은 항당뇨병제와 조합하여 투여된다. 일 예에서, 항당뇨병제는 설폰닐우레아이다. 일 예에서, 설폰닐우레아는 톨부타미드, 아세트헥사미드, 톨라자미드, 클로르프로파미드, 글리피지드, 글리부리드, 글리메피리드 또는 글리클라지드를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일 예에서, 항당뇨병제는 메글리트니드이다. 일 예에서, 메글리트니드는 프란딘 또는 나테글리니드를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일 예에서, 항당뇨병제는 비구아니드이다. 일 예에서, 비구아니드는 메트포르민을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일 예에서, 항당뇨병제는 티아졸리딘디온이다. 일 예에서, 티아졸리딘디온은 로시글리타존, 피오글리타존 또는 트로글리타존을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일 예에서, 항당뇨병제는 α 글루코시다제 저해제이다. 일 예에서, α 글루코시다제 저해제는 미글리톨 또는 아카보즈를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일 예에서, 항당뇨병제는 PPAR α/γ 리간드, 디펩티딜펩티다제 4 (DPP-4) 저해제, SGLT (소듐-의존성 글루코즈 수송체) 저해제 또는 FBPase(프럭토스 1,6-비스포스파타제) 저해제이다. 일 예에서, 항당뇨병제는 인슐린이다. 일 예에서, 인슐린은 초속효성(rapid-acting) 인슐린이다. 일 예에서, 인슐린은 속효성(short-acting) 인슐린이다. 일 예에서, 인슐린은 중간형(intermediate-acting) 인슐린이다. 일 예에서, 인슐린은 중간형 및 속효성 인슐린의 혼합물이다. 일 예에서, 인슐린은 지속성(long-acting) 인슐린이다. 일 예에서, 당뇨병 치료제는, 예를 들어 2000년 3월 6일자 출원된 U.S. Ser. No. 09/519,079에 개시된 바와 같은 지방산 결합 단백질(aP2) 저해제, 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1), 및 예를 들어 WO 0168603에 개시된 바와 같은 디펩티딜 펩티다제 IV(DPP4) 저해제이며, 상기 문헌들은 원용에 의해 포함된다.
- [0506] 일 예에서, 화합물은 신경계 치료제와 조합하여 투여된다. 일 예에서, 신경계 치료제는 자율신경계 치료제이다. 일 예에서, 자율신경계 치료제는 아드레날린 유사제(adrenomimetic drug)이다. 일 예에서, 아드레날린 유사제는 β -아드레날린 수용체 작용제, α -아드레날린 수용체 작용제, 또는 그의 조합이다. 일 예에서, 아드레날린 유사약물은 카테콜아민이다. 일 예에서, 아드레날린 유사제는 이소프로테레놀, 노르에피네프린, 에피네프린, 암페타민, 에페드린 또는 도파민을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일 예에서, 아드레날린 유사제는 직접 작용하는 아드레날린 유사제이다. 일부 예에서, 직접 작용하는 아드레날린 유사제는 페닐에프린, 메타라미놀 또는 메톡사민을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.
- [0507] 일 예에서, 자율신경계 치료제는 아드레날린 수용체 길항제이다. 일 예에서, 아드레날린 수용체 길항제는 할로알킬아민, 이미다졸린 또는 퀴나졸린이다. 일 예에서, 할로알킬아민은 폐녹시벤자민을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일 예에서, 이미다졸린은 펜톨아민 또는 톨라졸린을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일 예에서, 퀴나졸린은 프라조신, 테라조신, 독사조신 또는 트리마조신을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일 예에서, 아드레날린 수용체 길항제는 조합된 α 및 β 차단 활성을 가진다. 일 예에서, 조합된 α 및 β 차단제는 라베탈롤, 부신돌롤, 카르베딜롤 또는 메덱살롤이다.
- [0508] 일 예에서, 자율신경계 치료제는 콜린 유사제(cholinomimetic agent)이다. 일 예에서, 콜린 유사제는 직접 작용하는 부교감신경 유사작용제(parasympathomimetic drug)이다. 일 예에서, 직접 작용하는 부교감신경 유사작용제는 메타콜린, 필로카르핀, 카바콜 또는 베타콜을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.
- [0509] 일 예에서, 자율신경계 치료제는 콜린에스테라제 저해제이다. 일 예에서, 콜린에스테라제 저해제는 4급 암모늄 약제이다. 일 예에서, 4급 암모늄 약제는 에드로포늄 또는 암베노늄을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일 예에서, 콜린에스테라제 저해제는 피소스티그민, 피리도스티그민, 네오스티그민 또는 리바스티그민과 같은 카바메이트이다. 일 예에서, 콜린에스테라제 저해제는 유기인 약제이다. 일 예에서, 타크린, 도네페질 또는 갈란타민과 같이 저해제는 중추신경계의 아세틸콜린을 표적화한다.
- [0510] 일 예에서, 자율신경계 치료제는 무스카린 차단제이다. 일 예에서, 무스카린 차단제는 아트로핀 또는 스코폴라민과 같은 벨라도나 알칼로이드이다.
- [0511] 일 예에서, 자율신경계 치료제는 신경절 차단제이다. 일 예에서, 신경절 차단제는 니코틴, 트리메타판 또는 메카밀아민을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.
- [0512] 일 예에서, 신경계 치료제는 중추신경계 치료제이다. 일 예에서, 중추신경계 치료제는 국소마취제이다. 일 예에서, 국소마취제는 벤조카인, 클로르프로카인, 코카인, 프로카인, 부피바카인, 레보부피바카인, 리도카인, 메피바카인, 프릴로카인 또는 로피바카인을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일 예에서, 중추신경계 치료제는 전신마취제이다. 일 예에서, 전신마취제는 에스플루란, 세보플루란, 이소플루란, 할로탄, 엔플루란, 메톡시플루란, 제논, 프로포폴, 에토미데이트, 메토헥시탈, 미다졸람, 디아제파모어, 케타민, 티오펜톤/티오펜탈 또는 리도카인/프릴로카인을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

- [0513] 일 예에서, 중추신경계 치료제는 진통제이다. 일부 예에서, 진통제는 파라세타몰 또는 비스테로이드성 항염증제를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일부 예에서, 진통제는 오피에이트 또는 몰핀 유사제, 예를 들어 몰핀, 페티딘, 옥시코돈, 하이드로코돈, 디아몰핀, 트라마돌 또는 부프레노르핀을 포함한다. 일부 예에서는 2개 이상의 진통제의 조합이 바람직하다.
- [0514] 일 예에서, 중추신경계 치료제는 근육이완제 또는 혈관수축제이다. 일 예에서, 근육이완제는 메토카바몰, 바클로펜, 카리소프로돌, 크로르족사존, 사이클로벤자프린, 단트롤렌, 메탁살론, 오르페나드린, 아밀 니트레이트, 판쿠로늄, 티자니딘, 크로니딘 또는 가바펜틴을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일 예에서, 혈관수축제는 항히스타민제, 아드레날린 디메틸알기닌, 카페인, 카나비스, 카테콜아민, 소염제, 슈도에페드린, 노르에피네프린, 테트라하이드로졸린 또는 트롬복산을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.
- [0515] 일 예에서, 중추신경계 치료제는 진토제이다. 일 예에서, 진토제는 5-HT3 수용체 길항제, 예를 들어 돌라세트론, 그라니세트론, 온단세트론 또는 트로피세트론이다. 일 예에서, 진토제는 도파민 길항제, 예를 들어 돔페리돈, 드로페리돌, 할로페리돌, 클로르프로마진, 프로메타진 또는 메토클로프라미드이다. 일 예에서, 진토제는 항히스타민제, 예를 들어 사이클리진, 디펜하이드라민, 디메하이드리네이트 또는 메클리진이다. 일 예에서, 진토제는 카나비노이드, 예를 들어 카나비스 또는 마리놀이다.
- [0516] 일 예에서, 중추신경계 치료제는 진정제이다. 일 예에서, 진정제는 항우울제, 예를 들어 미르타자핀 또는 트라조돈이다. 일 예에서, 진정제는 바비투레이트, 예를 들어 세코바비탈, 펜토바비탈 또는 아모바비탈이다. 일 예에서, 진정제는 벤조디아제핀, 예를 들어 디아제팜, 클로나제팜, 알프라졸람, 테마제팜, 클로르디아제폭사이드, 플루니트라제팜, 로라제팜 또는 클로라제페이트이다. 일 예에서, 진정제는 이미다조피리딘, 예를 들어 졸피뎀 또는 알피뎀이다. 일 예에서, 진정제는 피라졸로피리미딘, 예를 들어 잘레플론이다. 일 예에서, 진정제는 항히스타민제, 예를 들어 디펜하이드라민, 디펜하이드리네이트 또는 독실아민이다. 일 예에서, 진정제는 항정신병제, 예를 들어 지프라시돈, 리스페리돈, 쿠에티아핀, 클로자핀, 프로클로르페라진, 페르페나진, 록사핀, 트리플루오페라진, 티오틱센, 할로페리돌 또는 플루페나진이다. 일 예에서, 진정제는 약초 진정제, 예를 들어 길초근(valerian) 식물 맨드레이크(mandrake) 또는 카바이다. 일부 예에서, 진정제는 에스조피클론, 라멜테온, 메타쿠알론, 에트클로르비놀, 클로랄 수화물, 메프로바메이트, 글루테티미드, 메티프릴론, 감마-하이드록시부티레이트, 에틸 알콜, 메틸 트리클로라이드, 조피클론 또는 디에틸 에테르이다.
- [0517] 일 예에서, 중추신경계 치료제는 신경퇴행성 장애 의약이다. 일 예에서, 신경퇴행성 장애 의약은 아세틸콜린에스테라제 저해제, 예를 들어 타크린, 도네페질, 갈란타민 또는 리바스티그민이다. 일 예에서, 신경퇴행성 장애 의약은 N-메틸-D-아스파테이트(NMDA) 작용제, 예를 들어 메만틴이다. 일 예에서, 신경퇴행성 장애 의약은 릴루졸과 같이 운동 신경원의 손상을 감소시킨다. 일 예에서, 신경퇴행성 장애 의약은 질환의 진행을 유발하는 유전자를 억제한다. 일 예에서, 중추신경계 치료제는 항간질제(AED: antiepileptic drug)이다. 일부 예에서, 항간질제는 소듐 채널 차단제, GABA 수용체 작용제, GABA 재흡수 저해제, GABA 트랜스아미나제 저해제, 잠재적 GABA 작용 기전을 가진 AED, 글루타메이트 차단제 또는 다른 작용 기전을 가진 AED를 포함한다. 일부 예에서, 항간질제는 카바마제핀, 포스페니토인, 옥스카바제핀, 라모트리진, 조니사미드, 클로바잠, 클로나제팜, 페노바비탈, 프리미돈, 티아가빈, 비가바트린, 가바펜틴, 발프로에이트, 펠바메이트, 토피라메이트, 레벤티라세탐 또는 프레가발린을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.
- [0518] 일 예에서, 중추신경계 치료제는 중독성 제거제이다. 일 예에서, 중독성 제거제는 디설피람과 같은 알콜 중독성 제거제이다. 일 예에서, 중독성 제거제는 세로토닌 흡수 저해제, 도파민 작용제 또는 오피오이드 길항제이다.
- [0519] 일 예에서, 중추신경계 치료제는 알츠하이머병 치료제이다. 일부 예에서, 알츠하이머병 치료제는 콜린에스테라제 저해제, 감마 세크레타제 저해제 또는 β 저감제(A-beta lowering drug)를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.
- [0520] 일 예에서, 중추신경계 치료제는 경증 인지장애 치료제이다. 일부 예에서, 경증 인지장애 치료제는 AMPA 조절자를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.
- [0521] 일 예에서, 중추신경계 치료제는 파킨슨병 치료제이다. 일부 예에서, 파킨슨병 치료제는 도파민성 약물, 아만타딘, 벤츠트로핀, 비페리덴, 브로모크립틴, 엔타카폰, 카비도파/레보도파, 셀레길린/데프레닐, 이펜하이드라민, 페르골리드, 프로사이클리딘, 셀레길린 또는 트리헥스페니딜을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.
- [0522] 일 예에서, 화합물은, 알츠하이머병 치료제, 예를 들어 콜린에스테라제 저해제, 감마 세크레타제 저해제, A- β 저감제; 또는 경증 인지장애(MCI: mild cognitive impairment) 치료제, 예를 들어 AMPA 조절자, 또는 파킨슨병

치료제, 예를 들어 도파민성 약물, 또는 주요 우울증 치료제, 예를 들어 SSRI, SNRI, 예를 들어 돌록세틴, 또는 성기능 부전 치료제, 예를 들어 PDE5 저해제와 조합하여 투여된다.

[0523]

일 예에서, 화합물은 심혈관계 치료제와 조합하여 투여된다. 일 예에서, 심혈관계 치료제는 울혈성 심부전 치료제이다. 일 예에서, 울혈성 심부전 치료제는 안지오텐신 전환효소(ACE: angiotensin converting enzyme) 저해제, 예를 들어 베나제프릴, 카프토프릴, 실라자프릴, 에날라프릴, 포시노프릴, 리시노프릴, 모엑시프릴, 페린도프릴, 퀴나프릴, 라미프릴, 트란돌라프릴 또는 에날라프릴라트이다. 일 예에서, 울혈성 심부전 치료제는 β -차단제, 예를 들어 아세부톨롤, 아테놀롤, 베타솔롤 하이드로클로라이드, 비소프롤롤 푸마레이트, 카테올롤 하이드로클로라이드, 카르베딜롤, 셀리프롤롤 하이드로클로라이드, 에스몰롤 하이드로클로라이드, 라베탈롤 하이드로클로라이드, 레보부놀롤, 메토프롤롤 타르트레이트, 메티프라놀롤, 나돌롤, 네비볼롤, 옥스프레놀롤 하이드로클로라이드, 핀돌롤, 프로프라놀롤 하이드로클로라이드, 소탈롤 하이드로클로라이드 또는 티몰롤 말리에이트이다. 일 예에서, 울혈성 심부전 치료제는 디곡신이다. 일 예에서, 울혈성 심부전 치료제는 이노제, 예를 들어 티아지드 이노제, 루프 이노제, 포타슘-보전 이노제, 또는 그의 조합이다. 일부 예에서, 티아지드 이노제는 벤드로플루아지드, 벤드로플루메티아지드, 벤즈티아지드, 클로로티아지드, 클로르탈리돈, 사이클로펜티아지드, 디우카르딘(Diucardin)[®], 디우릴(Diuril)[®], 엔두론(Enduron)[®], 에시드릭스(Esidrix)[®], 엑스나(Exna)[®], HCTZ, 하이드로클로로티아지드, 하이드로디우릴(HydroDIURIL)[®], 하이드로플루메티아지드, 하이드로목스(Hydromox)[®], 하이그로톤(Hygroton)[®], 인다파미드, 로졸(Lozol)[®], 메티클로티아지드, 메톨라존, 마이크록스(Mykrox)[®], 나쿠아(Naqua)[®], 나투레틴(Naturetin)[®], 오레틱(Oretic)[®], 폴리티아지드, 퀴네타존, 레네스(Renese)[®], 트리클로르메티아지드, 지파미드(xipamide)[®] 또는 자록솔린(Zaroxolyn)[®]을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일부 예에서, 루프 이노제는 푸로세미드/프루세미드, 부메타나이드 또는 토라세미드를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일부 예에서, 포타슘-보전 이노제는 아밀로리드, 트리암테렌, 알도스테론 길항제 또는 스피로노락톤을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0524]

일 예에서, 심혈관계 치료제는 항부정맥제이다. 일 예에서, 항부정맥제는 소듐 채널 차단제, β -아드레날린 차단제, 칼슘 채널 차단제, 또는 재분극을 연장하는 약제이다. 일 예에서, 소듐 채널 차단제는 퀴니딘, 프로카인아미드, 디소피라미드, 리도카인, 토카이니드, 맥실레틴, 엔카이니드 또는 플레카이니드를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일 예에서, β -아드레날린 차단제는 프로프라놀롤, 아세부톨롤, 에스몰롤 또는 소탈롤을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일 예에서, 재분극을 연장하는 약제는 소탈롤 또는 아미오다론을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일 예에서, 칼슘 채널 차단제는 베라파밀, 딜티아젠펜, 니페디핀 또는 메베프라딜을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일 예에서, 항부정맥제는 아데노신 또는 디곡신이다.

[0525]

일 예에서, 심혈관계 치료제는 항협심증제이다. 일 예에서, 항협심증제는 항혈소판제, 아드레날린 수용체 길항제, 칼슘 채널 차단제 또는 혈관확장제(vasodilator)이다. 일부 예에서, 아드레날린 수용체 길항제 및 칼슘 채널 차단제는 상기 약제들을 포함한다. 일 예에서, 항혈소판제는 사이클로옥시게나제 저해제, ADP 저해제, 포스포디에스테라제(I) 저해제, 당단백질 IIb/IIIa 저해제 또는 아데노신 재흡수 저해제이다. 일 예에서, 사이클로옥시게나제 저해제는 아세틸살리실산, 또는 디피리리드와 조합된 아세틸살리실산을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일 예에서, ADP 저해제는 클로피도그렐, CS-747 또는 티클롭디핀을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일 예에서, 포스포디에스테라제 III 저해제는 실로스타졸을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일 예에서, 당단백질 IIb/IIIa 저해제는 압식시맙, 레오포로, 엠티피바티드, 인테그릴린, 티로피반 또는 아그라스타트를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일 예에서, 아데노신 재흡수 저해제는 디피리리드를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일 예에서, 혈관확장제는 이소소르비드 디니트레이트, 이소소르비드 모노니트레이트 또는 니트로글리세린을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일 예에서는, 디기탈리스 또는 와베인과 같은 강심배당체(cardiac glycoside)를 SARM 화합물과 조합하여 사용할 수 있다.

[0526]

일 예에서, 심혈관계 치료제는 혈관작용제 또는 강심제(inotrope)이다. 일 예에서, 혈관작용제 또는 강심제는 디곡신, 도파민, 도부타민, 하이드랄라진, 프라조신, 카르베딜롤, 니트로프루시드, 니트로글리세린, 캅토프릴, 리시노프릴, 니페디핀, 딜티아젠펜, 하이드로클로로티아지드, 푸로세미드, 스피로노락톤, AT-1 수용체 길항제(예, 로사르탄, 이르베사르탄, 발사르탄), ET 수용체 길항제(예, 시탁센탄, 아트르센탄 및 US 5,612,359 및 US 6,043,265에 개시된 화합물), 이중 ET/AII 길항제(예를 들어, WO 00/01389에 개시된 화합물), 중성 엔도펩티다제(NEP: neutral endopeptidase) 저해제, 바소펩티다제 저해제(이중 NEP-ACE 저해제)(예를 들어, 오마파트릴라트 및 게모파트릴라트) 또는 니트레이트를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

- [0527] 일 예에서, 심혈관계 치료제는 항응고제이다. 일 예에서, 항응고제는 쿠마린 유도체 또는 표준 헤파린(unfractionated heparin)이다. 일 예에서, 쿠마린 유도체는 와파린을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.
- [0528] 일 예에서, 심혈관계 치료제는 혈전 용해제, 예를 들어 스트렙토키나제, 유로키나제, 알테플라제, 아니스트레플라제, 프로유로키나제, 레테플라제, 테넥테플라제, 라노테플라제, 스타필로키나제, 뱀파이어(vampire) 또는 알피메프라제이다.
- [0529] 일 예에서, 심혈관계 치료제는 고콜레스테롤혈증 약제, 예를 들어 니아신-로바스타틴, 콜레스티폴 HCl, 플루바스타틴 소듐, 아토르바스타틴 칼슘, 심바스타틴, 겐피브로질, 로바스타틴, 프라바스타틴 소듐, 콜레스티라민, 콜레스티라민 라이트, 페노피브레이트, 콜레세벨람 HCl 또는 에제티미브이다.
- [0530] 일 예에서, 본 발명의 화합물은 위장관계 치료제와 조합하여 투여된다. 일 예에서, 위장관(GI: gastrointestinal)계 치료제는 GI 운동성을 증진한다. 일 예에서, GI 운동성 증진제는 위장관 운동촉진제(prokinetic agent), 예를 들어 메토클로프라마이드, 시사프리드, 테가세로드 또는 에리트로마이신이다. 일 예에서, GI계 치료제는 GI 운동성을 저하시킨다. 한 구체제에서 GI 운동성 저하제는 오피오이드, 예를 들어 몰핀, 디페녹실레이트, 로페라미드 하이드로클로라이드 또는 오피움이다.
- [0531] 일 예에서, GI계 치료제는 흡착제 또는 팽화제이다. 일 예에서, 흡착제는 카올린 또는 다른 수화된 알루미늄 실리케이트 클레이(aluminum silicate clay)이다. 일 예에서, 수화된 알루미늄 실리케이트 클레이는 추가로 펙틴과 조합된다. 일 예에서, 흡착제 또는 팽화제는 비스무스 서브살리실레이트, 메틸셀룰로스, 차전자피(psyllium) 유도체 또는 칼슘 폴리카보필(polycarbophil)을 포함한다.
- [0532] 일 예에서, GI계 치료제는 변비약(stool softener)이다. 일 예에서, 변비약은 광유, 도쿠세이트 디옥틸 소듐 설포숙시네이트, 디옥틸 칼슘 설포숙시네이트 또는 디옥틸 포타슘 설포숙시네이트를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.
- [0533] 일 예에서, GI계 치료제는 설사제(laxative)이다. 일 예에서, GI계 치료제는 상기와 같이 팽화성 설사제(bulk forming laxative)이다. 일 예에서, 설사제는 삼투성 설사제, 예를 들어 락툴로즈, 솔비톨 또는 폴리에틸렌 글리콜이다. 일 예에서, 설사제는 식염 설사제, 예를 들어 마그네시아 유제(milk of magnesia), 마그네슘 시트레이트, 소듐 포스페이트, 도쿠세이트 포타슘, 솔비톨, 소듐 포스페이트-비포스페이트 또는 비시콜이다.
- [0534] 일 예에서, GI계 치료제는 하제(cathartic stimulant)이다. 일 예에서, 하제는 안트라퀴논 유도체, 예를 들어 카스카라, 알로에, 센나 또는 대황(rhubarb)이다. 일 예에서, 하제는 페놀프탈레인, 피마자유(castor oil) 또는 비사코딜이다.
- [0535] 일 예에서, GI계 치료제는 구토제이다. 일 예에서, 구토제는 이페삭 또는 아포몰핀이다. 일 예에서, GI계 치료제는 진토제, 예를 들어 항히스타민제, 항콜린제, 벤조디아제핀, 카나비노이드, 도파민 길항제, 페노티아진 유도체, 또는 5-HT₃ 길항제, 예를 들어 온단세트론 또는 그라니세트론이다.
- [0536] 일 예에서, GI계 치료제는 제산제이다. 일 예에서, 제산제 약제학적 제제는 완충제, 예를 들어 소듐 비카보네이트, 칼슘 카보네이트, 마그네슘 하이드록사이드 또는 알루미늄 하이드록사이드를 포함한다.
- [0537] 일 예에서, GI계 치료제는 H₂-수용체 길항제이다. 일부 예에서, H₂-수용체 길항제는 시메티딘, 라니티딘, 파모티딘 또는 니자티딘이다.
- [0538] 일 예에서, GI계 치료제는 양성자 펌프 저해제이다. 일부 예에서, 양성자 펌프 저해제는 오메프라졸, 란소프라졸, 판토프라졸, 레베프라졸 또는 에소메프라졸이다.
- [0539] 일 예에서, GI계 치료제는 염증 치료제이다. 일 예에서, 염증 치료제는 5-아미노-살리실레이트, 코르티코스테로이드, 메트로니다졸, 시프로플록사신, 인픽시마브, 부테소니드 또는 항-TNF α 항체이다.
- [0540] 일 예에서, 본 발명의 화합물은, 일부 예에서, 대사 증후군이라고 지칭되는 대사 질환, 장애 또는 병태의 치료제와 조합하여 투여된다. 일부 예에서, 이러한 약제는 특히 췌장 리파제 저해제, 예를 들어 오를리스타트, 세틸리스타트, 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 저해제, 예를 들어 시부트라민, 인슐린-감작제, 예를 들어 비구아니드(메트포르민) 또는 PPAR 작용제, 이중-작용 PPAR 작용제(무라글리타자르, 테사글리타자르, 나베글리타자르), PPAR- δ 작용제(GW-501516), DPP-IV 저해제(빌다글립틴, 시타글립틴), α 글루코시다제 저해제(아카보즈), 항당뇨병 배합물(악토플러스메트(ActoPlusMet), 아반다메트(AvandaMet), 메트포르민/피오글리타존, 메트포르민/로시글리타존, 글루코반스(Glucovance) 등), 글루카곤-유사 펩타이드-1 유사체(엑세나티드, 리라글루티드), 아

밀린 유사체(프람린티드), 스타틴(아토르바스타틴, 심바스타틴, 로수바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 피타바스타틴), 콜레스테롤 흡수 저해제(에제티미브), 니코틴산 유도체(즉시 방출 및 조절형 방출 니아신, 니아슬로 등), 항이상지질혈증제 고정 배합물(antidyslipidemic fixed combination)(심바스타틴/에제티미브, 로바스타틴/니코틴산, 아토르바스타틴/암로디핀, 아토르바스타틴/토르세트라피브, 심바스타틴/니코틴산(ER)), ACE 저해제(라미프릴, 캅토프릴, 리시노프릴), AT-II 수용체 길항제(발사르탄, 텔미사르탄), 카나비노이드 수용체 길항제(리모나반트), 콜레스테릴 에스테르 수송 단백질 또는 CETP 저해제(JTT-705, CETi-1), $\beta 3$ 아드레날린 작용제, PPAR α 리간드, 또는 그의 조합을 포함한다.

[0541] 일 예에서, 화합물은 피부과 장애 치료제와 조합하여 투여된다. 일 예에서, 피부과 장애 치료제는 코르티코스테로이드 또는 글루코코르티코스테로이드, 예를 들어 β 메타손 디프로피오네이트, 클로 β 솔, 디플로라손, 암시노니드, 데속시메타손, 플루오시노니드, 아클로메타손, 테소니드 트리암시놀론, 플루티카손, 할로 β 솔, 모메타손 또는 하이드로코르티손이다. 일 예에서, 피부과 장애 치료제는 레티노이드, 예를 들어 이소트레티노인, 아시트레틴, 트레티노인, 아다팔렌, 타자로텐, 벡사로텐, 알리트레티노인 또는 β -카로틴이다.

[0542] 일 예에서, 피부과 장애 치료제는 광화학요법 약제이다. 일 예에서, 광화학요법 약제는 PUVA 또는 소랄렌, 예를 들어 옥소랄렌이다. 일 예에서, 피부과 장애 치료제는 광역학 약제, 예를 들어 포피린이다.

[0543] 일 예에서, 피부과 장애 치료제는 다스폰, 탈리도마이드, 항말라리아제, 항균제 또는 항진균제이다. 일 예에서, 항말라리아제는 클로로퀸 또는 하이드록시클로로퀸이다.

[0544] 일 예에서, 피부과 장애 치료제는 항생제이다. 일 예에서, 항생제는 전신 항생제, 예를 들어 그리세오펜, 케토코나졸, 플루코나졸, 이트라코나졸, 테르비나핀 또는 포타슘 이오다이드이다. 일 예에서, 항생제는 국소 항진균제이다. 일부 예에서, 국소 항진균제는 시클로피록스, 클로트리마졸, 에코나졸, 케토코나졸, 미코나졸, 나프티핀, 옥시코나졸, 테르비나핀 또는 톨나프테이트를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0545] 일 예에서, 피부과 장애 치료제는 항바이러스제, 예를 들어 인터페론 α 이다. 일 예에서, 피부과 장애 치료제는 항개선제(antiscabies agent), 예를 들어 피레트린 또는 피레트로이드이다. 일 예에서, 피부과 장애 치료제는 면역억제제, 예를 들어 미코페놀레이트 모테필 또는 6-티오구아닌이다. 일 예에서, 피부과 장애 치료제는 국소 면역억제제, 예를 들어 타크롤리무스, 피메크롤리무스, 이미퀴모드, 5-플루오로우라실 또는 메클로레타민이다. 일 예에서, 피부과 장애 치료제는 항히스타민제, 예를 들어 독세핀이다. 일 예에서, 피부과 장애 치료제는 색소 침착 치료제, 예를 들어 하이드로퀴논 또는 모노벤존이다. 일 예에서, 피부과 장애 치료제는 단백질 또는 재조합 단백질, 예를 들어 베카플레르민, 에타네르셉트, 테니류킨 디프티톡스 또는 보툴리눔 독소이다. 일 예에서, 피부과 장애 치료제는 갑사이신, 안트랄린, 벤조일 퍼옥사이드 또는 칼시포트리엔이다.

[0546] 일 예에서, 피부과 장애 치료제는 각질용해제(keratolytic agent)이다. 일 예에서, 피부과 장애 치료제는 셀레늄 셀파이드이다. 일 예에서, 피부과 장애를 치료 또는 예방하는 약제는 일광차단제(sunscreen)이다. 일 예에서, 일광차단제는 UVB, UVA, 또는 그의 조합을 흡수한다.

[0547] 일 예에서, 피부과 장애 치료제는 성장인자, 예를 들어 상피세포 성장인자(EGF), 변형 성장인자- α (TGF- α), 혈소판 유래 성장인자(PDGF), 섬유아세포 성장인자(EGF), 예를 들어 산성 섬유아세포 성장인자(α -FGF) 및 염기성 섬유아세포 성장인자(β -FGF), 변형 성장인자- β (TGF- β) 및 인슐린 유사 성장인자(IGF-1 및 IGF-2), 또는 그의 임의 조합일 수 있다.

[0548] 일 예에서, 화합물은 항감염제와 조합하여 투여된다. 일 예에서, 항감염제는 항생제이다. 일 예에서, 항생제는 β -락탐 항생제이다. 일 예에서, β -락탐 항생제는 페니실린, 벤자틴 페니실린, 벤질페니실린, 아목시실린, 프로카인 페니실린, 디클록사실린, 아목시실린, 플루클록사실린, 암피실린, 메티실린, 아즐로실린, 카르베니실린, 티카르실린, 메즐로실린, 피페라실린, 페녹시메틸페니실린, 코-아목시클라브(co-amoxiclav), 세팔로스포린, 세팔렉신, 세팔로틴, 세파졸린, 세파클로르, 세푸록심, 세파만돌, 세포데탄, 세폭시틴, 세프트리악손, 세포탁심, 세프타지덤, 세페픽, 세프피름, 이미페넴, 메로페넴, 에르타페넴, 파로페넴, 모노박탐, 아즈트레오남 또는 카르바페넴을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0549] 일 예에서, 항생제는 테트라사이클린 항생제이다. 일 예에서, 테트라사이클린 항생제는 테트라사이클린, 클로르테트라사이클린, 데메클로사이클린, 독시사이클린, 라이메사이클린, 미노사이클린 또는 옥시테트라사이클린을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0550] 일 예에서, 항생제는 마크롤리드 항생제이다. 일 예에서, 마크롤리드 항생제는 에리트로마이신, 아지트로마이신, 옥시트로마이신, 디리트로마이신, 클라리트로마이신, 조사마이신, 올레안도마이신, 키타사마이

신, 스피라마이신, 타일로신/타일로사인(tylosin/tylocine), 트롤레안도마이신, 카보마이신, 세트로마이신 또는 텔리트로마이신을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0551] 일 예에서, 항생제는 아미노글리코시드 항생제이다. 일 예에서, 아미노글리코시드 항생제는 겐타마이신, 토브라마이신, 파로페넴, 이미페넴, 카나마이신, 네오마이신, 에르타페넴, 아프라마이신, 파로모마이신 설페이트, 스트렙토마이신 또는 아미카신을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0552] 일 예에서, 항생제는 퀴놀론 항생제이다. 일 예에서, 퀴놀론 항생제는 시프로플록사신, 노르플록사신, 로메플록사신, 에녹사신, 오픈플록사신, 시프로플록사신, 레보플록사신, 스파르플록사신, 가티플록사신, 목시플록사신, 트로바플록사신 또는 알라트로플록사신을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0553] 일 예에서, 항생제는 고리형 펩타이드 항생제이다. 일 예에서, 고리형 펩타이드 항생제는 반코마이신, 스트렙토그라민, 마이크로신 J25, 박테리옌 AS-48, RTD-1 또는 폴리믹신을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0554] 일 예에서, 항생제는 린코사미드 항생제이다. 일 예에서, 린코사미드 항생제는 클린다마이신을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0555] 일 예에서, 항생제는 옥사졸리디논 항생제이다. 일 예에서, 옥사졸리디논 항생제는 리네졸리드, U-100592, DA-7867, AZD2563 또는 U-100766을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0556] 일 예에서, 항생제는 설과 항생제이다. 일 예에서, 설과 항생제는 설피속사조를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0557] 일 예에서, 항생제는 소독제(antiseptic agent)이다. 일 예에서, 소독제는 알콜, 클로르헥시딘, 클로린, 헥사클로로펜, 요오드포, 클로록실레놀(PCMX), 4급 암모늄 화합물 또는 트리클로산을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0558] 일 예에서, 항생제는 항결핵제이다. 일 예에서, 항결핵제는 에탐부톨, 리파부틴, 이소니아지드, 리팜피신, 피라진아미드 또는 리팜핀을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0559] 일 예에서, 항생제는 항진균제이다. 일 예에서, 항진균제는 테르비나핀, 플루사이토신, 플루코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 라부코나졸, 포사코나졸, 보리코나졸, 카스포핀진, 미카핀진, v-에키노칸딘, 암포테리신 B, 암포테리신 B 지질 복합체(ABLC), 암포테리신 B 콜로이드성 분산제(ABCD), 리포좀 암포테리신 b(1-Amb), 리포좀 나이스타틴 또는 그리세오펜빈을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0560] 일 예에서, 항생제는 항원충제이다. 일 예에서, 항원충제는 항말라리아제이다. 일 예에서, 항말라리아제는 클로로퀸, 메플로퀸, 프로구아닐, 답손과 함께 피리메타민, 설과독신과 함께 피리메타민, 퀴닌 또는 프리마퀸인을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일 예에서, 항원충제는 아메바 살충제(amoebicide)이다. 일 예에서, 아메바 살충제는 메트로니다졸, 티니다졸 또는 딜록사니드 푸로에이트를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일 예에서, 항원충제는 항편모충제(antigiadial agent)이다. 일 예에서, 항편모충제는 메트로니다졸, 티니다졸 또는 메파크린을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일 예에서, 항원충제는 리슈만편모충 살충제(leishmanicide)이다. 일 예에서, 리슈만편모충 살충제는 소듐 스티보글루코네이트를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일 예에서, 항생제는 구충제이다.

[0561] 일 예에서, 항생제는 항바이러스제이다. 일 예에서, 항바이러스제는 아바카비어, 아시클로비어, 아만타딘, 디다노신, 엠트리시타빈, 엔푸비르티드, 엔테카비어, 라미부딘, 네비라핀, 오셀타미비어, 리바비린, 리만타딘, 스타부딘, 발라시클로비어, 비다라빈, 잘시타빈 또는 지도부딘을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일 예에서, 항바이러스제는 뉴클레오타이드 유사체 역전사효소 저해제이다. 일 예에서, 뉴클레오타이드 유사체 역전사효소저해제는 토테노포비어 또는 아테노포비어를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일 예에서, 항바이러스제는 단백질 분해효소 저해제이다. 일 예에서, 단백질 분해효소 저해제는 사퀴나비어, 리토나비어, 인디나비어, 넬피나비어, 암프레나비어, 로피나비어, 포삼프레나비어 또는 티프라나비어를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일 예에서, 항바이러스제는 융합 저해제, 예를 들어 엔푸비르티드이다. 일 예에서, 항바이러스제 또는 항레트로바이러스제의 조합이 요구된다. 일 예에서, 항바이러스제 또는 항레트로바이러스제 또는 그의 조합은 하이드록시우레아, 레스베라트롤, 그레이프후르트, 리토나비어, 레플루노미드, 또는 그의 조합을 추가로 포함한다.

[0562] 일 예에서, 화합물은 간 치료제와 조합하여 투여된다. 일 예에서, 화합물은 스타틴과 조합하여 투여된다. 일부 예에서, 스타틴은 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 프라바스타틴, 심바스타틴 또는 로수바스타틴을

포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

- [0563] 일 예에서, 화합물은 담즙산 흡착제(bile acid sequestrant)와 조합하여 투여된다. 일부 예에서, 담즙산 흡착제는 콜레스티라민, 콜레스티폴 또는 콜레세벨람을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.
- [0564] 일 예에서, 화합물은 콜레스테롤 흡수 저해제와 조합하여 투여된다. 일부 예에서, 콜레스테롤 흡수 저해제는 에제티미브를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.
- [0565] 일 예에서, 화합물은 니코틴산 약제와 조합하여 투여된다. 일부 예에서, 니코틴산 약제는 니아신, 니아코어 또는 슬로니아신을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.
- [0566] 일 예에서, 화합물은 피브레이트와 조합하여 투여된다. 일부 예에서, 피브레이트는 겐피프로질 또는 페노피브레이트를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.
- [0567] 일 예에서, 간 치료제는 코르티손, 코르티솔 또는 코르티코스테론이다. 일부 예에서, 간 치료제는 콜히친, 메토크세이트, 우르소데옥시콜린산 또는 페니실라민이다.
- [0568] 일 예에서, 화합물은 신장 치료제와 조합하여 투여된다. 일 예에서, 신장 치료제는 이뇨제이다. 일부 예에서, 이뇨제는 유기수은(organomercurial), 에타크린산, 프루세미드, 휴메타니드, 피레타니드, 무졸리민, 클로로티아지드 및 티아지드, 프탈리미딘, 클로르탈리돈, 클로렉솔론, 퀴나졸리논, 퀴네타존, 메톨라존 일렌제네셀폰아미드, 메프루시드, 클로로벤자미드, 클로파미드살리실아미드, 지파미드, 잔틴, 아미노필린, 탄산탈수효소 저해제, 아세타졸아미드 만니톨, 포타슘-보전 화합물, 알도스테론 길항제, 스피로노락톤 및 칸레노에이트, 프테리딘, 피라진, 카복사미드-트리암테렌 또는 아밀로리드를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일 예에서, 신장 치료제는 스테로이드이다.
- [0569] 일 예에서, 신장 치료제는 에리트로포이에틴이다. 일 예에서, 에리트로포이에틴은 천연 공급원으로부터 수득되거나(예, 소변 에리트로포이에틴; US 3,865,801 참조), 예를 들어 US 5,441,868, US 5,547,933, US 5,618,698 및 US 5,621,080에 기술된 바와 같이 재조합으로 생산된 단백질 및 그의 유사체, EP 668351에 기술된 바와 같이 증가된 글리코실화 및/또는 아미노산 서열 변화를 가진 인간 에리트로포이에틴 유사체, 및 PCT 공개 WO 91/05867에 기술된 바와 같이 1-14 시알산 그룹 및 아미노산 서열 변화를 가진 하이퍼글리코실화(hyperglycosylated) 유사체이다. 일 예에서, 에리트로포이에틴-유사 폴리펩타이드는 본 발명의 화합물과 조합하여 투여된다. 일부 예에서, 에리트로포이에틴-유사 폴리펩타이드는 다르베포이에틴(암젠(Amgen)으로부터 입수; 아라네스프(Aranesp)로도 알려져 있는 신규의 적혈구 생성 자극 단백질(NESP: novel erythropoiesis stimulating protein)을 포함한다.
- [0570] 일 예에서, NRBA 화합물은 대사 질환 치료제와 조합하여 투여된다. 일부 예에서, 대사 질환 치료제는 비타민, 조효소 Q10, 글루코시다제 α , 소듐 비카보네이트, 비스포스포네이트, 바이오틴, 알로퓨리놀, 레보도파, 디아제팜, 페노바비탈, 할로페리돌, 엽산, 항산화제, 양이온 채널 활성화제(activator) 합도글로빈, 또는 카르니틴을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.
- [0571] 일 예에서, 대사 질환 치료제는 췌장 리파제 저해제, 예를 들어 오를리스타트 또는 세틸리스타트, 세로토닌 또는 노르에피네프린 재흡수 저해제, 예를 들어 시부트라민, 인슐린-감작제, 예를 들어 비구아니드, PPAR 작용제, 이중-작용 PPAR 작용제, 예를 들어 무라글리타자르, 테사글리타자르 또는 나베글리타자르, PPAR- δ 작용제, 예를 들어 GW-501516, DPP-IV 저해제, 예를 들어 빌다글립틴 또는 시타글립틴, α 글루코시다제 저해제, 예를 들어 아카보즈, 항당뇨병 배합물, 악토플러스메트, 아반다메트, 메트포르민/피오글리타존, 메트포르민/로시글리타존, 글루코반스, 글루카곤-유사 펩타이드-1 유사체, 예를 들어 엑세나티드 또는 리라글루티드, 아밀린 유사체, 예를 들어 프람린티드, 스타틴, 예를 들어 아토르바스타틴, 심바스타틴, 로수바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴 또는 피타바스타틴, 콜레스테롤 흡수 저해제, 예를 들어 에제티미브, 니코틴산 유도체, 예를 들어 니아신 또는 니아슬로, 향이상지질혈증제 고정 배합물, 예를 들어 심바스타틴/에제티미브, 로바스타틴/니코틴산, 아토르바스타틴/암로디핀, 아토르바스타틴/토르세트라피브, 심바스타틴/니코틴산, ACE 저해제, 예를 들어 라미프릴, 캅토프릴 또는 리시노프릴, AT-II 수용체 길항제, 예를 들어 발사르탄 또는 텔미사르탄, 카나비노이드 수용체 길항제, 예를 들어 리모나반트, 콜레스테릴 에스테르 수송 단백질 또는 CETP 저해제, 예를 들어 JTT-705, CETi-1 또는 β -3 아드레날린 작용제이다.
- [0572] 일 예에서, 화합물은 소모성 질환 치료제와 조합하여 투여된다. 일부 예에서, 소모성 질환 치료제는 코르티코스테로이드, 동화작용성 스테로이드, 카나비노이드, 메토클로프라미드, 시사프리드, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트, 시프로헵타딘, 하이드라진 설페이트, 펜톡시필린, 탈리도마이드, 항사이토카인

항제, 사이토카인 저해제, 아이코사펜타엔산, 인도메타신, 이부프로펜, 멜라토닌, 인슐린, 성장 호르몬, 클렌부테롤, 폐지 해당 추출물, IGF-1, IGF-1 유사체 및 분비촉진제, 미오스타틴 유사체, 프로테아좀 저해제, 테스토스테론, 옥산드로론, 엔브렐, 멜라노코르틴 4 수용체 작용제, 또는 그의 조합을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0573] 일 예에서, 소모성 질환 치료제는 그렐린 수용체 리간드, 성장 호르몬 유사체 또는 분비촉진제이다. 일부 예에서, 글렐린 수용체 리간드, 성장 호르몬 유사체 또는 분비촉진제는 프랄모렐린, 엑사모렐린, 타비모렐린, 카피모렐린, 카프로모렐린, 이파모렐린, EP-01572, EP-1572, 또는 JMV-1843을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0574] 일 예에서, 소모성 질환 치료제로 이용되는 성장 촉진제는 TRH, 디에틸stil베스테롤, 테오필린, 엔케팔린, E 계열 프로스타글란딘, US 3,239,345에 개시된 화합물, 예를 들어 제라놀, 및 US 4,036,979에 개시된 화합물, 예를 들어 설베녹스 또는 US 4,411,890에 개시된 캅타이드를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0575] 다른 예에서, 소모성 질환 치료제는 성장 호르몬 분비촉진제, 예를 들어 GHRP-6, GHRP-1(US 4,411,890 및 공개 WO 89/07110 및 WO 89/07111에 기술된 바와 같은), GHRP-2(WO 93/04081에 기술된 바와 같은), NN703 (노보 노디스크(Novo Nordisk)), LY444711 (릴리(Lilly)), MK-677 (머크(Merck)), CP424391 (화이자(Pfizer)) 및 B-HT920을 포함할 수 있거나, 다른 예에서는 성장 호르몬 방출 인자 및 그의 유사체 또는 성장 호르몬 및 그의 유사체, 또는 α -아드레날린 작용제, 예를 들어 클로니딘 또는 세로토닌 5-HTD 작용제, 예를 들어 수마트립탄, 또는 소마토스타틴 또는 그의 방출을 저해하는 약제, 예를 들어 피소스티그민 및 피리도스티그민을 포함할 수 있다. 일부 예에서, 소모성 질환 치료제는 부갑상선 호르몬, PTH(1-34) 또는 비스포스포네이트, 예를 들어 MK-217(알렌드로네이트)를 포함할 수 있다. 다른 예에서, 소모성 질환 치료제는 에스트로겐, 선택적인 에스트로겐 수용체 조절자, 예를 들어 타목시펜 또는 랄록시펜, 또는 다른 안드로겐 수용체 조절자, 예를 들어 문헌 (Edwards, J. P. et. al., Bio. Med. Chem. Let., 9, 1003-1008 (1999) 및 Hamann, L. G. et. al., J. Med. Chem., 42, 210-212 (1999))에 개시된 것들을 추가로 포함할 수 있다. 일부 예에서, 소모성 질환 치료제는 프로그스테론 수용체 작용제("PRA"), 예를 들어 레보노르게스트롤, 메드록시프로게스테론 아세테이트(MPA)를 추가로 포함할 수 있다. 일부 예에서, 소모성 질환 치료제는 영양 보충제, 예를 들어 US 5,179,080에 기술된 것들을 포함할 수 있으며, 이는 다른 예에서, 유청 단백질 또는 카제인, 아미노산(예, 류신, 분지쇄 아미노산 및 하이드록시메틸부티레이트), 트리글리세리드, 비타민(예, A, B6, B12, 폴레이트, C, D 및 E), 무기염류(예, 셀레늄, 마그네슘, 아연, 크롬, 칼슘 및 포타슘), 카르니틴, 리포산, 크레아티닌, B-하이드록시-B-메틸부티레이트(주벤(Juven)) 및 조효소 Q와 조합된다. 일 예에서, 소모성 질환 치료제는 골흡수 억제제(antiresorptive agent), 비타민 D 유사체, 순수 칼슘(elemental calcium) 및 칼슘 보충제, 카텝신 K 저해제, MMP 저해제, 비트로넥틴 수용체 길항제, Src SH2 길항제, 바클라-H⁺-ATPase 저해제, 이프리플라본, 플루오라이드, 티볼론, 프로스타노이드, 17- β 하이드록시스테로이드 데하이드로게나제 저해제 및 Src 키나제 저해제를 추가로 포함할 수 있다.

[0576] 일 예에서, 화합물은 내분비계 치료제와 조합하여 투여된다. 일부 예에서, 내분비계 치료제는 방사성 요오드, 항갑상선제, 갑상선 호르몬 보충제, 성장 호르몬, 카베르골린, 브로모크립틴, 티록신, 고나도트로핀, 글루코코르티코이드, 글루코코르티코이드 유사체, 코르티코트로핀, 메티라폰, 아미노글루테티미드, 미토탄, 케토코나졸, 미페프리스톤, 텍사메타손, 소마토스타틴 유사체, 고나도트로핀-방출 호르몬 유사체, 류프롤리드, 고세렐린, 항이노 호르몬, 항이노 호르몬 유사체, 옥시토신, 칼슘 보충제, 비타민 D, 또는 그의 조합을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0577] 일 예에서, 내분비계 치료제는 5- α -리덕타제 저해제이다. 일부 예에서, 5- α -리덕타제 저해제는 피나스테리드, 두타스테리드 또는 이존스테리드를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0578] 일 예에서, 내분비계 치료제는 SARM 화합물이다. 일부 예에서, SARM은 RU-58642, RU-56279, WS9761 A 및 B, RU-59063, RU-58841, 백슬로스테리드, LG-2293, L-245976, LG-121071, LG-121091, LG-121104, LGD-2226, LGD-2941, LGD-3303, YM-92088, YM-175735, LGD-1331, BMS-357597, BMS-391197, S-40503, BMS-482404, EM-4283, EM-4977, BMS-564929, BMS-391197, BMS-434588, BMS-487745, BMS-501949, SA-766, YM-92088, YM-580, LG-123303, LG-123129, PMCo1, YM-175735, BMS-591305, BMS-591309, BMS-665139, BMS-665539, CE-590, 116BG33, 154BG31, 아르카린 또는 ACP-105를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0579] 일 예에서, 추가의 내분비계 치료제는 SERM 화합물이다. 일부 예에서, SERM은 타목시펜, 4-하이드록시타목시펜, 이독시펜, 토레미펜, 오스페미펜, 드롤록시펜, 랄록시펜, 아르족시펜, 바제독시펜, PPT(1,3,5-트리스(4-하이드록시페닐)-4-프로필-1H-피라졸), DPN, 라소폭시펜, 피펜독시펜, EM-800, EM-652, 나폭시딘, 진독시펜, 테스밀리

펜, 미프록시펜 포스페이트, RU 58,688, EM 139, ICI 164,384, ICI 182,780, 클로미펜, MER-25, 디에틸스티베스트롤, 쿠메스트롤, 제니스타인, GW5638, LY353581, 주클로미펜, 엔클로미펜, 텔마디논 아세테이트, DPPE, (N,N-디에틸-2-(4-(페닐메틸)-페녹시)에탄아민), TSE-424, WAY-070, WAY-292, WAY-818, 사이클로코뮤놀, 프리나베렐, ERB-041, WAY-397, WAY-244, ERB-196, WAY-169122, MF-101, ERb-002, ERB-037, ERB-017, BE-1060, BE-380, BE-381, WAY-358, [18F]FEDNP, LSN-500307, AA-102, 반 지 리안, CT-101, CT-102 또는 VG-101을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0580] 일 예에서, 내분비계 치료제는 고나도트로핀-방출 호르몬 작용제 또는 길항제이다. 일부 예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬 작용제 또는 길항제는 류프롤리드, 고세렐린, 트립토렐린, 알파프로스트, 히스트렐린, 데티렐릭스, 가니렐릭스, 안티드 이투렐릭스, 세트로렐릭스, 라모렐릭스, 가니렐릭스, 안타렐릭스, 테베렐릭스, 아바렐릭스, 오자렐릭스, 서푸글릭스, 프라자렐릭스, 데가렐릭스, NBI-56418, TAK-810 또는 아실린을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0581] 일 예에서, 내분비계 치료제는 황체형성 호르몬 작용제 또는 길항제이다. 일부 예에서, 황체형성 호르몬 작용제 또는 길항제는 레트로졸, 아나스트라졸, 아타메스탄, 파드로졸, 미나메스탄, 엑스메스탄, 플로메스탄, 리아로졸, NKS-01, 보로졸, YM-511, 핀로졸, 4-하이드록시안드로스텐디온, 아미노글루에티미드 또는 로글레티미드를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일 예에서, 내분비계 치료제는 난포자극 호르몬 작용제 또는 길항제이다. 일 예에서, 내분비계 치료제는 황체형성 호르몬 방출 호르몬(LHRH: luteinizing hormone releasing hormone) 또는 LHRH 유사체이다.

[0582] 일 예에서, 내분비계 치료제는 스테로이드성 또는 비스테로이드성 글루코코르티코이드 수용체 리간드이다. 일부 예에서, 비스테로이드성 글루코코르티코이드 수용체 리간드는 ZK-216348, ZK-243149, ZK-243185, LGD-5552, 미페프리스톤, RPR-106541, ORG-34517, GW-215864X, 세스퀴실린, CP-472555, CP-394531, A-222977, AL-438, A-216054, A-276575, CP-394531, CP-409069 또는 UGR-07을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0583] 일 예에서, 내분비계 치료제는 스테로이드성 또는 비스테로이드성 프로게스테론 수용체 리간드이다. 일 예에서, 내분비계 치료제는 스테로이드성 또는 비스테로이드성 안드로겐 수용체 길항제이다. 일부 예에서, 스테로이드성 또는 비스테로이드성 안드로겐 수용체 길항제는 플루타미드, 하이드록시플루타미드, 비칼루타미드, 닐루타미드 또는 하이드록시스테로이드 데하이드로게나제 저해제를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0584] 일 예에서, 내분비계 치료제는 피옥시즘 증식 활성화 수용체 리간드이다. 일부 예에서, 피옥시즘 증식 활성화 수용체 리간드는 베자피브레이트, 페노피브레이트, 겐피브로질, 다르글리타존, 피오글리타존, 로시글리타존, 이사글리타존, 리보글리타존, 네토글리타존, 나베글리타자르, 파르글리타자르, 테사글리타자르, 라가글리타자르, 옥세글리타자르 또는 PN-2034를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0585] 일 예에서, 내분비계 치료제는 인간 성장 호르몬이다. 일부 예에서, 인간 성장 호르몬은 소마트로핀 또는 유사체를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0586] 일 예에서, 내분비계 치료제는 그렐린이다. 일부 예에서, 그렐린은 인간 그렐린, CYT-009-GhrQb, L-692429, GHRP-6, SK&F-110679 또는 U-75799E를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0587] 일 예에서, 내분비계 치료제는 랩틴이다. 일부 예에서, 랩틴은 메트레랩틴 또는 페길화 랩틴을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다. 일 예에서, 내분비계 치료제는 랩틴 수용체 작용제이다. 일부 예에서, 랩틴 수용체 작용제는 LEP(116-130), OB3, [D-Leu4]-OB3, rAAV-랩틴, AAV-hOB 또는 rAAVhOB를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0588] 일 예에서, NRBA 화합물은 안드로겐 생합성 경로에 관여하는 효소의 저해제와 함께 투여된다. 일부 예에서, 안드로겐 생합성 경로에 관여하된 효소의 저해제는 17-케토리덕타제 저해제, 3-DH4,6-이소머라제 저해제, 3-DH4,5-이소머라제 저해제, 17,20 데몰라제 저해제, p450c17 저해제, p450ssc 저해제 또는 17,20-리아제 저해제를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0589] 일 예에서, 본 발명의 화합물은 골다공증 치료제와 함께 투여된다. 일부 예에서, 골다공증은 알콜 및/또는 흡연에 의해 유발된다. 일부 예에서, 골다공증 치료제는 SERM, 칼시토닌, 비타민 D, 비타민 D 유도체, 비타민 D 수용체 리간드, 비타민 D 수용체 리간드 유사체, 에스트로겐, 에스트로겐 유도체, 접합된 에스트로겐, 항에스트로겐, 프로게스틴, 합성 에스트로겐, 합성 프로게스틴, RANK 리간드 단일클론 항체, 인테그린 수용체 길항제, 파골세포 공포 ATPase 저해제, 파골세포 수용체에 대한 VEGF 결합의 길항제, 칼슘 수용체 길항제, 부갑상선 호르몬, 부갑상선 호르몬 유사체, 부갑상선 호르몬-관련 펩타이드, 카텡신 K 저해제, 스트론튬 라벨레이트, 티볼론,

HCT-1026, PSK3471, 갈륨 말톨레이트, 뉴트로핀 AQ, 프로스타글란딘, p38 단백질 키나제 저해제, 골 형성 단백질(BMP), BMP 길항작용의 저해제, HMG-CoA 리덕타제 저해제, 비타민 K, 비타민 K 유도제, 이프리플라본, 플루오라이드 염, 식이 칼슘 보충제 또는 오스테오프로테게린을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0590] 일 예에서, 골다공증 치료제는 칼시토닌이다. 일부 예에서, 칼시토닌은 살몬, 엘카토닌, SUN-8577 또는 TJN-135를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0591] 일 예에서, 골다공증 치료제는 비타민 D 수용체 리간드 또는 유사체이다. 일부 예에서, 비타민 D 수용체 리간드 또는 유사체는 칼시트리올, 토피트리올, ZK-150123, TEI-9647, BXL-628, Ro-26-9228, BAL-2299, Ro-65-2299 또는 DP-035를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0592] 일 예에서, 본 발명의 화합물은 약물 요법 유도성 성선기능 저하 및/또는 골감소 및/또는 근육감소 상태를 치료하는 약제와 함께 투여된다. 일부 예에서, 약물 요법 유도성 성선기능 저하 및/또는 골감소 및/또는 근육감소 상태를 치료하는 약제는 오피오이드, 최면제(narcotics), 오피에이트, 오피오이드, 메타돈, 카디안, D2 도파민 수용체 길항제, 조테핀, 할로페리돌, 아미선프리드, 리스페리돈, 항간질제, 발프로산, 카바마제핀, 옥스카바마제핀, 화학요법 약제, 메토타렉세이트, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 아드리아마이신, 독소루비신, 글루코코르티코이드, 사이클로스포린, L-티록신, SERM, AI, 펠베스트란트, 고나도트로핀-방출 호르몬 약제, 안드로겐 박탈 약제, 고프로락틴혈증-유도성 약제(prolactinemia-inducing agent), 세로토닌성 항우울제, 선택성 세로토닌 재흡수 저해제, 모노아민 옥시다제 저해제, 삼환계(tricyclic) 항우울제, 항고혈압제, 메틸도파, 레세르핀, 클로니딘, 베라파밀, 항도파민제, 진토제, 메토턄로프라미드, H₂ 수용체 길항제, 시메티딘, 라니티딘, 에스트로겐 또는 암페타민을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0593] 일 예에서, 본 발명의 화합물은 비타민과 함께 투여된다. 일부 예에서, 비타민은 비타민 D, 비타민 E, 비타민 K, 비타민 B, 비타민 C, 또는 그의 조합을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0594] 일 예에서, 본 발명의 화합물은 행동-조절 약제와 함께 투여된다. 일부 예에서, 행동-조절 약제는 항불안제, 항정신병제, 항우울제, β -차단제, β -2 작용제, 항콜린성 기관지 확장제, 테오필린, 아미노필린, 네도크로밀 소듐, 소듐 크로모글리케이트, 류코트리엔 수용체 길항제, 코르티코스테로이드, 거담제, 점액 용해제, 항히스타민제, 슈도에페드린, 메틸페니데이트, 암페타민, 부스피론, 벤조디아제핀, 텍스트로암페타민, 삼환계 항우울제, 세로토닌 재흡수 저해제, 페노티아진, 벤즈트로핀, 부프로피온, 프로프라놀롤, 리튬, 벤라파신, 할로페리돌, 부스피론 또는 뉴라미니다제 저해제를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0595] 일 예에서, 행동-조절 약제는 벤조디아제핀이다. 일 예에서, 벤조디아제핀은 알프라졸람, 클로르디아제폭사이드, 디아제팜, 플루라제팜, 로라제팜, 옥사제팜, 테마제팜 또는 트리아졸람을 포함한다.

[0596] 일 예에서, 행동-조절 약제는 페노티아진이다. 일 예에서, 페노티아진은 플루페나진, 페르페나진, 티오리다진 또는 트리플루오페라진을 포함한다.

[0597] 일 예에서, 행동-조절 약제는 삼환계 항우울제 또는 세로토닌 재흡수 저해제이다. 일 예에서, 삼환계 항우울제 또는 세로토닌 재흡수 저해제는 페노티아진, 프로트리프틸린, 플루옥세틴, 파록세틴 또는 세르트랄린을 포함한다.

[0598] 일 예에서, 본 발명의 화합물은 결합 조직 치료제와 함께 투여된다. 일부 예에서, 결합 조직 치료제는 항말라리아제, 세포독성 약제, 스테로이드, 코르티코스테로이드, 루푸스 의약, 이무란, 사이토산, 항류머티즘제, 코르티코스테로이드, 니페디핀, 아스피린, 콜히친, 캅토프릴, 페니실라민, 아자티오프린, 메토타렉세이트, 사이클로포스파미드, 프레드니손, 니카르디핀 또는 비스테로이드성 항염증제를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0599] 일 예에서, 본 발명의 화합물은 안 질환 치료제와 함께 투여된다. 일부 예에서, 안 질환 치료제는 β 간, 베티몰, 티몰릭, 베티믹, 베티믹, 오쿠프레스, 옵티프라놀롤, 잘라탄, α 간, 아좁트, 트루썩트, 코스포트(cospot), 필로카르, 필라간, 프로핀, 옵티크롬, 아쿨라르, 리보스틴, 알로미드, 에마딘, 파타놀, 알렉스, 폴리-프레드, 프레드-g, 텍사시딘, 에리트로마이신, 막시트롤, 토브라렉스, 블레파미드, FML, 오쿠펜, 볼타렌, 프로페날, 프레드 포르테, 에콘프레드 플러스, 에플론, 플라렉스, 인플라마제 포르테, β 딘, 그라미시딘, 프레드니솔론, 베타솔롤, 휴모르솔, 프로파라카인, 베티믹, 힐라르틴, 인플라마제 마일드, 로테막스, 플루르비프로펜, 클로람페니콜, 메타졸아미드, 티몰롤, 실록산, 테라마이신, 시프로플록사신, 미오스타트, 트리암시놀론, 미코나졸, 토브라마이신, 피소스티민, 겐타마이신, 필로카르핀, 바시트라신, 고니오솔, 폴리믹신, 옥시테트라사이클린, 비록틱, 벅솔, 서프로펜, 셀루비스크, 폴리트립, 일로타이신, 실록산, 오푸플록스, 브린졸아미드, 세파졸린, 토브렉스, 라타노프로스트, 인도사이카닌, 트리플루리딘, 페닐에프린, 테메카리움, 네오마이

신, 트로피카미드, 텍사메타손, 넵타잔, 디피베프린, 오크폴록스, 비다라빈, 도르줄아미드, 오픈록사신, 에피네프린, 아시클로비어, 탄산탈수효소 저해제, 항히스타민 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E, 아연, 구리, 아트로핀 또는 가라마이신을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0600] 일 예에서, 본 발명의 화합물은 유전자 요법 약제와 함께 투여된다. 일부 예에서, 유전자 요법 약제는 안티센스(antisense) 약제 또는 대체 유전자(replacement gene)를 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.

[0601] 일부 예에서, 본 발명의 임의의 조성물은 상기의 임의의 형태 또는 구체예에서 본 발명의 화합물을 포함할 것이다. 일부 예에서, 본 발명의 임의의 조성물은 상기의 임의의 형태 또는 구체예에서 본 발명의 화합물로 구성될 것이다. 일부 예에서, 본 발명의 조성물은 상기의 임의의 형태 또는 구체예에서 본 발명의 화합물로 필수적으로 구성될 것이다. 일부 예에서, 용어 "포함하다"는 본 발명의 화합물과 같은 표시된 활성 약제의 함유와 더불어, 약제 산업 분야에 공지된 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 연화제(emollient), 안정화제 등, 및 다른 활성 약제의 함유를 지칭한다. 일부 예에서, 용어 "필수적으로 구성됨"은, 유일한 활성 성분은 표시된 활성 성분 뿐이지만, 표시된 활성 성분의 치료 효과에 직접 참여하지는 않으면서 제형의 안정화, 보존 등을 위한 다른 화합물이 함유될 수 있는 조성물을 지칭한다. 일부 예에서, 용어 "필수적으로 구성됨"은 활성 성분의 방출을 촉진하는 구성성분을 지칭할 수 있다. 일부 예에서, 용어 "구성됨"은, 활성 성분 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 함유하는 조성물을 지칭한다.

[0602] 일 예에서, 본 발명은 복합제제(combined preparation)를 제공한다. 일 예에서, 용어 "복합제제"는 특히 "부품 키트(kit of part)"를 정의하며, 이는 상기 정의된 조합 상대가 독립적으로 투여되거나 조합 상대의 양에 차이가 있는 상이한 고정 배합물을 사용하여, 즉, 동시에(simultaneously), 공동으로(concurrently), 분리하여(separately) 또는 순차적으로(sequentially) 투여될 수 있음을 의미한다. 일부 예에서, 부품 키트의 부품은, 예를 들어 동시에 또는 시간적 교대로, 즉, 부품 키트의 임의의 부품에 대하여 상이한 시점에 동일하거나 상이한 시간 간격으로 투여될 수 있다. 일부 예에서, 조합 상대의 총량의 비율은 복합제제로 투여될 수 있다. 일 예에서, 복합제제는, 예를 들어 치료할 환자 아군(subpopulation)의 필요에 대응하거나, 특정 질환, 질환의 중증도, 연령, 성별 또는 체중에 기인할 수 있는 단일 환자의 상이한 필요를 충족시키기 위하여 변경될 수 있으며, 이는 당업자에 의해 용이하게 이루어질 수 있다.

[0603] 당업자가 인식할 수 있는 바와 같이, 본 발명은 적절한 임의의 질환, 장애 또는 병태에 대한 본 명세서에 기술된 조성물 및 조합 요법에 관한 것으로 해석되어야 한다. 특이적 질환, 장애 및 병태에 대한 이러한 조성물 및 조합 요법의 특정 응용이 본 발명의 대표적 구체예로서 상기하고 같이 본 명세서에 기술되었으며, 본 명세서에 기술된 화합물을 단독으로 또는 조합 요법의 일부로서 개체에게 투여하거나 본 발명의 조성물을 사용하여 이러한 질환, 장애 및 병태를 치료하는 방법은 본 발명의 부가적인 구체예를 대표한다.

[0604] 일부 예에서, 본 명세서에 언급된 화합물 및/또는 이를 포함하는 조성물은 인지력 향상, 우울증 경감 또는 치료, 또는 그외 신경보호 효과를 원하는 질환의 치료 및 처방에 이용될 수 있다.

[0605] 일 예에서, "인지력"은 인식(knowing)의 과정, 특히, 자각(aware), 인식(knowing), 사고(thinking), 학습(learning) 및 판단(judging)의 과정을 지칭한다. 인지력은 심리학, 언어학, 컴퓨터 과학, 신경과학, 수학, 행동학 및 철학 분야와 관련있다. 일 예에서, "기분"은 마음의 기질(temper) 또는 상태(state)를 지칭한다. 본 명세서에서 고찰하는 변화(alteration)는 인지력 및/또는 기분의 긍정적 또는 부정적인 임의의 변화를 의미한다.

[0606] 일 예에서, "우울증"은 사람이 먹고 자는 방법, 자신에 대해 느끼고 사물을 생각하는 방법에 영향을 미치는, 신체, 기분 및 사고에 관련된 질병을 지칭한다. 우울증의 징후(sign) 및 증상(symptom)은 활동 의욕의 상실, 식욕 상실 또는 과식, 감정 표현의 상실, 공허감, 절망감, 비판, 죄책감 또는 무력감, 사회적 위축, 피로, 수면장애, 기억, 결정 또는 집중 장애, 주의산만, 자극 과민성, 두통, 소화장애 또는 만성 통증을 포함한다.

[0607] 일 예에서, 본 발명의 방법은 개체, 인간에 유용하다. 다른 예에서, 개체는 포유류이다. 다른 예에서, 개체는 동물이다. 다른 예에서, 개체는 무척추 동물이다. 다른 예에서, 개체는 척추 동물이다.

[0608] 일 예에서, 개체는 남성이다. 다른 예에서, 개체는 여성이다. 일부 예에서, 비록 본 명세서에 기술된 방법이 남성 또는 여성의 치료에 유용할 수 있지만, 본 명세서에 기술되고 예시된 어떤 방법에 있어서, 어떤 화합물의 투여에 대하여, 여성이 더욱 유리하게 반응할 수 있다.

[0609] 일부 예에서, 비록 본 명세서에 기술된 방법이 남성 또는 여성의 치료에 유용할 수 있지만, 본 명세서에 기술되고 예시된 어떤 방법에 있어서, 어떤 화합물의 투여에 대하여, 남성이 더욱 유리하게 반응할 수 있다.

- [0610] 일부 예에서, 본원에 기재된 화합물 및/또는 이를 포함하는 조성물은 개체의 성욕 또는 발기 부전과 관련된 문제와 관련있는 질환 및/또는 병태에 적용하거나 및/또는 이를 치료하는데 사용할 수 있다. 일 예에서, "성욕"은 성적 욕구를 의미한다.
- [0611] 일 예에서, 용어 "발기"는 발기 또는 직립될 수 있음을 의미한다. 발기 조직은 매우 팽창되고 그것이 함유하는 수많은 혈관의 팽창에 의하여 단단하게 될 수 있는 조직이다.
- [0612] 일 예에서, 본 발명은, 본원에 따른 화합물 및/또는 그의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약리학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), 수화물, N-산화물 또는 이의 조합을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 암을 치료, 개체에서 암의 발병을 감소, 중증도를 저하, 병인을 감퇴, 진행의 지연, 암의 완화를 연장, 또는 암의 개시를 지연시키는 방법을 제공한다. 일부 예에서, 이러한 암은 전립선, 난소, 유방, 자궁, 고환 암 등의, 여성이나 남성의 생식 조직과 관련있는 호르몬-의존적이거나 안드로겐 수용체 의존적인 종양(악성 또는 양성)이다.
- [0613] 일부 예에서, 본 발명은, 본 명세서에 기술된 화합물 및/또는 그의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사 산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), 수화물, N-산화물 또는 그의 임의의 조합을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 전암 전구체(precancerous precursor) 또는 병변(lesion)의 치료, 개체의 전암 전구체 또는 병변의 발생을 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 예에서, 이러한 전암 전구체는 호르몬-반응성 조직에서 발견되는 안드로겐 수용체 의존성 종양이거나, 전립선, 난소, 유방, 자궁, 고환 등과 같은 남성 또는 여성의 생식 조직과 관련있다. 일부 예에서, 이러한 전암 전구체는 예를 들어 전립선, 경부 등의 임의의 국소적 상피내 신생물을 포함한다. 일부 예에서, 상기 방법은, 남성 또는 여성의 생식 조직과 같은 조직의 신생물 또는 전암병소(pre-neoplasia), 형성이상(dysplasia) 또는 과형성(hyperplasia)의 치료에 있어서 유용하다.
- [0614] 일 예에서, 본 발명은 양성 전립선 비대증(BPH: benign prostate hyperplasia)을 치료하는 화합물, 조성물 및/또는 그의 사용 방법을 제공한다. "BPH(양성 전립선 비대증)"은 전립선의 비악성 확장으로서, 내부 기관에서 발견되는 가장 일반적인 비악성 증식성 이상이며 성인 남성 질병의 주요 원인이다. BPH는 50세 이상 남성의 75% 이상에서 발생하며, 90대까지의 유병률은 88%에 달한다. BPH는 종종 전립선을 가로지르는 요도의 일부(전립선 요도)의 점진적 압박을 유발한다. 이로 인해 환자는 방광을 완전히 비우지 못함으로써 빈번한 요의 및 급박한 요의를 경험한다. 소변 흐름의 폐색은 또한, 원하는 때의 배뇨 개시 곤란과 함께 방광으로부터 소변을 비우지 못함에 의한 소변 흐름 방지 곤란, 즉 역류성 요실금(overflow urinary incontinence)으로 알려진 병태를 포함하여 배뇨 조절의 일반적 결여를 유발할 수 있으며, 이는 요로 폐색(urinary obstruction) 및 비뇨기 기능부전(urinary failure)을 유발할 수 있다.
- [0615] 다른 예에서, 본 발명은, 식 (I) - (XI)의 화합물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 전립선 암을 앓고 있는 개체의 전립선 암을 치료, 개시를 지연, 발병을 감소 또는 중증도를 저하시키는 방법을 제공한다.
- [0616] 일부 예들에서, ER- β 작용자는 개체에서 전립선 암을 치료, 개시를 지연, 발병을 감소, 또는 중증도를 저하시키는데 이용가능하다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3a이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3d이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3e이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3i이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3g이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3j이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3i, 또는 이의 조합이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 4a이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 4h이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 4u이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10o이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10d이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10f이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10i이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10w 또는 이의 조합이다.
- [0617] 일 예에서, 상기 방법은 식 (I)-(XI)의 화합물의 프로드럭, 에스테르, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 수화물 또는 이의 조합을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 다른 예에서, 화합물은 3a, 3d, 3e, 3i, 3g, 3j, 3i, 4a, 4d, 4u, 10o, 10d, 10f, 10i, 또는 10w이다.

- [0618] 일부 예들에서, 상기 방법은 식 (I)-(XI)의 화합물 또는 그의 프로드럭, 에스테르, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 수화물 또는 이의 조합을 개체에 투여하는 단계를 포함한다. 다른 예에서, 화합물은 3a, 3d, 3e, 3l, 3g, 3j, 3i, 4a, 4d, 4u, 10o, 10d, 10f, 10l, 또는 10w이다.
- [0619] 다른 예에서, 본 발명은 식 (I)-(XI)의 화합물 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 에스테르, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 수화물 또는 이의 조합을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 포유류 개체에서 전립선 암의 발병 위험도를 낮추는 방법을 제공한다. 일부 예들에서, ER- β 작용자는 포유류 개체에서 전립선 암의 발병 위험도를 낮추는데 사용가능하다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3a이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3d이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3e이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3l이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3g이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3j이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3i 또는 이의 조합이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 4a이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 4h이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 4u이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10o이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10d이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10f이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10l이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10w 또는 이의 조합이다.
- [0620] 다른 예에서, 본 발명은 식 (I)-(XI)의 화합물 또는 그의 프로드럭, 에스테르, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 수화물 또는 이의 조합을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 포유류 개체에서 전립선 선암 병변을 치료, 개시를 지연, 발병을 감소, 또는 전암성 전구체의 수를 감소시키는 방법을 제공한다. 다른 예에서, 상기 전립선 선암의 전암성 전구체는 PIN(prostate intraepithelial neoplasia)이다. 일부 예들에서, ER- β 작용자는 포유류 개체에서 전립선 선암 병변을 치료, 개시를 지연, 발병을 감소, 또는 전암성 전구체의 수를 감소시키는데 사용가능하다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3a이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3d이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3e이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3l이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3g이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3j이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3i 또는 이의 조합이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 4a이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 4h이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 4u이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10o이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10d이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10f이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10l이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10w 또는 이의 조합이다.
- [0621] 다른 예에서, 본 발명은 식 (I)-(XI)의 화합물 또는 그의 프로드럭, 에스테르, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 수화물 또는 이의 조합을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 포유류 개체에서 고환암을 치료, 예방, 억제, 저해 또는 발병을 감소시키는 방법을 제공한다. 다른 예에서, 본 발명은 식 (I)-(XI)의 화합물 또는 그의 프로드럭, 에스테르, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 수화물 또는 이의 조합을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 포유류 개체에서 비뇨 생식기 장애, 질환 또는 병태를 치료, 예방, 억제, 저해 또는 발병을 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 예들에서, ER- β 작용자는 포유류 개체에서 고환암을 치료, 예방, 억제, 저해 또는 발병을 감소시키는데 사용가능하다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3a이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3d이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3e이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3l이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3g이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3j이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3i 또는 이의 조합이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 4a이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 4h이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 4u이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10o이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10d이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10f이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10l이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10w 또는 이의 조합이다.

열거된 화합물 10o이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10d이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10f이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10i이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10w 또는 이의 조합이다.

[0622] 일 예에서, 이러한 본 발명에 측면에 있어서, 상기 방법은 잠재한 전립선 암의 치료, 억제, 저해, 발병 위험도 감소에 적합하다.

[0623] 임의의 방법은 지정된 화합물 또는 화합물들을 포함하는 조성물의 투여를 통해 실시될 수 있으며, 본 발명의 예로 이해된다.

[0624] 일부 예들에서, 본 발명은 암, 또는 그것의 전암성 전구체, 또는 과형성을 치료하는데 사용하는, 화합물, 조성물 및 방법을 제공한다. 일부 예들에서, 이러한 종양(neoplasia), 전종양(preneoplasias) 또는 과형성은, 예컨대 상피 세포 등의 임의의 세포 타입에 대한 것일 수 있다. 일부 예들에서, 이러한 암, 전암성 병변 또는 과형성 병변은 본 발명의 NRBA 또는 조성물에 의해 긍정적으로 영향을 받을 수 있는 것으로, 갑상선, 간, 방광, 신장, 두경부 조직, 췌장, 비뇨관, GI관, 신경 및 지지 조직, 또는 이들의 조합에 대한 것을 포함할 수 있다. 일부 예들에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 초기 전종양 단계에 투여될 때 이롭다. 일부 예들에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 질병의 말기에 투여될 때, 예컨대 원발 부위로부터 전이를 방지하는데 이롭다. 일부 예들에서, 본 발명의 화합물, 조성물 및 방법은 개체에서 종양 형성이 이루어지는 임의 단계나 또는 모든 단계, 또는 전암성 단계, 또는 이들의 조합 단계에 투여될 때, 이롭다.

[0625] 일 예에서, 본 발명은, 식 (I)-(XI)의 화합물, 일부 예에서, SERM, 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 악성 종양(carcinoma)을 치료, 재발을 예방, 저해, 발병을 감소, 개시를 지연, 재발을 감소, 또는 중증도를 저하시키는 방법을 제공한다.

[0626] 본 발명의 다른 예에서, 개체의 양성 전립선 비대증(BPH)을 치료하는 방법은, 본 명세서에 기술된 화합물 및/또는 그의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사 산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), 수화물, N-산화물 또는 그의 임의 조합을, 개체의 BPH를 치료하기에 효과적인 양으로 개체에 투여하는 단계를 포함한다.

[0627] 다른 예에서, 본 발명은, 폐암을 치료, 중증도를 저하, 발병을 감소, 개시를 지연시키기 위한, 본 명세서에 기술된 화합물, 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 수화물 또는 이의 조합의 용도를 제공한다.

[0628] 다른 예에서, 본 발명은, 소세포 폐암을 치료, 중증도를 저하, 발병을 감소, 개시를 지연시키기 위한, 본 명세서에 기술된 화합물, 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 수화물 또는 이의 조합의 용도를 제공한다.

[0629] 결장암은 미국에서 2번째로 가장 빈번하게 진단되는 악성 종양으로, 암 사망 원인의 2위를 차지하고 있다. 콜레스테롤의 함량이 높은 식사는 결장암과 상당한 역학적인 관련이 있으며, 이는 본원에 언급된 바와 같이, 핵 호르몬 결합성 물질을 조절하는 화합물, 특히 스테로이드 형성 경로의 수용체 결합 성분을 조절하는 화합물, 특히 SERM의 투여에 의해 영향을 받을 수 있다.

[0630] 일 예에서, 본 발명은 식 (I)-(XI)의 화합물, 일부 예에서, SERM, 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 결장암을 치료, 재발을 예방, 저해, 발병을 감소, 개시를 지연, 재발을 감소, 또는 중증도를 저하시키는 방법을 제공한다. 일부 예들에서, ER- β 작용자는 개체에서 결장암을 치료, 재발을 예방, 저해, 발병을 감소, 개시를 지연, 재발을 감소, 또는 중증도를 저하시키는데 사용가능하다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3a이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3d이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3e이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3i이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3g이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3j이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3i 또는 이의 조합이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 4a이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 4h이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 4u이다.

다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10o이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10d이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10f이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10i이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10w 또는 이의 조합이다.

- [0631] 일부 예들에서, 결장암은 위장 장애, 질병 또는 병태에 의한 것이다. 일 예에서, 위장 장애, 질병 또는 병태는 당업계에 공지된 바와 같은, 대장염, 크론씨 질병, 과민성 장 증후군, 불확정 대장염(indeterminant colitis), 감염성 대장염, 과민성 장 질환, 궤양성 대장염, 궤양성 직장항문염 등을 포함할 수 있다.
- [0632] 다른 예에서, 본 발명은 식 (I)-(XI)의 화합물, 일부 예들에서, SERM, 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 위장 장애, 질환 또는 병태를 치료, 재발을 예방, 저해, 발병을 감소, 개시를 지연, 재발을 감소, 또는 중증도를 저하시키는 방법을 제공한다.
- [0633] 일부 예들에서, 치료는 예컨대 아제티딘계 콜레스테롤 흡수 저해제 등과 같은, 당업자들에게 공지된, 결장암을 치료하는, 다른 물질의 투여를 포함할 수 있다. 일부 예들에서, 이러한 치료는 본 발명의 NRBA 치료 전에 또는 후에 또는 동시에 이루어질 수 있다. 일부 예들에서, 이러한 방법은 화합물, 또는 화합물들과, 선택적으로 이러한 상황에서 사용가능한 다른 물질을 포함하는 조성물의 투여를 포함할 수 있다.
- [0634] 일 예에서, 본 발명은 식 (I)-(XI)의 화합물, 일부 예들에서, SERM, 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 두경부암을 치료, 재발을 예방, 저해, 발병을 감소, 개시를 지연, 재발을 감소, 또는 중증도를 저하시키는 방법을 제공한다.
- [0635] 일 예에서, 본 발명은 식 (I)-(XI)의 화합물, 일부 예들에서, SERM, 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 간암을 치료, 재발을 예방, 저해, 발병을 감소, 개시를 지연, 재발을 감소, 또는 중증도를 저하시키는 방법을 제공한다.
- [0636] 일 예에서, 본 발명은 식 (I)-(XI)의 화합물, 일부 예들에서, NRBA, 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 갑상선암을 치료, 재발을 예방, 저해, 발병을 감소, 개시를 지연, 재발을 감소, 또는 중증도를 저하시키는 방법을 제공한다.
- [0637] 일 예에서, 본 발명은 식 (I)-(XI)의 화합물, 일부 예들에서, NRBA, 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 신장암을 치료, 재발을 예방, 저해, 발병을 감소, 개시를 지연, 재발을 감소, 또는 중증도를 저하시키는 방법을 제공한다.
- [0638] 일 예에서, 본 발명은 식 (I)-(XI)의 화합물, 일부 예들에서, NRBA, 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 췌장암을 치료, 재발을 예방, 저해, 발병을 감소, 개시를 지연, 재발을 감소, 또는 중증도를 저하시키는 방법을 제공한다.
- [0639] 흑색종은 멜라노사이트나 멜라노사이트와 관련있는 모반 세포로부터 유래된 공격적으로 혼한 악성 종양이다 ("Cellular and Molecular Immunology" (1991) (eds) Abbas A. K., Lichtman, A. H., Pober, J. S.; W. B. Saunders Company, Philadelphia: pages 340-341). 흑색종은 전체 피부 암의 약 3%에 달하며, 전 세계적인 흑색종 증가는 여성에서의 폐암을 제외하고는 다른 종양에 비해 월등하다 ("Cellular and Molecular Immunology" (1991) (eds) Abbas, A. K., Lichtman, A. H., Pober, J. S.; W. B. Saunders Company Philadelphia pages: 340-342; Kirkwood and Agarwala (1993) Principles and Practice of Oncology 7:1-16). 흑색종이 피부에 뚜렷하게 나타나면, 환자의 30% 이상은 전신 전이로 전개되어 대부분은 사망하게 된다(Kirkwood and Agarwala (1993) Principles and Practice of Oncology 7:1-16). 고전적인 흑색종 치료 방식은 수술, 방사선 치료 및 화학치료이다. 과거 수년간, 면역요법과 유전자요법이 새롭게 발굴되었으며, 흑색종 치료에 기대되는 방법이다.
- [0640] 일 예에서, 본 발명은 식 (I)-(XI)의 화합물, 일부 예들에서, NRBA, 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에

스테르, 수화물 또는 이의 조합을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 흑색종을 치료, 재발을 예방, 저해, 발병을 감소, 개시를 지연, 재발을 감소, 또는 중증도를 저하시키는 방법을 제공한다.

[0641] 일 예에서, 본 발명은 식 (I)-(XI)의 화합물, 일부 예들에서, NRBA, 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 피부 장애, 질환 또는 병태를 치료, 재발을 예방, 저해, 발병을 감소, 개시를 지연, 재발을 감소, 또는 중증도를 저하시키는 방법을 제공한다.

[0642] 일 예에서, 피부 장애, 질환 또는 병태는 흑색종, 소양증, 건선, 피부 위축증을 포함할 수 있다.

[0643] 일 예에서, 본 발명은, 식 (I)-(XI)의 화합물 또는 그의 프로드럭, 에스테르, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 수화물 또는 이의 조합을 개체에 투여하는 것을 포함하는, 1) 개체의 지질 프로파일(lipid profile)을 개선하는 방법; 2) 개체의 순환성 지질 수준을 낮추는 방법; 3) 개체에서 고밀도 지질단백질(HDL) 콜레스테롤 수치를 증가시키는 방법; 4) 전립선 암에 걸려 ADT를 받고 있거나 받은 개체에서 저밀도 지질단백질 : 고밀도 지질단백질 수치의 비율을 변형시키는 방법을 제공한다.

[0644] 다른 예에서, 개체는 ADT를 받고 있거나 받은 개체이다. "받은(has undergone)", "받고 있는(undergoing)" 등의 용어는 일 예에서, 일반적으로 안드로겐 수치를 감소시키거나 특히 테스토스테론의 수치를 감소시키는, 당업계에 공지된 어떠한 치료 또는 요법을 받은(마지막으로 시술한지 6개월 이내) 또는 현재 받고 있는 개체에 대해 사용된다. 다른 예에서, 이 용어는 이전에 6개월 이상 치료 또는 요법을 시술 받은 개체에 대해 사용된다. 일 예에서, 치료 또는 요법은 수술이다. 다른 예에서, 치료 또는 요법은 약제이다. 다른 예에서, 치료 또는 요법은 안드로겐 또는 테스토스테론을 전반적으로 또는 검출가능한 수준 이하로 제거하는 것이다. 다른 예에서, ADT는 안드로겐 또는 테스토스테론 수치 감소에서 의도되지 않은 치료 또는 요법의 부작용이다. 이러한 각각의 가능성은 본 발명의 각각의 구현예이다.

[0645] 다른 예에서, ADT는, LHRH 유사체, 가역적 항안드로겐(예, 비칼루타미드 또는 플루타미드), 항에스트로겐, 항암제, 5- α 리덕타제 저해제, 아로마타제 저해제, 프로게스틴, 선택적인 에스트로겐 수용체 조절자(SERM) 또는 다른 핵 호르몬 수용체를 통해 작용하는 물질을 투여하는 것을 포함하는, 전립선 암 치료에, 전립선 암의 진행 지연에, 및 전립선 암의 재발 예방 및/또는 치료에 사용된다. 다른 예에서, ADT는 매달, 또는 3개월, 4개월, 6개월 또는 12개월마다 투여된다. 다른 예에서, ADT는 첫번째 달에는 2주 마다, 그런 후 4주마다 투여된다.

[0646] 일부 예들에서, 이러한 측면에서, 상기 방법은 본 발명의 화합물을 ADT를 받거나 받고 있는 전립선 암을 가지고 있는 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 일 예에서, 화합물은 ADT 전에 투여될 수 있다. 다른 예에서, 화합물은 ADT와 동시 투여될 수 있다. 다른 예에서, 화합물은 ADT 다음에 투여될 수 있다.

[0647] 일부 예들에서, 본 발명의 방법은 본 발명에서 모든 질병의 예방제로서 ADT와 함께, ADT 전에 또는 ADT 다음에 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 예들에서, 이러한 화합물은 SERM이다. 일 예로, NRBA는 ADT 투여하기 1-2주 전에 투여된다. 다른 예로, NRBA는 ADT 투여하기 2-4주 전에 투여된다. 다른 예로, NRBA는 ADT 투여하기 1-2달 전에 투여된다. 다른 예로, NRBA는 ADT 투여하기 2-4달 전에 투여된다. 다른 예로, NRBA는 ADT 투여하기 4-6달 전에 투여된다. 일 예로, NRBA는 ADT 투여하고 1-2주 후에 투여된다. 다른 예로, NRBA는 ADT 투여하고 2-4주 후에 투여된다. 다른 예로, NRBA는 ADT 투여하고 1-2달 후에 투여된다. 다른 예로, NRBA는 ADT 투여하고 2-4달 후에 투여된다. 다른 예로, NRBA는 ADT 투여하고 4-6달 후에 투여된다.

[0648] 다른 예에서, 본 발명은 ADT와 관련있는 모든 질환, 장애 또는 증상의 치료 방법을 제공한다. 다른 예에서, 본 발명은 테스토스테론 박탈(testosterone deprivation)과 관련있는 모든 질환, 장애 또는 증상의 치료 방법을 제공한다. 각 질환, 장애 또는 증상은 본 발명에 대한 각각의 구체예이다.

[0649] 파필로마 바이러스는 상피에 과다증식성 병변을 유도하는 비막성 DNA 바이러스이다. 파필로마 바이러스는 자연계에 퍼져 있으며, 고등 척추동물들에서 동정되고 있다. 그 중에서도 인간, 반추 동물, 토끼, 말 및 개들에서 특정화되었다. 인간 파필로마 바이러스(HPV)는 80가지 이상의 타입으로 분류된다 (Epidemiology and Biology of Cervical Cancer. Seminars in Surgical Oncology 1999 16:203-211).

[0650] 일 예에서, 본 발명은 식 (I)-(XI)의 화합물, 일부 예들에서, NRBA, 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 파필로마를 치료, 재발

을 예방, 저해, 발병을 감소, 개시를 지연, 재발을 감소, 또는 중증도를 저하시키는 방법을 제공한다.

- [0651] 혼선(Cross-talk)은 에스트로겐 수용체를 통해 내분비-교란성 화합물과 사이토카인 시그널링 사이에 발생하는 것으로 알려져 있어, 면역 시스템 및/또는 이와 관련된 질병의 조절에 있어서의 NRBA 및/또는 그의 핵 호르몬 결합 물질의 역할이 시사되고 있다.
- [0652] 예컨대, 타목시펜, 클로미펜 및 나록시딘은 에스트로겐 수용체-네거티브 T-림프성 백혈병 세포주, CCRF/CEM의 생존성의 감소를 야기하므로, 백혈병 임상 치료제로서의 항에스트로겐의 역할이 시사되고 있다.
- [0653] 백혈병은 골수 및 혈액의 악성 암으로, 급성 또는 만성 골수성, 또는 급성 또는 만성 림프성 질환이 있다.
- [0654] 통상 백혈병의 표준적인 치료는 화학요법 골수 이식, 및/또는 방사선 요법이 있다. 화학요법은 통상 2종 이상의 항암제를 병용하여 사용하고 있으며, 가장 일반적인 조합은 독소루비신, 다우노루비신, 미토산트론 또는 티오구아닌 중 어느 하나와 시트라빈의 조합, 머캅토포린과 메토트렉세이트, 미트로산트론과 에토포사이드, 아스파라기나제와 빈크리스틴, 다우노루비신과 프레드니손, 사이클로포스파미드와 빈크리스틴, 시트라빈과 프레드니손, 사이클로포스파미드와 빈크리스틴 및 프레드니손, 다우노루비신과 시트라빈, 티오구아닌 및 티오투아닌, 다우노루비신과 빈크리스틴 및 프레드니손이다.
- [0655] 일 예에서, 본 발명은 식 (I)-(XI)의 화합물 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 백혈병을 치료, 재발을 예방, 저해, 발병을 감소, 개시를 지연, 또는 중증도를 저하시키는 방법을 제공한다.
- [0656] 일부 예들에서, 본 발명은, 암의 치료, 중증도 저하, 발병 감소 또는 병인 감소를 위한, 본 명세서에 기술된 화합물, 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 수화물 또는 이의 조합의 용도를 제공한다. 다른 예에서, 암은 안드로겐 AR 의존성 종양(악성 또는 양성), 예컨대 전립선 암, 유방암(수술 가능하거나 가능하지 않음, 남성 또는 여성)이다. 다른 예로, 화합물은 전립선 암; 방광암; 뇌암; 골 종양, 결장암, 자궁내막암, 간암, 폐암, 림프암, 신장암, 골육종암, 난소암, 췌장암, 음경암, 피부암, 갑상선암; 및/또는 호르몬-의존성 암 치료시 ADT를 보조한다.
- [0657] 일부 예들에서, 본 발명은 식 (I)-(XI)의 NRBA 또는 SERM, 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 방광암을 치료, 억제, 발병을 감소, 중증도를 저하, 감퇴를 연장시키는 방법을 제공한다.
- [0658] 방광 절제술의 단독, 또는 방광 절제술과 메토트렉세이트, 빈블라스틴, 독소루비신 또는 시스플라스틴 또는 당업계에 공지된 기타의 투여의 조합 등의, 방광암에 대한 기존 치료방법은 본원에 제공된 치료방법과 조합될 수 있다.
- [0659] 일 예에서, 본 발명은, a) 골 관련 장애의 치료; b) 골 관련 장애의 예방; c) 골 관련 장애의 억제; d) 골 관련 장애의 저해; e) 개체의 골강도 증가; f) 개체의 골량 증가; g) 파골세포 형성 저해를 위한, 본 명세서에 기술된 화합물, 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 수화물 또는 이의 조합의 용도를 제공한다.
- [0660] 일 예에서, 본 발명은, a) 골 회복 가속화; b) 골 장애 치료; c) 골 밀도 감소 치료; d) 골밀도(BMD) 감소 치료; e) 골 중량 감소의 치료; f) 대사성 골 질환의 치료; g) 골 성장 또는 재생장(Regrowth)의 촉진; h) 골 복구 촉진; i) 골절 회복 촉진; j) 골 리모델링 촉진; k) 얼굴, 고관절 또는 관절 등의 재건 수술로 인한 골 손상의 치료; l) 골 강도 및 기능 강화; m) 피질 골량 증가; n) 소주골 연결성(trabecular connectivity) 증가를 위한, 본 명세서에 기술된 화합물, 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 수화물 또는 이의 조합의 용도를 제공한다.
- [0661] 일 예에서, 본 발명은 NRBA 화합물, 일부 예들에서, 본 발명의 SERM을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 골 관련 질환 또는 장애의 치료, 예방, 중증도 저하, 개시 지연, 재발 감소 방법을 제공한다. 일 예에서, 개체에 NRBA/SERM 또는 이를 포함하는 조성물이 투여되며, 상기 NRBA/SERM은 (I)-(XI) 또는 그의 프로드럭, 에스테르, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼

합물(impurity), N-산화물, 수화물 또는 이의 조합이다. 일부 예들에서, ER- β 작용자는 개체에서 골 관련 질환 또는 장애의 치료, 예방, 증정도 저하, 개시 지연, 재발 감소에 유용하다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3a이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3d이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3e이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3i이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3j이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3i 또는 이의 조합이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 4a이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 4h이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 4u이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10o이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10d이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10f이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10i이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10w, 또는 이의 조합이다.

[0662] 일 예에서, 골 관련 장애는 유전자 장애이거나, 다른 예로는 해당 질환에 대한 치료 요법의 결과로서 유발된다. 예컨대, 일 예에서, 본원에 기술된 화합물은 골에 암 전이 결과로 발생하는 골 관련 장애, 또는 다른 예로 예컨대 개체에 전립선에 종양발생에 대응하여 실시된 안드로겐-박탈 요법의 결과로서, 발생하는 골 관련 장애를 치료하는데 유용하다.

[0663] 일 예에서, 골-관련 장애는 골다공증이다. 다른 예에서, 골-관련 장애는 골감소증이다. 다른 예에서, 골-관련 장애는 골 재흡수의 증가이다. 다른 예에서, 골-관련 장애는 골절이다. 다른 예에서, 골-관련 장애는 골 약화이다.

[0664] 다른 예에서, 골-관련 장애는 골밀도(BMD) 감소이다. 다른 예에서, 골-관련 장애는 골다공증, 골감소증, 골 재흡수의 증가, 골절, 골 약화 및 BMD 감소의 임의의 조합이다. 각각의 장애는 본 발명의 개별적인 구체예를 대표한다.

[0665] 일 예에서, "골다공증"은, 칼슘 및 골 단백질의 고갈에 기인하는 골량의 감소를 동반하는 골의 빈약화(thinning)를 지칭한다. 다른 예에서, 골다공증은 전신 골격 질환으로서, 낮은 골량 및 골조직의 약화를 특징으로 하며, 결과적으로 골의 약화 및 골절에 대한 취약성을 증가시킨다. 일 예에서, 골다공증 환자는 골강도가 비정상이며 결과적으로 골절의 위험이 증가된다. 다른 예에서, 골다공증은, 골에서 정상적으로 발견되는 칼슘 및 단백질 콜라겐 양자 모두를 고갈시키고, 일 예에서는 비정상적인 골질(bone quality) 또는 뼈 밀도의 감소를 유발한다. 다른 예에서, 골다공증을 앓고 있는 골은, 정상적인 경우에 골절을 야기하지 않을 사소한 낙상 또는 손상만으로도 골절을 일으킬 수 있다. 일 예에서, 골절은 균열(cracking)(고관절 골절과 같은) 또는 붕괴(collapsing)(척추의 압박골절과 같은)의 형태일 수 있다. 다른 골격 부위에서도 골절이 발생할 수 있지만, 척추, 고관절 및 손목이 골다공증-유도성 골절의 일반적 부위이다. 다른 예에서, 방치된 골다공증은 자세의 변화, 신체적 비정상 및 운동성의 감소를 유발할 수 있다.

[0666] 일 예에서, 골다공증은 안드로겐 박탈에 의해 유발된다. 다른 예에서, 골다공증은 안드로겐 박탈 후에 이어진다. 다른 예에서, 골다공증은 일차성 골다공증이다. 다른 예에서, 골다공증은 이차성 골다공증이다. 다른 예에서, 골다공증은 폐경후 골다공증이다. 다른 예에서, 골다공증은 소년기(juvenile) 골다공증이다. 다른 예에서, 골다공증은 특발성 골다공증이다. 다른 예에서, 골다공증은 노인성 골다공증이다.

[0667] 다른 예에서, 일차성 골다공증은 유형 I 일차성 골다공증이다. 다른 예에서, 일차성 골다공증은 유형 II 일차성 골다공증이다. 각 유형의 골다공증은 본 발명의 개별적인 구체예를 대표한다.

[0668] 본 발명의 본 구현예에 따라 일 예에서, 본 명세서에 기술된 화합물 또는 그의 조합으로 골-관련 장애를 치료한다. 다른 예에서는, 본 명세서에 기술된 화합물 또는 화합물들의 투여 전에, 그와 동시에, 또는 그 후에, 다른 골-자극 화합물을 개체에게 제공할 수 있다. 일 예에서, 이러한 골 자극 화합물은 천연 또는 합성 재료를 포함할 수 있다.

[0669] 다른 예에서, 본 발명은 식 (I)-(XI)의 NRBA/SERM, 또는 그의 프로드럭, 에스테르, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 수화물 또는 이의 조합, 또는 이를 포함하는 조성물을 투여하여, 개체에서 골다공증, 골절, 및/또는 골밀도(BMD) 감소의 발병을 감소, 저해, 억제 및 치료하는 단계를 포함하는, 개체에서 골다공증, 골절, 및/또는 골밀도(BMD) 감소의 발병을 감소, 저해, 억제 및 치료하는 방법을 제공한다. 일부 예에서, ER- β 작용자는 개체에서

골다공증, 골절, 및/또는 골밀도(BMD) 감소의 발병을 감소, 저해, 억제 및 치료하는데 유용하다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3a이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3d이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3e이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3i이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3g이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3j이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3i 또는 이의 조합이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 4a이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 4h이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 4u이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10o,이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10d, 이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10f이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10i이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10w 또는 이의 조합이다.

[0670] 일 예에서, 당업자가 인식할 수 있는 바와 같이, 골 자극 화합물은 골 형성 단백질(BMP), 성장인자, 예를 들어 상피세포 성장인자(EGF), 섬유아세포 성장인자(FGF), 변형 성장인자(TGF), 인슐린 성장인자(IGF), 혈소판 유래 성장인자(PDGF), 헤지호그(hedgehog) 단백질, 예를 들어 소닉(*sonic*), 인디안(*indian*) 및 데서트(desert) 헤지호그, 호르몬, 예를 들어 난포자극 호르몬, 부갑상선 호르몬, 부갑상선 호르몬 관련 펩타이드, 액티빈, 인히빈, 폴리스타틴, 프리즐(*frizzled*), *frzb* 또는 프라즐(*frazzled*) 단백질, BMP 결합 단백질, 예를 들어 코르딘 및 페투인, 사이토카인, 예를 들어 IL-3, IL-7, GM-CSF, 케모카인, 예를 들어 에오타신, 콜라겐, 오스테오칼신, 오스테오넥틴 등을 포함할 수 있다.

[0671] 다른 예에서, 골 장애의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 조성물은 본 명세서에 기술된 화합물 또는 화합물들, 부가적인 골 자극 화합물 또는 화합물들, 및 골 형성 세포를 함유할 수 있다. 일 예에서, 골 형성 세포는 조골 세포로 분화되도록 유도될 수 있는 줄기세포 또는 조상세포(progenitor cell)일 수 있다. 다른 예에서, 세포는 조골세포일 수 있다. 다른 예에서, 골-자극 화합물을 암호화하는 핵산을 개체에게 투여할 수 있으며, 이는 본 발명의 일부로서 간주된다.

[0672] 일 예에서, 본 발명의 방법은, 골다공증 치료를 위한 화합물의 투여를 특징으로 한다. 다른 예에서, 본 발명의 방법은, 골다공증 치료를 위한 SERM과 조합한 화합물의 투여를 특징으로 한다. 다른 예에서, SERM은 타목시펜, 4-하이드록시타목시펜, 이독시펜, 토레미펜, 오스페미펜, 드롤록시펜, 랄록시펜, 아르족시펜, 바제독시펜, PPT(1,3,5-트리스(4-하이드록시페닐)-4-프로필-1H-피라졸), DPN, 라소폭시펜, 피펜독시펜, EM-800, EM-652, 나폭시딘, 진독시펜, 테스밀리펜, 미프록시펜 포스페이트, RU 58,688, EM 139, ICI 164,384, ICI 182,780, 클로미펜, MER-25, 디에틸스티베스트롤, 쿠메스트롤, 제니스타인, GW5638, LY353581, 주클로미펜, 엔클로미펜, 텔마디논 아세테이트, DPPE, (*N,N*-디에틸-2-{4-(페닐메틸)-페녹시}에탄아민), TSE-424, WAY-070, WAY-292, WAY-818, 사이클로코뉴롤, 프리나베렐, ERB-041, WAY-397, WAY-244, ERB-196, WAY-169122, MF-101, ERb-002, ERB-037, ERB-017, BE-1060, BE-380, BE-381, WAY-358, [18F]FEDNP, LSN-500307, AA-102, 반 지 리안, CT-101, CT-102 또는 VG-101이다.

[0673] 다른 예에서, 본 발명의 방법은, 골다공증의 치료를 위하여, 비스포스포네이트, 예를 들어 알렌드로네이트, 텔루드로네이트, 클로드로네이트, 파미드로네이트, 에티드로네이트, 알렌드로네이트, 졸렌드로네이트, 시마드로네이트, 네리드로네이트, 미노드론산, 이반드로네이트, 리세드로네이트 또는 호모레스드로네이트와 조합한 본 발명의 화합물의 투여를 특징으로 한다.

[0674] 다른 예에서, 본 발명의 방법은, 골다공증의 치료를 위하여, 칼시토닌, 예를 들어 살몬, 엘카토닌, SUN-8577 또는 TJN-135와 조합한 화합물의 투여를 특징으로 한다.

[0675] 다른 예에서, 본 발명의 골다공증 치료 방법은, a) 비타민 D 또는 유도체, 예를 들어 ZK-156979; b) 비타민 D 수용체 리간드 및 유사체, 예를 들어 칼시트리올, 토피트리올, ZK-150123, TEI-9647, BXL-628, Ro-26-9228, BAL-2299, Ro-65-2299 또는 DP-035; c) 에스트로젠, 에스트로젠 유도체, 또는 접합된 에스트로젠; d) 항에스트로젠, 프로게스틴 또는 합성 에스트로젠/프로게스틴; e) RANK 리간드 mAb, 예를 들어 데노수마브, 이전에는 AMG162(암젠); f) α v β 3 인테그린 수용체 길항제; g) 파골세포 공포 ATPase 저해제; h) 파골세포 수용체에 대한 VEGF 결합의 길항제; i) 칼슘 수용체 길항제; j) PTh(부갑상선 호르몬) 및 유사체, PThrP 유사체(부갑상선 호르몬-관련 펩타이드); k) 카텝신 K 저해제(AAE581 등); l) 스트론튬 라벨레이트; m) 티볼론; n) HCT-1026, PSK3471; o) 갈륨 말톨레이트; p) 뉴트로핀 AQ; q) 프로스타글란딘(뼈를 위한), r) p38 단백질 키나제 저해제; s) 골 형성 단백질; t) BMP 길항작용의 저해제; u) HMG-CoA 리덕타제 저해제; v) 비타민 K 또는 유도체; w) 이

프리플라본; x) 플루오라이드 염; y) 식이 칼슘 보충제, 및 z) 오스테오프로테게린과 조합한 본 발명의 화합물의 투여를 특징으로 한다.

[0676]

일 예에서, 본 발명의 방법은 호르몬성 장애, 교란 또는 불균형에 관련되거나 이에 의해 유발되는 질환 또는 장애의 치료에 있어서 유용하다. 일 예에서, 호르몬성 장애, 교란 또는 불균형은 호르몬 과잉을 포함한다. 다른 예에서, 호르몬성 장애, 교란 또는 불균형은 호르몬 결핍을 포함한다. 일 예에서, 호르몬은 스테로이드 호르몬이다. 다른 예에서, 호르몬은 에스트로겐이다. 다른 예에서, 호르몬은 안드로겐이다. 다른 예에서, 호르몬은 글루코코르티코이드이다. 다른 예에서, 호르몬은 코르티코-스테로이드이다. 다른 예에서, 호르몬은 황체형성 호르몬(LH)이다. 다른 예에서, 호르몬은 난포자극 호르몬(FSH)이다. 다른 예에서, 호르몬은 당업계에 공지된 임의의 다른 호르몬이다. 다른 예에서, 호르몬성 장애, 교란 또는 불균형은 폐경기와 관련있다. 다른 예에서, 호르몬성 장애, 교란 또는 불균형은 남성 갱년기(andropause), 남성 갱년기 혈관운동성 증상(andropausal vasomotor symptom), 남성 갱년기 여성형 유방(andropausal gynecomastia), 근육 강도 및/또는 기능, 골강도 및/또는 기능 및 분노와 관련있다. 다른 예에서, 호르몬 결핍은 개체의 질환 또는 장애의 치료의 부산물로서, 특수한 처리의 결과이다. 예를 들어, 호르몬 결핍은 개체의 전립선 암에 대한 요법으로서 개체의 안드로겐을 고갈시킨 결과일 수 있다. 각각의 가능성은 본 발명의 개별적인 구체예를 대표한다.

[0677]

일부 예에서, 본 발명은 개체의 소화기계 질환과 관련있는 증상을 치료, 발병을 감소, 개시를 지연, 진행을 지연, 증상을 완화 및/또는 제거하는 방법을 제공한다. 일 예에서, 본 발명은 화합물 및 항암제, 면역조절제, 항당뇨병제, 중추신경계 치료제, 위장관계 치료제, 항감염제, 대사 질환 치료제, 유전자 요법 약제, 내분비계 치료제, 비타민, 또는 그의 조합을 함유하는 조성물을 개체에게 투여함을 특징으로 한다. 일부 예에서, 위장관계 질환은 선종성 결장 용종증(adenomatous polyposis coli), 알라질 증후군(Alagille syndrome), 항문 질환(anus disease), 충수염(appendicitis), 바렛 식도(barrett esophagus), 담도 폐쇄증(biliary atresia), 담도 질환(biliary tract disease), 카롤리병(Caroli disease), 셀리악병(ceciac disease), 담관염(cholangitis), 담낭염(cholecystitis), 담석증(cholelithiasis), 대장염(colitis), 궤양성(ulcerative), 크론병(Crohn's disease), 연하 장애(deglutition disorder), 십이지장 궤양(duodenal ulcer), 이질(dysentery), 장염(enterocolitis), 위막성(pseudomembranous), 식도 이완불능증(esophageal achalasia), 식도 폐쇄증(esophageal atresia), 식도염(esophagitis), 외분비성 췌장 기능부전(exocrine pancreatic insufficiency), 지방간, 대변실금(fecal incontinence), 위염(gastritis), 위염, 비후성(hypertrophic), 위장염(gastroenteritis), 위식도 역류(gastroesophageal reflux), 위마비(gastroparesis), 치질(hemorrhoids), 간정맥 혈전증(hepatic vein thrombosis), 간염, 간염, 만성, 탈장(hernia), 횡경막(diaphragmatic), 탈장, 열공(hiatal), 선천성 거대결장증(Hirschsprung disease), 고혈압(HTN: hypertension), 문맥(portal), 염증성 장질환(inflammatory bowel disease), 장질환(intestinal disease), 장 신생물(intestinal neoplasm), 장 신경형성 장애(intestinal neuronal dysplasia), 장 폐색(intestinal obstruction), 과민성 대장 증후군(irritable bowel syndrome), 유당불내증(lactose intolerance), 간경화(liver cirrhosis), 간질환(liver disease), 메켈 게실(meckel diverticulum), 췌장 질환(pancreatic disease), 췌장 신생물(pancreatic neoplasm), 췌장염(pancreatitis), 소화 궤양(peptic ulcer), 포이츠-예거 증후군(Peutz-Jeghers syndrome), 직장염(proctitis), 직장 질환(rectal disease), 직장 탈출증(rectal prolapse), 단장 증후군(short bowel syndrome), 기관식도누공(tracheoesophageal fistula), 휘플병(whipple disease) 또는 졸링거-엘리슨 증후군(Zollinger-Ellison syndrome)을 포함한다.

[0678]

일부 예에서, 본 발명은 개체의 호흡기 질환과 관련된 증상을 치료, 발병을 감소, 개시를 지연, 진행을 지연, 증상을 완화 및/또는 제거하는 방법을 제공한다. 일 예에서, 본 발명은 화합물 및 항암제, 면역조절제, 중추신경계 치료제, 심혈관계 치료제, 항감염제, 소모성 질환 치료제, 유전자 요법 약제, 내분비계 치료제, 비타민, 또는 그의 조합을 함유하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 예에서, 호흡기 질환은 기도 폐쇄(airway obstruction), 무호흡증(apnea), 석면증(asbestosis), 천식(asthma), 천식 유도성 근육 약화 또는 골 약화, 무기폐(atelectasis), 베릴륨 중독증(berylliosis), 기관지 질환(bronchial disease), 기관지 확장증(bronchiectasis), 세기관지염(bronchiolitis), 폐쇄성 세기관지 기질화 폐렴(bronchiolitis obliterans organizing pneumonia), 기관지염(bronchitis), 기관지폐 이형성증(bronchopulmonary dysplasia), 만성 폐쇄성 폐질환(COPD: chronic obstructive pulmonary disease), 일반 감기, 기침, 축농증(empyema), 흉막(pleural), 후두개염(epiglottitis), 글루코코르티코이드(GC)-유도성 근병증 또는 골감소증 객혈(hemoptysis), 고혈압, 폐, 과호흡(hyperventilation), 카타제너 증후군(kartagener syndrome), 폐농양(lung abscess), 폐질환, 태변 흡인 증후군(meconium aspiration syndrome), 흉막 삼출(pleural effusion), 늑막염(pleurisy), 폐렴, 기흉(pneumothorax), 폐포 단백증(pulmonary alveolar proteinosis), 폐질환(pulmonary disease), 만성 폐쇄성

(chronic obstructive), 폐부종(pulmonary edema), 폐색전증(pulmonary embolism), 폐기종(pulmonary emphysema), 폐섬유증(pulmonary fibrosis), 호흡곤란 증후군(respiratory distress syndrome), 신생아-호흡과민(newborn-respiratory hypersensitivity), 호흡기 감염증(respiratory tract infection), 비경화증(rhinoscleroma), 만도 증후군(scimitar syndrome), 중증 급성 호흡기 증후군(severe acute respiratory syndrome), 규폐증(silicosis), 수면 무호흡증(sleep apnea), 중심 천명(central stridor), 기관지 협착증(tracheal stenosis), 천식에 기인하는 근육량 또는 골량의 감소, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)에서의 소모, 베게너 육아종(Wegener's granulomatosis) 또는 백일해(whooping cough)를 포함한다.

[0679] 폐 질환으로는 만성 폐색성 폐 질환(COPD), 만성 섬유증 및 간질성 폐 질환 등의 질환을 포함한다. 이들 질환의 공통된 특징은 폐의 산소 및 이산화탄소의 교환력 감소이다. 이는, 호흡을 빠르게 하여, 충분한 산소를 얻기 위해 환자가 소비해야되는 에너지를 증가시키게 한다. 다양한 호흡 증후군은 가스를 대기와 충분히 교환하는 폐 능력을 방해한다. 이러한 호흡 문제는 이환 및 사망의 주된 원인이다.

[0680] 다른 예에서, 본 발명은 식 (I)-(XI)의 NRBA 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 투여하여, 개체에서 염증 병태를 치료, 예방, 저해 및 발병을 감소시키는, 개체에서 폐 질환, 장애 또는 병태를 치료, 예방, 저해, 발병을 감소시키는 방법을 제공한다.

[0681] 일부 예들에서, 폐 질환은 천식, 만성 폐색성 폐 질환(COPD), 만성 섬유증, 출혈성 쇼크, 폐 암 또는 늑막염을 포함할 수 있다.

[0682] 일부 예에서, 본 발명은 개체에서 신경계와 관련있는 증상을 치료, 발병을 감소, 개시를 지연, 진행을 지연, 감퇴 및/또는 제거하는 방법을 제공한다. 일 예에서, 상기 방법은 화합물과, 항암제, 면역조절제, 중추신경계 치료제, 항감염제, 대사성 질환 치료제, 소모성 질환 치료제, 유전자 요법 약제, 내분비계 치료제, 비타민, 또는 그의 조합을, 포함하는 조성물을 개체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 예에서, 신경계 질환은 자율신경계 질환(autonomic nervous system disease), 중추신경계 질환, 뇌신경 질환(cranial nerve disease), 탈수초성 질환(demyelinating disease), 신경계 기형(nervous system malformation), 신경학적 증상(neurologic manifestation) 또는 신경근 질환(neuromuscular disease)을 포함한다.

[0683] 일부 예에서, 자율신경계 질환은 작열통(causalgia) 또는 반사성 교감신경 이영양증(reflex sympathetic dystrophy)을 포함한다.

[0684] 일부 예에서, 중추신경계 질환은 알츠하이머병, 거미막염(arachnoiditis), 뇌농양(brain abscess), 뇌허혈(brain ischemia), 중추신경계 감염증, 뇌성마비(cerebral palsy), 뇌혈관 장애(cerebrovascular disorder), 피질 기저핵 변성(CBGD: corticobasal ganglionic degeneration), 크로이츠펔트-야콥 증후군(Creutzfeldt-Jakob syndrome), 댄디-워커 증후군(Dandy-Walker syndrome), 치매(dementia), 뇌염(encephalitis), 뇌척수염(encephalomyelitis), 간질(epilepsy), 간질 유도성 성선기능 저하 및/또는 고대사(hypermetabolic) 상태, 본태성 진전증(essential tremor), 프리드리히 운동실조증(Friedreich ataxia), 게르스트만-슈트로이슬러-샤인커 병(Gerstmann-Straussler-Scheinker disease), 할러보든-스파츠 증후군(Hallervorden-Spatz syndrome), 헌팅턴 병(Huntington disease), 뇌수종(hydrocephalus), 저산소증(hypoxia), 불면증(insomnia), 허혈성 발작(ischemic attack), 쿠루병(kuru), 란다우-클레프너 증후군(Landau-Kleffner syndrome), 루이체병(Lewy Body disease), 마샤드-조셉병(Machado-Joseph disease), 메이그 증후군(meige syndrome), 뇌수막염(meningitis), 세균성 뇌수막염(bacterial meningitis), 바이러스성(viral), 편두통 장애(migraine disorder), 운동 장애(movement disorder), 다계통 위축증(multiple system atrophy), 척수염(myelitis), 올리브교소뇌피질 위축(olivopontocerebellar atrophy), 파킨슨병(Parkinson's disease), 파킨슨병 장애(parkinsonian disorder), 회백수염(poliomyelitis), 회백수염 후 증후군(postpoliomyelitis syndrome), 프리온 질환(prion disease), 가상 뇌종양(pseudotumor cerebri), 샤이-드래거 증후군(Shy-Drager syndrome), 연축(spasm), 영아(infantile), 척수 질환, 핵상 마비(supranuclear palsy), 척수공동증(syringomyelia), 시상 질환(thalamic disease), 틱 장애(tic disorder), 튜렛 증후군(tourette syndrome) 또는 우베오메닝고엔세팔리틱 증후군(uveomeningoencephalitic syndrome)을 포함한다. 일부 예에서, 중추신경계 질환은 낭포성 섬유증 유도성 성선기능 저하 상태(cystic fibrosis induced hypogonadal state)이다.

[0685] 일부 예에서, 뇌신경 질환은 안면신경마비(bell palsy), 뇌신경 질환, 안면반측위축(facial hemiatrophy), 안면신경통(facial neuralgia), 설인두 신경 질환(glossopharyngeal nerve disease), 뫼비우스 증후군(Moebius syndrome) 또는 3차 신경통(trigeminal neuralgia)을 포함한다.

- [0686] 일부 예에서, 중추신경계 질환은 중추신경계(CNS)의 손상 또는 상해를 포함한다. 일부 예에서, CNS의 손상 또는 상해는 근육 소모성 장애에 관련될 수 있다. CNS의 손상 또는 상해는, 예를 들어 질환, 외상 또는 화학물질에 의해 야기될 수 있다. 예로서 중추신경 손상 또는 상해, 말초신경 손상 또는 상해 및 척수 손상 또는 상해를 들 수 있다.
- [0687] 척수 손상(SCI) 환자들이 참여한 연구에서, SCI 후에 중추 신경전달물질이 변화되어 시상하부-뇌하수체-부신 축의 기능부전을 유발하고, 이들의 붕괴는 테스토스테론 및 다른 호르몬 수준의 심각한 감소를 야기함이 입증되었다. SCI 또는 다른 급성 질병 또는 외상은 고조된 이화작용과 더불어 저하된 동화 활성을 특징적으로 포함하여 체지방 체조직이 손실되는 경향이 있는 병태를 유발하며, 이는 종종 영양소 이용의 교란을 수반한다. 체지방 체중 손실의 효과는 창상의 확장 및 치유 기전의 약화를 포함함으로써, 문제를 더욱 악화시킨다. 거동불능과 조합된 영양 및 단백질 결핍으로 인하여 척수 손상 환자의 욕창 위험이 높아진다.
- [0688] 일 예에서, 본 발명의 방법으로 다양한 CNS 손상을 치료할 수 있다. CNS 손상은, 일 예에서, 신경 세포막의 파괴를 지칭하거나, 다른 예에서 신경이 신경 자극을 생산 및 전파하지 못함을 지칭하거나, 다른 예에서 세포의 사망을 지칭할 수 있다. 손상은 CNS의 정상 기능을 직접 또는 간접적으로 훼손하는 상해를 포함한다. 손상은 구조적, 물리적 또는 기계적 감손일 수 있으며, 신경 섬유의 압착(crushing), 압박(compression) 또는 인장(stretching)의 경우와 같은 물리적 충격에 의해 유발될 수 있다. 다른 경우에, 세포막은 질병, 화학적 불균형 또는 생리적 기능 부전, 예를 들어 무산소증(anoxia)(예, 뇌졸중), 동맥류(aneurysm) 또는 재관류(reperfusion)에 의해 파괴 또는 분해될 수 있다. CNS 손상은, 예를 들어 망막신경절 세포(retinal ganglion cell)의 상해, 외상성 뇌손상, 뇌졸중-관련 손상, 뇌 동맥류(cerebral aneurism)-관련 손상, 척수 손상, 예를 들어 단마비(monoplegia), 양마비(diplegia), 대마비(paraplegia), 편마비(hemiplegia) 및 사지마비(quadriplegia), 신경증식성 장애(neuroproliferative disorder) 또는 신경병증성 통증 증후군(neuropathic pain syndrome)을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.
- [0689] 다른 예에서, 본 발명은 식 (I)-(XI)의 화합물 또는 그의 프로드럭, 에스테르, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 수화물 또는 이의 조합을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 포유류에서 중추 신경계(CNS) 장애, 질병 또는 병태를 치료, 예방, 억제, 저해 또는 발병을 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0690] 포유류의 척수가 손상되면 척수 신경 간의 연결이 끊어진다. 이러한 손상은 손상에 의해 훼손된 신경로에서의 신경 자극의 흐름을 차단함으로써 감각 및 운동 기능 양자 모두를 훼손한다. 척수 손상은 척수의 압박 또는 다른 타박상, 또는 척수의 압착 또는 절단(severing)으로부터 발생할 수 있다. 본 명세서에서 "횡절단(transection)"이라고 지칭되기도 하는 척수의 절단은 척수의 완전 절단 또는 불완전 절단일 수 있다.
- [0691] 일부 예에서의 CNS 손상 또는 다른 예에서의 척수 손상을 입은 개체의 치료 방법은, 손상 부위의 전기적 자극 및 예를 들어 미국 특허출원 공개번호 제20040214790A1호에 기술된 바와 같은 플린 뉴클레오시드 또는 그의 유사체의 투여로 개체를 치료함으로써 수행될 수 있다.
- [0692] 일부 예에서, 탈수초성 질환은 부신백질 이영양증(adrenoleukodystrophy), 알렉산더병(alexander disease), 카나반병(canavan disease), 탈수초성 질환, 쉴더(schilder)의 미만성 뇌경화증(diffuse cerebral sclerosis), 공세포백색질 형성장애(leukodystrophy-globoid cell), 이염성백질 이영양증(leukodystrophy-metachromatic), 다발성 경화증(multiple sclerosis) 또는 시신경 척수염(neuromyelitis optica)을 포함한다.
- [0693] 일부 예에서, 신경계 기형은 아놀드-키아리 기형(Arnold-Chiari malformation), 샤르코-마리-투스병(Charcot-Marie-Tooth disease), 뇌류(encephalocele), 유전성 운동 감각 신경병증(hereditary motor and sensory neuropathies), 중격 시신경 형성장애(septo-optic dysplasia), 잠재성 이분척추증(spina bifida occulta) 또는 척추 유합부전(spinal dysraphism)을 포함한다.
- [0694] 일부 예에서, 신경학적 증상은 인지불능(agnosia), 기억상실(amnesia), 명칭성 실어증(anomia), 실어증(aphasia), 행위상실증(apraxias), 척추 통증(back pain), 브라운-시쿼드 증후군(Brown-Sequard syndrome), 소뇌성 운동실조(cerebellar ataxia), 무도병(chorea), 의사소통 장애(communication disorder), 착란(confusion), 어지럼증(dizziness), 난독증(dyslexia), 근긴장이상(dystonia), 안면 신경 마비(facial paralysis), 근섬유속 연축(fasciculation), 보행 장애(gait disorder), 신경학적-두통(neurologic-headache), 편마비, 기억 장애(memory disorder), 정신지체(mental retardation), 무언증(mutism), 간대성근경련(myoclonus), 경통(neck pain), 비언어적 학습장애(nonverbal learning disorder), 후각장애(olfaction)

disorder), 통증(pain), 마비(paralysis), 환상지(phantom limb), 안면실인증(prosopagnosia), 사지마비, 발작(seizure), 연축, 언어장애(speech disorder), 공감각 지발성 안면마비(synesthesia tardive dyskinesia), 미각장애(taste disorder), 사경(torticollis), 진전증(tremor), 개구장애(trismus), 무의식(unconsciousness) 또는 현기증(vertigo)을 포함한다.

[0695]

일부 예에서, 신경근 질환은 근위축성 측색경화(amyotrophic lateral sclerosis), 상완신경총 신경염(brachial plexus neuritis), 팔신경열기 신경병증(brachial plexus neuropathy), 연수마비(bulbar palsy), 손목굴 증후군(carpal tunnel syndrome), 팔꿈치 증후군(cubital tunnel syndrome), 당뇨병성 신경병증(diabetic neuropathy), 자율신경실조증(dysautonomia), 길랭-바레 증후군(guillain-barre syndrome), 유전성 감각 및 자율 신경병증(hereditary sensory and autonomic neuropathy), 밀러 피셔 증후군(miller fisher syndrome), 운동 신경원 질환(motor neuron disease), 근위축(muscular atrophy), 척추, 중증근육무력증(myasthenia gravis), 근병증(myopathy), 구조성(structural), 선천성(congenital), 신경압박 증후군(nerve compression syndrome), 신경통(neuralgia), 신경근 질환, 마비, 가족성 주기성(familial periodic), 말초신경계 질환, 포우임스 증후군(poems syndrome), 다발성 신경병증(polyneuropathy), 다발성 신경근병증(polyradiculopathy), 레프숨병(refsum disease), 좌골 신경통(sciatica), 소아 척수성 근위축(spinal muscular atrophies of childhood), 강직인간 증후군(stiff-person syndrome), 흉곽출구 증후군(thoracic outlet syndrome) 또는 척골 신경 압박 증후군(ulnar nerve compression syndrome)을 포함한다.

[0696]

일 예에서, 신경계 질환을 가진 개체를 치료하는 방법은, 개체는 신경계 질환을 가짐으로 인해 발생하며 본 명세서에 일부 기술된, 개체의 임의의 2차 병태의 치료를 포함한다.

[0697]

본 발명의 화합물은 신경망막(neural retina)에 영향을 주는 병태의 치료 또는 제거용으로 사용할 수 있다. 에스트로겐은 망막에 대해 신경보호 효과를 가질 수 있으며(예, Invest Ophthalmol Vis Sci 38:1193-1202 (1997) and Invest Ophthalmol Vis Sci 44(7):3155-3162 (2003) 참조), 에스트로겐 수용체는 내망막(inner retina) 뿐만 아니라 맥락막에서도 발견된다(Br J Ophthalmol 85:877-882 (2001)). 본 발명의 NRBA는, 비제한적으로 황반 변성, 녹내장, 당뇨병성 망막증, 변성증(retinitis pigmentosa) 및 그의 유전적 결함, 외상 또는 환경적 노출로 인해 발생하는 망막 변성 등의, 국소 허혈증 또는 퇴행성 장애에 대해 눈을 치료하거나 이로부터 눈을 보호하는데 이용할 수 있다.

[0698]

일부 예에서, 본 발명은 개체의 안 질환을 치료하거나, 발생률을 감소시키거나, 개시 또는 진행을 지연시키거나, 관련된 증상을 경감 및/또는 제거하는 방법을 제공한다. 일 예에서, 본 발명은 NRBA/SERM 화합물 및 항암제, 면역조절제, 심혈관계 치료제, 항감염제, 소모성 질환 치료제, 유전자 요법 약제, 내분비계 치료제, 비타민, 또는 그의 조합을 함유하는 조성물을 개체에게 투여함을 특징으로 한다. 일부 예에서, 안 질환은 급성 개체 잠재성 외망막병증(acute zonal occult outer retinopathy), 색각이상(abnormal color vision), 아디스 증후군(Adie syndrome), 백색증(albinism), 안-흑내장(ocular-amaurosis), 일과성(fugax), 약시(amblyopia), 무홍채증(aniridia), 동공부등(anisocoria), 안저혈 시신경 병증(anterior ischemic optic neuropathy), 무안구증(anophthalmos), 무수정체증(aphakia), 안정 피로(asthenopia), 난시(astigmatism), 자가면역질환, 안검염(blepharitis), 안검하수(blepharoptosis), 안검경련증(blepharospasm), 실명(blindness), 백내장(cataract), 노인성 백내장 중심성 맥락망막병증(senile cataract central chorioretinopathy), 산립종(chalazion), 맥락망막염(chorioretinitis), 맥락망막성 출혈(chorioretinal hemorrhage), 맥락막 결손(choroideremia), 안조각 결손증(coloboma), 색각결함(color vision defect), 결막염(conjunctivitis), 각막 질환(corneal disease), 각막 이영양증(corneal dystrophy), 각막 부종(corneal edema), 각막 궤양(corneal ulcer), 각막 불투명(corneal opacity), 각막 미란(corneal erosion), 각막 내피세포 변성(corneal endothelial cell degeneration) 및 내피세포의 이영양증 또는 소실, 각막 이영양증 또는 변성, 각막 상피의 분리(detachment of corneal epithelium), 유행성 각결막염(epidemic keratoconjunctivitis), 산립종(chalazion), 중추신경질환(central nerve disease), 중심 망막 동맥 또는 정맥 폐쇄(central retinal artery or vein occlusion), 망막 동맥 경화증(arteriosclerosis of retinal artery), 광시증(photopsia), 당뇨병성 망막병증(diabetic retinopathy), 맥락망막위축증(chorioretinal atrophy), 당뇨병성 망막증(diabetic retinopathy), 복시(diplopia), 겹눈증(distichiasis), 안구건조증(dry eye syndrome), 듀안 안구후퇴 증후군(Duane retraction syndrome), 안검외반증(ectropion), 안검내반증(entropion), 내사시(esotropia), 낙설 증후군(exfoliation syndrome), 외사시(exotropia), 눈출혈(eye hemorrhage), 눈 신생물(eye neoplasm), 안검 질환(eyelid disease), 비문증(floaters), 일반 섬유화 증후군(general fibrosis syndrome), 녹내장(glaucoma), 고안압 녹내장(high tension glaucoma), 정상 안압 녹내장(normal tension glaucoma), 이랑 위축(gyrate atrophy), 반맹증(hemianopsia),

헤르만스키-푸들라크 증후군(Hermanski-Pudlak syndrome), 맥립종(hordeolum), 호르너 증후군(Horner syndrome), 히스테리(hysteria), 원시(hyperopia), 전방출혈(hyphema), 홍채섬포체염(iridocyclitis), 홍채염(iritis), 케아른스-세이어 증후군(Kearns-Sayer syndrome), 각막염(keratitis), 원추각막(keratoconus), 눈액 기관 질환(lacrimal apparatus disease), 누관 폐쇄(lacrimal duct obstruction), 수정체 질환(lens disease), 동적 시력 감소(lowering in dynamic visual activity), 황반변성(macular degeneration), 황반 원공(macular hole), 소안구증(microphthalmos), 근시(myopia), 안구진탕(nystagmus), 다양한 질병으로 인한 시야 감소(narrowing of visual field due to various kinds of diseases), 병리학적(pathologic), 안구운동장애(ocular motility disorder), 동안신경 질환(oculomotor nerve disease), 안근마비(ophthalmoplegia), 시신경 위축(optic atrophy), 시신경 질환(optic nerve disease), 시신경염(optic neuritis), 시신경증(optic neuropathy), 시신경 위축증(optic nerve atrophy), 안와연조직염(orbital cellulitis), 유두부종(papilledema), 피터 이상(peter's anomaly), 노안(presbyopia), 정신병, 익상편(ptyerygium), pupil 장애(pupil disorder), 굴절 이상(refractive error), 망막박리(retinal detachment), 망막 질환(retinal disease), 망막 정맥 폐쇄(retinal vein occlusion), 망막 및 맥락막의 신혈관증식 질환(retinal and choroidal neovascular diseases), 난소 제거로 인한 백내장(cataract due to removal of ovary), TGF β 로 인한 백내장(cataract due to TGF), 황반 섬유증(macular fibrosis), 황반 망막 전막(macular epiretinal membrane), 굴절 이상(refractive error), 망막열공(retinal tear), 증식성 망막염(retinitis proliferans), 색소성 망막 변성(pigmentary retinal degeneration), 망막색소 변성증(retinitis pigmentosa), 미숙아 망막증(retinopathy of prematurity), 망막분리증(retinoschisis), 공막염(scleritis), 노인성 황반 변성(senile macular degeneration), 암점(scotoma), 사시(strabismus), 타이게슨 표층점상 각막염(Thygeson's superficial punctate keratitis), 트라코마(trachoma), 포도막염(uveitis), 백반 증후군(white dot syndrome), 시각장애(vision disorder) 또는 초자체 장애(vitreous disorder), 면역 장애로 인한 질병 및 유전자 장애로 인한 질병을 포함하며, 상기 방법은 식 (I)-(XI)의 NRBA 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 개체에 투여하는 단계를 포함한다.

[0699] 일부 예에서, ER- β 작용자는 개체의 안 질환과 관련있는 증상을 치료, 발병을 감소, 개시를 지연, 진행을 지연, 감퇴 또는 제거하는데 유용하다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3a이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3d이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3e이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3l이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3g이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3j이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3i 또는 이의 조합이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 4a이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 4h이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 4u이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10a이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10d이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10f이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10l이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10w 또는 이의 조합이다.

[0700] 다른 예에서, 안 질환을 치료하는 방법은 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물을 개체에 투여하는 것을 포함하며, 상기 조성물은 점안제, 눈 세정제, 연고, 결막 주입제 또는 콘택트 렌즈 흡착제의 형태일 수 있다. 다른 예에서, 본 발명의 눈 질환의 치료 방법은 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물을 정제, 캡슐, 액체, 시럽, 주사제, 햅(hap), 연고, 점안제, 좌제 등의 형태로 투여하는 것을 포함하며, 격구나 또는 눈에 점적하는 것과 같이 국소 주입 등의 비경구로 투여된다. 유효성분은 예컨대 코, 입 또는 호흡관을 통해 기화 및 흡입될 수 있다.

[0701] 일부 예에서, 눈 질환의 치료 방법은 본 발명의 화합물과, 당업계에 공지된 정해진 병태를 치료하는에 유용한 그의 다른 화합물을 포함하는 조성물 투여를 포함한다.

[0702] 일부 예에서, 점안제와 눈 세정제는 수용화된 본 발명의 (I)-(XI) 화합물을 포함하며, 일 예로, 멸균된 증류수, BSS Plus 및/또는 생리식염수에 용해된다. 다른 예에서, 부형제, 담체, pH 조절제, 등장성 물질, 보존제, 글루타티온, 글루코스, 다양한 종류의 염류(들), 안정화제, 냉매, 항산화제, 살균제, 또는 이의 조합 등의 첨가제가 첨가된다. 다른 예에서, 점안제 및 눈 세정제는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스 또는 이의 소듐 염, 폴리피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈(이는 첨가 및 열처리됨) 또는 이의 조합을 포함한다.

[0703] 일부 예에서, 본 발명의 화합물은 수용성이 낮다. 일 예에서, 화합물은 사이클로덱스트린을 이용함으로써 물에

용해될 수 있다. 다른 예에서, α -사이클로텍스트린이 사용된다. 다른 예에서, β -사이클로텍스트린이 사용된다. 다른 예에서, γ -사이클로텍스트린이 사용된다. 다른 예에서, 하이드록시알킬화된 β -사이클로텍스트린이 사용된다.

[0704]

일부 예에서, 본 발명은 개체의 피부과 장애와 관련있는 증상을 치료, 발병을 감소, 개시를 지연, 진행을 지연, 감퇴 또는 제거하는 방법을 제공한다. 일 예에서, 본 발명은 화합물 및 항암제, 면역조절제, 피부과 장애 치료제, 항감염제, 유전자 요법 약제, 내분비계 치료제, 비타민, 또는 그의 조합을 함유하는 조성물을 개체에게 투여함을 특징으로 한다. 일부 예에서, 피부과 장애는 여드름(acne), 광선각화증(actinic keratosis), 탈모증(alopecia), 안드로겐성 탈모증(androgenic alopecia), 원형 탈모증(alopecia areata), 화학요법에 따른 탈모증, 방사선 요법에 따른 탈모증, 반흔성 탈모증, 스트레스성 탈모증, 혈관종(angioloma), 무좀(athlete's foot), 물원인 가려움증(aquagenic pruritus), 아토피 피부염(atopic dermatitis), 대머리(baldness), 조기 탈모증(premature baldness), 남성형 대머리(male pattern baldness), 안드로겐성 대머리(androgenic baldness), 기저세포 암종(basal cell carcinoma), 화상(burns), 욕창(bed sore), 베체트병(Behcet's disease), 안검염(blepharitis), 종기(boil), 보웬병(Bowen's disease), 수포유천포창(bullous pemphigoid), 구각미란(canker sore), 융종(carbuncles), 연조직염(cellulitis), 염소 여드름(chloracne), 수족 만성 피부염(chronic dermatitis of the hands and feet), 한포진(dyshidrosis), 입술 발진(cold sore), 접촉성 피부염(contact dermatitis), 피부과행증(creeping eruption), 비듬(dandruff), 피부염(dermatitis), 포진상 피부염(dermatitis herpetiformis), 피부섬유종(dermatofibroma), 기저귀 발진(diaper rash), 습진(eczema), 수포성 표피박리증(epidermolysis bullosa), 단독(erysipelas), 홍색피부증(erythroderma), 마찰성 수포(friction blister), 음부 사마귀(genital wart), 땀샘염(hidradenitis), 화농성(suppurativa), 두드러기(hives), 다한증(hyperhidrosis), 어린선(ichthyosis), 농가진(impetigo), 완선(jock itch), 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 켈로이드(keloid), 각화극세포증(keratoacanthoma), 모공 각화증(keratosis pilaris), 이 감염(lice infection), 편평 태선(lichen planus), 만성 단순 태선(lichen simplex chronicus), 지방종(lipoma), 림프절염(lymphadenitis), 악성 흑색종(malignant melanoma), 기미(melasma), 한진(miliaria), 전염성 연속종(molluscum contagiosum), 화폐상 피부염(nummular dermatitis), 유두 파제트병(paget's disease of the nipple), 이감염증(pediculosis), 천포창(pemphigus), 입주위 피부염(perioral dermatitis), 광알레르기(photoallergy), 광과민성(photosensitivity), 장미색 비강진(pityriasis rosea), 모공성 홍색 비강진(pityriasis rubra pilaris), 건선(psoriasis), 레이노병(raynaud's disease), 버짐(ring worm), 적면증(rosacea), 개선(scabies), 피부 경화증(scleroderma), 지루성 낭종(sebaceous cyst), 지루각화증(seborrheic keratosis), 지루피부염(seborrheic dermatitis), 개체포진(shingles), 피부암, 피부연성섬유종(skin tags), 거미 정맥류(spider vein), 편평세포 암종(squamous cell carcinoma), 울체 피부염(stasis dermatitis), 참진드기 교상(tick bite), 두부 백선(tinea barbae), 두피 백선(tinea capitis), 체부 백선(tinea corporis), 고부 백선(tinea cruris), 족부 백선(tinea pedis), 손발톱 백선(tinea unguium), 변색 백선(tinea versicolor), 백선(tinea), 모래벼룩 기생증(tungiasis), 백반증(vitiligo) 또는 사마귀(warts)를 포함한다.

[0705]

일 예에서, 피부과 장애는 창상 또는 화상이다. 일부 예에서, 창상 및/또는 궤양은 피부 또는 점막 표면으로부터 돌출하거나 기관내 경색(infarction)에 의해 유발된다. 창상은 연조직의 결함 또는 병변 또는 원인 병태의 결과일 수 있다. 일 예에서, 용어 "창상"은 조직 구조의 정상적 완전성의 붕괴를 동반하는 신체 손상을 의미한다. 본 용어는 또한 용어 "상처(sore)", "병변", "괴사(necrosis)" 및 "궤양"을 포함하는 의미이다. 일 예에서, 용어 "상처"는 피부 또는 점막의 임의의 병변을 지칭하고, 용어 "궤양"은 괴사 조직의 탈락(sloughing)에 의해 발생하는 기관 또는 조직 표면의 국소적 결함 또는 함몰(excavation)을 지칭한다. 병변은 일반적으로 임의의 조직 결함과 관련있다. 괴사는 감염, 손상, 염증 또는 경색으로부터 유발되는 죽은 조직과 관련있다. 이들은 모두 용어 "창상"에 포함되며, 이는 임의의 치유가 개시되기 전, 또는 외과적 절개와 같은 특수한 창상이 생기기 전(예방적 치료)의 상태까지 포함하여 치유 과정의 임의의 특정 상태에서의 임의의 창상을 의미한다.

[0706]

본 발명에 따라 예방 및/또는 치료할 수 있는 창상의 예로서, 무균 창상(aseptic wound), 좌창(contused wound), 절개 창상(incised wound), 열상(lacerated wound), 비관통상(non-penetrating wound)(즉, 피부의 붕괴는 없으나 기저 구조에 손상이 있는 창상), 개방성 창상(open wound), 관통상(penetrating wound), 천공창(perforating wound), 자창(puncture wound), 감염 창상(septic wound), 피하 창상(subcutaneous wound)등을 들 수 있다. 상처의 예로는, 욕창, 구각미란, 크롬 소어(chrome sore), 입술 발진, 압박 욕창(pressure sore)등을 들 수 있다. 궤양의 예로는, 소화 궤양, 십이지장 궤양, 위 궤양, 통풍성 궤양(gouty ulcer), 당뇨병성 궤양(diabetic ulcer), 고혈압성 허혈성 궤양(hypertensive ischemic ulcer), 정체성 궤양(stasis ulcer), 하퇴 궤양(ulcus cruris)(정맥성 궤양(venous ulcer)), 설하 궤양(sublingual ulcer), 점막하 궤양(submucous ulcer),

증상적 궤양(symptomatic ulcer), 영양성 궤양(trophic ulcer), 열대성 궤양(tropical ulcer), 예를 들어 임질(gonorrhoea)(요도염, 자궁경내막염(endocervicitis) 및 직장염(proctitis)을 포함)에 의해 유발되는 성병성 궤양(veneral ulcer)을 들 수 있다. 본 발명에 따라 성공적으로 치료할 수 있는 창상 또는 상처에 관련된 병태는 화상, 탄저병, 파상풍(tetanus), 가스 괴저, 성홍열(scalatina), 단독, 모창(sycosis barbae), 모낭염(folliculitis), 전염성 농가진(impetigo contagiosa) 또는 수포성 농가진(impetigo bullosa) 등이다. 용어 "창상" 및 "궤양" 및 "창상" 및 "상처"의 사용 간에 어떤 중첩이 종종 있으며, 또한 이 용어들은 종종 무작위로 사용된다. 따라서 상기와 같이 본 명세서에서 용어 "창상"은 용어 "궤양", "병변", "상처" 및 "경색"을 포함하며, 별도로 표시하지 않는 한 이들 용어는 구별 없이 사용된다.

[0707] 본 발명에 따라 치료하는 창상의 종류는 또한, i) 일반 창상, 예를 들어 외과적, 외상성, 감염성, 허혈성, 열적, 화학적 및 수포성 창상; ii) 구강에 특이적인 창상, 예를 들어 발치 후 창상(post-extraction wound), 특히 낭종(cyst) 및 농양(abscess)의 치료와 연관된 근관 창상(endodontic wound), 박테리아, 바이러스 또는 자가면역 기원의 궤양 및 병변, 기계적, 화학적, 열적, 감염성 및 태선모양(lichenoid) 창상; 헤르페스 궤양, 아프타성 구내염(stomatitis aphthosa), 급성 괴사성 궤양성 치은염(acute necrotising ulcerative gingivitis) 및 구강작열감 증후군이 특이적 예이며; iii) 피부의 창상, 예를 들어 신생물, 화상(예, 화학적, 열적), 병변(박테리아성, 바이러스성, 자가면역성), 교상(bite) 및 외과적 절개를 포함한다. 창상을 분류하는 또 다른 방법은, i) 외과적 절개, 경미한 찰과상 및 경미한 교상으로 인한 소량의 조직 손실, 또는 ii) 심각한 조직 손실이다. 후자의 그룹은 허혈성 궤양, 압박 궤양, 누공(fistulae), 열상, 중증 교상, 열적 화상 및 공여부 창상(donor site wound)(연조직 및 경조직에서) 및 경색을 포함한다.

[0708] 본 발명의 다른 측면에서, 예방 및/또는 치료하는 창상은 무균 창상, 경색, 좌창, 절개 창상, 열상, 비관통상, 개방성 창상, 관통상, 천공창, 자창, 감염 창상 및 피하 창상으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0709] 본 발명과 관련하여 중요한 기타 창상은 허혈성 궤양, 압박 궤양, 누공, 중증 교상, 열적 화상 및 공여부 창상이다.

[0710] 허혈성 궤양 및 압박 욕창은, 정상적으로는 매우 느리게 치료될 뿐인 창상으로서, 특히 이러한 경우에 있어서 환자에게는 개선되고 더욱 신속한 치유가 당연히 매우 중요하다. 또한, 치유가 개선되고 더욱 신속하게 이루어질 경우, 이러한 상해를 입은 환자의 치료에 소요되는 비용은 현저하게 감소한다.

[0711] 공여부 창상은, 예를 들어 이식과 관련하여 신체의 한 부분으로부터의 경조직을 신체의 다른 부분으로 적출함과 관련하여 발생하는 창상이다. 이러한 수술에 의해 야기되는 창상은 매우 고통스러우므로 개선된 치유가 가장 유익하다.

[0712] 용어 "피부"는, 피부의 표피층(epidermal layer), 및 피부 표면이 다소 손상된 경우 피부의 진피층(dermal layer)도 포괄하는 매우 넓은 의미로 사용된다. 각질층(stratum corneum)과는 별도로, 피부의 표피층은 외부(상피)층이고, 피부의 좀더 깊은 결합 조직층을 진피(dermis)라고 지칭한다.

[0713] 일부 예에서, 화상은 테스토스테론 수준의 감소에 관련되며, 성선기능 저하증은 창상 치유의 지연과 관련있다. 일 예에서, 본 발명의 방법은 창상 또는 화상을 입은 개체의 치료를 제공한다.

[0714] 일부 예에서, 본 발명은 전방 십자 인대(ACL) 또는 내측 십자 인대(MCL) 손상의 치유 촉진, 또는 ACL 또는 MCL 수술 후의 회복 가속화를 위한 방법을 제공한다.

[0715] 일부 예에서, 본 발명은 개체의 내분비 장애와 관련있는 증상을 치료, 발병을 감소, 개시를 지연, 진행을 지연, 감퇴 또는 제거하는 방법을 제공한다. 일 예에서, 본 발명은 화합물 및 항암제, 면역조절제, 항당뇨병제, 심혈관계 치료제, 위장관계 치료제, 피부과 장애 치료제, 중추신경계 치료제, 항감염제, 간 치료제, 신장 치료제, 대사 질환 치료제, 소모성 질환 치료제, 유전자 요법 약제, 내분비계 치료제, 비타민, 또는 그의 조합을 함유하는 조성물을 개체에게 투여함을 특징으로 한다. 일부 예에서, 내분비 장애는 말단비대증(acromegaly), 애디슨병(Addison disease), 부신 질환, 부신 증식증(adrenal hyperplasia), 선천성, 안드로젠-불감성 증후군(androgen-insensitivity syndrome), 선천성 갑상선 기능저하증(congenital hypothyroidism), 쿠싱 증후군(Cushing syndrome), 요붕증, 진성 당뇨병(diabetes mellitus), 진성 당뇨병-유형 1, 진성 당뇨병-유형 2, 당뇨병성, 케톤산증(ketoacidosis), 공터키안 증후군(empty Sella syndrome), 내분비선 신생물(endocrine gland neoplasm), 내분비계 질환, 거인증(gigantism), 성선 장애(gonadal disorder), 그레이브스병(Graves disease), 반음양증(hermaphroditism), 고알도스테론증(hyperaldosteronism), 고삼투성 고혈당성 비케톤성 혼수(hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma), 뇌하수체 기능항진증(hyperpituitarism), 고프롤락틴혈증

(hyperprolactinemia), 갑상선 기능항진증(hyperthyroidism), 성선기능 저하증, 뇌하수체 기능저하증(hypopituitarism), 갑상선 기능저하증(hypothyroidism), 칼만 증후군(Kallmann syndrome), 넬슨 증후군(Nelson syndrome), 부갑상선 질환, 뇌하수체 질환, 다발성 내분비 장애(polyendocrinopathy), 자가면역성, 사춘기(puberty), 지연(delayed), 사춘기, 조발(precocious), 신성 골이영양증(renal osteodystrophy), 갑상선 질환(thyroid disease), 갑상선 호르몬 저항성 증후군(thyroid hormone resistance syndrome), 갑상선 신생물(thyroid neoplasm), 갑상선 결절(thyroid nodule), 갑상선염(thyroiditis), 갑상선염, 자가면역성, 갑상선염, 아급성, 또는 볼프람 증후군(Wolfram syndrome)을 포함한다.

[0716] 일 예에서, "성선기능 저하증"은, 성장 및 성적 발달의 지체를 동반하는 성선 기능 활성의 비정상적 감소를 특징으로 하거나 그로부터 유발되는 병태이다.

[0717] 일부 예에서, 본 발명은 개체의 비뇨기와 질환 및/또는 임성과 관련있는 증상을 치료, 발병을 감소, 개시를 지연, 진행을 지연, 감퇴 또는 제거하는 방법을 제공한다. 일 예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 항암제, 면역조절제, 항감염제, 신장 치료제, 유전자 요법 약제, 내분비계 치료제, 비타민, 또는 그의 조합을 함유하는 조성물을 개체에게 투여함을 특징으로 한다. 일부 예에서, 비뇨기와 질환 및/또는 임성 질환은 유산(abortion), 자연-유착-골반(spontaneous-adhesions-pelvic), 칸디다증(candidiasis), 외음질(vulvovaginal), 산후 우울증(depression-postpartum), 당뇨병, 임신성(gestational), 성교통(dyspareunia), 난산(dystocia), 자간증(eclampsia), 자궁내막증, 태아 사망(fetal death), 태아 성장 지연(fetal growth retardation), 태아막(fetal membranes), 조기 파열(premature rupture), 생식기 질환(genital disease), 여성, 생식기 신생물(genital neoplasm), 여성, 포상기태(hydatidiform mole), 임신 오조증(hyperemesis gravidarum), 불임, 난소 낭종(ovarian cyst), 난소 염전(ovarian torsion), 골반 염증성 질환(pelvic inflammatory disease), 태반 질환(placenta disease), 태반 부전증(placental insufficiency), 다낭성 난소 증후군(polycystic ovary syndrome), 양수과다증(polyhydramnios), 산후 출혈(postpartum hemorrhage), 임신 합병증(pregnancy complications), 임신, 자궁외(ectopic), 외음부 소양증(pruritus vulvae), 산욕기 장애(puerperal disorder), 산욕기 감염(puerperal infection), 자궁관염(salpingitis), 융모성 신생물(trophoblastic neoplasm), 자궁경관 무력증(uterine cervix incompetence), 자궁 내번증(uterine inversion), 자궁 탈출증(uterine prolapse), 질 질환(vaginal disease), 외음부 질환(vulvar disease), 외음부 경화태선(vulvar lichen sclerosis)을 포함한다.

[0718] 일부 예에서, 본 발명은 개체의 선천성, 유전성 또는 신생아 질환과 관련있는 증상을 치료, 발병을 감소, 개시를 지연, 진행을 지연, 감퇴 또는 제거하는 방법을 제공한다. 일 예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 항암제, 면역조절제, 항당뇨병제, 심혈관계 치료제, 위장관계 치료제, 피부과 장애 치료제, 중추신경계 치료제, 항감염제, 간 치료제, 신장 치료제, 대사 질환 치료제, 소모성 질환 치료제, 유전자 요법 약제, 내분비계 치료제, 비타민, 또는 그의 조합을 함유하는 조성물을 개체에게 투여함을 특징으로 한다. 일부 예에서, 선천성, 유전성 및 신생아 질환은 에이카르디 증후군(Aicardi syndrome), 양막대 증후군(amniotic band syndrome), 무뇌증(anencephaly), 엔젤만 증후군(Angelman syndrome), 혈관확장성 운동실조증(ataxia telangiectasia), 반나얀-조나나 증후군(Bannayan-Zonana syndrome), 바르트 증후군(Barth syndrome), 기저세포 모반 증후군(basal cell nevus syndrome), 베크위트-비데만 증후군(Beckwith-Wiedemann syndrome), 블룸 증후군(bloom syndrome), 아가미-귀-신장 증후군(branchio-oto-renal syndrome), 묘안 증후군(cat eye syndrome), 뇌성 거인증-CHARGE 증후군(cerebral gigantism-charge syndrome), 염색체 16 이상(chromosome 16 abnormality), 염색체 18 이상, 염색체 20 이상, 염색체 22 이상, 코스텔로 증후군(Costello syndrome), 묘성 증후군(cri-du-chat syndrome), 쿠라리노 증후군(Currarino syndrome), 낭포성 섬유증(cystic fibrosis), 드-랑즈 증후군(de-Lange syndrome), 말초부 3염색체 10q(distal trisomy 10q), 다운 증후군(down syndrome), 외배엽 형성이상(ectodermal dysplasia), 태아 알콜 증후군(fetal alcohol syndrome), 태아 질환(fetal disease), 태아 수혈(fetofetal transfusion), 취약 x 염색체 증후군(fragile x syndrome), 프리만-셸던 증후군(Freeman-Sheldon syndrome), 정중벽갈림증(gastroschisis), 유전적 질환(genetic disease), 선천성(inborn), 탈장(hernia), 제대(umbilical), 전전뇌증(holoprosencephaly), 색소실조증(incontinentia pigmenti), 이베마르크 증후군(Ivemark syndrome), 야콥센 증후군(Jacobsen syndrome), 황달(jaundice), 클라인펠터 증후군(Klinefelter syndrome), 라르센 증후군(Larsen syndrome), 로렌스-문 증후군(Laurence-moon syndrome), 활택뇌증(lissencephaly), 소두증(microcephaly), 홀염색체 9p(monosomy 9p), 손톱-무릎뼈 증후군(nail-patella syndrome), 신경섬유종증(neurofibromatosis), 신경 세로이드 리포푸신증(neuronal ceroid-lipofuscinosis), 누난 증후군(Noonan syndrome), 오코아 증후군(ochoa syndrome) (우로페이셜 증후군(urofacial syndrome), 기묘한 안면 표정을 동반한 수신증), 안뇌신 증후군(oculocerebrorenal syndrome), 팔리스터-킬리안 증후군(Pallister-Killian

syndrome), 프라더-윌리 증후군(Prader-Willi syndrome), 프로테우스 증후군(proteus syndrome), 프룬 벨리 증후군(prune belly syndrome), 레트 증후군(Rett syndrome), 로비나우 증후군(Robinow syndrome), 루빈스타인-테이비 증후군(Rubinstein-Taybi syndrome), 분열뇌증(schizencephaly), 내장 역위증(situs inversus), 스미스-렘피-오피츠 증후군(Smith-Lemli-Opitz syndrome), 스미스-마게니스 증후군(Smith-Magenis syndrome), 스테이지-웨버 증후군(Sturge-Weber syndrome), 매독(syphilis), 선천성, 모발유황이영양증(trichothiodystrophy), 3쌍 X-염색체 여성(triple-x female), 3염색체 13(trisomy 13) (파타우 증후군(Patau syndrome)), 3염색체 9, 터너 증후군(turner syndrome), 쌍생아(twins), 융합성(conjoined), 어셔 증후군(Usher syndrome), 바르덴부르크 증후군(Waardenburg's syndrome), 베르너 증후군(Werner syndrome) 또는 볼프-히르쉬호른 증후군(Wolf-Hirschhorn syndrome)을 포함한다.

[0719]

일부 예에서, 본 발명은 개체의 결합 조직 질환과 관련있는 증상을 치료, 발병을 감소, 개시를 지연, 진행을 지연, 감퇴 또는 제거하는 방법을 제공한다. 일 예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 항암제, 면역조절제, 피부과 장애 치료제, 항감염제, 대사 질환 치료제, 소모성 질환 치료제, 유전자 요법 약제, 내분비계 치료제, 비타민, 또는 그의 조합을 함유하는 조성물을 개체에게 투여함을 특징으로 한다. 일부 예에서, 결합 조직 질환은 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 에를러-단로스 증후군(Ehlers-Danlos syndrome), 헤노흐-쾨라인 자반증(Henoch-Schonlein purpura), 가와사키병(Kawasaki disease), 마르판 증후군(Marfan syndrome), 결절 다발동맥염(polyarteritis nodosa), 다발성 근염(polymyositis), 건선 관절염(psoriatic arthritis), 반응성 관절염(reactive arthritis), 류머티스 관절염(rheumatoid arthritis), 공피증(scleroderma), 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 안구건조증(xerophthalmia), 스틸병(Still's disease), 전신 홍반 루푸스(systemic lupus erythematosus), 다카야수병(Takayasu disease) 또는 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis)을 포함한다.

[0720]

일부 예에서, 본 발명은 개체의 대사 질환과 관련있는 증상을 치료, 발병을 감소, 개시를 지연, 진행을 지연, 감퇴 또는 제거하는 방법을 제공한다. 일 예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 항당뇨병제, 위장관계 치료제, 피부과 장애 치료제, 중추신경계 치료제, 항감염제, 간 치료제, 신장 치료제, 대사 질환 치료제, 소모성 질환 치료제, 유전자 요법 약제, 내분비계 치료제, 비타민, 또는 그의 조합을 함유하는 조성물을 개체에게 투여함을 특징으로 한다. 일부 예에서, 대사 질환은 산-염기 불균형(acid-base imbalance), 산증(acidosis), 알칼리증(alkalosis), 알칼톤뇨증(alkaptonuria), α -만노스 축적증(alpha-mannosidosis), 선천성 아미노산 대사 이상(amino acid metabolism inborn errors), 아밀로이드증(amyloidosis), 철-결핍 빈혈(iron-deficiency anemia), 아스코르브산 결핍증(ascorbic acid deficiency), 비타민 결핍증(avitaminosis), 각기병(beriberi), 바이오틴다제 결핍증(biotinidase deficiency), 탄수화물-결핍 당단백질 증후군(carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome), 카르니틴 장애(carnitine disorder), 시스틴증(cystinosis), 시스틴뇨증(cystinuria), 탈수증(dehydration), 파브리병(fabry disease), 지방산 산화 장애(fatty acid oxidation disorder), 푸코사이드 축적증(fucosidosis), 갈락토스혈증(galactosemias), 고셔병(Gaucher disease), 길버트 병(Gilbert disease), 글루코즈포스페이트 데하이드로게나제 결핍증(glucosephosphate dehydrogenase deficiency), 글루타르산혈증(glutaric acidemia), 글리코겐 저장 질환(glycogen storage disease), 하르튼업 병(Hartnup disease), 혈액소 침착증(hemochromatosis), 혈철 침착증(hemosiderosis), 간성렌즈핵 변성(hepatolenticular degeneration), 히스티딘혈증(histidinemia), 호모시스틴뇨증(homocystinuria), 고빌리루빈 혈증(hyperbilirubinemia), 고칼슘혈증(hypercalcemia), 고인슐린혈증(hyperinsulinism), 고칼륨혈증(hyperkalemia), 고지혈증(hyperlipidemia), 과옥살산뇨증(hyperoxaluria), 비타민 과잉증 A(hypervitaminosis A), 저칼슘혈증(hypocalcemia), 저혈당증(hypoglycemia), 저칼륨혈증(hypokalemia), 저나트륨혈증(hyponatremia), 저인산효소증(hypophosphatasia), 인슐린 저항성(insulin resistance), 요오드 결핍증(iodine deficiency), 철분 과부하(iron overload), 황달, 만성 특발성(chronic idiopathic), 라이병(leigh disease), 레슈-니한 증후군(lesch-nyhan syndrome), 류신 대사 장애(leucine metabolism disorder), 리소좀 저장 질환(lysosomal storage disease), 마그네슘 결핍증(magnesium deficiency), 단풍당뇨증(maple syrup urine disease), 멜라스 증후군(Melas syndrome), 멘케스 꼬인 모발 증후군(Menkes kinky hair syndrome), 대사 질환, 대사 증후군 x(metabolic syndrome x), 대사작용, 선천성 이상, 미토콘드리아 질환(mitochondrial disease), 점액지질증(mucopolysaccharidosis), 점액다당류증(mucopolysaccharidosis), 니만-픽병(Niemann-Pick disease), 비만, 오르니틴 카바모일트랜스페라제 결핍증(ornithine carbamoyltransferase deficiency disease), 골연화증, 펠라그라(pellagra), 퍼옥시좀 장애(peroxisomal disorder), 페닐케톤뇨증(phenylketonuria), 포르피린증(porphyrin), 적혈구아성(erythropoietic), 포르피린증, 조로증(progeria), 가성(pseudo), 고셔병, 레프숨병(refsum disease), 레예 증후군(Reye syndrome), 구루병(rickets), 샌드호프병

(Sandhoff disease), 단식, 탄지에르병(tangier disease), 테이-삭스병(Tay-Sachs disease), 테트라하이드로바이오프테린 결핍증(tetrahydrobiopterin deficiency), 트리메틸아민뇨증(trimethylaminuria), 티로신혈증(tyrosinemias), 요소 주기 장애(urea cycle disorder), 수분-전해질 불균형(water-electrolyte imbalance), 베르니케 뇌병증(Wernicke encephalopathy), 비타민 A 결핍증(vitamin A deficiency), 비타민 B12 결핍증, 비타민 B 결핍증, 월만병(Wolman disease) 또는 켈웨거 증후군(Zellweger syndrome)을 포함한다.

[0721]

일부 예에서, 본 발명은 개체의 행동 기제(behavior mechanism)와 관련있는 증상을 치료, 발병을 감소, 개시를 지연, 진행을 지연, 감퇴 또는 제거하는 방법을 제공한다. 일 예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 심혈관계 치료제, 중추신경계 치료제, 유전자 요법 약제, 내분비계 치료제, 비타민, 또는 그의 조합을 함유하는 조성물을 개체에게 투여함을 특징으로 한다. 일부 예에서, 행동 기제는 공격성(aggression), 죽음에 대한 태도, 공동 의존(codependency), 자해 행동(self-injurious behavior), 성적 행동(sexual behavior) 또는 사회적 행동(social behavior)을 포함한다.

[0722]

일부 예에서, 본 발명은 개체의 정신 장애와 관련있는 증상을 치료, 발병을 감소, 개시를 지연, 진행을 지연, 감퇴 또는 제거하는 방법을 제공한다. 일 예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 중추신경계 치료제, 유전자 요법 약제, 내분비계 치료제, 비타민, 또는 그의 조합을 함유하는 조성물을 개체에게 투여함을 특징으로 한다. 일부 예에서, 정신 장애는 아스퍼거 증후군(Asperger syndrome), 과잉 행동을 동반하는 주의력 결핍 장애(attention deficit disorder with hyperactivity), 자폐증(autistic disorder), 양극성 장애(bipolar disorder), 경계성 인격장애(borderline personality disorder), 카그라스 증후군(capgras syndrome), 소아 행동 장애(child behavior disorder), 전투 장애(combat disorder), 순환성 장애(cyclothymic disorder), 의존성 성격장애(dependent personality disorder), 우울장애(depressive disorder), 해리성 장애(dissociative disorder), 감정부전장애(dysthymic disorder), 섭식장애(eating disorder), 방화 행동(firesetting behavior), 심기증(hypochondriasis), 충동조절장애(impulse control disorder), 클라인-레빈 증후군(Kleine-Levin syndrome), 정신장애(mental disorder), 유년기에 진단된 정신장애, 다발성 인격장애(multiple personality disorder), 뮌하우젠 증후군(Munchausen syndrome), 뮌하우젠 증후군(Munchausen syndrome), 자기애적 인격장애(narcissistic personality disorder), 기면증(narcolepsy), 강박반응성 장애(obsessive-compulsive disorder), 성도착증(paraphilias), 공포 장애(phobic disorder), 정신병적 장애(psychotic disorder), 하지불안 증후군(restless legs syndrome), 정신분열증(schizophrenia), 계절성 우울증(seasonal affective disorder), 성적 장애 및 성 정체감 장애(sexual and gender disorder), 성기능장애(sexual dysfunction), 심리적(psychological), 수면장애(sleep disorder), 신체형 장애(somatoform disorder), 스트레스 장애(stress disorder), 외상후(post-traumatic), 물질-관련 장애(substance-related disorder), 자살 행동(suicidal behavior) 또는 발모벽(trichotillomania)을 포함한다.

[0723]

일 예에서, "우울증"은, 사람이 먹고 자는 방법 및 자신에 관해 느끼고 사물을 생각하는 방법에 영향을 미치는, 신체, 기분 및 사고에 관련된 질병을 지칭한다. 우울증의 징후 및 증상은 활동 의욕의 상실, 식욕 상실 또는 과식, 감정 표현의 상실, 공허감, 절망감, 비판, 죄책감 또는 무력감, 사회적 위축, 피로, 수면장애, 기억, 결정 또는 집중 장애, 주의산만, 자극 과민성, 두통, 소화장애 또는 만성 통증을 포함한다.

[0724]

일 예에서, "인지력"은 인식의 과정, 특히, 자각, 인식, 사고, 학습 및 판단의 과정을 지칭한다. 인지력은 심리학, 언어학, 컴퓨터 과학, 신경과학, 수학, 행동학 및 철학 분야와 관련있다. 일 예에서, "기분"은 마음의 기질 또는 상태를 지칭한다. 본 명세서에서 고찰하는 변화는 인지력 및/또는 기분의 긍정적 또는 부정적인 임의의 변화를 의미한다.

[0725]

일부 예에서, 본 발명은 개체의 간 질환과 관련있는 증상을 치료, 발병을 감소, 개시를 지연, 진행을 지연, 감퇴 또는 제거하는 방법을 제공한다. 일 예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 항암제, 면역조절제, 위장관계 치료제, 항감염제, 간 치료제, 대사 질환 치료제, 소모성 질환 치료제, 유전자 요법 약제, 내분비계 치료제, 비타민, 또는 그의 조합을 함유하는 조성물을 개체에게 투여함을 특징으로 한다. 일부 예에서, 간 질환은 간암, 원발성 담도 경화증(primary biliary cirrhosis), 자가면역성 간염(autoimmune hepatitis), 만성 간 질환(chronic liver disease), 간경화(cirrhosis of the liver), 간염, 바이러스성 간염(a형 간염, b형 간염, b형 만성 간염, c형 간염, c형 만성 간염, d형 간염, e형 간염, x형 간염), 간부전(liver failure), 황달, 신생아 황달(neonatal jaundice), 간세포암(hepatoma), 간암(liver cancer), 간농양(liver abscess), 알콜성 간 질환(alcoholic liver disease), 혈색소침착증(hemochromatosis), 윌슨병(Wilson's disease), 문맥성 고혈압(portal hypertension), 원발성 경화성 담관염(primary sclerosing cholangitis), 사코이드증(sarcoidosis), 조충류(tapeworms), 포낭충증(alveolar hydatid disease), 간질증(fascioliasis), 주혈흡충증, 고셔병, 켈웨거

중후군, 알콜 중독, 식중독, 폐렴구균 폐렴(pneumococcal pneumonia) 또는 비브리오 패혈증(vibrio vulnificus)을 포함한다.

[0726] 일부 예에서, 본 발명은 개체의 신장 질환과 관련있는 증상을 치료, 발병을 감소, 개시를 지연, 진행을 지연, 감퇴 또는 제거하는 방법을 제공한다. 일 예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 항암제, 면역조절제, 항당뇨병제, 위장관계 치료제, 항감염제, 신장 치료제, 대사 질환 치료제, 유전자 요법 약제, 내분비계 치료제, 비타민, 또는 그의 조합을 함유하는 조성물을 개체에게 투여함을 특징으로 한다. 일부 예에서, 신장 질환은 말단비대증, 급성 신부전(ARF: acute renal failure) 아밀로이드증, 상염색체 우성 다낭종 신질환(autosomal dominant polycystic kidney disease), 신장 결석(kidney stone), 신장 낭종(kidney cyst), 상염색체 열성 다낭종 신질환(autosomal recessive polycystic kidney disease), 만성 신부전(CRF: chronic renal failure), 만성 신질환(chronic renal disease), 코핀-로우리 증후군(coffin-Lowry syndrome), 폐성심(cor pulmonale), 한랭글루불린혈증, 당뇨병 신증, 지질대사 이상(dyslipidemia), 고셔병, 사구체신염, 굿패스처 증후군, 용혈성 요독 증후군(hemolytic uremic syndrome), 간염, 신장암, 신장 결석, 백혈병, 지단백혈증(lipoproteinemia), 루푸스(lupus), 다발성 골수종(multiple myeloma), 신염, 폴리아트테크니 낭종(polyartekidney cysts), 연쇄상구균 감염후 사구체신염(post streptococcal glomerulonephritis), 사구체신염, 신장 통증(kidney pain), 자간전증(preeclampsia), 신결핵(renal tuberculosis), 신우신염, 콩팥노세관산증 신장 질환(renal tubular acidosis kidney disease), 연쇄상구균 독성 쇼크 증후군(streptococcal toxic shock syndrome), 혈전색전증(thromboembolism), 톡소포자충증(toxoplasmosis), 요로 감염(urinary tract infection), 방광 요관 역류(vesicoureteral reflux) 또는 윌리엄스 증후군(williams syndrome)을 포함한다.

[0727] 일 예에서, 신장 질환 또는 장애는 급성이거나, 다른 예에서는 만성이다. 일 예에서, 본 치료 방법이 유용할 수 있는 신장 질환 또는 장애의 임상 적응증(clinical indication)은 뇨 원주(urinary cast), 측정된 GFR, 또는 신기능의 다른 표지자를 포함한다.

[0728] 일 예에서, 본 발명의 방법은 신장 질환 또는 장애의 질병 소인을 가진(predisposed) 개체에게 유용하다. 일 예에서, 개체에 관련하여 어구 "신장 질환 또는 장애의 질병 소인을 가진"은 어구 "위험군 개체"과 동의어로서, 개체는 기능성 네프론(nephron) 단위의 점진적 손실에 관련된 신기능의 점진적 손실을 입을 것으로 합리적으로 예상된다면, 급성 또는 만성 신부전의 위험이 있거나 신대체 요법이 필요할 위험이 있는 개체를 포함한다. 특정 개체는 위험군에 속하는지 여부는 관련 의학 또는 수의학 분야의 당업자가 일상적으로 결정할 수 있다.

[0729] 일부 예에서, 당뇨병 신증은 당뇨병의 합병증으로서, 통상적으로 당뇨병의 임상 진단 전에 일찍 전개된다. 신증의 가장 초기 임상 증거는, 낮지만 비정상 수준(>30 mg/일 또는 20 μ g/min)의 뇨 알부민(미세단백뇨(microalbuminuria))이며, 그 후에 10-15년의 기간에 걸쳐 단백뇨(>300 mg/24 h 또는 200 μ g/min)로 발전한다. I형 당뇨병 환자에게서는, 통상적으로 당뇨병 고혈압이 일찍, 환자에게 미세단백뇨가 발생할 때까지는 나타난다. 일단 명백한 신증이 발생하면, 시간이 경과함에 따라 사구체 여과율(GFR: glomerular filtration rate)이 하락하여, 수 년 후에는 당뇨병 개체의 말기 신질환(ESRD)으로 이어진다.

[0730] 신질환의 또 다른 동반 인자(comorbid factor)는 고혈압이다. 일부 예에서, 본 발명에 따른 신질환의 치료는, 본 발명의 화합물 및 고혈압 치료제의 동시 치료를 포함할 수 있다.

[0731] 다른 예에서, 본 발명은 NRBA, 일 예로, 식 (I)-(XI)의 SERM, 또는 그의 프로드럭, 에스테르, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 수화물 또는 그의 조합을 포함하는 피임제, 및/또는 그의 사용 방법을 제공한다. 일 예에서, 본 발명은 NRBA, 일 예로, 식 (I)-(XI)의 SERM, 또는 그의 프로드럭, 에스테르, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 수화물 또는 그의 조합을 포함하는 조성물을 투여함으로써, 성교 후 피임하는 방법을 제공한다.

[0732] 일 예로, 본 발명은 NRBA, 일 예로, SERM 및/또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, N-산화물, 또는 그의 조합을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 갱년기 증상(post menopausal condition)을 앓고 있는 개체를 치료하는 방법을 제공한다.

[0733] 다른 예로, 본 발명은 NRBA, 일 예로, SERM 및/또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, N-산화물, 또는 그의 조합을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 폐경기 증상의 발생 위험도를 억제, 저해 또는 낮추는 방법을 제공한다.

[0734] 다른 예에서, 본 발명은 여성에서, 또는 다른 예로 남성에서 홍조(hot flash), 유방 비대(gynecomastia) 및/또

는 탈모를 치료, 예방, 억제, 저해, 발병을 감소시키는 방법을 제공한다. 일 예에서, 본 발명은 NRBA, 일 예로, 식 (I)-(XI)의 SERM 또는 그의 프로드럭, 에스테르, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 수화물 또는 이의 조합, 또는 이를 포함하는 조성물을 투여하여, 남성 환자에서 홍조, 유방비대 및/또는 탈모를 치료, 예방, 억제, 저해 또는 발병을 감소시키는 단계를 포함하는, 남성 전립선 암 환자에서 홍조, 유방 비대, 탈모를 치료, 예방, 억제, 저해, 감소시키는 방법을 제공한다.

[0735] 일 예에서, 용어 "홍조"는 다음과 같은 증상이다: 상체나 신체 전체에서의 갑작스러운 열감, 얼굴과 목에 홍조, 가슴, 등 및 팔에 붉은 얼룩(red blotch) 발생, 땀이 많이 남, 오한(cold shivering).

[0736] 모든 성 호르몬-의존성 질환, 장애 또는 병태를 SERM/본 발명의 조성물을 이용하여 본 발명의 방법으로 치료할 수 있는 것으로 이해된다.

[0737] 일 예에서, 홍조는 본 명세서에 기술된 바와 같이, 임의 식으로 특정화된 구조를 가진, 모든 SERM으로 치료될 수 있다. 일 예에서, 홍조는 수용체 결합 실험, 에스트로겐 수용체 트랜스-활성화, 시험관내 골모세포 실험 및 파골 활성 실험 및 생체내 실험으로 입증된 바와 같이, 이의 약물학적 활성을 토대로 선정된 SERM으로 치료, 예방 또는 완화될 수 있다.

[0738] 홍조는 ER- α 및 ER- β 에 의해 매개된다. 일부 예에서, 이를 해결하기 위해, 이들 2가지 이소형의 조직 선택적 작용자를 사용할 수 있다. 일부 예에서, 혈전색전증, 유선 발암 및 자궁암 등의, 일부 ER- α 작용제와 관련된 부작용은, 이러한 증상에 대한 특이적인 ER- β 작용제를 선정함으로써 피할 수 있다.

[0739] 일부 예에서, 본 발명은 개체의 골감소 상태와 관련있는 증상을 치료, 발병을 감소, 개시를 지연, 진행을 지연, 감퇴 또는 제거하는 방법을 제공한다. 일 예에서, 본 발명은 개체의 약물요법 유도성 골감소 상태를 치료하거나, 발생률을 감소시키거나, 발병 또는 진행을 지연시키거나, 관련된 증상을 경감 및/또는 제거하는 방법을 제공한다. 일부 예에서, 골감소증은 골량의 경미한 빈약화이다. 일부 예에서, 골감소증은 골다공증의 전구 상태이다. 일부 예에서, 골감소증은, 정상적인 젊은 성인의 뼈밀도 미만의 1 표준편차(SD: standard deviation) 내지 2.5 SD 범위의 뼈밀도로서 정의된다. 일 예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 항암제, 면역조절제, 항당뇨병제, 심혈관계 치료제, 위장관계 치료제, 중추신경계 치료제, 대사 질환 치료제, 소모성 질환 치료제, 유전자 요법 약제, 내분비계 치료제, 피부과 장애 치료제, 항감염제, 간 치료제, 신장 치료제, 비타민, 또는 그의 조합을 함유하는 조성물을 개체에게 투여함을 특징으로 한다.

[0740] 일부 예에서, 본 발명은 본 명세서에 상기한 바와 같은 개체의 질환 및/또는 장애의 조합과 관련있는 증상을 치료, 발병을 감소, 개시를 지연, 진행을 지연, 감퇴 또는 제거하는 방법을 제공한다. 일 예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 항암제, 면역조절제, 항당뇨병제, 심혈관계 치료제, 위장관계 치료제, 중추신경계 치료제, 대사 질환 치료제, 소모성 질환 치료제, 유전자 요법 약제, 내분비계 치료제, 피부과 장애 치료제, 항감염제, 간 치료제, 신장 치료제, 비타민, 또는 그의 조합을 함유하는 조성물을 개체에게 투여함을 특징으로 한다.

[0741] 본 명세서에 기술된 본 발명의 임의의 방법은, 지정된 질환, 장애 또는 병태를 치료하기 위하여 본 명세서에 기술된 화합물 또는 그를 포함하는 조성물을 개체에게 투여함을 포괄하는 것으로 해석되어야 한다. 당업자가 인식할 수 있듯이, 본 명세서에 기술된 방법 각각 및/또는 전부는 본 명세서에 기술된 부가적 치료 약제의 투여를 추가로 포함할 수 있다.

[0742] 일부 예에서, 본 발명은 예를 들어 젖, 정자 또는 난자의 생산을 증진하는 방법을 제공한다. 일부 예에서, 본 발명은 정육(lean meat) 또는 알의 생산을 증진하는 방법을 제공한다. 일부 예에서, 본 발명은 식용(feed) 또는 번식용(stud) 가축의 생산성 증가, 예를 들어 정자 수 증가, 정자 형태 개선 등을 위한 방법을 제공한다. 일부 예에서, 본 발명은 농장 동물, 예를 들어 산란용 닭, 우유-생산용 젖소 등의 생산 수명(productive life) 연장 및/또는 가축 건강 증진, 예를 들어 면역 제거(immune clearance) 개선, 더욱 강한 동물을 위한 방법을 제공한다.

[0743] 일 예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 항암제, 면역조절제, 항당뇨병제, 심혈관계 치료제, 위장관계 치료제, 중추신경계 치료제, 대사 질환 치료제, 소모성 질환 치료제, 유전자 요법 약제, 내분비계 치료제, 피부과 장애 치료제, 항감염제, 간 치료제, 신장 치료제, 비타민, 영양소 첨가제, 호르몬 각각 및/또는 본 명세서에 기술된 전부, 또는 본 명세서에 기술된 임의의 다른 치료 약제, 또는 그의 조합을 함유하는 조성물을 개체에게 투여함을 특징으로 한다.

[0744] 다른 예에서, 본 발명은 본 명세서에 기술된 화합물, 및 임의로 항정신병제, 예를 들어 조테핀, 할로페리돌, 아

미설프리드, 리스페리돈, 다른 D2 도파민 수용체 길항제; 항간질제, 예를 들어 발프로산, 카바마제핀, 옥스카바마제핀 등, 또는 그의 조합을 개체에게 투여함을 특징으로 하여, 신경계 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다.

[0745] 다른 예에서, 본 발명은 본 명세서에 기술된 화합물, 및 임의로 화학요법 약제 및 요법(메토트렉세이트, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 아드리아마이신, 독소루비신, 글루코코르티코이드, 사이클로스포린, L-티록신, SERM, AI, 펠베스트란트, GnRH 약제, ADT, 호르몬 대체 요법의 중지, 전두개 방사선 치료(cranial irradiation), 말초 방사선 치료(peripheral irradiation) 등); 프롤락틴혈증-유도성 약물요법(5HT2 수용체를 통해 작용하는 세로토닌성 항우울제, 선택적 세로토닌 재흡수 저해제, 모노아민 옥시다제 저해제, 삼환계 항우울제, 항고혈압제, 예를 들어 메틸도파, 레세르핀, 클로니딘 및 베라파밀); 항도파민성 진토제, 예를 들어 메토클로프라미드, H2 수용체 길항제, 예를 들어 시메티딘 및 라니티딘, 에스트로겐, 암페타민, AR 부분적 길항제(케토코나졸, 스피로노락톤, 에플레레논)을 개체에게 투여함을 특징으로 하여, 호르몬 의존성 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다.

[0746] 다른 예에서, 본 발명의 화합물 및 본 명세서에 기술된 조성물은 외과 수술 절차 이후의 회복을 촉진 또는 가속 화합에 있어서 유용하다.

[0747] 일 예에서, 본 발명은 개체의 체지방량을 감소시키기 위한 본 명세서에 기술된 화합물의 용도를 제공한다. 다른 예에서, 본 발명은 본 명세서에 기술된 화합물 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사 산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 수화물 또는 그의 임의의 조합, 또는 이를 함유하는 조성물의 상기 사용 방법을 제공한다.

[0748] 다른 예에서, 본 발명은 개체의 복부 지방 축적(abdominal fat accumulation)의 치료; 체성분(body composition)의 개선; 체지방 함량의 저감; 체지방량의 저감; 혈중 지질 프로파일(blood lipid profile)의 개선, 근육 양/강도/기능의 증대; 골 양/BMD/강도/기능의 증대; 체지방의 저감; 선천성 고인슐린혈증; 쿠싱병(고코르티솔혈증(hypercortisolemia)); 대사 증후군에 관련된 비만 또는 당뇨병에 있어서, 본 명세서에 기술된 화합물 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사 산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 수화물 또는 그의 임의의 조합, 또는 이를 함유하는 조성물의 용도를 제공한다.

[0749] 다른 예에서, 개체는 호르몬 불균형, 장애, 또는 질환을 가진다. 다른 예에서 개체는 폐경기이다.

[0750] 일 예에서, 본 발명은 개체의 체지방량(lean mass)을 증가시키기 위한 본 명세서에 기술된 화합물의 용도를 제공한다. 다른 예에서 이러한 용도는 본 명세서에 기술된 화합물 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사 산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 수화물 또는 그의 임의의 조합의 투여를 포함한다.

[0751] 일 예에서, 개체는 호르몬 불균형, 장애, 또는 질환을 가진다. 다른 예에서 개체는 폐경기이다.

[0752] 일 예에서, 본 명세서에 기술된 화합물은 개체의 렙틴 수준을 변화시킨다. 다른 예에서, 본 명세서에 기술된 화합물은 렙틴의 수준을 감소시킨다. 다른 예에서, 본 명세서에 기술된 화합물은 렙틴의 수준을 증가시킨다. 렙틴은 비만 마우스의 식욕 및 체중 감소에 효과를 가진 것으로 알려져 있으므로, 비만과 관련지어져 왔다.

[0753] 본 명세서에 기술된 화합물은, 일 예에서, 렙틴의 순환 수준, 다른 예에서는 렙틴의 조직 수준에 영향을 미친다. 일 예에서, 용어 '렙틴의 수준/들'은 렙틴의 혈청 수준을 지칭한다. 본 명세서에서 고찰하는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 시험관내 및 생체내에서 렙틴에 대한 효과를 가진다. 렙틴 수준은 당업자에게 공지된 방법, 예를 들어 상업적으로 구입할 수 있는 ELISA 키트에 의해 측정될 수 있다. 또한, 렙틴 수준은 당업자에게 공지된 임의의 방법에 의해 시험관내 및 생체내 에세이로 결정할 수 있다.

[0754] 렙틴은 식욕, 체중 감소, 식품 섭취 및 에너지 소비의 제어에 관련되므로, 렙틴 수준의 조절 및/또는 제어는 비만을 가진 개체에서 비만의 치료, 예방, 저해 또는 발생률 감소에 있어서 유용한 치료적 접근방법이다. 렙틴 수준의 조절은 개체의 식욕 손실, 식품 섭취 감소, 및 에너지 소비 증가를 유발할 수 있으므로, 비만의 제어 및 치료에 기여할 수 있다.

[0755] 일 예에서, 용어 "비만"은, 체내의 과도한 지방 축적의 결과로 골격 및 신체적 요구 한계를 초과하는 체중 증가로서 정의된다.

[0756] 일 예에서, 용어 "비만-관련성 대사 장애"는, 비만에 의해 유발되거나, 비만의 결과이거나, 비만에 의해 악화되

거나, 비만에 부수적인 장애를 지칭한다. 이러한 장애의 비한정적인 예는 골관절염, 유형 II 진성 당뇨병, 혈압 상승, 뇌졸중 및 심장 질환이다.

[0757] 콜레스테롤, 트리아실글리세롤 및 다른 지질은 체액 내에서 지질단백질에 의해 수송되며, 지질단백질은 그의 밀도에 따라, 예를 들어 초저밀도 지질단백질(VLDL: very low density lipoprotein), 중밀도 지질단백질(IDL: intermediate density lipoprotein), 저밀도 지질단백질(LDL: low density lipoprotein) 및 고밀도 지질단백질(HDL: high density lipoprotein)로 분류될 수 있다.

[0758] 높은 수준의 혈중 LDL-콜레스테롤은, 특히 관상동맥의 동맥 내벽에 지질이 침강됨을 부분적인 특징으로 하는 진행성 질환인 동맥경화에 관련되는 것으로 증명되었다. LDL-콜레스테롤의 높은 혈중 수준은 관상동맥 질환(coronary heart disease)와 관련있다는 것도 밝혀졌다. 또한, HDL 콜레스테롤의 혈중 수준 및 관상동맥 질환 사이에는 음성 상관성이 존재한다.

[0759] HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, VLDL-콜레스테롤 및 킬로미크론-콜레스테롤(chylomicron-cholesterol)을 합산한 혈중 총 콜레스테롤 수준이 관상동맥 질환 및 동맥경화의 위험을 반드시 예측하는 것은 아니다.

[0760] 그러나, 동맥경화 및 LDL 콜레스테롤 수준 사이의 상관성은 동맥경화 및 총 혈청 콜레스테롤 수준 사이의 유사한 상관성에 비해 훨씬 높다.

[0761] 일 예에서, 본 발명은 개체의 지질 프로파일 개선 및/또는 순환성 지질 수준의 저감을 위한, 본 명세서에 기술된 화합물의 사용 방법을 제공한다. 본 발명의 태양에 따른 일부 예에서, 개체는 동맥경화 및 그의 관련 질환, 조로증(premature aging), 알츠하이머병, 뇌졸중, 독성 간염(toxic hepatitis), 바이러스성 간염(viral hepatitis), 말초혈관 부전증(peripheral vascular insufficiency), 신질환(renal disease) 및 고혈당증(hyperglycemia)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 병태를 겪으며, 본 발명은 본 명세서에 기술된 화합물 또는 그를 함유하는 조성물의 투여를 제공하고, 이는 일부 예에서, 개체의 지질 프로파일에 긍정적 영향을 미치며, 이는 적응 질환, 장애 및 병태에 있어서 본 방법이 유용할 수 있는 수단 중의 하나이다.

[0762] 일 예에서, 본 발명은 동맥경화 및 그의 관련 질환, 예를 들어 심혈관 장애, 뇌혈관 장애, 말초혈관 장애, 장혈관 장애(intestinal vascular disorder), 또는 그의 조합의 치료를 제공한다.

[0763] 일 예에서, 심혈관 장애는 고혈압(HTN), 관상동맥 질환(CAD) 또는 심근관류(myocardial perfusion)를 포함한다. 다른 예에서, 본 발명은 대동맥 평활근세포 증식(aortic smooth muscle cell proliferation)의 축진을 위한, 본 명세서에 기술된 NRBA 화합물의 사용 방법을 제공한다. 다른 예에서, 본 발명은 동맥경화의 치료를 위한, 본 명세서에 기술된 화합물의 사용 방법을 제공한다. 다른 예에서, 본 발명은 혈압 강하를 위한, 본 명세서에 기술된 화합물의 사용 방법을 제공한다. 다른 예에서, 본 발명은 심장 질환 및 장애, 예를 들어 심근증, 심기능장애(cardiac dysfunction), 예를 들어 심근경색증, 심장 비대(cardiac hypertrophy) 및 인식성 심부전(cognitive heart failure)의 치료를 위한, 본 명세서에 기술된 화합물의 사용 방법을 제공한다. 다른 예에서, 본 발명은 심장 보호(cardioprotection), 예를 들어 인슐린 저항성에서의 심장 보호; 당뇨병 유형 I 및 II, 대사 증후군, 증후군 X 및/또는 고혈압의 치료를 위한, 본 명세서에 기술된 화합물의 사용 방법을 제공한다.

[0764] 일 예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 프로드럭, 에스테르, 유사체, 이성질체, 대사 산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 수화물, 또는 그의 임의의 조합, 또는 그를 포함하는 약제학적 조성물을 투여함을 특징으로 하여, 개체의 심혈관 및/또는 뇌혈관 질환의 치료, 예방, 사망을 저감 방법을 제공한다.

[0765] 일 예에서, 본 발명의 화합물들은 LDL 및 총 콜레스테롤 수준을 감소시킨다. 다른 예에서 본 발명의 화합물은 개체의 LDL 및 총 콜레스테롤 수준을 감소시킨다.

[0766] 다른 예에서, 본 발명의 화합물들은 HDL-상승 약제와 병용투여된다. 다른 예에서, 본 발명의 화합물은 HDL-상승 약제와 병용투여된다. 다른 예에서, HDL-상승 약제는 니아신을 포함한다. 다른 예에서 HDL-상승 약제는 피브레이트, 예를 들어 겐피프로질(로피드), 티오우레아 기체의 겐피프로질 유사체, 및 페노피브레이트(TriCor)를 포함한다. 다른 예에서, HDL-상승 약제는 스타틴을 포함한다. 다른 예에서, HDL-상승 약제는 1-하이드록시알킬-3-페닐티오우레아 및 그의 유사체를 포함한다.

[0767] 일 예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, N-산화물, 또는 그의 임의의 조합, 또는 그를 함유하는 조성물을 투여함을 특징으로 하여, 개체의 순환성 지질 수준을 감소시키는 방법을 제공한다. 일 예에서, 개체는 동맥경화 및 그의 관련 질환, 조로증, 알츠하이머병, 뇌졸중, 독성 간염, 바이

러스성 간염, 말초혈관 부전증, 신질환, 고혈당증, 또는 그의 임의 조합을 겪는다.

[0768] 일 예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, N-산화물, 또는 그의 임의 조합, 또는 그를 함유하는 조성물을 개체에게 투여함을 특징으로 하여, 개체의 동맥경화 및 그의 관련 질환, 예를 들어 심혈관 장애, 뇌혈관 장애, 말초혈관 장애 또는 장혈관 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 본 방법은 심혈관 장애, 뇌혈관 장애, 말초혈관 장애 또는 장혈관 장애의 치료에 유용한 것으로 알려진 약제 또는 약제들과의 병용 투여, 후속 또는 사전 투여를 추가로 포함할 수 있다.

[0769] 심혈관 세포, 뿐만 아니라 생식 조직, 골, 간 및 뇌는 공지의 에스트로겐 수용체, 에스트로겐 수용체- α (ER- α) 및 에스트로겐 수용체- β (ER- β) 둘다를 발현한다. 이들 수용체는 내인성 에스트로겐, 에스트로겐 대체 요법 (ERT), 및 약학적 에스트로겐 작용제에 대한 중요한 타겟이다. 에스트로겐-에스트로겐 수용체 복합체는, 동맥경화증 및 허혈성 질환의 발병을 예방할 수 있는, 혈관 운동 긴장(vasomotor tone) 및 상처에 대한 반응 등의 다양한 혈관성 작용을 가진 유전자 발현을 촉진시키는 전사 인자로서 제공된다. 간 등의 다른 조직에서의 에스트로겐 수용체는 유익한 효과(예, 지질 프로파일을 개선시키는 아포단백질 유전자 발현 변화) 및 부정적인 효과(예, 섬유소 분해성 단백질에서 응고 단백질의 유전자 발현 증가 및/또는 감소) 모두를 매개할 수 있다. 2가지 일반적인 에스트로겐-매개의 혈관 작용들이 인지되어 있다. 에스트로겐에 노출된 후, 유전자 발현 변화와는 독립적으로, 혈관이 이완된다. 죽상동맥경화성 병변이나 혈관 상해 발생을 제한하는 것과 관련있는 효과와 같이, 맥관 구조에서 에스트로겐의 장기적인 효과는, 에스트로겐 처리 후 수시간에서 수일간 이루어지며 혈관 유전자 발현에서 홀마커 변화이다. 또한, 프로게스테론 및 그의 호르몬 수용체도 맥관 구조에서 발현된다.

[0770] 다른 예로, 본 발명은 NRBA, 일 예로, 식 (I)-(XI)의 SERM 또는 그의 프로드럭, 에스테르, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 수화물 또는 그의 조합, 또는 이를 포함하는 조성물을 투여하여, 개체에서 지질 프로파일을 개선시키는 단계를 포함하는, 개체에서 지질 프로파일을 개선시키는 방법을 제공한다. 일부 예에서, ER- β 작용자는 개체에서 지질 프로파일을 개선시키는데 유용하다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3a이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3d이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3e이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3i이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3g이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3j이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3i 또는 그의 조합이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 4a이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 4h이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 4u이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10a이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10d이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10f이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10i이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10w 또는 그의 조합이다.

[0771] 일부 예들에서, "지질 프로파일을 개선시키는"이라는 표현은 병원성 순화성 지질 수준 감소, 맥관 구조에서 플라크 형성 감소, 순화성 HDL/LDL 비율 변형, LDL 수준 대 HDL 수준의 비율 감소, 순환성 콜레스테롤 수치 감소, 맥관 구조내 지질 축적 예방 또는 이들의 조합, 또는 당업자에게 인지되는 바와 같은 이와 관련있는 치료학적 효과를 의미할 수 있다.

[0772] 일 예에서, 본 발명은 식 (I)-(XI)의, NRBA, 일 예로, SERM, 또는 그의 프로드럭, 에스테르, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 수화물 또는 그의 조합, 또는 이를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 혈관 질환, 장애 또는 병태를 치료, 예방 또는 그로 인한 사망 위험성을 감소시키는 방법을 제공한다.

[0773] 일 예에서, 혈관 질환, 장애 또는 병태는 특히 대동맥 평활 세포 증식, 재협착, 재관류 상해, 혈관 평활근 세포 증식 또는 혈관 경련을 포함할 수 있다.

[0774] 에스트로겐 수용체 ER- α 및 ER- β 는 알려져 있는 많은 에스트로겐의 심혈관 효과를 매개하며, 여성과 남성 혈관 세포에서 발현된다. 일 예에서, 에스트로겐 결핍은 관상 동맥 질환의 발병 위험성 증가와 관련있다. 에스트로겐 대체 요법은 폐경기 여성에서의 이러한 위험성을 약화시킨다. 일 예에서, 본 발명의 NRBA 화합물은 혈관 세포에서 유전자 발현을 매개하고, 이온 채널 기능을 매개하고, 혈관활성형 물질에 대한 반응을 한층 다듬고, 혈관 평활근 세포의 증식 및 이동 및 내피세포 증식을 매개한다. 여성 및 남성 이들로부터 유래된 혈관 평활근 세포에서 ER- α 와 ER- β 가 발현된다.

- [0775] 일 예에서, 본 발명은 관상 동맥 기능을 개선시키는 방법을 제공한다. 일 예에서, 본 발명은, a) 신속하고, NO-의존적인 내피 평활근 의존적인 이완의 유도 방법; b) 신속하고, NO-의존적인 평활근 이완을 유도하는 방법; 및 c) 평활근의 압박을 약화시키는 방법을 제공한다. 일부 예들에서, 평활근은 혈관 평활근이다. 일부 예에서, 혈관 평활근은 대동맥이다. 본 발명의 일부 예들에서, 혈관 평활근은 동맥에 있는 것이다. 본 발명의 일부 예에서, 혈관 평활근의 정맥에 있는 것이다. 본 발명의 다른 예로, 혈관 평활근은 신장내 동맥, 폐 동맥, 미소순환계, 관상 동맥, 간문맥 정맥 등에 있는 것이다. 이러한 측면에서, 상기 방법은 본 발명의 NRBA 또는 이를 포함하는 조성물을 투여함으로써 실시된다.
- [0776] 다른 예에서, 본 발명은 NO 형성과 O_2^- 를 저해하는 방법을 제공한다. 다른 예에서, 본 발명은 남성과 여성에서 관상 동맥 반응성(coronary artery vasoreactivity)을 통제하는 방법 및 혈관에서 NO 및 O_2^- 형성을 규제하는 방법을 제공한다. 이러한 측면에서, 상기 방법은 본 발명의 NRBA 또는 이를 포함하는 조성물을 투여함으로써 실시된다.
- [0777] 에스트로겐의 혈관 작용은 비-유전자 작용과 장기적인 작용으로 나눌 수 있다. 비-유전자성 혈관 작용은 적용되어 심외막의 관상 동맥 순화를 자극하거나 또는 강화시킬 수 있다. 이러한 측면에서, 상기 방법은 본 발명의 NRBA 또는 이를 포함하는 조성물을 투여함으로써 실시된다.
- [0778] 일 예에서, 본 발명의 화합물은 NO 신타제의 활성화를 포함한다. 일 예에서, 본 발명의 화합물은 비-유전자적 기작을 통해 천연 평활근 세포에서 BK 채널을 활성화시킨다. BK 채널은 컨덕턴스가 높은 Ca^{2+} -민감성 포타슘 채널이다. 이러한 측면에서, 본 발명의 NRBA 또는 이를 포함하는 조성물의 투여는 이와 관련된 이용에 유용하다.
- [0779] 일 예에서, 본 발명은 NRBA, 일 예로, 식 (I)-(XI)의 SERM 또는 그의 프로드럭, 에스테르, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 수화물 또는 이의 임의 조합, 또는 이를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 심혈관 및/또는 뇌혈관 질환을 치료, 예방, 또는 그로 인한 사망 위험성을 낮추는 방법을 제공한다. 일부 예들에서, ER- β 작용제는 개체에서 심혈관 및/또는 뇌혈관 질환을 치료, 예방, 또는 그로 인한 사망 위험성을 낮추는데 이용가능하다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3a이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3d이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3e이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3i이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3g이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3j이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3i 또는 이의 조합이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 4a이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 4h이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 4u이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10o이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10d이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10f이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10i이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10w 또는 이의 조합이다.
- [0780] 일 예에서, 심혈관 질환은 특히 관상 동맥의 동맥경화증, 협심증 및 심근 경색증을 포함한다. 일 예에서, 뇌혈관 질환은 특히 두개내 또는 두개외 정맥의 동맥경화증, 뇌졸중, 기절 및 일시적인 허혈성 발병을 포함한다.
- [0781] 일 예에서, 본 발명은 예를 들어 개체의 관절염 치료에 의하여, 개체의 민첩성 및 운동성을 개선하는 방법을 제공한다.
- [0782] 다른 예에서 용어 "관절염"은, 관절연골(articular cartilage)의 변성, 골 및 변연(margin)의 비대, 활막(synovial membrane)의 변화 등을 특징으로 하며 주로 고령자에게 나타나는 비-염증성 퇴행성 관절 질환을 지칭한다. 다른 예에서 이는 특히 장시간 활동 후의 통증 및 강직(stiffness)을 수반한다.
- [0783] 일 예에서, 용어 "당뇨병"은, 비조절성 탄수화물 대사작용을 유발하는 인슐린의 상대적 또는 절대적 결여를 지칭한다. 대부분의 환자들은 인슐린-의존성 진성 당뇨병(IDDM 또는 유형-I 당뇨병) 또는 인슐린-비의존성 진성 당뇨병(NIDDM 또는 유형-II 당뇨병)으로 임상 분류될 수 있다.
- [0784] 다른 예에서 용어 "혈압 증가" 또는 "고혈압"은, 140/90 mmHg를 초과하는 반복적으로 높은 혈압을 지칭한다. 만성적으로 상승된 혈압은 눈의 후방의 혈관 변화, 심장 근육의 비후, 신부전 및 뇌손상을 야기할 수 있다.

- [0785] 다른 예에서 용어 "뇌졸중"은, 혈관 파열 또는 혈액 응고에 의해 종종 야기되는 불충분한 혈액 공급으로 인한 뇌 신경 세포의 상해를 지칭한다. 다른 예에서 용어 "심장 질환"은, 심부전을 포함하여 심장의 정상적 기능 및 활성의 기능부전을 지칭한다.
- [0786] 또한, 안드로젠은 간엽 만능 세포(mesenchymal pluripotent cell)의 근육세포 계열(myogenic lineage)로의 분화 결정(commitment)에 관련되고 지방세포 계열(adipogenic lineage)로의 분화를 차단하는 것으로 최근에 밝혀졌다(Singh et al., Endocrinology, 2003, Jul 24). 따라서, 본 명세서에 기술된 바와 같이, 지방세포 형성의 차단 및/또는 줄기세포 분화의 변경을 위한 방법에 있어서 본 화합물이 유용할 수 있다.
- [0787] 다른 예에서, 본 발명은 본 명세서에 기술된 화합물 및/또는 그의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사 산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 프로드럭, 다형체, 결정, 또는 그의 임의 조합을 개체의 체중 감소를 촉진하거나 증진하거나 용이하게 하기에 효과적인 양으로 개체에게 투여하는 단계를 특징으로 하여, 개체의 체중 감소를 촉진하거나 증진하거나 용이하게 하는 방법에 관한 것이다.
- [0788] 다른 예에서, 본 발명은 본 명세서에 기술된 화합물 및/또는 그의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사 산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 프로드럭, 다형체, 결정, 또는 그의 임의 조합을 개체의 식욕을 감소, 억제, 저해 또는 저감하기에 효과적인 양으로 개체에게 투여하는 단계를 특징으로 하여, 개체의 식욕을 감소, 억제, 저해 또는 약화시키는 방법에 관한 것이다.
- [0789] 다른 예에서, 본 발명은 본 명세서에 기술된 화합물 및/또는 그의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사 산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 프로드럭, 다형체, 결정, 또는 그의 임의 조합을 개체의 체성분을 변경하기에 효과적인 양으로 개체에게 투여하는 단계를 특징으로 하여, 개체의 체성분을 변경시키는 방법에 관한 것이다. 일 예에서, 체성분의 변경은 개체의 제지방 체중, 무지방 체질량(fat free body mass)의 변경, 또는 그의 조합을 포함한다.
- [0790] 다른 예에서, 본 발명은 본 명세서에 기술된 화합물 및/또는 그의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사 산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 프로드럭, 다형체, 결정, 또는 그의 임의 조합을 개체의 제지방 체중 또는 무지방 체질량을 변경하기에 효과적인 양으로 개체에게 투여하는 단계를 특징으로 하여, 개체의 제지방 체중 또는 무지방 체질량을 변경시키는 방법에 관한 것이다.
- [0791] 다른 예에서, 본 발명은 본 명세서에 기술된 화합물 및/또는 그의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사 산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 프로드럭, 다형체, 결정, 또는 그의 임의 조합을 개체의 지방을 순수 근육으로 전환하기에 효과적인 양으로 개체에게 투여하는 단계를 특징으로 하여, 개체의 지방을 순수 근육으로 전환하는 방법에 관한 것이다.
- [0792] 다른 예에서, 본 발명은 본 명세서에 기술된 화합물 및/또는 그의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사 산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 프로드럭, 다형체, 결정, 또는 그의 임의 조합을 개체의 비만-관련성 대사 장애를 치료하기에 효과적인 양으로 개체에게 투여하는 단계를 특징으로 하여, 개체의 비만-관련성 대사 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0793] 다른 예에서, 본 발명은 본 명세서에 기술된 화합물 및/또는 그의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사 산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 프로드럭, 다형체, 결정, 또는 그의 임의 조합을 개체의 비만-관련성 대사 장애를 예방, 억제, 저해 또는 저감하기에 효과적인 양으로 개체에게 투여하는 단계를 특징으로 하여, 개체의 비만-관련성 대사 장애를 예방, 억제, 저해 또는 저감하는 방법에 관한 것이다.
- [0794] 일 예에서, 비만-관련성 대사 장애는 고혈압이다. 다른 예에서, 장애는 골관절염이다. 다른 예에서, 장애는 유형 II 진성 당뇨병이다. 다른 예에서, 장애는 증가된 혈압이다. 다른 예에서, 장애는 뇌졸중이다. 다른 예에서, 장애는 심장 질환이다.
- [0795] 다른 예에서, 본 발명은 본 명세서에 기술된 화합물 및/또는 그의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사 산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 프로드럭, 다형체, 결정, 또는 그의 임의 조합을 개체에게 투여하는 단계를 특징으로 하여, 개체의 지방세포 형성을 감소, 억제, 저해 또는 저감하는 방법에 관한 것이다.
- [0796] 다른 예에서, 본 발명은 본 명세서에 기술된 화합물 및/또는 그의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사 산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 프로드럭, 다형체, 결정, 또는 그의 임의 조합을 개체의 줄기세포 분화를 변경하기에 효과적인 양으로 개체에게 투여하는 단계를 특징으로 하여, 개체의 줄기세포

포 분화를 변경하는 방법에 관한 것이다.

- [0797] 일 예에서, 본 명세서에 기술된 화합물은, a) 비만의 치료, 예방, 억제, 저해 또는 저감; b) 체중 감소의 촉진, 증진 또는 용이하게 함; c) 식욕의 감소, 억제, 저해 또는 저감; d) 체성분의 변경; e) 제지방 체중 또는 무지방 체질량의 변경; f) 지방을 순수 근육으로 전환; g) 비만-관련성 대사 장애, 예를 들어 고혈압, 골관절염, 진성 당뇨병, MODY, 증가된 혈압, 뇌졸중 또는 심장 질환의 치료, 예방, 억제, 저해 또는 저감; h) 지방세포 형성의 감소, 억제, 저해 또는 저감; i) 줄기세포 분화의 변경; 및/또는 j) 렙틴 수준의 변경에 있어서 유용하다.
- [0798] 일 예에서, 본 명세서에 기술된 화합물은 당뇨병을 치료하거나 그의 진행을 정지시키거나, 당뇨병의 증상을 치료함에 있어서 유용하다. 다른 예에서, 본 명세서에 기술된 화합물은 당뇨병에 관련된 공존이환(co-morbidity)의 치료에 유용하다. 이들 병태는 고혈압(HTN), 뇌혈관 질환, 동맥경화성 관상동맥 질환, 황반 변성(macular degeneration), 당뇨병성 망막증(안 질환) 및 실명, 백내장-전신성 염증(cataracts-systemic inflammation)(적혈구 침강속도 또는 C-반응성 단백질과 같은 염증성 표지자의 상승을 특징으로 함), 선천적 결손증(birth defect), 임신 관련성 당뇨병(pregnancy related diabetes), 임신중의 고혈압 및 자간전증(pre-eclampsia), 신장 질환(신 기능부진, 신부전 등), 신경 질환(당뇨병성 신경병증), 표재성 전신성 진균 감염증(superficial and systemic fungal infection), 울혈성 심부전, 통풍/고요산혈증(gout/hyperuricemia), 비만, 고트리글리세리드혈증(hypertriglyceridemia), 고콜레스테롤혈증(hypercholesterolemia), 지방간 질환(비알콜성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis), 또는 NASH), 및 당뇨병-관련 피부 질환, 예를 들어 당뇨병성 유지방성 생괴사증(NLD: Necrobiosis Lipoidica Diabeticorum), 당뇨병의 수포(Blisters of diabetes)(당뇨병성 수포증(Bullosis Diabeticorum)), 발진황색종증(Eruptive Xanthomatosis), 디지털 스크레로시스(Digital Sclerosis), 산재성 환상 육아종(Disseminated Granuloma Annulare) 및 흑색 극세포증(Acanthosis Nigrican)을 포함한다.
- [0799] 일 예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 개체에게 투여하는 단계를 특징으로 하여, 인간 개체의 (a) 당뇨병 유형 I; (b) II형 당뇨병; (c) 내당능 장애; (d) 고인슐린혈증; (e) 인슐린 저항성 (f) 신증(nephropathy); (g) 당뇨병성 신경병증; (h) 당뇨병성 망막증 (i) 지방간 병태 (j) MODY 및 (k) 심혈관계 질환의 치료, 억제, 저해 또는 발생률 감소를 위한 방법을 제공한다.
- [0800] 일부 예에서, 본 명세서에 기술된 화합물 및/또는 그를 함유하는 조성물은 당뇨병을 가진 개체에 관련된 질환 또는 병태에 적용하거나 이를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일 예에서, 본 발명의 방법을 통해 치료하고자 하는 개체는 I형 당뇨병을 가진 개체이다. I형 당뇨병은 췌장 β -세포의 자가면역에 의한 파괴를 특징으로 한다. 진단시에 90%의 개체에서 면역에 의한 β -세포 파괴의 표지자가 존재하며, 이는 글루탐산 데카복실라제(GAD), 인슐린(IAA) 및 섬세포(ICA)에 대한 항체를 포함한다. 이 형태의 당뇨병은 일반적으로 소아 및 청년에서 발생하지만, 이는 모든 연령에서 발생할 수 있다. 어린 개체는 통상적으로 β -세포 파괴속도가 빠르고 케톤산증을 동반하는 반면에, 성인은 다년간 케톤산증을 방지하기에 충분한 인슐린 분비를 종종 유지한다. 궁극적으로, 모든 I형 당뇨병 환자는 정상혈당(normoglycemia)을 유지하기 위한 인슐린 요법을 필요로 한다.
- [0801] 일 예에서, 본 발명은 II형 당뇨병의 치료 방법을 제공한다. II형 당뇨병은 인슐린 저항성, 및 질환의 발병 경로(pathogenesis)의 일부 단계에서 인슐린 분비의 상대적 결핍을 특징으로 한다. 분명하게 설명하면, 혈장 인슐린 농도(금식 및 식사-자극)가 일반적으로 증가되지만, 인슐린 저항성의 증진도에 "상대적"으로, 혈장 인슐린 농도는 정상적 글루코즈 항상성을 유지하기에 불충분하다. 그러나 시간이 경과함에 따라 β 세포 부전이 진행되어 절대적 인슐린 결핍으로 이어진다. II형 당뇨병을 가진 대부분의 개체는 복부내(내장) 비만(intra abdominal visceral) obesity), 지방간을 나타내며, 이는 인슐린 저항성의 존재에 밀접하게 관련된다. 환자의 간이 인슐린 저항성을 가지게 되어 글리코겐 분해를 제어하지 못하면, 혈류에 전달되는 당이 비생리학적으로 증가한다. 간에서 생성되는 콜레스테롤 및 VLDL 입자 또한 제어를 받지 않는다. 또한, 이들 개체에서는 종종 고혈압, 지질 대사 이상(높은 트리글리세리드 및 낮은 HDL-콜레스테롤 수준; 식후 고질혈증(postprandial hyperlipemia)), 및 상승된 PAI-1 수준이 나타난다. 이러한 이상증들을 통칭하여 "인슐린 저항성 증후군" 또는 "대사 증후군" 또는 비만 관련 장애라고 한다. 이들 이상증으로 인하여, II형 당뇨병 환자들의 대혈관성 합병증(macrovascular complications), 예를 들어 심근경색증 및 뇌졸중의 발병 위험이 높아진다.
- [0802] 일 예에서, 본 발명은 당뇨병 신증의 치료 방법을 제공한다. 당뇨병 신증은 당뇨병의 합병증으로서, 통상적으로 당뇨병의 임상 진단 전에 일찍 전개된다. 신증의 가장 초기 임상 증거는, 낮지만 비정상 수준(>30 mg/일 또는 20 μ g/min)의 뇨 알부민(미세단백뇨)이며, 그 후에 10-15년의 기간에 걸쳐 단백뇨(>300 mg/24 h 또는 200 μ g/min)로 발전한다. I형 당뇨병 환자에게는, 통상적으로 당뇨병 고혈압이 일찍, 환자에게 미세단백뇨가 발생할

때까지는 나타난다. 일단 명백한 신증이 발생하면, 시간이 경과함에 따라 사구체 여과율(GFR)이 하락하여, 수 년 후에는 당뇨병 개체의 말기 신질환(ESRD)으로 이어진다.

[0803] 일 예에서, 본 발명은 당뇨병성 신경병증의 치료 방법을 제공한다. 당뇨병성 신경병증은 당뇨병에 의해 유발되는 신경 장애 계열에 속한다. 당뇨병성 신경병증은 손, 팔, 발 및 다리의 무감각 및 간혹 통증 및 약화를 유발한다. 당뇨병의 신경학적 문제는 소화관, 심장 및 생식기를 포함하는 모든 기관계에 발생할 수 있다. 당뇨병성 신경병증은 말초, 자율, 근위부 및 국소성으로 분류된다. 말초 신경병증은 발가락, 발, 다리, 손 및 팔의 감각 상실 또는 통증을 유발한다. 자율 신경병증은 소화, 장 및 방광 기능, 성적 반응, 및 발한작용(perspiration)을 변화시키며, 심장에 작용하여 혈압을 제어하는 신경에도 영향을 미칠 수 있다. 근위부 신경병증은 대퇴부, 고관절 또는 둔부의 통증을 야기하며 다리의 약화를 유발한다. 국소성 신경병증은 단일 신경 또는 일군의 신경의 갑작스런 약화를 유발하여 근육 약화 또는 통증을 야기한다. 신체의 모든 신경이 영향을 받을 수 있다.

[0804] 일 예에서, 본 발명은 당뇨병성 망막증의 치료 방법을 제공한다. 당뇨병의 눈에 대한 영향을 당뇨병성 망막증이라고 지칭한다. 당뇨병 환자는 백내장 및 녹내장과 같은 눈의 문제가 발생할 가능성이 높다. 당뇨병성 망막증이 시각에 미치는 영향은 질환의 단계에 따라 다양하게 변화한다. 당뇨병성 망막증의 일부 공통적 증상은 침침한 시력(blurred vision)(중증 혈당 수준에 연결됨), 비문증 및 섬광증 및 갑작스런 시력 상실이다.

[0805] 일 예에서, 본 발명의 방법을 통해 치료하고자 하는 개체는 내당능 장애를 가진 개체이다. 내당능 장애는 혈당이 정상보다는 높지만 당뇨병을 확진하기에는 충분히 높지 않은 전-당뇨 단계이다.

[0806] 일 예에서, 본 발명의 방법을 통해 치료하고자 하는 개체는 고인슐린혈증을 가진 개체이다. 고인슐린혈증은 췌장에서 인슐린 과량 배출을 야기하는 근원적인 문제를 나타내는 징후이다. 고인슐린혈증의 가장 일반적인 원인은 인슐린 저항성으로서, 이는 신체가 인슐린의 효과에 대해 저항성을 갖게 되어, 췌장이 더 많은 인슐린을 만들어 보상하려 하는 병태이다. 고인슐린혈증은 II형 당뇨병과 관련있다.

[0807] 일 예에서, 본 발명의 방법을 통해 치료하고자 하는 개체는 인슐린 저항성을 가진 개체이다. 인슐린 저항성은, 정상적인 양의 인슐린으로는 지방, 근육 및 간세포에서 정상적인 인슐린 반응을 일으키기에 불충분한 병태이다. 지방세포의 인슐린 저항성은 저장된 트리글리세리드의 가수분해를 유발하며, 이는 혈장내 유리 지방산을 상승시킨다. 근육의 인슐린 저항성은 글루코즈 흡수를 감소시키는 반면에, 간의 인슐린 저항성은 글루코즈 저장을 감소시키며, 두 가지 효과는 모두 혈당을 상승시키는 작용을 한다. 인슐린 저항성에 기인하는 높은 혈장 인슐린 및 글루코즈 수준은 종종 대사 증후군 및 II형 당뇨병을 유발한다.

[0808] 일반적으로 당뇨병 및 간 비만(liver obesity)은, 표적 조직에서 지방 축적 및 인슐린 저항성, 즉 주로 골격근 및 간에서의 인슐린 작용의 저하를 촉진하는 유리 지방산(FFA)의 상승된 수준과 관련있다. 인슐린의 주된 역할은 간으로부터의 글루코즈 송출을 감소시키는 것이다. FFA는 간에서의 당신생(hepatic gluconeogenesis)을 자극하며, 이는 "간의 자동조절(hepatic autoregulation)"이라고 지칭되는 보상성 과정인 간에서의 글리코겐 분해(hepatic glycogenolysis)의 감소가 병행되는 한, 그 자체로서는 간으로부터의 글루코즈 송출을 증가시키지 않는다. FFA는 인슐린 분비를 자극하고, 인슐린은 글리코겐 분해를 유도하는 글루카곤의 분비를 저해함으로써 글리코겐 분해를 부분적으로 차단한다. 그러나, FFA 수준의 상승이 장기화되면 간에서의 인슐린 저항성이 유발되어 간의 자동조절이 파괴됨으로써 간의 글루코즈 생산이 증가하고 II형 당뇨병이 발생한다. 지방간 및 간의 인슐린 저항성은 고혈당증 및 II형 당뇨병의 주요 원동력이다.

[0809] 일 예에서, 본 발명은 지방간을 저해(개선)하여 간에서의 인슐린 저항성을 저해(개선)함으로써 II형 당뇨병의 기본 문제를 해결하는 방법을 제공한다.

[0810] 다른 예에서, 당뇨병은 I형 당뇨병이다. 다른 예에서, 당뇨병은 II형 당뇨병이다.

[0811] 일 예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 그의 임의 조합을 개체에게 투여하는 단계를 특징으로 하여, 인간 개체의 당뇨병을 치료하거나, 억제하거나, 저해하거나 발생률을 감소시키는 방법을 제공한다.

[0812] 다른 예에서, 당뇨병은 I형 당뇨병이다. 다른 예에서, 당뇨병은 II형 당뇨병이다.

[0813] 일 예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 그의 임의 조합을 개체에게 투여하는 단계를 특징으로 하여, 내당능 장애를 가진 인간 개체를 치료하는 방법을 제공한다.

[0814] 일 예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수

화물, N-산화물, 또는 그의 임의 조합을 개체에게 투여하는 단계를 특징으로 하여, 인간 개체의 고인슐린혈증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0815] 일 예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 그의 임의 조합을 개체에게 투여하는 단계를 특징으로 하여, 인간 개체의 인슐린 저항성을 치료하는 방법을 제공한다.

[0816] 일 예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 그의 임의 조합을 개체에게 투여하는 단계를 특징으로 하여, 인간 개체의 당뇨병성 신증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0817] 일 예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 그의 임의 조합을 개체에게 투여하는 단계를 특징으로 하여, 인간 개체의 당뇨병성 신경병증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0818] 일 예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 그의 임의 조합을 개체에게 투여하는 단계를 특징으로 하여, 인간 개체의 당뇨병성 망막증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0819] 일 예에서, 본 발명은 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 그의 임의 조합을 개체에게 투여하는 단계를 특징으로 하여, 인간 개체의 지방간 병태를 치료하는 방법을 제공한다.

[0820] 일 예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 그의 임의 조합을 개체에게 투여하는 단계를 특징으로 하여, 인간 개체의 혈관 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0821] 일 예에서, 본 발명은 본 명세서에 기술된 화합물 및/또는 그의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사 산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 프로드럭, 다형체, 결정, 또는 그의 임의 조합, 또는 그를 포함하는 조성물을, 지방 침착(fat deposit)으로 인한 간 손상 및 동맥경화를 치료, 예방 또는 저해하기에 효과적인 양으로 개체에게 투여하는 단계를 특징으로 하여, a) 동맥경화의 치료, 예방, 억제, 저해, b) 지방 침착으로 인한 간 손상의 치료, 예방, 억제, 저해를 위한 방법을 제공한다.

[0822] 일 예에서, 본 명세서에 기술된 화합물은 a) 동맥경화의 치료, 예방, 억제, 저해 또는 저감; b) 지방 침착에 의한 간 손상의 치료, 예방, 억제, 저해를 있어서 유용하다.

[0823] 일 예에서, 동맥경화는, 동맥의 가장 안쪽 층의 상해로 시작될 수 있는 느리고 복합적인 질환을 지칭한다. 다른 예에서 동맥 벽의 상해의 원인은, a) 혈중 콜레스테롤 수준의 상승; b) 높은 혈압; c) 흡연; d) 당뇨병을 포함할 수 있다. 다른 예에서는, 흡연이 동맥경화를 심하게 악화시키고 관상동맥, 대동맥 및 다리의 동맥에서 그의 진행을 가속화시킬 수 있음에도 불구하고, 흡연자의 상기 병태를 치료할 수 있다. 마찬가지로, 다른 예에서 본 발명의 방법은, 동맥경화의 위험이 높은, 조발성 심혈관 질환의 가족력을 가진 개체의 치료에 있어서 유용할 수 있다.

[0824] 일 예에서, 지방 침착에 의한 간 손상은, 간의 염증에 관련되거나 이를 유발할 수 있는 지방간을 형성하는, 간 세포 내의 지방 축적을 지칭한다. 이는 간의 반흔 및 경화를 유발할 수 있다. 반흔이 광범위해지면, 이를 간경변(cirrhosis)이라고 지칭한다.

[0825] 다른 예에서 지방은 간에 비만으로서 축적된다. 다른 예에서 지방간은 또한 진성 당뇨병, 높은 혈중 트리글리세리드, 및 알콜 과용과 관련있다. 다른 예에서 지방간은 결핵 및 영양실조, 비만을 위한 장 우회술, 과량의 체내 비타민 A와 같은 특정 질병, 또는 발프로산(상표명: 데파켄/데파코트(Depakene/Depakote) 및 코르티코스테로이드(코르티손, 프레드니손)와 같은 특정 약물의 사용과 함께 발생할 수 있다. 간혹 지방간은 임신 합병증으로서 발생한다.

[0826] 일 예에서, 신장 질환을 가진 개체, 특히 말기 신질환(ESRD)을 가진 남성 개체는 성선기능 저하증을 겪으며, 일부는 동시에 중간 내지 중증의 단백칼로리 영양실조(PEM)에 걸리고, 이는 더 높은 용량의 EPO 필요성, 낮은 QOL 지수, 및 높은 사망률을 유발한다. 많은 경우에 성선기능 저하증과 관련된 다른 증상, 예를 들어 피로, 식욕 상실, 근육 약화 등을 경험한다. 일부 예에서, 본 발명의 치료 방법은, 신장 질환 또는 장애에 의해 개체에게 발

생하는, 성선기능 저하증에 관련된 증상의 치료에 있어서 유용하다.

- [0827] 일 예에서, 당뇨병 신증은 당뇨병의 합병증으로서, 통상적으로 당뇨병의 임상 진단 전에 일찍 전개된다. 신증의 가장 초기 임상 증거는, 낮지만 비정상 수준(>30 mg/일 또는 20 μ g/min)의 뇨 알부민(미세단백뇨)이며, 그 후에 10-15년의 기간에 걸쳐 단백뇨(>300 mg/24 h 또는 200 μ g/min)로 발전한다. I형 당뇨병 환자에게서는, 통상적으로 당뇨병 고혈압이 일찍, 환자에게 미세단백뇨가 발생할 때까지는 나타난다. 일단 명백한 신증이 발생하면, 시간이 경과함에 따라 사구체 여과율(GFR)이 하락하여, 수 년 후에는 당뇨병 개체의 말기 신질환(ESRD)으로 이어진다.
- [0828] 신질환의 또 다른 동반 인자(comorbid factor)는 고혈압이다. 일부 예에서, 본 발명에 따른 신질환의 치료는, 본 발명의 화합물 및 고혈압 치료제의 동시 치료를 포함할 수 있다.
- [0829] 일 예에서, 본 명세서에 기술된 화합물은 염증 및 관련 장애의 치료, 예를 들어 a) 관절염의 예방, 치료 또는 역전; b) 관절염 병태, 예를 들어 베체트병(자가면역 혈관염(autoimmune vasculitis)), 윤활낭염(bursitis), 칼슘 피로포스페이트 디하이드레이트 결정(CPPD: calcium pyrophosphate dihydrate crystal), 침착 질환(deposition disease)(또는 가성통풍(pseudogout)), 손목굴 증후군, 결합 조직 장애, 크론병, 예틀러-단로스 증후군(EDS), 섬유근통, 통풍, 감염성 관절염, 염증성 장질환(IBD: inflammatory bowel disease), 연소성 관절염(juvenile arthritis), 전신성 홍반 루푸스(SLE), 라임병, 마르판 증후군, 섬유종증, 골관절염, 결절 다발동맥염, 류머티스 다발성 근통, 건선, 건선 관절염, 레이노 현상, 반사성 교감신경 이영양증 증후군, 라이터 증후군, 류머티스 관절염, 골다공증, 쇼그렌 증후군, 건염(tendonitis) 또는 궤양성 대장염(ulcerative colitis)의 예방, 치료 또는 역전; c) 자가면역 질환의 예방, 치료 또는 역전에 있어서 유용하다.
- [0830] 일 예에서, 본 명세서에 기술된 화합물은 진료로 인한 결과(iatrogenic effect), 예를 들어 급성 피로 증후군(수술 후) 또는 안드로겐-박탈 요법(ADT) 유도성 부작용, 예를 들어 근육량 감소, 근육 강도 감소, 약화, 성선 기능 저하증, 골다공증, 골감소증, BMD 감소 및/또는 골량 감소의 예방에 있어서 유용하다.
- [0831] 일 예에서, 화합물 및/또는 조성물 및/또는 그의 사용 방법은 인간 개체의 치료를 위한 것이며, 여기에서 일 예에서는 개체는 남성이거나, 다른 예에서는 개체는 여성이다.
- [0832] 일 예에서, 본 발명의 방법은 본 발명의 화합물을 단독 활성 성분으로서 투여함을 포함한다. 그러나, 화합물을 하나 이상의 치료 약제와 조합하여 투여함을 특징으로 하는, 당뇨병 및 관련 장애, 호르몬 요법, 안구 건조증, 비만, 전립선 암 치료, 전립선 암 진행의 지연, 및 전립선 암 재발의 예방 및/또는 치료, 남성 피임; 골다공증 치료를 위한 방법도 본 발명의 범위 내에 포함된다. 이들 약제는 LHRH 유사체, 가역적 항안드로겐, 항에스트로겐, 항암제, 5- α 리덕타제 저해제, 아로마타제 저해제, 프로게스틴, 다른 핵 호르몬 수용체를 통해 작용하는 약제, 선택적인 에스트로겐 수용체 조절자(SERM), 프로게스테론, 에스트로겐, PDE5 저해제, 아포몰핀, 비스포스포네이트, 및 하나 이상의 부가적 SARM을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는다.
- [0833] 따라서, 일 예에서, 본 발명의 방법은, 본 발명의 화합물을 트로글리타존, 로시글리타존 및 피오글리타존과 같은 당뇨병 약물과 조합하여 투여함을 포함한다. 다른 예에서 본 발명의 방법은, 화합물을 LHRH 유사체와 조합하여 투여함을 포함한다. 다른 예에서 본 발명의 방법은, 화합물을 가역적 항안드로겐과 조합하여 투여함을 포함한다. 다른 예에서 본 발명의 방법은, 화합물을 항에스트로겐과 조합하여 투여함을 포함한다. 다른 예에서 본 발명의 방법은, 화합물을 항암제와 조합하여 투여함을 포함한다. 다른 예에서 본 발명의 방법은, 화합물을 5- α 리덕타제 저해제와 조합하여 투여함을 포함한다. 다른 예에서 본 발명의 방법은, 화합물을 아로마타제 저해제와 조합하여 투여함을 포함한다. 다른 예에서 본 발명의 방법은, 화합물을 프로게스틴과 조합하여 투여함을 포함한다. 다른 예에서 본 발명의 방법은, 화합물을 다른 핵 호르몬 수용체를 통해 작용하는 약제와 조합하여 투여함을 포함한다. 다른 예에서 본 발명의 방법은, 화합물을 선택적인 에스트로겐 수용체 조절자(SERM)와 조합하여 투여함을 포함한다. 다른 예에서 본 발명의 방법은, 화합물을 프로게스테론과 조합하여 투여함을 포함한다. 다른 예에서 본 발명의 방법은, 화합물을 에스트로겐과 조합하여 투여함을 포함한다. 다른 예에서 본 발명의 방법은, 화합물을 PDE5 저해제와 조합하여 투여함을 포함한다. 다른 예에서 본 발명의 방법은, 화합물을 아포몰핀과 조합하여 투여함을 포함한다. 다른 예에서 본 발명의 방법은, 화합물을 비스포스포네이트와 조합하여 투여함을 포함한다. 다른 예에서 본 발명의 방법은, 화합물을 투여함을 포함한다. 일부 예에서, 본 발명의 방법은 본 화합물 및 본 명세서에 기술된 약제를 함유하는 복합제제를 포함한다. 일부 예에서, 복합제제는 예를 들어 치료할 환자 아군의 필요에 대응하거나, 특정 질환, 질환의 중증도, 연령, 성별 또는 체중에 기인할 수 있는 단일 환자의 상이한 필요를 충족시키기 위하여 변경될 수 있으며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 일부 예에서, 본 발명의 방법은 단일 환자의 필요를 충족시키는 맞춤형 의료(personalized medicine) 방법을 포함한다.

일 예에서, 상이한 필요는 특정 질환, 질환의 중증도, 환자의 전반적인 의학적 상태, 또는 환자의 연령에 기인할 수 있다. 일부 예에서, 맞춤형 의료는 의학적 중재의 전달을 더 잘 표적화하기 위한 게놈 데이터의 적용이다. 일부 예에서, 맞춤형 의료 방법은, 본 발명의 신제품의 발견 및 임상 시험의 수단으로서 이용된다. 일 예에서, 맞춤형 의료는, 특정 질환 또는 병태에 대한 환자의 질병 소질(predisposition)을 결정하는데 도움이 될 수 있는 임상적으로 유용한 진단 수단의 적용을 포함한다. 일부 예에서, 맞춤형 의료는, 환자 및 건강한 개체 양자 모두의 분자적 분석을 이용하여 제약 및 진단법의 발견 및 개발의 모든 단계에 걸쳐 결정을 안내하고; 이러한 지식을 임상 진료에 적용하여 개선된 예방, 진단, 치료 및 관찰 방법을 통해 정확한 양질의 의료를 더욱 효율적으로 전달하는 포괄적 접근방법이다.

[0834] 산화적 손상은 다양한 세포성 산물의 산화에 의해 야기되는 세포와 조직의 손상, 페록사이드와 유리 라디칼의 생성을 통한 세포 및 조직의 손상, 예컨대 세포 완전성(cell integrity), 세포 막, DNA 등이 손상을 포함한다.

[0835] 다른 예에서, 본 발명은 식 (I)-(XI)의 SERM 또는 이의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이의 임의 조합을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하여, 산화적 손상과 관련있는 질병의 발병을 치료, 예방, 저해, 감소시키는 단계를 포함하는, 개체에서 산화적 손상과 관련있는 질환, 장애 또는 병태 발병을 치료, 예방, 저해, 감소시키는 방법을 제공한다.

[0836] 다른 예에서, 본 발명은 본 발명의 NRBA를 이용하여, 개체에서 산화적 상해를 치료, 개시를 지연, 발병을 감소, 또는 중증도를 저하시키는 방법을 제공한다.

[0837] 일부 예에서, 산화적 손상과 관련있는 질환, 장애 또는 병태로는 암; 피부 장애; 신경퇴행성 질환, 예컨대 알츠하이머, 파킨슨, 헌팅턴 질환, 다발성 경화증 및 근위축성 측색 경화증; 혈관 질환, 예컨대 뇌졸중 및 다양한 노화성 치매, 및 동맥경화증; 또는 노화성 황반 변성을 포함할 수 있다.

[0838] 염증은 세균 및 바이러스와 같은 외래 물질 및 감염으로부터 보호할 수 있는 백혈구와 내인성 화합물이 주변 상처나 감염 조직에 작용할 때, 발생하는 일반적이고 잠재적으로 약한 병태이다. 그러나 일부 질환에서는, 외래 물질에 대해 싸우지 않을 경우에는, 신체의 방어 시스템(면역 시스템)이 염증성 반응을 촉발시킨다. 자가면역 질환이라고 하는, 이러한 질환에서는, 신체의 정상적인 예방 면역 시스템이 자신의 조직에 손상을 준다. 정상 조직이 감염되었거나 또는 비정상인 것처럼 신체는 반응한다. 모든 타입의 관절염이 아닌 일부 관절염은 잘못된 감염(misdirected inflammation)의 결과이다. 관절염은 관절의 염증을 의미하는 일반적인 용어로, 전세계 인구들 중 2-4% 이상이 이 질환을 앓고 있다. 부종과 염증을 경감시키는데 이용할 수 있는 많은 약제들이 있으며, 염증성 질환을 예방하거나, 진행을 최소화시킬 것으로 유망된다. 약제로는, 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs - 아스피린, 이부프로펜 또는 나프록센 등), 코르티코스테로이드(예, 프레드니손), 항-말라리아 약제(예, 하이드록시클로로퀸) 및 금, 메토크렉세이트, 셀파살라진, 페니실라민, 사이클로포스파미드 및 사이클로스포린 등의 그외 약제를 포함한다.

[0839] 염증 치료로서 에스트로겐 수용체와 이의 리간드의 역할은 아직 연구중에 있다. 에스트라디올 또는 탈록시펜 및 타목시펜 등의 SERM을 랫에 처리하였을 때, 리포-폴리사카라이드 유도성 염증 반응 발생을 감소시키는 것으로 나타났다. 염증 반응이 매개되는 경로들 중 한가지는 NFκB 경로의 활성화를 통한 것이다. 핵 수용체 리간드는 단백질과 단백질의 상호작용을 통해 NFκB 활성을 저해한다. 최근, SERM이 다른 생식 조직에 대해 에스트로겐성 효과를 보이지 않으면서 NFκB 기능을 저해함으로써 염증 반응을 저해한다는 것이 확인되었다.

[0840] 일 예에서, 본 명세서에 기술된 NRBA 또는 SERM 화합물은 염증 및 관련 장애의 치료, 예를 들어 a) 관절염의 예방, 치료 또는 역전; b) 관절염 병태, 예를 들어 베체트병(자가면역 혈관염(autoimmune vasculitis)), 윤활낭염(bursitis), 칼슘 피로포스페이트 디하이드레이트 결정(CPPD: calcium pyrophosphate dihydrate crystal), 침착 질환(deposition disease)(또는 가성통풍(pseudogout)), 손목굴 증후군, 결합 조직 장애, 크론병, 예를 들어 -단로스 증후군(EDS), 섬유근통, 통풍, 감염성 관절염, 감염성 장질환(IBD: inflammatory bowel disease), 연소성 관절염(juvenile arthritis), 전신성 홍반 루푸스(SLE), 라임병, 마르판 증후군, 섬유종증, 근염, 골관절염, 결절 다발동맥염, 류머티스 다발성 근통, 건선, 건선 관절염, 레이노 현상, 반사성 교감신경 이영양증 증후군, 라이터 증후군, 류머티스 관절염, 공피증, 쇼그렌 증후군, 건염(tendonitis) 또는 궤양성 대장염(ulcerative colitis)의 예방, 치료 또는 역전; c) 자가면역 질환의 예방, 치료 또는 역전에 있어서 유용하다.

[0841] 다른 예에서, 본 발명은 식 (I)-(XI) NRBA 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이

들의 임의 조합을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하여, 개체에서 염증성 병태 발병을 치료, 예방, 저해 및 감소시키는 단계를 포함하는, 개체에서 염증성 질환, 장애 또는 병태 발병을 치료, 예방, 저해 및 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 예들에서, ER- β 작용자는 염증성 질환, 장애 또는 병태 발병을 치료, 예방, 저해 및 감소시키는 데 유용하다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3a이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3d이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3e이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3i이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3j이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 3i 또는 이의 조합이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 4a이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 4h이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 4u이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10a이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10d이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10f이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10i이다. 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 표 1에 열거된 화합물 10w 또는 이의 조합이다.

- [0842] 다른 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 기질-상피 증식을 저해(실시예 4, 도 3)을 저해하여, 해부학적 이상(anatomic obstruction) 발생에 영향을 줄 수 있으며, 염증을 완화시킬 수 있어 그로 인해 염증을 치료할 수 있다. 일 예에서, 본 발명의 ER- β 작용자는 평활근을 이완시켜, 요로관 증상을 경감시킬 수 있으며, BPH 발병에 영향을 미칠 수 있으며, 염증을 완화시킬 수 있어 그로 인해 염증을 치료할 수 있다.
- [0843] 일부 예에서, 염증 질환, 장애 또는 병태는 급성 염증, 관절병증(arthropathy)(흔히), 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 천식, 만성 염증, 관절 손상, 관절 부종, 관절 부식, 패혈증 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.
- [0844] 일 예에서, 관절 염증은 인간 뿐만 아니라 동물, 특히 말에서의 통증, 절뚝거림 및 신체 활성 감소에 있어 가장 일반적인 원인들 중 하나이다. 이러한 허약성 병태(debilitating condition)는 부종, 홍반, 열 및 통증이 특징적이다. 이를 치료하지 않고 방치하면, 관절 염증은 관절 활막과 관절 연골의 파괴로 이어져, 영구적인 허약성 병태가 될 수 있다. 염증시에 발생하는 부종, 홍반 및 통증은 관절에서의 생리적 변화의 결과이다. 예컨대, 활막의 투과성은 염증시에 증가하여, 활액이 관절의 조직으로 누출될 수 있다. 염증시에 관절의 혈관계에서 혈류 및 혈압의 변형도 이루어진다. 또한, 관절 세포의 대사 활성이 염증시에 증가한다.
- [0845] 다른 예에서, 본 발명은 식 (I)-(XI)의 NRBA 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이들의 임의 조합을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하여, 개체에서 관절의 염증 발병을 치료, 예방, 저해 감소시키는 단계를 포함하는, 개체에서 관절의 염증 발병을 치료, 예방, 저해 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0846] 일 예에서, 본 발명의 NRBA는 세포 표면에서 이의 동족 수용체(cognate receptor)에 결합하고, 세포의 핵으로 이동하여, 이의 작용을 발휘한다. 일 예에서, 상기한 작용은 특히 특정 유전자 발현의 규제를 포함할 수 있으며, 이후 세포자살 저해, 단백질 키나제 경로의 활성화 등으로 작용할 수 있다.
- [0847] 다른 예에서, 본 발명의 NRBA는 동족 수용체에 결합하여 미토콘드리아내로 이동하고, 거기에서 미토콘드리아 DNA에 조합한 다음, 호흡 연쇄 활동 증가, TGF β -유발성 세포자살 저해 및/또는 마간 슈퍼옥사이드 이스뮤타제의 활성화 등으로 작용한다.
- [0848] 슈퍼옥사이드 디스뮤타제(SOD)는 유리형 라디칼 산화에 대한 세포 방어에 있어 중요한 효소이다. SDO는, 슈퍼옥사이드 유리 라이칼을 물과 하이드로겐 페록사이드로 분해를 촉매함으로써, 예컨대 허혈성 상해, 만성 폐 질환, 알츠하이머, 다운 증후군, 염증 장애, 심혈관 질환, 면역계 약화, 뇌 기능부전, 백내장 및 그의 노화와 퇴행성 질환과 관련있는, 손상을 경감시키는 데 주된 역할을 한다.
- [0849] 일 예에서, 본 발명은 식 (I)-(XI)의 NRBA 또는 그의 프로드럭, 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 다형체, 결정, 혼합물(impurity), N-산화물, 에스테르, 수화물 또는 이의 조합을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 반응성 종-매개 손상(reactive species-mediated damage)을 치료, 완화 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 일 예에서, 상기 반응성 종은 반응성 산소 중간체를 포함하며, NRBA는 세포성 슈퍼옥사이드 디스뮤타제의 활성을 촉진 또는 증강시킨다. 일 예에서, 상기 반응성 종은 반응성 질소 중간체를 포함하며, NRBA는 세포성 질소 산화물 신타제(nitric oxide synthase)의 활성을 촉진 또는 증강

시킨다.

- [0850] 일부 예에서, 상기한 손상은 비제한적으로 심혈관 질환, 예컨대 관상 심장 질환 및 동맥경화증, 신경퇴행성 질환, 예컨대 알츠하이머 및/또는 다발성 경화증, 감염, 예컨대 HCV 감염 및 합병증, 자가면역 질환, 예컨대 루푸스, 암 등 당업자가 인지하고 있는 바와 같은, 다양한 질환과 관련있다.
- [0851] 일부 예에서, 이러한 활성으로 예컨대 신경퇴행성 질환이나 장애, 녹내장, 자가면역 질환 및 당업자들에게 인지되는 기타 등의 다양한 질환 상태에서 발생하는 바와 같이, 병원성 세포자살이 억제된다.
- [0852] 일부 예에서, 식 I - XI의 구조로 표시되는 것을 특징으로 하는 화합물과 이의 임의 구현예는 세포의 사이토솔 내에 또는 미토콘드리아와 같은 사이토솔 기관내에 위치하며, 상기 화합물은 세포 신호 경로에 영향을 줄 수 있으며, 그로 인해 본원에 언급된 바와 같이 방법을 실시할 수 있다. 예컨대, 일 예로, 화합물은 세포성 단백질과 상호작용할 수 있으며, 그로 인해 일부 예에서, 세포내에서의 신호 전달 경로에 원하는 효과에 상승적으로 작용하여 원하는 효과를 형성할 수 있다. 다른 예에서, 식 I -XI의 화합물은 세포에서 특정 반응이나 경로를 길항하며, 또는 원하지 않는 효과, 예컨대 질환 악화를 형성하며, 따라서, 본 명세서에 기술된 화합물은 세포나 개체에서 병원성 기작을 파괴, 방해 또는 길항하는 이들의 능력에 의해 상기한 방법에 유효하다.
- [0853] 일부 예에서, 본 발명의 물질은 상기한 경로나 캐스케이드에 대한 세포내 신호 전달 경로나 반응성을 변형시킬 수 있다.
- [0854] 일부 예에서, 식 I - XI의 구조가 특징인 본 발명의 화합물의 하류 효과(downstream effect) 및 이의 임의 구현예를 포함하여, 성장 인자에 의해 활성화된 세포내 키네 신호 전달 경로에 의해 통제될 수 있다. 일부 예에서, 화합물은 호르몬과 이의 수용체의 결합의 신호 전달 하류에 영향을 줄 수 있으며, 예컨대 글리코겐 신타제 키나제 3(GSK3)의 경우, 포스포타이로시놀 3-키나제(PI3K) 경로의 작동자 키나제는, 본 발명의 화합물의 투여에 의해 활성화될 수 있으며, 다시 특정 세포, 예컨대 신경모세포종 세포에서 ER α 활성화에 영향을 주어, 본 발명의 일부 방법들을 실시할 수 있다. 일부 예에서, 본 발명의 화합물은 GSK3를 보다 많이 발현시키게 하여, ER-의 존적인 유전자 발현을 자극 또는 증가시킬 수 있다.
- [0855] 본 명세서에 기술된 임의의 화합물의 임의의 용도는 본 명세서에 기술된 임의의 질환, 장애 또는 병태의 치료에 사용될 수 있으며, 본 발명의 구체예를 대표하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0856] 하기 실시예는 본 발명의 바람직일 예를 더욱 완전하게 설명하기 위해 제공된다. 그러나 이들은 어떤 경우에도 본 발명의 넓은 범위를 한정하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

실시예

- [0872] **실시예 1:**

- [0873] **신규한 SERM 및 이의 에스트로겐 수용체 결합 친화성, 작용자 및 길항자 활성**

- [0874] **재료 및 방법**

- [0875] ER 결합 친화성을 하기 방법들 중 한가지 방법으로 결정하였다.

- [0876] **방법 1:**

- [0877] 인간 재조합 ER을 곤충 Sf9 세포에서 발현시켜, ^3H 표지한 에스트라디올을 이용하여 방사성 경쟁적인 결합 분석을 수행하였다. 테스트한 NRBA 화합물이 1 μM (1000 nM)에서 $\geq 50\%$ 의 [^3H] 에스트라디올 저해율을 보인다면, 화합물을 4가지 농도로 테스트하여, IC₅₀과 K_i값을 추산하였다.

- [0878] **방법 2:**

- [0879] NRBA 화합물의 에스트로겐 수용체(ER) 결합 친화성도, ER α 및 ER β 둘다에 대한 고친화성 리간드인, [^3H]-에스트라디올([^3H]-E₂, PerkinElmer)을 이용한 시험관내 경쟁적인 방사리간드-결합 분석을 이용하여 결정하였다. [^3H]-E₂의 농도를 증가시킨 것(0.01 - 10 nM)을 박테리아에서 발현시킨 ER α 나 ER β 리간드 결합 도메인(LBD)과 4 °C에서 18시간 인큐베이션하여, [^3H]-E₂의 평형 해리 상수(K_d)를 구하였다. 비특이 결합은 인큐베이션 혼합

물에 1000 nM E₂을 첨가함으로써 결정하였다. 인큐베이션 혼합물에서 ER α 및 ER β 결합 부위를 포화시키는데 필요한 [³H]-E₂의 최소 농도는 각각 1 nM인 것으로 결정되었다. 리간드의 농도 증가시킨 것(3 x 10⁻²에서 1,000 nM)과 분리한 ER LBD 및 1 nM [³H]-E₂과 함께 인큐베이션하여, 동일한 조건하에서 NRBA 화합물의 결합 친화성을 구하였다. 인큐베이션 후, 결합 및 유리형 [³H]-E₂를 Harvester (PerkinElmer)를 이용한 진공 여과에 의해 분리시켰다. 간략하게, 인큐베이션 혼합물을 고친화성 단백질 결합 필터를 통해 여과하고, 수차례 세정하여 결합되지 않은 방사활성 물질 모두 제거하였다. 필터 플레이트는 공기 중에서 건조하고, 바닥을 차단시켰다. 신틸레이션 각테일을 각 웰에 첨가하고, 플레이트 상부를 봉하였다. TopCount NXT 마이크로플레이트 신틸레이션 카운터에서 방사활성을 측정하였다.

[0880] [³H]-E₂의 비특이 결합을 제하여, SERM 각 농도에서의 [³H]-E₂(B)의 특이 결합성을 구하고, 이를 SERM(B₀) 부재시의 [³H]-E₂의 특이 결합성의 백분율로 표시하였다. SigmaPlot (SPSS Inc., Chicago, IL)을 이용한 비선형 회귀 분석에 의해 데이터를 하기 계산식으로 컴퓨터-피팅함으로써, [³H]-E₂의 특이 결합성을 50%(IC₅₀)로 감소시킨 SERM 농도를 구하였다.

[0881]
$$B = B_0 * [1 - C / (IC_{50} + C)]$$

[0882] 상기 C는 SERM의 농도이다.

[0883] SERM의 평형 해리 상수(K_i)는 하기 계산식으로 계산하였다:

[0884]
$$K_i = K_d * IC_{50} / (K_d + L)$$

[0885] 상기 K_{dsm} [³H]-E₂(ER α = 0.65 nM, ER β = 1.83 nM)의 평형 해리 상수이고, L은 [³H]-E₂(1 nM)의 농도이다.

[0886] 표 1에 NRBA 화합물 시리즈를 나타낸다. 대표적인 NRBA는 하기에 기술되어 있으며, 특정 실험 조건하에서의 이들의 활성을 나타내었다. 나타난 화합물은 이용한 실험 조건하에서, 일부 예에서, 이용한 특정 세포의 함수로서, 특정 활성(예, 화합물 3v는 작용자임)을 보일 수 있지만, 이러한 화합물은 다른 실험 조건에서는 또 다른 활성이나 변형된 활성을 가질 수 있다.

[0887] 본 발명의 NRBA의 대표적인 예와 정해진 조건하에서의 이들의 활성은 다음과 같다:

[0888] ER α 작용자: **3v** (ER-α : K_i =20 nM; EC₅₀ = 22.4 nM), **3b** (ER-α : K_i =14 nM; EC₅₀ = 10 nM), **3k** (ER-α : K_i =129 nM; EC₅₀ = 12 nM), **10x** (ER-α : K_i =13 nM; EC₅₀ = 16 nM)..

[0889] ER α 길항자: **10m** (ER-α : K_i =221 nM; IC₅₀ = <10 nM), **4a** (ER-α : K_i =111 nM; IC₅₀ = 35 nM), **11f** (ER-α : K_i =60 nM; IC₅₀ = 69 nM), and **11g** (ER-α : K_i =79 nM; IC₅₀ = 16 nM)

[0890] ER β 작용자: **10d** (ER-β : K_i =61 nM; EC₅₀ = 85 nM), **10f** (ER-β : K_i =57 nM; EC₅₀ = 42 nM), **10l** (ER-β : K_i =82 nM; EC₅₀ = 27 nM), **11p** (ER-β : K_i =108 nM; EC₅₀ = <10 nM)

[0891] ER β 길항자: **10j** (ER-β : K_i =36 nM;; IC₅₀ = 20 nM), **10n** (ER-β : K_i =92 nM; IC₅₀ = 47 nM), **10t** (ER-β : K_i = <10 nM; IC₅₀ = 17 nM)

[0892] 표 1:

화합물 # 및 IUPAC 명칭	물리적 특성
에스트라디올 (E2)	
프로필 피라졸 트리올(PPT)	
디프로피오니트릴(DPN)	
ICI-182780	

[0894]

5d 4-하이드록시- <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)- <i>N</i> -(4-메톡시페닐)-벤즈아미드	황갈색 고형물. 95 % 수율. M.p. 239-241 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.80 (bs, 1H), 9.46 (bs, 1H), 7.23-7.21 (m, 2H), 7.08-7.05 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 2H), 6.87-6.84 (m, 2H), 6.68-6.65 (m, 2H), 6.60-6.57 (m, 2H), 3.72 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 334 (M-H) ⁻ .
5e <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)-4-메톡시- <i>N</i> -(4-메톡시페닐)-벤즈아미드	황갈색 고형물. 90% 수율. M.p. 205-206 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.48 (bs, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 6.99-6.97 (m, 2H), 6.87-6.85 (m, 2H), 6.81-6.77 (m, 2H), 6.68-6.66 (m, 2H), 3.72 (s, 6H). MS <i>m/z</i> 348 (M-H) ⁻ .
4n 4-메톡시- <i>N</i> -(4-메톡시페닐)- <i>N</i> -[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)페닐]-벤즈아미드	백색 고형물. 88% 수율. M.p. 163-165 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 7.36 (d, 2H, <i>J</i> = 8.69 Hz), 7.16-7.07 (m, 4H), 6.94 (d, 2H, <i>J</i> = 8.82 Hz), 6.87 (d, 2H, <i>J</i> = 8.82 Hz), 6.80 (d, 2H, <i>J</i> = 8.75 Hz), 4.38-4.35 (m, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.48-3.44 (m, 4H), 2.51-2.50 (m, 2H), 1.78-1.66 (m, 4H), 1.41-1.37 (m, 2H). MS <i>m/z</i> 461 (M+H) ⁺ .
3u <i>N</i> -비페닐-4-일- <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)-4-메톡시벤즈아미드	황갈색 고형물. 21% 수율. M.p. 232-234 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.55 (s, 1H), 7.65-7.62 (m, 4H), 7.45 (t, 1H, <i>J</i> = 7.69 Hz), 7.40-7.34 (m, 4H), 7.23 (d, 2H, <i>J</i> = 8.55 Hz), 7.03-7.02 (m, 2H), 6.82-6.80 (m, 2H), 6.71-6.69 (m, 2H), 3.73 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 418 (M+Na) ⁺ .
3v <i>N</i> -비페닐-4-일-4-하이드록시- <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드	백색 고형물. 49% 수율. M.p. 253-255 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 7.65-7.61 (m, 4H), 7.45 (t, 2H, <i>J</i> = 7.69 Hz), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 2H), 7.21-7.19 (m, 2H), 7.01-6.98 (m, 2H), 6.71-6.68 (m, 2H), 6.62-6.60 (m, 2H). MS <i>m/z</i> 404 (M+Na) ⁺ .
3w 4-하이드록시- <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)- <i>N</i> -[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)페닐]-벤즈아미드	황갈색 고형물. 46% 수율. M.p. 233-235 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.81 (bs, 1H), 9.47 (bs, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.05-7.03 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 2H), 6.87-6.84 (m, 2H), 6.68-6.65 (m, 2H), 6.60-6.57 (m, 2H), 4.02-3.99 (m, 2H), 2.63-2.60 (m, 2H), 2.09-2.08 (m, 4H), 1.48-1.36 (m, 6H). MS <i>m/z</i> 433 (M+H) ⁺ .
2w 4-시아노- <i>N</i> -(4-메톡시페닐)- <i>N</i> -페닐벤즈아미드	연노란색 고형물. 96% 수율. M.p. 125-128 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 7.77-7.74 (m, 2H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.34-7.21 (m, 7H), 6.88(d, 2H, <i>J</i> =7.92 Hz), 3.71 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 351 (M+Na) ⁺ .
4o <i>N</i> -비페닐-4-일- <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)-4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-벤즈아미드	연노란색 고형물. 40% 수율. M.p. 132-135 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 7.65-7.61 (m, 4H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 2H), 7.21-7.19 (m, 2H), 7.01-6.98 (m, 2H), 6.70-6.67 (m, 2H), 6.62-6.61 (m, 2H), 4.05 (bs, 2H), 2.66 (bs, 2H), 2.50-2.45 (m, 4H), 1.49-1.38 (m, 6H). MS <i>m/z</i> 493 (M+H) ⁺ .
3x 3-하이드록시- <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)- <i>N</i> -페닐-벤즈아미드	황갈색 고형물. 78% 수율. M.p. 221-222 °C. ¹ H NMR ((DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.51 (bs, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 3H), 7.04-6.98 (m, 3H), 6.82-6.66 (m, 5H). MS <i>m/z</i> 304 (M-H) ⁻ .
10a 4-시아노- <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)- <i>N</i> -페닐벤즈아미드	노란색 고형물, 74% 수율, M.p. 243-244 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 7.76-7.74 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.33-7.21 (m, 5H), 7.09-7.08 (m, 2H), 6.67 (s, 2H). MS <i>m/z</i> 313 (M-H) ⁻ .

4p 4-메톡시- <i>N</i> -페닐- <i>N</i> -(4-(2-피페리딘-1-일에톡시)페닐)-벤즈아미드	노란색 고형물. 84% 수율. M.p. 139-141 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 7.35-7.33 (m, 4H), 7.26-7.22 (m, 5H), 7.15-7.14 (m, 2H), 7.12-7.11 (m, 2H), 6.91-6.87 (m, 2H), 6.83-6.80 (m, 2H), 4.02 (t, 2H, <i>J</i> = 5.79 Hz), 3.72 (s, 3H), 2.63 (t, 2H, <i>J</i> = 5.79 Hz), 2.41 (bs, 4H), 1.48-1.46 (m, 4H), 1.38-1.36 (m, 2H). MS <i>m/z</i> 507 (M+H) ⁺ .
2y 4-시아노- <i>N</i> -(3-메톡시페닐)- <i>N</i> -페닐벤즈아미드	갈색 오일. 85 % 수율. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 7.77-7.75 (m, 2H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 4H), 7.25-7.22 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.83-6.80 (m, 2H), 3.67 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 351 (M+Na) ⁺ .
2z 4-시아노- <i>N,N</i> -디페닐벤즈아미드	황갈색 고형물. 85% 수율. M.p. 145-147 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 7.76-7.74 (m, 2H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.34-7.22 (m, 10H). MS <i>m/z</i> 321 (M+Na) ⁺ .
4q <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)- <i>N</i> -페닐-3-(2-피페리딘-1-일에톡시)-벤즈아미드	황갈색 고형물. 64% 수율. M.p. 93-95 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.56 (d, 1H, <i>J</i> = 6.00 Hz), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 4H), 7.05-6.76 (m, 5H), 6.69-6.67 (m, 2H), 4.20 (bs, 2H), 2.81-2.73 (m, 6H), 1.48 (bs, 4H), 1.46 (bs, 2H). MS <i>m/z</i> 417 (M+H) ⁺ .
3y <i>N</i> -비페닐-4-일-4-하이드록시- <i>N</i> -(4-(2-피페리딘-1-일에톡시)페닐)-벤즈아미드	연노란색 고형물. 46% 수율. M.p. 109-112 °C. ¹ H NMR ((DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.89 (s, 1H), 7.65-7.61 (m, 4H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 2H), 6.91-6.89 (m, 2H), 6.63-6.60 (m, 2H), 4.04 (bs, 2H), 2.67-2.64 (m, 2H), 2.46 (bs, 4H), 1.50-1.49 (m, 4H), 1.37 (bs, 2H). MS <i>m/z</i> 493 (M+H) ⁺ .
10b <i>N</i> -(비페닐-4-일)-4-시아노- <i>N</i> -(4-메톡시페닐)-벤즈아미드	노란색 고형물, 70% 수율, M.p. 209-211 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 7.78-7.77 (m, 2H), 7.65-7.63 (m, 6H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 3H), 7.27-7.25 (m, 2H). 6.89 (bs, 2H), 3.72 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 405 (M+H) ⁺ .
10c <i>N,N</i> -비스(4-하이드록시페닐)비페닐-4-카르복사미드	황갈색 고형물, 72% 수율, M.p. > 250 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.49 (s, 2H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.58-7.56 (m, 6H), 7.46-7.42 (m, 4H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.05-7.03 (m, 4H). 6.69 (bs, 4H). MS <i>m/z</i> 382 (M+H) ⁺ .
10d <i>N,N</i> -비스(4-하이드록시페닐)-3,4-디메틸벤즈아미드	황갈색 고형물, 68% 수율, M.p. > 250 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.46 (s, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.03-6.95 (m, 6H), 6.68-6.65 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.12 (s, 4H). MS <i>m/z</i> 334 (M+H) ⁺ .
10e <i>N</i> -(비페닐-4-일)-4-시아노- <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드	노란색 고형물, 58% 수율, M.p. 223-224 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.63 (s, 3H), 7.78-7.76 (m, 2H), 7.66-7.60 (m, 6H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 3H), 7.12 (d, 2H, <i>J</i> = 8.27 Hz), 6.69 (d, 2H, <i>J</i> = 8.27 Hz). MS <i>m/z</i> 334 (M+H) ⁺ .
10f 3-플루오로-4-하이드록시- <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)- <i>N</i> -페닐벤즈아미드	백색 고형물, 66% 수율, M.p. 223-225 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 10.11 (bs, 1H), 9.57 (bs, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.20-7.10 (m, 4H), 7.06-6.97 (m, 3H), 6.81-6.75 (m, 1H), 6.70-6.67 (m, 2H). MS <i>m/z</i> 324 (M+H) ⁺ .
10g 4-플루오로-3-하이드록시- <i>N,N</i> -비스(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드	황갈색 고형물, 71% 수율, M.p. > 250 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.95 (bs, 1H), 9.47 (bs, 2H), 7.02-6.95 (m, 6H), 6.75-6.72 (m, 1H), 6.68-6.66 (m, 4H). MS <i>m/z</i> 340 (M+H) ⁺ .
10i 4-하이드록시- <i>N,N</i> -비스(4-하이드록시페닐)-3,5-디메틸벤즈아미드	황갈색 고형물, 91% 수율, M.p. > 250 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.41 (bs, 2H), 6.96-6.92 (m, 6H), 6.66 (d, 4H, <i>J</i> = 8.79 Hz), 2.02 (s, 6H). MS <i>m/z</i> 350 (M+H) ⁺ .

10j <i>N,N</i> -비스(4-하이드록시페닐)-2,3-디메틸벤즈아미드	복숭아빛-백색 고형물, 68% 수율, M.p. > 250 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.47 (bs, 2H), 7.18 (d, 2H, <i>J</i> = 8.30 Hz), 7.06 (d, 1H, <i>J</i> = 7.08 Hz), 7.00-6.92 (m, 4H), 6.78 (d, 2H, <i>J</i> = 8.30 Hz), 6.51 (d, 2H, <i>J</i> = 8.06 Hz), 2.22 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 334 (M+H) ⁺ .
10k 3-플루오로-4-하이드록시- <i>N,N</i> -비스(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드	황갈색 고형물, 71% 수율, M.p. > 250 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 10.25 (bs, 1H), 9.48 (bs, 2H), 7.12-6.95 (m, 6H), 6.80-6.65 (m, 5H). MS <i>m/z</i> 338 (M-H) ⁻ .
10l <i>N,N</i> -비스(4-하이드록시페닐)-4-프로필벤즈아미드	황갈색 고형물, 77% 수율, M.p. 224-225 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.46 (s, 2H), 7.27-7.26 (m 2H), 7.06-7.04 (m, 2H), 6.99-6.97 (m, 4H), 6.66-6.65 (m, 4H), 2.50 (s, 2H), 1.53-1.52 (m, 2H), 0.82 (t, 3H, <i>J</i> = 7.33 Hz). MS <i>m/z</i> 346 (M-H) ⁻ .
10m 3,4-디하이드록시- <i>N,N</i> -비스(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드	연핑크 고형물, 66% 수율, M.p. > 250 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.39 (bs, 4H), 6.91 (d, 2H, <i>J</i> = 8.79 Hz), 6.84 (d, 1H, <i>J</i> = 1.95 Hz), 6.66 (d, 4H, <i>J</i> = 8.55 Hz), 6.62-6.60 (m, 1H), 6.51 (d, 1H, <i>J</i> = 8.30 Hz). MS <i>m/z</i> 336 (M-H) ⁻ .
10n 4-하이드록시- <i>N,N</i> -비스(4-하이드록시페닐)-3-메틸벤즈아미드	황갈색 고형물, 78% 수율, M.p. > 250 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.69 (bs, 1H), 9.44 (bs, 2H), 7.15 (d, 1H, <i>J</i> = 1.71 Hz), 6.97 (dd, 2H, <i>J</i> = 1.95, 8.30 Hz), 6.93 (d, 4H, <i>J</i> = 8.55 Hz), 6.66 (d, 4H, <i>J</i> = 8.80 Hz), 6.55 (d, 1H, <i>J</i> = 8.55 Hz), 2.50 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 334 (M-H) ⁻ .
10o <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)- <i>N</i> -(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-4-프로필벤즈아미드	노란색 고형물, 39% 수율, M.p. 168-171 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.49 (s, 1H), 7.28 (d, 2H, <i>J</i> = 7.28 Hz), 7.09 (d, 2H, <i>J</i> = 8.06 Hz), 7.06 (d, 2H, <i>J</i> = 8.30 Hz), 6.99 (d, 2H, <i>J</i> = 8.06 Hz), 6.86 (d, 2H, <i>J</i> = 7.82 Hz), 6.66 (d, 2H, <i>J</i> = 7.57 Hz), 4.00 (bs, 2H), 2.62 (bs, 2H), 2.51-2.50 (m, 2H), 2.40 (bs, 4H), 1.54-1.46 (m, 6H), 1.37-1.36 (m, 2H), 0.82 (t, 3H, <i>J</i> = 7.33 Hz). MS <i>m/z</i> 459 (M+H) ⁺ .
10p <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)-2,3-디메틸- <i>N</i> -(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-벤즈아미드	황갈색 폼, 32% 수율, M.p. 93-96 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.46 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, <i>J</i> = 7.82 Hz), 7.18 (d, 1H, <i>J</i> = 7.08 Hz), 7.08 (d, 2H, <i>J</i> = 7.08 Hz), 6.99-6.91 (m, 4H), 6.77 (d, 1H, <i>J</i> = 7.33 Hz), 6.70 (d, 1H, <i>J</i> = 7.33 Hz), 6.51 (d, 1H, <i>J</i> = 7.57 Hz), 4.07 (bs, 1H), 3.91 (bs, 1H), 2.68-2.64 (m, 2H), 2.50-2.35 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.50-1.37 (m, 6H). MS <i>m/z</i> 445 (M+H) ⁺ .
10q <i>N,N</i> -비스(4-하이드록시페닐)-2,4-디메틸벤즈아미드	노란색 고형물, 80% 수율, M.p. 227-228 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.45 (bs, 2H), 7.10-7.08 (m, 4H), 6.99-6.83 (m, 3H), 6.81-6.54 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 334 (M+H) ⁺ .
10r <i>N,N</i> -비스(4-하이드록시페닐)-3,5-디메틸벤즈아미드	백색 고형물, 61% 수율, M.p. > 250 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.45 (bs, 2H), 7.10-7.08 (m, 4H), 6.98-6.83 (m, 3H), 6.81-6.54 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 334 (M+H) ⁺ .
10s <i>N,N</i> -비스(4-하이드록시페닐)-4-메틸벤즈아미드	황갈색 고형물, 32% 수율, M.p. 223-225 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.47 (bs, 2H), 7.25 (d, 2H, <i>J</i> = 8.04 Hz), 7.05-6.97 (m, 6H), 6.66 (d, 4H, <i>J</i> = 8.33 Hz), 2.23 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 320 (M+H) ⁺ .
10t 4,4'-(2,3-디메틸-벤질아잔디일)디페놀	황갈색 폼, 41% 수율, M.p. 147-150 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 8.92 (s, 2H), 7.07 (d, 1H, <i>J</i> = 7.33 Hz), 1), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.76-6.72 (m, 4H), 6.63-6.59 (m, 4H), 4.72 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 320 (M+H) ⁺ .
10u 4-포르밀- <i>N,N</i> -비스(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드	노란색 폼, 50% 수율, M.p. 117-122 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.98 (s, 1H), 9.52 (s, 2H), 7.78 (d, 2H, <i>J</i> = 8.13 Hz), 7.61 (d, 2H, <i>J</i> = 8.13 Hz), 7.06 (bs, 4H), 6.67 (bs, 4H). MS <i>m/z</i> 332 (M-H) ⁻ .

10v 4-하이드록시-N-(4-하이드록시페닐)벤즈아미드(10v)	
11l 4-((하이드록시이미노)메틸)-N,N-비스(4-하이드록시페닐)벤즈아미드	노란색 고형물, 67% 수율, M.p. 146-148 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 11.36 (s, 1H), 9.49 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.45 (d, 2H, J = 8.28 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 8.28 Hz), 7.01 (d, 4H, J = 7.52 Hz), 6.67 (d, 4H, J = 6.45 Hz). MS m/z 349 (M+H) ⁺ .
11m N-(4-하이드록시페닐)-2,4-디메틸-N-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)벤즈아미드	연노란색 폼, 26% 수율, M.p. 92-95 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9.48 (s, 1H), 7.13-6.81 (m, 11H), 3.33 (bs, 2H), 2.65 (bs, 2H), 2.51-2.45 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.49 (bs, 4H), 1.38 (bs, 2H). MS m/z 446 (M+H) ⁺ .
11n N-(4-하이드록시페닐)-3,5-디메틸-N-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)벤즈아미드	연노란색 폼, 26% 수율, M.p. 94-100 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9.50 (s, 1H), 7.11 (d, 2H, J = 8.67 Hz), 7.02-6.98 (m, 3H), 6.91-6.86 (m, 3H), 6.67 (d, 2H, J = 8.46 Hz), 4.03 (t, 2H, J = 5.10 Hz), 2.67 (bs, 2H), 2.51-2.46 (m, 4H), 2.15 (s, 6H), 1.50-1.49 (m, 4H), 1.39-1.37 (m, 2H). MS m/z 445.
11o 4-((2,3-디메틸벤질)(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)아미노)페놀	보라색 폼, 38% 수율, M.p. 65-70 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9.08 (s, 1H), 7.08-6.86 (m, 5H), 6.78-6.65 (m, 6H), 4.75 (s, 2H), 3.96 (t, 2H, J = 5.83 Hz), 3.34 (bs, 2H), 2.65 (bs, 2H), 2.51 (bs, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.51-1.48 (m, 4H), 1.38-1.37 (m, 2H). MS m/z 432.
11p N,N-비스(4-하이드록시페닐)-4-펜틸벤즈아미드	백색 고형물, 68% 수율, M.p. 201-202 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9.46 (s, 2H), 7.26 (d, 2H, J = 8.10 Hz), 7.05 (d, 2H, J = 8.10 Hz), 6.98 (d, 4H, J = 8.42 Hz), 6.66 (d, 4H, J = 8.28 Hz), 2.52-2.47 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 2H), 1.28-1.21 (m, 4H), 0.83 (t, 3H, J = 7.00 Hz). MS m/z 376.
11q N-(4-하이드록시페닐)-4-펜틸-N-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)벤즈아미드	황갈색 고형물, 31% 수율, M.p. 172-174 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9.49 (s, 1H), 7.27 (d, 2H, J = 8.06 Hz), 7.09 (d, 2H, J = 7.82 Hz), 7.05 (d, 2H, J = 8.30 Hz), 6.99 (d, 2H, J = 7.82 Hz), 6.86 (d, 2H, J = 7.33 Hz), 6.66 (d, 2H, J = 7.33 Hz), 4.01 (bs, 2H), 3.33 (bs, 4H), 2.64-2.63 (m, 2H), 2.51-2.36 (m, 2H), 1.53-1.51 (m, 6H), 1.37 (bs, 2H), 1.27-1.23 (m, 4H), 0.83 (t, 3H, J = 7.20 Hz). MS m/z 488 (M+H) ⁺ .
11r 4-tert-부틸-N,N-비스(4-하이드록시페닐)벤즈아미드	황갈색 고형물, 80% 수율, M.p. > 250 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9.48 (bs, 2H), 7.32-7.24 (m, 4H), 6.99 (d, 4H, J = 8.56 Hz), 6.67 (d, 4H, J = 8.44 Hz), 1.21 (s, 9H). MS m/z 363.
11s 4-tert-부틸-N-(4-하이드록시페닐)-N-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)벤즈아미드	황갈색 고형물, 39% 수율, M.p. 208-210 °C. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9.50 (s, 1H), 7.34-7.25 (m, 4H), 7.10 (d, 2H, J = 8.71 Hz), 6.99 (d, 2H, J = 8.61 Hz), 6.87 (d, 2H, J = 8.71 Hz), 6.67 (d, 2H, J = 8.61 Hz), 4.02 (t, 2H, J = 5.70 Hz), 3.33 (bs, 2H), 2.64 (bs, 2H), 2.43 (bs, 2H), 1.50-1.47 (m, 4H), 1.38-1.36 (m, 2H), 1.21 (s, 9H). MS m/z 473 (M+H) ⁺ .
11t 3-{4-[Bis-(4-하이드록시-페닐)-카르바모일]-페닐}-아크릴산	노란색 폼, M.p. 129-131 °C. ¹ H NMR ((DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 9.49 (s, 2H), 7.61-7.56 (m, 3H), 7.39 (d, J = 8.26 Hz, 2H), 7.04-7.02 (m, 4H), 6.66-6.61 (m, 5H), 3.71 (s, 3H), 1.53 -1.52 (m, 2H, CH ₂), 0.82t, J = 7.33 Hz, 3H, CH ₃). MS m/z 388.1 (M-H) ⁻ .

11u 3-{4-[Bis-(4-하이드록시-페닐)-카르바모일]-페닐}-프로피온산	연노란색 품, M.p. 122-124 °C. ^1H NMR ((DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.51 (bs, 1H), 7.29 (d, J = 8.23 Hz, 2H), 7.13-7.08 (m, 4H), 6.99 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.23 Hz, 2H), 3.99 (q, J = 7.10, 14.21 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.78 (t, J = 7.44 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.44 Hz, 2H), 1.11t, J = 7.06 Hz, 3H, CH ₃). MS m/z 418.1 (M-H) ⁻ .
11v <i>N,N</i> -비스-(4-하이드록시-페닐)-4-(3-하이드록시-프로필)-벤즈아미드	연노란색 품, M.p. 122-124 °C. ^1H NMR ((DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.51 (bs, 1H), 7.29 (d, J = 8.23 Hz, 2H), 7.13-7.08 (m, 4H), 6.99 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.23 Hz, 2H), 3.99 (q, J = 7.10, 14.21 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.78 (t, J = 7.44 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.44 Hz, 2H), 1.11t J = 7.06 Hz, 3H, CH ₃). MS m/z 418.1 (M-H) ⁻ .
6a 2-(<i>N</i> -(4-메톡시페닐)-4-메틸페닐설폰아미도)에틸 4-메틸벤젠설포네이트	백색 고형물. 49% 수율. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 7.69-7.68 (m, 2H), 7.46-7.45 (m, 2H), 7.41-7.40 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 2H), 6.79-6.77 (m, 2H), 6.72-6.70 (m, 2H), 3.91 (t, J = 5.0Hz, 2H), 3.77 (t, J = 5.0Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). MS m/z 498 (M+Na) ⁺ .
6b (<i>R</i>)-3-브로모-2-하이드록시- <i>N</i> -(4-메톡시페닐)-2-메틸프로판아미드	백색 고형물, 63% 수율. M.p. 79.0-81.0 °C ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 9.47 (s, 1H), 7.65 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 6.89 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 6.12 (s, 1H), 3.81 (d, 1H, J = 10.2 Hz), 3.71 (s, 3H), 3.56 (d, 1H, J = 10.2 Hz), 1.45 (s, 3H). MS m/z 288 (M+H) ⁺ .
6c (<i>S</i>)-2-하이드록시- <i>N</i> ,3-비스(4-메톡시페닐)-2-메틸프로판아미드	무색 오일, 39% 수율. ^1H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ 8.34 (s, 1H), 7.40 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.16 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.86-6.83 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.38 (d, 1H, J = 13.6Hz), 2.80 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 1.53 (s, 3H). MS m/z 338 (M+Na) ⁺ .
6d (<i>S</i>)-2-하이드록시-3-(4-메톡시페닐)- <i>N</i> -(4-메톡시페닐)-2-메틸프로판아미드	백색 고형물, 99% 수율. M.p. 101.0-102.0 °C ^1H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 7.49 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 6.89-6.79 (m, 6H), 4.35 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 3.93 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 1.56 (s, 3H). MS m/z 254 (M+Na) ⁺ .
6e (<i>R</i>)-3-브로모-2-하이드록시- <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)-2-메틸프로판아미드	무색 오일, 98% 수율. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 9.33(s, 1H), 9.21(s, 1H), 7.47(d, 2H, J = 8.9 Hz), 6.68(d, 2H, J = 9.0 Hz), 6.08(s, 1H), 3.80(d, 1H, J = 10.3 Hz), 3.55(d, 1H, J = 10.5 Hz), 1.44(s, 3H). MS m/z 297 (M+Na) ⁺ .
6f (<i>S</i>)-2-하이드록시-3-(4-하이드록시페닐)- <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)-2-메틸프로판아미드	무색 오일, 67% 수율. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 9.35 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.48 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.73 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 6.68 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 6.63 (d, 2H, J = 9.0Hz), 5.89 (s, 1H), 4.06 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 3.81 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 1.36 (s, 3H). MS m/z 326 (M+Na) ⁺ .
6g (<i>S</i>)-2-하이드록시- <i>N</i> ,3-비스(4-하이드록시페닐)-2-메틸프로판아미드	무색 오일, 65% 수율. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.15 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.34 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 6.97 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.64 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 6.58 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 5.50 (s, 1H), 2.90 (d, 1H, J = 13.5 Hz), 2.68 (d, 1H, J = 13.5 Hz), 1.29 (s, 3H). MS m/z 310 (M+Na) ⁺ .

2a 4-메톡시- <i>N,N</i> -비스-(4-메톡시페닐)-벤 즈아미드	백색 고형물, 98% 수율. M.p. 119.5-120 °C. ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ 7.42 (d, 2H, <i>J</i> = 8.9Hz), 7.05 (d, 4H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 6.81 (d, 4H, <i>J</i> = 8.9 Hz), 6.71 (d, 2H, <i>J</i> = 8.9Hz), 3.77 (s, 9H). MS <i>m/z</i> 364(M+H).
3a 4-하이드록시- <i>N,N</i> -비스-(4-하이드록시 페닐)-벤즈아미드	백색 고형물, 79% 수율. M.p. 275-276 °C (decomposed). ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.79 (s, 1H), 9.44 (s, 2H), 7.21 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz), 6.93(d, 4H, <i>J</i> = 8.7Hz), 6.66 (d, 4H, <i>J</i> = 8.7Hz), 6.58 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0Hz). MS <i>m/z</i> 344 (M+Na) ⁺ .
2d <i>N,N</i> -비스-(4-메톡시페닐)-벤즈아미드	백색 고형물, 98% 수율. M.p. 77-77.5 °C. ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ 7.46-7.42 (m, 2H), 7.29-7.17 (m, 3H), 7.09-7.06 (m, 4H), 6.81-6.78 (m, 4H), 3.76 (s, 6H). MS <i>m/z</i> 356 (M+Na) ⁺ .
3d <i>N,N</i> -비스-(4-하이드록시페닐)-벤즈아 미드	백색 고형물, 98% 수율. M.p. >265 °C (decomposed). ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.48 (s, 2H), 7.37-7.20 (m, 5H), 7.01 (d, 4H, <i>J</i> = 8.9Hz), 6.66 (d, 4H, <i>J</i> = 7.9Hz), 6.58 (d, 2H, <i>J</i> = 7.3Hz). MS <i>m/e</i> 304 (M-H) ⁻ .
2g <i>N,N</i> -디페닐-벤즈아미드	백색 고형물, 89% 수율. M.p. 178.4-179.3 °C. ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ 7.46-7.44 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 5H), 7.21-7.14 (m, 8H). MS <i>m/z</i> 296 (M+Na) ⁺ .
3e 4-하이드록시- <i>N,N</i> -디페닐-벤즈아미드	백색 고형물, 57% 수율. M.p. 193.7.0-194.3 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.89 (s, 1H), 7.35-7.13 (m, 12H), 6.59 (d, 2H, <i>J</i> = 8.6Hz). MS <i>m/z</i> 312 (M+Na) ⁺ .
2i <i>N</i> -(3-메톡시페닐)- <i>N</i> -페닐-벤즈아미드	백색 고형물, 93% 수율. M. p. 103-105.9 °C. ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ 7.49-7.45 (m, 2H), 7.31-7.15 (m, 9H), 6.75-6.70 (m, 3H), 3.76 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 326 (M+Na) ⁺ .
3h <i>N</i> -(3-하이드록시페닐)- <i>N</i> -페닐-벤즈아 미드	백색 고형물, 56% 수율. M.p. 199.0-202.0 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.55 (s, 1H), 7.44-7.06 (m, 12H), 6.62-6.59 (m, 2H). MS <i>m/z</i> 312 (M+Na) ⁺ .
2j 4-메톡시- <i>N</i> -(4-메톡시페닐)- <i>N</i> -페닐-벤 즈아미드	백색 고형물, 78% 수율. ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ 7.44-7.41 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 2H), 7.15-7.05 (m, 5H), 6.83-6.80 (m, 2H), 6.72-6.70 (m, 2H), 3.77 (s, 6H). MS <i>m/z</i> 356 (M+Na) ⁺ .
3i 4-하이드록시- <i>N</i> -(4- 하이드록시페닐)- <i>N</i> -페닐-벤즈아미드	백색 고형물, 55% 수율. M.p. 240.0-243.0 °C (decomposed). ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.84 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.33-7.11 (m, 7H), 6.97-6.94 (m, 2H), 6.69-6.67 (m, 2H), 6.61-6.58 (m, 2H). MS <i>m/e</i> 304 (M-H) ⁻ .
2h <i>N</i> -(4-메톡시페닐)- <i>N</i> -페닐-벤즈아미드	백색 고형물, 95% 수율. M. p. 153-154.2°C. ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ 7.47-7.43 (m, 2H), 7.30-7.02 (m, 8H), 6.83-6.78 (m, 2H), 3.76 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 326 (M+Na) ⁺ .
2k 4-메톡시- <i>N</i> -(3-메톡시페닐)- <i>N</i> -페닐-벤 즈아미드	백색 고형물, 84% 수율. M.p. 119.0-119.5 °C. ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ 7.47-7.43 (m, 2H), 7.31-7.13 (m, 7H), 6.75-6.68 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 356 (M+Na) ⁺ .
3g <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)- <i>N</i> -페닐-벤즈아 미드;	백색 고형물, 70% 수율. M.p. 255.0-256.0 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.53 (s, 1H), 7.40-7.15 (m, 10H), 7.02 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7Hz), 6.67 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7Hz). MS <i>m/z</i> 312 (M+Na) ⁺ .

3j 4-하이드록시- <i>N</i> -(3-하이드록시페닐)- <i>N</i> -페닐-벤즈아미드;	백색 고형물, 73% 수율. M.p. 245.0-247.5 °C (decomposed). ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.90 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.35-7.06 (m, 8H), 6.63-6.52 (m, 5H). MS <i>m/e</i> 304 (M-H) ⁻ .
4a <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)- <i>N</i> -[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]-벤즈아미드	노란색 고형물. 45% 수율. M.p. 164.5-165.0 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.49 (s, 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 3H), 7.12 (d, 2H, <i>J</i> = 8.5Hz), 7.01 (d, 2H, <i>J</i> = 8.5Hz), 6.87 (d, 2H, <i>J</i> = 8.3Hz), 6.65 (d, 2H, <i>J</i> = 8.3Hz), 4.01 (t, 2H, <i>J</i> = 5.1Hz), 2.63 (br, 2H), 2.50-2.43 (m, 4H), 1.48 (br, 4H), 1.38-1.36 (m, 2H). MS <i>m/z</i> 417 (M+H) ⁺ .
3b 3-하이드록시- <i>N</i> -비스-(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드	백색 고형물, 92% 수율. M.p. 257.0-259.0 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.49 (s, 1H), 9.47 (s, 2H), 7.02-6.98 (m, 5H), 6.80-6.65 (m, 7H). MS <i>m/e</i> 320 (M-H) ⁻ .
3k <i>N,N</i> -비스(4-하이드록시페닐)-4-플루오로-벤즈아미드	오프-화이트 고형물, 87% 수율. M.p. 270.0-271.0 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.90 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.35-7.06 (m, 8H), 6.63-6.52 (m, 5H). MS <i>m/e</i> 304 (M-H) ⁻ .
3f 3-하이드록시- <i>N,N</i> -디페닐-벤즈아미드	백색 고형물, 85% 수율. M.p. 152.5-153.2 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.89 (s, 1H), 7.35-7.13 (m, 12H), 6.59 (d, 2H, <i>J</i> = 8.6Hz). MS <i>m/z</i> 312 (M+Na) ⁺ .
3c 4-하이드록시- <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)- <i>N</i> -(3-하이드록시페닐)-벤즈아미드	백색 고형물, 92% 수율. M.p. 249.1 °C (decomposed). ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.79 (s, 1H), 9.44 (s, 2H), 7.21 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz), 6.93 (d, 4H, <i>J</i> = 8.7Hz), 6.66 (d, 4H, <i>J</i> = 8.7Hz), 6.58 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0Hz). MS <i>m/z</i> 344 (M+Na).
4c <i>N,N</i> -디페닐-[3-(2-피페리딘-1-일에톡시)]-벤즈아미드 하이드로클로라이드	노란색 고형물, 57% 수율. M.p. 149.5 -150.0 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 10.76 (s, 1H), 7.33-6.92 (m, 14H), 4.32 (s, 2H), 3.42-3.40 (m, 4H), 2.94-2.92 (m, 2H), 1.78-1.67 (m, 5H), 1.38 (br, 1H). MS <i>m/z</i> 401 (M+H) ⁺ .
4d <i>N,N</i> -디페닐-[3-(2-피페리딘-1-일에톡시)]-벤즈아미드 하이드로클로라이드	노란색 고형물, 50% 수율. M.p. 148.5-149.5 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 10.67 (s, 1H), 7.40-6.85 (m, 14H), 4.38 (s, 2H), 3.48-3.41 (m, 4H), 2.96-2.94 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 5H), 1.34 (br, 1H). MS <i>m/z</i> 401 (M+H) ⁺ .
3l 4-하이드록시- <i>N,N</i> -디페닐-페닐-설폰아미드	백색 고형물, 86% 수율. M.p. 158.0-158.8 °C. ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ 10.61 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.39-7.25 (m, 10H), 6.93-6.89 (m, 2H). MS <i>m/z</i> 324 (M-H) ⁻ .
4e <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)- <i>N</i> -페닐-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)]-벤즈아미드 하이드로클로라이드	노란색 고형물, 38% 수율. M.p. 183.7- 185.0 °C (decomposed). ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 10.76 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.35-6.61 (m, 13H), 4.37 (m, 2H), 3.40 (m, 4H), 2.94 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 5H), 1.34 (m, 1H). MS <i>m/z</i> 417 (M+H) ⁺ .
4u <i>N</i> -[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]- <i>N</i> -페닐-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)]-벤즈아미드 디하이드로클로라이드	노란색 고형물, 27% 수율. M.p. 210.9-212.0 °C (decomposed). ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 11.07 (s, 2H), 7.35-6.84 (m, 13H), 4.38 (m, 4H), 3.40 (br, 8H), 2.95 (m, 4H), 2.05-1.65 (m, 10H), 1.34 (m, 2H). MS <i>m/z</i> 528 (M+H) ⁺ .
4b <i>N</i> -(페닐)- <i>N</i> -[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]-벤즈아미드 하이드로클로라이드	노란색 고형물, 89% 수율. M.p. 138.3-139.5 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.52 (s, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.33-7.16 (m, 10H), 6.89-6.91 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.51-2.49 (m, 4H), 1.61 (br, 4H), 1.43 (br, 2H). MS <i>m/z</i> 401 (M+H) ⁺ .
3m 4-하이드록시- <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)- <i>N</i> -(플루오로페닐)-벤즈아미드	백색 고형물, 90% 수율. M.p. 246.3-247.0 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.84 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.24-7.13 (m, 6H), 6.98-6.95 (m, 2H), 6.69-6.67 (m, 2H), 6.69-6.66 (m, 2H), 6.61-6.58 (m, 2H). MS <i>m/z</i> 324 (M+H) ⁺ .

4f <i>N,N</i> -디페닐-비스[4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-페닐]-설포아미드 하이드로클로라이드	연노란색 고형물. 79% 수율. M.p. 211.6-212.5 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 10.78 (s, 1H), 7.65-7.17 (m, 14H), 4.52 (m, 2H), 3.36-3.47 (m, 4H), 3.00 (br, 2H), 1.67-2.50 (m, 5H), 1.38 (m, 1H). MS <i>m/z</i> 437 (M+H) ⁺ .
4g <i>N</i> -(4-플루오로페닐)- <i>N</i> -[4-(4-하이드록시페닐)-[4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)]-벤즈아미드	연노란색 고형물, 45% 수율. M.p. 168.3-169.0 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz) δ 10.61 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.38-6.69 (m, 12H), 4.38 (m, 2H), 3.46-3.36 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 2.04-1.66 (m, 5H), 1.35 (br, 1H). MS <i>m/z</i> 435 (M+H) ⁺ .
4r <i>N</i> -(4-플루오로페닐)- <i>N</i> -[4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-페닐]-[4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)]-벤즈아미드 디하이드로클로라이드	노란색 고형물, 95% 수율. M.p. 253.5-254.0 °C (decomposed). ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 11.03 (s, 2H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 3H), 7.20-7.17 (m, 4H), 6.94-6.92 (m, 4H), 4.39 (br, 4H), 3.46-3.42 (m, 8H), 3.01-2.94 (m, 4H), 1.85-1.65 (m, 10H), 1.38-1.34 (m, 2H). MS <i>m/z</i> 528 (M+H) ⁺ .
4h <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)- <i>N</i> -[4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-페닐]-4-플루오로-벤즈아미드 하이드로클로라이드	노란색 고형물, 42% 수율. M.p. 234.0-235.8 °C (decomposed). ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 10.85 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.42-6.68 (m, 12H), 4.38 (m, 2H), 3.40 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 2.06-1.77 (m, 5H), 1.35 (m, 1H). MS <i>m/z</i> 435 (M+H) ⁺ .
4s <i>N,N</i> -비스[4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-페닐]-4-플루오로-벤즈아미드 디하이드로클로라이드;	노란색 고형물, 20% 수율. M.p. 204.8-205.5 °C (decomposed). ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 11.01 (s, 2H), 7.45-6.92 (m, 12H), 4.38 (m, 4H), 3.38 (m, 8H), 2.95 (m, 4H), 2.06-1.67 (m, 10H), 1.35 (m, 2H). MS <i>m/z</i> 546 (M+H) ⁺ .
3n <i>N,N</i> - <i>H</i> /스(4-하이드록시페닐)-1-나프틸아미드; (3n)	백색 고형물, 86% 수율. M.p. 215.7 °C (decomposed). ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz) δ 9.54 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, <i>J</i> = 9.0Hz), 8.87 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0Hz), 7.79 (d, 1H, <i>J</i> = 8.5Hz), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.83 (s, 2H), 6.38 (s, 2H). MS <i>m/z</i> 356 (M+H) ⁺ .
4t <i>N,N</i> -비스[4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-페닐]-벤즈아미드 디하이드로클로라이드; (4t)	노란색 고형물, 28% 수율. M.p. 218.6-219.5 °C (decomposed). ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 11.09 (s, 2H), 7.38-6.86 (m, 12H), 4.40 (m, 4H), 3.39 (m, 8H), 2.96 (m, 4H), 2.07-1.66 (m, 10H), 1.35 (m, 2H). MS <i>m/z</i> 546 (M+H) ⁺ .
3o 4-하이드록시- <i>N</i> -(1-나프틸)- <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드	백색 고형물, 84% 수율. M.p. >300 °C (decomposed). ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.84 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8Hz), 7.97 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8Hz), 7.86 (d, 1H, <i>J</i> = 8.1Hz), 7.58-7.45 (m, 3H), 7.39-7.30 (m, 3H), 7.02 (d, 2H, <i>J</i> = 8.1Hz), 6.66-6.56 (m, 4H). MS <i>m/e</i> 354 (M-H) ⁻ .
5a 4-클로로- <i>N</i> -[4-하이드록시페닐]- <i>N</i> -(4-메톡시페닐)-벤즈아미드	백색 고형물. 93% 수율. M.p. 237.5-238.9 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.53 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.88-6.86 (m, 2H), 6.70-6.66 (m, 2H), 3.71 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 354 (M+H) ⁺ .
5b 4-시아노- <i>N</i> -[4-하이드록시페닐]- <i>N</i> -(4-메톡시페닐)-벤즈아미드	백색 고형물. 71% 수율. M.p. 182-182.9 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.56 (s, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.56-7.55 (m, 2H), 7.20 (br, 2H), 7.07 (br, 2H), 6.87 (br, 2H), 6.67 (br, 2H), 3.71 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 345 (M+H) ⁺ .
4j 4-시아노- <i>N</i> -[4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-페닐]- <i>N</i> -(4-메톡시페닐)-벤즈아미드	무색 오일, 61% 수율. M.p. C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 7.42-7.40 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 4H), 6.88-6.86 (m, 4H), 4.00 (tr, 2H, <i>J</i> = 5.7 Hz), 3.71 (s, 3H), 2.60 (tr, 2H, <i>J</i> = 5.7 Hz), 2.40 (br, 4H), 1.47-1.45 (m, 4H), 1.37-1.36 (m, 2H). MS <i>m/z</i> 465 (M+H) ⁺ .

5c 3-클로로- <i>N</i> -[4-하이드록시페닐]- <i>N</i> -(4-메톡시페닐)-벤즈아미드	백색 고형물. 74% 수율. M.p. C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.53 (s, 1H), 7.45-7.44 (m, 1H), 7.36-7.24 (m, 3H), 7.20-7.18 (m, 2H), 7.08-7.05 (m, 2H), 6.89 (br, 2H), 6.69 (br, 2H), 3.71 (s, 3H). MS m/z 354 (M+H) $^+$.
4i 3-(2-피페리딘-1-일에톡시)- <i>N,N</i> -비스(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드	노란색 고형물. 47% 수율. M.p. 293.9-295.0 $^{\circ}\text{C}$ (decomposed). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 10.51 (s, 2H), 8.18-7.68 (m, 12H), 4.00 (tr, 2H, J = 5.5 Hz), 2.62 (m, 2H), 2.41 (m, 4H), 1.50-1.46 (m, 4H), 1.37-1.35 (m, 2H). MS m/e 431 (M-H) $^-$.
4k 4-클로로- <i>N</i> -[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]- <i>N</i> -(4-메톡시페닐)-벤즈아미드	백색 고형물, 45% 수율. M.p. 285.0-287.0 $^{\circ}\text{C}$ (decomposed). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.55 (s, 1H), 7.40-7.39 (m, 2H), 7.34-7.32 (m, 2H), 7.20 (br, 2H), 7.02 (br, 2H), 6.95 (br, 2H), 6.68-6.67 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 3.34 (br, 4H), 2.99 (m, 2H), 1.72 (br, 4H), 1.46 (br, 2H). MS m/z 451 (M+H) $^+$.
4l 4-시아노- <i>N</i> -[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]- <i>N</i> -(4-메톡시페닐)-벤즈아미드	노란색 고형물, 75% 수율. M.p. 118.1-118.5 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7.51 (br, 4H), 7.05 (br, 4H), 6.82 (br, 4H), 4.10 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 2.56 (m, 4H), 1.64-1.62 (m, 4H), 1.48-1.46 (m, 2H). MS m/z 456 (M+H) $^+$.
4m 3-클로로- <i>N</i> -[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]- <i>N</i> -(4-메톡시페닐)-벤즈아미드	노란색 고형물, 82% 수율. M.p. 114.9-115.5 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7.47-7.46 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.14-7.05 (m, 5H), 6.83-6.80 (m, 4H), 4.08 (tr, 2H, J = 6.0 Hz), 3.77 (s, 3H), 2.76 (tr, 2H, J = 6.0 Hz), 2.53-2.49 (m, 4H), 1.65-1.58 (m, 4H), 1.48-1.43 (m, 2H). MS m/z 465 (M+H) $^+$.
7a 5-[4-메톡시-페닐]-5H-페난트리딘-6-온	노란색 고형물. 65% 수율. M.p. 217.0-218.5 $^{\circ}\text{C}$ (decomposed). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 8.61-8.59 (m, 1H), 8.54-8.51 (m, 1H), 8.36-8.34 (m, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.43-7.28 (m, 4H), 7.19-7.16 (m, 2H), 6.63-6.60 (m, 1H). MS m/z 302 (M+H) $^+$.
3p 4-시아노- <i>N,N</i> - <i>H</i> /스(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드	백색 고형물, 84% 수율. M.p. 272.0-273.5 $^{\circ}\text{C}$ (decomposed). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.53 (s, 2H), 7.74-7.73 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.12-7.02 (m, 4H), 6.74-6.57 (m, 4H). MS m/e 329 (M-H) $^-$.
7b 5-[4-하이드록시-페닐]-5H-페난트리딘-6-온	노란색 고형물. 78% 수율. M.p. 325.7- 327.0 $^{\circ}\text{C}$ (decomposed). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 9.82 (s, 1H), 8.60-8.58 (m, 1H), 8.52-8.51 (m, 1H), 8.35-8.33 (m, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.15-7.13 (m, 2H), 6.99-6.97 (m, 2H), 6.65-6.63 (m, 1H). MS m/z 310 (M+Na) $^+$.
3q 3-시아노- <i>N,N</i> - <i>H</i> /스(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드	백색 고형물, 84% 수율. M.p. 237.5-238.0 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.53 (s, 2H), 7.81-7.80 (m, 1H), 7.75-7.74 (m, 1H), 7.73-7.72 (m, 1H), 7.69-7.68 (m, 1H), 7.67-7.7.66 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.07 (br, 4H), 6.65 (br, 4H). MS m/z 353 (M+Na) $^+$.
7c 5-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]-5H-페난트리딘-6-온	노란색 고형물. 79% 수율. M.p. 220.0- 221.5 $^{\circ}\text{C}$ (decomposed). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.56-8.53 (m, 1H), 8.35-8.29 (m, 2H), 7.84-7.79 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.36-7.24 (m, 4H), 7.23-7.10 (m, 2H), 6.76-6.73 (m, 1H), 4.45 (tr, 2H, J = 5.1Hz), 3.16 (tr, 2H, J = 5.1Hz), 2.94 (br, 4H), 1.90-1.85 (m, 4H), 1.61-1.59 (m, 2H). MS m/z 399 (M+H) $^+$.
8b 사이클로헥산-카르복시산 비스(4-하이드록시페닐)-아미드;	백색 고형물, 86% 수율. M.p. 265.1-266.2 $^{\circ}\text{C}$ (decomposed). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 9.65 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 7.17-6.70 (m, 4H), 6.78-6.67 (m, 4H), 2.29-2.23 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 4H), 1.54-1.51 (m, 1H), 1.41-1.32 (m, 2H), 1.21-1.07 (m, 1H), 0.97-0.90 (m, 2H). MS m/z 334 (M+Na) $^+$.

3r <i>N,N</i> - <i>H</i> -스(4-하이드록시페닐)-2-나프틸아미드	백색 고형물, 86% 수율. M.p. 264.3-265.2 °C (decomposed). ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz) δ 9.46 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.85-7.75 (m, 2H), 7.75-7.73 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.05 (s, 4H), 6.66 (s, 4H). MS <i>m/z</i> 356 (M+H) ⁺ .
3s 4-시아노- <i>N</i> -[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]- <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드	백색 고형물, 50% 수율. M.p. 266.7-268.0 (decomposed). ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.57 (s, 1H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.24-6.96 (m, 6H), 6.66 (s, 2H), 4.26-4.21 (m, 2H), 3.33 (br, 4H), 2.98 (br, 2H), 1.70 (br, 4H), 1.50-1.44 (m, 2H). MS <i>m/z</i> 442 (M+H) ⁺ .
3t 3-클로로- <i>N</i> -[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]- <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드	백색 고형물, 38% 수율. M.p. 208.9-209.5 °C (decomposed). ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37-7.21 (m, 5H), 7.08-7.05 (m, 2H), 6.96 (s, 2H), 6.69-6.67 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.33 (br, 4H), 3.02 (br, 2H), 1.71 (br, 4H), 1.50 (br, 2H). MS <i>m/z</i> 451 (M+H) ⁺ .
10w <i>N</i> -사이클로헥실-4-하이드록시- <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드	백색 고형물. 81% 수율. M.p. 267.3-268.5 °C ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz) δ 9.56 (s, 2H), 7.03 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 6.83 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 6.60 (d, 2H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 6.50 (d, 2H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 4.43 (m, 1H), 1.83-1.81 (m, 2H), 1.72-1.69 (m, 2H), 1.54-1.52 (m, 1H), 1.35-1.28 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H), 0.93-0.89 (m, 1H). MS <i>m/z</i> 312 (M+H) ⁺ .
10x 4-((4-플루오로페닐)(4-하이드록시벤질)-아미노)페놀	노란색 오일. 92% 수율. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz) δ 9.29 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 7.09 (d, 2H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.98 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz), 6.94-6.91 (m, 2H), 6.73 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz), 6.68-6.64 (m, 4H), 4.70 (s, 2H). MS <i>m/z</i> 308 (M-H) ⁻ .
10y <i>N</i> -(4-(2-(디메틸아미노)에톡시)페닐)- <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드	백색 고형물. 57% 수율. M.p. 170.0-172.0 °C ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz) δ 9.50 (s, 1H), 7.37 (d, 2H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.29-7.24 (m, 3H), 7.12(d, 2H, <i>J</i> = 6.5 Hz), 7.01 (d, 2H, <i>J</i> = 6.5 Hz), 6.87 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.61 (t, 2H, <i>J</i> = 5.5 Hz), 2.21 (s, 6H). MS <i>m/z</i> 375 (M-H) ⁻ .
10z 3-시아노- <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)- <i>N</i> -(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-벤즈아미드;	연노란색 고형물. 63% 수율. M.p. 160.7-162.3 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz) δ 9.56 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.47 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.19 (br, 2H), 7.08 (br, 2H), 6.90 (br, 2H), 6.66 (br, 2H), 4.02 (br, 2H), 2.63 (br, 2H), 2.42 (br, 4H), 1.48 (br, 4H), 1.36 (br, 2H). MS <i>m/z</i> 442 (M+H) ⁺ .
11a <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)- <i>N</i> -(4-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)페닐)-벤즈아미드	백색 고형물. 64% 수율. M.p. 163.9-165.1 °C ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz) δ 9.63 (s, 1H), 7.39-7.38 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 3H), 7.13 (d, 2H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 7.02 (d, 2H, <i>J</i> = 7.0 Hz), 6.88 (br, 2H), 4.03 (br, 2H), 2.82 (br, 2H), 2.56 (br, 4H), 1.69-1.68 (m, 4H). MS <i>m/z</i> 401 (M-H) ⁻ .
11b <i>N,N</i> -비스(4-하이드록시페닐)-4-(트리플루오로메틸)-벤즈아미드;	백색 고형물. 96% 수율. M.p. 255.9-256.5 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz) δ 9.52 (s, 2H), 7.64-7.56 (m, 4H), 7.06 (br, 4H), 6.64 (br, 4H). MS <i>m/z</i> 374 (M+H) ⁺ .
11c <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)- <i>N</i> -(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-4-(트리플루오로메틸)-벤즈아미드;	백색 고형물. 41% 수율. M.p. 158.1-158.7 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz) δ 9.55 (s, 1H), 7.65-7.58 (m, 4H), 7.18-6.65 (m, 8H), 4.01 (br, 1H), 2.63-2.61 (m, 2H), 2.40-2.36 (m, 4H), 1.47 (br, 4H), 1.36 (br, 2H). MS <i>m/z</i> 485 (M+H) ⁺ .
11d <i>N,N</i> -비스(4-하이드록시페닐)-4-니트로-벤즈아미드	백색 고형물. 92% 수율. M.p. 216.0-217.0 °C (decomposed). ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz) δ 9.55 (s, 2H), 8.11-8.09 (m, 2H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.15-7.03 (m, 4H), 6.77-6.58 (m, 4H). MS <i>m/z</i> 349 (M-H) ⁻ .
11e 3-플루오로- <i>N,N</i> -비스(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드	백색 고형물. 87% 수율. M.p. 254.1.1-254.6 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz) δ 9.51 (s, 2H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.19-7.18 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 1H), 7.05 (br, 4H), 6.68 (br, 4H). MS <i>m/z</i> 322 (M-H) ⁻ .

11f <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)- <i>N</i> -(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-1-나프타미드	백색 고형물. 71% 수율. M.p. 198.5-199.1 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz) δ 9.56 (s, 0.5H), 9.40 (s, 0.5H), 8.13-8.10 (m, 1H), 7.89-7.78 (m, 2H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 3H), 7.00 (br, 3H), 6.83 (br, 1H), 6.61 (br, 1H), 6.40 (br, 1H), 4.17-3.92 (m, 2H), 2.73-2.44 (m, 6H), 1.55-1.41 (m, 6H). MS <i>m/z</i> 467 (M+H) ⁺ .
11g 3-플루오로- <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)- <i>N</i> -(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)벤즈아미드	백색 고형물. 53% 수율. M.p. 227.3-228.0 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz) δ 9.56 (s, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.21-7.12 (m, 5H), 7.09-7.04 (m, 2H), 6.89 (br, 2H), 4.05 (br, 2H), 2.71 (br, 2H), 2.50 (br, 4H), 1.93 (br, 2H), 1.51-1.49 (m, 4H), 1.39-1.37 (br, 2H). MS <i>m/z</i> 435 (M+H) ⁺ .
11h <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)-4-니트로- <i>N</i> -(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)벤즈아미드	노란색 고형물. 49% 수율. M.p. 181.7-182.3 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.55 (s, 1H), 8.07 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.62 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.18-6.90 (m, 4H), 6.77-6.61 (m, 4H), 4.01 (br, 2H), 2.64-2.43 (m, 6H), 1.46-1.35 (m, 6H). MS <i>m/z</i> 462 (M+H) ⁺ .
11i <i>N,N</i> -비스(4-하이드록시페닐)-4-메톡시-1-나프타미드	백색 고형물. 48% 수율. M.p. 305.4 °C (decomposed). ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.45 (s, 2H), 8.14-8.10 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.11 (br, 4H), 6.84-6.81 (m, 1H), 6.70-6.65 (m, 4H), 3.93 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 386 (M+H) ⁺ .
11j <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)- <i>N</i> -(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-2-나프타미드	백색 고형물. 45.0% 수율. M.p. 195.8-196.3 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.49 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87-7.84 (m, 2H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.56-7.43 (m, 3H), 7.19-7.16 (m, 2H), 7.08-7.06 (m, 2H), 6.88-6.85 (m, 2H), 6.67-6.65 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.61-2.57 (m, 2H), 2.39 (s, 4H), 1.46-1.45 (m, 4H), 1.37-1.35 (m, 2H). MS <i>m/z</i> 467 (M+H) ⁺ .
11k 2-하이드록시- <i>N,N</i> ,2-트리스(4-하이드록시페닐)-프로판아미드	백색 고형물. 78% 수율. M.p. 292.0-294.0 °C. ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.74 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.18 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.09 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 6.80 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 6.72 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 6.60 (d, 2H, <i>J</i> = 9.1 Hz), 6.53 (d, 2H, <i>J</i> = 9.1 Hz), 1.68 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 348 (M-H ₂ O) ⁺ .
11w <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)-4-(3-하이드록시프로필)- <i>N</i> -(4-메톡시페닐)-벤즈아미드	연노란색 고형물, M.p. 145-147 °C. ¹ H NMR ((DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.50 (bs, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 2H), 7.15-7.05 (m, 4H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.62 Hz, 2H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.74 Hz, 2H), 6.66 (d, <i>J</i> = 8.56 Hz, 2H), 4.44 (bs, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.35-3.33 (m, 2H), 2.57-2.49 (m, 2H), 1.69-1.60 (m, 2H). MS <i>m/z</i> 376.0 (M-H) ⁻ .
11x 4-플루오로- <i>N,N</i> -비스(4-하이드록시페닐)-2-(트리플루오로메틸)-벤즈아미드	무색 오일. ¹ H NMR ((DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 7.29 (d, <i>J</i> = 8.13 Hz, 2H), 7.13-7.09 (m, 4H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.61 Hz, 2H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.70 Hz, 2H), 6.66 (d, <i>J</i> = 8.49 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.76 (t, <i>J</i> = 7.43 Hz, 2H), 2.51-2.45 (m, 2H). MS <i>m/z</i> 390.0 (M-H) ⁻ .
11y 3-플루오로- <i>N</i> -(4-플루오로페닐)-4-하이드록시- <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)벤즈아미드	M.p. 110-112 °C. MS <i>m/z</i> 364.1 (M+Na) ⁺ . ¹ H NMR ((DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 10.14 (bs, 1H), 9.71 (bs, 1H), 7.25-7.11 (m, 5H), 7.05-6.99 (m, 3H), 6.78 (t, <i>J</i> = 8.61 Hz, 2H), 6.68 (d, <i>J</i> = 8.68 Hz, 2H).
11z <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)-4-메틸- <i>N</i> -(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)벤즈아미드	M.p. 135-137 °C. MS <i>m/z</i> 431.3 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR ((DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.49 (bs, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.06 Hz, 2H), 7.11-6.98 (m, 6H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.72 Hz, 2H), 6.66 (d, <i>J</i> = 8.53 Hz, 2H), 4.00 (t, <i>J</i> = 5.85 Hz, 2H), 2.60 (t, <i>J</i> = 5.85 Hz, 2H), 2.41-2.38 (m, 4H), 1.51-1.44 (m, 4H), 1.37-1.36 (m, 2H).
11aa <i>N,N</i> -비스(4-하이드록시페닐)-이소니코틴아미드	M.p. > 240 °C. MS <i>m/z</i> 304.9 (M-H) ⁻ . ¹ H NMR ((DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.54 (bs, 2H), 8.52-8.43 (m, 2H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.07 (bs, 4H), 6.68 (bs, 4H).
11ab <i>N</i> -(4-하이드록시페닐)- <i>N</i> -(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-이소니코틴아미드	MS <i>m/z</i> 418.4 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR ((DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ (s, 1H), 8.53 (d, 9.56 <i>J</i> = 1.65 Hz, 1H), 8.44 (dd, <i>J</i> = 1.61, 4.83 Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 6.89 (bs, 2H), 6.68 (bs, 2H), 4.02 (t, <i>J</i> = 7.03 Hz, 2H), 2.64 (bs, 2H), 2.43 (bs, 4H), 1.49-1.47 (m, 4H), 1.38-1.36 (m, 2H).

[0895] 실시예 2

[0896] ER- α , ER- β 및 AR 트랜스-활성화에 대한 SERM의 효과

[0897] 재료 및 방법:

[0898] COS 또는 293 세포를, 페놀 레드 + 10% cs FBS가 무첨가된 DME에 24웰 플레이트에 웰 당 세포수 90,000로 접종하고, 개똥벌레의 루시퍼라제 유전자가 2개의 에스트로겐 반응성 요소에 의해 진행되는 벡터 "ERE-LUC" 0.25 μ g과 CMV 프로모터에 의해 루시퍼라제 유전자가 진행되는 대조군 CMV-LUC, 레닐라(Renilla) 0.02 μ g을 형질감염시켰다. 또한, 25 ng의 ER- α (도 1, 5, 및 9), 50 ng의 ER- β (도 2, 6 및 10) 또는 12.5 ng의 AR (도 3)을 리포펙타민에 의해 도입하였다. 모든 수용체는 랫 조직으로 부터 PCR3.1 벡터 백본으로 클로닝하였다. 형질감염 24시간 후, 세포에 4a, 토레미펜, 4h, 에스트로겐, DHT, 및 그의 SERM나 이들의 조합을 도에 기술된 바와 같이 처리하였다. 세포는 형질감염 48시간 후에 회수하고, 개똥벌레 및 레닐라 루시퍼라제 활성을 분석하였다.

[0899] 결과

[0900] 4a 또는 토레미펜 중 어느 하나를 단독으로 세포를 처리한 경우, 테스트한 조건에서는 ER- α 활성화에 대해 효과가 없었다. 그러나, 상기 화합물 둘다 에스트라디올(E_2) 유발성 ER- α 활성을 베이스 수준으로 저해시켰는데, 이는 4a가 ER 활성을 조절하거나 SERM처럼 기능할 수 있으며, 본 분석에서는 ER- α 길항제로서 기능할 수 있음을 시사한다.

[0901] 화합물이 ER의 작용제로서 기능할 수 있는지를 확인하기 위해, ERE의 통제하에 루시퍼라제 발현을 보이는 구조체를 발현하고 있는 COS 또는 293 세포를, 에스트로겐, 토레미펜 또는 4a와 인큐베이션하였다. 에스트로겐 첨가는 용량-의존적인 루시퍼라제 발현을 보였지만, SERM 단독은 이러한 효과를 보이지 않았다. 유사하게, 4h를 루시퍼라제 발현에 대해 평가하였다(도 5 a, b 및 c).

[0902] 4a 및 4h 둘다 에스트로겐 자극성 루시퍼라제 발현을 저해하였는데, 이는 이들 화합물이 이러한 조건에서 SERM으로, 예컨대 에스트로겐 수용체 α -길항자로서 작용할 수 있음을 나타낸다. 또한, 화합물 10o 역시 유사하게 평가된 ER- α 를 발현하고 있는 293 세포에서 에스트로겐 자극성 루시퍼라제 발현을 저해하였다(도 5 d,e).

[0903] ER- β 를 발현하는 COS 또는 293 세포(도 2 및 6)를 유사하게 평가하였다. 이들 실험 조건하에서, 4a 또는 4h 모두 LUC 발현을 자극하지 않았고, 각각은 E_2 -자극성 LUC 발현을 저해하여, ER- β 에 대한 길항자로서의 이들의 활성이 확인되었다.

[0904] 테스트한 조건 하에서, 화합물 4a는 안드로겐 수용체(AR)을 발현하고 있는 COS 세포에서 LUC 발현에 영향을 미치지 않고 또한 DHT-유발성 AR 활성화도 저해하지 않으므로, 상기 화합물은 ER에 특이적이었다(도 3).

[0905] 부가적인 SERM을 지정된 조건에서의 에스트로겐 수용체 신호 전달을 매개하는 능력에 대해 유사하게 테스트하였다(도 9). 테스트한 SERM들 중에서, 화합물 3e 및 3i가 ER- α 를 자극하는데 가장 강력하였고, 화합물 3a, 3e, 3i 및 3g는 가장 강력하게 ER- β 를 자극하였다(도 10).

[0906] 실시예 3

[0907] 일부 화합물 예에 대한 작용자 활성

[0908] 재료 및 방법:

[0909] MCF-7 세포를 6웰 플레이트에 웰 당 세포수 500,000으로 접종하였다. 세포에 3일간 혈청을 첨가해주지 않은 다음, 16시간 동안 상기와 같이 처리하였다. RNA를 분리하고 실시간 RT-PCR과 이후의 18S 리보솜 RNA에 대한 정규화(normalization)를 실시하여, 유전자 발현 수준을 분석하였다.

[0910] 결과:

[0911] 에스트로겐은 테스트한 조건하에서 MCF-7 세포에서의 pS2(trefoil 펩타이드를 코딩하는 유전자) 발현을 증가시켰지만, 4a만 매우 약하게 그렇게 작용하였고, 또한, pS2 유전자 발현의 에스트로겐-유발성 상향 조절을 저해하였는데, 이는 이러한 조건에서의 부분 작용자 또는 길항자로서의 역할을 나타내는 것이다(도 4). 화합물 3e, 3f 및 3i 역시 pS2 발현 수준을 증가시켰다(도 11).

[0912] 실시예 4

[0913] TRAP 양성 다핵성 파골세포에 대한 화합물의 효과

[0914] 재료 및 방법:

[0915] 랫에서 분리한 골수 세포를 30 ng/mL RANKL 및 10 ng/ml GMCSFB의 존재 하에, 페놀 레드 무첨가 α MEM + 페놀 레드 무첨가 10% 멸균 FBS에서 배양하였다. 세포를 12시간 처리한 다음, 타르타레이트 저항성 산 포스파타제 활성(TRAP) 양성 다핵성 파골세포를 염색하고, 계수하였다.

[0916] 결과:

[0917] 만능 골수 전구체에 대한 GMCSF 및 RANKL의 투여는, 이를 파골세포로 분화시키는데 우호적이다. 에스트로겐의 존재는 파골세포 분화를 강하게 억제하였지만, 이러한 조건하에서의 4a, 4h, 및 토레미펜의 투여는 매우 약하지만, 용량-의존적인 양상으로 파골세포 분화를 억제하였다(도 7).

[0918] 화합물 3e는 파골세포 활성의 강력한 억제제이며, 조골세포 활성을 자극하며, 3a는 파골세포를 억제시켰으며, 3d는 조골세포를 자극하고 파골세포를 억제시켰고(도 14), 4h는 테스트한 조건에서 파골세포 활성의 강력한 억제제였다.

[0919] 실시예 5

[0920] 화합물은 안드로겐 독립적인 전립선 암세포의 증식을 저해한다.

[0921] 재료 및 방법:

[0922] 전립선 암 세포주 PC-3를 96웰 플레이트에 웰당 6000개의 세포수로, RPMI + 10% csFBS 중에 접종하였다. 배지는 페놀 레드가 첨가되지 않은 RPMI + 1% csFBS로 교체하고, SERM 농도를 증가시키면서 72시간 동안 처리하였다.

[0923] 결과:

[0924] 화합물 4r, 4u 및 토레미펜은 모두 10 μ M 농도에서 100%로 PC-3 세포의 증식을 저해하였다. 그러나, 화합물 4h는 동일 조건하에서, 1 μ M 농도에서 75%로 PC-3 세포의 증식을 저해하였다. 화합물 4a는 약 50%로 증식을 부분적으로 저해하였다(도 8). PC-3 증식 저해는 시험관내에서 질적으로 측정하였고, SERM의 증식 저해력을 기준으로 등급 시스템으로 표시하였다. 숫자 -4는 1 μ M에서 100%로 증식을 저해하는 화합물이고, -3은 약 75-90%로 증식을 저해하는 화합물이고, -2는 약 50-70%, -1은 50% 미만으로 증식을 저해하는 화합물을 나타낸다.

[0925] 토레미펜과 화합물 4a, 3l, 4e, 4u, 4b, 4r 및 4h 각각은 증식을 저해하였다(데이터 미기재). 토레미펜은 화합물 3l 및 4h처럼 -2 수준으로 증식을 저해하였다. 화합물 4a, 4e 및 4b는 약한 저해(-1)를 보였고; 4u 및 4r는 각각 질적으로 -3 및 -4로 표시되는 인지가능한 강한 저해를 나타내었다.

[0926] 실시예 6

[0927] 화합물의 일부 예의 생체내 에스트로겐 활성

[0928] 재료 및 방법:

[0929] 암컷 랫에 토레미펜, 에스트로겐 및 각각의 SERM 및/또는 ICI-182,780을 용량을 증가시키면서 투여하고, 자궁 무게를 측정하였다. 비히클 단독으로 투여한 랫을 대조군으로 사용하였다.

[0930] 결과:

[0931] 화합물 4a, 3d 및 4g를 제공받은 랫에서, 테스트한 조건하에서 자궁 무게 증가에 비추어 에스트로겐 활성을 보였다(도 12 & 13). 4a, 4g를 에스트로겐과 공동 투여하였을 때, 자궁 무게 증가가 관찰되었다. ICI-182,780은 이러한 조건하에서의 4a 및 4g의 자궁 무게 증가 효과를 회복시켰다.

[0932] 화합물 3e, 3l, 4h 및 4e는 자궁에서 에스트로겐 활성 또는 항-에스트로겐 활성을 보이지 않았고, 화합물 3a, 3f, 4g 및 4a는 에스트로겐 활성을 생체내에서 나타내었다(데이터 미기재).

[0933] 실시예 7

[0934] 인간 간 미소좀(microsome)에서의 일부 화합물 예들의 대사 안정성

[0935] 재료 및 방법:

[0936] 화합물이 1차 대사로 약리학적으로 무활성이거나 원하지 않은 독성 가능성이 있는 대사산물로 형성할 가능성을 분석하기 위해, 인간 간 미소좀을 생식 시스템으로서 이용하였다.

[0937] 각 기질이나 기준 대조군을 DMSO 중의 10 mM 농도로 용해하고, 물로 희석하여 5 μ M 스팅킹(spiking) 용액을 제조하였다. 기질(1 μ M)을 NADPH 재생 시스템이 보강된 인간 간 미소체(Xenotech LLC, Kansas City MO) 0.5 mg/mL의 존재하에 37 $^{\circ}$ C, pH 7.4에서 인큐베이션하였다. NADPH 재생 시스템은 0.05M K_2HPO_4 중의 글루코스-6-포스페이트 데하이드로게나제(1 units/mL)로 구성된다. 반응 당 250 μ L의 최종 부피로 96웰 폴리프로필렌 클러스터 튜브에서 2회 인큐베이션을 수행하였다. 0, 2, 4, 6, 10, 30 및 60 분에, 정지액(300 μ L 아세트니트릴)을 반응 혼합물의 분액에 첨가하였다. 침전되는 단백질은 원심분리(3000 rpm, 15분)으로 제거하고, 상층액은 분석하기 위해 깨끗한 96웰 플레이트에 이동시켰다.

[0938] LC-MS/MS 분석:

[0939] 샘플을 가이드 컬럼이 장착된 Phenomenex Luna 핵실페닐 50 X 2 μ m i.d. 5 μ m, 컬럼에 주입하였다. 수 중의 50% 아세트니트릴과 0.1% 포름산으로 구성된 등전성 이동상을 유속 0.3 mL/min으로 사용하였다. 분석물의 양자화된 분자 이온($M + H^+$)을 전자분무 파지티브 모드 이온화를 이용하여 MDS/Sciex API 4000QTrap triple quadrupole mass spectrometer에 의해, 500 $^{\circ}$ C 및 분무 전압 4000V에서 모니터링하였다. 총 분석 시간은 샘플 당 1.5 분이였다.

[0940] 데이터 평가:

[0941] 대사 안정성을 간 미소좀과 인큐베이션하여 대사된 기질의 양으로서 정하고, 피크 면적을 기준으로 기질의 최초 함량에 대한 백분율로서 나타내었다(잔류율%). 각 분석물에 대한 최초 기질 농도는 1 μ M이었다. 각 기질의 최초 피크 면적은 0 시간에서 구하였고, 대사 안정성은 각 샘플별로 0 시간부터 고정된 단일 시간대까지의 분석물의 피크 면적의 변화를 기초로 분석하였다(2-60분, 각 시간대는 하기 표 2에 나타냄).

[0942] **결과:**

[0943] 표 2는 지정된 인큐베이션 간격(0-60분)이 지난 후 기질의 잔류율을 나타낸다.

[0944] **표 2:**

	잔류율%			
기질	0 분	10 분	30 분	60 분
^a 프로프라놀롤	100	76	69	56
^b 베라파밀	100	101	36	11
3a	100	140	118	103
4a	100	105	95	74
3k	100	119	120	94
4h	100	99	86	70

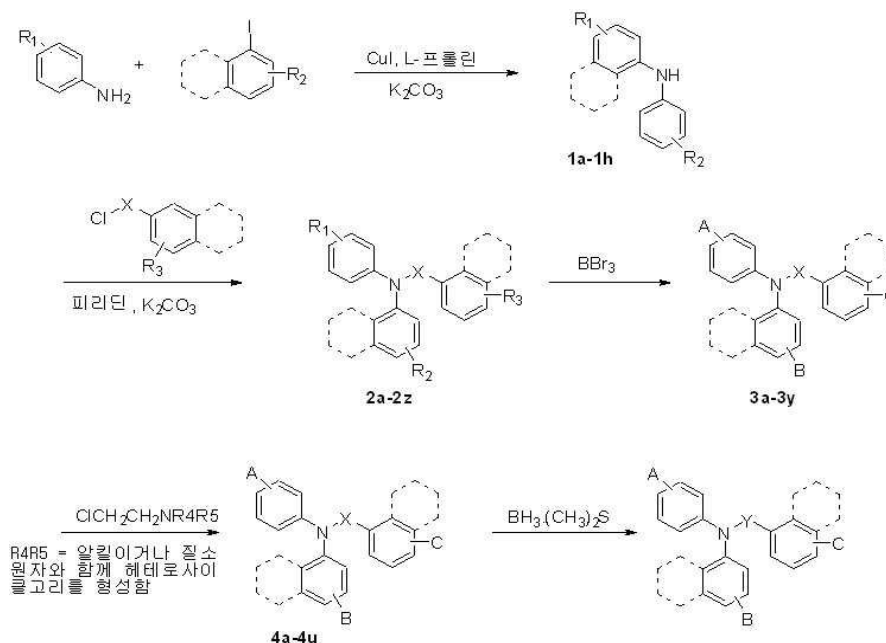
[0946] ^a인간 간 미소좀 슬로우 기준 대조군(Slow Reference Control)

[0947] ^b인간 간 미소좀 중간 기준 대조군(Intermediate Reference Control)

[0948] 테스트한 화합물의 4가지 구현예는, 인간 간 미소좀에서 사이토크롬 P450-매개 불활성화에 대한 기질로 알려진 베라파밀과 비교하여, 1차 대사 시스템에서 적절한 안정성을 보였다(표 2 참조). 화합물 3a 및 3k는 산화 및 환원 반응에 저항성을 보였고, 60분의 반응 시간 후 잔류율은 각각 최초 기질의 103 및 94%였다. 4a 및 4h는 본 분석에서 중간 수준의 반응성을 보였는데, 인큐베이션 기간 후 잔류율은 74 및 70%였다. 이러한 데이터는, 4a 및 4h 화합물상의 피페리딘 고리 치환이 이들이 화합물이 1차 대사 변환에 일부 감수적하게 한다는 것을 의미한다. 일반적으로, 평가한 화합물은 유의한 1차-매개 최초 통과 간 배출(significant Phase I-mediated first pass hepatic extraction)을 취하지 않을 것이다. 대사 안정성의 결정은 화합물의 생체내 대사 운명의 비율과 수준을 보기 위한 시험관내 측정이기 때문에, 리드(lead)의 생물학적 불활성화에 기여할 것으로 보이는 다른 대사 경로를 동정하고, 관련 대사산물의 구조를 해명하고, 생체내 약동학적 프로파일이 시험관내 예비 데이터와 일치되는 지를 확인하기 위한, 추가적인 실험을 진행중에 있다.

[0949] **실시예 8**

[0950] ***N,N*-비스 아릴 벤즈아미드 유도체의 일반적인 합성**



[0951]

[0952] **디아릴아닐린의 일반적인 합성.** 아릴아민(1.5 당량), 아릴 요오드화물(1 당량), K₂CO₃(2 당량), CuI(0.1 당량) 및 L-프롤린(0.2 당량)의 혼합물을 혼합하고, 실온에서 무수 DMSO에 용해하였다. 그런 후, 반응 혼합물을 28시간 동안 90 °C에서 교반 및 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물로 가수분해하였다. EtOAc를 첨가하여 용액을 분별하였다. EtOAc 층을 분리하여, 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조하였다. 용매는 감압하여 제거하였다. 고형 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카겔)에서 용리액으로 5% EtOAc/헥산을 이용하여 정제하여, 해당 디아릴아닐린을 수득하였다.

[0953] **비스-(4-메톡시페닐)아민(1a):** 연노란색 고형물, 73% 수율. M.p. 98.6-99.0 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.93-6.81 (m, 8H), 5.37(s, br, 1H), 3.78(s, 6H). MS m/z 228.4(M-H)⁺.

[0954] ***N*-(4-메톡시페닐)-페닐아민(1b):** 연노란색 고형물, 70% 수율. M.p. 106.3 -106.5 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.24-7.18 (m, 3H), 7.08-7.06 (m, 2H), 6.92-6.84 (m, 4H), 5.61(s, br, 1H), 3.79(s, 3H). MS m/z 200.1(M+H)⁺.

[0955] ***N*-(4-메톡시페닐)-*N*-3-메톡시페닐아민(1c):** 연노란색 고형물, 54% 수율. M.p. 69.7-70.0 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.93-6.81 (m, 8H), 5.37(s, br, 1H), 3.78(s, 6H). MS m/z 228.4(M-H)⁺.

[0956] ***N*-(4-플루오로페닐)-*N*-4-메톡시페닐아민(1d):** 연노란색 고형물, 54% 수율. M.p. 60.6-61.0 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.01-6.83 (m, 8H), 3.78(s, 3H). MS m/z 217 (M)⁺.

[0957] ***N*-(4-메톡시페닐)-*N*-1-나프틸아민(1e):** 연노란색 고형물, 54% 수율. M.p. 105.8-106.0 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.00 (d, 1H, J = 8.0Hz), 7.92 (d, 1H, J = 8.0Hz), 7.50-7.43 (m, 3H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.10 (d, 1H, J = 7.5Hz), 7.05 (d, 2H, J = 8.5Hz), 6.88 (d, 2H, J = 8.5Hz), 3.80 (s, 3H). MS m/z 249 (M)⁺.

[0958] ***N*-(4-벤질옥시페닐)-*N*-4-메톡시페닐아민(1f):** 연노란색 고형물, 54% 수율. M.p. 108.0-108.4 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.34-7.08 (m, 5H), 6.90-6.81(s, 3H), 3.78 (s, 3H). MS m/z 306(M+H)⁺.

[0959] *N*-[4-(벤질옥시)페닐]비페닐-4-아민(1g): 황갈색 고형물, 40.2% 수율. M.p. 136-138 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.04 (s, 2H, CH₂), 6.93-6.99 (m, 4H, ArH), 7.02-7.11 (m, 2H, ArH), 7.22-7.48 (m, 9H, ArH), 7.53-7.56 (m, 3H, ArH). MS *m/z* 352.2 (M+H)⁺.

[0960] *N*-[4-(벤질옥시)페닐]비페닐-4-아민(1h): 황갈색 고형물. 40.2% 수율. M.p. 136-138 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.56-7.53 (m, 3H, ArH), 7.48-7.22 (m, 9H, ArH), 7.11-7.02 (m, 2H, ArH), 6.99-6.93 (m, 4H, ArH), 5.04 (s, 2H, CH₂); MS *m/z* 352.2 (M+H)⁺.

[0961] **실시예 9**

[0962] **벤즈아미드의 일반적인 합성**

[0963] 아릴아닐린(1 당량), 벤조일 클로라이드(1.3 당량) 및 피리딘(6 당량)의 혼합물을 혼합하고, 실온에서 무수 THF에 용해하였다. 혼합물을 24시간 동안 교반 및 환류하였다. 반응액을 실온으로 냉각하고, 2N HCl 용액을 첨가하여 가수분해하였다. 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층은 포화 NaHCO₃ 수용액으로 세정하여, 과량의 산을 제거하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조한 다음, 여과 및 감압하에 농출시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피에서 EtOAc/헥산(3/7 v/v)을 이용하여 정제하여, 해당 벤즈아미드 화합물을 수득하였다.

[0964] 4-메톡시-*N,N*-비스-(4-메톡시페닐)-벤즈아미드(2a): 백색 고형물, 98% 수율. M.p. 119.5-120 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.42(d, 2H, J = 8.9Hz), 7.05(d, 4H, J = 8.8 Hz), 6.81 (d, 4H, J = 8.9 Hz), 6.71 (d, 2H, J = 8.9Hz), 3.77 (s, 9H). MS *m/z* 364(M+H).

[0965] 3-메톡시-*N,N*-비스-(4-메톡시페닐)-벤즈아미드(2b): 백색 고형물, 99% 수율. M.p. 113.5-113.6 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 7.17-7.14 (m, 5H), 6.97-6.95 (m, 3H), 6.87-6.84 (m, 4H). MS *m/z* 364(M+H)⁺.

[0966] 4-메톡시-*N*-(4-메톡시페닐)-*N*-(3-메톡시페닐)-벤즈아미드(2c): 백색 고형물, 79% 수율. M.p. 154.5-154.9 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.47-7.43 (m, 2H), 7.31-7.13 (m, 7H), 6.75-6.68 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (s, 3H). MS *m/z* 356 (M+Na)⁺.

[0967] *N,N*-비스-(4-메톡시페닐)-벤즈아미드(2d): 백색 고형물, 98% 수율. M.p. 77-77.5 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.46-7.42(m, 2H), 7.29-7.17(m, 3H), 7.09-7.06(m, 4H), 6.81-6.78 (m, 4H), 3.76 (s, 6H). MS *m/z* 356 (M+Na)⁺.

[0968] 4-메톡시-*N,N*-디페닐-벤즈아미드(2e): 백색 고형물, 99% 수율. M. p. 133.5-133.9 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.45-7.42(m, 2H), 7.29-7.24(m, 4H), 7.18-7.12 (m, 6H), 6.71-6.68 (m, 2H), 3.74 (s, 3H). MS *m/z* 326 (M+Na)⁺.

[0969] 3-메톡시-*N,N*-디페닐-벤즈아미드(2f): 백색 고형물, 98% 수율. M. p. 122-122.2 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.45-7.42(m, 2H), 7.29-7.24(m, 4H), 7.18-7.12 (m, 6H), 6.71-6.68 (m, 2H), 3.74 (s, 3H). MS *m/z* 326 (M+Na)⁺.

[0970] *N,N*-디페닐-벤즈아미드(2g): 백색 고형물, 89% 수율. M.p. 178.4-179.3 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.46-7.44(m, 2H), 7.28-7.23(m, 5H), 7.21-7.14(m, 8H). MS *m/z* 296 (M+Na)⁺.

[0971] *N*-(4-메톡시페닐)-*N*-페닐-벤즈아미드(2h): 백색 고형물, 95% 수율. M. p. 153-154.2 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.47-7.43 (m, 2H), 7.30-7.02 (m, 8H), 6.83-6.78 (m, 2H), 3.76 (s, 3H). MS *m/z* 326 (M+Na)⁺.

- [0972] *N*-(3-메톡시페닐)-*N*-페닐-벤즈아미드(2i): 백색 고형물, 93% 수율. M. p. 103-105.9 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.49-7.45 (m, 2H), 7.31-7.15 (m, 9H), 6.75-6.70 (m, 3H), 3.76 (s, 3H). MS *m/z* 326 (M+Na)⁺.
- [0973] 4-메톡시-*N*-(4-메톡시페닐)-*N*-페닐-벤즈아미드(2j): 백색 고형물, 78% 수율. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.44-7.41 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 2H), 7.15-7.05 (m, 5H), 6.83-6.80 (m, 2H), 6.72-6.70 (m, 2H), 3.77 (s, 6H). MS *m/z* 356 (M+Na)⁺.
- [0974] 4-메톡시-*N*-(3-메톡시페닐)-*N*-페닐-벤즈아미드(2k): 백색 고형물, 84% 수율. M.p. 119.0-119.5 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.47-7.43 (m, 2H), 7.31-7.13 (m, 7H), 6.75-6.68 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (s, 3H). MS *m/z* 356 (M+Na)⁺.
- [0975] *N,N*-비스(4-메톡시페닐)-4-플루오로벤즈아미드(2l): 백색 고형물, 98% 수율. M.p. 122.2-122.4 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.46-7.42(m, 2H), 7.29-7.17(m, 3H), 7.09-7.06(m, 4H), 6.81-6.78 (m, 4H), 3.76 (s, 6H). MS *m/z* 356 (M+Na)⁺.
- [0976] 4-메톡시-*N,N*-디페닐-설폰아미드(2m): 백색 고형물, 89% 수율. M.p. 153.0-153.5 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.64-7.61 (m, 2H), 7.34-7.22 (m, 10H), 6.94-6.91 (m, 2H), 3.86 (s, 3H). MS *m/z* 362 (M+Na)⁺.
- [0977] 4-메톡시-*N*-(4-메톡시페닐)-*N*-(4-플루오로페닐)-벤즈아미드(2n): 백색 고형물, 97% 수율. M.p. 133.5-134.5 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.11-6.66 (m, 15H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 3H). MS *m/z* 384 (M+H)⁺.
- [0978] 4-메톡시-*N*-(4-메톡시페닐)-*N*-(1-나프틸)-벤즈아미드(2o): 백색 고형물, 65% 수율. M.p. 144.0-144.5 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.11-6.66 (m, 15H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 3H). MS *m/z* 384 (M+H)⁺.
- [0979] *N*-(4-메톡시페닐)-*N*-(4-벤질옥시페닐)-1-나프틸아미드(2p): 백색 고형물, 95% 수율. M.p. 143.5 -144.0 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.25-8.22 (m, 1H), 7.79-7.69 (m, 2H), 7.57-7.22 (m, 9H), 6.96-6.63 (m, 8H), 4.99 (s, 2H), 3.71 (s, 3H). MS *m/z* 460 (M+H)⁺.
- [0980] 4-클로로-*N*-(4-메톡시페닐)-*N*-(4-벤질옥시페닐)-벤즈아미드(2q): 백색 고형물, 96% 수율. M.p. 130.0-131.4 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ . MS *m/z* 444 (M+H)⁺.
- [0981] 4-시아노-*N*-(4-메톡시페닐)-*N*-(4-벤질옥시페닐)-벤즈아미드(2r): 백색 고형물, 85% 수율. M.p. 147.6-148.0 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ . MS *m/z* 435 (M+H)⁺.
- [0982] *N*-(4-메톡시페닐)-*N*-(4-벤질옥시페닐)-2-나프틸아미드(2s): 백색 고형물, 58% 수율. M.p. 174.9-175.5 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.04 (s, 1H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 4H), 7.40-7.31 (m, 4H), 7.13-7.10 m, 4H), 6.88-6.78 (m, 4H), 4.99 (s, 2H), 3.74 (s, 3H). MS *m/z* 460 (M+H)⁺.
- [0983] 4-(벤질옥시)-*N*-[4-(벤질옥시)페닐]-*N*-(4-메톡시페닐)벤즈아미드(2t): 황갈색 고형물. 72.4% 수율. M.p. 175-178 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 7.37-7.34 (m, 12H, ArH), 7.13-7.10 (m, 4H, ArH), 6.96-6.89 (m, 2H, ArH), 6.88-6.86 (m, 4H, ArH), 5.06 (s, 4H, 2 X CH₂), 3.72 (s, 3H, OCH₃). MS *m/z* 516.3 (M+H)⁺.
- [0984] *N*-[4-(벤질옥시)페닐]-4-메톡시-*N*-(4-메톡시페닐)벤즈아미드(2u): 노란색 오일. 71.3% 수율. ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.44-7.34 (m, 7H, ArH), 7.07-7.04 (m, 4H, ArH), 6.89-6.86 (m, 2H, ArH), 6.82-6.79 (m, 2H, ArH), 6.72-6.69 (m, 2H, ArH), 5.01 (s, 2H, CH₂), 3.77 (s, 6H, 2 X OCH₃). MS *m/z* 462.1 (M+Na)⁺.

- [0985] *N*-[4-(벤질옥시)페닐]-*N*-비페닐-4-일-4-메톡시벤즈아미드(2v): 연-노란색 폼. 78.6% 수율. M.p. 70-72 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 7.66-7.57 (m, 4H, ArH), 7.47-7.32 (m, 10H, ArH), 7.30-7.23 (m, 2H, ArH), 7.18-7.07 (m, 2H, ArH), 7.00-6.92 (m, 2H, ArH), 6.89-6.80 (m, 2H, ArH), 5.06 (s, 2H, CH₂), 3.72 (s, 3H, OCH₃). MS *m/z* 508.3 (M+Na)⁺.
- [0986] 4-시아노-*N*-(4-메톡시페닐)-*N*-페닐벤즈아미드(2w): 연노란색 고형물. 96.3% 수율. M.p. 125-128 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 7.77-7.74 (m, 2H, ArH), 7.61-7.58 (m, 2H, ArH), 7.34-7.21 (m, 7H, ArH), 6.88(d, *J*=7.92 Hz, 2H, ArH), 3.71 (s, 3H, OCH₃). MS *m/z* 351.1 (M+Na)⁺.
- [0987] 3-메톡시-*N*-(4-메톡시페닐)-*N*-페닐벤즈아미드(2x): 연노란색 오일. 98.8% 수율. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.30-7.25 (m, 2H, ArH), 7.18-7.07 (m, 6H, ArH), 7.01-6.98 (m, 2H, ArH), 6.83-6.80 (m, 3H, ArH), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.68 (s, 3H, OCH₃). MS *m/z* 356.1 (M+Na)⁺.
- [0988] 4-시아노-*N*-(3-메톡시페닐)-*N*-페닐벤즈아미드(2y): 갈색 오일. 84.8% 수율. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 7.77-7.75 (m, 2H, ArH), 7.63-7.61 (m, 2H, ArH), 7.35-7.30 (m, 4H, ArH), 7.25-7.22 (m, 2H, ArH), 6.91 (s, 1H, ArH), 6.83-6.80 (m, 2H, ArH), 3.67 (s, 3H, OCH₃). MS *m/z* 351.1 (M+Na)⁺.
- [0989] 4-시아노-*N,N*-디페닐벤즈아미드(2z): 황갈색 고형물. 85.2% 수율. M.p. 145-147 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 7.76-7.74 (m, 2H, ArH), 7.61-7.59 (m, 2H, ArH), 7.34-7.22 (m, 10H, ArH). MS *m/z* 321.0 (M+Na)⁺.

[0990] 실시예 10

[0991] 벤즈아미드 유도체의 BBr₃을 이용한 탈메틸화에 대한 일반적인 합성

[0992] 메톡시벤즈아미드 화합물은 건식 CH₂Cl₂에 용해하였다. BBr₃(1.0 M CH₂Cl₂ 용액)을 0 °C에서 점적하였다. 반응액을 실온으로 서서히 가온하고, 실온에서 하룻밤동안 교반하였다. 혼합물을 얼음조에서 0 °C로 냉각하고, 물을 첨가하여 가수분해시켰다. EtOAc를 첨가하여 용액을 분별하였다. 유기층을 분리하고, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고 무수 MgSO₄ 상에서 건조하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피에서 CH₃OH/CH₂Cl₂(1/9 v/v)을 이용하여 정제하여, 페놀 화합물을 수득하였다.

[0993] 아래 화합물들을 전술한 바와 같이 합성하고, 특정화하여 표 1에 요약 개시하였다: 4-하이드록시-*N,N*-비스-(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드(3a); 3-하이드록시-*N*-비스-(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드(3b); 4-하이드록시-*N*-(4-하이드록시페닐)-*N*-(3-하이드록시페닐)-벤즈아미드(3c); *N,N*-비스-(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드(3d); 4-하이드록시-*N,N*-디페닐-벤즈아미드(3e); 3-하이드록시-*N,N*-디페닐-벤즈아미드(3f); *N*-(4-하이드록시페닐)-*N*-페닐-벤즈아미드(3g); *N*-(3-하이드록시페닐)-*N*-페닐-벤즈아미드(3h); 4-하이드록시-*N*-(4-하이드록시페닐)-*N*-페닐-벤즈아미드(3i); 4-하이드록시-*N*-(3-하이드록시페닐)-*N*-페닐-벤즈아미드(3j); *N,N*-비스(4-하이드록시페닐)-4-플루오로벤즈아미드(3k); 4-하이드록시-*N,N*-디페닐-페닐설폰아미드(3l); 4-하이드록시-*N*-(4-하이드록시페닐)-*N*-(플루오로페닐)-벤즈아미드(3m); *N,N*-*H*/스(4-하이드록시페닐)-1-나프틸아미드(3n); 4-하이드록시-*N*-(1-나프틸)-*N*-(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드(3o); 4-시아노-*N,N*-*H*/스(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드(3p); 3-시아노-*N,N*-*H*/스(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드(3q); *N,N*-*H*/스(4-하이드록시페닐)-2-나프틸아미드(3r); 4-시아노-*N*-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]-*N*-(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드(3s); 3-클로로-*N*-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]-*N*-(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드(3t); *N*-비페닐-4-일-*N*-(4-하이드록시페닐)-4-메톡시벤즈아미드(3u); *N*-비페닐-4-일-4-하이드록시-*N*-(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드(3v); 4-하이드록시-*N*-(4-하이드록시페닐)-*N*-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)페닐]-벤즈아미드(3w); 3-하이드록시-*N*-(4-하이드록시페닐)-*N*-페닐-벤즈아미드(3x); *N*-비페닐-4-일-4-하이드록시-*N*-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)페닐]-벤즈아미드(3y); 4-시아노-*N*-(4-하이드록시페닐)-*N*-페닐벤즈아미드(10a); *N,N*-비스(4-하이드록시페닐)비페닐-4-카르복사미드(10c), *N,N*-비스(4-하이드록시페닐)-3,4-디메틸벤즈아미드(10d); *N*-(비페닐-4-일)-4-시아노-*N*-(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드(10e); 3-플루오로-4-하이드록시-*N*-(4-하이드록시페닐)-*N*-페닐벤즈아미드(10f); 4-하이드록

시-*N,N*-비스(4-하이드록시페닐)-3,5-디메틸벤즈아미드(10i); *N,N*-비스(4-하이드록시페닐)-2,3-디메틸벤즈아미드(10j); 3-플루오로-4-하이드록시-*N,N*-비스(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드(10k); *N,N*-비스(4-하이드록시페닐)-4-프로필벤즈아미드(10l); 3,4-디하이드록시-*N,N*-비스(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드(10m); 4-하이드록시-*N,N*-비스(4-하이드록시페닐)-3-메틸벤즈아미드(10n); *N,N*-비스(4-하이드록시페닐)-2,4-디메틸벤즈아미드(10q); *N,N*-비스(4-하이드록시페닐)-4-메틸벤즈아미드(10s); 4,4'-(2,3-디메틸벤질아잔디일)디페놀(10t); 4-포르밀-*N,N*-비스(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드(10u); *N,N*-비스(4-하이드록시페닐)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(11b); *N,N*-비스(4-하이드록시페닐)-4-니트로벤즈아미드(11d); 3-플루오로-*N,N*-비스(4-하이드록시페닐)벤즈아미드(11e); *N,N*-비스(4-하이드록시페닐)-4-메톡시-1-나프타미드(11i); 4-((하이드록시이미노)메틸)-*N,N*-비스(4-하이드록시페닐)벤즈아미드(11l); *N,N*-비스(4-하이드록시페닐)-4-펜틸벤즈아미드(11p); 4-*tert*-부틸-*N,N*-비스(4-하이드록시페닐)벤즈아미드(11r); 3-{4-[Bis-(4-하이드록시-페닐)-카르바모일]-페닐}-아크릴산 (11t); 3-{4-[Bis-(4-하이드록시-페닐)-카르바모일]-페닐}-프로피온산 (11u); *N,N*-비스(4-하이드록시-페닐)-4-(3-하이드록시-프로필)-벤즈아미드(11v); *N*-(4-하이드록시페닐)-4-(3-하이드록시프로필)-*N*-(4-메톡시페닐)-벤즈아미드(11w); 4-플루오로-*N,N*-비스(4-하이드록시페닐)-2-(트리플루오로메틸)-벤즈아미드(11x); 3-플루오로-*N*-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-*N*-(4-하이드록시페닐)벤즈아미드(11y); 및 *N,N*-비스(4-하이드록시페닐)-이소니코틴-아미드(11aa).

[0994] **벤질옥시페닐-벤즈아미드의 탈벤질화에 대한 일반적인 공정**

[0995] 화합물을 250 mL 수소화용 용기(hydrogenation bottle)에서 EtOH에 용해하였다. Pd/C 분말(5% mol)을 상기 용액에 첨가하였다. 반응 바셀을 수소화 장치 위에 20 psi 압력의 수소 가스 하에 두었다. 출발 물질이 소실될때 까지 TLC로 반응을 모니터링하였다. 그런 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피에서 헥산/EtOAc = 3/2 v/v를 이용하여 정제하여, 원하는 산물을 수득하였다.

[0996] 아래 화합물들을 전술한 바와 같이 합성하고, 특정화하여 표 1에 요약 개시하였다: 4-클로로-*N*-[4-하이드록시페닐]-*N*-(4-메톡시페닐)-벤즈아미드(5a); 4-시아노-*N*-[4-하이드록시페닐]-*N*-(4-메톡시페닐)-벤즈아미드(5b); 3-클로로-*N*-[4-하이드록시페닐]-*N*-(4-메톡시페닐)-벤즈아미드(5c); 4-하이드록시-*N*-(4-하이드록시페닐)-*N*-(4-메톡시페닐)-벤즈아미드(5d); *N*-(4-하이드록시페닐)-4-메톡시-*N*-(4-메톡시페닐)-벤즈아미드(5e).

[0997] **실시예 11**

[0998] ***O*-(2-피페리딘-1-일에톡시)-벤즈아미드 및 유사체의 일반적인 합성**

[0999] 아세톤 중에 벤즈아미드 유사체(1 당량)가 포함된 하이드록시페닐 용액에, K₂CO₃(3 당량)와 *N*-클로로에틸-피페리딘 하이드로클로라이드 염(1.2 당량)을 첨가하였다. 용액을 6시간 동안 환류 가열하였다. 용액을 증류하여 건조시켰다. 잔류물에 물을 첨가하여 가수분해하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하여, 무수 MgSO₄ 상에서 건조하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피에서 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9/1로 정제하여, 원하는 화합물을 수득하였다. Et₂O 중의 HCl를 상기 화합물의 메탄올 용액에 첨가한 다음 용매를 증발시켜, 하이드로클로라이드 염을 제조하였다.

[1000] 아래 화합물들을 전술한 바와 같이 합성하고, 특정화하여 표 1에 요약 개시하였다: *N*-(4-하이드록시페닐)-*N*-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]-벤즈아미드(4a); *N*-(페닐)-*N*-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]-벤즈아미드(4b); *N,N*-디페닐-[3-(2-피페리딘-1-일에톡시)]-벤즈아미드 하이드로클로라이드(4c); *N,N*-디페닐-[3-(2-피페리딘-1-일에톡시)]-벤즈아미드 하이드로클로라이드(4d); *N*-(4-하이드록시페닐)-*N*-페닐-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)]-벤즈아미드 하이드로클로라이드(4e); *N,N*-디페닐-비스[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]-설포아미드 하이드로클로라이드(4f); *N*-(4-플루오로페닐)-*N*-[4-하이드록시페닐]-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)]-벤즈아미드(4g); *N*-(4-하이드록시페닐)-*N*-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]-4-플루오로-벤즈아미드 하이드로클로라이드(4h); 3-(2-피페리딘-1-일에톡시)-*N,N*-비스(4-하이드록시페닐)-벤즈아미드(4i); 4-시아노-*N*-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]-*N*-(4-메톡시페닐)-벤즈아미드(4j); 4-클로로-*N*-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]-*N*-(4-메톡시페닐)-벤즈아미드(4k); 4-시아노-*N*-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]-*N*-(4-메톡시페닐)-벤즈아미드(4l); 3-클로로-*N*-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]-*N*-(4-메톡시페닐)-벤즈아미드(4m); 4-메톡시-*N*-(4-메톡시페닐)-*N*-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)페닐]-벤즈아미드(4n); *N*-비페닐-4-일-*N*-(4-하이드록시페닐)-4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-벤즈아미드(4o); 4-메톡시-*N*-페닐-*N*-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)페닐]-벤즈아미드(4p); *N*-(4-하이드록시페닐)-*N*-페닐-3-(2-피페리딘-1-일에톡시)-벤즈아미드(4q); *N*-(4-하이드록시페닐)-*N*-(4-(2-피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-4-프로필벤즈아미드(10o); *N*-(4-하이드록시페닐)-2,3-디메틸-*N*-(4-(2-피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-벤즈아미드(10p); *N*-(4-하이드록시페닐)-*N*-(4-(2-피페리딘-1-일)에톡시)페닐)벤즈아미드(11a); *N*-(4-하이드록시페닐)-*N*-(4-

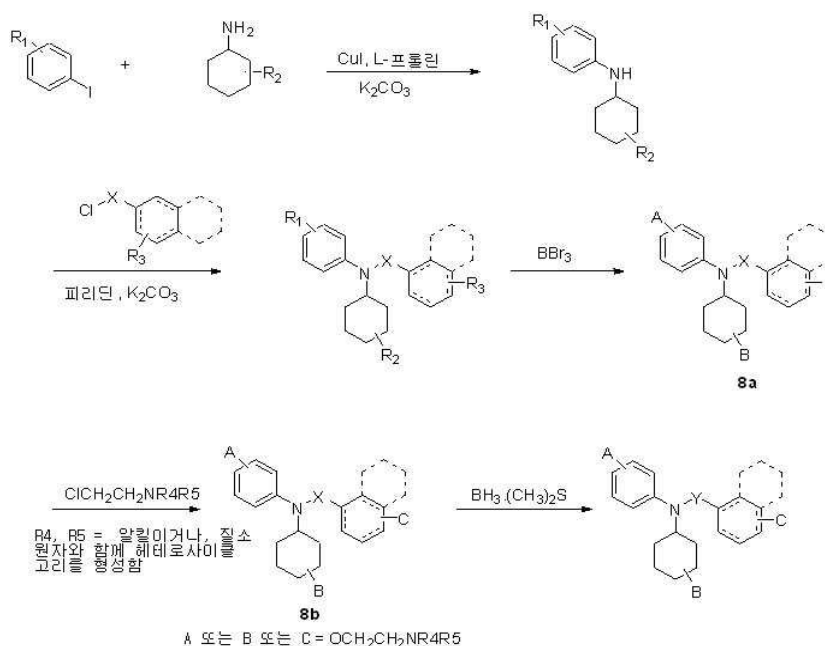
(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(11c); *N*-(4-하이드록시페닐)-*N*-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-1-나프타미드(11f); 3-플루오로-*N*-(4-하이드록시페닐)-*N*-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)벤즈아미드(11g); *N*-(4-하이드록시페닐)-4-니트로-*N*-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)벤즈아미드(11h); *N*-(4-하이드록시페닐)-*N*-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-2-나프타미드(11j); *N*-(4-하이드록시페닐)-2,4-디메틸-*N*-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)벤즈아미드(11m); *N*-(4-하이드록시페닐)-3,5-디메틸-*N*-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)벤즈아미드 (11n); 4-((2,3-디메틸벤질)(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)아미노)페놀(11o); *N*-(4-하이드록시페닐)-4-펜틸-*N*-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)벤즈아미드(11q); 4-*tert*-부틸-*N*-(4-하이드록시페닐)-*N*-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)벤즈아미드(11s); *N*-(4-하이드록시페닐)-4-메틸-*N*-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)벤즈아미드(11z); 및 *N*-(4-하이드록시페닐)-*N*-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-이소니코틴아미드(11ab).

[1001] 양측(Two-Tailed) SERM의 합성

[1002] *N*-(4-플루오로페닐)-*N*-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)]-벤즈아미드 디하이드로클로라이드(4r); *N,N*-비스[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]-4-플루오로-벤즈아미드 디하이드로클로라이드(4s); *N,N*-비스[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]-벤즈아미드 디하이드로클로라이드(4t); 및 *N*-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]-*N*-페닐-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)]-벤즈아미드 디하이드로클로라이드(4u).

[1003] 실시예 12

[1004] 사이클로헥산카르복시산 비스-아릴아미드의 일반 합성 공정



[1005] *N*-사이클로헥실-4-메톡시페닐아민. 문헌 내용에 따라 이 화합물을 합성하였다. NMR, MS 데이터와 융점은 문헌에 보고된 사항과 동일하다^{ref} (D. Ma, Q. Cai, H. Zhang, Org. Lett. 2003, 5, 2453.)

[1007] 사이클로헥산카르복시산 비스-아릴 아미드의 일반 합성 공정

[1008] 아릴아닐린(1 당량), 사이클로헥실카르보닐 클로라이드(1.3 당량) 및 피리딘 (6 당량). 반응 혼합물을 90 °C에서 24 시간 동안 교반 및 가열하였다. 반응액을 실온으로 냉각하고, 2N HCl 용액을 첨가하여 가수분해하였다. 용액을 에틸 아세테이트로 2번 추출하였다. 유기층을 모아 포화 NaHCO₃ 수용액으로 세정하여, 과량의 산을 제거하고 무수 MgSO₄ 상에서 건조한 다음, 여과 및 감압 농축하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피에서 EtOAc/헥산 (3/7 v/v)으로 정제하여, 해당 사이클로헥실아미드 화합물을 수득하였다.

[1009] 사이클로헥산카르복시산 *N*-(4-메톡시페닐)-*N*-(4-벤질옥시페닐)-아미드 (8a): 백색 고형물, 92% 수율. M.p. 102.7-128.0 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.40-6.90 (m, 13H), 5.03 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.41-2.04

(m, 1H), 1.78-1.53 (m, 7H), 1.28-1.06 (m, 3H). MS m/z 438 (M+Na)⁺.

[1010] **비스 *N*-하이드록시페닐 사이클로헥산카르복시산의 일반 합성**

[1011] 메톡시페닐사이클로헥실아미드 화합물을 건식 CH₂Cl₂에 용해하였다. BBr₃(1.0 M CH₂Cl₂ 용액)을 교반하면서 시린지를 통해 0 °C에서 점적하였다. 반응액을 실온으로 서서히 승온시키고, 실온에 하룻밤동안 정치시켰다. 혼합물을 얼음조에서 0 °C로 냉각하고, 물을 첨가하여 가수분해하였다. EtOAc를 첨가하여 용액을 분별하였다. 유기층을 분리하고, 수층을 EtOAc로 2번 추출하였다. 유기층을 모아, 염수로 세정하고 무수 MgSO₄ 상에서 건조하였다. 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피에서 CH₃OH/CH₂Cl₂(1/9 v/v)을 이용하여 정제하여, 원하는 순수한 페놀 화합물을 수득하였다.

[1012] **사이클로헥산카르복시산 비스(4-하이드록시페닐)-아미드(8b):** 백색 고형물, 86% 수율. M.p. 265.1-266.2 °C (decomposed). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 9.65 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 7.17-6.70 (m, 4H), 6.78-6.67 (m, 4H), 2.29-2.23 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 4H), 1.54-1.51 (m, 1H), 1.41-1.32 (m, 2H), 1.21-1.07 (m, 1H), 0.97-0.90 (m, 2H). MS m/z 334 (M+Na)⁺.

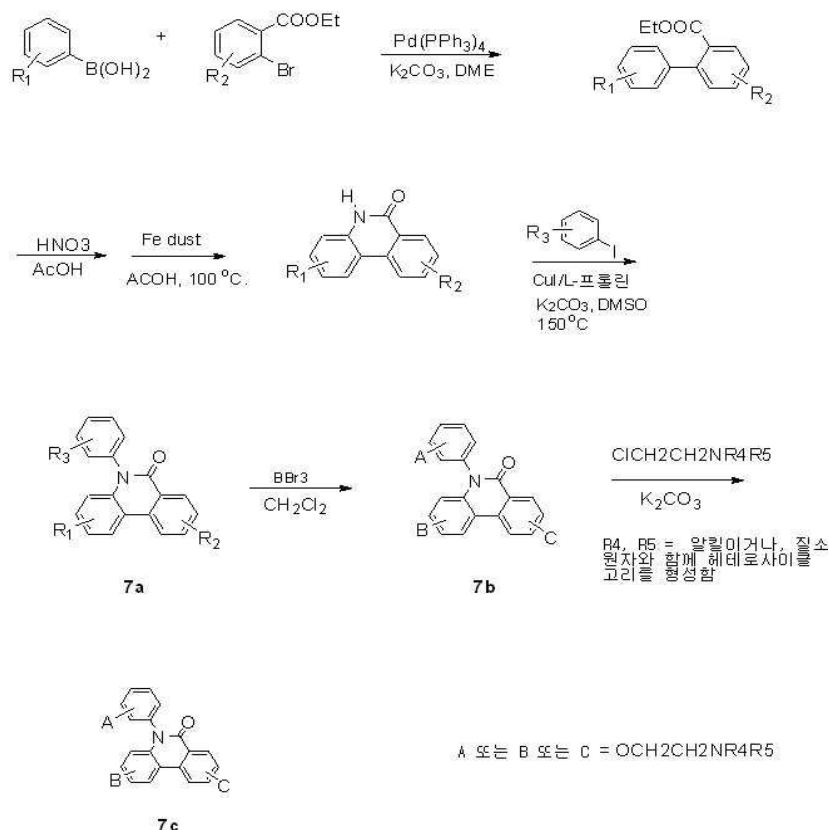
[1013] **실시예 13**

[1014] **5-[4-메톡시페닐]-5*H*-페난트리딘-6-온의 일반적인 합성**

[1015] 6-(5*H*)-페난트리딘논(1.5 당량), 4-아이오도아니솔(1 당량), K₂CO₃(2 당량), CuI(0.1 당량) 및 *L*-프롤린(0.2 당량) 혼합물을 혼합하고, 실온에서 무수 DMSO에 용해하였다. 그런 후, 반응 혼합물을 150 °C에서 28 시간 동안 교반 및 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물로 가수분해하였다. EtOAc를 첨가하여 용액을 분별하였다. EtOAc 층을 분리하고, 염수로 세정하고 무수 MgSO₄ 상에서 건조하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카겔)에서 EtOAc/헥산 (2/3 v/v)을 이용하여 정제하여, 원하는 산물을 수득하였다.

[1016] **5-[4-메톡시페닐]-5*H*-페난트리딘-6-온(7a):** 노란색 고형물. 65% 수율. M.p. 217.0-218.5 °C (decomposed). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 8.61-8.59 (m, 1H), 8.54-8.51 (m, 1H), 8.36-8.34 (m, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.43-7.28 (m, 4H), 7.19-7.16 (m, 2H), 6.63-6.60 (m, 1H). MS m/z 302 (M+H)⁺.

[1017] 5-[4-하이드록시페닐]-5H-페난트린-6-온의 일반적인 합성.



[1018]

[1019]

5-[4-메톡시페닐]-5H-페난트린-6-온을 건식 CH₂Cl₂에 용해하였다. BBr₃(1.0 M CH₂Cl₂ 용액)을 0 °C에서 시린지를 통해 교반하면서 점적하였다. 반응액을 실온으로 서서히 승온하고, 실온에서 하룻밤동안 교반하였다. 혼합물을 얼음조에서 0 °C로 냉각하고, 물을 첨가하여 가수분해시켰다. EtOAc를 첨가하여 용액을 분별하였다. 유기층을 분리하고, 수층을 EtOAc로 2번 추출하였다. 유기층을 모아 염수로 세정하고 무수 MgSO₄ 상에서 건조하였다. 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 실리카겔의 플래시 컬럼 크로마토그래피에서 CH₃OH/CH₂Cl₂(1/9 v/v)을 이용하여 정제하여, 원하는 순수한 페놀 화합물을 수득하였다.

[1020]

5-[4-하이드록시페닐]-5H-페난트린-6-온(7b): 노란색 고형물. 78% 수율. M.p. 325.7- 327.0 °C (decomposed). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 9.82 (s, 1H), 8.60-8.58 (m, 1H), 8.52-8.51 (m, 1H), 8.35-8.33 (m, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.15-7.13 (m, 2H), 6.99-6.97 (m, 2H), 6.65-6.63 (m, 1H). MS m/z 310 (M+Na)⁺.

[1021]

5-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]-페난트린-6-온 유도체의 일반적인 합성

[1022]

5-[4-하이드록시페닐]-페난트린-6-온(1 당량) 아세톤 용액에, K₂CO₃(3 당량)와 *N*-클로로에틸피페리딘 하이드로클로라이드 염(1.2 당량)을 첨가하였다. 용액을 6시간 동안 환류 가열하였다. 용액을 증류하여 건조시켰다. 잔류물에 물을 첨가하여 가수분해하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하여, 무수 MgSO₄ 상에서 건조하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카겔; 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9/1)로 정제하여, 원하는 화합물을 수득하였다. Et₂O 중의 HCl를 상기 화합물의 메탄올 용액에 첨가한 다음 용매를 증발시켜, 하이드로클로라이드 염을 제조하였다.

[1023]

5-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)-페닐]-5H-페난트린-6-온(7c): 노란색 고형물. 79% 수율. M.p. 220.0- 221.5 °C (decomposed). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 8.56-8.53 (m, 1H), 8.35-8.29 (m, 2H), 7.84-7.79 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.36-7.24 (m, 4H), 7.23-7.10 (m, 2H), 6.76-6.73 (m, 1H), 4.45 (tr, 2H, J = 5.1Hz),

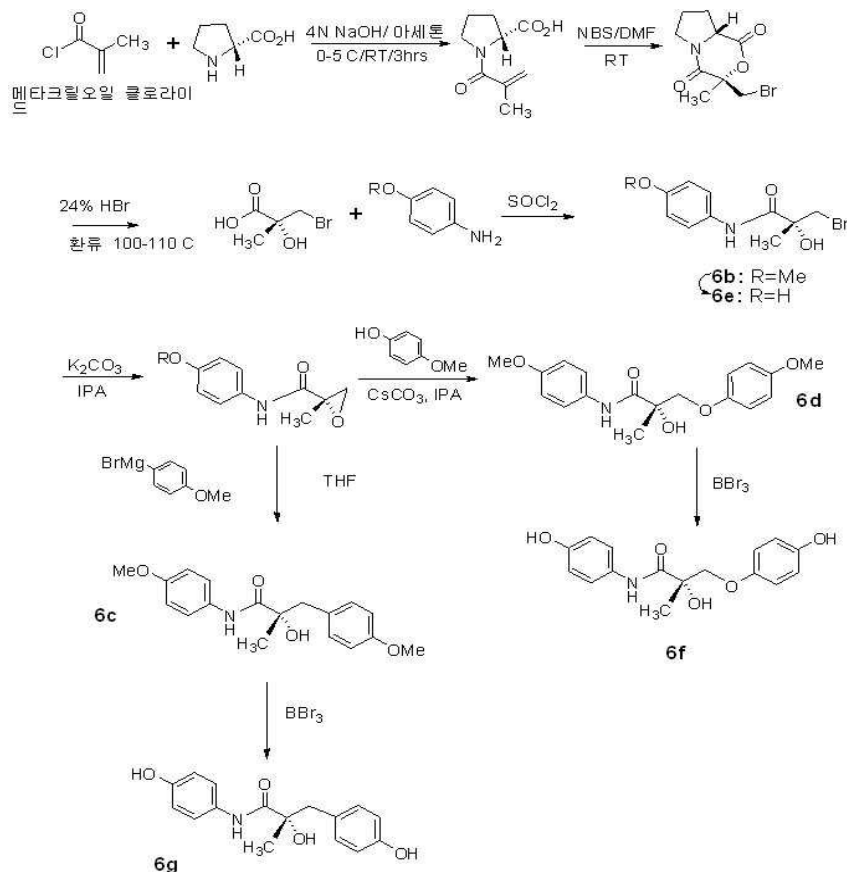
3.16 (tr, 2H, J = 5.1Hz), 2.94 (br, 4H), 1.90-1.85 (m, 4H), 1.61-1.59 (m, 2H). MS m/z 399 (M+H)⁺.

[1024]

실시예 14

[1025]

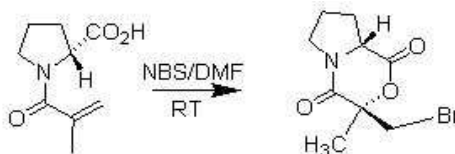
6b, 6c, 6d, 6e, 6f, 및 6g의 일반적인 합성



[1026]

[1027]

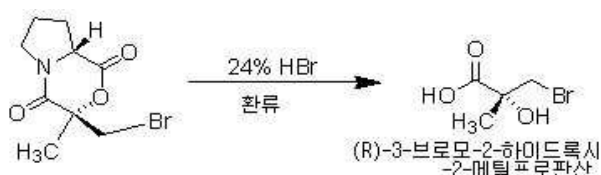
(2R)-1-메타크릴로일피롤리딘-2-카르복시산. D-프로린(14.93 g, 0.13 mol)을 71 mL의 2 N NaOH에 용해하고 얼음조에서 냉각한 후, 얻어지는 알칼리 용액을 아세톤(71 mL)으로 희석하였다. 메타크릴로일 클로라이드(13.56 g, 0.13 mol)의 아세톤 용액(71 mL)과 2N NaOH 용액 (71 mL)을 얼음조에서 D-프로린 수용액에 40분간 동시 첨가하였다. 메타크릴로일 클로라이드를 첨가하는 동안에 혼합물의 pH를 10-11 $^{\circ}\text{C}$ 에서 유지시켰다. 교반(3시간, 실온)한 후, 혼합물을 35-45 $^{\circ}\text{C}$ 에서 진공하에 증발시켜, 아세톤을 제거하였다. 얻어지는 용액을 에틸 에테르로 세정하고, 농축 HCl로 pH2로 산성화하였다. 산성 혼합물을 NaCl로 포화하고, EtOAc(100 mL x 3)로 추출하였다. 모은 추출물을 무수 MgSO_4 상에서 건조하고, 셀라이트로 여과한 다음, 진공하에 증발시켜, 조산물을 무색 오일로 수득하였다. 에틸 에테르 및 헥산으로부터의 오일의 재결정화를 통해, 무색 결정의 원하는 화합물 16.2(68%)을 수득하였다: mp 102-103 $^{\circ}\text{C}$ (lit. [214] mp 102.5-103.5 $^{\circ}\text{C}$); 이 화합물의 NMR 스펙트럼에서 표제 화합물의 2가지 로타머가 확인되었다. 제1 로타머: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5.28 (s) and 5.15 (s), 제2 로타머: 5.15 (s) and 5.03 (s)(전체적으로 2종의 로타머 모두: 2H, 비닐 CH₂), 제1 로타머:4.48-4.44, 제2 로타머:4.24-4.20 (m)(전체적으로 2종의 로타머 모두: 1H, 키랄 센터에 CH), 3.57-3.38 (m, 2H, CH₂), 2.27-2.12 (1H, CH), 1.97-1.72 (m, 6H, CH₂, CH, Me); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 주류 로타머: 173.3, 169.1, 140.9, 116.4, 58.3, 48.7, 28.9, 24.7, 19.5; 소수 로타머 174.0, 170.0, 141.6, 115.2, 60.3, 45.9, 31.0, 22.3, 19.7; IR (KBr) 3437 (OH), 1737 (C=O), 1647 (CO, COOH), 1584, 1508, 1459, 1369, 1348, 1178 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{26} +80.8^{\circ}$ (c = 1, MeOH); Anal. Calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3$: C 59.00, H 7.15, N 7.65. Found: C 59.13, H 7.19, N 7.61.



[1028]

[1029]

(3*R*,8*aR*)-3-브로모메틸-3-메틸-테트라하이드로-피롤로[2,1-*c*][1,4]옥사진-1,4-디온. 100 mL의 DNF 중의 *N*-브로모숙시이미드(NBS)(23.5g, 0.132 mol) 용액을, 아르곤 하, 실온에서, 70 mL의 DMF 중의 (메틸-아크릴로일)-피롤리딘(16.1g, 88 mmol) 교반 용액에, 점적하고, 제조된 혼합물을 3일간 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 노란색 고형물이 침전되었다. 고형물을 물에 현탁하여, 실온에서 하룻밤동안 교반한 다음, 여과 및 건조하여, 표제 화합물 18.6(81%)(건조했을 때는 중량이 더 적음 ~ 34%)을 노란색 고형물로 수득하였다: mp 152-154 °C (lit. [214] mp 107-109 °C, *S*-isomer); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.69 (dd, *J* = 9.6 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H, CH at the chiral center), 4.02 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CHH_a), 3.86 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CHH_b), 3.53-3.24 (m, 4H, CH₂), 2.30-2.20 (m, 1H, CH), 2.04-1.72 (m, 3H, CH₂ and CH), 1.56 (s, 2H, Me); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.3, 163.1, 83.9, 57.2, 45.4, 37.8, 29.0, 22.9, 21.6; IR (KBr) 3474, 1745 (C=O), 1687 (C=O), 1448, 1377, 1360, 1308, 1227, 1159, 1062cm⁻¹; [α]_D²⁶ +124.5° (c = 1.3, 클로로포름); Anal. Calcd. for C₉H₁₂BrNO₃: C 41.24, H 4.61, N 5.34. Found: C 41.46, H 4.64, N 5.32.



[1030]

[1031]

(2*R*)-3-브로모-2-하이드록시-2-메틸프로판산. 300 mL의 24% HBr 중의 브로모락톤(18.5g, 71 mmol) 혼합물을 1 시간 동안 환류 가열하였다. 수득되는 용액을 염수(200 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(100 mL x 4)로 추출하였다. 모은 추출물을 포화 NaHCO₃(100 mL x 4)로 세정하였다. 수용액을 농축 HCl로 pH = 1로 산성화한 다음, 에틸 아세테이트로 추출하였다(100 mL x 4). 모은 유기 용액을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 셀라이트로 여과한 다음, 진공하에 증발시켜, 건조하였다. 톨루엔으로부터의 재결정화를 통해, 원하는 화합물 10.2 g(86%)을 무색 결정으로 수득하였다: mp 107-109 °C (lit. [214] mp 109-113 °C for the *S*-isomer); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.63 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CHH_a), 3.52 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CHH_b), 1.35 (s, 3H, Me); IR (KBr) 3434 (OH), 3300-2500 (COOH), 1730 (C=O), 1449, 1421, 1380, 1292, 1193, 1085 cm⁻¹; [α]_D²⁶ +10.5° (c = 2.6, MeOH); Anal. Calcd. for C₄H₇BrO₃: C 26.25, H 3.86. Found: C 26.28, H 3.75.

[1032]

(*R*)-3-브로모-2-하이드록시-*N*-(4-메톡시페닐)-2-메틸프로판아미드(6b)의 합성.

[1033]

(*R*)-3-브로모-2-하이드록시-2-메틸프로판산(8.54 g, 46.7 mmol)을 교반 막대와 부가적인 깔때기가 장착된 250 mL의 바닥이 둥근 삼구 플라스크에 넣고, 100 mL 무수 THF에 실온에서 용해하였다. 용액을 0 °C로 냉각하였다. 그 후, SOCl₂(7.78 g, 65.4 mmol)를 3시간 동안 교반하면서 점적하였다. 이 혼합물에 *p*-아니시딘(5.00 g, 40.6 mmol) 및 트리에틸아민(6.62 g, 65.4 mmol)을 0 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤동안 교반하였다. 감압하에 용매를 제거하여, 노란색 잔류물을 수득하고, 이를 에틸 아세테이트 및 물에 용해하였다. 유기층을 분리하여, 포화 NaHCO₃ 용액으로 세정한 다음, 무수 MgSO₄ 상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카겔, EtOAc/헥산 = 1/1 v/v)를 실시하여, 백색 고형 산물, 8.50 g, 63.2% 수율을 수득하였다.

[1034]

(*S*)-2-하이드록시-*N*,3-비스(4-메톡시페닐)-2-메틸프로판아미드(6c)의 합성.

[1035]

(*R*)-3-브로모-2-하이드록시-*N*-(4-메톡시페닐)-2-메틸프로판아미드(6b)(5.80 g, 20.13 mmol)와 K₂CO₃(5.56 g,

40.26 mmol)를 교반 막대가 있는 500 mL의 둥근 바닥의 플라스크에 넣었다. 실온에서 아세톤 150 mL를 첨가하였다. 반응액을 3시간 동안 환류 가열하였다. 감압하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카겔, EtOAc/헥산 = 1/1 v/v)를 실시하여, 백색 고형 산물, (S)-N-(4-메톡시페닐)-2-메틸옥시란-2-카르복사미드를 4.00 g, 96.0% 수율로 수득하였다.

[1036] 교반 막대, 고무 마개와 질소 유입구가 있는 500 mL의 둥근 바닥의 1구 플라스크에, (S)-N-(4-메톡시페닐)-2-메틸옥시란-2-카르복사미드(1.00 g, 4.83 mmol)와 무수 THF (50 mL)를 첨가하였다. 용액을 드라이 아이스-아세톤 조에서 -78 °C로 냉각하였다. 4-메톡시페닐마그네슘 브로마이드 용액(14.50 mL의 0.5 M THF 용액, 7.25 mmol)을 교반하면서 -78 °C에서 점적하였다. 수득되는 용액을 30분간 -78 °C에서 교반한 다음 실온에서 3시간 교반하였다. 반응은 20 mL의 포화 NH₄Cl 용액을 0 °C에서 첨가하여 퀀칭하였다. EtOAc(3x 30 mL)를 첨가하여 용액을 추출하였다. 유기층을 분리하여 염수(20 mL)로 세정한 다음 무수 MgSO₄ 상에서 건조하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카겔, EtOAc/헥산 = 1/1 v/v)에서 정제하여, 백색 고형 산물, (S)-2-하이드록시-N,3-비스(4-메톡시페닐)-2-메틸프로판아미드(6c)를 0.60 g, 39.5% 수율로 수득하였다.

[1037] (S)-2-하이드록시-3-(4-메톡시펜옥시)-N-(4-메톡시페닐)-2-메틸프로판아미드(6d)의 합성.

[1038] (S)-N-(4-메톡시페닐)-2-메틸옥시란-2-카르복사미드(0.50 g, 2.41 mmol), 4-메틸페놀(0.39 g, 3.14 mmol) 및 K₂CO₃(0.67 g, 4.82 mmol)를 교반 막대가 있는 250 mL의 둥근 바닥 플라스크에 넣었다. 이소프로판올 100 mL를 실온에서 첨가하였다. 반응액을 3시간 동안 환류 가열하였다. 용매를 감압 제거하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, EtOAc/헥산 = 2/3 v/v)로 정제하여, 백색 고형물 산물, (S)-2-하이드록시-3-(4-메톡시펜옥시)-N-(4-메톡시페닐)-2-메틸프로판아미드(6d)를 0.79 g, 98.8% 수율로 수득하였다.

[1039] (R)-3-브로모-2-하이드록시-N-(4-하이드록시페닐)-2-메틸프로판아미드(6e)의 합성.

[1040] (R)-3-브로모-2-하이드록시-N-(4-메톡시페닐)-2-메틸프로판아미드(6b)(0.55 g, 1.91 mmol)을 교반 막대, 질소 유입구 및 고무 마개가 장착된 건조된 250 mL의 둥근 바닥 플라스크에서, 무수 메틸렌 클로라이드 25 mL에 용해하였다. BBr₃ 용액(16.0 mL의 0.5 M CH₂Cl₂ 용액, 8.0 mmol)을 교반하면서 0 °C에서 점적하였다. 반응액을 실온에서 하룻밤동안 교반하였다. 반응은, 물 20mL를 첨가하여 퀀칭하고, EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. EtOAc 층을 분리하여, 무수 MgSO₄ 상에서 건조하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카겔, EtOAc/헥산 = 1/1 v/v)에서 정제하여, 백색 고형물 산물, (R)-3-브로모-2-하이드록시-N-(4-하이드록시페닐)-2-메틸프로판아미드(6e)를 0.51 g, 97.9% 수율로 수득하였다.

[1041] (S)-2-하이드록시-3-(4-하이드록시펜옥시)-N-(4-하이드록시페닐)-2-메틸프로판아미드(6f)의 합성.

[1042] (S)-2-하이드록시-3-(4-메톡시펜옥시)-N-(4-메톡시페닐)-2-메틸프로판아미드(6d)(0.20 g, 0.60 mmol)를 건식 CH₂Cl₂(30 mL)에 용해하였다. 실온에서 교반하면서 시린지를 통해 BBr₃(4 mL의 1.0 M CH₂Cl₂ 용액)을 점적하였다. 반응액은 실온에서 하룻밤동안 정치시켰다. 혼합물을 얼음조에서 0 °C로 냉각하고, 물(25 mL)을 첨가하여 가수분해하였다. EtOAc(50 mL)를 첨가하여 용액을 분별하였다. 유기층을 분리하고, 수층을 EtOAc(2 x 10 mL)로 추출하였다. 유기층을 모우고, 염수로 세정한 다음 무수 MgSO₄ 상에서 건조하였다. 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피에서 헥산/EtOAc (3/7 v/v)로 정제하여, 백색 고형물 산물, (S)-2-하이드록시-3-(4-하이드록시펜옥시)-N-(4-하이드록시페닐)-2-메틸프로판아미드(6f)를, 0.13 g, 67.2% 수율로 수득하였다.

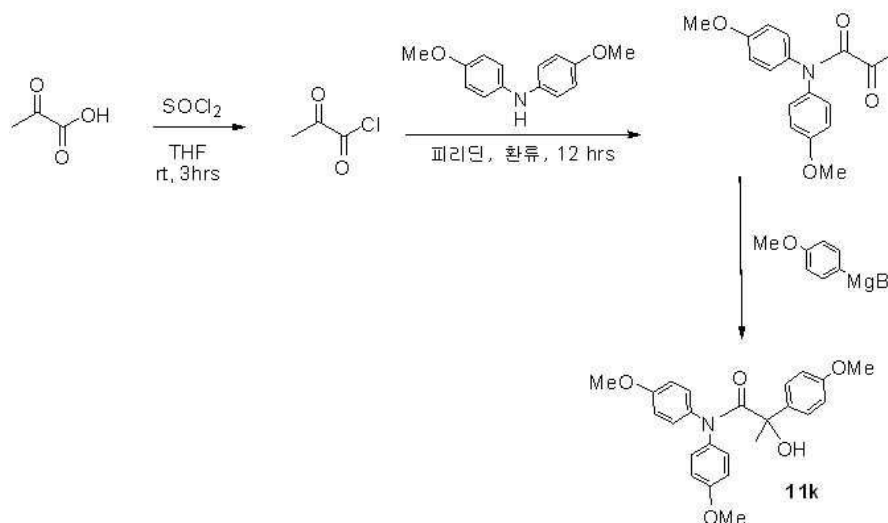
[1043] (S)-2-하이드록시-N,3-비스(4-하이드록시페닐)-2-메틸프로판아미드(6g)의 합성.

[1044] (S)-2-하이드록시-N,3-비스(4-메톡시페닐)-2-메틸프로판아미드(6c)(0.20 g, 0.63 mmol)를 건식 CH₂Cl₂(20 mL)에 용해하였다. BBr₃(6 mL의 1.0 M CH₂Cl₂ 용액)을 교반하면서 실온에서 시린지를 통해 점적하였다. 반응액을 실온에서 하룻밤동안 정치하였다. 혼합물을 얼음조에서 0 °C로 냉각하고, 물(25 mL)을 첨가하여 가수분해하였다. EtOAc(50 mL)를 첨가하여 용액을 분별하였다. 유기층을 분리하고, 수층을 EtOAc(2 x 10 mL)로 추출하였다. 유기층을 모아 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조하였다. 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피에서 헥산/EtOAc (3/7 v/v)로 정제하여, 백색 고형물 산물, (S)-2-하이드록시-N,3-비스(4-하이드록시페닐)-2-메틸프로판아미드(6g)를 0.12 g, 65.6% 수율로 수득하였다.

[1045] 실시예 15

[1046]

11k의 합성



[1047]

[1048]

2-하이드록시-N,N,2-트리(4-하이드록시페닐)프로판아미드(11k)의 합성.

[1049]

피루브산(1.00 g, 11.34 mmol)을, 교반 막대, 환류 콘덴서 및 질소 유입구가 있는 250 mL의 3구 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 실온에서 30 mL 무수 THF로 용해하였다. 그런 후, SOCl₂(2.03 g, 17.01 mmol)을 실온에서 3시간 동안 교반하면서 점적하였다. 비스(4-메톡시페닐)아민(2.00 g, 8.72 mmol)을 질소 보호하에 첨가하였다. 피리딘(4.14 g, 52.3 mmol)을 혼합물에 0 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 환류 가열하였다. 반응은, 2N HCl 용액 30 mL을 첨가하여 퀀칭하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 유기층을 분리하여, 염수(20 mL)로 세정한 다음, 무수 MgSO₄ 상에서 건조하였다. 용매를 감압하에 제거하여, 노란색 잔사를 수득하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, EtOAc/헥산 = 3/7 v/v)로 정제하여, 백색 고형물 산물, N,N-비스(4-메톡시페닐)-2-옥소프로판아미드를 2.15 g, 82.4% 수율로 수득하였다. MS: m/z 322 [M+Na]⁺.

[1050]

N,N-비스(4-메톡시페닐)-2-옥소프로판아미드(0.53 g, 1.77 mmol)를 교반 막대, 고무마개 및 질소 유입구가 있는 250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 30 mL의 무수 THF로 용해하였다. 용액을 드라이 아이스-아세톤 조에서 -78 °C로 냉각하였다. 교반하면서, 4-메톡시페닐마그네슘 브로마이드 용액(3.89 mL의 0.5 M THF 용액, 7.25 mmol)을 질소 대기하 -78 °C에서 점적하였다. 수득되는 용액을 1시간 동안 -78 °C에서, 그리고 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응은, 포화 NH₄Cl 용액 20 mL를 첨가하여, 퀀칭하였다. 여기에, EtOAc(3 x 30 mL)를 첨가하여, 용액을 추출하였다. 유기층을 분리하여, 염수(20 mL)로 세정하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조하였다. 용매를 감압하에 제거한 다음, 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, EtOAc/헥산 = 1/1 v/v)에서 정제하여, 백색 고형물 산물, 2-하이드록시-N,N,2-트리(4-메톡시페닐)프로판아미드를 0.61 g, 84.7% 수율로 수득하였다.

[1051]

2-하이드록시-N,N,2-트리(4-메톡시페닐)프로판아미드(0.60 g, 1.47 mmol)를 교반 막대, 질소 유입구 및 고무막대가 있는 건조된 250 mL 둥근 바닥 플라스크에서 30 mL의 무수 메틸렌 클로라이드에 용해하였다. BBr₃ 용액(6.00 mL의 1 M CH₂Cl₂ 용액, 6.00 mmol)을 교반하면서 0 °C에서 점적하였다. 반응액을 실온에서 하룻밤동안 교반하였다. 반응은, 물 20 mL을 첨가하여 퀀칭하고, EtOAc(3x30 mL)로 추출하였다. EtOAc 층을 분리하여, 무수 MgSO₄ 상에서 건조하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, CH₂Cl₂/MeOH = 9/1 v/v)에서 정제하여, 백색 고형물 산물, 2-하이드록시-N,N,2-트리(4-하이드록시페닐)프로판아미드(11k)를, 0.42 g, 77.8% 수율로 수득하였다.

[1052]

실시예 16:

[1053]

토레미펜은 전립선 암 환자의 안드로겐 박탈 요법(ADT)에서 총 LDL 콜레스테롤과 트리글리세라이드를 낮추고, HDL을 증가시킨다

[1054]

방법:

[1055] 전립선 암 병력이 있으며 ADT를 받고 있는, 50세 이상의 남성 1392명을, 인간 임상 실험으로 토레미펜 처리군 (80 mg/day) 또는 위약 처리군으로 무작위 분류하였다. 중간 분석에서, 첫 해에 완료하기 위해, 처음 197명에서 베이스라인에서부터 12개월간 순환성 지질 수준 변화를 평가하여, 각 환자에서, 총 콜레스테롤, 저밀도 지질단백질(LDL) 콜레스테롤, 고밀도 지질단백질(HDL) 콜레스테롤, 트리글리세라이드와 총 순환성 콜레스테롤 대 HDL 수준의 비율의 변화를 결정하였다.

[1056] **결과:**

[1057] 안드로겐 박탈 요법(ADT)을 받은 적이 있으며, 토레미펜을 복용하는 전립선 암 환자를 위약군과 비교하였다. 토레미펜 처리 결과, 총 순환성 콜레스테롤(-7.1%; p=0.001), LDL(-9.0%; p=0.003) 및 트리글리세라이드(-20.1%; p=0.009) 수준이 낮아졌고, 총 콜레스테롤/HDL 비(-11.7%; p<0.001) 감소 및 HDL 수치(+5.4%; p=0.018) 증가가 나타났다(도 1).

[1058] Statin을 동시에 투여받고 있는 환자에서는 총 콜레스테롤의 보다 큰 감소가 나타났으며, 토레미펜 처리에 의해 나타나는 지질 변화의 정도는 Statin을 복용하지 않았던 환자에서 보다 높았다. 따라서, 토레미펜을 복용한 환자들은 측정된 전체 혈청 지질 파라미터에서 통계학적으로 유의한 개선이 있었다.

[1059] **실시예 17:**

[1060] **LDL 콜레스테롤 수치를 낮추는 예시된 SERM 화합물**

[1061] **방법:**

[1062] 토레미펜 외에도, 그외 SERM 화합물을 임상 실험 조건에서 유사하게 평가할 수 있다. 하기 화합물을 실시예 1과 유사하게 투여하였고, ADT를 시술받고 있는 전립선 암 환자에서의 지질 프로파일 변형 효과를 유사하게 평가할 수 있다. 이에 따라 평가한 화합물 일부는 하기 화합물을 포함할 수 있다:

[1063] *화합물(1): N,N-비스(4-하이드록시페닐)-3,4-디메틸벤즈아미드;*

[1064] *화합물(2): N,N-비스(4-하이드록시페닐)-4-프로필벤즈아미드;*

[1065] *화합물(3): 3-플루오로-4-하이드록시-N-(4-하이드록시페닐)-N-페닐벤즈아미드;*

[1066] *화합물(4): N,N-비스(4-하이드록시페닐)-4-펜틸벤즈아미드; 및/또는*

[1067] 오스페미펜.

[1068] **실시예 18:**

[1069] **ER- α , ER- β 및 AR 트랜스-활성화에 있어 SERM의 효과**

[1070] COS 또는 293 세포를 페놀 레드 + 10% cs FBS가 첨가되지 않은 DME에, 24웰 플레이트에서 웰당 세포수 90,000개로 접종하고, 개똥벌레 루시퍼라제 유전자가 2개의 에스트로겐 반응성 요소에 의해 작동하는 벡터 "ERE-LUC" 0.25 μ g과, 루시퍼라제 유전자가 CMV 프로모터에 의해 작동되는 대조군 CMV-LUC, Renilla 0.02 μ g으로 형질감염하였다. 또한, 25 ng의 ER- α , 50 ng의 ER- β 또는 12.5 ng의 AR을 리포펙타민에 의해 도입하였다. 수용체 모두 랫 조직에서 PCR3.1 벡터 백본에 클로닝하였다. 형질감염 24시간 후, 세포에 본 발명의 화합물, 에스트로겐, DHT, 및 그외 NRBA나 이들의 조합을 처리하였다. 세포를 형질감염 48시간 후 회수하고, 개똥벌레 및 Renilla의 루시퍼라제 활성에 대해 분석하였다.

[1071] 본 발명의 대표적인 NRBA 예와 이들의 100 mM에서의 에스트라디올 활성

[1072]

화합물	ER- α	ER- β
3a	49.5	61.1
3d	48	37.4
3e	133	32
3l	52.2	46.7
3g	62.5	75.2
3j	62	93.6
3i	77.8	84.2
4a	29.9	32.6
4d	16.8	30.7
4h	17.4	29.1

4u	12.8	27.8
10o	12	14
10d	21.4	6.1
10f	85	25
10l	32	13
10w	21.9	4.5

[1073] 본 발명의 임의의 특징들이 설명되고 기재되어 있지만, 당업자라면 수많은 변형, 치환, 변경 및 등가를 만들 수 있을 것이다. 따라서, 첨부된 청구항은 본 발명의 사상내에서의 이러한 변형 및 변경을 모두 포괄하는 것으로 이해되어야 한다.

도면의 간단한 설명

[0857] 본 발명으로 간주되는 과제는 명세서의 결론 부분에서 구체적으로 명시되며, 명확하게 청구되어 있다. 그러나, 본 발명의 조직화 및 작동 방법과 더불어 개체, 구성 및 이의 효과는 하기 상세한 설명을 참조하여 첨부된 도면을 볼 경우에 가장 잘 이해될 것이다.

[0858] **도 1:** ER- α 트랜스활성화(transactivation)에 있어 해당 화합물의 효과. 페놀 레드 + 10% csFBS(charcoal stripped fetal bovine serum)가 무첨가된 DME 중에, 24웰 플레이트에서 웰 당 90,000 세포로 접종한 COS 또는 293 세포에, 리포펙타민에 의해 0.25 μ g ERE-LUC, 0.02 μ g CMV-LUC (Renilla) 및 25 ng의 ER- α 를 형질감염시켰다. 형질감염 후 24시간 후에, 세포를 도면에 표시된 대로 처리하고, 형질감염 48시간 후에 수거하여, firefly 및 Renilla 루시페라제에 대해 분석하였다.

[0859] **도 2:** ER- β 트랜스활성화에 있어 해당 화합물의 효과. 페놀 레드 + 10% csFBS(charcoal stripped fetal bovine serum)가 무첨가된 DME 중에, 24웰 플레이트에서 웰 당 90,000 세포로 접종한 COS 또는 293 세포에, 리포펙타민에 의해 0.25 μ g ERE-LUC, 0.02 μ g CMV-LUC (Renilla) 및 50 ng의 ER- β 를 형질감염시켰다. 형질감염 후 24시간 후에, 세포를 도면에 표시한 대로 처리하고, 형질감염 48시간 후에 수거하여, firefly 및 Renilla 루시페라제에 대해 분석하였다.

[0860] **도 3:** AR 트랜스활성화에 대한 해당 화합물의 효과. 페놀 레드 + 10% csFBS(charcoal stripped fetal bovine serum)가 무첨가된 DME 중에, 24웰 플레이트에서 웰 당 90,000 세포로 접종한 COS 또는 293 세포에, 리포펙타민에 의해 0.25 μ g ARE-LUC, 0.02 μ g CMV-LUC (Renilla) 및 12.5 ng의 AR을 형질감염시켰다. 형질감염 후 24시간 후에, 세포를 도면에 표시된 대로 처리하고, 형질감염 48시간 후에 수거하여, firefly 및 Renilla 루시페라제에 대해 분석하였다.

[0861] **도 4:** 화합물 4a는 MCF-7 세포에서 ER 활동의 부분 작용자로서 기능한다. MCF-7 세포를 6웰 플레이트에 웰 당 500,000 세포로 접종하였다. 3일간 세포에 혈청을 제공하지 않은 후, 도면에 기재된 대로 16시간 동안 처리하거나 처리하지 않았다. RNA를 분리하고, pS3의 mRNA(trefoil 펩타이드를 코딩하는 유전자)를 측정하고, 실시간 증합효소 연쇄 반응(rtPCR)로 18S 리보솜 RNA에 대해 정규화하였다.

[0862] **도 5:** ER- α 트랜스활성화에 대한 해당 화합물의 효과. 페놀 레드 + 10% csFBS가 무첨가된 DME 중에, 24웰 플레이트에서 웰 당 90,000 세포로 접종한 COS 또는 293 세포에, 리포펙타민에 의해 0.25 μ g ERE-LUC, 0.02 μ g CMV-LUC (Renilla) 및 5 ng의 ER- α 를 형질감염시켰다. 형질감염 후 24시간 후에, 세포를 도면에 표시된 대로 처리하고, 형질감염 48시간 후에 수거하여, firefly 및 Renilla 루시페라제에 대해 분석하였다.

[0863] **도 6:** ER- β 트랜스활성화에 있어 해당 화합물의 효과. 페놀 레드 + 10% csFBS가 무첨가된 DME 중에, 24웰 플레이트에서 웰 당 90,000 세포로 접종한 COS 또는 293 세포에, 리포펙타민에 의해 0.25 μ g ERE-LUC, 0.02 μ g CMV-LUC (Renilla) 및 50 ng의 ER- β 를 형질감염시켰다. 형질감염 후 24시간 후에, 세포를 도면에 표시한 대로 처리하고, 형질감염 48시간 후에 수거하여, firefly 및 Renilla 루시페라제에 대해 분석하였다.

[0864] **도 7:** TRAP 양성 다핵성 파골세포에 대한 해당 화합물의 효과. 랫의 대퇴골에서 취한 골수 세포를 30 ng/ml RANKL 및 10 ng/ml GM-CSF의 존재 또는 부재하에, 페놀 레드를 무첨가한 α MEM + 10% csFBS에서 배양하였다. 12일간 세포를 처리하고, TRAP(tartrate resistant acid phosphatase activity)로 염색하여, 다핵성 파골세포의 수를 측정하였다.

[0865] **도 8:** 본 발명의 일부 예들은 본 발명의 화합물을 통한 안드로겐 비의존적인 전립선암 세포 증식 저해를 포함한

다. PC-3 세포를 96웰 플레이트에 웰 당 6000 세포로 RPMI + 10% csFBS에 접종하였다. 배지를 페놀 레드가 첨가되지 않은 RPMI + 1 % csFBS로 교체한 다음 SERM의 농도를 증가시키면서 72시간 동안 처리하였다.

[0866] **도 9:** ER- α 트랜스활성화에 대한 해당 화합물의 효과. 페놀 레드 + 10% csFBS가 무첨가된 DME 중에, 24웰 플레이트에서 웰 당 접종한 COS 또는 293 세포에, 리포펙타민에 의해 0.25 μ g ERE-LUC, 0.02 μ g CMV-LUC (Renilla) 및 25 ng의 ER- α 를 형질감염시켰다. 형질감염 후 24시간 후에, 세포를 도면에 표시된 대로 처리하고, 형질감염 48시간 후에 수거하여, firefly 및 Renilla 루시퍼라제에 대해 분석하였다.

[0867] **도 10:** ER- β 트랜스활성화에 있어 해당 화합물의 효과. 페놀 레드 + 10% csFBS가 무첨가된 DME 중에, 24웰 플레이트에서 웰 당 90,000 세포로 접종한 COS 또는 293 세포에, 리포펙타민에 의해 0.25 μ g ERE-LUC, 0.02 μ g CMV-LUC (Renilla) 및 50 ng의 ER- β 를 형질감염시켰다. 형질감염 후 24시간 후에, 세포를 도면에 표시한 대로 처리하고, 형질감염 48시간 후에 수거하여, firefly 및 Renilla 루시퍼라제에 대해 분석하였다.

[0868] **도 11:** 해당 화합물의 MCF-7 세포에서의 작용자 활성화. MCF-7 세포를 6웰 플레이트에 웰 당 500,000 세포로 접종하였다. 3일간 세포를 절식시킨 후, 도면에 기재된 대로 16시간 동안 처리하거나 처리하지 않았다. RNA를 분리하고, pS3 유전자의 mRNA를 측정하고, 실시간 rtPCR로 18S 리보솜 RNA에 대해 정규화하였다.

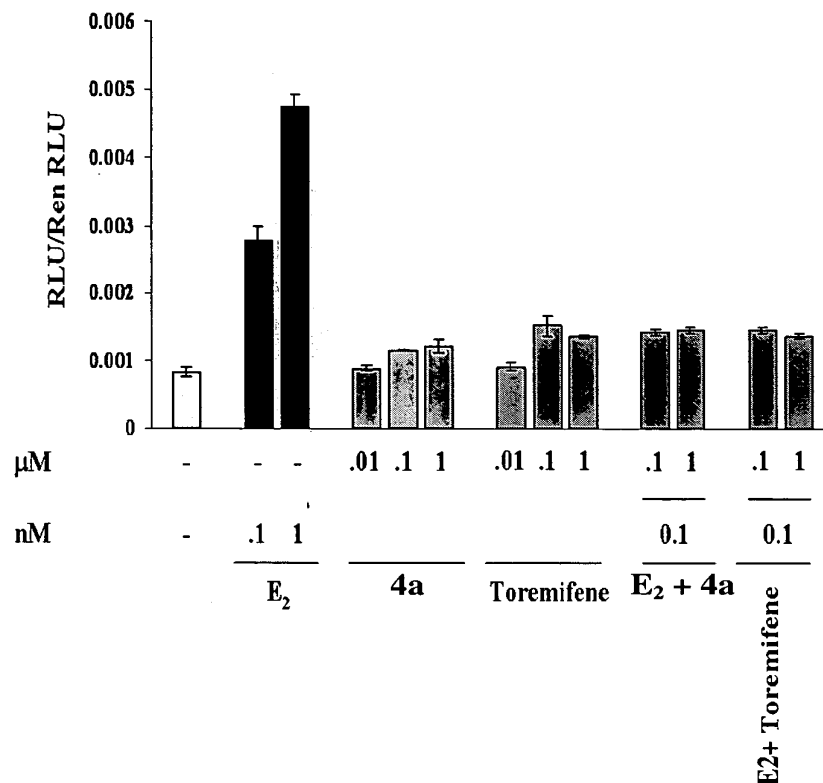
[0869] **도 12:** 생체내 자궁 조직의 무게(mg) 증가로 측정된, 토레미펜(Tor) 및 에스트라디올(E2) 대비, 화합물 3d의 에스트로겐 활성.

[0870] **도 13:** 생체내 자궁 조직의 무게(mg) 증가로 측정된, 토레미펜(Tor) 및 에스트라디올(E2) 대비, 화합물 4a 및 4h의 에스트로겐 활성.

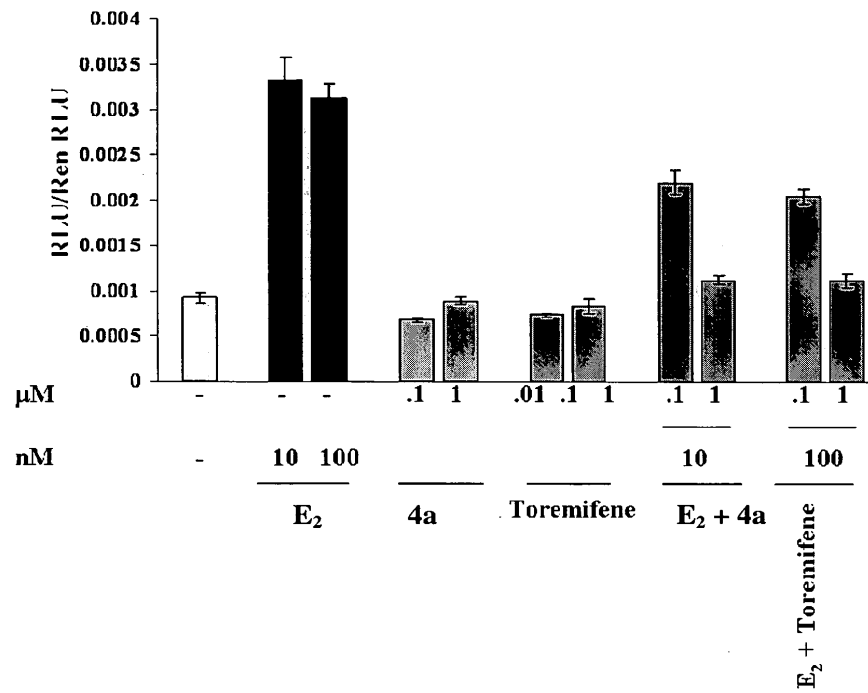
[0871] **도 14:** TRAP 양성의 다핵성 파골세포에 대한 해당 화합물의 효과

도면

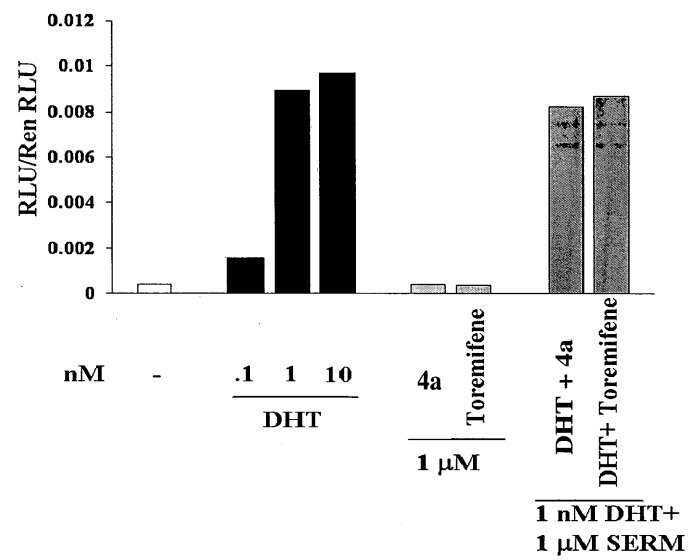
도면1



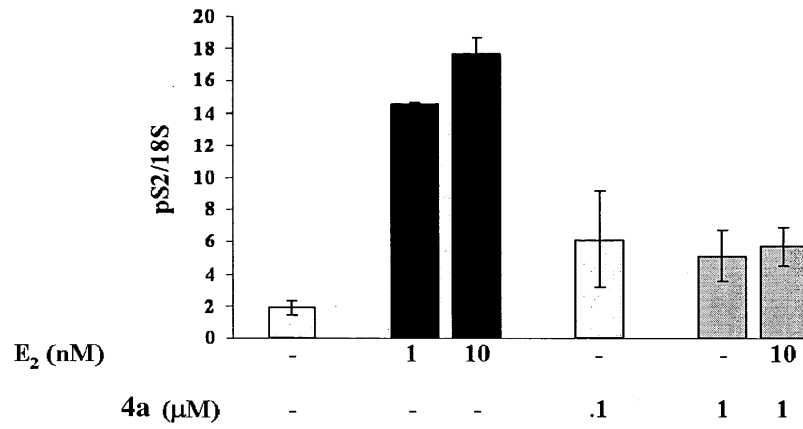
도면2



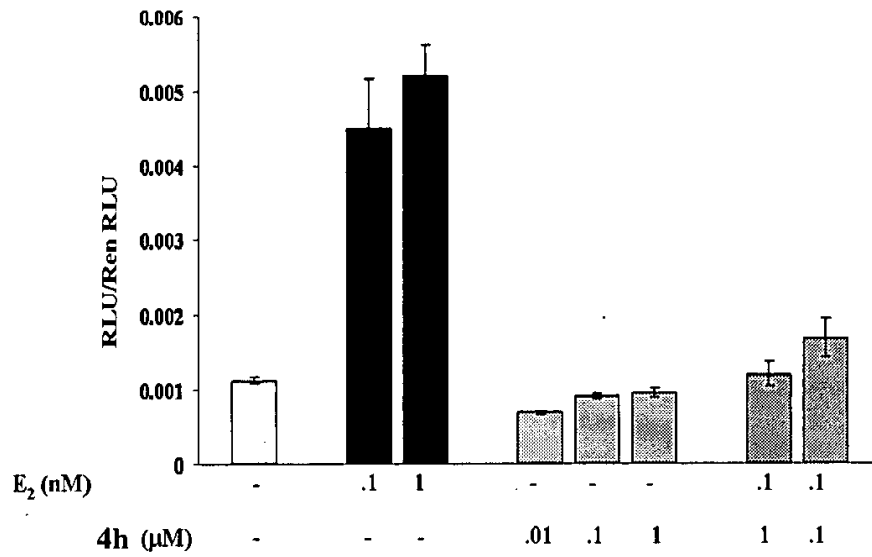
도면3



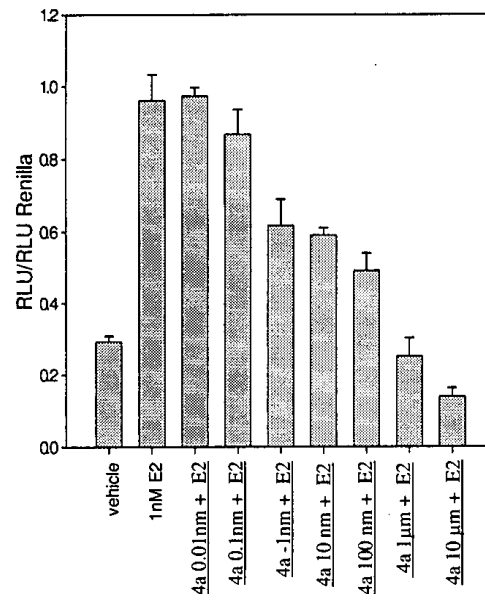
도면4



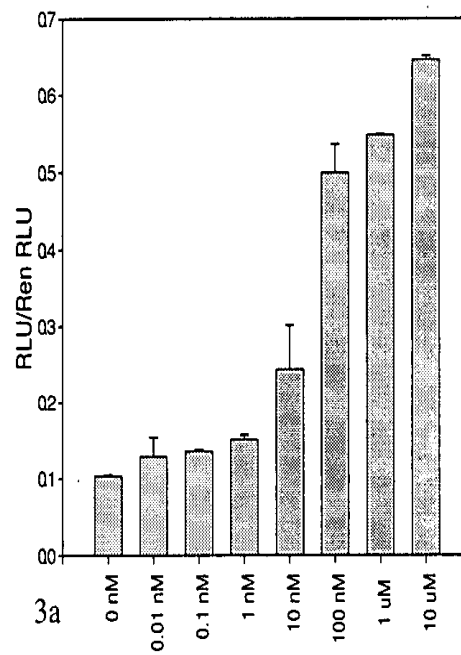
도면5A



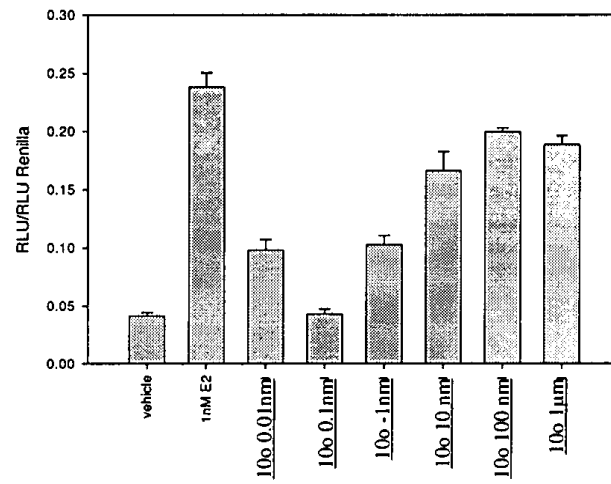
도면5B



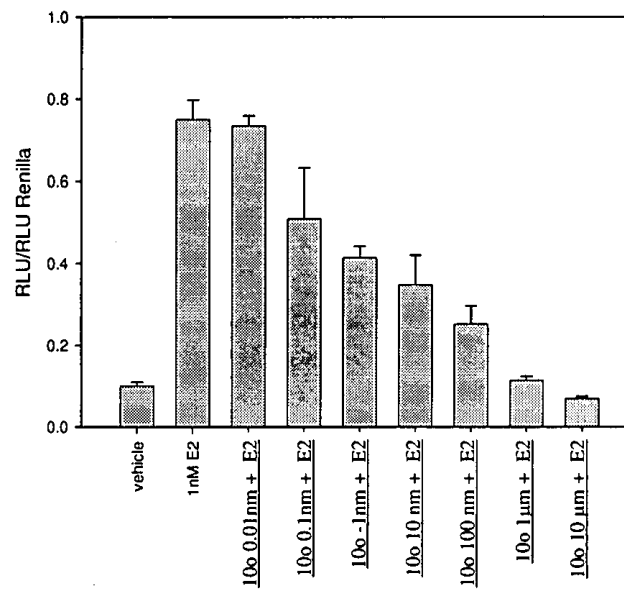
도면5C



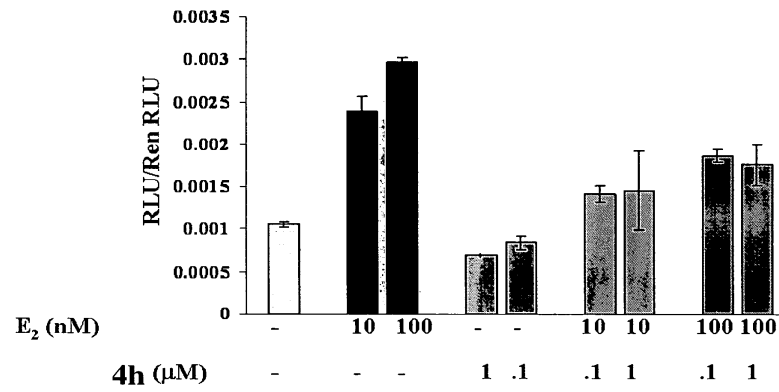
도면5D



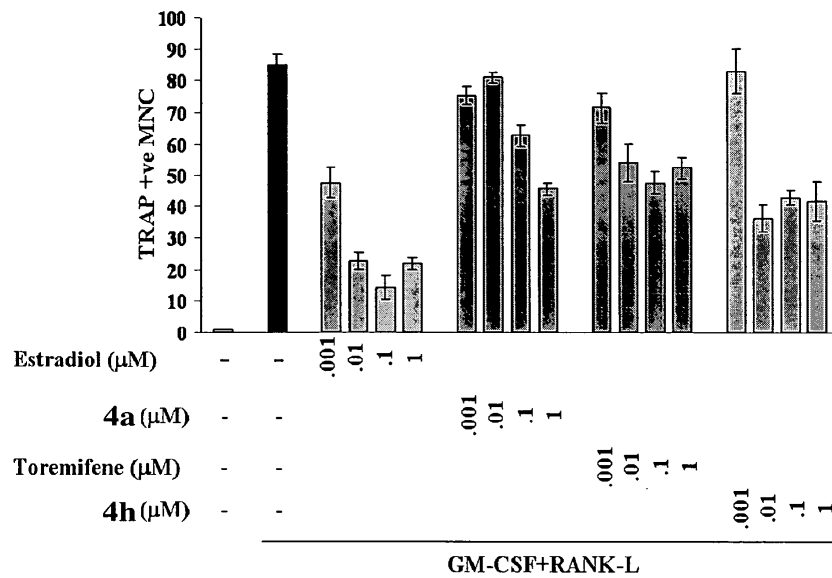
도면5E



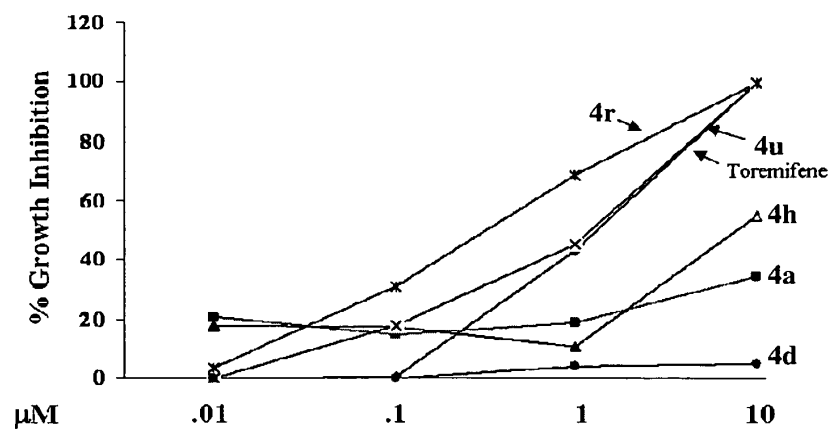
도면6



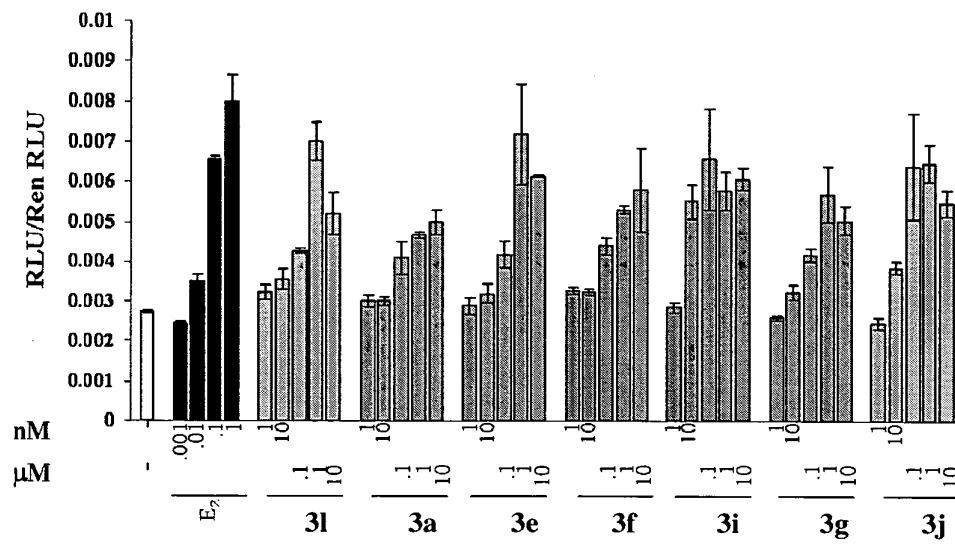
도면7



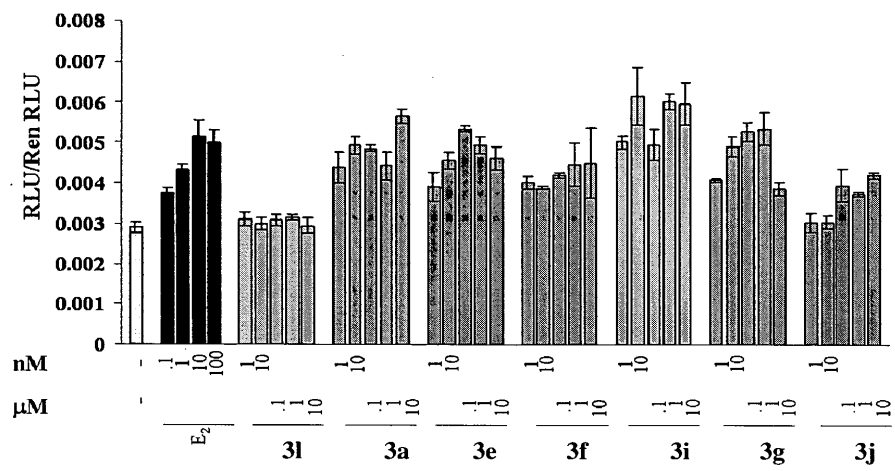
도면8



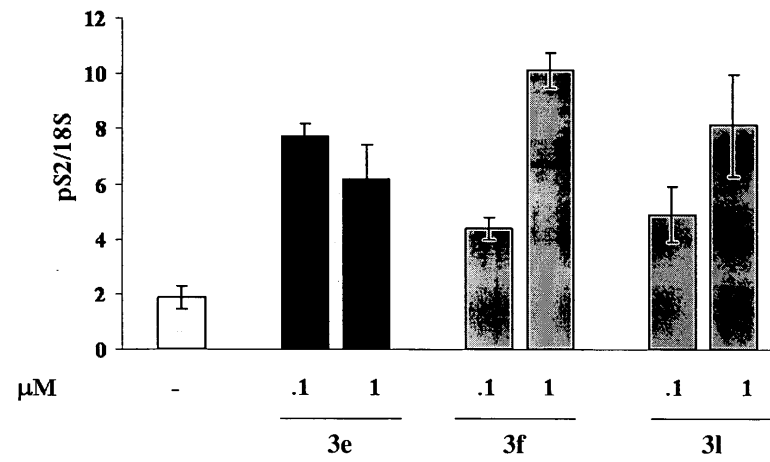
도면9



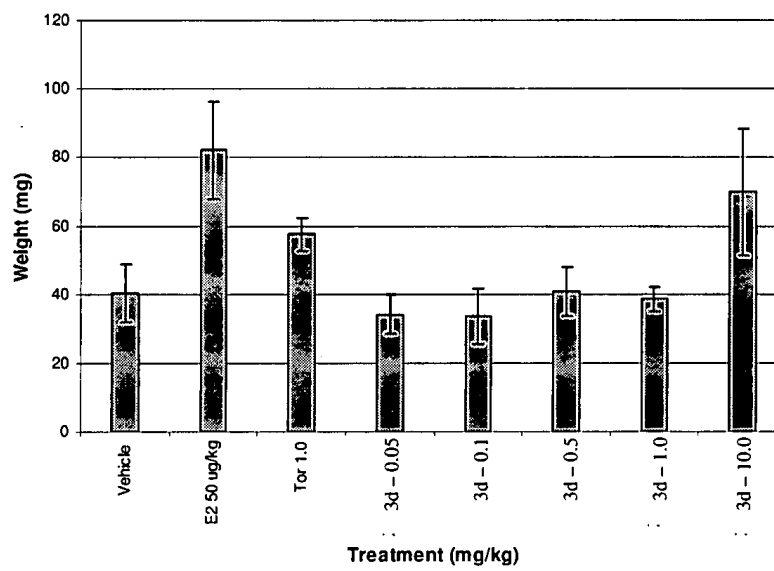
도면10



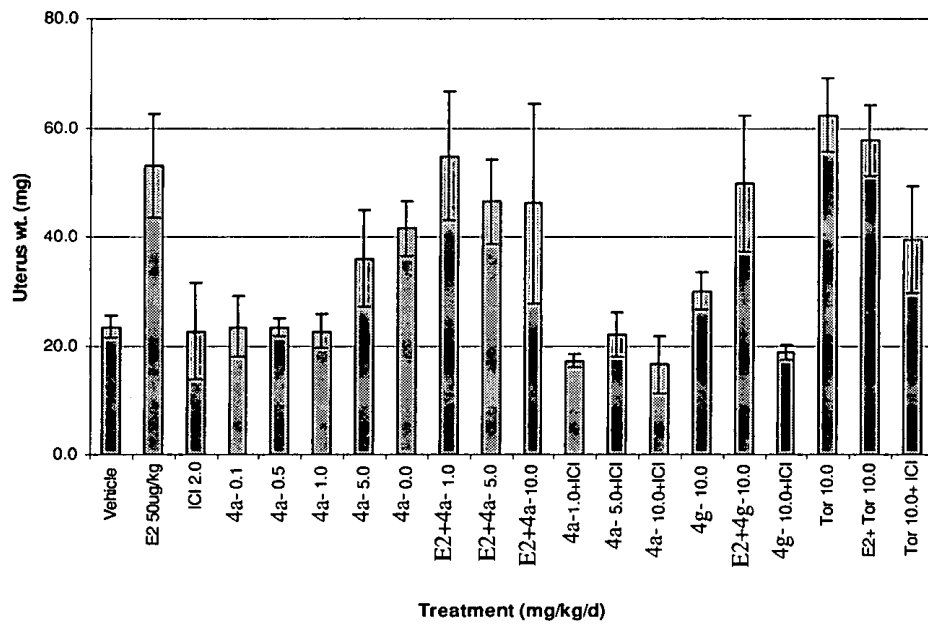
도면11



도면12



도면13



도면14

