



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년02월25일

(11) 등록번호 10-1495834

(24) 등록일자 2015년02월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07C 255/33* (2006.01) *A61K 31/275* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-0077425

(22) 출원일자 2013년07월02일

심사청구일자 2013년07월02일

(65) 공개번호 10-2015-0004221

(43) 공개일자 2015년01월12일

(56) 선행기술조사문헌  
 Organic Letters, 2010, Vol. 12(16), pp.  
 3586-3589

(73) 특허권자

한국화학연구원

대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)

(72) 발명자

김성환

대전 유성구 가정로 65, 101동 801호 (신성동, 대  
 덩두레아파트)

손유화

대전 유성구 신성로62번길 22, 빛고을 306호 (신  
 성동)

(74) 대리인

손민

전체 청구항 수 : 총 9 항

심사관 : 방성철

(54) 발명의 명칭 **신규한 1,2-디페닐에탄 유도체 및 이의 안드로겐 수용체 조절 효과**

**(57) 요약**

본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 1,2-디페닐에탄 유도체 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 염기성 조건하에서, 전자끌개기가 치환된 벤질화합물과 아릴기가 치환된 불포화 탄화수소 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는, 상기 1,2-디페닐에탄 유도체 화합물의 제조방법; 및 상기 1,2-디페닐에탄 유도체 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 안드로겐 수용체 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 신규한 1,2-디페닐에탄 유도체 화합물은 안드로겐 수용체의 활성을 효과적으로 억제할 수 있으므로, 안드로겐 수용체의 과발현에 의해 유발되는 질환 예컨대, 대머리, 다모증, 행동장애, 여드름 및 정자형성 억제에 요구되는 과다 정자형성, 베커모반, 다낭포난소증후군, 심장비대, 관상심장질환, 관상동맥질환, 암질환 및 대사성질환의 예방 또는 치료에 사용될 수 있을 것이다.

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 SI-1304

부처명 기획예산처

연구관리전문기관 산업기술연구회

연구사업명 정부출연 일반사업

연구과제명 생명통합정보시스템 활용 독창적 신약개발협동연구사업

기 여 율 1/1

주관기관 한국화학연구원

연구기간 2013.01.01 ~ 2013.12.31

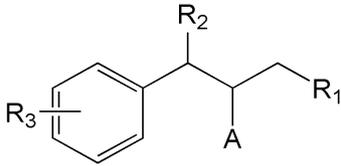
---

**특허청구의 범위**

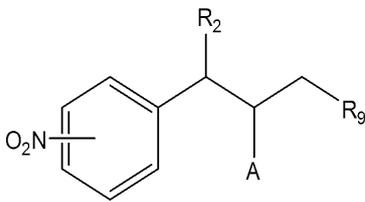
**청구항 1**

하기 화학식 1 또는 화학식 2로 표시되는 1,2-디페닐에탄 유도체 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]

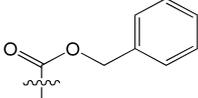


[화학식 2]

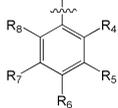


상기 화학식 1 또는 화학식 2에서,

R<sub>1</sub>은 C1 내지 C4 히드록시알킬(-CH<sub>2</sub>)<sub>n1-1</sub>CH<sub>2</sub>OH) 또는 C1 내지 C4 알카노일옥시알킬(-CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>n3-1</sub>CH<sub>3</sub>);

R<sub>2</sub>는 C1 내지 C4 알카노일(-COO(CH<sub>2</sub>)<sub>n4-1</sub>CH<sub>3</sub>), 시아노(-CN) 또는  ;

R<sub>3</sub>은 C1 내지 C4 알카노일(-COO(CH<sub>2</sub>)<sub>n5-1</sub>CH<sub>3</sub>) 또는 시아노(-CN);

A는 헤테로원자를 포함하는 방향족 고리 또는  ;

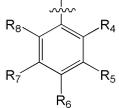
상기 A에서 R<sub>4</sub> 내지 R<sub>8</sub>은 각각 독립적으로 수소원자(-H), 할로젠원자(-X, X=F, Cl, Br, I), 니트로(-NO<sub>2</sub>), C1 내지 C4 알콕시(-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n6-1</sub>CH<sub>3</sub>), C1 내지 C4 알킬(-CH<sub>2</sub>)<sub>n7-1</sub>CH<sub>3</sub>);

R<sub>9</sub>은 C2 내지 C4 히드록시알킬(-CH<sub>2</sub>)<sub>n11-1</sub>CH<sub>2</sub>OH) 또는 C1 내지 C4 알카노일옥시알킬(-CH<sub>2</sub>)<sub>n9</sub>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>n10-1</sub>CH<sub>3</sub>)이며;

상기 n<sub>1</sub> 내지 n<sub>10</sub>은 각각 독립적으로 1 내지 4의 정수이고, n<sub>11</sub>은 2 내지 4의 정수임.

**청구항 2**

제1항에 있어서,

상기 A가  일 때,

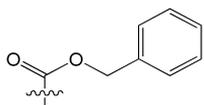
R<sub>4</sub> 및 R<sub>8</sub>은 각각 독립적으로 수소원자(-H), 할로젠원자(-X, X=F, Cl, Br, I), 니트로(-NO<sub>2</sub>); R<sub>5</sub> 및 R<sub>7</sub>은 각각 독립적으로 수소원자(-H), C1 내지 C4 알콕시(-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n6-1</sub>CH<sub>3</sub>), 염소원자(-Cl); R<sub>6</sub>은 수소원자(-H), C1 내지 C4 알

킬(- $(\text{CH}_2)_{n_7-1}\text{CH}_3$ ), 할로젠원자(-X, X=F, Cl, Br, I), C1 내지 C4 알콕시(- $\text{O}(\text{CH}_2)_{n_6'-1}\text{CH}_3$ ), 니트로(- $\text{NO}_2$ )이며, 상기  $n_6'$ ,  $n_6''$  및  $n_7'$ 은 각각 독립적으로 1 내지 4의 정수인 화합물.

### 청구항 3

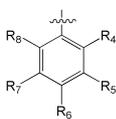
제2항에 있어서,

$R_1$ 은 히드록시메틸 또는 에타노일옥시에틸(- $(\text{CH}_2)_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ );



$R_2$ 는 메타노일(- $\text{COOCH}_3$ ), 시아노(-CN) 또는

$R_3$ 은 메타노일(- $\text{COOCH}_3$ ) 또는 시아노(-CN);



A는 피라닐 또는

상기 A에서  $R_4$  및  $R_8$ 은 각각 독립적으로 수소원자(-H), 염소원자(-Cl), 니트로(- $\text{NO}_2$ );  $R_5$  및  $R_7$ 은 각각 독립적으로 수소원자(-H), 메톡시(- $\text{OCH}_3$ ), 염소원자(-Cl);  $R_6$ 은 수소원자(-H), 메틸(- $\text{CH}_3$ ), 할로젠원자(-X, X=F, Cl, Br, I), 메톡시(- $\text{CH}_3$ ), 니트로(- $\text{NO}_2$ )인 화합물.

### 청구항 4

제3항에 있어서,

상기  $R_3$ 은 주쇄골격에 대하여 오르소 또는 파라에 위치하는 것인 화합물.

### 청구항 5

제4항에 있어서,

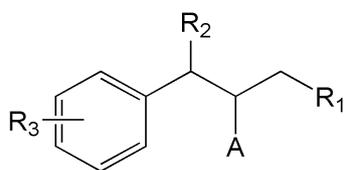
- 2) 메틸 2-(1-시아노-4-히드록시-2-페닐부틸)벤조에이트,
- 3) 4-(1-시아노-4-히드록시-2-페닐부틸)벤조니트릴,
- 4) 2-(1-시아노-4-히드록시-2-페닐부틸)벤조니트릴,
- 5) 메틸 4-(1-시아노-4-히드록시-2-페닐부틸)벤조에이트,
- 6) (E)-1-에틸 7-메틸 6-(4-니트로페닐)-5-페닐-2-헵텐디오에이트,
- 7) (E)-7-벤질 1-에틸 6-(4-니트로페닐)-5-페닐-2-헵텐디오에이트,
- 8) (E)-1-에틸 7-메틸 6-(4-니트로페닐)-5-*p*-톨릴-2-헵텐디오에이트,
- 9) (E)-1-에틸 7-메틸 5-(4-클로로페닐)-6-(4-니트로페닐)-2-헵텐디오에이트,
- 10) (E)-1-에틸 7-메틸 5-(2,3-디클로로페닐)-6-(4-니트로페닐)-2-헵텐디오에이트,
- 11) (E)-1-에틸 7-메틸 5-(4-브로모페닐)-6-(4-니트로페닐)-2-헵텐디오에이트,
- 12) (E)-1-에틸 7-메틸 5-(4-플루오로페닐)-6-(4-니트로페닐)-2-헵텐디오에이트,
- 13) (E)-1-에틸 7-메틸 5-(3-메톡시페닐)-6-(4-니트로페닐)-2-헵텐디오에이트,

- 14) (E)-1-에틸 7-메틸 5-(3,4-디메톡시페닐)-6-(4-니트로페닐)-2-헵텐디오에이트,
- 15) (E)-1-에틸 7-메틸 5-(2-니트로페닐)-6-(4-니트로페닐)-2-헵텐디오에이트,
- 16) (E)-1-에틸 7-메틸 5,6-비스(4-니트로페닐)-2-헵텐디오에이트, 및
- 17) (E)-1-에틸 7-메틸 5-(2-푸라닐)-6-(4-니트로페닐)-2-헵텐디오에이트로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 화합물..

**청구항 6**

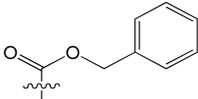
염기성 조건하에서, 전자끌개기가 치환된 벤질화합물과 아릴기가 치환된 불포화 탄화수소 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는, 하기 화학식 1의 화합물의 제조방법.

[화학식 1]

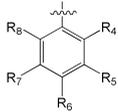


상기 화학식 1에서,

R<sub>1</sub>은 C1 내지 C4 히드록시알킬(-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1-1</sub>CH<sub>2</sub>OH) 또는 C1 내지 C4 알카노일옥시알킬(-(CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>n3-1</sub>CH<sub>3</sub>);

R<sub>2</sub>는 C1 내지 C4 알카노일(-COO(CH<sub>2</sub>)<sub>n4-1</sub>CH<sub>3</sub>), 시아노(-CN) 또는  ;

R<sub>3</sub>은 니트로(-NO<sub>2</sub>), C1 내지 C4 알카노일(-COO(CH<sub>2</sub>)<sub>n5-1</sub>CH<sub>3</sub>) 또는 시아노(-CN);

A는 헤테로원자를 포함하는 방향족 고리 또는  ;

상기 A에서 R<sub>4</sub> 내지 R<sub>8</sub>은 각각 독립적으로 수소원자(-H), 할로젠원자(-X, X=F, Cl, Br, I), 니트로(-NO<sub>2</sub>), C1 내지 C4 알콕시(-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n6-1</sub>CH<sub>3</sub>), C1 내지 C4 알킬(-(CH<sub>2</sub>)<sub>n7-1</sub>CH<sub>3</sub>)이며;

상기 n<sub>1</sub> 내지 n<sub>7</sub>은 각각 독립적으로 1 내지 4의 정수임.

**청구항 7**

제6항에 있어서,

상기 전자끌개기는 아실기 또는 시아노기인 것인 제조방법.

**청구항 8**

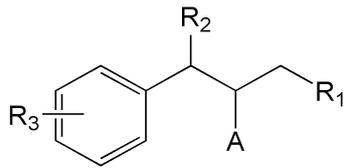
제6항에 있어서,

중간체로서 이놀레이트를 형성하는 것이 특징인 제조방법.

**청구항 9**

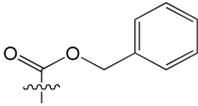
하기 화학식 1로 표시되는 1,2-디페닐에탄 유도체 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 안드로겐 수용체 활성 억제제를 통한 대머리, 다모증, 행동장애, 여드름 및 정자형성 억제제가 요구되는 과다 정자형성, 베커모반, 다낭포난소증후군, 심장비대, 관상심장질환, 관상동맥질환; 비만, 골관절염, 제2형 당뇨병, 인슐린 과잉혈증 및 이상지질혈증으로 구성된 군으로부터 선택되는 대사성질환; 및 피부암, 소세포성 폐암, 고환암, 림프종, 백혈병, 식도암, 위암, 대장암, 유방암, 자궁내막암, 난소암, 중추신경계 암, 간암 및 전립선암으로 구성된 군으로부터 선택되는 암질환;으로 구성된 군으로부터 선택된 안드로겐 수용체 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[화학식 1]

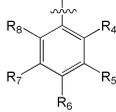


상기 화학식 1에서,

R<sub>1</sub>은 C1 내지 C4 히드록시알킬(-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1-1</sub>CH<sub>2</sub>OH) 또는 C1 내지 C4 알카노일옥시알킬(-(CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>n3-1</sub>CH<sub>3</sub>);

R<sub>2</sub>는 C1 내지 C4 알카노일(-COO(CH<sub>2</sub>)<sub>n4-1</sub>CH<sub>3</sub>), 시아노(-CN) 또는  ;

R<sub>3</sub>은 니트로(-NO<sub>2</sub>), C1 내지 C4 알카노일(-COO(CH<sub>2</sub>)<sub>n5-1</sub>CH<sub>3</sub>) 또는 시아노(-CN);

A는 헤테로원자를 포함하는 방향족 고리 또는  ;

상기 A에서 R<sub>4</sub> 내지 R<sub>8</sub>은 각각 독립적으로 수소원자(-H), 할로젠원자(-X, X=F, Cl, Br, I), 니트로(-NO<sub>2</sub>), C1 내지 C4 알콕시(-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n6-1</sub>CH<sub>3</sub>), C1 내지 C4 알킬(-(CH<sub>2</sub>)<sub>n7-1</sub>CH<sub>3</sub>)이며;

상기 n<sub>1</sub> 내지 n<sub>7</sub>은 각각 독립적으로 1 내지 4의 정수임.

**청구항 10**

삭제

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

삭제

**청구항 13**

삭제

**명세서**

**기술분야**

[0001]

본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 1,2-디페닐에탄 유도체 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 염 기성 조건하에서, 전자끌개기가 치환된 벤질화합물과 아릴기가 치환된 불포화 탄화수소 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는, 상기 1,2-디페닐에탄 유도체 화합물의 제조방법; 및 상기 1,2-디페닐에탄 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 안드로겐 수용체 활성 억제제를 통한 안드로겐 수용체 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002]

대사성질환은 대사증후군, X증후군 또는 X신드롬이라고도 한다. 이는 관상동맥성심질환, 당뇨병, 이상지질혈증 및 특정 암질환과 결합되었을 때 위험이 가중되는 복합적인 대사이상 장애증후군으로 인슐린 저항성 및 이에 따른 과생질환이 이의 주된 위험 요소인 것으로 밝혀져 있다. 이러한 대사성질환은 미국 및 영국 성인의 약 25%에서 발병하는 흔한 질환으로 특히 60세 이상의 성인, 과체중이거나 비만인 사람들에서 발생빈도가 높다. 대사성 질환에서는 인슐린 저항성이 핵심적인 역할을 하는데, 이는 체조직의 인슐린에 대한 반응성이 저하되어 포도당을 저장하지 못하게 하는 것으로 상기 인슐린 저항성은 비만이나 지질영양이상증, 운동부족이나 유전적 요인으로 인해 발생하는 것으로 알려져 있으며, 또한 과도한 안드로겐 수용체 활성이 이를 유발하는 것으로 알려져 있다.

[0003]

암은 국내 사망 원인 1위를 차지하는 중대 질환으로 암을 정복하기 위한 수많은 연구가 있어 왔지만 아직 극복되지 못한 난치병으로서, 세포 성장을 조절하지 못해 발생하는 질환으로 악성 종양을 지칭한다. 암에서 세포는 통제불가능하게 분열하고 성장하여 악성 종양을 형성하며 신체의 인접한 조직으로 침범한다. 인접한 조직으로의 전이 뿐만 아니라 림프계 또는 혈류를 통해 보다 먼 곳으로도 이동할 수 있다. 암에 대한 기존의 치료법으로는 수술, 화학 요법 및 방사선 치료 등이 있다. 그러나 이러한 다양한 치료법이 존재함에도 불구하고 암으로 인한 사망률은 감소하지 않고 있으며, 생존률이 증가하기는 하였으나 이는 치료에 의한 것이라기 보다 내시경 등에 의한 조기발견으로 초기에 치료할 수 있었기 때문이다.

[0004]

암은 세포가 조절되지 않아 성장을 계속하는 병으로 조직에 따라 발생빈도가 다르기는 하나 머리카락이나 손발톱과 같이 성장이 없는 죽은 세포조직 이외의 어느 곳에서도 발생할 수 있다. 이러한 암의 발생원인은 아직도 정확히 밝혀진 바 없다. 그러나, 현재까지 알려진 바에 따르면, 정상적인 세포의 유전자나 암 억제 유전자에 돌연변이가 생겨서 나타나는 것으로 알려져 있다. 그러나, 모든 암의 원인이 특정 유전자 몇 개의 변이로만 귀결되는 것은 아니다. 이러한 암질환 중 피부암, 소세포성 폐암, 고환암, 림프종, 백혈병, 식도암, 위암, 대장암, 유방암, 자궁내막암, 난소암, 중추신경계 암, 간암 및 전립선암 등은 안드로겐 수용체의 과도한 발현으로 인해 발생할 수 있음이 보고된 바 있다.

[0005]

한편, 상기 대사성 질환 및 암질환의 원인으로 알려진 안드로겐 수용체는 세포질에서 안드로겐성 호르몬 테스토스테론 또는 디히드로테스토스테론의 결합에 의해 활성화하여 핵 내로 이동하는 핵 수용체의 일종이다. 안드로겐 수용체는 프로게스테론 수용체와 매우 밀접한 관련이 있으며, 고용량의 프로게스테론은 안드로겐 수용체를 차단할 수 있다. 안드로겐 수용체의 주된 기능은 유전자 발현을 조절하는 DNA-결합 전사인자(DNA-binding transcription factor)로서의 기능이나, 안드로겐 수용체는 다른 기능도 갖는다. 안드로겐에 의해 조절되는 유전자는 남성 표현형의 발달 및 유지에 중요하다. 이와 관련하여 과도한 안드로겐 수용체의 발현은 대머리, 다모증, 행동장애, 여드름 및 정자형성 억제에 요구되는 과다 정자형성, 베커모반, 다낭포난소증후군, 심장비대, 관상심장질환 및 관상동맥질환 등을 유발할 수 있는 것으로 보고된 바 있다.

[0006]

이에 본 발명자들은 안드로겐 수용체의 과도한 활성을 억제할 수 있는 소분자를 개발하기 위하여 예의 연구 노력한 결과, 신규한 1,2-디페닐에탄 유도체 화합물을 합성하였고 이들이 안드로겐 수용체의 활성을 효과적으로 억제할 수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

**발명의 내용**

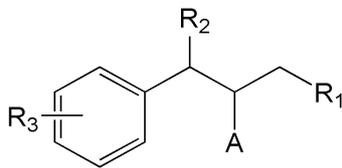
**해결하려는 과제**

- [0007] 본 발명의 하나의 목적은 하기 화학식 1로 표시되는 1,2-디페닐에탄 유도체 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하는 것이다.
- [0008] 본 발명의 다른 목적은 염기성 조건하에서, 전자끌개기가 치환된 벤질화합물과 아릴기가 치환된 불포화 탄화수소 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는, 상기 1,2-디페닐에탄 유도체 화합물의 제조방법을 제공하는 것이다.
- [0009] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 1,2-디페닐에탄 유도체 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 안드로겐 수용체 활성 억제제를 통한 안드로겐 수용체 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

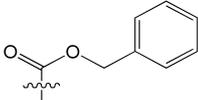
**과제의 해결 수단**

- [0010] 상기 목적을 달성하기 위한 하나의 양태로서, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 1,2-디페닐에탄 유도체 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

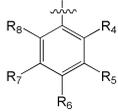
[0011] [화학식 1]



- [0012] 상기 화학식 1에서,
- [0013] R<sub>1</sub>은 C1 내지 C4 히드록시알킬(-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1-1</sub>CH<sub>2</sub>OH) 또는 C1 내지 C4 알카노일옥시알킬(-(CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>n3-1</sub>CH<sub>3</sub>);

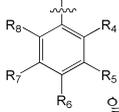
[0015] R<sub>2</sub>는 C1 내지 C4 알카노일(-COO(CH<sub>2</sub>)<sub>n4-1</sub>CH<sub>3</sub>), 시아노(-CN) 또는  ;

[0016] R<sub>3</sub>은 니트로(-NO<sub>2</sub>), C1 내지 C4 알카노일(-COO(CH<sub>2</sub>)<sub>n5-1</sub>CH<sub>3</sub>) 또는 시아노(-CN);

[0017] A는 헤테로원자를 포함하는 방향족 고리 또는  ;

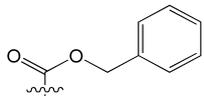
[0018] 상기 A에서 R<sub>4</sub> 내지 R<sub>8</sub>은 각각 독립적으로 수소원자(-H), 할로겐원자(-X, X=F, Cl, Br, I), 니트로(-NO<sub>2</sub>), C1 내지 C4 알콕시(-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n6-1</sub>CH<sub>3</sub>), C1 내지 C4 알킬(-(CH<sub>2</sub>)<sub>n7-1</sub>CH<sub>3</sub>)이며;

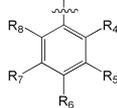
[0019] 상기 n<sub>1</sub> 내지 n<sub>7</sub>은 각각 독립적으로 1 내지 4의 정수임.

[0020] 바람직하게, 본 발명의 1,2-디페닐에탄 유도체 화합물은 상기 A가  일 때, R<sub>4</sub> 및 R<sub>8</sub>은 각각 독립적으로 수소원자(-H), 할로겐원자(-X, X=F, Cl, Br, I), 니트로(-NO<sub>2</sub>); R<sub>5</sub> 및 R<sub>7</sub>은 각각 독립적으로 수소원자(-H), C1 내지 C4 알콕시(-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n6'-1</sub>CH<sub>3</sub>), 염소원자(-Cl); R<sub>6</sub>은 수소원자(-H), C1 내지 C4 알킬(-(CH<sub>2</sub>)<sub>n7'-1</sub>CH<sub>3</sub>), 할로겐원자(-X, X=F, Cl, Br, I), C1 내지 C4 알콕시(-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n6''-1</sub>CH<sub>3</sub>), 니트로(-NO<sub>2</sub>)이며, 상기 n<sub>6'</sub>, n<sub>6''</sub> 및 n<sub>7'</sub>은 각각 독립적으로 1 내지 4의 정수인 화합물일 수 있다.

[0021]

보다 바람직하게는 R<sub>1</sub>은 히드록시메틸 또는 에타노일옥시에틸(-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); R<sub>2</sub>는 메타노일(-COOCH<sub>3</sub>), 시아

노(-CN) 또는  ; R<sub>3</sub>은 니트로(-NO<sub>2</sub>), 메타노일(-COOCH<sub>3</sub>) 또는 시아노(-CN); A는 퓨라닐 또는

 이며; 상기 A에서 R<sub>4</sub> 및 R<sub>8</sub>은 각각 독립적으로 수소원자(-H), 염소원자(-Cl), 니트로(-NO<sub>2</sub>); R<sub>5</sub> 및 R<sub>7</sub>은 각각 독립적으로 수소원자(-H), 메톡시(-OCH<sub>3</sub>), 염소원자(-Cl); R<sub>6</sub>은 수소원자(-H), 메틸(-CH<sub>3</sub>), 할로겐원자(-X, X=F, Cl, Br, I), 메톡시(-CH<sub>3</sub>), 니트로(-NO<sub>2</sub>)인 화합물일 수 있다.

[0022]

이때, 상기 R<sub>3</sub>은 주쇄골격에 대하여 오르소 또는 파라에 위치하는 것이 바람직하다.

[0023]

바람직하게 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은,

[0024]

1) 5-히드록시-2-(2-니트로페닐)-3-페닐펜탄니드릴,

[0025]

2) 메틸 2-(1-시아노-4-히드록시-2-페닐부틸)벤조에이트,

[0026]

3) 4-(1-시아노-4-히드록시-2-페닐부틸)벤조니트릴,

[0027]

4) 2-(1-시아노-4-히드록시-2-페닐부틸)벤조니트릴,

[0028]

5) 메틸 4-(1-시아노-4-히드록시-2-페닐부틸)벤조에이트,

[0029]

6) (E)-1-에틸 7-메틸 6-(4-니트로페닐)-5-페닐-2-헵텐디오에이트,

[0030]

7) (E)-7-벤질 1-에틸 6-(4-니트로페닐)-5-페닐-2-헵텐디오에이트,

[0031]

8) (E)-1-에틸 7-메틸 6-(4-니트로페닐)-5-*p*-톨릴-2-헵텐디오에이트,

[0032]

9) (E)-1-에틸 7-메틸 5-(4-클로로페닐)-6-(4-니트로페닐)-2-헵텐디오에이트,

[0033]

10) (E)-1-에틸 7-메틸 5-(2,3-디클로로페닐)-6-(4-니트로페닐)-2-헵텐디오에이트,

[0034]

11) (E)-1-에틸 7-메틸 5-(4-브로모페닐)-6-(4-니트로페닐)-2-헵텐디오에이트,

[0035]

12) (E)-1-에틸 7-메틸 5-(4-플루오로페닐)-6-(4-니트로페닐)-2-헵텐디오에이트,

[0036]

13) (E)-1-에틸 7-메틸 5-(3-메톡시페닐)-6-(4-니트로페닐)-2-헵텐디오에이트,

[0037]

14) (E)-1-에틸 7-메틸 5-(3,4-디메톡시페닐)-6-(4-니트로페닐)-2-헵텐디오에이트,

[0038]

15) (E)-1-에틸 7-메틸 5-(2-니트로페닐)-6-(4-니트로페닐)-2-헵텐디오에이트,

[0039]

16) (E)-1-에틸 7-메틸 5,6-비스(4-니트로페닐)-2-헵텐디오에이트, 또는

[0040]

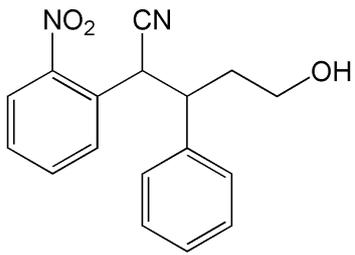
17) (E)-1-에틸 7-메틸 5-(2-퓨라닐)-6-(4-니트로페닐)-2-헵텐디오에이트일 수 있다.

[0041]

상기 본 발명에 따른 화합물 1 내지 17은 각각 하기의 화학 구조식을 갖는다.

[0042]

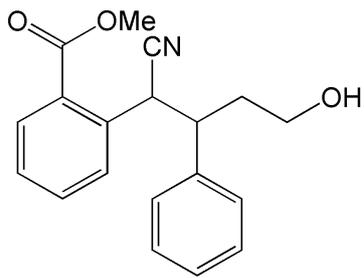
[화합물 1]



[0043]

[0044]

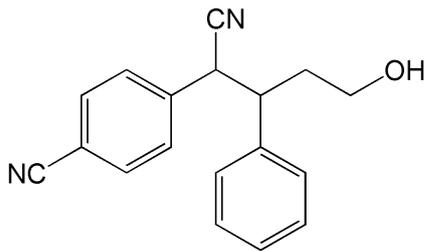
[화합물 2]



[0045]

[0046]

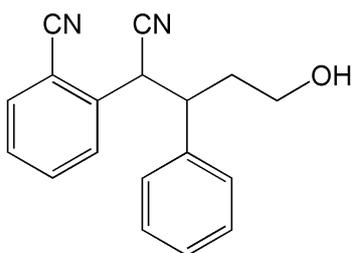
[화합물 3]



[0047]

[0048]

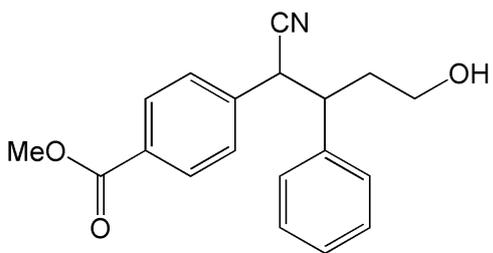
[화합물 4]



[0049]

[0050]

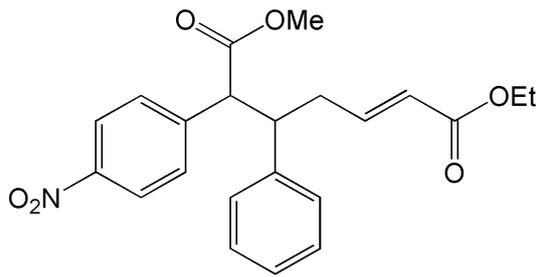
[화합물 5]



[0051]

[0052]

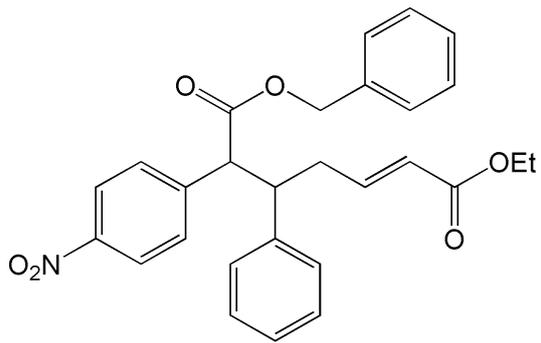
[화합물 6]



[0053]

[0054]

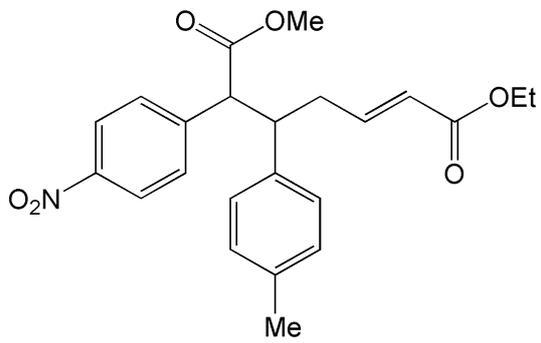
[화합물 7]



[0055]

[0056]

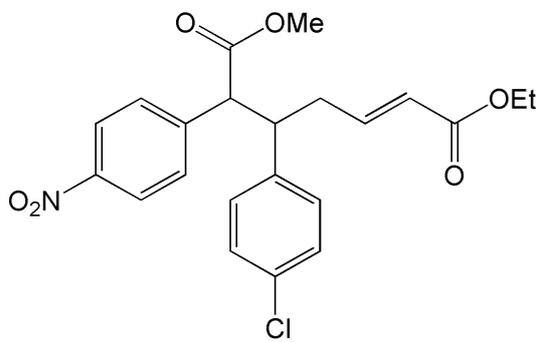
[화합물 8]



[0057]

[0058]

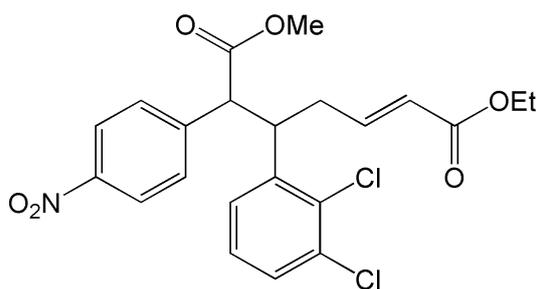
[화합물 9]



[0059]

[0060]

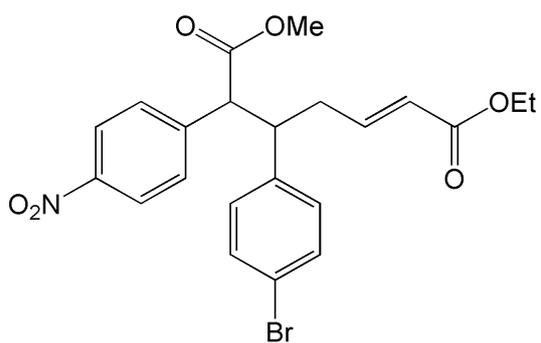
[화합물 10]



[0061]

[0062]

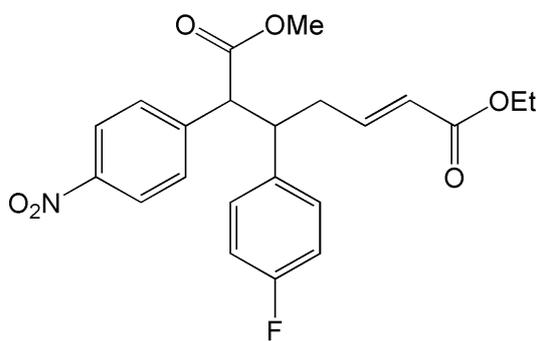
[화합물 11]



[0063]

[0064]

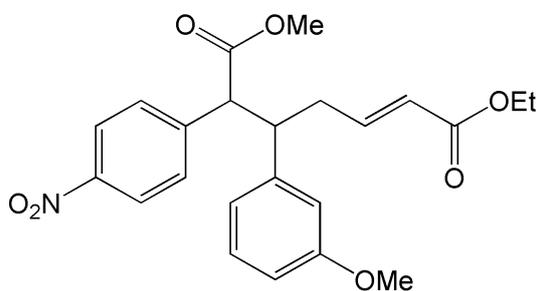
[화합물 12]



[0065]

[0066]

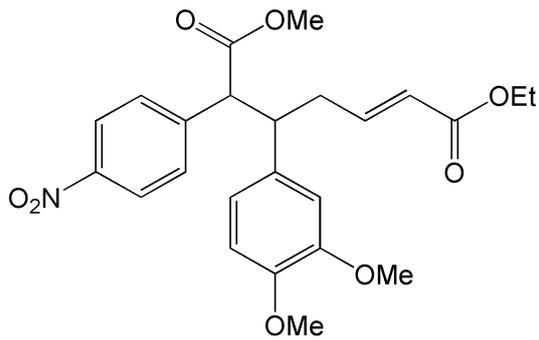
[화합물 13]



[0067]

[0068]

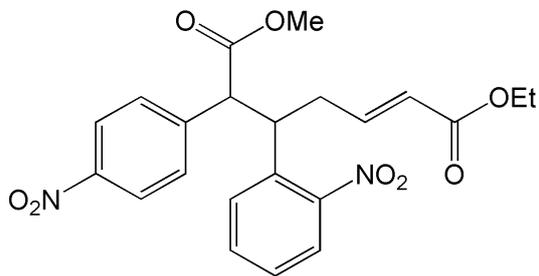
[화합물 14]



[0069]

[0070]

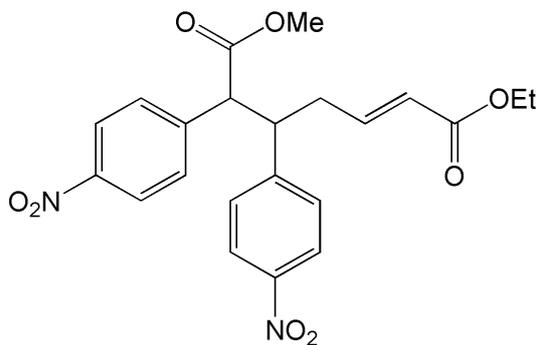
[화합물 15]



[0071]

[0072]

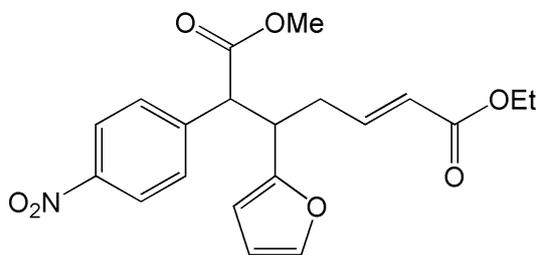
[화합물 16]



[0073]

[0074]

[화합물 17]



[0075]

[0076]

상기 화학 구조식에서 Me는 메틸기이고, Et는 에틸기이다.

[0077]

다른 하나의 양태로서, 본 발명은 염기성 조건하에서, 전자끌개기가 치환된 벤질화합물과 아릴기가 치환된 불포화 탄화수소 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는, 상기 화학식 1의 화합물의 제조방법을 제공한다.

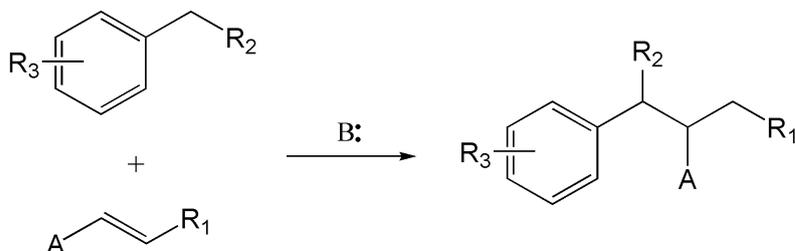
[0078]

상기 전자끌개기가 치환된 벤질화합물과 아릴기가 치환된 불포화 탄화수소 화합물과의 반응은 마이클 반응(Michael reaction)에 의해 수행될 수 있다. 마이클 반응은 마이클 첨가반응(Michael addition)이라고도 하며,  $\alpha, \beta$ -q불포화 카르보닐 화합물에 대한 카르바니온(carbanion; 탄소음이온) 또는 다른 친핵체(nucleophile)의

친핵성 첨가반응(nucleophilic addition)이다. 상기 반응은 보다 넓은 범주의 콘주게이트 첨가반응(conjugate addition)에 속한다. 탄소-탄소 결합의 온화한 형성(mild formation)을 위한 가장 유용한 방법 중 하나이다. 친핵체 즉, 마이클 공여체(Michael donor) 상에 결합된 치환기는 염기와 반응하여 전자끌개기인 것이 바람직하다.

[0079] 전술한 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 1,2-디페닐에탄 유도체 화합물의 제조방법의 일례는 하기 반응식 1을 따른다.

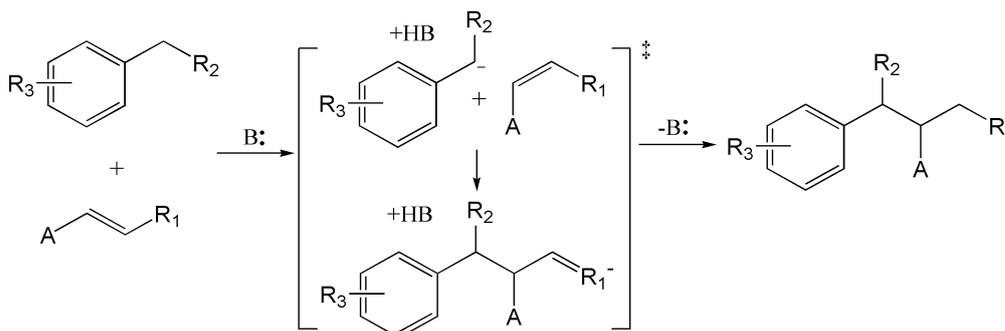
[0080] [반응식 1]



[0081]

[0082] 본 발명에 따른 제조방법은 하기 반응식 2에 기재된 바와 같이 중간체로써 탄소-탄소 이중결합에 음이온이 결합된 형태의 화합물을 포함할 수 있다. 예컨대 R<sub>1</sub>이 탄소-산소 결합을 포함하는 화합물인 경우 상기 중간체는 이놀레이트일 수 있다.

[0083] [반응식 2]



[0084]

[0085] 상기 반응식 1 및 2에서 B:는 양성자와 결합할 수 있는 염기를 의미한다.

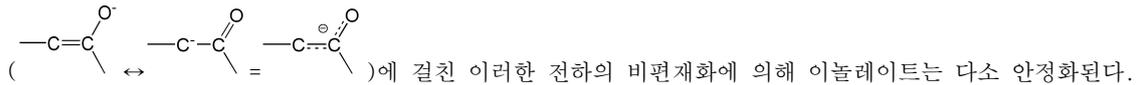
[0086] 바람직하게 상기 전자끌개기는 아실기 또는 시아노기일 수 있다. 그러나, 상기 전자끌개기는 이에 제한되지 않으며, 상기 전자끌개기가 치환된 탄소로부터 전자를 끌어들이어 해당 탄소에 부분 양전하 분위기를 조성하여 염기 조건에서 양성자를 쉽게 잃고 친핵체인 탄소음이온으로 전환되어 마이클 반응을 촉진할 수 있는 치환기를 제한 없이 사용할 수 있다.

[0087] 상기 "아실기(acyl group)"는 무기산을 포함하는 옥소산(oxoacid)으로부터 하나 이상의 히드록시기를 제거함으로써 유도되는 작용기이다. 유기화학에서 아실기는 일반적으로 카르복시산(IUPAC 명; 알카노일)으로부터 유도된다. 따라서, 알킬기(R)에 단일결합으로 C=O 그룹이 탄소-탄소 단일결합으로 연결된, 화학식 "RCO-"로 표시된다. 일반적으로 유기화합물에 적용되는 용어이나, 아실기는 원칙적으로 술폰산, 인산과 같은 다른 종류의 산으로부터 유도될 수 있다. 가장 일반적인 배열에서 아실기는 보다 큰 분자 조각에 결합하며 이중결합으로 연결된 탄소와 산소원자를 포함한다. 잘 알려진 아실 화합물로는 아세틸클로라이드(CH<sub>3</sub>COCl) 및 벤조일클로라이드(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COCl)와 같은 아실클로라이드가 있다. 아실리움 양이온(acylium cation) 공급원으로 취급되는 이들 화합물은 다양한 기질에 아실기를 결합시키기 위한 우수한 시약이다. 케톤(R(C=O)R) 및 알데하이드(R(C=O)H)와 같이 아미드(R(C=O)NR<sub>2</sub>) 및 에스테르(R(C=O)R') 또한 아실 화합물로 분류된다.

[0088] 상기 "시아노기(cyano group)"는 삼중결합에 의해 질소원자에 결합된 탄소원자로 구성되는 작용기이다. 상기 탄소원자는 단일결합을 통해 다른 작용기와 추가적으로 결합할 수 있다. 시아노기는 수소원자에 결합하여 시안화수소(hydrogen cyanide)를 형성한다. 또한 시아노기는 금속에 결합하여 금속시아니드(metal cyanide)를, 알킬기

또는 아릴기에 결합하여 니트릴 화합물을 형성한다. 나아가 두 개의 시아노기가 서로 직접적으로 결합하여 시아노젠(cyanogen; NCCN) 분자를 형성한다. 시아노기 및 시안화수소는 모두 성간 공간(interstellar space)에서 발견되었다.

[0089] 또한 본 발명의 제조방법은 중간체로서 이놀레이트를 형성할 수 있다. 상기 "이놀레이트(enolate)"는 탄소-탄소 이중결합에 연결된 산소 음이온을 포함하는 구조로서, 알데하이드 또는 케톤과 같은 탄소-산소 이중결합을 포함하는 화합물이 염기와 반응하였을 때 생성되는 화합물로 생성되는 이놀레이트는 상대적으로 불안정하여 주로 반응의 중간체로 생성되어 추가적인 반응을 매개한다. 상기 염기의 작용에 의해 C=O 결합에 바로 이웃한 탄소상의 수소원자가 제거되어 음이온화되면 상기 여분의 전자쌍은 전자끌개능이 있는 산소쪽으로 이동하여 C=C 이중결합을 형성하면서 산소원자가 음이온화한다. 이놀레이트는 일반적으로 높은 염기성을 띠므로 브뢴스테드 산 유리 조건에서 정량적으로 존재할 수 있다. 이놀레이트의 음전하는 산소와 탄소원자에 걸쳐 비편재화한다. 3개 원자



[0090] 상기 이놀레이트를 형성하기 위한 염기로는 히드록시드(HO<sup>-</sup>), 메톡시드, 에톡시드, 부톡시드 등의 알콕시드(RO<sup>-</sup>), 소듐 하이드라이드 및 리튬 디이소프로필아미드(lithium diisopropylamide; LDA) 등이 있으나, 이에 제한되지 않는다. 특히, LDA는 강한 염기이면서 두 개의 이소프로필기로 인한 입체장애(steric hinderance)로 인해 친핵성 반응을 일으키지 않으므로 선호되는 염기 중 하나이다.

[0091] 다른 하나의 양태로서, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 1,2-디페닐에탄 유도체 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 안드로겐 수용체 활성 억제제를 통한 안드로겐 수용체 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0092] 본 발명의 약학적 조성물은 안드로겐 수용체의 과발현 또는 과다활성으로 인해 유발되는 질환의 예방 또는 치료에 효과적으로 사용될 수 있다.

[0093] 본 발명의 용어 "안드로겐 수용체"는 세포질에서 안드로겐성 호르몬 테스토스테론 또는 디히드로테스토스테론의 결합에 의해 활성화하여 핵 내로 이동하는 핵 수용체의 일종이다. 안드로겐 수용체는 프로게스테론 수용체와 매우 밀접한 관련이 있으며, 고용량의 프로게스틴은 안드로겐 수용체를 차단할 수 있다. 안드로겐 수용체의 주된 기능은 유전자 발현을 조절하는 DNA-결합 전사인자(DNA-binding transcription factor)로서의 기능이나, 안드로겐 수용체는 다른 기능도 갖는다. 안드로겐에 의해 조절되는 유전자는 남성 표현형의 발달 및 유지에 중요하다.

[0094] 일부 세포에서는 테스토스테론이 안드로겐 수용체와 직접 상호작용하는 반면, 다른 세포에서 테스토스테론은 5-알파-환원효소에 의해 안드로겐 수용체 활성화에 대한 잠재적인 아고니스트인 디히드로테스토스테론으로 전환된다. 테스토스테론은 볼프관(wolfian duct) 내의 일차 안드로겐 수용체 활성화 호르몬인 반면, 디히드로테스토스테론은 요생식동(urogenital sinus), 비뇨생식기 결절(urogenital tubercle) 및 모낭(hair follicles)의 주된 안드로겐성 호르몬이다. 따라서, 테스토스테론은 주로 남성 일차 성징(primary sexual characteristics)의 발달에 주로 관여하는 한편, 디히드로테스토스테론은 남성 이차 성징에 관여한다.

[0095] 안드로겐 수용체는 두 가지 이소형(A 및 B)을 갖는다. A형(AR-A)은 87 kDa의 시험관 내 단백질분해에 의한 N-말단이 절단된 형태를 지칭하며, B형(AR-B)은 110 kDa의 전체 길이의 구조를 지칭한다.

[0096] 질병과 관련하여 상기 안드로겐 수용체는 과발현되거나 과다활성을 나타내는 경우 인슐린 저항성을 유발함으로써 대사성질환을 유발할 수 있다고 보고되었다. 또한 다양한 암질환에서 안드로겐 수용체가 과발현되는 것이 보고되었으며, 이외에도 대머리, 다모증, 행동장애, 여드름 및 베키모반 등의 남성호르몬과 관련된 다양한 질환을 유발할 수 있음이 보고된 바 있다.

[0097] 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 1,2-디페닐에탄 유도체 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 존재할 수 있다. 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 본 발명의 용어 "약학적으로 허용가능한 염"이란 환자에게 비교적 비독성이고 무해한 유효작용을 갖는 농도로서 이 염에 기인한 부작용이 화학식 1로 표시되는 화합물의 이로운 효능을 저하시키지 않는 상기 화합물의 임의의 모든 유기 또는 무기 부가염을 의미한다.

- [0098] 산부가염은 통상의 방법, 예를 들어 화합물을 과량의 산 수용액에 용해시키고, 이 염을 수산화성 유기 용매, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조한다. 동 몰량의 화합물 및 물 중의 산 또는 알코올(예, 글리콜 모노메틸에테르)을 가열하고, 이어서 상기 혼합물을 증발시켜 건조시키거나, 또는 석출된 염을 흡인 여과시킬 수 있다.
- [0099] 이때, 유리산으로는 유기산과 무기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 인산, 황산, 질산, 주석산 등을 사용할 수 있고 유기산으로는 메탄술포산, p-톨루엔술포산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 말레인산(maleic acid), 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산(fumaric acid), 만데르산, 프로피온산(propionic acid), 구연산(citric acid), 젖산(lactic acid), 글리콜산(glycollic acid), 글루콘산(gluconic acid), 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산(glutaric acid), 글루쿠론산(glucuronic acid), 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 요오드화수소산(hydroiodic acid) 등을 사용할 수 있으며, 이들에 제한되지 않는다.
- [0100] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염은, 예를 들어 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해시키고, 비용해 화합물 염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 특히 나트륨, 칼륨, 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하나 이들에 제한되는 것은 아니다. 또한 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 은염(예, 질산은)과 반응시켜 얻을 수 있다.
- [0101] 상기 화학식 1의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은, 달리 지시되지 않는 한, 화학식 1의 화합물에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성 기의 염을 포함한다. 예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염으로는 히드록시기의 나트륨, 칼슘 및 칼륨염 등이 포함될 수 있고, 아미노기의 기타 약학적으로 허용가능한 염으로는 히드로브롬화물, 황산염, 수소 황산염, 인산염, 수소 인산염, 이수소 인산염, 아세테이트, 숙시네이트, 시트레이트, 타르트레이트, 락테이트, 만델레이트, 메탄술포네이트(메실레이트) 및 p-톨루엔술포네이트(토실레이트) 염 등이 있으며, 당업계에 알려진 염의 제조방법을 통하여 제조될 수 있다.
- [0102] 본 발명의 1,2-디페닐에탄 유도체의 염으로는 약학적으로 허용가능한 염으로서, 1,2-디페닐에탄 유도체 화합물과 동등한 안드로겐 수용체 억제효과를 나타내는 1,2-디페닐에탄 유도체의 염이면 제한없이 모두 사용 가능하다.
- [0103] 본 발명의 용어 "예방"이란 본 발명의 조성물의 투여로 안드로겐 수용체 관련 질환의 발생, 확산 및 재발을 억제시키거나 지연시키는 모든 행위를 의미하고, "치료"란 본 발명의 조성물의 투여로 상기 질환의 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.
- [0104] 본 발명의 조성물에 의해 예방 또는 치료될 수 있는 안드로겐 수용체 관련 질환은 대머리, 다모증, 행동장애, 여드름 및 정자형성 억제가 요구되는 과다 정자형성, 베커모반, 다낭포난소증후군, 심장비대, 관상심장질환 및 관상동맥질환일 수 있다. 또한, 비만, 골관절염, 제2형 당뇨병, 인슐린 과잉혈증 및 이상지질혈증과 같은 대사성질환 또는 피부암, 소세포성 폐암, 고환암, 림프종, 백혈병, 식도암, 위암, 대장암, 유방암, 자궁내막암, 난소암, 중추신경계 암, 간암 및 전립선암과 같은 암질환일 수 있다.
- [0105] 본 발명의 조성물은 각각의 사용 목적에 맞게 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁제, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구 제형, 멸균 주사 용액의 주사제 등 다양한 형태로 제형화하여 사용할 수 있으며, 경구 투여하거나 정맥내, 복강내, 피하, 직장, 국소 투여 등을 포함한 다양한 경로를 통해 투여될 수 있다. 이러한 조성물에 포함될 수 있는 적합한 담체, 부형제 또는 희석제의 예로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 미정질셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유 등을 들 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 충전제, 향응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제, 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.
- [0106] 경구 투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 상기 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면 전분, 탄산칼슘, 수크로스, 락토즈, 젤라틴 등을 혼합하여 제형화한다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크와 같은 윤활제가 사용될 수 있다.
- [0107] 경구용 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 예시될 수 있으며, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 액체 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.
- [0108] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액제, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다.

비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한

- [0109] 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기재로는 위텟솔, 마크로골, 트윈61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다. 한편, 주사제에는 용해제, 등장화제, 현탁화제, 유화제, 안정화제, 방부제 등과 같은 종래의 첨가제가 포함될 수 있다.
- [0110] 본 발명의 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명의 용어 "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수해/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며 부작용을 일으키지 않을 정도의 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 건강상태, 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 방법, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료 기간, 배합 또는 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고, 종래의 치료제와 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [0111] 구체적으로, 본 발명의 조성물에서 화합물의 유효량은 환자의 나이, 성별, 체중에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로는 체중 kg 당 1 내지 10 mg, 바람직하게는 1 내지 5 mg을 매일 또는 격일 투여하거나 1일 1 내지 3회로 나누어 투여할 수 있다. 그러나, 투여 경로, 질환의 중증도, 성별, 체중, 연령 등에 따라서 증감될 수 있으므로 상기 투여량이 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [0112] 본 발명은 또한 상기 화학식 1로 표시되는 1,2-디페닐에탄 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체에게서 안드로겐 수용체 관련 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.
- [0113] 본 발명의 용어 "개체"란, 상기 암이 발명하였거나 발병할 수 있는 인간을 포함한 원숭이, 소, 말, 양, 돼지, 닭, 칠면조, 메추라기, 고양이, 개, 마우스, 쥐, 토끼 또는 기니아 피그를 포함한 모든 동물을 의미하고, 본 발명의 약학적 조성물을 개체에게 투여함으로써 상기 질환을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 기존의 치료제와 병행하여 투여될 수 있다.
- [0114] 본 발명의 용어 "투여"란, 임의의 적절한 방법으로 환자에게 소정의 물질을 제공하는 것을 의미하며, 본 발명의 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다. 복강내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 피내 투여, 경구 투여, 국소 투여, 비내 투여, 폐내투여, 직장내 투여될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 활성 물질이 표적 세포로 이동할 수 있는 임의의 장치에 의해 투여될 수도 있다. 바람직한 투여방식 및 제제는 정맥 주사제, 피하 주사제, 피내 주사제, 근육 주사제, 점적 주사제 등이다. 주사제는 생리식염액, 링겔액 등의 수성 용제, 식물유, 고급 지방산 에스테르(예, 올레인산에칠 등), 알코올 류(예, 에탄올, 벤질알코올, 프로필렌글리콜, 글리세린 등) 등의 비수성 용제 등을 이용하여 제조할 수 있고, 변질 방지를 위한 안정화제(예, 아스코르빈산, 아황산수소나트륨, 피로아황산나트륨, BHA, 토코페롤, EDTA 등), 유화제, pH 조절을 위한 완충제, 미생물 발육을 저지하기 위한 보존제(예, 질산페닐수은, 치메로살, 염화벤잘코늄, 페놀, 크레솔, 벤질알코올 등) 등의 약학적 담체를 포함할 수 있다.
- [0115] 본 발명에서 유효성분과 결합하여 사용된 "치료학적으로 유효한 양"이란 용어는 대상 질환을 예방 또는 치료하는데 유효한 1,2-디페닐에탄 유도체 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양을 의미한다.
- [0116] 본 발명의 약학적 조성물은 예방 또는 치료하고자 하는 질환의 종류에 따라, 유효성분으로서 1,2-디페닐에탄 유도체 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 이외의 공지된 각 질환의 예방 또는 치료에 사용되는 공지의 약물을 추가로 포함할 수 있다. 예컨대, 암질환의 예방 또는 치료에 사용되는 경우 유효성분으로서 1,2-디페닐에탄 유도체 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 이외에 공지된 항암제를 추가로 포함할 수 있고, 이들 질환의 치료를 위해 공지된 다른 치료와 병용될 수 있다. 다른 치료에는 화학요법, 방사선 치료, 호르몬 치료, 골수 이식, 줄기-세포 대체치료, 다른 생물학적 치료, 면역치료 등이 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0117] 본 발명의 약학적 조성물에 포함될 수 있는 항암제의 예시에는 DNA 알킬화제(DNA alkylating agents)로 메클로에타민(mechloethamine), 클로람부칠(chlorambucil), 페닐알라닌(phenylalanine), 무스타드(mustard), 사이클

로포스파미드(cyclophosphamide), 이포스파미드(ifosfamide), 카르무스틴(carmustine: BCNU), 로무스틴(lomustine: CCNU), 스트렙토조토신(streptozotocin), 부숴판(busulfan), 티오테파(thiotepa), 시스플라틴(cisplatin) 및 카보플라틴(carboplatin); 항암 항생제(anti-cancer antibiotics)로 닥티노마이신(dactinomycin: actinomycin D), 독소루비신(doxorubicin: adriamycin), 다우노루비신(daunorubicin), 이다루비신(idarubicin), 미토크산트론(mitoxantrone), 플리카마이신(plicamycin), 마이토마이신 C(mitomycin C) 및 블레오마이신(bleomycin); 및 식물 알칼로이드(plant alkaloids)로 빈크리스틴(vincristine), 빈블라스틴(vinblastine), 파클리탁셀(paclitaxel), 도세탁셀(docetaxel), 에토포시드(etoposide), 테니포시드(teniposide), 토포테칸(topotecan) 및 이리도테칸(iridotecan) 등이 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0118] 또 하나의 양태로서, 본 발명은 화학식 1로 표시되는 1,2-디페닐에탄 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 안드로겐 수용체 관련 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[0119] 상기 조성물은 유효성분 이외에 식품학적으로 허용가능한 식품보조첨가제를 포함할 수 있다.

[0120] 본 발명에서 사용되는 용어 "식품보조첨가제"란 식품에 보조적으로 첨가될수 있는 구성요소를 의미하며, 각 제형의 건강기능식품을 제조하는데 첨가되는 것으로서 당업자가 적절히 선택하여 사용할 수 있다. 식품보조첨가제의 예로는 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 충전제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등이 포함되지만, 상기 예들에 의해 본 발명의 식품보조첨가제의 종류가 제한되는 것은 아니다.

[0121] 본 발명의 식품 조성물에는 건강기능식품이 포함될 수 있다. 본 발명에서 사용되는 용어 "건강기능식품"이란 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 정제, 캡슐, 분말, 과립, 액상 및 환 등의 형태로 제조 및 가공한 식품을 말한다. 여기서 '기능성'이라 함은 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건용도에 유용한 효과를 얻는 것을 의미한다. 본 발명의 건강기능식품은 당 업계에서 통상적으로 사용되는 방법에 의하여 제조가능하며, 상기 제조시에는 당 업계에서 통상적으로 첨가하는 원료 및 성분을 첨가하여 제조할 수 있다. 또한 상기 건강기능식품의 제형 또한 건강기능식품으로 인정되는 제형이면 제한없이 제조될 수 있다. 본 발명의 식품용 조성물은 다양한 형태의 제형으로 제조될 수 있으며, 일반 약품과는 달리 식품을 원료로 하여 약품의 장기 복용 시 발생할 수 있는 부작용 등이 없는 장점이 있고, 휴대성이 뛰어나, 본 발명의 건강기능식품은 항암제 또는 대사성질환 치료제 등의 효과를 증진시키기 위한 보조제로 섭취가 가능하다.

**발명의 효과**

[0122] 본 발명의 신규한 1,2-디페닐에탄 유도체 화합물은 안드로겐 수용체의 활성을 효과적으로 억제할 수 있으므로, 안드로겐 수용체의 과발현에 의해 유발되는 질환 예컨대, 대머리, 다모증, 행동장애, 여드름 및 정자형성 억제 요구되는 과다 정자형성, 베커모반, 다낭포난소증후군, 심장비대, 관상심장질환, 관상동맥질환, 암질환 및 대사성질환의 예방 또는 치료에 사용될 수 있을 것이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0123] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다.

[0124] **실시예 1: 1,2-디페닐에탄 유도체 화합물의 합성**

[0125] **1.1. 5-히드록시-2-(2-니트로페닐)-3-페닐펜탄디올의 합성**

[0126] (E)-신남알데하이드((E)-cinnamaldehyde; 33 mg, 0.25 mmol)에 디페닐프롤리놀 TMS 에테르(diphenylprolinol TMS ether) 촉매(8 mg, 0.025 mmol)를 첨가하고, 메탄올(0.8 ml)을 가한 후, 4-니트로벤조산(4-nitrobenzoic

acid; 4 mg, 0.025 mmol)을 적가하였다. 이어서, 2-(2-니트로페닐)아세토니트릴(49 mg, 0.30 mmol)을 첨가하고 24시간 동안 교반한 후, 30% 에틸아세테이트/헥산으로 실리카겔 크로마토그래피를 수행하여 주 생성물을 분리하여 수득한 후, 이를 에탄올(1 ml)에 녹이고, 0℃에서 소듐보로하이드라이드(1.0 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 물을 첨가하여 반응을 종결하고 목적 화합물을 에틸아세테이트로 추출하고, 무수황산나트륨으로 건조하고 여과, 감압 농축한 후 40% 에틸아세테이트/헥산 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1을 수득하였다(수율 80%).

[0127]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.07 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.38-7.55 (m, 2H), 7.00-7.31 (m, 5H), 5.22 (d,  $J=5.6$  Hz, 1H), 3.82 (ddd,  $J=2.8, 6.0, 8.8$  Hz, 1H), 3.78-3.83 (m, 2H), 2.22-2.30 (m, 2H).

[0128] **1.2. 메틸 2-(1-시아노-4-히드록시-2-페닐부틸)벤조에이트(화합물 2)의 합성**

[0129] 반응물질로 2-(2-니트로페닐)아세토니트릴 대신에 메틸 2-(시아노메틸)벤조에이트를 사용하는 것을 제외하고는 상기 1.1.과 동일한 방법으로 화합물 2를 수득하였다(수율 56%).

[0130]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.05-7.61 (m, 9H), 5.60 (d,  $J=6.4$  Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.74-3.87 (m, 3H), 2.24-2.32 (m, 2H).

[0131] **1.3. 4-(1-시아노-4-히드록시-2-페닐부틸)벤조니트릴(화합물 3)의 합성**

[0132] 반응물질로 2-(2-니트로페닐)아세토니트릴 대신에 4-(시아노메틸)벤조니트릴을 사용하는 것을 제외하고는 상기 1.1.과 동일한 방법으로 화합물 3을 수득하였다(수율 67%).

[0133]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.56 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.93-7.29 (m, 7H), 5.22 (d,  $J=5.6$  Hz, 1H), 3.65-3.63 (m, 2H), 3.30-3.37 (m, 2H), 2.30-2.37 (m, 2H).

[0134] **1.4. 2-(1-시아노-4-히드록시-2-페닐부틸)벤조니트릴(화합물 4)의 합성**

[0135] 반응물질로 2-(2-니트로페닐)아세토니트릴 대신에 2-(시아노메틸)벤조니트릴을 사용하는 것을 제외하고는 상기 1.1.과 동일한 방법으로 화합물 4를 수득하였다(수율 85%).

[0136]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.06-7.44 (m, 9H), 4.71 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 3.65-3.83 (m, 3H), 2.25-2.33 (m, 2H).

[0137] **1.5. 메틸 4-(1-시아노-4-히드록시-2-페닐부틸)벤조에이트(화합물 5)의 합성**

[0138] 반응물질로 2-(2-니트로페닐)아세토니트릴 대신에 메틸 4-(시아노메틸)벤조에이트를 사용하는 것을 제외하고는 상기 1.1.과 동일한 방법으로 화합물 5를 수득하였다(수율 77%).

[0139]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.94 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.97-7.29 (m, 5H), 6.98 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H), 4.13-4.43 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.72-3.81 (m, 2H), 2.22-2.30 (m, 2H).

[0140] **1.6. (E)-1-에틸 7-메틸 6-(4-니트로페닐)-5-페닐-2-헵텐디오에이트(화합물 6)의 합성**

[0141] (E)-신남알데하이드(33 mg, 0.25 mmol)에 디페닐플리놀 TMS 에테르 촉매(8 mg, 0.025 mmol)를 첨가하고, 메탄올(0.8 ml)을 가한 후, 4-니트로벤조산(4 mg, 0.025 mmol)을 적가하였다. 이어서, 메틸 2-(4-니트로페닐)아세테이트(56 mg, 0.30 mmol)을 첨가하고 48시간 동안 교반한 후, 30% 에틸아세테이트/헥산으로 실리카겔 크로마토그래피를 수행하여 주 생성물을 분리하여 수득한 후, 이를 디클로로메탄(1 ml)에 녹이고, 에틸(트리페닐포스포라닐리덴)아세테이트(0.50 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 3분 동안 교반한 후, 물을 첨가하여 반응을 종결

하고 목적 화합물을 에틸하세테이트로 추출하고, 무수황산나트륨으로 건조하고 여과, 감압 농축한 후 20% 에틸 아세테이트/헥산 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 6을 수득하였다(수율 75%).

[0142]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.25 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.65 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.29-7.38 (m, 6H), 5.77 (d,  $J=15.6$  Hz, 1H), 4.19 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H) 3.78-4.01 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.48-2.78 (m, 2H), 1.24 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H).

[0143] **1.7. (E)-7-벤질 1-에틸 6-(4-니트로페닐)-5-페닐-2-헵텐디오에이트(화합물 7)의 합성**

[0144] 반응물질로 메틸 2-(4-니트로페닐)아세테이트 대신에 벤질 2-(4-니트로페닐)아세테이트를 사용하는 것을 제외하고는 상기 1.6.과 동일한 방법으로 화합물 7을 수득하였다(수율 40%).

[0145]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.22 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.64 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.21-7.58 (m, 11H), 5.74 (d,  $J=15.2$  Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.22 (q,  $J=7.6$  Hz, 2H), 3.72-3.98 (m, 2H), 2.39-2.76 (m, 2H), 1.24 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H).

[0146] **1.8. (E)-1-에틸 7-메틸 6-(4-니트로페닐)-5-*p*-톨릴-2-헵텐디오에이트(화합물 8)의 합성**

[0147] 반응물질로 (E)-신남알데하이드 대신에 (E)-3-*p*-톨릴아크릴알데하이드를 사용하는 것을 제외하고는 상기 1.6.과 동일한 방법으로 화합물 8을 수득하였다(수율 82%).

[0148]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.23 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.63 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.12-7.34 (m, 5H), 5.78 (d,  $J=15.6$  Hz, 1H), 4.17 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H) 3.76-4.02 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.48-2.78 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.24 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H).

[0149] **1.9. (E)-1-에틸 7-메틸 5-(4-클로로페닐)-6-(4-니트로페닐)-2-헵텐디오에이트(화합물 9)의 합성**

[0150] 반응물질로 (E)-신남알데하이드 대신에 (E)-3-(4-클로로페닐)아크릴알데하이드를 사용하는 것을 제외하고는 상기 1.6.과 동일한 방법으로 화합물 9를 수득하였다(수율 89%).

[0151]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.24 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.62 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.19-7.32 (m, 5H), 5.78 (d,  $J=15.6$  Hz, 1H), 4.20 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H) 3.75-4.00 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.52-2.66 (m, 2H), 1.28 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H).

[0152] **1.10. (E)-1-에틸 7-메틸 5-(2,3-디클로로페닐)-6-(4-니트로페닐)-2-헵텐디오에이트(화합물 10)의 합성**

[0153] 반응물질로 (E)-신남알데하이드 대신에 (E)-3-(3,4-디클로로페닐)아크릴알데하이드를 사용하는 것을 제외하고는 상기 1.6.과 동일한 방법으로 화합물 10을 수득하였다(수율 87%).

[0154]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.04 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.18-7.45 (m, 6H), 5.74 (d,  $J=15.2$  Hz, 1H), 4.24 (q,  $J=7.6$  Hz, 2H) 3.75-4.00 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.50-2.65 (m, 2H), 1.28 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H).

[0155] **1.11. (E)-1-에틸 7-메틸 5-(4-브로모페닐)-6-(4-니트로페닐)-2-헵텐디오에이트(화합물 11)의 합성**

[0156] 반응물질로 (E)-신남알데하이드 대신에 (E)-3-(4-브로모페닐)아크릴알데하이드를 사용하는 것을 제외하고는 상기 1.6.과 동일한 방법으로 화합물 11을 수득하였다(수율 68%).

[0157]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.24 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.62 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.17-7.30 (m, 5H), 5.75 (d,  $J=15.2$  Hz, 1H), 4.24 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H) 3.74-4.05 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.52-2.69 (m, 2H), 1.27

(t,  $J=7.2$  Hz, 3H).

- [0158] **1.12. (E)-1-에틸 7-메틸 5-(4-플루오로페닐)-6-(4-니트로페닐)-2-헵텐디오에이트(화합물 12)의 합성**
- [0159] 반응물질로 (E)-신남알데하이드 대신에 (E)-3-(4-플루오로페닐)아크릴알데하이드를 사용하는 것을 제외하고는 상기 1.6.과 동일한 방법으로 화합물 12를 수득하였다(수율 52%).
- [0160]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.24 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.94-7.28 (m, 7H), 5.80 (d,  $J=15.6$  Hz, 1H), 4.18 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H) 3.68-3.98 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.52-2.69 (m, 2H), 1.28 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H).
- [0161] **1.13. (E)-1-에틸 7-메틸 5-(3-메톡시페닐)-6-(4-니트로페닐)-2-헵텐디오에이트(화합물 13)의 합성**
- [0162] 반응물질로 (E)-신남알데하이드 대신에 (E)-3-(3-메톡시페닐)아크릴알데하이드를 사용하는 것을 제외하고는 상기 1.6.과 동일한 방법으로 화합물 13을 수득하였다(수율 76%).
- [0163]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.23 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.63 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.78-7.20 (m, 4H), 5.74 (d,  $J=14.8$  Hz, 1H), 4.23 (q,  $J=7.6$  Hz, 2H) 3.70-4.01 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.53-2.69 (m, 2H), 1.24 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H).
- [0164] **1.14. (E)-1-에틸 7-메틸 5-(3,4-디메톡시페닐)-6-(4-니트로페닐)-2-헵텐디오에이트(화합물 14)의 합성**
- [0165] 반응물질로 (E)-신남알데하이드 대신에 (E)-3-(3,4-디메톡시페닐)아크릴알데하이드를 사용하는 것을 제외하고는 상기 1.6.과 동일한 방법으로 화합물 14를 수득하였다(수율 79%).
- [0166]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.23 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.63 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.77-7.22 (m, 2H), 6.45-7.54 (m, 2H), 5.78 (d,  $J=15.2$  Hz, 1H), 4.21 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H) 3.72-4.04 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.48-2.68 (m, 2H), 1.23 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H).
- [0167] **1.15. (E)-1-에틸 7-메틸 5-(2-니트로페닐)-6-(4-니트로페닐)-2-헵텐디오에이트(화합물 15)의 합성**
- [0168] 반응물질로 (E)-신남알데하이드 대신에 (E)-3-(2-니트로페닐)아크릴알데하이드를 사용하는 것을 제외하고는 상기 1.6.과 동일한 방법으로 화합물 15를 수득하였다(수율 79%).
- [0169]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.03 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.19-7.6 (m, 7H), 5.73 (d,  $J=15.6$  Hz, 1H), 4.22 (q,  $J=7.6$  Hz, 2H) 3.68-4.05 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.52-2.72 (m, 2H), 1.20 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H).
- [0170] **1.16. (E)-1-에틸 7-메틸 5,6-비스(4-니트로페닐)-2-헵텐디오에이트(화합물 16)의 합성**
- [0171] 반응물질로 (E)-신남알데하이드 대신에 (E)-3-(4-니트로페닐)아크릴알데하이드를 사용하는 것을 제외하고는 상기 1.6.과 동일한 방법으로 화합물 16을 수득하였다(수율 89%).
- [0172]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.22 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 8.20 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.14-7.32 (m, 4H), 5.76 (d,  $J=15.6$  Hz, 1H), 4.24 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H) 3.70-4.04 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.47-2.69 (m, 2H), 1.24 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H).
- [0173] **1.17. (E)-1-에틸 7-메틸 5-(2-퓨라닐)-6-(4-니트로페닐)-2-헵텐디오에이트(화합물 17)의 합성**
- [0174] 반응물질로 (E)-신남알데하이드 대신에 (E)-3-(퓨란-2-일)아크릴알데하이드를 사용하는 것을 제외하고는 상기 1.6.과 동일한 방법으로 화합물 17을 수득하였다(수율 85%).

[0175]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.08 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.32 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.14-7.30 (m, 2H), 5.75-6.08 (m, 3H), 4.25 (q, *J*=7.2 Hz, 2H) 3.72-4.07 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.52-2.68 (m, 2H), 1.23 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0176]

**실시예 2: 1,2-디페닐에탄 유도체 화합물의 안드로젠 수용체 억제활성**

[0177]

상기 실시예 1에서 제조한 본 발명의 1,2-디페닐에탄 유도체 화합물들의 안드로젠 수용체 조절효과를 확인하기 위하여 리포터 분석을 실시하였다. 이를 위해, 전립선 암세포인 LNCap 세포와 렌티바이러스 시스템을 이용하여 안드로젠 수용체 루시퍼라제 리포터 벡터를 감염시켜 제조한 세포를 사용하였다. 상기 제조한 세포를 96웰 플레이트의 각 웰 당 1×10<sup>4</sup> 세포의 밀도로 분주하여 하루 동안 배양한 후, 하기 표 1-1 및 1-2에 나타난 17개 화합물을 각각 10 μM 농도로 24시간 동안 처리하고, 리포터 활성분석을 수행하였다. 각 웰의 세포를 RIPA 버퍼를 이용하여 용해시킨 후, 세포 용해물의 루시퍼라제 활성을 측정하여 표 1-1 및 1-2에 나타내었다. 활성(%)은 상대적인 활성 수치를 기록하였다. 3회의 독립적인 리포터 분석을 통해 평균±표준편차로 나타내었다.

[0178]

[표 1-1]

화합물 #	구조식	화학식	분자량	안드로젠 수용체 루시퍼라제 활성 (%)
1		C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	294.3047	56 ± 3.15
2		C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>	307.3432	67 ± 6.71
3		C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	274.3166	51 ± 2.60
4		C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	274.3166	88 ± 5.78
5		C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub>	307.3432	31 ± 1.99
6		C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>6</sub>	395.4052	12 ± 2.09
7		C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>6</sub>	471.5012	11 ± 0.41

[0179]

[0180]

[표 1-2]

화합물 #	구조식	화학식	분자량	안드로겐 수용체 루시퍼라제 활성 (%)
8		C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub>	409.4318	11 ± 1.13
9		C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>6</sub>	429.8503	14 ± 1.61
10		C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>6</sub>	464.2954	25 ± 1.27
11		C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> BrNO <sub>6</sub>	474.3013	9 ± 1.38
12		C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> FNO <sub>6</sub>	413.3957	8 ± 0.63
13		C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>7</sub>	425.4312	14 ± 1.15
14		C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>8</sub>	455.4572	17 ± 0.96
15		C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	440.4028	14 ± 0.51
16		C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	440.4028	11 ± 0.44
17		C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>7</sub>	385.3674	12 ± 0.71

[0181]

[0182]

그 결과, 상기 표 1-1 내지 1-2에 나타난 바와 같이, 17종의 화합물 모두가 안드로겐 활성을 저해함을 확인하였으며, 특히 화합물 4를 제외한 화합물들에서 루시퍼라제 활성이 70% 이하로 저하되었으며, 나아가 화합물 6 내지 17은 30% 미만으로 저하되었다. 종합적으로, 이와 같은 결과는 상기 본 발명에 따른 17종의 신규한 화합물이 전립선 암세포인 LNCap 세포에서 안드로겐 수용체의 활성을 억제할 수 있으므로, 안드로겐 수용체의 과발현 또는 과다활성에 의해 유발될 수 있는 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있음을 암시한다.