



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0022203
 (43) 공개일자 2008년03월10일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) Int. Cl.
 C07C 271/22 (2006.01) C07C 271/26 (2006.01)
 C07C 271/06 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2008-7001522</p> <p>(22) 출원일자 2008년01월18일
 심사청구일자 없음
 번역문제출일자 2008년01월18일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2006/023873
 국제출원일자 2006년06월20일</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2007/002013
 국제공개일자 2007년01월04일</p> <p>(30) 우선권주장
 60/692,625 2005년06월20일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 제노포트 인코포레이티드
 미국 95051 캘리포니아주 산타 클라라 센트럴 익스프레스웨이 3410</p> <p>(72) 발명자
 안텔라이트 베른트
 미국 94025 캘리포니아주 멘로 파크 오키프 스트리트 219</p> <p>리 윤샤오
 미국 94046 캘리포니아주 서니베일 엘름 코르트 180 넘버 812
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 특허법인코리아나</p> |
|--|--|

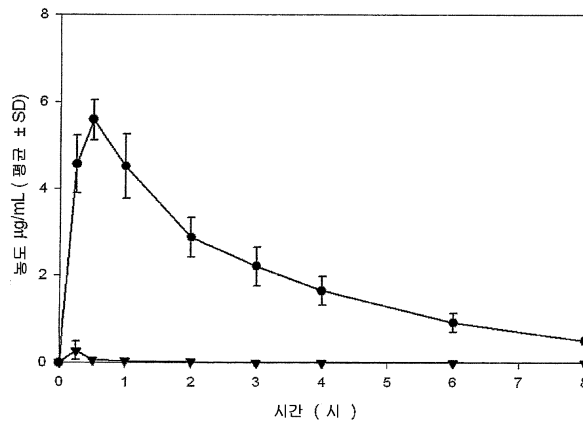
전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 트라넥삼산의 아실옥시알킬 카르바메이트 프로드러그, 합성방법 및 용도

(57) 요약

각종 질병 또는 질환 치료를 위한 트란스-4-(아미노메틸)-시클로헥산카르복실산의 아실옥시알킬 카르바메이트 프로드러그, 이의 약학 조성물, 트란스-4-(아미노메틸)-시클로헥산-카르복실산의 프로드러그 제조 방법, 및 트란스-4-(아미노메틸)-시클로헥산카르복실산의 프로드러그 및 이의 약학 조성물의 이용 방법이 개시되어 있다. 경구 및 국소 투여에 적합하고 서방성 투여 형태에 적합한 트란스-4-(아미노메틸)-시클로헥산카르복실산의 아실옥시알킬 카르바메이트 프로드러그 및 이의 약학 조성물이 또한 개시되어 있다.

대표도



(72) 발명자

제랭 노아

미국 94086 캘리포니아주 서니베일 세쿼이아 드라이브 773

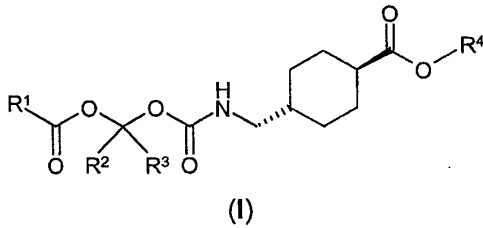
겔럽 마크 에이

미국 94022 캘리포니아주 로스 알토스 오렌지 애비뉴 511

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 (I) 의 화합물, 약학적으로 허용가능한 이의 염, 또는 이들 중 임의의 약학적으로 허용가능한 용매 화물:



[식중:

R¹ 은 아실, 치환 아실, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환 시클로헥테로알킬, 헥테로알킬, 치환 헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬 및 치환 헥테로아릴알킬로부터 선택되고;

R² 및 R³ 은 독립적으로 수소, 알킬, 치환 알킬, 알콕시카르보닐, 치환 알콕시카르보닐, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 카르바모일, 치환 카르바모일, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 헥테로알킬, 치환 헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬 및 치환 헥테로아릴알킬로부터 선택되거나, 또는 R² 및 R³ 은 결합되는 탄소 원자와 함께 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬 또는 치환 시클로헥테로알킬 고리를 형성하고;

R⁴ 는 수소, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 아릴디알킬실릴, 치환 아릴디알킬실릴, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환 시클로헥테로알킬, 헥테로알킬, 치환 헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬, 치환 헥테로아릴알킬, 트리알킬실릴 및 치환 트리알킬실릴로부터 선택된다].

청구항 2

제 1 항에 있어서, R¹ 이 C₁₋₆ 알킬, 치환 C₁₋₆ 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 치환 C₆₋₁₀ 아릴, C₃₋₇ 시클로알킬, 치환 C₃₋₇ 시클로알킬, C₇₋₁₆ 아릴알킬 및 C₇₋₁₆ 치환 아릴알킬로부터 선택되는 화합물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, R¹ 이 C₁₋₄ 알킬, 치환 C₁₋₄ 알킬, 페닐, 치환 페닐, 시클로헥실 및 치환 시클로헥실로부터 선택되는 화합물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, R¹, R², R³ 및 R⁴ 중 하나 이상이 C₁₋₃ 알킬, -OH, -NH₂, -SH, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 아실, C₁₋₃ 티오알킬, C₁₋₃ 알콕시카르보닐, C₁₋₃ 알킬아미노 및 C₁₋₃ 디알킬아미노 중 하나 이상으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되는 화합물.

청구항 5

제 1 항에 있어서, R¹ 이 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 페닐, o-톨릴 및 시클로헥실로부터 선택되는 화합물.

청구항 6

제 1 항에 있어서, R^4 가 수소, C_{1-6} 알킬, 치환 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 치환 C_{3-7} 시클로알킬, C_{6-10} 아릴, 치환 C_{6-10} 아릴, C_{7-16} 아릴알킬, 치환 C_{7-16} 아릴알킬, C_{3-12} 트리알킬실릴 및 C_{7-14} 아릴디아알킬실릴로부터 선택되는 화합물.

청구항 7

제 1 항에 있어서, R^4 가 수소, 메틸, 에틸, *tert*-부틸, 알릴, 벤질, 4-메톡시벤질, 디페닐메틸, 트리페닐메틸, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리아이소프로필실릴, *tert*-부틸디메틸실릴 및 페닐디메틸실릴로부터 선택되는 화합물.

청구항 8

제 1 항에 있어서, R^4 가 수소, 알릴, 벤질 및 트리메틸실릴로부터 선택되는 화합물.

청구항 9

제 1 항에 있어서, R^4 가 수소인 화합물.

청구항 10

제 1 항에 있어서, R^2 및 R^3 이 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 치환 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, 치환 C_{6-10} 아릴, C_{3-7} 시클로알킬 및 치환 C_{3-7} 시클로알킬로부터 선택되는 화합물.

청구항 11

제 1 항에 있어서, R^2 및 R^3 이 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, 페닐 및 시클로헥실로부터 선택되는 화합물.

청구항 12

제 1 항에 있어서, R^2 가 수소이고, R^3 이 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, 페닐 및 시클로헥실로부터 선택되는 화합물.

청구항 13

제 1 항에 있어서, R^1 이 C_{1-6} 알킬, 치환 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, 치환 C_{6-10} 아릴, C_{3-7} 시클로알킬, 치환 C_{3-7} 시클로알킬, C_{7-16} 아릴알킬 및 C_{7-16} 치환 아릴알킬로부터 선택되고, R^2 및 R^3 이 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 치환 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, 치환 C_{6-10} 아릴, C_{3-7} 시클로알킬 및 치환 C_{3-7} 시클로알킬로부터 선택되는 화합물.

청구항 14

제 1 항에 있어서, R^1 이 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, 페닐, *o*-톨릴 및 시클로헥실로부터 선택되고, R^2 가 수소이고, R^3 이 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, 페닐 및 시클로헥실로부터 선택되는 화합물.

청구항 15

제 14 항에 있어서, R^4 가 수소인 화합물.

청구항 16

제 1 항에 있어서, 하기로부터 선택되는 화합물, 약학적으로 허용가능한 이의 염, 및 이들 중 임의의 약학적으로 허용가능한 용매화물:

- 트란스-4-{{(2-메틸프로파노일옥시)메톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- 트란스-4-{{(2,2-디메틸프로파노일옥시)메톡시카르보닐}-아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- 트란스-4-{{(3-메틸부타노일옥시)메톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- 트란스-4-{{(벤조일옥시)메톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- 트란스-4-{{1-(2-메틸프로파노일옥시)에톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- 트란스-4-{{1-(2-메틸프로파노일옥시)프로폭시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- 트란스-4-{{1-(2-메틸프로파노일옥시)-2-메틸프로폭시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- 트란스-4-{{1-(벤조일옥시)-2-메틸프로폭시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- 트란스-4-{{1-(시클로헥실카르보닐옥시)-2-메틸프로폭시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- 트란스-4-{{1-(펜타노일옥시)-2-메틸프로폭시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- 트란스-4-{{1-(프로파노일옥시)-2-메틸프로폭시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- 트란스-4-{{1-(부타노일옥시)에톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- 트란스-4-{{1-(펜타노일옥시)에톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- 트란스-4-{{1-(3-메틸부타노일옥시)에톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- 트란스-4-{{1-(2,2-디메틸프로파노일옥시)에톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- 트란스-4-{{1-(시클로헥실카르보닐옥시)에톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- 트란스-4-{{1-(벤조일옥시)에톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- 트란스-4-{{1-(2-메틸벤조일옥시)에톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- 트란스-4-{{1-(부타노일옥시)부톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- 트란스-4-{{1-(2-메틸프로파노일옥시)부톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- 트란스-4-{{1-(3-메틸부타노일옥시)부톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- 트란스-4-{{1-(2,2-디메틸프로파노일옥시)부톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- 트란스-4-{{1-(벤조일옥시)부톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- 트란스-4-{{1-(2-메틸벤조일옥시)부톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- 트란스-4-{{1-(부타노일옥시)프로폭시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- 트란스-4-{{1-(2,2-디메틸프로파노일옥시)프로폭시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- 트란스-4-{{1-(벤조일옥시)프로폭시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- 트란스-4-{{1-(부타노일옥시)-2-메틸프로폭시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- 트란스-4-{{1-(부타노일옥시)-1-시클로헥실메톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- 트란스-4-{{1-(2-메틸프로파노일옥시)-1-시클로헥실메톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- 트란스-4-{{1-(아세톡시)부톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- 트란스-4-{{1-(프로파노일옥시)부톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- 트란스-4-{{1-(아세톡시)-2-메틸프로폭시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- 트란스-4-{{1-(3-메틸부타노일옥시)-2-메틸프로폭시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;

트란스-4-([1-(2,2-디메틸프로파노일옥시)-2-메틸프로폭시카르보닐]아미노메틸)-시클로헥산카르복실산;
트란스-4-([1-(아세톡시)에톡시카르보닐]아미노메틸)-시클로헥산카르복실산; 및
트란스-4-([1-(프로파노일옥시)에톡시카르보닐]아미노메틸)-시클로헥산카르복실산.

청구항 17

제 1 항에 따른 치료적 유효량의 화학식 (I) 의 하나 이상의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 비이클을 포함하는 약학 조성물.

청구항 18

제 17 항에 있어서, 경구 제형인 약학 조성물.

청구항 19

제 17 항에 있어서, 국소 제형인 약학 조성물.

청구항 20

제 17 항에 있어서, 서방성 제형인 약학 조성물.

청구항 21

제 20 항에 있어서, 서방성 경구 제형인 약학 조성물.

청구항 22

제 17 항에 있어서, 화학식 (I) 의 하나 이상의 화합물이 과다 출혈, 피부 질병, 피부 질환 및 종양 전이로부터 선택되는 병상 환자의 치료에 효과적인 양으로 존재하는 약학 조성물.

청구항 23

제 22 항에 있어서, 추가로 하나 이상의 세포독성제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 24

제 1 항에 따른 치료적 유효량의 화학식 (I) 의 하나 이상의 화합물을 환자에 투여하는 것을 포함하는, 과다 출혈, 피부 질병, 피부 질환 또는 종양 전이의 치료가 필요한 환자에 있어서 과다 출혈, 피부 질병, 피부 질환 또는 종양 전이로부터 선택된 증상의 치료 방법.

청구항 25

제 24 항에 있어서, 하나 이상의 세포독성제를 환자에 투여하는 것을 추가로 포함하는, 종양 전이의 치료 방법.

명세서

<1> 본 출원은, 전체가 본 발명에 참고로 포함되는 2005년 6월 20일 출원된 미국 가출원 No. 60/692,625 의 우선권을 주장한다.

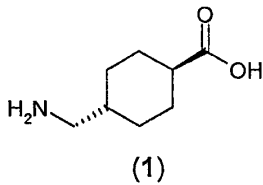
기술분야

<2> 본 개시는 각종 질병 또는 질환을 치료하기 위한 아실옥시알킬 카르바메이트 트란스-4-(아미노메틸)-시클로헥산카르복실산의 프로드러그, 이의 약학 조성물, 트란스-4-(아미노메틸)-시클로헥산카르복실산의 프로드러그의 제조 방법, 및 트란스-4-(아미노메틸)-시클로헥산카르복실산의 프로드러그 및 이의 약학 조성물의 이용 방법에 관한 것이다. 본 개시는 또한 서방성 투여 형태를 이용한 구강 투여용을 포함하는 구강 및 국소 투여에 적합한 상기 프로드러그에 관한 것이다.

배경기술

<3> 하기 화학식의 트라넥삼산 (tranexamic acid) (1) (트란스-4-(아미노메틸)-시클로헥산카르복실산,

Cyklokapron®) 은 :



<4>

<5> 플라스미노겐 및 플라스민에서의 라이신 결합 위치를 가역적으로 블록킹하는 항섬유소용해제 (antifibrinolytic agent) 이고, 정상적인 생리학적 지혈 공정에서 형성하는 섬유소 응괴의 단백질분해를 방지하는 작용을 한다.

플라스미노겐 및 플라스민 양쪽은 섬유소용해의 활성화제 및 활성 응괴용해제(clot-lysing agent) 이다. 따라서 트라넥삼산은 섬유소 응괴 안정화에 일조하고, 이는 차례로 응혈을 유지시키고 출혈 조절에 일조한다.

<6> 트라넥삼산은 과도한 출혈, 예를 들어, 심장 수술과 관련된 과다 출혈, 상부 위장관 출혈, 진행암 환자의 혈액 손실 (급성 출혈성 사고 및 저체적 만성 출혈 양쪽), 혈우병환자의 치과 치료 동안 발생하는 과도한 출혈, 그리고 월경 동안의 과다 출혈, 즉 월경과다에 대해 조절하는데 임상적으로 사용된다 (참고. Wellington and Wagstaff, *Drugs*, 2003, 63, 1417-1433; Dunn and Goa, *Drugs*, 1999, 57, 1005-1032; Pereira and Phan, *The Oncologist*, 2004, 9, 561-570).

<7> 상피 생물학 및 병태생리학에서 플라스미노겐/플라스민 단백질분해 캐스케이드의 중요성은 또한 양호하게 인식되고 있다 (Kramer *et al.*, *Biol. Chem. Hoppe-Seylar*, 1995, 3, 131-141). 기계적 또는 화학적 부상에 의한 각질층의 파괴는 상피 단백질분해 활성을 유도한다. 인간 또는 설치류 피부의 트라넥삼산으로의 국소 치료는 격막 회복을 상당히 촉진시키고 상피 이상증식을 상당히 감소시키며, 상피 창상 치유 촉진에서 플라스민 억제성 화합물에 대한 역할을 제시한다 (Denda *et al.*, *J. Invest. Dermatol.*, 1997, 109, 84-90; Kitamura *et al.*, *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 1995, 29, 133-145). 인체 피부의 자외선 노출은 홍반 및 색소침착을 일으키고, 색소침착은 멜라닌 생성 증가에 기인한다. 자외선 노출후 피부에서 아라키돈산 및 프로스타글란딘 대사 물질의 생산 증가의 기여에 있어서 플라스민의 역할은 또한 증명되어 있다. 트라넥삼산의 국소 적용은 프로스타글란딘 생산에서 투여 의존형 감소를 통한 생체내 자외선 유도된 색소침착을 방지한다 (Maeda and Naganuma, *J. Photochem. Photobiol. B*, 1998, 47, 136-141; Manosroi *et al.*, *J. Cosmet. Sci.*, 2002, 53, 375-386; Suetsugu *et al.*, 미국 특허 No. 5,690,914).

<8> 플라스미노겐 활성화 시스템은 또한 세포의 기질 (extracellular matrix; ECM) 퇴화를 책임지는 우세한 프로테아제 경로이다. 암 전염 및 전이는 침윤성 세포 이동, 즉 ECM 이 세포가 움직이는 기질층 뿐만 아니라 세포가 극복해야 하는 물리적 장애물의 이중 역할을 하는 프로세스와 같은 의미이다. ECM 이 이동 방향으로 취하는 물리적 장애물을 퇴화시키기 위해, 세포는 ECM 성분을 가수분해시킬 수 있는 플라스미노겐 및 플라스민과 같은 단백질분해 효소를 이용한다 (Stonelake *et al.*, *Br. J. Cancer*, 1997, 75, 951-959; Dunbar *et al.*, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2000, 9, 2085-2092; Sidenius and Blasi, *Cancer Metastasis Rev.*, 2003, 22, 205-222). 그러므로, 플라스민 억제 화합물, 예컨대, 트라넥삼산은 단독으로 또는 세포독성 항암제와 조합으로 항전이제로서 유용성을 나타낸다 (Tsutsumi and Konishi, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, 2002114673).

<9> 월경과다는 월경 주기 당 >80 mL 의 혈액 손실로서 정의되고, 다수 여성에게 영향을 미치며, 심각한 건강 문제를 나타낸다. 유병률은 서구 세계를 통해 유사하다고 여겨지고 있으며, 영국에서 34세 내지 49세 연령의 20 명의 여성 중 1명 이상이 월경 질환 때문에 여성들의 일반 개업의 (general practitioner) 에게 진찰을 받을 것이다. 월경과다는 월경 문제에 대한 일차 진료 상담의 60% 및 전체 산부인과 의뢰의 12% 를 차지한다 (Peto *et al.*, *Fam. Pract.*, 1993, 10, 207-211; McPherson and Andersson, eds., *Women's problems in general practice*, Oxford: Oxford University Press, 1983, pp 21-41; Bradlow *et al.*, *Patterns of referral*, Oxford: Oxford Health Services Research Unit, 1992). 각종 병리학적 메카니즘이 월경과다의 원인에 기여할 수 있지만, 과다 월경 혈액 손실 여성의 약 50% 는 잠재적인 해부학적 또는 내분비적 이상이 없다. 상기 여성에 있어서, 자궁내 섬유소분해 활성은 정상 월경 혈액 손실의 여성에서 보다 높고, 상기 증가된 섬유소분해는 자궁내막 유도된 플라스민 및 플라스미노겐 활성화제의 수준 상승에 기인한다 (Gleeson, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1994, 171, 178-183; Dockeray *et al.*, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1987, 24, 309-318).

<10> 임상학적으로 효과적인 항섬유소분해제, 예컨대, 트라넥삼산 (월경 혈액 손실을 ~50% 만큼 감소시킴을 나타내고

있음) 의 이용가능성에도 불구하고, 월경과다 여성의 약 60% 가 산부인과 의사 의뢰의 5년 이내에 자궁절제술을 경험한다 (Coulter *et al.*, *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1991, 98, 789-796). 월경과다를 겪는 여성은 전형적으로 월경 (4 - 7 일) 과 동시에 트라넥삼산으로 경구 치료를 받는다. 1일 3회 또는 4회 투여되는 500-1500 mg 트라넥삼산 정제의 투여량이 전형적이다. 정맥내 투여 제형은 또한 수술 셋팅에서 연속 주입액으로서 사용하기에 유용하다. 빈번한 1일 경구 투여에 대한 요건은 트라넥삼산의 차선적 약물동력학적 특성에서 기인하고, 이는 적당한 경구 생체이용율 (~30%) 및 ~2 시간의 신속한 말단 소실 반감기를 포함한다.

<11> 서방성 경구 투여 제형은, 종래 기술에 널리 공지된 바와 같이, 신속한 전신 약물 제거의 문제점에 대한 종래 해결책이다 (예, Remington's Pharmaceutical Sciences, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 19th Edition, 1995 참고). 삼투압 전달 시스템은 또한 공인된 지효성 약물 전달 방법이다 (예, Verma *et al.*, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2000, 26, 695-708 참고). 상기 기술의 성공적 적용은 대장 (또한 본 발명에서 결장으로 언급됨) 으로부터의 효과적인 흡수 수준을 갖는 해당 약물에 의존하고, 여기에서 투여 형태는 위장관을 통해 이의 통과 동안의 시간 대부분을 소비한다. 트라넥삼산은, 결장 점막을 통한 약물의 제한된 투과성과 일치하여, 인체에서 직장 투여후 부족하게 흡수된다 (Almer *et al.*, *J. Clin. Pharm.*, 1992, 32, 49-54). 트라넥삼산에 대한 구강 조절된 방출 제형의 개발은 트라넥삼산 요법의 편익, 효능 및 부작용 프로필을 상당히 향상시킬 수 있다. 그러나, 소장의 근위 흡수 구역을 통한 종래 투여 형태의 신속한 통과는 따라서 상기 약물에 대한 서방성 기술의 성공적 적용을 훨씬 방지한다. 헤슬리 등(Heasley *et al.*) 은, 투여 형태가 위에서 소장까지 통과할 때까지, 1 - 2 시간 만에 약물의 용해를 지연시키도록 고안된 장용성 중합체 코팅액의 사용에 기초한 트라넥삼산의 지연된 방출 구강 제형을 기재하였다 (미국 특허 출원 No. 2005/002825). 상기 제형은 구강 트라넥삼산 요법을 수반할 수 있는 위장 역반응 (매쓰꺼움, 구토, 설사, 소화불량 및 월경통) 을 감소시킨다고 말한다. 그러나, 상기 제형은 약물의 소실 반감기를 실질적으로 변경시키고, 따라서 빈번한 1일 투여에 대한 요건을 극복한다고 예상되지 않을 것이다.

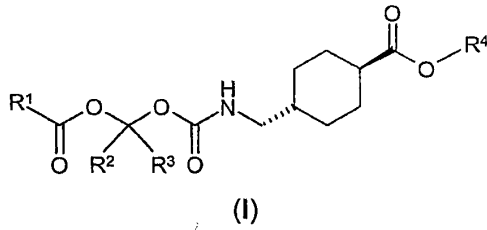
<12> 대장에서 양호하게 흡수되고 그러므로 경구 서방성 제형에 적합하고, 따라서 항섬유소용해 요법의 편익, 효능 및 부작용을 개선하는 트라넥삼산의 새로운 프로드러그가 상당히 요구된다. 더욱이, 트라넥삼산의 쯔비티이온성 특성이 상피성 격막을 통한 화합물의 투과성을 제한하기 때문에, 또한 피부 질환, 예컨대, 창상 치유, 상피성 과다형성, 피부 거칠음, 불요 피부 착색 등의 치료에서 더욱 효과적인 국소 투여를 위해 제공하는 트라넥삼산의 고 친유성 프로드러그 유도체가 요구된다.

<13> 트라넥삼산의 불완전 위장 흡수에 대한 한가지 해결책은 프로드러그 유도체의 고안을 통한 것이다 (참고. Svahn *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1986, 29, 448-453; Svahn *et al.*, 유럽 특허 No. 0 079 872 B1; Svahn *et al.*, 미국 특허 No. 4,483,867; Jonsson, 국제 공보 No. W094/15904; Svahn *et al.*, *Arzneim-Forsch.*, 1988, 38, 735-738; Edlund *et al.*, *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1995, 102, 913-917). 프로드러그 1-(에톡시카르보닐)옥시에틸 트란스-4-(아미노메틸)-시클로헥산카르복실레이트 (즉, Kabi 2161) 는 인간 환자에 있어서 트라넥삼산의 현저히 개선된 경구 생체이용율을 나타내었고, 특발성 월경과다로 고통받는 여성에 있어서 월경 혈액 손실의 감소에 효과적이었다.

<14> 요약

<15> 기타 요구 중에서, 상기 기재된 요구는, 각종 의학적 병상을 치료하기 위한 트라넥삼산의 아실옥시알킬 카르바메이트 프로드러그, 트라넥삼산의 아실옥시알킬 카르바메이트 프로드러그의 약학 조성물, 트라넥삼산의 아실옥시알킬 카르바메이트 프로드러그의 제조 방법, 및 트라넥삼산의 아실옥시알킬 카르바메이트 프로드러그 및/또는 이의 약학 조성물의 이용 방법을 본 발명에 개시함으로써 충족될 수 있다. 상기 개시는 또한 서방성 투여 형태를 이용한 경구 투여를 포함하는 경구 및 국소 투여에 적합한 프로드러그를 제공한다.

<16> 한 측면에 있어서, 하기 화학식 (I) 의 화합물, 약학적으로 허용가능한 이의 염, 및 이들 중 임의의 약학적으로 허용가능한 용매화물이 제공된다:



<17>

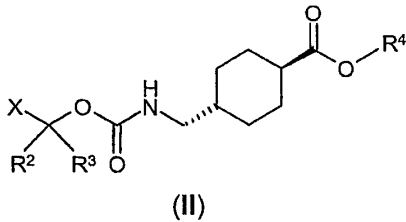
<18> [식중:

<19> R¹ 은 아실, 치환 아실, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환 시클로헥테로알킬, 헥테로알킬, 치환 헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬 및 치환 헥테로아릴알킬로부터 선택되고;

<20> R² 및 R³ 은 독립적으로 수소, 알킬, 치환 알킬, 알콕시카르보닐, 치환 알콕시카르보닐, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 카르바모일, 치환 카르바모일, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 헥테로알킬, 치환 헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬 및 치환 헥테로아릴알킬로부터 선택되거나, 또는 R² 및 R³ 은 결합되는 탄소 원자와 함께 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬 또는 치환 시클로헥테로알킬 고리를 형성하고;

<21> R⁴ 는 수소, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 아릴디알킬실릴, 치환 아릴디알킬실릴, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환 시클로헥테로알킬, 헥테로알킬, 치환 헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬, 치환 헥테로아릴알킬, 트리알킬실릴 및 치환 트리알킬실릴로부터 선택된다].

<22> 또다른 측면에 있어서, 화학식 (II) 의 화합물, 약학적으로 허용가능한 이의 염 및 이들 중 임의의 약학적으로 허용가능한 용매화물이 제공된다:



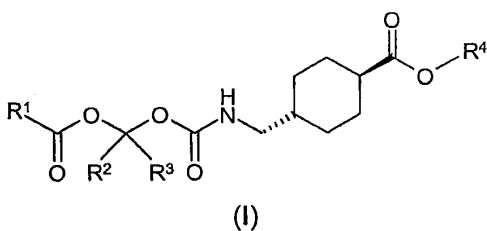
<23>

<24> [식중:

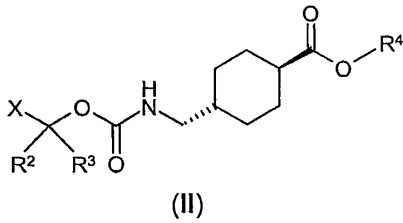
<25> X 는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 및 R²⁰ SO₃ (식중 R²⁰ 은 C₁₋₆ 알킬, C₅₋₇ 아릴 및 치환 C₅₋₇ 아릴로부터 선택된다) 로부터 선택되고;

<26> R², R³ 및 R⁴ 는 상기 정의된 바와 같다].

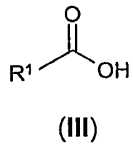
<27> 또다른 측면에 있어서, 하기 화학식 (I) 의 화합물, 약학적으로 허용가능한 이의 염 및 이들 중 임의의 약학적으로 허용가능한 용매화물을 제공하기 위해, 하기 화학식 (II) 의 화합물, 하기 화학식 (III) 의 화합물 그리고, 유기 염기, 무기 염기 및 이들의 조합물로부터 선택된 반응물의 하나 이상의 등가물을 접촉시키는 것을 포함하는, 화학식 (I) 의 화합물의 합성 방법이 제공된다:



<28>



<29>



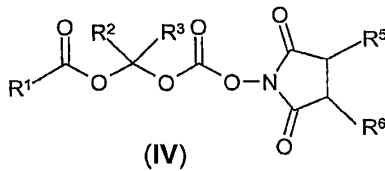
<30>

<31>

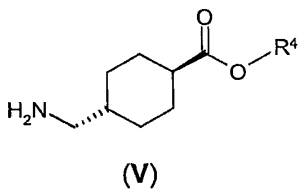
[식중, X, R¹, R², R³ 및 R⁴ 는 상기 정의된 바와 같다].

<32>

또다른 측면에 있어서, 화학식 (I) 의 화합물, 약학적으로 허용가능한 이의 염 또는 이들 중 임의의 약학적으로 허용가능한 용매화물을 제공하기 위해, 하기 화학식 (IV) 의 화합물을 하기 화학식 (V) 의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 화학식 (I) 의 화합물의 합성 방법이 제공된다:



<33>



<34>

<35>

[식중:

<36>

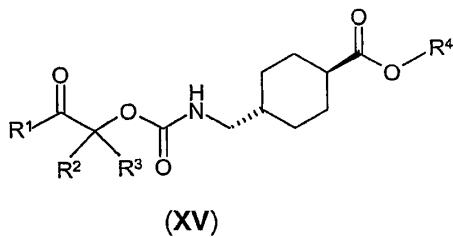
R⁵ 및 R⁶ 은 독립적으로 수소, 아실아미노, 아실옥시, 알콕시카르보닐아미노, 알콕시카르보닐옥시, 알킬, 치환 알킬, 알콕시, 치환 알콕시, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 카르바모일옥시, 디알킬아미노, 헤테로아릴, 치환 헤테로아릴, 히드록시 및 술폰아미도로부터 선택되거나, 또는 R⁵ 및 R⁶ 은 결합되는 원자와 함께 치환 시클로알킬, 치환 시클로헤테로알킬 또는 치환 아릴 고리를 형성하고;

<37>

R¹, R², R³ 및 R⁴ 는 상기 정의된 바와 같다].

<38>

또다른 측면에 있어서, 화학식 (I) 의 화합물, 약학적으로 허용가능한 이의 염 또는 이들 중 임의의 약학적으로 허용가능한 용매화물을 제공하기 위해, 화학식 (XV) 의 화합물을 산화제와 접촉시키는 것을 포함하는, 화학식 (I) 의 화합물의 합성 방법이 제공된다:



<39>

<40>

[식중, R¹, R², R³ 및 R⁴ 는 상기 정의된 바와 같다].

- <41> 또다른 측면에 있어서, 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 비이클 그리고 치료적 유효량의 하나 이상의 화학식 (I) 의 화합물, 약학적으로 허용가능한 이의 염 또는 이들 중 임의의 약학적으로 허용가능한 용매화물을 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- <42> 또다른 측면에 있어서, 하나 이상의 화학식 (I) 의 트라넥삼산 프로드러그, 약학적으로 허용가능한 이의 염 또는 이들 중 임의의 약학적으로 허용가능한 용매화물을 포함하는 경구 투여 형태가 제공된다.
- <43> 또다른 측면에 있어서, 하나 이상의 화학식 (I) 의 프로드러그, 약학적으로 허용가능한 이의 염 또는 이들 중 임의의 약학적으로 허용가능한 용매화물을 포함하는 서방성 경구 투여 형태가 제공된다.
- <44> 또다른 측면에 있어서, 약학적으로 허용가능한 국소 비이클에서 제형화된, 하나 이상의 화학식 (I) 의 화합물, 약학적으로 허용가능한 이의 염 또는 이들 중 임의의 약학적으로 허용가능한 용매화물을 포함하는 국소 투여 형태가 제공된다.
- <45> 또다른 측면에 있어서, 하나 이상의 화학식 (I) 의 화합물을 환자의 표면 부위에 적용하는 것을 포함하는, 하나 이상의 화학식 (I) 의 화합물, 약학적으로 허용가능한 이의 염 또는 이들 중 임의의 약학적으로 허용가능한 용매화물을 환자에게 국소 투여하는 방법이 제공된다.
- <46> 또다른 측면에 있어서, 심장 수술과 관련된 과다 출혈, 상부 위장관 출혈, 진행암 환자의 혈액 손실을 포함하는 과도한 출혈, 예를 들어, 혈우병환자의 치과 치료 동안 발생하는 과도한 출혈, 그리고 월경 동안의 과다 출혈, 즉 월경과다에 대한 치료 방법이 제공된다. 상기 방법은 상기 치료가 필요한 환자에게 치료적 유효량의 하나 이상의 화학식 (I) 의 화합물, 약학적으로 허용가능한 이의 염 또는 이들 중 임의의 용매화물 및/또는 이의 약학 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- <47> 또다른 측면에 있어서, 피부 질환, 예컨대, 창상 치유, 상피성 과다형성, 피부 거칠음 및 불요 피부 착색의 치료 방법이 제공된다. 상기 방법은 상기 치료가 필요한 환자에게 치료적 유효량의 하나 이상의 화학식 (I) 의 화합물, 약학적으로 허용가능한 이의 염 또는 이들 중 임의의 용매화물 및/또는 이의 약학 조성물을 국소 투여하는 것을 포함한다.
- <48> 또다른 측면에 있어서, 악성 질환과 같은 질환으로 고통받는 환자에서의 암 전이 치료 방법이 제공된다. 상기 방법은 상기 치료가 필요한 환자에게 치료적 유효량의 하나 이상의 화학식 (I) 의 화합물, 약학적으로 허용가능한 이의 염 또는 이들 중 임의의 용매화물 및/또는 이의 약학 조성물을 단독으로 또는 하나 이상의 세포독성제와 조합으로 투여하는 것을 포함한다.
- <49> 또다른 측면에 있어서, 하나 이상의 화학식 (I) 의 화합물, 약학적으로 허용가능한 이의 염 또는 이들 중 임의의 용매화물을 환자에게 경구 투여하는 것을 포함하는, 환자의 전신 순환에서 트라넥삼산의 지속성 치료 또는 예방 농도의 달성 방법이 제공된다.

발명의 상세한 설명

- <53> 정의
- <54> 다른 지시가 없는 한, 상세한 설명 및 청구범위에서 사용된 구성성분의 양, 반응 조건 등을 표현하는 모든 수치는 모든 경우에 있어서 용어 "약" 에 의해 변경되는 것으로 이해된다. 따라서, 반대로 지시되는 것이 없는 한, 하기 상세한 설명 및 첨부된 청구범위에서 설명된 수치적 요소는 얻기 위해 찾는 특성에 따라 가변적일 수 있는 근사치이다. 청구항의 범위에 대한 균등론의 원칙의 적용을 제한할 의도가 아니고, 적어도, 각 수치적 요소는 보고된 유효숫자의 수치 관점에서 그리고 일반 주변 기술을 적용함으로써 적어도 해석될 것이다.
- <55> 광범위의 구현예를 설명한 수치적 범위 및 요소가 근사치임에도 불구하고, 특정 예에서 설명된 수치값은 가능한 한 정확하게 보고된다. 그러나, 임의의 수치값은 고유하게 평가내 고유한 실수 (error) 로부터 필수적으로 기인하는 특정 실수를 함유한다.
- <56> 본 발명에서 사용되는 제목 부분은 조직적 목적을 위한 뿐이며, 개시된 주제를 제한하는 것으로 해석되지 않는다.
- <57> 참고로서 본 발명에 포함된 공보, 특허 및 특허 출원에 있어서 용어의 정의가 본 발명의 상세한 설명에 설명된 정의와 동일하지 않는 정도로, 본 발명의 상세한 설명에서의 정의는, 청구범위를 포함하여, 전체 상세한 설명을 지배한다. 본 발명의 명세서에 명백하게 제공되지 않는, 참조로 본 발명에 포함되는 공고, 특허 및 특허 출

원에 있어서 임의의 기타 정의는 참조로 본 발명에 포함되는 공고, 특허 및 특허 출원에서 논의된 구현예에만 적용한다.

- <58> 2개의 문자 또는 기호 사이에 있지 않는 대시 ("-") 는 치환기에 대한 부착 지점을 나타내는데 사용된다. 예를 들어, -CONH₂ 는 탄소 원자를 통해 부착된다.
- <59> 스스로 또는 또다른 치환기의 일부로서 "아실" 은 본 발명에서 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 라디칼 -C(O)R³⁰ (식중, R³⁰ 은 수소, 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 시클로헤테로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로헤테로알킬알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이다) 을 언급한다. 아실기의 예는 포르밀, 아세틸, 시클로헥실카르보닐, 시클로헥실메틸카르보닐, 벤조일, 벤질카르보닐을 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 아실기는 G₃ 아실이다.
- <60> 스스로 또는 또다른 치환기의 일부로서 "아실아미노" 는 본 발명에서 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 라디칼 -NR³¹C(O)R³² (식중, R³¹ 및 R³² 는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 시클로헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이다) 를 언급한다. 아실아미노기의 예는 포름아미도, 아세트아미도 및 벤즈아미도를 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다.
- <61> "1-아실옥시-알킬 카르바메이트" 는 본 발명에서 기재된 화학식 (I) 의 화합물로 포함되는 바와 같은 트라넥삼산의 N-1-(아실옥시)알콕시카르보닐 유도체를 언급한다.
- <62> 스스로 또는 또다른 치환기의 일부로서 "알킬" 은 모(parent) 알칸, 알켄 또는 알킨의 단일 탄소 원자로부터 1개의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 포화 또는 불포화, 분지형 또는 직쇄형 1가 탄화수소 라디칼을 언급한다. 알킬기의 예는 메틸; 에틸, 예컨대, 에타닐, 에테닐 및 에티닐; 프로필, 예컨대, 프로판-1-일, 프로판-2-일, 프로프-1-엔-1-일, 프로프-1-엔-2-일, 프로프-2-엔-1-일 (알릴), 프로프-1-인-1-일, 프로프-2-인-1-일 등; 부틸, 예컨대, 부탄-1-일, 부탄-2-일, 2-메틸-프로판-1-일, 2-메틸-프로판-2-일, 부트-1-엔-1-일, 부트-1-엔-2-일, 2-메틸-프로프-1-엔-1-일, 부트-2-엔-1-일, 부트-2-엔-2-일, 부타-1,3-디엔-1-일, 부타-1,3-디엔-2-일, 부트-1-인-1-일, 부트-1-인-3-일, 부트-3-인-1-일 등; 기타를 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다.
- <63> 용어 "알킬" 은 구체적으로 임의의 포화 정도 또는 수준을 갖는 기, 즉, 배타적으로 탄소-탄소 단일 결합을 갖는 기, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 기, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 기 및 탄소-탄소 단일, 이중 및 삼중 결합의 혼합물을 갖는 기를 포함하는 의도이다. 특정 포화 수준이 의도되는 경우, 표현 "알카닐", "알케닐" 및 "알키닐" 이 사용된다. 임의의 구현예에서, 알킬기는 탄소수 1 내지 20 을 포함하고, 임의의 구현예에서 탄소수 1 내지 6, 그리고 임의의 구현예에서 탄소수 1 내지 3 을 포함한다. 임의의 구현예에서, 알킬은 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₃ 알킬, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸 또는 알릴이다.
- <64> 스스로 또는 또다른 치환기의 일부로서 "알카닐" 은 모 알칸의 단일 탄소 원자로부터 1개의 수소 원자 제거에 의해 유도된 포화 분지형 또는 직쇄형 알킬 라디칼을 언급한다. 알카닐기의 예는 메타닐, 에타닐, 프로파닐, 예컨대, 프로판-1-일, 프로판-2-일 (이소프로필) 등; 부타닐, 예컨대, 부탄-1-일, 부탄-2-일 (sec-부틸), 2-메틸-프로판-1-일 (이소부틸), 2-메틸-프로판-2-일 (t-부틸) 등; 기타를 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다.
- <65> 스스로 또는 또다른 치환기의 일부로서 "알케닐" 은 모 알켄의 단일 탄소 원자로부터 1개의 수소 원자 제거에 의해 유도된 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 불포화 분지형 또는 직쇄형 알킬 라디칼을 언급한다. 기는 이중 결합(들)에 대해 시스 또는 트랜스 배열일 수 있다. 알케닐기의 예는 에테닐; 프로페닐, 예컨대, 프로프-1-엔-1-일, 프로프-1-엔-2-일, 프로프-2-엔-1-일 (알릴), 프로프-2-엔-2-일; 부테닐, 예컨대, 부트-1-엔-1-일, 부트-1-엔-2-일, 2-메틸-프로프-1-엔-1-일, 부트-2-엔-1-일, 부트-2-엔-1-일, 부트-2-엔-2-일, 부타-1,3-디엔-1-일, 부타-1,3-디엔-2-일 등; 기타를 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다.
- <66> 스스로 또는 또다른 치환기의 일부로서 "알키닐" 은 모 알킨의 단일 탄소 원자로부터 1개의 수소 원자 제거에 의해 유도된 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 불포화 분지형 또는 직쇄형 알킬 라디칼을 언급한다. 알키닐기의 예는 에티닐; 프로피닐, 예컨대, 프로프-1-인-1-일, 프로프-2-인-1-일 등; 부티닐, 예컨대, 부트-1-인-1-일, 부트-1-인-3-일, 부트-3-인-1-일 등; 기타를 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다.
- <67> 스스로 또는 또다른 치환기의 일부로서 "아실옥시" 는 본 발명에서 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 라디칼

$-OC(O)R^{33}$ (식중, R^{33} 은 알킬, 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헥테로알킬, 헥테로아릴 또는 헥테로아릴알킬이다) 을 언급한다. 아실옥시기의 예는 아세톡시, 이소부티로일옥시, 벤조일옥시, 페닐아세톡시를 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다.

<68> 스스로 또는 또다른 치환기의 일부로서 "알콕시" 는 본 발명에서 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 라디칼 $-OR^{34}$ (식중, R^{34} 는 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴 또는 아릴알킬이다) 를 언급한다. 알콕시기의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 시클로헥실옥시를 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다.

<69> 스스로 또는 또다른 치환기의 일부로서 "알콕시카르보닐" 은 본 발명에서 정의된 바와 같은 라디칼 $-C(O)OR^{35}$ (식중, R^{35} 는 알킬 또는 치환 알킬기이다) 를 언급한다. 알콕시카르보닐기의 예는 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐을 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다. 임의의 구현예에서, 알콕시카르보닐기는 G_3 알콕시카르보닐이다.

<70> 스스로 또는 또다른 치환기의 일부로서 "알콕시카르보닐아미노" 는 본 발명에서 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 라디칼 $-NR^{36}C(O)-OR^{37}$ (식중, R^{36} 은 알킬, 치환 알킬, 시클로알킬 또는 치환 시클로알킬을 나타내고, R^{37} 은 알킬, 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헥테로알킬, 헥테로아릴 또는 헥테로아릴알킬이다) 을 언급한다. 알콕시카르보닐아미노기의 예는 메톡시카르보닐아미노, tert-부톡시카르보닐아미노 및 벤질옥시카르보닐아미노를 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다.

<71> 스스로 또는 또다른 치환기의 일부로서 "알콕시카르보닐옥시" 는 본 발명에서 정의된 바와 같은 라디칼 $-OC(O)-OR^{38}$ (식중, R^{38} 은 알킬, 치환 알킬, 시클로알킬 또는 치환 시클로알킬기이다) 을 언급한다. 알콕시카르보닐옥시기의 예는 메톡시카르보닐옥시, 에톡시카르보닐옥시 및 시클로헥실옥시카르보닐옥시를 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다.

<72> 스스로 또는 또다른 치환기의 일부로서 "알킬아미노" 는 본 발명에서 정의된 바와 같은 라디칼 $-NHR^{39}$ (식중, R^{39} 는 알킬, 치환 알킬, 시클로알킬 또는 치환 시클로알킬기이다) 를 언급한다. 임의의 구현예에서, 알킬아미노기는 C_{1-3} 알킬아미노이다.

<73> 스스로 또는 또다른 치환기의 일부로서 "아릴" 은 모 방향족 고리 시스템의 단일 탄소 원자로부터 1개의 수소 원자 제거에 의해 유도된 1가 방향족 탄화수소 라디칼을 언급한다. 아릴은 5원 및 6원 탄소환식 방향족 고리, 예를 들어, 벤젠; 하나 이상의 고리가 탄소환식 및 방향족인 2환식 고리 시스템, 예를 들어, 나프탈렌, 인단 및 테트라렌; 및 하나 이상의 고리가 탄소환식 및 방향족인 3환식 고리 시스템, 예를 들어, 플루오렌을 포함한다. 아릴은 하나 이상의 탄소환식 방향족 고리, 시클로알킬 고리 또는 헥테로시클로알킬 고리에 용융된 하나 이상의 탄소환식 방향족 고리를 갖는 다중 고리 시스템을 포함한다. 예를 들어, 아릴은 N, O, 및 S 로부터 선택된 하나 이상의 헥테로원자를 함유하는 5원 내지 7원 헥테로시클로알킬 고리에 용융된 5원 및 6원 탄소환식 방향족 고리를 포함한다. 고리중 하나만이 탄소환식 방향족 고리인 상기 용융 2환식 고리 시스템에 대해, 부착 지점은 탄소환식 방향족 고리 또는 헥테로시클로알킬 고리에서일 수 있다. 아릴기의 예는 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 코로넨, 플루오란텐, 플루오렌, 헥사센, 헥사펜, 헥살렌, as-인다센, s-인다센, 인단, 인텐, 나프탈렌, 옥타센, 옥타펜, 옥탈렌, 오발렌, 판타-2,4-디엔, 펜타센, 펜탈렌, 펜타펜, 페틸렌, 페날렌, 페난트렌, 피센, 플레이아덴 (pleiadene), 피렌, 피란트렌, 루비센, 트리페닐렌, 트리나프탈렌으로부터 유도된 기를 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다. 임의의 구현예에서, 아릴기는 탄소수 5 내지 20 일 수 있고, 임의의 구현예에서, 탄소수 5 내지 12 일 수 있다.

그러나, 아릴은 본 발명에서 별도로 정의된 헥테로아릴을 어떠한 방식으로도 포함하거나 중복시키지 않는다.

따라서, 하나 이상의 탄소환식 방향족 고리가 헥테로시클로알킬 방향족 고리에 용융되는 다중 고리 시스템은 본 발명에서 정의된 바와 같이 아릴이 아니고 헥테로아릴이다. 임의의 구현예에서, 아릴은 C_{6-10} 아릴 또는 페닐이다.

<74> 스스로 또는 또다른 치환기의 일부로서 "아릴알킬" 은 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp^3 탄소 원자에 결합된 수소 원자중 하나가 아릴기로 대체되는 치환식 알킬 라디칼을 언급한다. 아릴알킬기의 예는 벤질, 2-페닐에탄-1-일, 2-페닐에텐-1-일, 나프틸메틸, 2-나프틸에탄-1-일, 2-나프틸에텐-1-일, 나프토펜질, 2-나프토펜에탄

-1-일을 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다. 특정 알킬 부분이 의도되는 경우, 명칭 아릴알카닐, 아릴알케닐 또는 아릴알키닐이 사용된다. 임의의 구현예에서, 아릴알킬기는 C₇₋₃₀ 아릴알킬이고, 예를 들어, 아릴알킬기의 알카닐, 알케닐 또는 알키닐 부분은 C₁₋₁₀ 이고, 아릴 부분은 C₆₋₂₀ 이며, 임의의 구현예에서, 아릴알킬기는 C₇₋₂₀ 아릴알킬이고, 예를 들어, 아릴알킬기의 알카닐, 알케닐 또는 알키닐 부분은 C₁₋₈ 이고, 아릴 부분은 C₆₋₁₂ 이다. 임의의 구현예에서, 아릴알킬은 C₆₋₁₆ 아릴알킬 또는 벤질이다.

<75> 스스로 또는 또다른 치환기의 일부로서 "아릴디알킬실릴" 은 본 발명에서 정의된 바와 같은 라디칼 -SiR⁴⁰R⁴¹R⁴² (식중, R⁴⁰, R⁴¹ 및 R⁴² 중 하나는 본 발명에서 정의된 바와 같은 아릴 또는 치환 아릴이고, R⁴⁰, R⁴¹ 및 R⁴² 중 다른 둘은 알킬 또는 치환 알킬이다) 를 언급한다. 임의의 구현예에서, 아릴디알킬실릴기는 C₇₋₁₄ 아릴디알킬실릴이다.

<76> "AUC" 는 0 시간부터 무제한까지 외삽된 플라스마 약물 농도 대 시간 곡선 하의 면적이다.

<77> "C_{max}" 는 약물의 혈관의 투여 후 플라스마에서 관측된 최고 약물 농도이다.

<78> 스스로 또는 또다른 치환기의 일부로서 "카르바모일" 은 본 발명에서 정의된 바와 같은 라디칼 -C(O)NR⁴³R⁴⁴ (식중, R⁴³ 및 R⁴⁴ 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환 알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 아릴 또는 치환 아릴이다) 를 언급한다.

<79> 스스로 또는 또다른 치환기의 일부로서 "카르바모일옥시" 는 본 발명에서 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 라디칼 -OC(O)₂NR⁴⁵R⁴⁶ (식중, R⁴⁵ 및 R⁴⁶ 은 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되거나, 또는 R⁴⁵ 및 R⁴⁶ 은 이들이 결합되는 원자와 함께 시클로헥테로알킬 또는 헤테로아릴 고리를 형성한다) 을 언급한다.

<80> "분열" 은 화학 결합의 파괴를 언급하고 문맥에 의해 명확하게 의도되지 않는 한 화학 또는 효소 반응이나 메카니즘으로 제한되지 않는다.

<81> "화합물" 은 본 발명에 개시된 구조식 (I) - (XIX) 에 의해 포함되는 화합물을 언급하고, 구조가 본 발명에 개시된 상기 화학식 중의 임의의 특정 화합물을 포함한다. 화합물은 이들의 화학 구조 및/또는 화학 명칭에 의해 동정될 수 있다. 화학 구조와 화학 명칭이 상충하는 경우, 화학 구조가 화합물의 정체성에 결정적이다. 본 발명에 기재된 화합물은 하나 이상의 키랄 센터 및/또는 이중 결합을 함유할 수 있고, 그러므로, 입체이성체, 예컨대, 이중-결합 이성체, 즉, 기하학적 이성체, 거울상 이성체 및 부분입체 이성체로서 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명에 묘사된 화학 구조는 입체이성체적으로 순수한 (예를 들어, 기하학적으로 순수한, 거울상 이성질체적으로 순수한 또는 부분입체 이성체적으로 순수한) 형태를 포함하는 예시된 화합물의 가능한 전체 거울상 이성체 및 입체 이성체 그리고 거울상 이성체적 및 기타 입체 이성체적 혼합물을 포함한다. 거울상 이성체적 및 입체 이성체적 혼합물은 당업자에게 널리 공지된 분리 기술 또는 입체 조절 합성 기술을 이용하여 이들 성분의 거울상 이성체 또는 입체 이성체로 분해될 수 있다. 화합물은 또한 에놀 형, 케토 형 및 이들의 혼합물을 포함하는 몇몇의 토토머성 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명에 묘사된 화학 구조는 예시된 화합물의 가능한 전체 토토머성 형태를 포함한다. 기재된 화합물은 또한 하나 이상의 원자가 자연에서 발견되는 원자 질량과 상이한 원자 질량을 갖는 동위원소 표식된 화합물을 포함한다. 본 발명에서 개시된 화합물에 포함될 수 있는 동위원소의 예는 ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O 등을 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다. 화합물은, 수소화 형태 및 N-옥시드를 포함하여, 비(非)용매화 형태 뿐만 아니라 용매화 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 화합물은 수소화될 수 있거나, 용매화될 수 있거나, 또는 N-옥시드일 수 있다. 임의의 화합물은 다중 결정성 또는 비결정성 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 전체 물리적 형태는 본 발명에서 고려되는 용도와 동등하고 본 개시의 범위내의 의도이다. 더욱이, 화합물의 부분 구조가 예시되는 경우, 별표 (*) 는 나머지 분자에 대한 부분 구조의 부착 지점을 나타낸다.

<82> 스스로 또는 또다른 치환기의 일부로서 "시클로알콕시카르보닐" 은 본 발명에서 정의된 바와 같은 라디칼 -C(O)OR⁴⁷ (식중, R⁴⁷ 은 시클로알킬 또는 치환 시클로알킬기를 나타낸다) 을 언급한다. 시클로알콕시카르보닐기의 예는 시클로부틸옥시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐을 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다.

- <83> 스스로 또는 또다른 치환기의 일부로서 "시클로알킬" 은 부분 포화 또는 불포화 환식 알킬 라디칼을 언급한다. 특정 포화 수준이 의도되는 경우, 명칭 "시클로알카닐" 또는 "시클로알케닐" 이 사용된다. 시클로알킬기의 예는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산으로부터 유도된 기를 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다. 임의의 구현예에서, 시클로알킬기는 C₃₋₁₅ 시클로알킬이고, 임의의 구현예에서, C₅₋₁₂ 시클로알킬이다. 임의의 구현예에서, 시클로알킬기는 C₇ 시클로알킬 또는 시클로헥실이다.
- <84> 스스로 또는 또다른 치환기의 일부로서 "시클로헤테로알킬" 은 하나 이상의 탄소 원자 (및 임의의 관련 수소 원자) 가 독립적으로 동일 또는 상이한 헤테로원자로 치환되는 부분 포화 또는 불포화 환식 알킬 라디칼을 언급한다. 탄소 원자(들)을 치환하기 위한 헤테로원자의 예는 N, P, O, S 및 Si 를 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다. 특정 포화 수준이 의도되는 경우, 명칭 "시클로헤테로알카닐" 또는 "시클로헤테로알케닐" 이 사용된다. 시클로헤테로알킬기의 예는 에폭시드, 아지린, 티이란, 이미다졸리딘, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 피라졸리딘, 피롤리딘, 퀴누클리딘으로부터 유도된 기를 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다.
- <85> 스스로 또는 또다른 치환기의 일부로서 "디알킬아미노" 는 라디칼 -NR^{48,49} (식중, R⁴⁸ 및 R⁴⁹ 는 독립적으로 알킬, 치환 알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헤테로알킬, 치환 시클로헤테로알킬, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 헤테로알킬, 치환 헤테로알킬, 헤테로아릴알킬 또는 치환 헤테로아릴알킬이거나, 또는 R⁴⁸ 및 R⁴⁹ 는 부착되는 질소와 함께 시클로헤테로알킬 또는 치환 시클로헤테로알킬 고리를 형성한다) 를 언급한다. 임의의 구현예에서, 디알킬아미노기는 C₃ 디알킬아미노이다.
- <86> "1-할로알킬 카르바메이트" 는 본 발명에 개시된 화학식 (II) 의 화합물에 포함되는 바와 같은 트라넥삼산의 N-1-할로알콕시카르보닐 유도체를 언급한다.
- <87> 스스로 또는 또다른 치환기의 일부로서 "헤테로알킬" 은 하나 이상의 탄소 원자 (및 임의의 관련 수소 원자) 가 독립적으로 동일 또는 상이한 헤테로원자 기로 치환되는 알킬기를 언급한다. 헤테로원자 기의 예는 -O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -O-S-, -NR^{50,51}R⁵¹-, =N-N=, -N=N-, -N=N-NR^{52,53}R⁵³-, -PR⁵⁴-, -P(O)₂-, -POR⁵⁵-, -O-P(O)₂-, -SO-, -SO₂-, -SnR^{56,57}R⁵⁷- (식중, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶ 및 R⁵⁷ 은 독립적으로 수소, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헤테로알킬, 치환 시클로헤테로알킬, 헤테로알킬, 치환 헤테로알킬, 헤테로아릴, 치환 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 또는 치환 헤테로아릴알킬이다) 을 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다. 특정 포화 수준이 의도되는 경우, 명칭 "헤테로알카닐", "헤테로알케닐" 또는 "헤테로알키닐" 이 사용된다.
- <88> 스스로 또는 또다른 치환기의 일부로서 "헤테로아릴" 은 모 헤테로방향족 고리 시스템의 단일 원자로부터 1개의 수소 원자 제거에 의해 유도된 1가 헤테로방향족 라디칼을 언급한다. 헤테로아릴은 하나 이상의 기타 고리에 용융된 하나 이상의 방향족 고리를 갖는 다중 고리 시스템을 포함하고, 이는 하나 이상의 고리 원자가 헤테로원자인 방향족 또는 비(非)방향족일 수 있다. 헤테로아릴은 N, O 및 S 로부터 선택되는 하나 이상, 예를 들어, 1 내지 4, 또는 임의의 구현예에서, 1 내지 3 헤테로원자를 함유하고, 나머지 고리 원자는 탄소인 5원 내지 7원 방향족 단환식 고리; 및 N, O 및 S 로부터 선택되는 하나 이상, 예를 들어, 1 내지 4, 또는 임의의 구현예에서 1 내지 3 헤테로원자를 함유하고, 나머지 고리 원자는 탄소 원자이며, 하나 이상의 헤테로원자가 방향족 고리에 존재하는 2환식 헤테로시클로알킬 고리를 포함한다. 예를 들어, 헤테로아릴은 5원 내지 7원 시클로알킬 고리에 용융된 5원 내지 7원 헤테로시클로알킬 방향족 고리를 포함한다. 고리중 하나만이 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 상기 용융 2환식 헤테로아릴 고리에 대해, 부착 지점은 헤테로방향족 고리 또는 시클로알킬 고리에서일 수 있다. 임의의 구현예에서, 헤테로아릴기내 N, S 및 O 원자의 총 수는 1 을 초과하고, 헤테로원자는 서로 인접하지 않는다. 임의의 구현예에서, 헤테로아릴기내 N, S 및 O 원자의 총 수는 2 이하이다. 임의의 구현예에서, 방향족 헤테로사이클내 N, S 및 O 원자의 총 수는 1 이하이다. 헤테로아릴은 본 발명에서 정의된 바와 같은 아릴을 포함하거나 중복시키지 않는다.
- <89> 헤테로아릴기의 예는 아크리딘, 아르신돌, 카르바졸, β-카르볼린, 크로만, 크로멘, 신놀린, 푸란, 이미다졸, 인다졸, 인돌, 인돌린, 인돌리진, 이소벤조푸란, 이소크로멘, 이소인돌, 이소인돌린, 이소퀴놀린, 이소티아졸, 이속사졸, 나프티리딘, 옥사디아졸, 옥사졸, 페리미딘, 페난트리딘, 페난트롤린, 페나진, 프탈라진, 프테리딘, 푸린, 피란, 피라진, 피라졸, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리진, 퀴나졸린, 퀴놀린, 퀴놀리진, 퀴녹살린, 테트라졸, 티아디아졸, 티아졸, 티오펜, 트리아졸, 크산텐으로부터 유도된 기를 포함하지만, 여기에 제한

되지 않는다. 임의의 구현예에서, 헤테로아릴기는 5원 내지 20원 헤테로아릴이고, 임의의 구현예에서, 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 임의의 구현예에서, 헤테로아릴기는 티오펜, 피롤, 벤조티오펜, 벤조푸란, 인돌, 피리딘, 퀴놀린, 이미다졸, 옥사졸 및 피라진으로부터 유도된 것이다.

- <90> 스스로 또는 또다른 치환기의 일부로서 "헤테로아릴알킬" 은 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp^3 탄소 원자에 결합된 수소 원자중 하나가 헤테로아릴기로 치환되는 지환식 알킬 라디칼을 언급한다. 특정 알킬 부분이 의도되는 경우, 명칭 헤테로아릴알카닐, 헤테로아릴알케닐 또는 헤테로아릴알키닐이 사용된다. 임의의 구현예에서, 헤테로아릴알킬기는 6원 내지 30원 헤테로아릴알킬, 예를 들어, 헤테로아릴알킬의 알카닐, 알케닐 또는 알키닐 부분은 1원 내지 10원이고, 헤테로아릴 부분은 5원 내지 20원 헤테로아릴이고, 임의의 구현예에서, 6원 내지 20원 헤테로아릴알킬, 예를 들어, 헤테로아릴알킬의 알카닐, 알케닐 또는 알키닐 부분이 1원 내지 8원이고, 헤테로아릴 부분이 5원 내지 12원 헤테로아릴이다.
- <91> "직전의 구현예" 는 동일 단락에 개시된 구현예를 의미한다.
- <92> "모 방향족 고리 시스템" 은 공액 π 전자 시스템을 갖는 불포화 환식 또는 다환식 고리 시스템을 언급한다. 하나 이상의 고리가 방향족이고 하나 이상의 고리가 포화 또는 불포화된 용융 고리 시스템, 예컨대, 플루오렌, 인단, 인덴, 페날렌 등이 "모 방향족 고리 시스템" 의 정의에 포함된다. 모 방향족 고리 시스템의 예는 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 코로넨, 플루오란트렌, 플루오렌, 헥사센, 헥사펜, 헥살렌, *as*-인다센, *s*-인다센, 인단, 인덴, 나프탈렌, 옥타센, 옥타펜, 옥탈렌, 오발렌, 펜타-2,4-디엔, 펜타센, 펜탈렌, 펜타펜, 페틸렌, 페날렌, 페난트렌, 피센, 플레이아덴, 피렌, 피란트렌, 루비센, 트리페닐렌, 트리나프탈렌을 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다.
- <93> "모 헤테로방향족 고리 시스템" 은 하나 이상의 탄소 원자 (및 임의의 관련 수소 원자) 가 독립적으로 동일 또는 상이한 헤테로원자로 치환되는 모 방향족 고리 시스템을 언급한다. 탄소 원자를 치환하기 위한 헤테로원자의 예는 N, P, O, S, Si 등을 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다. 하나 이상의 고리가 방향족이고 하나 이상의 고리가 포화 또는 불포화된 용융 고리 시스템, 예컨대, 아르신돌, 벤조디옥산, 벤조푸란, 크로만, 크로멘, 인돌, 인돌린, 크산텐 등이 "모 헤테로방향족 고리 시스템" 의 정의내에 구체적으로 포함된다. 모 헤테로방향족 고리 시스템의 예는 아르신돌, 카르바졸, β -카르볼린, 크로만, 크로멘, 신놀린, 푸란, 이미다졸, 인다졸, 인돌, 인돌린, 인돌리진, 이소벤조푸란, 이소크로멘, 이소인돌, 이소인돌린, 이소퀴놀린, 이소티아졸, 이속사졸, 나프티리딘, 옥사디아졸, 옥사졸, 페리미딘, 페난트리딘, 페난트롤린, 페나진, 프탈라진, 프테리딘, 푸린, 피란, 피라진, 피라졸, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리진, 퀴나졸린, 퀴놀린, 퀴놀리진, 퀴녹살린, 테트라졸, 티아디아졸, 티아졸, 티오펜, 트리아졸, 크산텐을 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다.
- <94> "모" 는 포유류, 예컨대, 인간을 포함한다.
- <95> "약학 조성물" 은 환자에게 투여되는 하나 이상의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 비이클을 언급한다.
- <96> "약학적으로 허용가능한" 은 연방 정부 또는 주정부의 관리 기관에 의해 승인되었거나 승인가능한 것 또는 인간을 포함한 동물에 사용하기 위해 미국 약전 또는 기타 일반적으로 인정되는 약전에 나열된 것을 언급한다.
- <97> "약학적으로 허용가능한 염" 은 모 화합물의 약물학적 목적 활성을 보유하는 화합물의 염을 언급한다. 상기 염은 하기를 포함한다: (1) 무기산, 예컨대, 염화수소산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등으로 형성된; 또는 유기산, 예컨대, 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일) 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 1,2-에탄-디술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 벤젠술폰산, 4-클로로벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 4-톨루엔술폰산, 캄포술폰산, 4-메틸비시클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프트산, 살리실산, 스테아르산, 무르산 등으로 형성된 산 부가 염; 또는 (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어, 알칼리 금속 이온, 알칼리 토금속 이온 또는 알루미늄 이온으로 치환되거나; 또는 유기 염기, 예컨대, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, *N*-메틸글루카민 등으로 배위하는 경우에 형성된 염.
- <98> "약학적으로 허용가능한 비이클" 는 약학적으로 허용가능한 희석제, 약학적으로 허용가능한 보조제, 약학적으로 허용가능한 부형제, 약학적으로 허용가능한 담체 또는, 본 개시의 화합물이 환자에게 투여될 수 있고, 이의 약물학적 활성을 파괴하지 않으며, 치료적 유효량의 화합물을 제공하기에 충분한 용량으로 투여되는 경우 비독성인 상기 임의의 조합물을 언급한다.

- <99> "예방하는" 또는 "예방" 은 질병 또는 질환에 걸릴 위험의 감소, 즉, 질병의 임상학적 징후중 하나가 질병에 노출될 수 있거나 걸리기 쉬울 수 있는 환자에게 발병하지 않도록 할 뿐만 아니라 질병의 징후를 경험하거나 나타내지 않도록 하는 것을 언급한다.
- <100> "프로드러그" 는 활성 약물을 방출하기 위해 체내에서 변성을 요구하는 약물 분자의 유도체를 언급한다. 프러드러그는, 필수적이지 않아도, 모 약물로 전환되기까지 약물학적으로 비활성일 수 있다.
- <101> "프로부분(promoiety)" 은 약물 분자내에 관능기를 차단하는데 사용되는 경우 약물을 프로드러그로 전환하는 보호기의 형태를 언급한다. 예를 들어, 프로부분은 효소적 또는 비(非)효소적 수단에 의해 체내에서 분열되는 결합(들)을 통해 약물에 부착될 수 있다.
- <102> "보호기" 는, 분자내 반응기에 부착되는 경우, 반응성을 차단, 감소 또는 방지하는 원자들의 그룹을 언급한다. 보호기의 예는 Green *et al.*, "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2nd ed. 1991) 및 Harrison *et al.*, "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996) 에서 발견될 수 있다. 아미노 보호기의 예는 포르밀, 아세틸, 트리플루오로아세틸, 벤질, 벤질옥시카르보닐 (CBZ), *tert*-부톡시카르보닐 (Boc), 트리메틸실릴 (TMS), 2-트리메틸실릴-에탄술포닐 (SES), 트리틸 및 치환 트리틸기, 알릴옥시카르보닐, 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc), 니트로-베라트리록시카르보닐 (NVOC) 을 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다. 히드록시 보호기의 예는 히드록시기가 아실화되거나 알킬화되는 것, 예컨대, 벤질, 및 트리틸 에테르 뿐만 아니라 알킬 에테르, 테트라히드로피라닐 에테르, 트리알킬실릴 에테르 및 알릴 에테르를 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다.
- <103> "용매화물" 은 화학량론학적 또는 비(非)화학량론학적 양의 하나 이상의 용매 분자와 화합물의 분자 착물을 언급한다. 상기 용매 분자는, 수용체에 무해하다고 공지된, 약학 기술에 통상 사용되는 것, 예를 들어, 물, 에탄올 등이다. 화합물 또는 화합물의 일부와 용매의 분자 착물은 분자내 비(非)공유결합력, 예컨대, 정전기력, 반데르발스력 또는 수소 결합에 의해 안정화될 수 있다. 용어 "수화물" 은 하나 이상의 용매 분자가 1수화물 및 반(半)수화물을 포함하는 물인 착물을 언급한다.
- <104> "실질적으로 1개의 거울상 이성질체" 는 화합물의 거울상 이성질체성 과량 (e.e.) 이 약 90% 이상, 임의의 구현예에서 약 95% 초과, 임의의 구현예에서, 약 98% 초과, 및 임의의 구현예에서, 약 99% 초과인 정도로 하나 이상의 입체생성 중심을 갖는 화합물을 언급한다.
- <105> "치환된" 은 하나 이상의 수소 원자가 독립적으로 동일 또는 상이한 치환기(들)로 치환되는 기를 언급한다. 치환기의 예는 -M, -R⁶⁰, -O⁻(-OH), =O, -OR⁶⁰, -SR⁶⁰, -S⁻(-SH), =S, -NR^{60,61}, =NR⁶⁰, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)₂O⁻, -S(O)₂OH, -S(O)₂R⁶⁰, -OS(O)₂O⁻, -OS(O)₂R⁶⁰, -P(O)(O⁻)₂, -P(O)(OR⁶⁰)(O⁻), -OP(O)(OR⁶⁰)(OR⁶¹), -C(O)R⁶⁰, -C(S)R⁶⁰, -C(O)OR⁶⁰, -C(O)NR^{60,61}, -C(O)O⁻, -C(S)OR⁶⁰, -NR⁶²C(O)NR^{60,61}, -NR⁶²C(S)NR^{60,61}, -NR⁶²C(NR⁶³)NR^{60,61} 및 -C(NR⁶²)NR^{60,61} (식들 중, M 은 할로젠이고; R⁶⁰, R⁶¹, R⁶² 및 R⁶³ 은 독립적으로 수소, 알킬, 치환 알킬, 알콕시, 치환 알콕시, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환 시클로헥테로알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴 및 치환 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 질소 원자에 결합되는 경우, R⁶⁰ 및 R⁶¹ 은 결합되는 질소 원자와 함께 시클로헥테로알킬 또는 치환 시클로헥테로알킬 고리를 형성하고; R⁶² 및 R⁶³ 은 독립적으로 수소, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환 시클로헥테로알킬, 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴 및 치환 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 질소 원자에 결합되는 경우, R⁶² 및 R⁶³ 은 결합되는 질소 원자와 함께 시클로헥테로알킬 또는 치환 시클로헥테로알킬 고리를 형성한다) 을 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다. 임의의 구현예에서, 치환기는 -M, -R⁶⁰, =O, -OR⁶⁰, -SR⁶⁰, -S⁻, =S, -NR^{60,61}, =NR⁶⁰, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)₂R⁶⁰, -OS(O)₂O⁻, -OS(O)₂R⁶⁰, -P(O)(O⁻)₂, -P(O)(OR⁶⁰)(O⁻), -OP(O)(OR⁶⁰)(OR⁶¹), -C(O)R⁶⁰, -C(S)R⁶⁰, -C(O)OR⁶⁰, -C(O)NR^{60,61}, -C(O)O⁻, 및 -NR⁶²C(O)NR^{60,61} (식들 중, R⁶⁰, R⁶¹ 및 R⁶² 는 상기 정의된 바와 같다) 을 포함한다. 기타 구현예에서, 치환기는 -M, -R⁶⁰, =O, -OR⁶⁰, -SR⁶⁰, -NR^{60,61}, -CF₃, -CN, -NO₂, -S(O)₂R⁶⁰, -P(O)(OR⁶⁰)(O⁻), -OP(O)(OR⁶⁰)(OR⁶¹), -C(O)R⁶⁰, -C(O)OR⁶⁰, -C(O)NR^{60,61}, -C(O)O⁻ (식들 중, R⁶⁰ 및 R⁶¹ 은 상기

정의된 바와 같다)로부터 선택될 수 있다. 또다른 구현예에서, 치환기는 $-M$, $-R^{60}$, $=O$, $-OR^{60}$, $-SR^{60}$, $-NR^{60}R^{61}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{60}$, $-OP(O)(OR^{60})(OR^{61})$, $-C(O)R^{60}$, $-C(O)OR^{60}$, 및 $-C(O)O^-$ (식들 중, R^{60} 및 R^{61} 은 상기 정의된 바와 같다)를 포함한다. 임의의 구현예에서, 각 치환기는, 본 발명에서 정의된 바와 같이, 독립적으로 C_{1-3} 알킬, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 아실, C_{1-3} 티오알킬, C_{1-3} 알콕시카르보닐, C_{1-3} 알킬아미노 및 C_{1-3} 디알킬아미노로부터 선택된다.

<106> 스스로 또는 또다른 치환기의 일부로서 "술폰아미도"는 본 발명에서 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 라디칼 $-NR^{65}S(O)_2R^{66}$ (식중, R^{65} 는 알킬, 치환 알킬, 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 헤테로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, R^{66} 은 수소, 알킬, 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이다)을 언급한다. 술폰아미도기의 예는 메탄술폰아미도, 벤젠술폰아미도 및 p-톨루엔술폰아미도를 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다.

<107> 스스로 또는 또다른 치환기의 일부로서 "티오알킬"은 본 발명에서 정의된 바와 같은 라디칼 $-SR^{67}$ (식중, R^{67} 은 알킬 또는 치환 알킬이다)을 언급한다. 임의의 구현예에서, 티오알킬기는 $_1G_6$ 티오알킬이다.

<108> 임의의 질병 또는 질환의 "치료하는" 또는 "치료"는 질병, 질환, 또는 질병이나 질환의 임상학적 징후중 하나를 정지시키거나 개량시키는 것, 질병, 질환, 또는 질병이나 질환의 임상학적 징후중 하나를 얻는 위험을 감소시키는 것, 질병, 질환, 또는 질병이나 질환의 임상학적 징후중 하나의 발병을 감소시키는 것, 또는 질병, 질환, 또는 질병이나 질환의 임상학적 징후중 하나를 발병시키는 위험을 감소시키는 것을 언급한다. "치료하는" 또는 "치료"는 또한 신체적으로 (예. 식별가능한 징후의 안정화), 생리적으로 (예. 신체 변수의 안정화) 또는 양쪽으로 질병 또는 질환을 억제하는 것, 그리고 환자에 대해 식별 가능 또는 식별 불가능할 수 있는 하나 이상의 신체 변수를 억제하는 것을 언급한다. 임의의 구현예에서, "치료하는" 또는 "치료"는, 환자가 질병 또는 질환의 징후를 아직 경험하지 않거나 나타내지 않아도, 질병 또는 질환에 노출될 수 있거나 걸리기 쉽게 될 수 있는 환자에 있어서, 질병 또는 질환 또는 이의 하나 이상의 징후의 개시를 지연시키는 것을 언급한다.

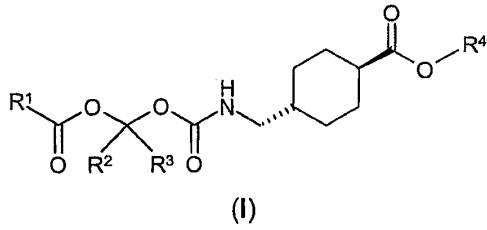
<109> "치료적 유효량"은, 질병 또는 질환, 또는 질병 또는 질환의 임상학적 징후 중 하나 이상을 치료하기 위해 대상에 투여되는 경우, 질병, 질환 또는 징후의 치료에 영향을 미치는데 충분한 화합물의 양을 언급한다. "치료적 유효량"은, 예를 들어, 화합물, 질병, 질환, 및/또는 질병 또는 질환의 징후, 질병, 질환 및/또는 질병이나 질환의 징후의 심각성, 연령, 체중, 및/또는 치료받는 환자의 건강, 그리고 처방 의사의 판단에 따라 다양할 수 있다. 임의로 주어진 경우에 있어서 적합한 양은 종래 기술의 당업자에 의해 미리 확인될 수 있거나 통상 실험에 의해 측정될 수 있다.

<110> 스스로 또는 또다른 치환기의 일부로서 "트리알킬실릴"은 본 발명에서 정의된 바와 같은 라디칼 $-SiR^{68}R^{69}R^{70}$ (식중, R^{68} , R^{69} 및 R^{70} 은 독립적으로 알킬 및 치환 알킬로부터 선택된다)을 언급한다. 임의의 구현예에서, 트리알킬실릴기는 G_{-12} 트리알킬실릴이다.

<111> 이제 본 개시의 구현예를 자세히 언급한다. 본 개시의 임의의 구현예가 기재되지만, 본 개시의 구현예를 개시된 구현예로 제한할 의도가 아님이 이해될 것이다. 반대로, 본 개시의 구현예에 대한 언급은 첨부된 청구 범위에 의해 정의되는 바와 같은 본 개시의 구현예의 취지 및 범위 내에서 포함될 수 있는 바와 같이 대체물, 변형물 및 등가물을 포함하는 의도이다.

<112> 화합물

<113> 본 개시의 임의의 구현예는 하기 화학식 (I)의 화합물, 약학적으로 허용가능한 이의 염, 또는 이들 중 임의의 용매화물을 제공한다:



- <114>
- <115> [식중,
- <116> R¹ 은 아실, 치환 아실, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환 시클로헥테로알킬, 헥테로알킬, 치환 헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬 및 치환 헥테로아릴알킬로부터 선택되고;
- <117> R² 및 R³ 은 독립적으로 수소, 알킬, 치환 알킬, 알콕시카르보닐, 치환 알콕시카르보닐, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 카르바모일, 치환 카르바모일, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 헥테로알킬, 치환 헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬 및 치환 헥테로아릴알킬로부터 선택되거나, 또는 R² 및 R³ 은 결합되는 탄소 원자와 함께 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬 또는 치환 시클로헥테로알킬 고리를 형성하고;
- <118> R⁴ 는 수소, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 아릴디아킬실릴, 치환 아릴디아킬실릴, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환 시클로헥테로알킬, 헥테로알킬, 치환 헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬, 치환 헥테로아릴알킬, 트리알킬실릴 및 치환 트리알킬실릴로부터 선택된다].
- <119> 화학식 (I) 의 화합물의 임의의 구현예에서, 환자의 소장강 (intestinal lumen) 에 투여되는 경우의 화합물은, 트란스-4-(아미노메틸)-시클로헥산카르복실산 자체가 환자의 소장강에 투여되는 경우에 달성되는 트란스-4-(아미노메틸)-시클로헥산카르복실산의 생체이용율보다 2배 이상 큰 트란스-4-(아미노메틸)-시클로헥산카르복실산의 생체이용율을 달성하도록 충분한 정도로 흡수된다.
- <120> 화학식 (I) 의 화합물의 임의의 구현예에서, R¹ 은 C₁₋₆ 알킬, 치환 C₁₋₆ 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 치환 C₆₋₁₀ 아릴, C₃₋₇ 시클로알킬, 치환 C₃₋₇ 시클로알킬, C₇₋₁₆ 아릴알킬 및 C₇₋₁₆ 치환 아릴알킬로부터 선택된다. 상기 직전의 임의의 구현예에서, R¹ 의 치환기는 C₁₋₃ 알킬, -OH, -NH₂, -SH, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 아실, C₁₋₃ 티오알킬, C₁₋₃ 알콕시카르보닐, C₁₋₃ 알킬아미노 및 C₁₋₃ 디알킬아미노 중 하나로부터 선택된다.
- <121> 화학식 (I) 의 화합물의 임의의 구현예에서, R¹ 은 C₁₋₄ 알킬, 치환 C₁₋₄ 알킬, 페닐, 치환 페닐, 시클로헥실 및 치환 시클로헥실로부터 선택된다. 상기 직전의 임의의 구현예에서, R¹ 의 각 치환기는 독립적으로 C₁₋₃ 알킬, -OH, -NH₂, -SH, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 아실, C₁₋₃ 티오알킬, C₁₋₃ 알콕시카르보닐, C₁₋₃ 알킬아미노 및 C₁₋₃ 디알킬아미노 중 하나로부터 선택된다.
- <122> 화학식 (I) 의 화합물의 임의의 구현예에서, R¹ 의 각 치환기는 독립적으로 C₁₋₃ 알킬, -OH, -NH₂, -SH, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 아실, C₁₋₃ 티오알킬, C₁₋₃ 알콕시카르보닐, C₁₋₃ 알킬아미노 및 C₁₋₃ 디알킬아미노 중 하나로부터 선택된다.
- <123> 화학식 (I) 의 화합물의 임의의 구현예에서, R¹ 은 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, 페닐, *o*-톨릴 및 시클로헥실로부터 선택된다.
- <124> 화학식 (I) 의 화합물의 임의의 구현예에서, R⁴ 는 수소, C₁₋₆ 알킬, 치환 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, 치환 C₃₋₇ 시클로알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 치환 C₆₋₁₀ 아릴, C₇₋₁₆ 아릴알킬, 치환 C₇₋₁₆ 아릴알킬, C₃₋₁₂ 트리알킬실릴 및 C₇₋₁₄ 아릴디

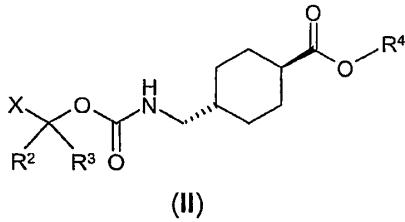
알킬실릴로부터 선택된다. 상기 직전의 임의의 구현예에서, R^4 의 각 치환기는 독립적으로 C_{1-3} 알킬, -OH, -NH₂, -SH, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 아실, C_{1-3} 티오알킬, C_{1-3} 알콕시카르보닐, C_{1-3} 알킬아미노 및 C_{1-3} 디알킬아미노 중 하나로부터 선택된다.

- <125> 화학식 (I)의 화합물의 임의의 구현예에서, R^4 는 수소, 메틸, 에틸, *tert*-부틸, 알릴, 벤질, 4-메톡시벤질, 디페닐메틸, 트리페닐메틸, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리이소프로필실릴, *tert*-부틸디메틸실릴 및 페닐디메틸실릴로부터 선택된다.
- <126> 화학식 (I)의 화합물의 임의의 구현예에서, R^4 는 수소, 알릴, 벤질 및 트리메틸실릴로부터 선택된다.
- <127> 화학식 (I)의 화합물의 임의의 구현예에서, R^4 는 수소이다.
- <128> 화학식 (I)의 화합물의 임의의 구현예에서, R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 치환 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, 치환 C_{6-10} 아릴, C_{3-7} 시클로알킬 및 치환 C_{3-7} 시클로알킬로부터 선택된다. 상기 직전의 임의의 구현예에서, R^2 및/또는 R^3 의 각 치환기는 독립적으로 C_{1-3} 알킬, -OH, -NH₂, -SH, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 아실, C_{1-3} 티오알킬, C_{1-3} 알콕시카르보닐, C_{1-3} 알킬아미노 및 C_{1-3} 디알킬아미노 중 하나로부터 선택된다.
- <129> 화학식 (I)의 화합물의 임의의 구현예에서, R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, 페닐 및 시클로헥실로부터 선택된다.
- <130> 화학식 (I)의 화합물의 임의의 구현예에서, R^2 는 수소이고, R^3 은 수소, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, 페닐 및 시클로헥실로부터 선택된다. 화학식 (I)의 화합물의 임의의 구현예에서, R^2 는 수소이고, R^3 은 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, 페닐 및 시클로헥실로부터 선택된다.
- <131> 화학식 (I)의 화합물의 임의의 구현예에서, R^1 은 C_{1-6} 알킬, 치환 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, 치환 C_{6-10} 아릴, C_{3-7} 시클로알킬, 치환 C_{3-7} 시클로알킬, C_{7-16} 아릴알킬 및 C_{7-16} 치환 아릴알킬로부터 선택되고, R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 치환 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, 치환 C_{6-10} 아릴, C_{3-7} 시클로알킬 및 치환 C_{3-7} 시클로알킬로부터 선택된다. 상기 직전의 임의의 구현예에서, R^1 의 각 치환기는 독립적으로 C_{1-3} 알킬, -OH, -NH₂, -SH, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 아실, C_{1-3} 티오알킬, C_{1-3} 알콕시카르보닐, C_{1-3} 알킬아미노 및 C_{1-3} 디알킬아미노 중 하나로부터 선택된다.
- <132> 화학식 (I)의 화합물의 임의의 구현예에서, R^1 은 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, 페닐, σ -톨릴 및 시클로헥실로부터 선택되고, R^2 는 수소이고, R^3 은 수소, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, 페닐 및 시클로헥실로부터 선택된다. 화학식 (I)의 화합물의 임의의 구현예에서, R^1 은 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, 페닐, σ -톨릴 및 시클로헥실로부터 선택되고, R^2 는 수소이고, R^3 은 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, 페닐 및 시클로헥실로부터 선택된다.
- <133> 화학식 (I)의 화합물의 임의의 구현예에서, R^4 는 수소이다.
- <134> 화학식 (I)의 화합물의 임의의 구현예에서, 각각의 R^2 및 R^3 는 수소 이외의 것이다. 각각의 R^2 및 R^3 이 수소인 경우, 임의의 아실옥시알킬카르바메이트 프로부분의 대사물질은 포름알데히드일 수 있다. 과다의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법에 대한 일부 구현예에 있어서, 포름알데히드와 같은 프로부분의 독성 대사물질의 양이 최소화되거나 제거되는 것이 바람직할 수 있다.
- <135> 화학식 (I)의 화합물의 임의의 구현예에서, 화합물은, 약학적으로 허용가능한 이의 염 및 이들 중 임의의 약학적으로 허용가능한 용매화물을 포함하여, 하기로부터 선택된다:

- <136> 트란스-4-{(2-메틸프로파노일옥시)메톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- <137> 트란스-4-{(2,2-디메틸프로파노일옥시)메톡시카르보닐}-아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- <138> 트란스-4-{(3-메틸부타노일옥시)메톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- <139> 트란스-4-{(벤조일옥시)메톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- <140> 트란스-4-{(1-(2-메틸프로파노일옥시)에톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- <141> 트란스-4-{(1-(2-메틸프로파노일옥시)프로폭시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- <142> 트란스-4-{(1-(2-메틸프로파노일옥시)-2-메틸프로폭시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- <143> 트란스-4-{(1-(벤조일옥시)-2-메틸프로폭시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- <144> 트란스-4-{(1-(시클로헥실카르보닐옥시)-2-메틸프로폭시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- <145> 트란스-4-{(1-(펜타노일옥시)-2-메틸프로폭시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- <146> 트란스-4-{(1-(프로파노일옥시)-2-메틸프로폭시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- <147> 트란스-4-{(1-(부타노일옥시)에톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- <148> 트란스-4-{(1-(펜타노일옥시)에톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- <149> 트란스-4-{(1-(3-메틸부타노일옥시)에톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- <150> 트란스-4-{(1-(2,2-디메틸프로파노일옥시)에톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- <151> 트란스-4-{(1-(시클로헥실카르보닐옥시)에톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- <152> 트란스-4-{(1-(벤조일옥시)에톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- <153> 트란스-4-{(1-(2-메틸벤조일옥시)에톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- <154> 트란스-4-{(1-(부타노일옥시)부톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- <155> 트란스-4-{(1-(2-메틸프로파노일옥시)부톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- <156> 트란스-4-{(1-(3-메틸부타노일옥시)부톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- <157> 트란스-4-{(1-(2,2-디메틸프로파노일옥시)부톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- <158> 트란스-4-{(1-(벤조일옥시)부톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- <159> 트란스-4-{(1-(프로파노일옥시)프로폭시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- <160> 트란스-4-{(1-(부타노일옥시)프로폭시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- <161> 트란스-4-{(1-(2,2-디메틸프로파노일옥시)프로폭시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- <162> 트란스-4-{(1-(벤조일옥시)프로폭시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- <163> 트란스-4-{(1-(부타노일옥시)-2-메틸프로폭시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- <164> 트란스-4-{(1-(부타노일옥시)-1-시클로헥실메톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- <165> 트란스-4-{(1-(2-메틸프로파노일옥시)-1-시클로헥실메톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- <166> 트란스-4-{(1-(아세톡시)부톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- <167> 트란스-4-{(1-(프로파노일옥시)부톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- <168> 트란스-4-{(1-(아세톡시)-2-메틸프로폭시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- <169> 트란스-4-{(1-(3-메틸부타노일옥시)-2-메틸프로폭시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- <170> 트란스-4-{(1-(2,2-디메틸프로파노일옥시)-2-메틸프로폭시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산;
- <171> 트란스-4-{(1-(아세톡시)에톡시카르보닐}아미노메틸}-시클로헥산카르복실산; 및

<172> 트란스-4-([1-(프로파노일옥시)에톡시카르보닐]아미노메틸)-시클로헥산카르복실산.

<173> 본 개시의 임의의 구현에는 하기 화학식 (II) 의 화합물, 약학적으로 허용가능한 이의 염 또는 이들 중 임의의 용매화물을 제공한다:



<174>

<175> [식중:

<176> X 는 플루오로, 클로로, 브로모 및 R²⁰SO₃⁻ (식중, R²⁰ 은 C₁₋₆ 알킬, C₅₋₇ 아릴 및 치환 C₅₋₇ 아릴로부터 선택된다)로부터 선택되고;

<177> R² 및 R³ 은 독립적으로 수소, 알킬, 치환 알킬, 알콕시카르보닐, 치환 알콕시카르보닐, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 카르바모일, 치환 카르바모일, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 헤테로알킬, 치환 헤테로알킬, 헤테로아릴, 치환 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 및 치환 헤테로아릴알킬로부터 선택되거나, 또는 R² 및 R³ 은 결합되는 탄소 원자와 함께 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헤테로알킬 또는 치환 시클로헤테로알킬 고리를 형성하고;

<178> R⁴ 는 수소, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 아릴디알킬실릴, 치환 아릴디알킬실릴, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헤테로알킬, 치환 시클로헤테로알킬, 헤테로알킬, 치환 헤테로알킬, 헤테로아릴, 치환 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 치환 헤테로아릴알킬, 트리알킬실릴 및 치환 트리알킬실릴로부터 선택된다].

<179> 화학식 (II) 의 화합물의 임의의 구현예에서, R², R³ 및 R⁴ 중 하나 이상은 C₁₋₃ 알킬, -OH, -NH₂, -SH, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 아실, C₁₋₃ 티오알킬, C₁₋₃ 알콕시카르보닐, C₁₋₃ 알킬아미노 및 C₁₋₃ 디알킬아미노 중 하나로부터 선택된 치환기로 치환된다.

<180> 화학식 (II) 의 화합물의 임의의 구현예에서, X 는 클로로이다.

<181> 화학식 (II) 의 화합물의 임의의 구현예에서, R⁴ 는 수소, C₁₋₆ 알킬, 치환 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, 치환 C₃₋₇ 시클로알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 치환 C₆₋₁₀ 아릴, C₇₋₁₆ 아릴알킬, 치환 C₇₋₁₆ 아릴알킬, C₃₋₁₂ 트리알킬실릴 및 C₇₋₁₄ 아릴디알킬실릴로부터 선택된다. 상기 직전의 임의의 구현예에서, R⁴ 의 각 치환기는 독립적으로 C₁₋₃ 알킬, -OH, -NH₂, -SH, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 아실, C₁₋₃ 티오알킬, C₁₋₃ 알콕시카르보닐, C₁₋₃ 알킬아미노 및 C₁₋₃ 디알킬아미노 중 하나로부터 선택된다.

<182> 화학식 (II) 의 화합물의 임의의 구현예에서, R⁴ 는 수소, 메틸, 에틸, *tert*-부틸, 알릴, 벤질, 4-메톡시벤질, 디페닐메틸, 트리페닐메틸, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리이소프로필실릴, *tert*-부틸디메틸실릴 및 페닐디메틸실릴로부터 선택된다.

<183> 화학식 (II) 의 화합물의 임의의 구현예에서, R⁴ 는 수소, 알릴, 벤질 및 트리메틸실릴로부터 선택된다.

<184> 화학식 (II) 의 화합물의 임의의 구현예에서, R⁴ 는 수소이다.

<185> 화학식 (II) 의 화합물의 임의의 구현예에서, R² 및 R³ 은 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, 치환 C₁₋₆ 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 치환 C₆₋₁₀ 아릴, C₃₋₇ 시클로알킬 및 치환 C₃₋₇ 시클로알킬로부터 선택된다. 상기 직전의 임의의 구현예에

서, R² 및/또는 R³의 각 치환기는 독립적으로 C₁₋₃ 알킬, -OH, -NH₂, -SH, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 아실, C₁₋₃ 티오알킬, C₁₋₃ 알콕시카르보닐, G₋₃ 알킬아미노 및 G₋₃ 디알킬아미노 중 하나로부터 선택된다.

<186> 화학식 (II)의 화합물의 임의의 구현예에서, R² 및 R³은 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 페닐 및 시클로헥실로부터 선택된다.

<187> 화학식 (II)의 화합물의 임의의 구현예에서, R²는 수소이고, R³은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 페닐 및 시클로헥실로부터 선택된다.

<188> 화학식 (II)의 화합물의 임의의 구현예에서, R² 및 R³은 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, 치환 C₁₋₆ 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 치환 C₆₋₁₀ 아릴, C₃₋₇ 시클로알킬 및 치환 C₃₋₇ 시클로알킬로부터 선택되고, R⁴는 수소, C₁₋₆ 알킬, 치환 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, 치환 C₃₋₇ 시클로알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 치환 C₆₋₁₀ 아릴, C₇₋₁₆ 아릴알킬, 치환 C₇₋₁₆ 아릴알킬, C₃₋₁₂ 트리알킬실릴 및 C₇₋₁₄ 아릴디알킬실릴로부터 선택된다. 상기 직전의 임의의 구현예에서, R² 및/또는 R³의 각 치환기는 독립적으로 C₁₋₃ 알킬, -OH, -NH₂, -SH, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 아실, C₁₋₃ 티오알킬, C₁₋₃ 알콕시카르보닐, C₁₋₃ 알킬아미노 및 G₋₃ 디알킬아미노 중 하나로부터 선택된다.

<189> 화학식 (II)의 화합물의 임의의 구현예에서, R²는 수소이고, R³은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 페닐 및 시클로헥실로부터 선택되고, R⁴는 수소이다.

<190> 화학식 (II)의 화합물의 임의의 구현예에서, X는 클로로이고, R²는 수소이고, R³은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 페닐 및 시클로헥실로부터 선택되고, R⁴는 수소이다.

<191> 화학식 (II)의 화합물은 하기 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 합성에서 유용한 중간체이다.

<192> 합성

<193> 본 개시의 화합물은 반응식 1 - 9에 예시된 합성 방법을 통해 획득될 수 있다. 종래 기술의 당업자는 개시된 화합물의 합성 루트가 트라넥삼산에 대한 프로부분을 부착시키는 것으로 이루어짐을 인지할 것이다.

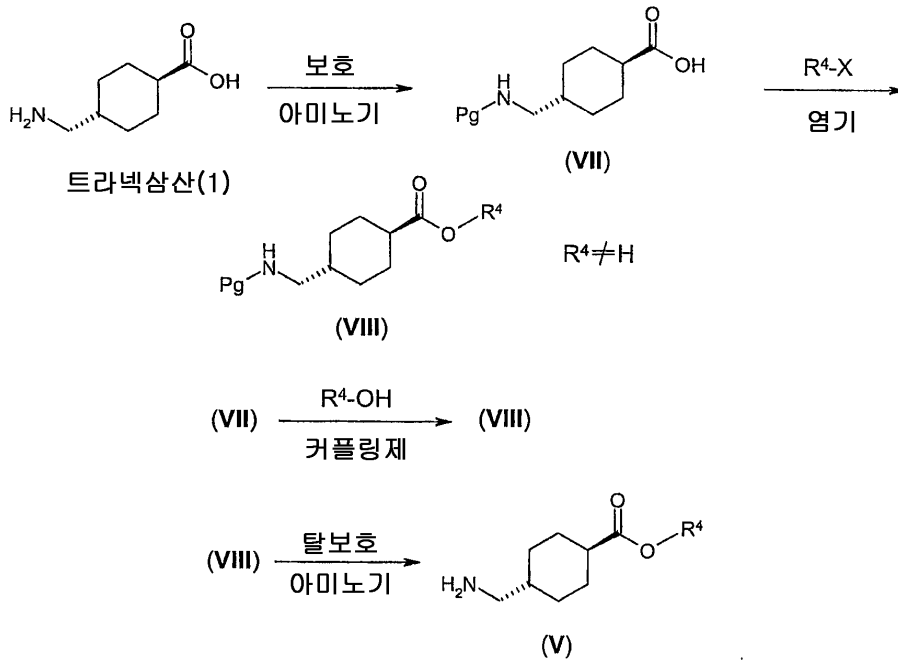
<194> 아민의 아실옥시알킬 카르바메이트 유도체의 다양한 합성 방법은 종래 기술에 공지되어 있다 (예를 들어, Alexander *et al.*, 미국 특허 No. 4,426,391; Alexander, 미국 특허 No. 4,760,057; Lund, 미국 특허 No. 5,401,868; Saari *et al.*, 유럽 특허 No. 0416689B1; Mulvihill *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 2001, 7751-7754; Sun *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, 11, 1875-1879; Sun *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, 11, 3055-3059; Chen *et al.*, 국제 공보 No. WO 01/05813; Mulvihill *et al.*, *Synthesis*, 2002, 3, 365-370; Gallop *et al.*, 미국 특허 No. 6,927,036; Raillard *et al.*, 미국 특허 출원 공보 No. 2004/0014940; Bhat *et al.*, 미국 특허 출원 공보 No. 2005/0070715; Gallop *et al.*, 미국 특허 출원 공보 No. 2005/0222431 참조).

<195> 본 발명에 기재된 화합물의 합성에 유용한 일반 합성 방법은 종래 기술에서 이용가능하다 (예, Green *et al.*, "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2nd ed. 1991); Harrison *et al.*, "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 18 (John Wiley and Sons, 1971/1996; Larock, "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, 1989; 및 Paquette, "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1995).

<196> 따라서, 화합물 및 이의 중간체의 제조에 유용한 출발 물질, 및/또는 본 발명에 기재된 실시 방법은 상용가능하거나 또는 널리 공지된 합성 방법으로 제조될 수 있다. 본 개시의 프로드러그의 기타 합성 방법은 종래 기술에 기재되었거나 또는 상기 제공되는 참고 관점에서 당업자에게 용이하게 명백해질 것이고, 본 발명에 기재된 화합물을 합성하는데 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 반응식에 나타난 방법은 이해적이기 보다 예시적이다.

<197> 화학식 (II)의 1-할로알킬 카르바메이트의 제조에 유용한 중간체 (V)는 반응식 1에 상세히 설명된 반응에 따라 발생될 수 있다:

<198> [반응식 1]

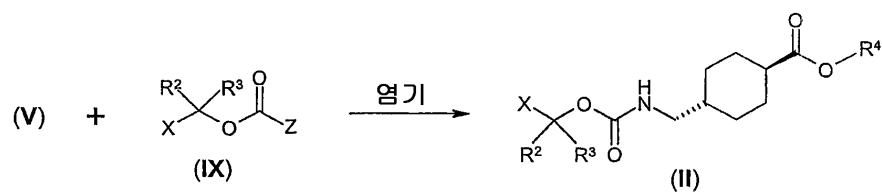


<199>

<200> 트라넥삼산의 아미노기는 표준 조건 하에서 보호기 (Pg) 로 보호되어 화합물 (VII) 을 취득한다. 화합물 (VII) 의 카르복실산 부분은, R⁴-X (식중, X 는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도 및 R²⁰SO₃⁻ (식중, R²⁰ 은 C₁₋₆ 알킬, C₅₋₇ 아릴 및 치환 C₅₋₇ 아릴로부터 선택된다) 로부터 선택된다), 또는 임의의 기타 적당한 이탈기를 이용한 알킬화 또는 실릴화를 통해, 또는 표준 아실화 조건 하에서 (예. 커플링제, 예컨대, 카르보디이미드의 존재 하에서, 아실 할라이드, 산 무수물 또는 기타 활성화된 에스테르화 중간체를 통해) 알콜 R⁴-OH 와의 축합을 통해 에스테르화되어 화합물 (VIII) 을 취득한다. 표준 탈보호 조건 하에서 화합물 (VIII) 로부터 보호기의 제거로 화합물 (V) 를 취득한다.

<201> 임의의 구현예에서, 화학식 (II) 의 화합물은 화합물 (IX) 와 화합물 (V) 의 아실화로 제조된다 (반응식 2 참조) (식중, X 는 할라이드이고, Z 는 이탈기 (예. 할라이드, p-니트로페놀레이트, 이미다졸릴 등이다). 임의의 구현예에서, X 는 F, Cl, Br 또는 I 이다. 상기 구현예의 일부에서, Z 는 Cl 이다. 임의의 구현예에서, X 및 Z 는 각각 Cl 이다. 아실화 반응은 무기 염기 또는 유기 염기 (예. 3차 아민 염기, 예컨대, 트리에틸아민, 트리부틸아민, 디이소프로필에틸아민, 디메틸이소프로필아민, N-메틸모르폴린, N-메틸피롤리딘, N-메틸피페리딘, 피리딘, 2-메틸피리딘, 2,6-디메틸피리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔 또는 1,5-디아자비시클로[4.3.0]운데크-7-엔), 그리고 상기 임의의 조합물의 존재 하에서 수행될 수 있다. 아실화에 적합한 용매는 디클로로메탄, 디클로로에탄, 클로로포름, 톨루엔, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리딘, 디메틸 술폰사이드, 피리딘, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 아세트니트릴, 아세톤, 2-부타논, 메틸 tert-부틸 에테르 및 상기의 임의의 조합물을 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다. 대안적으로, 물을 포함하고 디클로로메탄, 디클로로에탄, 클로로포름, 톨루엔, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트 또는 메틸 tert-부틸 에테르 중 하나를 포함하는 2상 (biphasic) 용매 혼합물이 이용될 수 있다. 반응식 2 의 반응 수행용 온도는 약 -20℃ 내지 약 50℃ 범위일 수 있고, 임의의 구현예에서 약 -20℃ 내지 약 25℃ 범위일 수 있다.

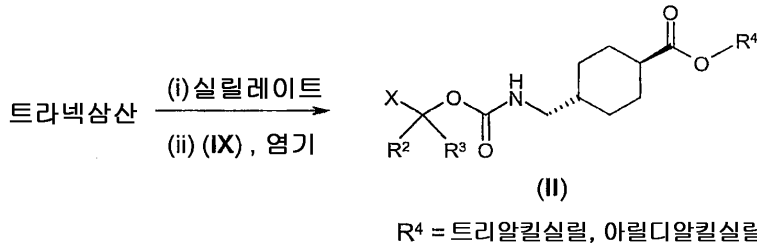
<202> [반응식 2]



<203>

<204> 임의의 구현예에서, R⁴가 트리알킬실릴 또는 아릴디알킬실릴인 화학식 (II)의 화합물은 실릴화(예, 실릴 할라이드 또는 실릴아미드 시약 이용) 이후 생성 중간체와 화합물 (IX)의 아실화(반응식 3참고)에 의해 트라넥삼산으로부터 직접 제조될 수 있다. 상기 반응 수행에 적합한 용매는 디클로로메탄, 디클로로에탄, 클로로포름, 톨루엔, 피리딘, 아세토니트릴 및 상기의 임의의 조합물을 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다. 상기 반응 수행에 적합한 염기는 트리에틸아민, 트리부틸아민, 디이소프로필에틸아민, 디메틸이소프로필아민, N-메틸모르폴린, N-메틸피롤리딘, N-메틸피페리딘, 피리딘, 2-메틸피리딘, 2,6-디메틸피리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔, 1,5-디아자비시클로[4.3.0]운데크-7-엔 및 상기의 임의의 조합물을 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다. 반응식 3의 반응 수행용 온도는 약 -78℃ 내지 약 50℃ 범위일 수 있고, 임의의 구현예에서 약 -20℃ 내지 약 25℃ 범위일 수 있다.

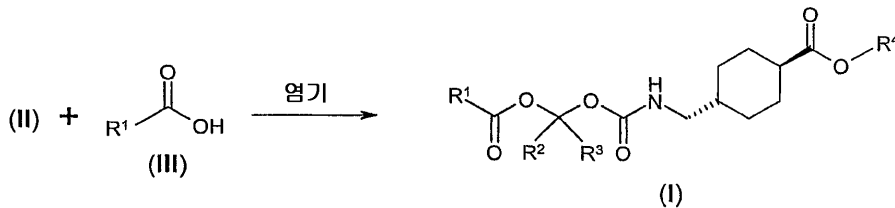
<205> [반응식 3]



<206>

<207> 임의의 구현예에서, 화학식 (I)의 N-1-아실옥실알킬 카르바메이트는 반응식 4에 예시된 바와 같이 유기 또는 무기 염기 또는 기타 금속 염의 존재 하에서 화학식 (III)의 카르복실산 처리에 의해 화학식 (II)의 화합물로부터 제조될 수 있다.

<208> [반응식 4]



<209>

<210> 화학식 4의 방법내 화학식 (II)의 임의의 구현예에서, X는 플루오로, 클로로, 브로모 및 R²⁰SO₃⁻(식중, R²⁰은 C₁₋₆알킬, C₅₋₇아릴 및 치환 C₅₋₇아릴로부터 선택된다)로부터 선택된다. 반응식 4의 방법내 화학식

(I) 및 (III)의 화합물의 임의의 구현예에서, R¹은 아실, 치환 아실, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환 시클로헥테로알킬, 헥테로알킬, 치환 헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬 및 치환 헥테로아릴알킬로부터 선택된다.

반응식 4의 방법내 화학식 (I) 및 (II)의 화합물의 임의의 구현예에서, R² 및 R³은 독립적으로 수소, 알킬, 치환 알킬, 알콕시카르보닐, 치환 알콕시카르보닐, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 카르바모일, 치환 카르바모일, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 헥테로알킬, 치환 헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬 및 치환 헥테로아릴알킬로부터 선택되거나, 또는 R² 및 R³은 결합되는 탄소 원자와 함께 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬 또는 치환 시클로헥테로알킬 고리를 형성한다. 반응식 4의 방법내

화학식 (I) 및 (II)의 화합물의 임의의 구현예에서, R⁴는 수소, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 아릴디알킬실릴, 치환 아릴디알킬실릴, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환 시클로헥테로알킬, 헥테로알킬, 치환 헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬, 치환 헥테로아릴알킬, 트리알킬실릴 및 치환 트리알킬실릴로부터 선택된다. 상기 직전의 임의의

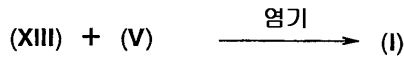
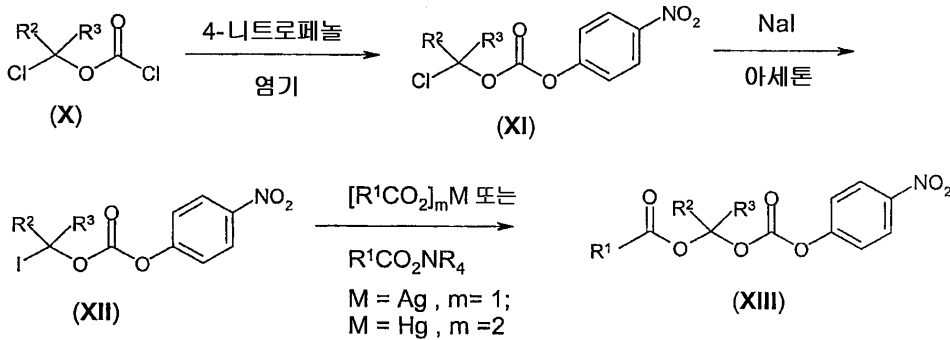
구현예에서, R¹, R², R³ 및/또는 R⁴의 각 치환기는 독립적으로 C₁₋₃알킬, -OH, -NH₂, -SH, C₁₋₃알콕시, C₁₋₃아실, C₁₋₃티오알킬, C₁₋₃알콕시카르보닐, G₋₃알킬아미노 및 G₋₃디알킬아미노 중 하나로부터 선택된다.

- <211> 반응식 4의 방법내 화학식 (I), (II) 및 (III)의 화합물의 임의의 구현예에서, X는 클로로이고, R¹은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 페닐, σ-톨릴 및 시클로헥실로부터 선택되고, R²는 수소이고, R³은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 페닐 및 시클로헥실로부터 선택되고, R⁴는 수소이다.
- <212> 반응식 4의 방법의 임의의 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물 대 화학식 (III)의 화합물의 비율은 약 1:1 내지 약 1:20 범위일 수 있다. 임의의 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물 대 화학식 (III)의 화합물의 비율은 약 1:1 내지 약 1:5 범위일 수 있다. 임의의 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물 대 화학식 (III)의 화합물의 비율은 약 1:1이다.
- <213> 반응식 4의 방법의 임의의 구현예에서, 화학식 (II) 및 (III)의 화합물 및 금속 염은 용매와 접촉된다. 화학식 (I)의 화합물, 화학식 (II)의 화합물 및 금속 염이 용매와 접촉되는 임의의 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물 대 화학식 (III)의 화합물의 비율은 약 1:1 내지 약 1:20 범위, 임의의 구현예에서 약 1:1 내지 약 1:5 범위일 수 있고, 임의의 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물 대 화학식 (III)의 화합물의 비율은 약 1:1이다. 임의의 구현예에서, 용매는 디클로로메탄, 디클로로에탄, 클로로포름, 톨루엔, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리딘, 디메틸 술폰, 피리딘, 에틸 아세테이트, 아세토니트릴, 아세톤, 2-부타논, 메틸 tert-부틸 에테르, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, tert-부탄올, 물, 헥사메틸포스포르아미드 및 상기의 임의의 조합물일 수 있다. 임의의 구현예에서, 금속 염은 Ag, Hg, Na, K, Li, Cs, Ca, Mg, Zn 및 상기의 임의의 조합물의 염일 수 있다.
- <214> 반응식 4의 방법의 임의의 구현예에서, 화학식 (II) 및 (III)의 화합물 및 유기 염기는 용매와 접촉된다. 화학식 (II)의 화합물, 화학식 (III)의 화합물 및 유기 염기가 용매와 접촉되는 임의의 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물 대 화학식 (III)의 화합물의 비율은 약 1:1 내지 약 1:20 범위, 임의의 구현예에서, 약 1:15 내지 약 1:20 범위일 수 있고, 임의의 구현예에서, 약 1:1 내지 약 1:5 범위일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물, 화학식 (III)의 화합물 및 유기 염기가 용매와 접촉되는 임의의 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물 대 화학식 (III)의 화합물의 비율은 약 1:1이고, 임의의 구현예에서 약 1:10이다. 일부 구현예에서, 용매는 디클로로메탄, 디클로로에탄, 클로로포름, 톨루엔, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리딘, 디메틸 술폰, 피리딘, 에틸 아세테이트, 아세토니트릴, 아세톤, 2-부타논, 메틸 tert-부틸 에테르, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, tert-부탄올, 물, 헥사메틸포스포르아미드 및 상기의 임의의 조합물일 수 있다. 임의의 구현예에서, 유기 염기는 트리에틸아민, 트리부틸아민, 디이소프로필에틸아민, 디메틸이소프로필아민, N-메틸모르폴린, N-메틸피롤리딘, N-메틸피페리딘, 피리딘, 2-메틸피리딘, 2,6-디메틸피리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔, 1,5-디아자비시클로[4.3.0]운데크-7-엔 및 상기의 임의의 조합물일 수 있다.
- <215> 반응식 4의 방법의 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물은 화학식 (II)의 화합물과 접촉 조건 하에서 액체이고, 화학식 (III)의 화합물은 추가로 화학식 (II)의 화합물과 반응하기 위한 용매로서 작용한다. 임의의 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물은 아세트산, 메톡시아세트산, 에톡시아세트산, 프로피온산, 부티르산, 이소부티르산, 피발산, 발레르산, 이소발레르산, 2-메틸부티르산, 시클로부탄카르복실산, 시클로펜탄카르복실산 또는 시클로헥산카르복실산일 수 있다.
- <216> 반응식 4의 방법의 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물, 화학식 (III)의 화합물 및 금속 염은 약 -25℃ 내지 약 120℃ 범위의 온도에서 접촉될 수 있다. 임의의 구현예에서, 온도는 약 0℃ 내지 약 25℃ 범위일 수 있다.
- <217> 반응식 4의 방법의 임의의 기타 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물, 화학식 (III)의 화합물 및 유기 염기를 약 -25℃ 내지 약 120℃ 범위의 온도에서 접촉될 수 있다. 임의의 구현예에서, 온도는 약 0℃ 내지 약 25℃ 범위일 수 있다.
- <218> 반응식 4의 방법의 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물, 화학식 (III)의 화합물 및 유기 염기는 촉매량의 요오드화물 염과 접촉될 수 있다. 임의의 구현예에서, 요오드화물 염은 요오드화나트륨, 요오드화칼륨, 요오드화테트라메틸암모늄, 요오드화테트라에틸암모늄 또는 요오드화테트라부틸암모늄일 수 있다.
- <219> 반응식 4의 방법의 일부 구현예에서, R⁴는, R⁴가 수소인 화학식 (I)의 화합물을 제공하기 위해 부드러운 조건 하에서 제거될 수 있는 카르복실산 보호기일 수 있다. 부드러운 산성 가수분해, 불화물 이온촉진 가수분

해, 촉매성 가수수분해, 이동 가수소분해 또는 기타 전이금속 매개 탈보호 반응을 통해 제거가능한 카르복실산 보호기가 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, R는 트리메틸실릴, 알릴 또는 벤질일 수 있다.

<220> 임의의 구현예에서, 화학식 (I) 의 화합물은 하기 반응식 5 에 예시된 바와 같이 제조될 수 있다.

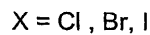
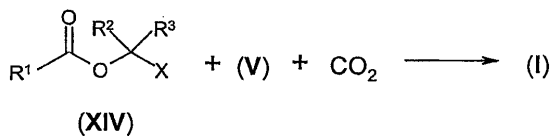
<221> [반응식 5]



<222> 클로로포르메이트 (X) 를 염기의 존재 하에서 방향족 이탈기, 예컨대, *p*-니트로페놀로 처리시켜 *p*-니트로페닐 카르보네이트 (XI) 를 제공한다. 할로젠화물 교환은 요오드화물 (XII) 을 제공하고, 요오드화물을 금속 또는 카르복실산의 테트라알킬암모늄 염과 반응시켜 화합물 (XIII) 을 수득한다. 임의로 트리메틸실릴 클로라이드의 존재 하에서, 트라넥삼산 유도체 (V) 를 이용한 (XIII) 의 처리로 화학식 (I) 의 화합물을 수득한다. 관련 아실옥시알킬 카르바메이트 화합물의 제조 방법은 종래 기술에 기재되어 있다 (예, Alexander, 미국 특허 No. 4,760,057; Alexander, 미국 특허 No. 4,916,230; Alexander, 미국 특허 No. 5,466,811; Alexander, 미국 특허 No. 5,684,018).

<224> 화학식 (I) 의 화합물의 또다른 합성 방법은 트라넥삼산 유도체 (V) 의 중간체 카르복산 중으로의 카르보닐화를 통해 진행하고, 중간체 카르복산 중은 종래 기술에 개시된 방법을 채택하여 제 자리 알킬화에 의해 포착된다 (Butcher, *Synlett*, 1994, 82-56; Ferres *et al.*, 미국 특허 4,036,829). DMF 또는 NMP 와 같은 용매 중에 트라넥삼산 유도체 (V) 및 염기 (예, Cs₂CO₃, Ag₂CO₃ 또는 AgO) 를 함유하는 용액 속에서 이산화탄소 기체를 기포화시킨다. 활성화 할로젠화물을 임의로 촉매로서 요오드화물 이온의 존재 하에서 첨가하고, 반응이 완결될 때까지 카르보닐화를 계속한다. 상기 방법은 할로젠화물 (XIV) 로부터 화학식 (I) 의 화합물의 제조를 위한 반응식 6 에 예시된다.

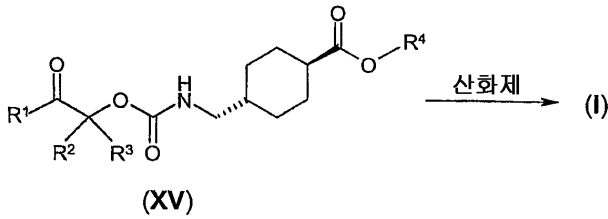
<225> [반응식 6]



<226> 화학식 (I) 의 화합물의 또다른 합성 방법은 트라넥삼산의 케토카르바메이트 유도체의 산화이다 (예, Gallop *et al.*, 미국 특허 No. 6,927,036; 및 Bhat *et al.*, 미국 출원 공보 No. 2005/0070715). 반응식 7 에 예시된 바와 같이, 케토카르바메이트 (XV) 의 산화로 화학식 (I) 의 화합물을 수득한다. 화학식 (XV) 의 화합물의 합성 방법은 미국 특허 No. 6,927,036 및 미국 출원 공보 No. 2005/0070715 에 개시되어 있다. 반응식 6 의 방법에 유용한 산화제의 예는 케톤의 에스테르 또는 락톤으로의 바이어-빌리저 (Baeyer-Villiger) 산화에 성공적으로 사용되는 것을 포함한다 (Strukul, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, 37, 1198; Renz., *Eur. J. Org. Chem.*, 1999, 4, 737-50; Beller *et al.*, in "Transition Metals in Organic Synthesis" Chapter 2, Wiley VCH; Stewart, *Current Organic Chemistry*, 1998, 2, 195; Kayser *et al.*, *Synlett*, 1999, 153). 무수 산화제의 사용이 유익한 것은 화학식 (I) 의 프로드러그가 불안정할 수 있기 때문이다. 그래서, 무수 반응 조건

하에서 산화를 수행함으로써 반응성 생성물의 가수분해를 피할 수 있다.

[반응식 7]



반응식 7의 방법내 화학식 (I) 및 (XV)의 화합물의 임의의 구현예에서, R¹은 아실, 치환 아실, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환 시클로헥테로알킬, 헥테로알킬, 치환 헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬 및 치환 헥테로아릴알킬로부터 선택된다. 화학식 (I) 및 (XV)의 화합물의 임의의 구현예에서, R² 및 R³은 독립적으로 수소, 알킬, 치환 알킬, 알콕시카르보닐, 치환 알콕시카르보닐, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 카르바모일, 치환 카르바모일, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 헥테로알킬, 치환 헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬 및 치환 헥테로아릴알킬로부터 선택되거나, 또는 R² 및 R³은 결합되는 원자와 함께 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬 또는 치환 시클로헥테로알킬 고리를 형성한다. 화학식 (I) 및 (XV)의 화합물의 임의의 구현예에서, R⁴는 수소, 알킬, 치환 알킬, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 아릴디알킬실릴, 치환 아릴디알킬실릴, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환 시클로헥테로알킬, 헥테로알킬, 치환 헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬, 치환 헥테로아릴알킬, 트리알킬실릴 및 치환 트리알킬실릴로부터 선택된다. 화학식 (I) 및 (XV)의 화합물의 임의의 구현예에서, R¹, R², R³ 및/또는 R⁴의 각 치환기는 독립적으로 C₁₋₃ 알킬, -OH, -NH₂, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 아실, C₁₋₃ 티오알킬, C₁₋₃ 알콕시카르보닐, G₋₃ 알킬아미노 및 G₋₃ 디알킬아미노 중 하나로부터 선택된다.

반응식 7의 방법내 화학식 (I) 및 (XV)의 화합물의 임의의 구현예에서, R¹은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 페닐, σ-톨릴 및 시클로헥실로부터 선택되고, R²는 수소이고, R³은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 페닐 및 시클로헥실로부터 선택되고, R⁴는 수소이다.

반응식 7의 방법에 있어서, 액상에서, 그리고 임의의 구현예에서, 용매의 존재 하에서 산화를 수행할 수 있다. 화학식 (XV)의 화합물의 산화용 용매의 선택은 양호하게 종래 기술의 당업자의 범위내이다. 일반적으로, 유용한 용매는, 적어도 부분적으로, 산화제 및 화학식 (XV)의 화합물 양쪽을 용해할 것이고, 반응 조건에 대해 불활성일 것이다. 유용한 용매는 무수성일 수 있고, 디클로로메탄, 디클로로에탄, 클로로포름, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 톨루엔, 클로로벤젠, 크실렌, 아세트니트릴, 디에틸 에테르, 메틸 tert-부틸 에테르, 아세트산, 시클로헥산 및 헥산을 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다. 상기 용매의 조합물이 또한 화학식 (XV)의 화합물의 화학식 (I)의 화합물로의 산화에 사용될 수 있다.

일부 구현예에서, 무수 산화제는 우레아-과산화수소 착물 (UHP)과 카르복실산 무수물의 반응에 의해 제 자리 발생하는 무수 퍼옥시산이다. 임의의 구현예에서, 무수 산화제는 우레아-과산화수소 착물과 술폰산 무수물의 반응에 의해 제 자리 발생하는 무수 퍼옥시술폰산이다. UHP 착물은 무수 과산화수소의 공급원으로서 작용하고, 무수 유기 용매중 다양한 산화성 변형에서 사용되고 있다 (Cooper *et al.*, *Synlett.*, 1990, 533-535; Balicki *et al.*, *Synth. Commun.*, 1993, 23, 3149; Astudillo *et al.*, *Heterocycles*, 1993, 36, 1075-1080; Varmaet *et al.*, *Org. Lett.*, 1999, 1, 189-191). 그러나, 무수 과산화수소의 다른 적합한 공급원이 또한 UHP 착물 대신 반응에서 사용될 수 있다 (예, 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄-과산화수소 착물).

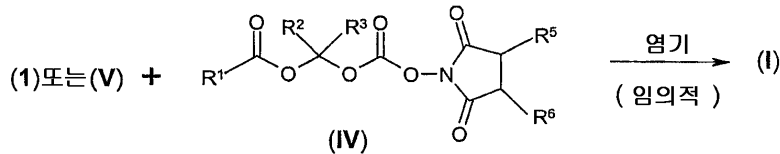
유용한 산화제는 UHP 착물과 트리플루오로아세트산 무수물의 반응에 의해 제 자리 발생하는 무수 퍼옥시트리플루오로아세트산이다 (Cooper *et al.*, *Synlett.*, 1990, 533-535; Benjamin, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124, 827-833). 무수 퍼옥시카르복실산 (XVII)은 카르복실산 무수물 (XVI)을 무수 과산화수소, 및 임의의 구현예에서, UHP 착물로 처리시킴으로써 제조될 수 있다. 유사하게, 무수 퍼옥시술폰산 (XIX)은 술폰산 무수물 (XVIII)과 무수 과산화수소, 및 임의의 구현예에서, UHP 착물을 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 무

있다. 임의의 구현예에서, 화학식 (XV) 의 화합물의 산화는 약 -25℃ 내지 약 100℃ 범위의 온도, 및 임의의 구현예에서, 약 0℃ 내지 약 25℃ 범위의 온도에서 실시될 수 있다.

<242> 화학식 (I) 의 화합물의 상기 합성 방법의 특징은 케토카르바메이트 유도체 (XV) 의 산화가 입체특이적으로, 케토카르바메이트 유도체 (XV) 내 카르보닐기에 초기에 인접한 탄소 원자에서의 배열을 유지하면서, 진행되는 것이다. 상기 입체특이성은 화학식 (I) 의 프로드러그 유도체의 입체선택성 합성에서 활용될 수 있다.

<243> 반응식 9 에 예시된 화학식 (I) 의 화합물의 또다른 합성 방법은, 동시계속 출원 Gallop *et al.*, 미국 출원 공보 No. 2005/0222431 에 기재된 바와 같이, 트라넥삼산 또는 화학식 (V) 의 화합물과 화학식 (IV) 의 1-(아실옥시)-알킬 *N*-히드록시숙신이미딜 카르보네이트 화합물의 반응이다.

<244> [반응식 9]



<245>

<246> [식중, R¹, R², R³ 및 R⁴ 는 상기 정의된 바와 같고, R⁵ 및 R⁶ 은 독립적으로 수소, 아실아미노, 아실옥시, 알콕시카르보닐아미노, 알콕시카르보닐옥시, 알킬, 치환 알킬, 알콕시, 치환 알콕시, 아릴, 치환 아릴, 아릴알킬, 치환 아릴알킬, 카르바모일옥시, 디알킬아미노, 헤테로아릴, 치환 헤테로아릴, 히드록시 및 술폰아미도로부터 선택되거나, 또는 R⁵ 및 R⁶ 은 결합되는 원자와 함께 치환 시클로알킬, 치환 시클로헤테로알킬 또는 치환 아릴 고리를 형성한다]. 상기 직전의 임의의 구현예에서, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 및/또는 R⁶ 의 치환기는 C₁₋₃ 알킬, -OH, -NH₂, -SH, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 아실, C₁₋₃ 티오알킬, C₁₋₃ 알콕시카르보닐, C₁₋₃ 알킬아미노 및 C₁₋₃ 디알킬아미노 중 하나로부터 선택된다.

<247> 반응식 9 의 방법의 화학식 (I), (IV) 및 (V) 의 화합물의 임의의 구현예에서, R¹ 은 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, 페닐, *o*-톨릴 및 시클로헥실로부터 선택되고, R² 는 수소이고, R³ 은 수소, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, 페닐 및 시클로헥실로부터 선택되고, R⁴ 는 수소이고, R⁵ 및 R⁶ 은 각각 수소이다.

<248> 일부 구현예에서, 반응식 9 의 방법은 용매 중에서 실시될 수 있다. 유용한 용매는 아세톤, 아세토니트릴, 디클로로메탄, 디클로로에탄, 클로로포름, 톨루엔, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, *N*-메틸피롤리디논, 디메틸 술폰옥시드, 피리딘, 에틸 아세테이트, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, *tert*-부탄올, 물 및 상기의 임의의 조합물을 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다. 임의의 구현예에서, 용매는 아세톤, 아세토니트릴, 디클로로메탄, 톨루엔, 테트라히드로푸란, 피리딘, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 물 및 상기의 임의의 조합물일 수 있다. 임의의 구현예에서, 용매는 아세토니트릴과 물의 조합물일 수 있고, 아세토니트릴 대 물의 부피비는 약 1:5 내지 약 5:1 범위이다. 임의의 구현예에서, 용매는 메틸 *tert*-부틸 에테르와 물의 조합물일 수 있다. 임의의 구현예에서, 용매는 메틸 *tert*-부틸 에테르와 물의 조합물일 수 있고, 메틸 *tert*-부틸 에테르 대 물의 부피비는 약 2:1 내지 약 20:1 범위이다. 임의의 구현예에서, 용매는 메틸 *tert*-부틸 에테르와 물의 조합물일 수 있고, 메틸 *tert*-부틸 에테르는 약 10부피% 내지 약 50 부피% 아세톤을 함유한다. 임의의 구현예에서, 용매는 디클로로메탄, 물, 또는 이들의 조합물일 수 있다.

임의의 구현예에서, 용매는 디클로로메탄과 물의 2상 조합물이다. 임의의 구현예에서, 용매는 약 0.001 당량 내지 약 0.1 당량의 상전이 촉매를 함유하는 물과 디클로로메탄의 2상 조합물일 수 있다. 임의의 구현예에서, 상전이 촉매는 테트라알킬암모늄 염이고, 임의의 구현예에서, 상전이 촉매는 테트라부틸암모늄 염이다.

<249> 반응식 9 의 방법은 약 -20℃ 내지 약 40℃ 범위의 온도에서 실시될 수 있다. 임의의 구현예에서, 온도는 약 -20℃ 내지 약 25℃ 범위일 수 있다. 임의의 구현예에서, 온도는 약 0℃ 내지 약 25℃ 범위일 수 있다. 임의의 구현예에서, 온도는 약 25℃ 내지 약 40℃ 범위일 수 있다.

<250> 반응식 9 의 방법의 임의의 구현예에서, 반응이 염기의 부재 하에서 수행될 수 있다.

- <251> 반응식 9 의 방법의 임의의 구현예에서, 반응이 무기 염기의 존재 하에서 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 반응이 알칼리 금속 비카르보네이트 또는 알칼리 금속 카르보네이트 염의 존재 하에서 수행될 수 있다. 임의의 구현예에서, 반응이 중탄산나트륨의 존재 하에서 수행될 수 있다.
- <252> 반응식 9 의 방법의 임의의 구현예에서, 반응이 유기 염기의 존재 하에서 수행될 수 있다. 임의의 구현예에서, 반응이 트리에틸아민, 트리부틸아민, 디소프로필에틸아민, 디메틸이소프로필아민, *N*-메틸모르폴린, *N*-메틸피롤리딘, *N*-메틸피페리딘, 피리딘, 2-메틸피리딘, 2,6-디메틸피리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]온텍-7-엔, 1,5-디아자비시클로[4.3.0]온텍-7-엔 또는 상기 임의의 조합물의 존재 하에서 수행될 수 있다. 임의의 구현예에서, 반응이 트리에틸아민, 디소프로필에틸아민, *N*-메틸모르폴린 또는 피리딘의 존재 하에서 수행될 수 있다.
- <253> 약학 조성물
- <254> 환자에 적합한 투여 형태를 제공하기 위해, 적당량의 약학적으로 허용가능한 비이클과 함께, 임의로 정제된 형태로, 약학적 유효량의 화학식 (I) 의 하나 이상의 트라넥삼산 프로드러그 화합물을 포함하는 약학 조성물이 본 발명에서 제공된다. 적합한 약학적 비이클은 부형제, 예컨대, 전분, 글루코오스, 락토오스, 수크로오스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 초크, 실리카 겔, 스테아르산나트륨, 글리세롤 모노스테아레이트, 탈크, 염화나트륨, 건조 탈지 우유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다. 본 개시의 조성물은, 원한다면, 또한 소량의 습윤제, 유화제 또는 pH 완충제를 함유할 수 있다. 또한, 보조제, 안정화제, 증점제, 윤활제 및 착색제가 포함될 수 있다.
- <255> 약학 조성물은, 예를 들어, 종래 혼합, 용해, 과립화, 당의정제조 (dragee-making), 분말화, 유화, 캡슐화, 포획화 및 동결건조 공정을 이용하여 제조될 수 있다. 약학 조성물은 하나 이상의 생리학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제 및 보조제를 이용하여 종래 방식으로 제형화될 수 있고, 이들은 본 발명에 개시된 화합물을 약학적으로 사용될 수 있는 제제로 가공하는 것을 촉진시킨다. 적합한 제형은 선택된 투여 경로에 의존적일 수 있다.
- <256> 본 약학 조성물은, 예를 들어, 용액, 현탁액, 유화액, 정제, 환제, 펠렛, 캡슐, 액체 함유 캡슐, 분말, 서방성 제형, 좌제, 유화액, 에어로졸, 분무액, 현탁액의 형태, 또는 사용에 적합한 임의의 기타 형태를 택할 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용가능한 비이클은 캡슐일 수 있다 (예, Grosswald *et al.*, 미국 특허 No. 5,698,155 참고). 적합한 약학적 비이클의 기타 예가 종래 기술에 기재되어 있다 (Remington's Pharmaceutical Sciences, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 19th Edition, 1995 참고). 일부 구현예에서, 조성물은 경구 전달, 예를 들어, 경구 서방성 투여를 위해 제형화될 수 있다. 임의의 구현예에서, 조성물은 국소 전달을 위해, 그리고 임의의 구현예에서, 국소 서방성 투여를 위해 제형화될 수 있다.
- <257> 경구 전달을 위한 약학 조성물은, 예를 들어, 정제, 마름모꼴정제, 수성 또는 유성 현탁액, 과립, 분말, 유화액, 캡슐, 시럽 또는 엘릭시르의 형태일 수 있다. 경구 투여 조성물은, 맛있는 제제를 제공하기 위해, 하나 이상의 임의의 제제, 감미제, 예컨대, 프룩토오스, 아스파르탐 또는 사카린, 방향제, 예컨대, 페퍼민트, 윈터그린 오일, 체리 착색제 및 보존제를 함유할 수 있다. 더욱이, 정제 또는 환제 형태인 경우, 조성물은 피복되어 위장관내 붕괴 및 흡수를 지연시킬 수 있고, 이에 의해 연장된 기간에 걸쳐 지속된 작용을 제공한다. 경구 조성물은 표준 비이클, 예컨대, 만니톨, 락토오스, 전분, 스테아르산마그네슘, 나트륨 사카린, 셀룰로오스, 탄산마그네슘 등을 포함할 수 있다. 상기 비이클은 약학 등급일 수 있다.
- <258> 경구 액체 제제, 예를 들어, 현탁액, 엘릭시르 및 용액에 대해, 적합한 담체, 부형제 또는 희석제는 물, 식염수, 알킬렌글리콜 (예. 프로필렌 글리콜), 폴리알킬렌 글리콜 (예. 폴리에틸렌 글리콜), 오일, 알콜, 약 pH 4 내지 약 pH 6 의 약산성 완충제 (예. 약 5 mM 내지 약 50 mM 의 아세테이트, 시트레이트, 아스코르베이트) 등을 포함한다. 부가적으로, 방향제, 보존제, 착색제, 담즙산염, 아실카르니틴 등이 첨가될 수 있다.
- <259> 크림, 겔, 점성 로션, 경피 패치 및/또는 스프레이의 형태로 화학식 (I) 의 트라넥삼산 프로드러그 화합물의 국소 제형은 적합한 전달 형태로서 사용될 수 있다. 상기 제형은, 겔, 패치, 로션, 크림, 연고 및 액체를 포함하지만 여기에 제한되지 않는 약학적으로 허용가능한 임의의 국소 부형제의 적당량과 함께, 임의로 정제된 형태로 화학식 (I) 의 하나 이상의 트라넥삼산 프로드러그 화합물을 포함할 수 있다.
- <260> 국소 투여용 조성물은 입 (구강), 코 (비강), 직장 (직장내), 질 (질내) 및 피부를 통해 (피부의) 전달하는 것을 포함한다. 국소 전달 시스템은 또한 투여되는 화학식 (I) 의 하나 이상의 화합물을 함유하는 경피성 패치를 포함한다. 피부를 통한 전달은 확산 또는 더욱 활성인 에너지 원, 예컨대, 이온삼투요법 또는 전기운

반에 의해 달성될 수 있다.

- <261> 입에서 국소 투여에 적합한 조성물은, 임의로 방향화된 기재, 예컨대 수크로오스 및 아카시아 또는 트라가칸트 내 화학식 (I) 의 화합물을 포함하는 마름모꼴정제, 불활성 기재, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로오스 및 아카시아내 화학식 (I) 의 화합물을 포함하는 향정; 그리고 적합한 액체 비이클로 투여된 화학식 (I) 의 화합물을 포함하는 구강세척제를 포함한다.
- <262> 피부에 대한 국소 투여에 적합한 조성물은, 약학적으로 허용가능한 비이클로 투여되는 화학식 (I) 의 화합물을 포함하는 연고, 크림, 겔, 패치, 페이스트 및 스프레이를 포함한다. 국소 사용, 예컨대, 크림, 연고 및 겔 로 사용하기 위한 화학식 (I) 의 화합물의 제형은 유성 또는 수용성 연고 기재를 포함할 수 있다. 예를 들어, 국소 조성물은 식물성 오일, 동물성 지방, 및 임의의 구현예에서, 석유로부터 수득되는 반(半)고체 탄화수소를 포함할 수 있다. 국소 조성물은 추가로 백색 연고, 황색 연고, 세틸 에스테르 왁스, 올레산, 올리브 오일, 파리핀, 바셀린, 백색 바셀린, 경랍, 녹말 글리세린제, 백색 왁스, 황색 왁스, 라놀린, 무수 라놀린 및 글리세릴 모노스테아레이트를 포함할 수 있다. 글리콜 에테르 및 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥실 40 스테아레이트 및 폴리소르베이트를 포함하여, 각종 수용성 연고 기제가 또한 사용될 수 있다.
- <263> 직장내 투여용 조성물은, 예를 들어, 코코아 버터 또는 살리실레이트를 포함하는 적합한 염기를 갖는 좌제의 형태일 수 있다. 질내 투여에 적합한 조성물은, 화학식 (I) 의 화합물 이외에, 적합하다고 종래 기술에 공지된 바와 같은 비이클을 함유하는 페서리, 탐폰, 크림, 겔, 페이스트, 발포물 또는 스프레이 제형으로서 제공될 수 있다. 비강 투여용 조성물은, 예를 들어, 비강 용액, 스프레이, 에어로졸 또는 흡입제의 형태일 수 있고, 화학식 (I) 의 하나 이상의 화합물 이외에, 비강 투여에 적합한 비이클을 포함할 수 있다.
- <264> 화학식 (I) 의 화합물이 산성인 경우, 유리 (free) 산, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물로서 상기 임의의 제형으로 포함될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염은 실질적으로 유리 산의 활성을 보유할 수 있고, 염기와의 반응에 의해 제조될 수 있으며, 대응 유리 산 형태 보다 수성 및 기타 양성자성 용매에서 더욱 가용성일 수 있다. 일부 구현예에서, 화학식 (I) 의 화합물의 나트륨 염은 상기 기재된 제형에서 사용될 수 있다.
- <265> 서방성 경구 투여 형태
- <266> 개시된 화합물은, 경구 투여시 화학식 (I) 의 화합물의 서방성을 제공하기 위해 채택될 수 있는 다수의 상이한 투여 형태로 사용될 수 있다.
- <267> 일부 구현예에서, 투여 형태는, 용해 또는 확산시 본 발명에 개시된 화합물을 확장된 시간 동안, 임의의 구현예에서, 4시간 이상 동안에 걸쳐, 임의의 구현예에서, 8시간 이상 동안에 걸쳐, 그리고 임의의 구현예에서, 12시간 이상 동안에 걸쳐 방출하는 비즈 (beads) 를 포함할 수 있다. 비즈는, 임의의 윤활제, 산화방지제 및 완충제를 포함하여, 본 발명에 개시된 화합물 및 약학적으로 허용가능한 비이클을 포함하는 주요 조성물 또는 코어를 가질 수 있다. 비즈는 약 0.05 mm 내지 약 2 mm 범위의 직경을 갖는 의약 제제일 수 있다. 개별 비즈는 본 발명에 개시된 용량의 화합물, 예를 들어, 약 40 mg 이하 용량의 화합물을 포함할 수 있다. 비즈는, 일부 구현예에서, 비(非)가교 재료로 형성되어 위장관으로부터 이들의 배출을 증강시킬 수 있다. 비즈는 지효성 프로필을 제공하는 방출 속도 조절 중합체로 코팅될 수 있다.
- <268> 지효성 비즈는 치료적으로 유효한 투여용 정제로 제조될 수 있다. 비즈는, 예를 들어, 아크릴 수지로 코팅되고, 부형제, 예컨대 히드록시프로필메틸 셀룰로오스로 블렌딩된 다수 비즈의 직접 압축에 의해 매트릭스 정제로 제조될 수 있다. 정제를 제조함에 따라 ("Pharmaceutical Sciences", by Remington, 17th Ed, Ch. 90, pp 1603-1625 (1985)), 비즈의 제조는 종래 기술에 개시되어 있다 (Lu, *Int. J. Pharm.*, 1994, 112, 117-124; "Pharmaceutical Sciences" by Remington, 14th Ed, pp. 1626-1628 (1970); Fincher, *J. Pharm. Sci.*, 1968, 57, 1825-1835; 및 미국 특허 No. 4,083,949).
- <269> 개시된 화합물과 함께 사용될 수 있는 한가지 형태의 서방성 경구 투여 제형은, 내부 약물 함유층 및 내부층으로부터 약물 방출을 조절하는 외막층으로 코팅된 불활성 코어, 예컨대, 설탕 구 (sugar sphere) 를 포함한다. "실코트 (sealcoat)" 는 내부 핵과 활성 구성성분을 함유하는 층 사이에 제공될 수 있다. 코어가 수용성 또는 수팽윤성 불활성 재료인 경우, 실코트는 수불용성 중합체의 상대적으로 두꺼운 층의 형태일 수 있다. 따라서, 상기 방출 조절된 비즈는 (i) 실질적으로 수용성 또는 수팽윤성 불활성 재료의 코어 단위; (ii) 실질적으로 수불용성 중합체의 코어 단위 위의 제 1 층; (iii) 제 1 층을 커버하고 활성 구성성분을 함유하는 제 2 층; 및 (iv) 활성 구성성분의 방출 조절에 효과적인 중합체의 제 2 층 위의 제 3 층을 포함하고, 여기에서 제 1 층

은 코어 속으로 물 침투를 조절하기 위해 채택된다.

<270> 임의의 구현예에서, 상기 (ii) 제 1 층 은 최종 비즈 조성물의 약 2% (w/w) 초과, 및 임의의 구현예에서, 약 3% (w/w) 초과, 예를 들어, 약 3% 내지 약 80% (w/w) 를 구성할 수 있다. 상기 (ii) 제 2 층의 양은 최종 비즈 조성물의 약 0.05% 내지 약 60% (w/w), 및 임의의 구현예에서 약 0.1% 내지 약 30% (w/w) 를 구성할 수 있다. 상기 (iv) 제 3 층의 양은 최종 비즈 조성물의 약 1% 내지 약 50% (w/w), 임의의 구현예에서, 약 2% 내지 약 25% (w/w) 를 구성할 수 있다. 코어 단위는 약 0.05 내지 약 2 mm 범위의 크기를 가질 수 있다. 방출 조절된 비즈는 다층 단위 제형, 예컨대, 캡슐 또는 정제로 제공될 수 있다.

<271> 코어는 수용성 또는 수팽윤성 재료를 포함할 수 있고, 코어로서 또는 비즈나 펠렛으로 만들어지는 임의의 기타 약학적으로 허용가능한 수용성 또는 수팽윤성 재료로서 종래 사용되는 임의의 기타 재료일 수 있다. 코어는 수크로오스/전분과 같은 재료의 구 (설탕 구 NF), 수크로오스 결정, 또는 전형적으로 부형제, 예컨대 미세결정성 셀룰로오스 및 락토오스로 구성된 압출 및 건조 구일 수 있다. 제 1 층 또는 실코트 층에서 실질적으로 수불용성 재료는 "GI 불용성" 또는 "GI 부분 불용성" 필름 형성 중합체일 수 있다 (용매에 분산 또는 용해됨).

예는 에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트, 폴리메타크릴레이트, 예컨대, 에틸 아크릴레이트/메틸 메타크릴레이트 공중합체 (Eudragit NE-30-D) 및 암모니오 메타크릴레이트 공중합체 타입 A 및 B (Eudragit RL30D 및 RS30D) 그리고 실리콘 탄성중합체를 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다. 임의의 구현예에서, 가소제는 중합체와 함께 사용될 수 있다. 가소제의 예는 디부틸세바케이트, 프로필렌 글리콜, 트리에틸시트레이트, 트리부틸시트레이트, 피마자유, 아세틸화 모노글리세리드, 아세틸 트리에틸시트레이트, 아세틸 부틸시트레이트, 디에틸 프탈레이트, 디부틸 프탈레이트, 트리아세틴 및 분획화 코코넛 오일 (중간 사슬 트리글리세리드) 을 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다. 활성 구성성분을 함유하는 제 2 층은 결합제로서 중합체 있거나 없이 활성 구성성분을 포함할 수 있다. 결합제는, 사용되는 경우, 친수성일 수 있고, 임의의 구현예에서 수용성 또는 수불용성일 수 있다. 활성 약물을 함유하는 제 2 층에서 사용될 수 있는 중합체의 예는 친수성 중합체, 예컨대, 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 폴리알킬렌 글리콜, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 폴리비닐 알콜, 전분 및 이의 유도체, 셀룰로오스 유도체, 예컨대, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 (HPMC), 히드록시프로필 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸히드록시에틸 셀룰로오스, 아크릴산 중합체, 폴리메타크릴레이트 또는 임의의 기타 약학적으로 허용가능한 중합체를 포함한다. 약물 대 제 2 층내 친수성 중합체의 비율은 약 1:100 내지 약 100:1 (w/w) 범위일 수 있다. 약물 방출을 조절하기 위해, 제 3 층 또는 막에서 사용에 적합한 중합체는, 임의로 가소제, 예컨대 상기 언급된 것과 조합으로, 수불용성 중합체 또는 pH 의존성 용해도를 갖는 중합체, 예컨대, 에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 폴리메타크릴레이트 또는 이들의 혼합물로부터 선택될 수 있다. 임의로, 방출 조절층은, 상기 중합체 이외에, 상이한 용해도 특징을 갖는 기타 물질(들)을 포함하여, 방출 조절층의 투과도 및 이에 의해 방출 속도를 조정한다. 예를 들어, 에틸 셀룰로오스와 함께 변성제로서 사용될 수 있는 중합체의 예는 HPMC, 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 폴리비닐 알콜, pH 의존성 용해도를 갖는 중합체, 예컨대, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 또는 암모니오 메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 공중합체 및 상기의 임의의 조합물을 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다. 첨가제, 예컨대, 수크로오스, 락토오스 및 약학 등급 계면활성제가 또한 원한다면 방출 조절층에 포함될 수 있다.

<272> 다층 단위 제형의 제조는 제조된 비즈를 약학 제형으로 변형, 예를 들어, 소정량의 비즈를 캡슐에 충전시키거나, 비즈를 정제로 압축시키는 추가 단계를 포함할 수 있다. 다층 미립자 서방성 경구 투여 형태의 예는, 예를 들어, 미국 특허 Nos. 6,627,223 및 5,229,135 에 기재되어 있다.

<273> 임의의 구현예에서, 중합체 재료가 사용될 수 있다 ("Medical Applications of Controlled Release", Langer and Wise (eds.), CRC Press, Boca Raton, Florida (1974); "Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance", Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Langer *et al.*, *J Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem.*, 1983, 23, 61 참고; 또한 Levy *et al.*, *Science*, 1985, 228, 190; During *et al.*, *Ann. Neurol.*, 1989, 25, 351; Howard *et al.*, *J. Neurosurg.*, 1989, 71, 105 참고). 일부 구현예에서, 중합체 재료가 경구 서방성 전달을 위해 사용될 수 있다. 중합체는 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 및 히드록시에틸셀룰로오스 (특히, 히드록시프로필메틸셀룰로오스) 를 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다. 기타 셀룰로오스 에테르가 기재되어 있다 (Alderman,

Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr., 1984, 5(3), 1-9). 약물 방출에 작용하는 요인은 당업자에 널리 공지되어 있고, 종래 기술에 기재되어 있다 (Bambaet al., *Int. J. Pharm.*, 1979, 2, 307).

- <274> 임의의 구현예에서, 장 코팅 제제가 경구 서방성 투여를 위해 사용될 수 있다. 유용한 코팅 재료의 예는 pH 의존성 용해도를 갖는 중합체 (즉, pH 조절 방출), 느린 또는 pH 의존성 팽윤, 용해 또는 부식 속도를 갖는 중합체 (즉, 지효성 방출), 효소에 의해 분해되는 중합체 (즉, 효소 조절 방출) 및 압력 증가에 의해 파괴되는 단단한 층을 형성하는 중합체 (즉, 압력 조절 방출) 를 포함한다.
- <275> 임의의 구현예에서, 약물 방출 지질 매트릭스가 경구 서방성 투여에 사용될 수 있다. 예는 본 발명에 개시된 화합물의 고체 미세입자가 Farah et al., 미국 특허 No. 6,375,987 및 Joachim et al., 미국 특허 No. 6,379,700 에 개시된 바와 같이 지질 (예. 글리세릴 베헤네이트 및/또는 글리세릴 팔미토스테아레이트) 의 방출 조절 박층으로 코팅되는 경우이다. 지질 코팅된 입자는 임의로 압축되어 정제를 형성할 수 있다. 서방성 경구 투여에 적합한 또다른 방출 조절 지질 기재 매트릭스 재료는 Roussin et al., 미국 특허 No. 6,171,615 에 개시된 바와 같은 폴리글리콜화 글리세리드를 포함한다.
- <276> 임의의 구현예에서, 왁스가 서방성 경구 투여에 사용될 수 있다. 적합한 지속 화합물 방출 왁스의 예는 Cain et al., 미국 특허 No. 3,402,240 (카르나우바 왁스, 칸텔릴라 왁스, 에스파르토 (esparto) 왁스 및 오우리쿠리 (ouricury) 왁스); Shtohryn et al., 미국 특허 No. 4,820,523 (수소화 식물성 오일, 밀랍, 카르나우바 왁스, 파라핀, 칸텔릴라, 오조케라이트 및 상기의 임의의 조합물); 및 Walters, 미국 특허 No. 4,421,736 (파라핀과 피마자 왁스의 혼합물) 에 개시되어 있다.
- <277> 임의의 구현예에서, 삼투성 전달 시스템이 서방성 경구 투여에 사용될 수 있다 (Verma et al., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2000, 26, 695-708). 일부 구현예에서, OROS[®] 시스템 (Alza Corporation 제조, Mountain View, CA) 이 서방성 경구 전달 장치에 사용될 수 있다 (Theeuwes et al., 미국 특허 No. 3,845,770; Theeuwes et al., 미국 특허 No. 3,916,899).
- <278> 임의의 구현예에서, 방출 조절 시스템이 본 발명에 개시된 화합물의 목표 부근에 (예. 나선형 코드 (cord) 내에) 배치되므로, 전신 투여의 일분획만을 필요로 한다 (예, Goodson, in "Medical Applications of Controlled Release", supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984) 참고). Langer, *Science*, 1990, 249, 1527-1533 에서 논의된 기타 방출 조절 시스템이 사용될 수 있다.
- <279> 임의의 구현예에서, 투여 형태는 중합체 기재 위에 코팅된, 본 발명에 개시되는 화합물을 포함할 수 있다. 중합체는 부식성 또는 비(非)부식성 중합체일 수 있다. 코팅된 기재는 자체로 접혀져서 2중 중합체 약물 투여 형태를 제공할 수 있다. 예를 들어, 본 발명에 개시된 화합물은 중합체, 예컨대, 폴리펩티드, 콜라겐, 젤라틴, 폴리비닐 알콜, 폴리오르토에스테르, 폴리아세틸 또는 폴리오르토카르보네이트에 코팅되고, 코팅된 중합체는 자체로 접혀져서 2중 적층된 투여 형태를 제공할 수 있다. 작업시, 생부식성 투여 형태는 조절된 속도로 부식되어 본 발명에 개시된 화합물을 서방성 기간에 걸쳐 분산시킨다. 대표적인 생분해성 중합체는 종래 기술에 공지된 생분해성 폴리(아미드), 폴리(아미노산), 폴리(에스테르), 폴리(락트산), 폴리(글리콜산), 폴리(카르보히드레이트), 폴리(오르토에스테르), 폴리(오르토카르보네이트), 폴리(아세틸), 폴리(무수물), 생분해성 폴리(디히드로피란) 및 폴리(디옥시논)을 포함한다 (Rosoff, *Controlled Release of Drugs* Chap. 2, pp. 53-95 (1989); 미국 특허 Nos. 3,811,444; 3,962,414; 4,066,747, 4,070,347; 4,079,038; 및 4,093,709).
- <280> 임의의 구현예에서, 투여 형태는, 중합체를 통한 확산에 의해 또는 기공을 통한 플럭스에 의해 또는 중합체 매트릭스의 파괴에 의해 화합물을 방출하는 중합체 속에 하중된 화학식 (I) 의 화합물을 포함할 수 있다. 약물 전달 중합체 투여 형태는 중합체중에 또는 그 위에 균일하게 함유된 약 10 mg 내지 약 500 mg 의 화합물을 포함할 수 있다. 투여 형태는 투여 전달의 시작에서 하나 이상의 노출 표면을 포함할 수 있다. 비노출 표면은, 존재하는 경우, 화합물의 통과에 대해 불투과성인 약학적으로 허용가능한 재료로 코팅될 수 있다. 투여 형태는 종래 기술에 공지된 과정으로 제조될 수 있다. 투여 형태의 제공 예는 상승 온도 (예. 37°C) 에서 약학적으로 허용가능한 담체, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜을 공지된 용량의 화합물과 블렌딩시키고, 블렌딩된 조성물을, 가교제, 예를 들어, 옥타노에이트를 갖는 실라스틱 (silastic) 의약 등급 탄성중합체에 첨가한 후, 금형에서 성형하는 것을 포함한다. 단계는 각 임의의 연속 층에 대해 반복될 수 있다. 시스템은 약 1 시간으로 설정되도록 하여 투여 형태를 제공할 수 있다. 투약 제조를 위한 대표적인 중합체는 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리비닐 아세테이트, 폴리메틸아크릴레이트, 폴리이소부틸메타크릴레이트, 폴리 알기네이트, 폴리아미드 및 폴리실리콘으로 나타내는 바와 같이 올레핀성 중합체, 비닐 중합체 부가 중합체, 축합 중합체, 카르보히드레이트 중합체 및 실리콘 중합체를 포함한다. 중합체 및 중합체 제조 과정은 종래 기술에 기재되어

있다 (Coleman *et al.*, *Polymers*, 1990, 31, 1187-1231; Roerdink *et al.*, *Drug Carrier Systems*, 1989, 9, 57-10; Leong *et al.*, *Adv. Drug Delivery Rev.*, 1987, 1, 199-233; Roff *et al.*, *Handbook of Common Polymers*, 1971, CRC Press; 및 미국 특허 No. 3,992,518).

<281> 임의의 구현예에서, 투여 형태는 다수의 환제를 포함할 수 있다. 지효성 환제는 약 24 시간 이하의 연장된 기간에 걸쳐 서방성 프로드러그 전달 프로필 달성을 위해 다양한 투여 횟수 제공을 위해 다수의 개별 투여를 제공할 수 있다. 매트릭스는 친수성 중합체, 예컨대, 폴리스카라이드, 아가, 아가로스, 천연 검, 나트륨 알기네이트를 포함하는 알칼리 알기네이트, 카라기난, 푸코이단 (fucoidan), 푸르셀라란 (fucellaran), 라미나란 (laminaran), 히프네아 (hypnea), 아라비아 검, 가티 검 (gum ghatti), 카라야 검 (Gum karaya), 트라가칸트 검, 로커스트 콩 검 (locust bean gum), 펙틴, 아밀로펙틴, 젤라틴 또는 친수성 콜로이드를 포함할 수 있다. 친수성 매트릭스는 다수의 4 내지 50 지효성 환제를 포함할 수 있고, 각 지효성 환제는 약 10 ng, 약 0.5 mg, 1 mg, 약 1.2 mg, 약 1.4 mg, 약 1.6 mg, 약 5.0 mg 등의 용량 분포를 포함한다. 환제는 화학식 (I) 의 화합물의 지효성을 제공하기 위해 약 0.001 mm 내지 약 10 mm 두께 범위의 방출 속도 조절 장벽을 포함할 수 있다. 대표적인 장벽 형성 재료는 트리글리세틸 에스테르, 예컨대, 글리세틸 트리스테아레이트, 글리세틸 모노스테아레이트, 글리세틸 디팔미테이트, 글리세틸 라우레레이트, 글리세틸 디테세노에이트 및 글리세틸 트리테노에이트를 포함한다. 기타 장벽 형성 재료는 폴리비닐 아세테이트, 프탈레이트, 메틸셀룰로오스 프탈레이트 및 미세다공성 올레핀을 포함한다. 환제 제조 과정은 미국 특허 Nos. 4,434,153; 4,721,613; 4,853,229; 2,996,431; 3,139,383; 및 4,752,470 에 개시되어 있다.

<282> 임의의 구현예에서, 투여 형태는 삼투성 투여 형태를 포함할 수 있고, 삼투성 투여 형태는 화합물을 포함하는 치료 조성물을 둘러싸는 반(半)투과성 장벽을 포함한다. 환자에 사용시, 균질 조성물을 포함하는 삼투성 투여 형태는 반투과성 장벽을 통한 농도 기울기에 따라 투여 형태 속으로 반투과성 장벽을 통해 유체를 흡수한다. 투여 형태내 치료 조성물은 방출 조절 및 지속 화합물을 제공하기 위해 약 24 시간 이하 (또는 심지어 일부 경우 약 30 시간 이하) 의 연장된 기간에 걸쳐 투여 형태로부터 출구를 통해 치료 조성물이 투여되는 삼투압 차이를 일으킨다. 상기 전달 플랫폼은 즉시 방출성 제형의 스파이크형 프로필과 반대로 본질적으로 0차 전달 프로필을 제공할 수 있다.

<283> 임의의 구현예에서, 투여 형태는 구획을 둘러싸는 장벽을 포함하는 또다른 삼투성 투여 형태를 포함할 수 있고, 장벽은 유체의 통과에 대해 투과성이고 실질적으로 구획에 존재하는 화합물의 통과에 대해 불투과성인 반투과성 중합체 조성물, 구획내 화합물 함유 층 조성물, 투여 형태로부터 화합물 조성물 층을 밀기 위해 크기 팽창용 유체를 흡수 및 흡착하는 삼투성 제형을 포함하는 구획내 히드로겔 밀기 층 조성물, 및 프로드러그 조성물을 방출하기 위한 장벽내 하나 이상의 통로를 포함한다. 상기 방법은, 반투과성 장벽의 투과도 및 밀기 층을 팽창시키는 반투과성 장벽을 통한 삼투압에 의해 측정된 유체 흡수 속도에서 반투과성 장벽을 통해 유체를 흡수하고, 이에 의해 출구 통로를 통해 투여 형태로부터 화합물을 환자에게 연장된 기간 (약 24 시간 이하 또는 심지어 약 30 시간 이하) 동안 전달함으로써 화합물을 전달한다. 히드로겔 층 조성물은 약 10 mg 내지 약 1000 mg 의 히드로겔, 예컨대 약 1,000,000 내지 약 8,000,000 중량 평균 분자량의 폴리알킬렌 옥시드로 이루어진 균으로부터 선택된 일원 (폴리알킬렌 옥시드는 약 1,000,000 중량 평균 분자량의 폴리에틸렌 옥시드, 약 2,000,000 분자량의 폴리에틸렌 옥시드, 약 4,000,000 분자량의 폴리에틸렌 옥시드, 약 5,000,000 분자량의 폴리에틸렌 옥시드, 약 7,000,000 분자량의 폴리에틸렌 옥시드 및 약 1,000,000 내지 약 8,000,000 중량 평균 분자량의 폴리프로필렌 옥시드로 이루어진 균으로부터 선택됨); 또는 약 10,000 내지 약 6,000,000 중량 평균 분자량인 약 10 mg 내지 약 1000 mg 의 알칼리 카르복시메틸셀룰로오스, 예컨대 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스 또는 칼륨 카르복시메틸셀룰로오스를 포함한다. 히드로겔 팽창 층은, 본 제조에 있어서, 약 0 mg 내지 약 350 mg; 본 제조에 있어서, 약 7,500 내지 약 4,500,000 중량 평균 분자량인 약 0.1 mg 내지 약 250 mg 의 히드록시알킬셀룰로오스 (예. 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시부틸셀룰로오스 또는 히드록시펜틸셀룰로오스); 염화나트륨, 염화칼륨, 칼륨 산 포스페이트, 타르타르산, 시트르산, 라피노오스, 황산마그네슘, 염화마그네슘, 우레아, 이노시톨, 수크로오스, 글루코오스 및 소르비톨로 이루어진 균으로부터 선택된 약 1 mg 내지 약 50 mg 의 제제; 0 내지 약 5 mg 의 착색제, 예컨대 산화제2철; 약 0 mg 내지 약 30 mg, 본 제조에 있어서, 히드록시프로필에틸셀룰로오스, 히드록시프로피렌틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 및 히드로프로필부틸셀룰로오스로 이루어진 균으로부터 선택된, 약 9,000 내지 약 225,000 수평균 분자량인 0.1 mg 내지 30 mg 의 히드록시프로필알킬셀룰로오스; 아스코르브산, 부틸화 히드록시 아니솔, 부틸화 히드록시퀴논, 부틸히드록시아니솔, 히드록시쿠마린, 부틸화 히드록시톨루엔, 세팜 (cephalm), 에틸 갈레이트, 프로필 갈레이트, 옥틸 갈레이트, 라우릴 갈레이트, 프로필-히드록시벤조에이트, 트리히드록시부틸로페논, 디메틸페놀, 디부틸페놀, 비타민 E, 레시틴 및 에탄올아민으로 이루어진 균으로부터 선택된, 약

0.00 내지 약 1.5 mg 의 산화방지제; 및 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 마그네슘 올레레이트, 칼슘 팔미테이트, 나트륨 수베레이트, 칼륨 라우레이트, 지방산의 염, 지환식 산의 염, 방향족 산의 염, 스테아르산, 올레산, 팔미트산, 지방산, 지환식 산 또는 방향족 산의 염의 혼합물, 및 지방산, 지환식 산 또는 방향족 산으로 이루어진 군으로부터 선택된 약 0.0 mg 내지 약 7 mg 의 윤활제를 포함할 수 있다.

<284> 삼투성 투여 형태에 있어서, 반투과성 장벽은 유체의 통과에 대해 투과성이고 프리드러그의 통과에 대해 불투과성인 조성물을 포함할 수 있다. 장벽은 비독성이고, 셀룰로오스 아실레이트, 셀룰로오스 디아실레이트, 셀룰로오스 트리아실레이트, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 디아세테이트 및 셀룰로오스 트리아세테이트로 이루어진 군으로부터 선택된 중합체를 포함한다. 장벽은 약 75 wt% (중량%) 내지 약 100 wt% 의 셀룰로오스 장벽 형성 중합체를 포함하거나, 또는 장벽은 부가적으로 약 0.01 wt% 내지 약 80 wt% 의 폴리에틸렌 글리콜, 또는 히드록시프로필셀룰로오스 및 히드록시프로필알킬셀룰로오스, 예컨대, 히드록시프로필메틸셀룰로오스로 이루어진 군으로부터 선택된 약 1 wt% 내지 약 25 wt% 의 셀룰로오스 에테르를 포함할 수 있다. 장벽을 구성하는 전체 구성성분의 총 중량% 는 약 100 wt% 이다. 내부 구획은 화합물 함유 조성물 단독 또는 팽창성 히드로겔 조성물과 충전 위치에서 조성물을 포함할 수 있다. 구획내 팽창성 히드로겔 조성물은 반투과성 장벽을 통해 유체를 흡수함으로써 크기를 증가시켜, 히드로겔을 팽창시키고 구획에서 공간을 차지하게 만들어, 약물 조성물이 투여 형태로부터 밀리게 된다. 치료층 및 팽창층은 작업 시간에 걸쳐 환자에게 프리드러그의 방출을 위해 투여 형태의 작업 동안 함께 작용한다. 투여 형태는 내부 구획과 투여 형태의 외부를 연결하는 장벽내 통로를 포함한다. 삼투성 동력의 투여 형태가 만들어져 프리드러그를 투여 형태로부터 환자에게 방출의 0차 속도에서 약 24 시간 이하에 걸쳐 전달한다.

<285> 본 발명에서 사용된 바와 같은 표현 "통로" 는 투여 형태의 구획으로부터 화합물의 계량된 방출에 적합한 수단 및 방법을 포함한다. 출구 수단은, 화합물의 삼투성 방출 조절을 제공하는 동공, 구멍, 개구, 공동, 다공성 요소, 중공 섬유, 모세관, 채널, 다공성 중첩 또는 다공성 요소를 포함하여, 하나 이상의 통로를 포함한다. 통로는, 부식하거나 또는 유체 사용환경에서 장벽으로부터 여과되는 재료를 포함하여 하나 이상의 방출 조절 지수화 통로를 제조한다. 통로 또는 다양한 통로들을 형성하는데 적합한 대표적인 재료는 장벽내 여과성 폴리(글리콜)산 또는 폴리(락트)산 중합체, 젤라틴성 필라멘트, 폴리(비닐 알콜), 여과성 폴리사카라이드, 염 및 옥시드를 포함한다. 공동 통로, 또는 하나 초과 통로는 여과성 화합물, 예컨대, 소르비톨을 장벽으로부터 여과시킴으로써 형성될 수 있다. 통로는, 투여 형태로부터 프리드러그의 계량된 방출을 위해, 방출 조절 크기, 예컨대 원형, 삼각형, 사각형 또는 타원형을 가질 수 있다. 투여 형태는 장벽의 단일 표면 또는 하나 초과 표면 위의 공간화 분리 유연에서 하나 이상의 통로로 만들어질 수 있다. 표현 "유체 환경" 은, 위장관을 포함하여, 인간 환자에서와 같이 수성 또는 생물학적 유체를 나타낸다. 통로 및 통로 형성을 위한 장치는 미국 특허 Nos. 3,845,770; 3,916,899; 4,063,064; 4,088,864; 및 4,816,263 에 개시되어 있다. 여과로 형성된 통로는 미국 특허 Nos. 4,200,098 및 4,285,987 에 개시되어 있다.

<286> 사용된 서방성 경구 투여 형태의 특이 형태와 무관하게, 화학식 (I) 의 화합물은 투여 형태로부터 약 4 시간 이상 동안에 걸쳐, 예를 들어, 약 8 시간 이상 또는 약 12 시간 이상 동안에 걸쳐 방출될 수 있다. 더욱이, 임의의 구현예에서, 투여 형태는 약 0% 내지 약 30% 의 프리드러그를 0 내지 약 2 시간 동안, 약 20% 내지 약 50% 의 프리드러그를 약 2 내지 약 12 시간 동안, 약 50% 내지 약 85% 의 프리드러그를 약 3 내지 약 20 시간 및 약 75% 초과 프리드러그를 약 5 내지 약 18 시간 동안 방출할 수 있다. 임의의 구현예에서, 서방성 경구 투여 형태는 시간에 따라 환자의 혈장에서 트라넥삼산의 농도를 제공할 수 있고, 곡선은 투여된 트라넥삼산의 프리드러그의 투여량에 비례하는 곡선 (C_{max}) 밑의 면적, 및 최대 농도 C_{max} 를 갖는다.

<287> 임의의 구현예에서, 투여 형태는 1일 당 1회 또는 2회 투여되고, 임의의 구현예에서, 1일 당 1회 투여된다.

<288> 화합물, 조성물 및 투여 형태의 치료 용도

<289> 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 화학식 (I) 의 하나 이상의 화합물이 환자, 예컨대, 심장 수술과 관련된 과다 출혈, 상부 위장관 출혈, 진행암 환자의 혈액 손실, 혈우병환자의 치과 치료 동안 발생하는 과도한 출혈, 그리고 월경 동안의 과다 출혈, 즉 월경과다를 포함하여, 과도한 출혈로 고통받는 인간에 투여될 수 있다. 임의의 구현예에서, 출혈이 정상을 초과하고, 적어도 부분적으로, 특정 병상 및 치료 의사의 판단에 의존할 경우, 상기 및 기타 징후와 관련된 출혈은 과다 또는 과도하다고 여겨질 수 있다.

<290> 임의의 구현예에서, 치료적 유효량의 화학식 (I) 의 하나 이상의 화합물은 환자, 예컨대, 창상 치유, 상피성 과다형성, 피부 거칠음 및 불요 피부 착색과 같은 피부 질병 또는 질환으로 고통받는 인간에게 투여될 수 있다. 임의의 구현예에서, 치료적 유효량의 화학식 (I) 의 하나 이상의 화합물이 환자, 예컨대, 암전이 치료 또는

예방을 위해 암으로 고통받는 인간에게 투여될 수 있다. 상기 일부 구현예에서, 서방성 경구 투여 형태는 환자에게 투여될 수 있다. 임의의 구현예에서, 화학식 (I) 의 하나 이상의 화합물의 국소 제형이 환자에게 투여될 수 있다.

<291> 더욱이, 임의의 구현예에서, 치료적 유효량의 화학식 (I) 의 하나 이상의 화합물이 환자, 예컨대, 각종 질병 또는 질환에 대한 예방적 조치로서 인간에 투여될 수 있다. 그래서, 치료적 유효량의 화학식 (I) 의 하나 이상의 화합물은 예방적 조치로서 심장 수술과 관련된 과다 출혈, 상부 위장관 출혈, 진행암 환자의 혈액 손실, 예를 들어 혈우병환자의 치과 치료 동안 발생하는 과도한 출혈, 그리고 월경 동안의 과다 출혈, 즉 월경과다를 포함하지만 여기에 제한되지 않는 과도한 출혈에 대한 소질을 갖는 환자에게 투여될 수 있다. 임의의 구현예에서, 치료적 유효량의 화학식 (I) 의 하나 이상의 화합물은 예방적 조치로서 창상 치유, 상피성 과다형성, 피부 거칠음 및 불요 피부 착색을 포함하지만 여기에 제한되지 않는 피부 질병 또는 질환에 대한 소질을 갖는 환자에게 투여될 수 있다. 임의의 구현예에서, 치료적 유효량의 화학식 (I) 의 하나 이상의 화합물은 예방적 조치로서 암전이에 대한 소질을 갖는 환자에게 투여될 수 있다.

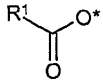
<292> 상기 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하는데 사용되는 경우, 치료적 유효량의 화학식 (I) 의 하나 이상의 화합물은 단독으로 또는 기타 제제와 조합으로 투여 또는 적용될 수 있다. 치료적 유효량의 화학식 (I) 의 하나 이상의 화합물은 또한 화학식 (I) 의 또다른 화합물을 포함하여, 또다른 약학적 활성제와 조합으로 화학식 (I) 의 화합물을 전달할 수 있다. 예를 들어, 암으로 고통받는 환자의 치료에 있어서, 화학식 (I) 의 화합물을 포함하는 투여 형태는 항암제, 예컨대, 아드리아마이신 (adriamycin), 알케란 (Alkeran), 아레디아 (Aredia), 아리미덱스 (Arimidex), 아바스틴 (Avastin), BiCNU, 블레오마이신 (Bleomycin), 블레녹산 (Blenoxane), 캄프토사르 (Camptosar), 카르보플라틴 (carboplatin), 카소텍스 (Casodex), 셀레스톤 (Celestone), 세루비딘 (Cerubidine), 시스플라틴, 코스메간 (Cosmegen), 시토사르 (Cytosar) U, 시톡산 (Cytoxan), 다우노루브리신 (daunorubicin), 다우녹숨 (DaunoXome), 디드로넬 (Didronel), 디에틸스티베스트롤, 디플루칸 (Diflucan), 독실 (Doxil), 독소루비신 (doxorubicin), 엘스파르 (Elspar), 엠시트 (Emcyt), 에포겐 (Epogen), 에르가미솔 (ergamisol), 에티올 (Ethyol), 에토포포스 (Etopophos), 에토포시드 (Etoposide), 올렉신 (Eulexin), 페마라 (Femara), 플루다라 (Fludara), 플루오로우라실 (Fluorouracil), 겐자르 (Gemzar), 글리벡 (Gleevec), 글리아드 (Gliade), 헤르셉틴 (Herceptin), 헥살렌 (Hexalen), 히캄틴 (Hycamtin), 히드레아 (Hydrea), 히드록시우레아, 이다마이신 (idamycin), 이플렉스 (Iflex), 인트론 (Intron) A, 키트릴 (Kytril), 류코보린 (Leucovorin) 갈슘, 류케란 (Leukeran), 류킨 (Leukine), 류스타틴 (Leustatin), 루프론 (Lupron), 리소드렌 (Lysodren), 마리놀 (Marinol), 마툴란 (Matulane), 메스넥스 (Mesnex), 메토티렉세이트 (methotrexate), 미트라신 (Mithracin), 미톡산트로스 (Mitoxantrosol), 무스타르겐 (Mustargen), 무타마이신 (Mutamycin), 밀레란 (Myleran), 나벨빈 (Navelbine), 뉴포겐 (Neupogen), 닐란드론 (Nilandron), 니펜트 (Nipent), 놀바덱스 (Nolvadex), 노반트론 (Novantrone), 온카스파르 (Oncaspar), 온코빈 (Oncovin), 옥살리플라틴 (oxaliplatin), 파라플라틴 (Paraplatin), 포토프린 (Photofrin), 플라티놀 (Platinol), 프로크리트 (Procrit), 프로류킨 (Proleukin), 푸리네톨 (Purinethol), 리톡산 (Rituxan), 로페론 (Roferon) A, 루벡스 (Rubex), 살라젠 (Salagen), 산도스타틴 (Sandostatatin), 수쿠알아민, 타르크베아 (Tarcvea), 탁솔 (Taxol), 탁소테레 (Taxotere), 티오구아닌, 티오플렉스 (티오플ex), 티세 (Tice) BCG, TNP 470, 벨반 (Velban), 베사노이드 (Vesanoid), 베페시드 (VePesid), 비탁신 (Vitaxin), 부몬 (Vumon), 자노사르 (Zanosar), 지네카드 (Zinecard), 조프란 (Zofran), 졸라덱스 (Zoladex) 및 질로프림 (Zyloprim) 과 함께 투여될 수 있다.

<293> 임의의 구현예에서, 과다 출혈, 예컨대 월경과다로 고통받는 환자의 치료에 있어서, 화학식 (I) 의 화합물을 포함하는 투여 형태는, 경구 합성 프로게스틴, 예컨대, 메드록시프로게스테론, 노레틴드론 아세테이트 및 노르게스트렐; 천연 프로게스틴, 예컨대 프로게스테론; 성선 자극 호르몬 억제제, 예컨대, 다나졸 (danazol); 또는 비스테로이드성 항염증제, 예컨대, 아스피린, 살살레이트 (salsalate), 디플루니살 (diflunisal), 이부프로펜 (ibuprofen), 데타프로펜 (detapropfen), 나부메톤 (nabumetone), 피록시캄 (piroxicam), 메페남산 (mefenamic acid), 나프록센 (naproxen), 디클로페낙 (diclofenac), 인도메타신 (indomethacin), 숄린닥 (sulindac), 톨메틴 (tolmetin), 에토돌락 (etodolac), 케토롤락 (ketorolac), 옥사프로진, 및 COX-2 억제제, 예컨대, 셀레코시브 (celecoxib), 멜록시캄 (meloxicam) 및 로페코시브 (rofecoxib) 를 포함하여, 과도한 출혈을 치료하는데 효과적이라고 여겨지거나 공지된 제제와 함께 투여될 수 있다.

<294> 임의의 구현예에서, 화학식 (I) 의 화합물은 또다른 항섬유소용해제, 예컨대, 데스모프레스신 (desmopressin), 아프로티닌 (aprotinin), ε-아미노카프르산, 플라스민 억제제, 또는 과도한 출혈을 갖는 환자를 치료하는데 사용되는 또다른 화합물, 예컨대, 수산화알루미늄, 라니티딘 (ranitidine) 또는 고세렐린 (goserelin) 과 조합으

로 투여될 수 있다.

<295> 임의의 구현예에서, 화학식 (I) 의 화합물은 트라넥삼산 및 제 2 치료제 양쪽의 프로드러그이다. 하기 구조를 갖는 부분은 -COOH 기의 제 2 치료제를 포함할 수 있다:



<296>

<297> 임의의 구현예에서, 제 2 치료제는 과도한 출혈과 관련된 증상을 치료하는데 효과적인 화합물일 수 있다. 예를 들어, 월경과다 치료에 대한 임의의 구현예에서, 제 2 치료제는 -COOH 기를 갖는 비스테로이드성 항염증제, 예컨대, 아스피린, 살살레이트, 디플루니살, 이부프로펜, 케타프로펜, 메페남산, 나프록센, 디클로페낙, 인도메타신, 숄린다, 톨메틴, 에토들락, 케톨락 또는 옥사프로진일 수 있다. 임의의 구현예에서, 화학식 (I) 의 화합물은 트라넥삼산 및 비스테로이드성 항염증제, 예컨대 이부프로펜 또는 나프록센의 프로드러그이다.

<298> 투여 형태는, 화학식 (I) 의 트라넥삼산 프로드러그의 방출시, 트라넥삼산을 생체내 투여시에 환자에게 제공할 수 있다. 화학식 (I) 의 프로드러그의 프로부분 또는 프로부분들은 화학적으로 및/또는 효소적으로 분열될 수 있다. 포유류의 위, 소장강, 소장 조직, 혈액, 간, 뇌 또는 임의 기타 적합한 조직에 존재하는 하나 이상의 효소는 프로드러그의 프로부분 또는 프로부분들을 효소적으로 분열할 수 있다. 프로부분 또는 프로부분들이 위장관에 의한 흡수 후 분열되면, 화학식 (I) 의 트라넥삼산 프로드러그가 대장으로부터 전신 순환 속으로 흡수될 수 있다. 임의의 구현예에서, 프로부분 또는 프로부분들은 위장관에 의한 흡수 후 분열된다. 임의의 구현예에서, 프로부분 또는 프로부분들은 위장관에서 분열되고, 트라넥삼산은 대장으로부터 전신 순환 속으로 흡수된다. 임의의 구현예에서, 트라넥삼산 프로드러그는 위장관으로부터 전신 순환 속으로 흡수되고, 프로부분 또는 프로부분들은, 위장관으로부터 트라넥삼산 프로드러그의 흡수 후, 전신 순환에서 분열된다.

<299> 임의의 구현예에서, 화학식 (I) 의 트라넥삼산 프로드러그는 환자에게 국소 투여로 제공될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (I) 의 하나 이상의 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 국소 비이클을 포함하는 약학 조성물은 크림, 로션, 연고, 용액, 에어로졸, 스프레이 등의 형태로 제형화될 수 있다. 국소 제형은, 예를 들어, 분산 또는 분무에 의해, 치료받는 환자의 표면 부위에 적용될 수 있다. 치료받는 환자의 표면 부위는 과도한 또는 과다 출혈을 나타내는 부위, 예컨대, 창상, 구강 점막, 볼 (buccal) 점막, 직장 점막, 질 점막, 비강 점막, 수술 동안 노출된 표면, 또는 피부 질병 또는 질환을 나타내는 피부의 부위일 수 있다. 예방 적용에 있어서, 치료받는 환자의 표면 부위는, 예를 들어, 출혈, 상피성 과다형성, 피부 거칠음 및 불요 피부 착색을 포함하지만 여기에 제한되지 않는 피부 질병 또는 질환에 대한 소질을 갖는 피부 또는 점막 부위일 수 있다.

<300> 투여량

<301> 본 발명에 개시된 특정 질환 또는 증상의 치료에 효과적일 수 있는 트라넥삼산 프로드러그의 양은 질환 또는 증상의 성질에 의존할 수 있고, 종래 기술에 공지된 표준 임상 기술로 결정될 수 있다. 또한, 생체의 또는 생체내 분석이 임의로 사용되어 최적 투여 범위를 동정하는데 일조할 수 있다. 투여되는 화합물의 양은, 다른 인자 중에서, 치료받는 피검자, 피검자의 중량, 고통의 심각성, 투여 방식 및 처방 의사의 판단에 의존할 수 있다.

<302> 임의의 구현예에서, 투여 형태는 1일 당 2회 이하, 및 임의의 구현예에서, 1일 당 1회만 환자에게 투여되도록 적용된다. 투여는 단독으로 또는 기타 약물과 조합으로 제공될 수 있고, 질병 상태 또는 질환의 효과적인 치료에 요구되는 한 지속될 수 있다. 월경과다를 치료하거나 예방하는데 사용되는 경우, 치료적 유효량의 화학식 (I) 의 하나 이상의 화합물은 월경과 동시에 (전형적으로 4 내지 7 일 동안) 투여될 수 있다.

<303> 경구 투여에 적합한 1일 투여 범위는 체중 1 kg 당 약 2 mg 내지 약 50 mg 의 트라넥삼산 당량 범위일 수 있다. 국소 투여를 위한 제형의 적합한 약물 농도는 약 1% 내지 약 10% (중량 기준) 범위일 수 있다. 적합한 투여 범위는 당업자에게 공지된 방법으로 용이하게 결정될 수 있다.

실시예

<304> 하기 실시예는 본 발명에 개시된 화합물 및 조성물의 제조를 상세히 설명하고, 본 발명에 개시된 화합물 및 조성물의 사용에 대해 분석한다. 재료 및 방법 양쪽에 대한 다수의 변형이 실용될 수 있음이 종래 기술의 당

업자에게 명백해질 것이다.

- <305> 하기 실시예에서, 하기 약어는 하기 의미를 갖는다. 약어가 정의되지 않으면, 일반적으로 허용된 의미를 갖는다.
- <306> DMSO = 디메틸설폭사이드
- <307> g = 그램
- <308> h = 시간
- <309> HPLC = 고압 액체 크로마토그래피
- <310> LC/MS = 액체 크로마토그래피/질량분광법
- <311> M = 몰
- <312> mg = 밀리그램
- <313> min = 분
- <314> mL = 밀리리터
- <315> mmol = 밀리몰
- <316> MTBE = 메틸 *tert*-부틸 에테르
- <317> NMM = *N*-메틸모르폴린
- <318> nM = 나노몰
- <319> μ L = 마이크로리터
- <320> μ m = 마이크로미터
- <321> μ M = 마이크로몰
- <322> v/v = 부피 대 부피
- <323> w/v = 중량 대 부피

<324> 일반 실험 계획

<325> 트랜스-4-(아미노메틸)-시클로헥산카르복실산(트라넥삼산) 을 Sigma-Aldrich, Inc. 로부터 구입하고, 추가 조작 없이 사용하였다. 0-(1-아실옥시알킬)S-알킬티오카르보네이트를 Gallop *et al.*, 미국 출원 공보 No. 2005/0222431 에 개시된 공정에 따라, 또는 하기 제공된 일반 공정에 따라, 미리 합성하고, 본 발명에 개시된 바와 같은 대응 아실옥시알킬 *N*-히드록시숙신이미드 탄산 에스테르로 전환시켰다. 전체 기타 시약 및 용매를 상용 공급자로부터 구매하였고 추가 정제 또는 조작 없이 사용하였다.

<326> 양성자 NMR 스펙트럼 (400 MHz) 을, 오토샘플러 (autosampler) 및 데이터 처리 계산을 갖춘 Varian AS 400 NMR 분광계에 기록하였다. DMSO- d^6 (99.9% D) 또는 $CDCl_3$ (99.8 % D) 를 다른 지시가 없는 한 용매로서 사용하였다. DMSO 또는 클로로포름 용매 신호를 개별 스펙트럼의 계산에 사용하였다 (H. E. Gottlieb *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 7512). Waters Micromass QZ 질량 분광계, Waters 996 포토다이오드 검출기, 및 Merck Chromolith UM2072-027 또는 Phenomenex Luna C-18 분석 칼럼을 갖춘 Waters 2790 분리 모듈에서 분석 LC/MS 를 수행하였다. 최종 화합물의 질량 유도 분취형 HPLC 정제를, Waters 600 조절기, ZMD 마이크로질량 분광계, Waters 2996 포토다이오드 분석 검출기 및 Waters 2700 Sample Manager 를 갖춘 설비에서 수행하였다. 0.05% 포름산을 함유하는 아세트니트릴/물 구배를 분석 및 분취형 HPLC 실험 양쪽에서 용리제로서 사용하였다.

<327> 아실옥시알킬 *N*-히드록시숙신이미드 탄산 에스테르의 일반 합성 공정

<328> 자석 교반 바 및 압력 평형화 적하 깔때기를 갖춘 250 mL 둥근 바닥 플라스크를 1-아실옥시알킬 알킬티오카르보네이트 (10 mmol) 및 *N*-히드록시숙신이미드 (20-40 mmol) 로 충전하였다. 디클로로메탄 (20-40 mL) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 빙조에서 약 0°C 로 냉각시켰다. 40-45% 아세트산 수용액 (30 mmol) 내 피아세트산

(32 wt.%) 을 교반하면서 약 1 시간 동안에 걸쳐 냉각된 용액에 적가하였다. 첨가 완료 후, 상기 온도에서 교반을 추가로 3 내지 5 시간 동안 계속하였고, 반응을 ^1H NMR 분광법으로 모니터링하였다. 출발 재료의 완전 소비 후, 반응 혼합물을 부가 디클로로메탄으로 희석하였고, 유기 용액을 연속해서 물 (3회) 및 10% 수용액의 나트륨 메타비술파이트 또는 나트륨 티오술파이트로 1회 세척하여 임의의 잔류 산화제를 소멸시켰다. 조합된 유기 추출액을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 용매를 감압 하에서 회전 증발기로 제거하였다. 화합물 동정, 정체성 및 순도를 ^1H NMR 분광계로 체크하였다. 미정제 재료를 다음 단계에서 직접 사용하거나, 또는 종래 기술에 널리 공지된 통상 사용 기술로 추가 정제할 수 있다.

<329> 실시예 1: 1-[(2,5-디옥소피롤리디닐)옥시카르보닐옥시]-프로필 2-메틸프로파노에이트 (2)

<330> 상기 일반 공정 이후, 1-(에틸티오카르보닐옥시)-프로필 2-메틸프로파노에이트 (2.3 g, 9.82 mmol) 및 *N*-히드록시숙신이미드 (4.6 g, 40 mmol) 를 디클로로메탄 (20 mL) 에서 피아세트산 (32 wt.%, 6.13 mL) 과 반응시켰다. 진공내 수성 워크업, 잔류 용매의 단리 및 제거 후, 미정제 생성물 2 (1.76 g, 61%) 를 황색 오일로서 수득하였다. 재료를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.02 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.88-2.00 (m, 2H), 2.61 (hept., J = 7.2 Hz, 1H), 2.84 (s, 4H), 6.71 (t, J = 5.2 Hz, 1H).

<331> 실시예 2: 1-[(2,5-디옥소피롤리디닐)옥시카르보닐옥시]-2-메틸프로필 2-메틸프로파노에이트 (3)

<332> 상기 일반 공정 이후, 2-메틸-1-(메틸티오카르보닐옥시)-프로필 2-메틸프로파노에이트 (2.34 g, 10.0 mmol) 및 *N*-히드록시숙신이미드 (5.76 g, 50 mmol) 를 디클로로메탄 (30 mL) 에서 피아세트산 (32 wt.%, 8.17 mL) 과 반응시켰다. 진공내 수성 워크업, 잔류 용매의 단리 및 제거 후, 미정제 생성물 3 (2.12 g, 70%) 을 담황색 오일로서 수득하였다. 재료를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.04 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.15-2.21 (m, 1H), 2.63 (hept., J = 7.2 Hz, 1H), 2.84 (s, 4H), 6.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 324.10 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

<333> 트라넥삼산의 아실옥시알킬카르바메이트의 합성을 위한 일반 친핵성 카르바모일화 공정

<334> 자기 교반 바를 구비한 나선형 두께의 40 mL 유리 바이알을 트란스-4-(아미노메틸)시클로헥산카르복실산(트라넥삼산) (472 mg, 3.0 mmol) 으로 충전하였다. 적합한 아실옥시알킬 *N*-히드록시숙신이미드 탄산 에스테르 (2.0 mmol) 를 고체로서 첨가하거나 또는 작은 부피의 용매 (유성 재료용) 에 용해시켰다. 메틸 *tert*-부틸 에테르 (MTBE), 아세톤 및 물 ($v/v/v$ = 4:3:1) (15-20 mL) 의 혼합물을 첨가하고, 반응 혼합물을 약 12 시간 동안 실온에서 교반시켰다. 반응 완결 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 1 *N* 수성 염화수소산 (약 10 mL) 을 첨가하였다. 격렬한 혼합 다음 상 분리 후, 수층을 1회 더 EtOAc 로 추출하고, 조합된 유기 추출액을 염수로 세척하였다. 용매를 감압 하에서 증발시키고, 건조 잔류물을 60% (v/v) 아세토니트릴/물의 혼합물에 용해시키고, 용액을 0.2 μm 나일론 주사기 필터를 통해 여과시켰다. 최종 정제를 질량 유도 분취형 HPLC 로 달성하였다. 용매의 동결건조 후, 순수한 화합물을 백색 분말로서 수득하였다.

<335> 트라넥삼산의 아실옥시알킬 카르바메이트의 일반 원 포트 (one pot) 합성 공정

<336> 질소 대기 하에서, 자석 교반 바 및 고무 격막을 구비한 건조 100 mL 둥근 바닥 플라스크를 트란스-4-(아미노메틸)시클로헥산카르복실산 (트라넥삼산) (786.1 mg, 5.0 mmol) 으로 충전시켰다. 무수 디클로로메탄 (10-15 mL) 을 첨가하고, 빙조를 이용하여 반응 혼합물을 약 0°C 로 냉각시켰다. 클로로트리메틸실란 (1.396 mL, 1.195 g, 11.0 mmol) 을 상기 온도에서 순수하게 첨가한 후, *N*-메틸모르폴린 (1.374 mL, 1.264 g, 12.5 mmol) 을 천천히 첨가하였다. 적합하게 치환된 클로로알킬클로로포르메이트 (7.5 mmol) 를 순수한 형태로 적가하는 경우, 반응 혼합물을 상기 온도에서 약 30분 동안 교반시켰다. NMM (2.75 mL, 2.53 g, 25 mmol) 및 적합하게 치환된 카르복실산 (50 mmol) 의 예비혼합물을 약 0°C 에서 첨가하는 경우, 반응 혼합물을 상기 온도에서 추가 30분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키면서 밤새 교반하였다. 회전 증발기를 이용하여 암갈색 반응 혼합물로부터 디클로로메탄을 진공내 제거하였다. 미정제 반응 생성물을 메틸 *tert*-부틸 에테르 (MTBE) 로 희석하였고, 용액을 물로 3회 세척하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고, 회전 증발기를 이용하여 여과액을 증발시켰다. 미정제 건조 잔류물을 소량의 60% (v/v) 아세토니트릴/물 (약 5 mL) 의 혼합물에서 용해시키고, 용액을 0.2 μm 나일론 주사기 필터를 통해 여과시켰다. 최종 정제를 질량 유도 분

취형 HPLC 로 달성하였다. 용매의 동결건조 후, 순수한 화합물을 일반적으로 백색 분말로서 수득하였다.

<337> 트라넥삼산의 아실옥시알킬 카르바메이트의 나트륨 염의 일반 합성 공정

<338> 자기 교반 바를 구비한 나선형 두께의 40 mL 바이알을 트라넥삼산의 적합하게 치환된 아실옥시알킬 카르바메이트 (5.0 mmol) 로 충전하였다. 재료를 약 10 mL 의 아세토니트릴에 용해시켰다. 약 20 mL 의 물중 중탄산나트륨 (NaHCO₃) (420.1 mg, 5.0 mmol) 의 용액을 실온에서 첨가하고, 침전된 이산화탄소의 증발 후 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 투명한 용액을 -78°C 에서 동결시키고, 용매를 동결건조시켰다. 용매의 동결건조 후, 순수한 화합물을 백색 분말로서 수득하였다.

<339> 실시예 3: 트랜스-4-[(2-메틸프로파노일옥시)메톡시카르보닐]아미노메틸}-시클로헥산카르복실산 (4)

<340> 일반 친핵성 카르바모일화 과정 이후, 트라넥삼산 (472 mg, 3.0 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리디닐)옥시카르보닐옥시]메틸 2-메틸프로파노에이트 (518 mg, 2.0 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (16 mL) 에서 반응시켜, 워크업 및 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 백색 분말로서 표제 화합물 4 (397 mg, 66% 수율) 를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0.82-0.95 (br. m, 2H), 1.08 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.17-1.39 (br. m, 3H), 1.64-1.73 (br. m, 2H), 1.82-1.91 (br. m, 2H), 2.10 (tt, J = 11.8, 3.8 Hz, 1H), 2.55 (hept., J = 7.2 Hz, 1H), 2.78-2.88 (br. m, 2H), 5.61 (s, 2H), 7.55 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 11.98 (br. s, 1H). MS (ESI) m/z 302.09 (M+H)⁺; 299.99 (M-H)⁻.

<341> 실시예 4: 트랜스-4-[(3-메틸부타노일옥시)메톡시카르보닐]아미노메틸}-시클로헥산카르복실산 (5)

<342> 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 트라넥삼산 (472 mg, 3.0 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리디닐)옥시카르보닐옥시]메틸 3-메틸부타노에이트 (547 mg, 2.0 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (16 mL) 에서 반응시켜, 워크업 및 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 백색 분말로서 표제 화합물 5 (310 mg, 49% 수율) 를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0.86-0.94 (br. m, 8H), 1.17-1.38 (br. m, 3H), 1.64-1.72 (br. m, 2H), 1.83-1.91 (br. m, 2H), 1.96 (hept., J = 7.2 Hz, 1H), 2.09 (tt, J = 12.4, 3.6 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.78-2.86 (br. m, 2H), 5.61 (s, 2H), 7.55 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 11.99 (br. s, 1H). MS (ESI) m/z 316.11 (M+H)⁺; 314.07 (M-H)⁻.

<343> 실시예 5: 트랜스-4-[(2,2-디메틸프로파노일옥시)메톡시카르보닐]-아미노메틸}-시클로헥산카르복실산 (6)

<344> 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 트라넥삼산 (472 mg, 3.0 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리디닐)옥시카르보닐옥시]메틸 2,2-디메틸프로파노에이트 (547 mg, 2.0 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (16 mL) 에서 반응시켜, 워크업 및 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 백색 분말로서 표제 화합물 6 (476 mg, 76% 수율) 을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0.82-0.94 (br. m, 2H), 1.13 (s, 9H), 1.17-1.38 (br. m, 3H), 1.64-1.72 (br. m, 2H), 1.82-1.91 (br. m, 2H), 2.09 (tt, J = 12.0, 3.6 Hz, 1H), 2.78-2.87 (br. m, 2H), 5.61 (s, 2H), 7.54 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 11.98 (br. s, 1H). MS (ESI) m/z 316.11 (M+H)⁺; 314.01 (M-H)⁻.

<345> 실시예 6: 트랜스-4-[(벤조일옥시)메톡시카르보닐]아미노메틸}-시클로헥산카르복실산 (7)

<346> 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 트라넥삼산 (472 mg, 3.0 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리디닐)옥시카르보닐옥시]메틸 벤조에이트 (587 mg, 2.0 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (16 mL) 에서 반응시켜, 워크업 및 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 백색 분말로서 표제 화합물 7 (445 mg, 66% 수율) 을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0.83-0.95 (br. m, 2H), 1.16-1.39 (br. m, 3H), 1.65-1.72 (br. M, 2H), 1.82-1.91 (br. m, 2H), 2.09 (tt, J = 12.4, 3.6 Hz, 1H), 2.81-2.88 (br. m, 2H), 5.88 (s, 2H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.61 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.93-7.97 (m, 2H), 11.96 (br. s, 1H). MS (ESI) m/z 336.01 (M+H)⁺; 333.98 (M-H)⁻.

<347> 실시예 7: 트랜스-4-[[1-(아세톡시)에톡시카르보닐]아미노메틸]-시클로헥산카르복실산 (8)

<348> 일반 원 포트 합성 공정 이후, 트라넥삼산 (786 mg, 5.0 mmol) 을 무수 디클로로메탄 (10 mL) 에서 그리고 N-메틸모르폴린 (1.374 mL, 1.264 g, 12.5 mmol) 의 존재 하에서 클로로트리메틸실란 (1.396 mL, 1.195 g, 11.0

mmol) 과 반응시켰다. 중간체와 1-클로로에틸클로로포르메이트 (0.82 mL, 1.07 g, 7.5 mmol) 이후 NMM (2.75 mL, 2.53 g, 25 mmol) 및 아세트산 (2.86 mL, 3.00 g, 50 mmol) 의 혼합물의 연속 반응으로, 수성 워크업 및 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 매우 약한 오렌지색 오일로서 표제 화합물 8 (320 mg, 22% 수율) 을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.82-0.94 (br. m, 2H), 1.17-1.35 (br. m, 3H), 1.38 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.66-1.73 (br. m, 2H), 1.84-1.91 (br. m, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.10 (tt, J = 12.0, 3.6 Hz, 1H), 2.74-2.88 (m, 2H), 6.62 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 11.97 (br. s, 1H). MS (ESI) m/z 310.12 (M+Na) $^+$; 286.08 (M-H) $^-$.

<349> 실시예 8: 트란스-4-[[1-(프로파노일옥시)에톡시카르보닐]아미노메틸]-시클로헥산카르복실산 (9)

<350> 원 포트 일반 합성 공정 이후, 트라넥삼산 (786 mg, 5.0 mmol) 을 무수 디클로로메탄 (10 mL) 에서 그리고 *N*-메틸모르폴린 (1.374 mL, 1.264 g, 12.5 mmol) 의 존재 하에서 클로로트리메틸실란 (1.396 mL, 1.195 g, 11.0 mmol) 과 반응시켰다. 중간체와 클로로에틸클로로포르메이트 (0.82 mL, 1.07 g, 7.5 mmol) 이후 NMM (2.75 mL, 2.53 g, 25 mmol) 및 프로피온산 (3.73 mL, 3.70 g, 50 mmol) 의 혼합물과의 연속 반응으로, 수성 워크업 및 2개의 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 무색의 고점성 오일로서 표제 화합물 9 (103 mg, 7% 수율) 를 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.82-0.94 (br. m, 2H), 1.03 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.17-1.35 (br. m, 3H), 1.38 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.65-1.73 (br. m, 2H), 1.83-1.91 (br. m, 2H), 2.09 (tt, J = 12.4, 3.6 Hz, 1H), 2.26-2.33 (m, 2H), 2.74-2.90 (m, 2H), 6.64 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 11.99 (br. s, 1H). MS (ESI) m/z 324.14 (M+Na) $^+$; 300.10 (M-H) $^-$.

<351> 실시예 9: 트란스-4-[[1-(부타노일옥시)에톡시카르보닐]아미노메틸]-시클로헥산카르복실산 (10)

<352> 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 트라넥삼산 (800 mg, 5 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리디닐)옥시카르보닐옥시]에틸 부타노에이트 (700 mg, 2.6 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (16 mL) 에서 반응시켜, 워크업 및 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 백색 분말로서 표제 화합물 10 (200 mg, 28% 수율) 을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.89-0.97 (m, 5H), 1.22-1.36 (br. m, 3H), 1.42 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.51-1.60 (m, 2H), 1.72-1.73 (br. m, 2H), 1.90-1.93 (m, 2H), 2.13 (tt, J = 12, 3.6 Hz, 1H), 2.29 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.69 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 12.03 (br. s, 1H). MS (ESI) m/z 338.15 (M+Na) $^+$; 314.12 (M-H) $^-$.

<353> 실시예 10: 나트륨 트란스-4-[[1-(부타노일옥시)에톡시카르보닐]아미노메틸]-시클로헥산카르복실레이트(11)

<354> 트라넥삼산의 아실옥시알킬 카르바메이트의 대응 나트륨 카르복실레이트의 일반 형성 공정 이후, 946 mg (3.0 mmol) 의 트란스-4-[[1-(부타노일옥시)에톡시카르보닐]아미노메틸]-시클로헥산카르복실산10 을 아세토니트릴 과 물 (1:1) 의 20 mL 혼합물에서 252 mg (3.0 mmol) 의 중탄산나트륨 (NaHCO₃) 과 반응시켜, 무색 분말로서 1.02 g (정량적) 의 표제 화합물 11 을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.73-0.84 (m, 2H), 0.87 (t, J = 6.8 hz, 3H) 1.08-1.20 (m, 2H), 1.20-1.32 (m, 1H), 1.38 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.46-1.56 (m, 2H), 1.60-1.74 (br. m, 3H), 1.76-1.83 (br. m, 2H), 2.25 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 6.65 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 5.6 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 338.16 (M+Na) $^+$; 314.18 (M-H) $^-$.

<355> 실시예 11: 트란스-4-[[1-(펜타노일옥시)에톡시카르보닐]아미노메틸]-시클로헥산카르복실산 (12)

<356> 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 트라넥삼산 (1.1 g, 7.0 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리디닐)옥시카르보닐옥시]에틸 펜타노에이트 (800 mg, 2.8 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (16 mL) 에서 반응시켜, 워크업 및 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 백색 분말로서 표제 화합물 12 (150 mg, 16% 수율) 를 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.88-0.97 (m, 5H), 1.22-1.38 (br. m, 5H), 1.42 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.44-1.56 (m, 2H), 1.72-1.74 (m, 2H), 1.90-1.93 (m, 2H), 2.13 (tt, J = 12, 3.6 Hz, 1H), 2.30 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.68 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 12.01 (br. s, 1H). MS (ESI) m/z 352.18 (M+Na) $^+$; 328.14 (M-H) $^-$.

<357> 실시예 12: 트란스-4-[[1-(2-메틸프로파노일옥시)에톡시카르보닐]아미노메틸]-시클로헥산카르복실산 (13)

- <358> 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 트라넥삼산 (472 mg, 3.0 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리딘)옥시카르보닐옥시]에틸 2-메틸프로파노에이트 (518 mg, 2.0 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (16 mL) 에서 반응시켜, 워크업 및 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 무색 분말로서 표제 화합물 13 (333 mg, 53% 수율) 을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.82-0.94 (br. m, 2H), 1.058 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.062 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.17-1.36 (br. m, 3H), 1.38 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.65-1.73 (br. m, 2H), 1.83-1.91 (br. m, 2H), 2.10 (tt, J = 12.0, 3.6 Hz, 1H), 2.49 (hept., J = 6.8 Hz, 1H), 2.77-2.85 (br. m, 2H), 6.62 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 11.97 (br. s, 1H). MS (ESI) m/z 338.08 (M+Na) $^+$; 314.01 (M-H) $^-$.
- <359> 실시예 13: 나트륨 트란스-4-([1-(2-메틸프로파노일옥시)에톡시카르보닐]-아미노메틸)-시클로헥산카르복실레이트 (14)
- <360> 트라넥삼산의 아실옥시알킬 카르바메이트의 대응 나트륨 카르복실레이트의 일반 형성 공정 이후, 5.03 g (15.94 mmol) 의 트란스-4-([1-(2-메틸프로파노일옥시)에톡시카르보닐]-아미노메틸)-시클로헥산카르복실산 3 을 아세토니트릴과 물 (1:1) 의 40 mL 혼합물에서 1.34 g (15.94 mmol) 의 중탄산나트륨 (NaHCO $_3$) 과 반응시켜, 무색 분말로서 5.38 g (정량적) 의 표제 화합물 14 를 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.72-0.84 (br. m, 2H), 1.057 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.059 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.20-1.32 (br. m, 3H), 1.38 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.59-1.73 (br. m, 3H), 1.75-1.83 (m, 2H), 2.43-2.53 (m, 1H), 2.72-2.84 (br. m, 2H), 6.62 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 5.6 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 338.16 (M+Na) $^+$; 314.12 (M-H) $^-$.
- <361> 실시예 14: (+)-트란스-4-([[(1S)-1-(2-메틸프로파노일옥시)에톡시]카르보닐아미노]메틸)-시클로헥산카르복실산 (15)
- <362> ChiralPak AD-RH 250 x 20 mm 칼럼, 30% 아세토니트릴/70% 물/0.05% 포름산의 등용매 용리액, 및 15 mL/분의 유속을 이용하는 Waters 질량 유도 분취형 HPLC 로 트란스-4-([1-(2-메틸프로파노일옥시)에톡시카르보닐]-아미노메틸)-시클로헥산카르복실산 13 의 거울상 이성질체를 분해하였다. ChiralPak AD-RH 칼럼, 30% 아세토니트릴/70% 물/0.05% 포름산으로 이루어진 등용매 용리액, 및 60 $\mu\text{L}/\text{min}$ 의 유속을 이용하는 분석 Waters 2690/ZQ LC/MS 장비로 거울상 이성질체성 과량을 측정하였다. 529 mg 의 표제 화합물 15 를 동결건조 후 무색 분말로서 수득하였다 [R_f = 12.2 min; e.e. = 98.3%; [α] $_D^{25.8}$ = +18.64, c (19.97, MeOH)]. 절대 배열의 지정은 독립적 합성으로부터 수득된 재료와 비교로 달성되었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.82-0.94 (br. m, 2H), 1.057 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.061 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.17-1.36 (br. m, 3H), 1.38 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.65-1.73 (br. m, 2H), 1.83-1.91 (br. m, 2H), 2.10 (tt, J = 12.0, 3.6 Hz, 1H), 2.49 (hept., J = 6.8 Hz, 1H), 2.77-2.85 (br. m, 2H), 6.62 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 11.97 (br. s, 1H). MS (ESI) m/z 338.16 (M+Na) $^+$; 314.12 (M-H) $^-$.
- <363> 실시예 15: 나트륨 트란스-4-([[(1S)-1-(2-메틸프로파노일옥시)에톡시]카르보닐아미노]메틸)-시클로헥산카르복실레이트 (16)
- <364> 트라넥삼산의 아실옥시알킬 카르바메이트의 대응 나트륨 카르복실레이트의 일반 형성 공정 이후, 90.0 mg (0.2854 mmol) 의 (+)-트란스-4-([[(1S)-1-(2-메틸프로파노일옥시)에톡시]카르보닐아미노]메틸)-시클로헥산카르복실산 15 를 아세토니트릴과 물 (1:1) 의 4 mL 혼합물에서 24.0 mg (0.2854 mmol) 의 중탄산나트륨 (NaHCO $_3$) 과 반응시켜, 무색 분말로서 96.3 mg (정량적) 의 표제 화합물 16 을 수득하였다. ChiralPak AD-RH 칼럼, 30% 아세토니트릴/70% 물/0.05% 포름산으로 이루어진 등용매 용리액, 및 60 $\mu\text{L}/\text{분}$ 의 유속 (R_f = 12.1 min; e.e. = 98.5%) 을 이용한 분석 Waters 2690/ZQ LC/MS 장비로 거울상 이성질체성 과량을 측정하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.72-0.84 (br. m, 2H), 1.057 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.059 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.20-1.32 (br. m, 3H), 1.38 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.59-1.73 (br. m, 3H), 1.75-1.83 (m, 2H), 2.43-2.53 (m, 1H), 2.72-2.84 (br. m, 2H), 6.62 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 5.6 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 338.16 (M+Na) $^+$; 314.12 (M-H) $^-$.
- <365> 실시예 16: (-)-트란스-4-([[(1R)-1-(2-메틸프로파노일옥시)에톡시]카르보닐아미노]메틸)-시클로헥산카르복실산 (17)

- <366> ChiralPak AD-RH 250 × 20 mm 칼럼, 30% 아세토니트릴/70% 물/0.05% 포름산의 등용매 용리액, 및 15 mL/min의 유속을 이용한 Waters 질량 유도 분취형 HPLC 로 트란스-4-([1-(2-메틸프로파노일옥시)에톡시카르보닐]-아미노메틸)-시클로헥산카르복실산 13 의 거울성 이성질체를 분해하였다. ChiralPak AD-RH 칼럼, 30% 아세토니트릴/70% 물/0.05% 포름산으로 이루어진 등용매 용리액, 및 60 μL/min 의 유속을 이용한 분석 Waters 2690/ZQ LC/MS 장비로 거울상 이성질체성 과량을 측정하였다. 310 mg 의 표제 화합물 17 을 동결건조 후 무색 분말로서 수득하였다 [R_t = 15.1 min; *e.e.* = 97.6 %; $[\alpha]_D^{25.5}$ = -14.94, *c* (24.30, MeOH)]. 절대 배열의 지정은 독립적 합성으로부터 수득된 재료와 비교로 달성되었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.82-0.94 (br. m, 2H), 1.057 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.061 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.17-1.36 (br. m, 3H), 1.38 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.65-1.73 (br. m, 2H), 1.83-1.91 (br. m, 2H), 2.10 (tt, *J* = 12.0, 3.6 Hz, 1H), 2.49 (hept., *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.77-2.85 (br. m, 2H), 6.62 (q, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 11.97 (br. s, 1H). MS (ESI) *m/z* 338.16 (M+Na) $^+$; 314.12 (M-H) $^-$.
- <367> 실시예 17: 나트륨 트란스-4-([1-(1R)-1-(2-메틸프로파노일옥시)에톡시]카르보닐아미노)메틸)-시클로헥산카르복실레이트 (18)
- <368> 트라넥삼산의 아실옥시알킬 카르바메이트의 대응 나트륨 카르복실레이트의 일반 형성 공정 이후, 90.0 mg (0.2854 mmol) 의 (-)-트란스-4-([1-(1R)-1-(2-메틸프로파노일옥시)에톡시]카르보닐아미노)메틸)-시클로헥산카르복실산 17 을 아세토니트릴과 물 (1:1) 의 4 mL 혼합물에서 24.0 mg (0.2854 mmol) 의 중탄산나트륨 (NaHCO₃) 과 반응시켜, 96.3 mg (정량적) 의 표제 화합물 18 을 무색 분말로서 수득하였다. ChiralPak AD-RH 칼럼, 30% 아세토니트릴/70% 물/0.05% 포름산으로 이루어진 등용매 용리액, 및 60 μL/min 의 유속 (R_t = 15.0 min; *e.e.* = 97.7 %) 을 이용한 분석 Waters 2690/ZQ LC/MS 장비로 거울상 이성질체성 과량을 측정하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.72-0.84 (br. m, 2H), 1.057 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.059 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.20-1.32 (br. m, 3H), 1.38 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 1.59-1.73 (br. m, 3H), 1.75-1.83 (m, 2H), 2.43-2.53 (m, 1H), 2.72-2.84 (br. m, 2H), 6.62 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 338.16 (M+Na) $^+$; 314.12 (M-H) $^-$.
- <369> 실시예 18: 트란스-4-([1-(3-메틸부타노일옥시)에톡시카르보닐]아미노메틸)-시클로헥산카르복실산 (19)
- <370> 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 트라넥삼산 (900 mg, 6 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리딘)옥시카르보닐옥시]에틸 3-메틸부타노에이트 (800 mg, 2.8 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (16 mL) 에서 반응시켜, 위크업 및 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 표제 화합물 19 (200 mg, 21% 수율) 을 백색 분말로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.88-0.97 (m, 8H), 1.22-1.38 (br. m, 3H), 1.42 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 1.71-1.74 (m, 2H), 1.90-2.02 (br. m, 3H), 2.1-2.2 (br. m, 3H), 2.85 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 6.69 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 12.01 (br. s, 1H). MS (ESI) *m/z* 352.15 (M+Na) $^+$; 328.14 (M-H) $^-$.
- <371> 실시예 19: 나트륨 트란스-4-([1-(3-메틸부타노일옥시)에톡시카르보닐]아미노메틸)-시클로헥산카르복실레이트 (20)
- <372> 트라넥삼산의 아실옥시알킬 카르바메이트의 대응 나트륨 카르복실레이트의 일반 형성 공정 이후, 1.976 g (6.0 mmol) 의 트란스-4-([1-(3-메틸부타노일옥시)에톡시카르보닐]아미노메틸)-시클로헥산카르복실산 9 를 아세토니트릴과 물 (1:1) 의 20 mL 혼합물에서 504.1 mg (6.0 mmol) 의 중탄산나트륨 (NaHCO₃) 과 반응시켜, 2.11 g (정량적) 의 표제 화합물 20 을 무색 분말로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.72-0.84 (m, 2H), 0.89 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.07-1.21 (m, 2H), 1.22-1.32 (m, 1H), 1.38 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 1.58-1.74 (br. m, 3H), 1.76-1.84 (br. m, 2H), 1.88-2.01 (m, 1H), 2.08-2.20 (m, 2H), 2.74-2.85 (m, 2H), 6.66 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 352.18 (M+Na) $^+$; 328.14 (M-H) $^-$.
- <373> 실시예 20: 트란스-4-([1-(2,2-디메틸프로파노일옥시)-에톡시카르보닐]아미노메틸)-시클로헥산카르복실산 (21)
- <374> 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 트라넥삼산 (1.1 g, 7 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리딘)옥시카르보닐옥시]에틸 2,2-디메틸프로파노에이트 (1.1 g, 3.8 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (16 mL) 에서 반응시켜, 위

크업 및 질량 유도 분취형 HPLC 정제후 백색 분말로서 표제 화합물 21 (200 mg, 16% 수율) 을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6): δ = 0.86-0.99 (m, 2H), 1.14 (s, 9H), 1.21-1.39 (br. m, 3H), 1.42 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.71-1.74 (m, 2H), 1.89-1.91 (m, 2H), 2.13 (tt, J = 12, 3.6 Hz, 1H), 2.81-2.89 (m, 2H), 6.64 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 12.01 (br. s, 1H). MS (ESI) m/z 352.16 (M+Na) $^+$; 328.14 (M-H) $^-$.

<375> 실시예 21: 트란스-4-[[1-(시클로헥실카르보닐옥시)에톡시카르보닐]아미노메틸]-시클로헥산카르복실산 (22)

<376> 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 트라넥삼산 (780 mg, 5.0 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리디닐)옥시카르보닐옥시]에틸 시클로헥산카르복실레이트 (700 mg, 2.2 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (16 mL) 에서 반응시켜, 위크업 및 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 백색 분말로서 표제 화합물 22 (200 mg, 26% 수율) 를 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6): δ = 0.87-0.99 (m, 2H), 1.20-1.44 (br. m, 11H), 1.58-1.81 (m, 7H), 1.89-1.92 (m, 2H), 2.13 (tt, J = 12, 3.6 Hz, 1H), 2.27-2.35 (m, 1H), 2.79-2.90 (m, 2H), 6.66 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 12.05 (br. s, 1H). MS (ESI) m/z 378.13 (M+Na) $^+$; 354.15 (M-H) $^-$.

<377> 실시예 22: 트란스-4-[[1-(벤조일옥시)에톡시카르보닐]아미노메틸]-시클로헥산카르복실산 (23)

<378> 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 트라넥삼산 (1.1 g, 7.0 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리디닐)옥시카르보닐옥시]에틸 벤조에이트 (800 mg, 2.6 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (16 mL) 에서 반응시켜, 위크업 및 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 백색 분말로서 표제 화합물 23 (160 mg, 18% 수율) 을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6): δ = 0.87-0.96 (m, 2H), 1.21-1.38 (br. m, 3H), 1.57 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.71-1.74 (m, 2H), 1.88-1.91 (m, 2H), 2.1-2.2 (m, 1H), 2.84-2.88 (m, 2H), 6.92 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 7.54-7.58 (m, 3H), 7.70 (m, 1H), 7.94-7.96 (m, 2H), 12.05 (br. s, 1H). MS (ESI) m/z 372.10 (M+Na) $^+$; 348.05 (M-H) $^-$.

<379> 실시예 23: 나트륨 트란스-4-[[1-(벤조일옥시)에톡시카르보닐]아미노메틸]-시클로헥산카르복실레이트 (24)

<380> 트라넥삼산의 아실옥시알킬 카르바메이트의 대응 나트륨 카르복실레이트의 형성을 위한 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 2.096 g (6.0 mmol) 의 트란스-4-[[1-(벤조일옥시)에톡시카르보닐]아미노메틸]-시클로헥산카르복실산 23 을 아세트니트릴과 물 (1:1) 의 20 mL 혼합물에서 504.1 mg (6.0 mmol) 의 중탄산나트륨 (NaHCO_3) 과

반응시켜, 2.23 g (정량적) 의 표제 화합물 24 를 무색 분말로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6): δ = 0.72-0.86 (m, 2H), 1.08-1.21 (m, 2H), 1.22-1.32 (m, 1H), 1.53 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.59-1.84 (br. m, 5H), 2.73-2.86 (m, 2H), 6.88 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 7.47-7.56 (m, 3H), 7.64-7.70 (m, 1H), 7.89-7.94 (m, 2H). MS (ESI) m/z 372.10 (M+Na) $^+$; 348.12 (M-H) $^-$.

<381> 실시예 24: 트란스-4-[[1-(2-메틸벤조일옥시)에톡시카르보닐]아미노메틸]-시클로헥산카르복실산 (25)

<382> 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 트라넥삼산 (780 mg, 5.0 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리디닐)옥시카르보닐옥시]에틸 2-메틸벤조에이트 (700 mg, 2.2 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (16 mL) 에서 반응시켜, 위크업 및 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 백색 분말로서 표제 화합물 25 (290 mg, 36% 수율) 를 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6): δ = 0.88-0.97 (m, 2H), 1.22-1.38 (br. m, 3H), 1.57 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.72-1.76 (m, 2H), 1.89-1.92 (m, 2H), 2.13 (tt, J = 12, 3.6 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.87 (t, J = 2.8 Hz, 2H), 6.89 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.50-7.59 (m, 2H), 7.77 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 12.00 (s, 1H). MS (ESI) m/z 386.12 (M+Na) $^+$; 362.07 (M-H) $^-$.

<383> 실시예 25: 트란스-4-[[1-((2-[4-(2-메틸프로필)페닐]프로파노일옥시)에톡시)카르보닐아미노]메틸]-시클로헥산카르복실산 (26)

<384> 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 트라넥삼산 (629 mg, 4.0 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리디닐)옥시카르보닐옥시]에틸 2-[4-(2-메틸프로필)페닐]프로파노에이트 (665 mg, 1.7 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (32 mL) 에서 반응시켜, 위크업 및 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 무색 분말로서 표제 화합물 26 (344 mg, 47% 수율) 을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d^6): δ = 0.79-0.95 (m, 8H), 1.16-1.39 (m, 9H), 1.60-1.92 (m,

5H), 2.02-2.15 (m, 1H), 2.38-2.44 (m, 2H), 2.70-2.86 (m, 2H), 3.68-3.76 (m, 1H), 6.62-6.72 (m, 1H), 7.04-7.18 (m, 4H), 7.32-7.50 (m, 1H), 11.98 (br. s, 1H). MS (ESI) m/z 456.24 (M+Na)⁺; 432.19 (M-H)⁻.

- <385> 실시예 26: 트란스-4-[[1-((2S)-2-(6-메톡시(2-나프틸))프로파노일옥시)에톡시]카르보닐아미노]메틸]시클로헥산카르복실산 (27)
- <386> 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 트라넥삼산 (6.9 g, 43.9 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리디닐)옥시카르보닐옥시]에틸 (2S)-2-[6-메톡시(2-나프틸)]프로파노에이트 (약 6.2 g, 14.9 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (160 mL) 에서 반응시켜, 워크업, 용리액으로서 2:1 내지 4:1 의 에틸 아세테이트/헥산 혼합물을 이용한 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제, 및 후속 질량 유도 분취형 HPLC 후 무색 분말로서 표제 화합물 27 (579 mg, 9% 수율) 을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0.76-0.94 (m, 2H), 1.10-1.92 (m, 13H), 1.98-2.14 (m, 1H), 2.66-2.86 (m, 2H), 3.82-3.95 (m, 4H), 6.64-6.76 (m, 1H), 7.10-7.17 (m, 1H), 7.24-7.50 (m, 3H), 7.63-7.80 (m, 3H), 11.99 (br. s, 1H). MS (ESI) m/z 480.16 (M+Na)⁺; 456.18 (M-H)⁻.
- <387> 실시예 27: 트란스-4-[[1-(프로파노일옥시)프로폭시카르보닐]아미노메틸]-시클로헥산카르복실산 (28)
- <388> 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 트라넥삼산 (472 mg, 3.0 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리디닐)옥시카르보닐옥시]프로필 프로파노에이트 (281 mg, 1.03 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (16 mL) 에서 반응시켜, 워크업 및 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 백색 분말로서 표제 화합물 28 (173 mg, 53% 수율) 을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0.82-0.94 (br. m, 5H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.17-1.37 (br. m, 3H), 1.64-1.75 (m, 4H), 1.83-1.91 (br. m, 2H), 2.10 (tt, J = 12.0, 3.6 Hz, 1H), 2.23-2.38 (m, 2H), 2.76-2.87 (br. m, 2H), 6.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 11.97 (br. s, 1H). MS (ESI) m/z 338.16 (M+Na)⁺; 314.12 (M-H)⁻.
- <389> 실시예 28: 트란스-4-[[1-(부타노일옥시)프로폭시카르보닐]아미노메틸]-시클로헥산카르복실산 (29)
- <390> 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 트라넥삼산 (472 mg, 3.0 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리디닐)옥시카르보닐옥시]프로필 부타노에이트 (575 mg, 2.0 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (16 mL) 에서 반응시켜, 워크업 및 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 백색 분말로서 표제 화합물 29 (408 mg, 62% 수율) 를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0.81-0.94 (br. m, 8H), 1.17-1.38 (br. m, 3H), 1.47-1.58 (m, 2H), 1.64-1.75 (m, 4H), 1.83-1.92 (br. m, 2H), 2.10 (tt, J = 12.0, 3.6 Hz, 1H), 2.26 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.75-2.88 (m, 2H), 6.55 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 11.97 (br. s, 1H). MS (ESI) m/z 352.18 (M+Na)⁺; 328.14 (M-H)⁻.
- <391> 실시예 29: 트란스-4-[[1-(2-메틸프로파노일옥시)프로폭시카르보닐]아미노메틸]-시클로헥산카르복실산 (30)
- <392> 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 트라넥삼산 (472 mg, 3.0 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리디닐)옥시카르보닐옥시]프로필 2-메틸프로파노에이트 (575 mg, 2.0 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (16 mL) 에서 반응시켜, 워크업 및 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 백색 분말로서 표제 화합물 30 (651 mg, 99% 수율) 을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0.82-0.94 (br. m, 5H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.17-1.39 (br. m, 3H), 1.64-1.76 (br. m, 4H), 1.83-1.91 (br. m, 2H), 2.09 (tt, J = 12.4, 3.6 Hz, 1H), 2.50 (hept., J = 6.8 Hz, 1H), 2.77-2.84 (br. m, 2H), 6.52 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 11.98 (br. s, 1H). MS (ESI) m/z 352.06 (M+Na)⁺; 328.02 (M-H)⁻.
- <393> 실시예 30: 트란스-4-[[1-(2,2-디메틸프로파노일옥시)프로폭시카르보닐]아미노메틸]-시클로헥산카르복실산 (31)
- <394> 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 트라넥삼산 (472 mg, 3.0 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리디닐)옥시카르보닐옥시]프로필 2,2-디메틸프로파노에이트 (290 mg, 0.96 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (16 mL) 에서 반응시켜, 워크업 및 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 백색 분말로서 표제 화합물 31 (147 mg, 45% 수율) 을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0.82-0.94 (br. m, 5H), 1.12 (s, 9H), 1.16-1.38 (m, 3H), 1.64-1.76 (m, 4H), 1.82-1.91 (br. m, 2H), 2.09 (tt, J = 12.0, 3.2 Hz, 1H), 2.72-2.90 (m, 2H), 6.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 11.97 (br. s, 1H). MS (ESI) m/z 366.21 (M+Na)⁺; 342.16 (M-H)⁻.

- <395> 실시예 31: 트란스-4-[[1-(벤조일옥시)프로폭시카르보닐]아미노메틸]-시클로헥산카르복실산 (32)
- <396> 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 트라넥삼산 (472 mg, 3.0 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리디닐)옥시카르보닐옥시]프로필 벤조에이트 (602 mg, 2.0 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (16 mL) 에서 반응시켜, 워크업 및 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 백색 분말로서 표제 화합물 32 (679 mg, 93% 수율) 를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0.80-0.95 (br. m, 2H), 0.96 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.15-1.38 (br. m., 3H), 1.60-1.74 (m, 2H), 1.82-1.91 (m, 4H), 2.08 (tt, J = 12.0, 3.2 Hz, 1H), 2.76-2.87 (br. m, 2H), 6.78 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.48-7.56 (br. m, 3H), 7.67 (tt, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.90-7.95 (m, 2H), 11.96 (br. s, 1H). MS (ESI) m/z 386.12 (M+Na)⁺; 362.14 (M-H)⁻.
- <397> 실시예 32: 트란스-4-[[1-(아세톡시)부톡시카르보닐]아미노메틸]-시클로헥산카르복실산 (33)
- <398> 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 트라넥삼산 (472 mg, 3.0 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리디닐)옥시카르보닐옥시]부틸 아세테이트 (620 mg, 2.27 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (16 mL) 에서 반응시켜, 워크업 및 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 왁스성 백색 고체로서 표제 화합물 33 (174 mg, 24% 수율) 을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0.82-0.94 (br. m, 5H), 1.17-1.38 (br. m, 5H), 1.63-1.73 (br. m, 4H), 1.83-1.91 (br. m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.10 (tt, J = 11.6, 3.6 Hz, 1H), 2.74-2.88 (m, 2H), 6.58 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 11.97 (br. s, 1H). MS (ESI) m/z 338.16 (M+Na)⁺; 314.12 (M-H)⁻.
- <399> 실시예 33: 트란스-4-[[1-(프로파노일옥시)부톡시카르보닐]아미노메틸]-시클로헥산카르복실산 (34)
- <400> 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 트라넥삼산 (472 mg, 3.0 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리디닐)옥시카르보닐옥시]부틸 프로파노에이트 (686 mg, 2.38 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (16 mL) 에서 반응시켜, 워크업 및 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 깨지기 쉬운 회백색 고체로서 표제 화합물 34 (144 mg, 18% 수율) 를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0.82-0.94 (br. m, 5H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.17-1.38 (br. m, 5H), 1.63-1.73 (br. m, 4H), 1.84-1.92 (br. m, 2H), 2.10 (tt, J = 12.0, 3.6 Hz, 1H), 2.22-2.38 (m, 2H), 2.75-2.87 (m, 2H), 6.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 11.97 (br. s, 1H). MS (ESI) m/z 352.18 (M+Na)⁺; 328.14 (M-H)⁻.
- <401> 실시예 34: 트란스-4-[[1-(부타노일옥시)부톡시카르보닐]아미노메틸]-시클로헥산카르복실산 (35)
- <402> 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 트라넥삼산 (800 mg, 5 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리디닐)옥시카르보닐옥시]부틸 부타노에이트 (700 mg, 2.3 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (16 mL) 에서 반응시켜, 워크업 및 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 백색 분말로서 표제 화합물 35 (210 mg, 27% 수율) 를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0.87-0.95 (m, 8H), 1.22-1.41 (br. m, 5H), 1.56 (m, 2H), 1.68-1.73 (m, 4H), 1.89-1.92 (m, 2H), 2.13 (tt, J = 12, 3.2 Hz, 1H), 2.30 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.65 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 12.04 (s, 1H). MS (ESI) m/z 366.21 (M+Na)⁺; 342.16 (M-H)⁻.
- <403> 실시예 35: 트란스-4-[[1-(2-메틸프로파노일옥시)부톡시카르보닐]아미노메틸]-시클로헥산카르복실산 (36)
- <404> 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 트라넥삼산 (800 mg, 5 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리디닐)옥시카르보닐옥시]부틸 2-메틸프로파노에이트 (700 mg, 2.3 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (16 mL) 에서 반응시켜, 워크업 및 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 백색 분말로서 표제 화합물 36 (100 mg, 13% 수율) 을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0.87-0.95 (m, 8H), 1.08 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 1.21-1.41 (br. m, 5H), 1.68-1.73 (m, 4H), 1.89-1.91 (m, 2H), 2.13 (tt, J = 12, 3.2 Hz, 1H), 2.79-2.88 (m, 3H), 6.65 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 12.04 (s, 1H). MS (ESI) m/z 366.21 (M+Na)⁺; 342.16 (M-H)⁻.
- <405> 실시예 36: 트란스-4-[[1-(3-메틸부타노일옥시)부톡시카르보닐]아미노메틸]-시클로헥산카르복실산 (37)
- <406> 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 트라넥삼산 (800 mg, 5.0 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리디닐)옥시카르보닐옥시]부틸 3-메틸부타노에이트 (700 mg, 2.2 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (16 mL) 에서 반응시켜, 워크업

및 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 백색 분말로서 표제 화합물 37 (120 mg, 15% 수율) 을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.87-0.95 (m, 11H), 1.21-1.41 (br. m, 5H), 1.68-1.73 (m, 4H), 1.89-2.02 (m, 3H), 2.10-2.22 (m, 3H), 2.80-2.89 (m, 2H), 6.65 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 12.04 (s, 1H). MS (ESI) m/z 380.23 (M+Na) $^+$; 356.18 (M-H) $^-$.

<407> 실시예 37: 트란스-4-([1-(2,2-디메틸프로파노일옥시)부톡시카르보닐]아미노메틸)-시클로헥산카르복실산 (38)

<408> 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 트라넥삼산 (800 mg, 5.0 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리디닐)옥시카르보닐옥시]부틸 2,2-디메틸프로파노에이트 (700 mg, 2.2 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (16 mL) 에서 반응시켜, 워크업 및 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 백색 분말로서 표제 화합물 38 (90 mg, 12% 수율) 을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.87-0.99 (m, 5H), 1.12-1.38 (br. m, 14H), 1.69-1.74 (m, 4H), 1.89-1.92 (m, 2H), 2.13 (tt, J = 12, 3.2 Hz, 1H), 2.78-2.91 (m, 2H), 6.61 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 12.04 (s, 1H). MS (ESI) m/z 380.22 (M+Na) $^+$; 356.18 (M-H) $^-$.

<409> 실시예 38: 트란스-4-([1-(벤조일옥시)부톡시카르보닐]아미노메틸)-시클로헥산카르복실산 (39)

<410> 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 트라넥삼산 (800 mg, 5 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리디닐)옥시카르보닐옥시]부틸 벤조에이트 (700 mg, 2.1 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (16 mL) 에서 반응시켜, 워크업 및 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 백색 분말로서 표제 화합물 39 (150 mg, 19% 수율) 를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.84-0.99 (m, 5H), 1.20-1.38 (br. m, 3H), 1.41-1.51 (m, 2H), 1.70-1.73 (m, 2H), 1.84-1.89 (m, 4H), 2.11 (tt, J = 12, 3.2 Hz, 1H), 2.82-2.91 (m, 2H), 6.61 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.52-7.58 (m, 3H), 7.47 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.95-7.97 (m, 2H), 12.04 (s, 1H). MS (ESI) m/z 400.15 (M+Na) $^+$; 376.16 (M-H) $^-$.

<411> 실시예 39: 트란스-4-([1-(아세톡시)-2-메틸프로폭시카르보닐]아미노메틸)-시클로헥산카르복실산 (40)

<412> 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 트라넥삼산 (472 mg, 3.0 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리디닐)옥시카르보닐옥시]-2-메틸프로필 아세테이트 (306 mg, 1.12 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (16 mL) 에서 반응시켜, 워크업 및 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 유성 고체로서 표제 화합물 40 (89 mg, 28% 수율) 을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.83-0.95 (br. m, 8H), 1.18-1.37 (m, 3H), 1.65-1.73 (br. m, 2H), 1.84-1.97 (br. m, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.10 (tt, J = 12.0, 3.6 Hz, 1H), 2.78-2.84 (m, 2H), 6.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 11.97 (br. s, 1H). MS (ESI) m/z 338.16 (M+Na) $^+$; 314.12 (M-H) $^-$.

<413> 실시예 40: 트란스-4-([1-(프로파노일옥시)-2-메틸프로폭시카르보닐]아미노메틸)-시클로헥산카르복실산 (41)

<414> 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 트라넥삼산 (250 mg, 1.6 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리디닐)옥시카르보닐옥시]-2-메틸프로필 프로파노에이트 (230 mg, 0.80 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (16 mL) 에서 반응시켜, 워크업 및 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 백색 분말로서 표제 화합물 41 (70 mg, 21% 수율) 을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.85-0.92 (m, 8H), 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.17-1.32 (br. m, 3H), 1.68 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.85-1.96 (br. m, 3H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.25-2.36 (br. m, 2H), 2.80 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 11.97 (br. s, 1H). MS (ESI) m/z 352.12 (M+Na) $^+$; 328.14 (M-H) $^-$.

<415> 실시예 41: 트란스-4-([1-(펜타노일옥시)-2-메틸프로폭시카르보닐]아미노메틸)-시클로헥산카르복실산 (42)

<416> 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 트라넥삼산 (700 mg, 4.5 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리디닐)옥시카르보닐옥시]-2-메틸프로필 펜타노에이트 (500 mg, 1.6 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (16 mL) 에서 반응시켜, 워크업 및 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 백색 분말로서 표제 화합물 42 (150 mg, 27% 수율) 를 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.83-0.92 (br. m, 11H), 1.17-1.32 (br. m, 5H), 1.45-1.52 (m, 2H), 1.68 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.85-1.94 (br. m, 3H), 2.04-2.12 (m, 1H), 2.27-2.32 (br. m, 1H), 2.83 (td, J = 7.2, 1.6 Hz, 2H), 2.78-2.82 (m, 2H), 6.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 11.97 (br. s,

1H). MS (ESI) m/z 380.16 (M+Na)⁺; 356.17 (M-H)⁻.

<417> 실시예 42: 트랜스-4-[[1-(부타노일옥시)-2-메틸프로폭시카르보닐]아미노메틸]-시클로헥산카르복실산 (43)

<418> 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 트라넥삼산 (472 mg, 3.0 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리디닐)옥시카르보닐옥시]-2-메틸프로필 부타노에이트 (602 mg, 2.0 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (16 mL) 에서 반응시켜, 워크업 및 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 백색 분말로서 표제 화합물 43 (513 mg, 75% 수율) 을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0.83-0.95 (br. m, 11H), 1.17-1.38 (br. m, 3H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.65-1.73 (br. m, 2H), 1.83-1.98 (br. m, 3H), 2.10 (tt, $J = 12.0, 3.2$ Hz, 1H), 2.21-2.32 (br. m, 2H), 2.75-2.87 (br. m, 2H), 6.44 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 6.0$ Hz), 11.97 (br. s, 1H). MS (ESI) m/z 366.21 (M+Na)⁺; 342.16 (M-H)⁻.

<419> 실시예 43: 트랜스-4-[[1-(2-메틸프로파노일옥시)-2-메틸프로폭시카르보닐]아미노메틸]-시클로헥산카르복실산 (44)

<420> 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 트라넥삼산 (472 mg, 3.0 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리디닐)옥시카르보닐옥시]-2-메틸프로필 2-메틸프로파노에이트 (603 mg, 2.0 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (16 mL) 에서 반응시켜, 워크업 및 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 백색 분말로서 표제 화합물 44 (486 mg, 71% 수율) 를 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0.82-0.94 (br. m, 8H), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.16-1.38 (br. m, 3H), 1.64-1.73 (br. m, 2H), 1.82-1.92 (br. m, 3H), 2.10 (tt, $J = 12.0, 3.6$ Hz, 1H), 2.52 (hept., $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.74-2.87 (br. m, 2H), 6.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 11.97 (br. s, 1H). MS (ESI) m/z 366.08 (M+Na)⁺; 342.04 (M-H)⁻.

<421> 실시예 44: 나트륨 트랜스-4-[[1-(2-메틸프로파노일옥시)-2-메틸프로폭시카르보닐]아미노메틸]-시클로헥산카르복실레이트 (45)

<422> 트라넥삼산의 아실옥시알킬 카르바메이트의 대응 나트륨 카르복실레이트의 형성에 대한 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 3.434 g (10.0 mmol) 의 트랜스-4-[[1-(2-메틸프로파노일옥시)-2-메틸프로폭시카르보닐]아미노메틸]-시클로헥산카르복실산 44 를 아세트니트릴과 물 (1:2) 의 60 mL 혼합물에서 840.1 mg (10.0 mmol) 의 중탄산나트륨 (NaHCO₃) 과 반응시켜, 3.654 g (정량적) 의 표제 화합물 45 를 무색 분말로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0.72-0.84 (m, 2H), 0.87-0.92 (m, 6H), 1.04-1.20 (m, 8H), 1.20-1.32 (m, 1H), 1.59-1.73 (m, 3H), 1.74-1.83 (m, 2H), 1.88-1.98 (m, 1H), 2.46-2.56 (m, 1H), 2.72-2.84 (br. m, 2H), 6.42 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 366.14 (M+Na)⁺; 342.16 (M-H)⁻.

<423> 실시예 45: 트랜스-4-[[1-(3-메틸부타노일옥시)-2-메틸프로폭시카르보닐]아미노메틸]-시클로헥산카르복실산 (46)

<424> 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 트라넥삼산 (472 mg, 3.0 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리디닐)옥시카르보닐옥시]-2-메틸프로필 3-메틸부타노에이트 (558 mg, 1.77 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (16 mL) 에서 반응시켜, 워크업 및 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 백색 분말로서 표제 화합물 46 (75 mg, 12% 수율) 을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0.82-0.94 (br. m, 14H), 1.17-1.37 (m, 3H), 1.65-1.73 (br. m, 2H), 1.83-2.01 (br. m, 4H), 2.09 (tt, $J = 12.4, 3.6$ Hz, 1H), 2.17 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.74-2.87 (br. m, 2H), 6.45 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 11.97 (br. s, 1H). MS (ESI) m/z 380.23 (M+Na)⁺; 356.18 (M-H)⁻.

<425> 실시예 46: 트랜스-4-[[1-(2,2-디메틸프로파노일옥시)-2-메틸프로폭시카르보닐]아미노메틸]-시클로헥산카르복실산 (47)

<426> 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 트라넥삼산 (472 mg, 3.0 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리디닐)옥시카르보닐옥시]-2-메틸프로필 2,2-디메틸프로파노에이트 (631 mg, 2.0 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (16 mL) 에서 반응시켜, 워크업 및 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 회백색 분말로서 표제 화합물 47 (23 mg, 3% 수율) 을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0.81-0.94 (br. m, 8H), 1.12 (s, 9H), 1.17-1.38 (m, 3H),

1.64-1.72 (br. m, 2H), 1.82-2.00 (br. m, 3H), 2.09 (tt, $J = 12.4, 3.2$ Hz, 1H), 2.72-2.89 (br. m, 2H), 6.40 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 11.98 (br. s, 1H). MS (ESI) m/z 380.23 (M+Na)⁺; 356.18 (M-H)⁻.

<427> 실시예 47: 트란스-4-([1-(시클로헥실카르보닐옥시)-2-메틸프로폭시카르보닐]아미노메틸)-시클로헥산카르복실산 (48)

<428> 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 트라넥삼산 (1.4 g, 8.0 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리디닐)옥시카르보닐옥시]-2-메틸프로필 시클로헥산카르복실레이트 (1.0 g, 2.9 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (16 mL) 에서 반응시켜, 워크업 및 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 백색 분말로서 표제 화합물 48 (300 mg, 27% 수율) 을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): $\delta = 0.83-0.92$ (br. m, 8H), 1.15-1.35 (br. m, 8H), 1.54-1.95 (br. m, 10H), 2.08 (tt, $J = 12.0, 3.6$ Hz, 1H), 2.27-2.32 (br. m, 1H), 2.74-2.83 (br. m, 2H), 6.41 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 11.97 (br. s, 1H). MS (ESI) m/z 406.14 (M+Na)⁺; 382.17 (M-H)⁻.

<429> 실시예 48: 트란스-4-([1-(벤조일옥시)-2-메틸프로폭시카르보닐]아미노메틸)-시클로헥산카르복실산 (49)

<430> 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 트라넥삼산 (630 mg, 4.0 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리디닐)옥시카르보닐옥시]-2-메틸프로필 벤조에이트 (500 mg, 1.5 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (16 mL) 에서 반응시켜, 워크업 및 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 백색 분말로서 표제 화합물 49 (200 mg, 35% 수율) 를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): $\delta = 0.84-0.91$ (br. m, 2H), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.16-1.31 (br. m, 3H), 1.66-1.68 (br. m, 2H), 1.82-1.85 (m, 2H), 2.03-2.12 (br. m, 2H), 2.80 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 6.11 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.71 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 2H), 11.97 (br. s, 1H). MS (ESI) m/z 400.08 (M+Na)⁺; 376.10 (M-H)⁻.

<431> 실시예 49: 트란스-4-([1-(부타노일옥시)-1-시클로헥실메톡시카르보닐]아미노메틸)-시클로헥산카르복실산 (50)

<432> 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 트라넥삼산 (472 mg, 3.0 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리디닐)옥시카르보닐옥시]시클로헥실메틸 부타노에이트 (683 mg, 2.0 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (16 mL) 에서 반응시켜, 워크업 및 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 백색 분말로서 표제 화합물 50 (329 mg, 43% 수율) 을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): $\delta = 0.83-0.95$ (br. m, 5H), 0.96-1.37 (br. m, 8H), 1.47-1.57 (m, 2H), 1.58-1.74 (br. m, 8H), 1.83-1.92 (br. m, 2H), 2.09 (tt, $J = 12.0, 3.6$ Hz, 1H), 2.26 (td, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 2H), 2.74-2.86 (m, 2H), 6.44 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 11.97 (br. s, 1H). MS (ESI) m/z 406.24 (M+Na)⁺; 382.23 (M-H)⁻.

<433> 실시예 50: 트란스-4-([1-(2-메틸프로파노일옥시)-1-시클로헥실메톡시카르보닐]아미노메틸)-시클로헥산카르복실산 (51)

<434> 일반 친핵성 카르바모일화 공정 이후, 트라넥삼산 (472 mg, 3.0 mmol) 및 1-[(2,5-디옥소피롤리디닐)옥시카르보닐옥시]시클로헥실메틸 2-메틸프로파노에이트 (683 mg, 2.0 mmol) 를 MTBE/아세톤/물 혼합물 (16 mL) 에서 반응시켜, 워크업 및 질량 유도 분취형 HPLC 정제 후 백색 분말로서 표제 화합물 51 (327 mg, 43% 수율) 을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): $\delta = 0.81-0.94$ (br. m, 2H), 1.00-1.36 (br. m, 14H), 1.58-1.74 (br. m, 8H), 1.83-1.91 (br. m, 2H), 2.09 (tt, $J = 12.0, 3.6$ Hz, 1H), 2.51 (hept., $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.74-2.86 (m, 2H), 6.41 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.40 (br. t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 11.97 (br. s, 1H). MS (ESI) m/z 406.18 (M+Na)⁺; 382.19 (M-H)⁻.

<435> 실시예 51: 체의 프로드러그의 효소 분열의 표준 측정 방법

<436> 프로드러그의 안정성을 종래 기술에 공지된 방법에 따라 다양한 조직 제제를 이용한 하나 이상의 체외 시스템에서 평가하였다. pH 2.0, 7.4 및 8.0 의 수성 완충액내 프로드러그의 화학적 안정성을 또한 평가하였다. 상용 공급원으로부터 조직을 수득하였다 (예, Pel-Freez Biologicals, Rogers, AR, 또는 GenTest Corporation, Woburn, MA). 체외 연구에 사용된 실험 조건은 표 1 에 기재되어 있다. 각 제제를 시험

화합물로 37°C 에서 1 시간 동안 배양하였다. 분취량 (50 µL) 을 0, 30 및 60 분에서 제거하였고, 아세트 니트릴내 0.1% 트리플루오로아세트산으로 급냉시켰다. 그 다음 샘플을 원심분리하고, LC/MS/MS 로 분석하였다. 특정 효소 (예, 펩티다아제, 등) 에 대한 프로드러그의 안정성을 또한 정제된 효소 배양으로 체외 분석 하였다.

<437> 판크레아틴 안정성: 0.5 M NaCl (pH 7.5) 을 함유하는 0.025 M 트리스 완충액에서 1% (w/v) 판크레아틴 (Sigma, P1625, 돼지 췌장으로부터) 으로 프로드러그 (5 µM) 를 37°C 에서 60 분 동안 배양시킴으로써 안정성 연구를 수행하였다. 2 부피의 메탄올 첨가로 반응을 멈췄다. 14,000 rpm 에서 10 분 동안 원심분리 후, 상청액을 제거하고 LC/MS/MS 로 분석하였다.

<438> 카코-2 (Caco-2) 균등액 S9 안정성: 카코-2 세포를 수확에 앞서 21일 동안 성장시켰다. 배지를 제거하고, 세포 단일층을 린스 처리하고, 빙냉된 10 mM 인산나트륨/0.15 M 염화칼륨, pH 7.4 속으로 박리시켰다. 프로브 초음파 파쇄기를 이용하여 4°C 에서 초음파 파쇄로 세포를 분해하였다. 그 다음 분해된 세포를 1.5 mL 원심분리 바이알 속으로 이동하고, 4°C 에서 20 분 동안 9,000 g 에서 원심분리하였다. 생성 상청액 (카코-2 세포 균등액 S9 분획) 을 0.5 mL 로 분취하고, 사용될 때까지 -80°C 에서 저장하였다.

표 1

<439>

프로드러그 체외 신진대사 연구용 표준 조건		
제제	기질 농도	보조인자
레트 플라스마	2.0 µM	없음
인간 플라스마	2.0 µM	없음
레트 간 S9 (0.5 mg/mL)	2.0 µM	NADPH*
인간 간 S9 (0.5 mg/mL)	2.0 µM	NADPH*
인간 장 S9 (0.5 mg/mL)	2.0 µM	NADPH*
카르복시펩티다아제A (10 단위/mL)	2.0 µM	없음
카코-2 균등액	5.0 µM	없음
판크레아틴	5.0 µM	없음

<440> * NADPH 발생 시스템, 예, 1.3 mM NADP⁺, 3.3 mM 글루코오스-6-포스페이트, 0.4 U/mL 글루코오스-6-포스페이트 탈수소효소, 3.3 mM 염화마그네슘 및 0.95 mg/mL 인산칼륨, pH 7.4.

<441> 안정성 연구를 위해, 프로드러그 (5 µM) 를 카코-2 세포 균등액 S9 분획 (0.5 mg 단백질/mL) 에 60 분 동안 37 °C 에서 배양시켰다. 완전 프로드러그 및 방출 트라넥삼산의 농도를 0 및 60분에서 LC/MS/MS 를 이용하여 측정하였다.

<442> pH 의존형 안정성 : 37°C 에서 트라넥삼산 프로드러그의 장기 pH 의존형 안정성을, 측정된 pH 2.0 내지 pH 8.0 의 상이한 5개의 대표적인 pH 값에서 LC/MS/MS 로 측정하였다. 시험 농도는 5 µM 이었다. 잔류 프로드러그의 양 및 프로드러그로부터 방출된 트라넥삼산의 양을 0 시간 및 24 시간 후 측정하였다.

<443> 예를 들어, pH 2 내지 pH 8 에서 양호한 안정성을 나타낸 화합물 13, 15-19, 32-34, 44, 46, 48-49 및 51 은 판크레아틴 및 결장 세척액 (60분 배양 후 잔류하는 >40% 완전 프로드러그) 의 존재 하에서 안정적이고, 충분히 가수분해되어 인간 간 S9 (60분 배양 후 잔류하는 <15% 프로드러그) 의 존재 하에서 유리시켰다.

<444> 실시예 52: 프로드러그의 카코-2 세포 투과성의 시험관내 측정

<445> 본 개시의 프로드러그의 수동 투과성은 종래 기술에 널리 공지된 표준 방법을 이용하여 체외 분석될 수 있다 (예, Stewart, et al., Pharm. Res., 1995, 12, 693 참고). 예를 들어, 수동 투과성은 배양된 편광 세포 단층 (예, 카코-2 세포) 를 통해 프로드러그의 유동을 조사함으로써 측정될 수 있다.

<446> 연속 배양 (28 미만의 계대) 으로부터 수득된 카코-2 세포를 고밀도로 트랜스웰 (Transwell) 폴리카르보네이트 필터 상에 파종하였다. 실험 당일까지 세포를 DMEM/10% 태아 소 혈청, 1mM 비(非)필수 아미노산 및 6 mM L-Gln, 5% CO₂ /95% O₂ 로 37°C 에서 유지시켰다. 유출 펌프 억제제 (250 µM MK-571 및 250 µM Verapamil) 의 존재 하에 pH 6.5 정점에서 (1 mM CaCl₂, 1mM MgCl₂, 150 mM NaCl, 3 mM KCl, 1 mM NaH₂PO₄, 5 mM 글루코오

스를 함유하는 50 mM MES 완충액에서) 그리고 pH 7.4 기저측면에서 (10 mM HEPES 를 함유하는 헵크스 평형 염액 (Hanks' balanced salt solution) 에서) 투과성 연구를 수행하였다. 삽입물을 완충액 함유 12 또는 24 웰 플레이트에 두고 30분 동안 37°C 에서 배양시켰다. 프로드러그 (200 μM) 를 정점 또는 기저측면 분획 (도너) 에 첨가하고, 반대 분획에서 프로드러그 및/또는 방출된 모 (parent) 약물의 농축물 (리시버) 를 때때로 1 시간에 걸쳐 LC/MS/MS 를 이용하여 측정하였다. 명목 투과성의 값 (P_{app}) 을 하기 방정식을 이용하여 산출하였다:

<447>
$$P_{app} = V_r (dC/dt) / (AC_0)$$

<448> [식중, V_r 은 리시버 분획의 부피 (mL) 이고; dC/dt 는, 리시버 분획내 농도 대 시간의 작도의 기울기로부터 측정된, 프로드러그 및 모 약물의 총 유동 (μM/sec) 이고; C₀ 는 프로드러그의 초기 농도 (μM) 이고; A 는 격막의 표면적 (cm²) 이다]. 유의미한 세포횡단 투과성을 갖는 프로드러그는 $\geq 1 \times 10^{-6}$ cm/sec 의 P_{app} 값, 예를 들어, $\geq 1 \times 10^{-5}$ cm/sec 의 P_{app} 값, 또는 심지어 $\geq 5 \times 10^{-5}$ cm/sec 의 P_{app} 값을 증명할 수 있다. 본 개시의 프로드러그에 대해 수득된 전형적인 P_{app} 값은 표 2 에 나타낸다.

표 2

<449>

아실옥시알킬카르바메이트 트라넥삼산 프로드러그의 카코-2 세포 투과성			
화합물	P _{app} (정점에서 기저측면) ($\times 10^{-5}$ cm/sec)	P _{app} (기저측면에서 정점) ($\times 10^{-5}$ cm/sec)	비율 A-B/B-A
1	0.04	0.03	1.3
4	4.74	0.62	7.7
7	4.06	0.97	4.2
10	6.04	1.22	4.9
13	5.09	1.07	4.8
14	4.49	1.34	3.4
15	7.32	1.20	6.1
17	4.87	1.22	4.0
19	7.24	1.39	5.2
23	7.90	1.77	4.5
36	3.77	0.84	4.5
42	4.68	1.59	2.9
44	6.05	2.70	2.2
48	5.58	1.79	3.1
49	4.50	1.54	2.9

<450> 표 2 의 데이터는 본 발명에 개시된 프로드러그가 고 세포 투과성을 갖고 내장으로부터 양호하게 흡수될 수 있음을 나타낸다. 상기 프로드러그의 정점에서 기저측면 투과성은 이들의 기저측면에서 정점 투과성을 초과한다. 이것은 상기 화합물이 카코-2 세포의 정점막에 존재하는 활성 운송 메커니즘을 위한 기질임을 제시한다 (상기 세포횡단 투과성의 일부 성분이 또한 수동 확산에 의해 매개될 수 있어도).

<451> 실시예 53: 트라넥삼산 또는 트라넥삼산 프로드러그의 레트 투여 후 트라넥삼산의 약동학

<452> 본 개시의 트라넥삼산 또는 트라넥삼산 프로드러그를, 4 내지 6 성체 숫컷 스프라구-달레이 (Sprague-Dawley) 레트 (중량 약 250 g) 의 그룹에 상행 결장내 유치 도뇨관을 통해 경구 위관영양 (p.o.) 으로 또는 결장내 (i.c.) 투여에 의해 정맥내 일시 주사액 (i.v.) 으로서 투여하였다. 동물을 연구 전에 밤새 단식시키고, 4 시간 동안 후투여하고, 실험시에 동물은 의식이 있었다. 정맥내 투여되는 경우, 체중 1 kg 당 트라넥삼산 16 mg (0.1 mmol) 에 상당하는 투여량으로 물내 용액으로서 트라넥삼산을 투여하였다. 체중 1 kg 당 트라넥삼산 16 mg (0.1 mmol) 에 상당하는 투여량으로 0.1 % Tween 80 내 0.5 % 메틸 셀룰로오스의 현탁액으로서 프

로드러그를 경구 또는 결장내 투여하였다. 경구 투여후 8시간에 걸쳐 때때로 경정맥 캐놀러를 통해 혈액 샘플 (300 μ L) 을 수득하였다. 메탄올을 이용하여 혈액을 즉시 급냉시키고, 그 다음 분석될 때까지 -80 $^{\circ}$ C 에서 냉동시켰다.

<453> 하기 과정을 사용하여 분석용 혈액 샘플을 제조하였다:

<454> 1. 레드 혈액 (100 μ L) 을 상이한 시간에서 K2EDTA 튜브, 300 μ L 의 메탄올에 수집하고, 혼합물을 소용돌이시켜 성분들을 혼합시켰다.

<455> 2. 바탕 레드 혈액 (90 μ L) 을 300 μ L 의 메탄올로 급냉시켰다. 그 다음 10 μ L 의 표준 원액 (0.04, 0.2, 1, 5, 25 및 100 μ g/mL) 을 튜브에 개별적으로 첨가하였다. 그 다음 20 μ L 의 p-클로로페닐알라닌 (50% 메탄올내 5 μ g/mL) 을 각 튜브에 첨가하여 최종 산출 표준 (0.004, 0.02, 0.1, 0.5, 2.5 및 10 μ g/mL) 을 구성하였다. 샘플을 소용돌이시키고, 14,000 rpm 에서 20 분 동안 원심분리 하였다.

<456> 3. 급냉된 혈액 샘플에 20 μ L 의 p-클로로페닐알라닌 (50% 메탄올내 5 μ g/mL) 을 첨가하고, 샘플을 소용돌이시키고, 14,000 rpm 에서 20 분 동안 원심분리 하였다.

<457> 4. 상청액을 LC/MS/MS 로 분석하였다.

<458> 하기 방법을 제조된 혈액 샘플의 LC/MS/MS 분석에 사용하였다. Agilent 1100 2원 펌프 및 CTC HTS-PAL 오토샘플러가 구비된 API 4000 또는 2000 LC/MS/MS 분광기를 분석에서 사용하였다. ThermoHypersil-BetaSil C18, 100 \times 4.6 mm, 5 μ m 칼럼을 분석 동안 사용하였다. 트라넥삼산과 프로드러그의 분석용 이동상은 (A) 물내 0.1 % 포름산 및 (B) 아세토니트릴내 0.1 % 포름산이었다. 구배 조건은 하기이었다: 2.5 분 동안 2% 용리액 B 대 95% 용리액 B, 그 다음 4.0 분에 대해 대 98% 용리액 B. 4.1 분에, 2% 용리액 B 로 돌아왔고, 6.0 분까지 2% 용리액 B 를 유지시켰다. 유동 속도는 1mL/분이었다. ESI 공급원을 API 4000 상에 사용하였다. 트라넥삼산의 분석을 트라넥삼산 프로드러그의 분석에 사용되는 포지티브 이온 방식 및 네거티브 이온 방식에서 수행하였다.

<459> 표준 용액을 이용하여 각 분석물에 대한 MRM 전이를 최적화시켰다. 20 μ L 의 샘플을 주입시켰다. 개별 동물 프로필에 관한 WinNonlin (v.3.1 Professional Version, Pharsight Corporation, Mountain View, California) 을 이용하여 비(非)분획성 분석을 수행하였다. 주요 변수 추정치에 관한 요약 통계를 C_{max} (투여후 피크 관측된 농도), T_{max} (최대 농도에 대한 시간은 피크 농도가 관측된 시간이다), AUC_(0-t) (긴 선형 사다리꼴 방법을 이용하여 추정된, 0 시간 내지 마지막 수집 시간까지 혈청 농도 - 시간 곡선 하의 면적), AUC_(0- ∞) (무한대까지 외삽하는 마지막 수집 시간에 대한 긴 선형 사다리꼴 방법을 이용하여 추정된, 0 시간 내지 무한대까지 혈청 농도 - 시간 곡선 하의 면적), 및 t_{1/2} (말단 반감기) 에 대해 수행하였다.

<460> 트라넥삼산 또는 프로드러그의 경구 또는 결장내 투여 후 트라넥삼산 농도 대 시간 곡선 하의 면적 (AUC) 을 트라넥삼산의 정맥내 투여 후 트라넥삼산 농도 대 시간 곡선의 AUC 와 비교함으로써 트라넥삼산의 경구 또는 결장내 생체이용성 (F) 을 투여량 정상화 기준으로 측정하였다. 정맥내 투여된 트라넥삼산 (16 mg/kg 에서 투여됨) 에 대한 22.2 hr \cdot μ g/mL 의 AUC_{inf} 를 프로드러그 후 흡착으로부터 방출된 트라넥삼산의 생체이용성의 산출에 사용하였다. 트라넥삼산 및 트라넥삼산 프로드러그 13 에 대한 결과를 표 3, 도 1 및 도 2 에 나타낸다.

표 3 에서, 값들은 평균 \pm 1SD 를 나타낸다. 결장내 투여되는 경우, 예를 들어, 각각의 화합물 13-20, 23-24, 및 44-45 는 트라넥삼산 자체가 결장내 투여되는 경우 트라넥삼산의 생체이용성과 비교하여 8배 높은 트라넥삼산의 생체이용성을 나타내었다.

표 3

<461>

트라넥삼산 및 트라넥삼산 프로드러그의 약동학 변수				
	트라넥삼산	트라넥삼산	화합물 13	화합물 13
투여경로	p.o	i.c.	p.o	i.c.
C _{max} (μ g/mL)	2.06(0.45)	0.22(0.22)	5.64(0.58)	7.82(5.2)
T _{max} (h)	1.1(0.5)	3.1(2.4)	0.8(0.3)	0.5(0.1)
T _{1/2-} (h)	1.9(0.1)	1.7(1.6)	2.2(0.2)	4.2(0.8)
AUC _t (hr \cdot μ g/mL)	7.3(1.8)	0.6(0.7)	15.7(2.0)	15.7(2.0)

AUC _{inf} (hr · μg/mL)	7.8(1.9)	0.8(0.8)	17.1(2.0)	21.5(2.3)
F* (%)	37(7)	5(4)	73(9)	98(10)

<462> 일부 구현예가 보여지고 기재되는 동안, 다양한 변형물 및 치환물이 본 발명의 취지 및 범위의 이탈 없이 제조될 수 있다. 예를 들어, 청구범위 조성 목적을 위해, 하기 설정된 청구범위가 이의 글자 언어보다 협소한 임의의 방식으로 해석되지 않아야 하고, 따라서 명세서로부터의 예시적 구현예가 청구범위로 구독되는 것을 의도하는 것은 아니다. 따라서, 본 발명이 예시 방식으로 기재되었고, 청구범위로 한정되는 것은 아님을 이해해야 한다.

도면의 간단한 설명

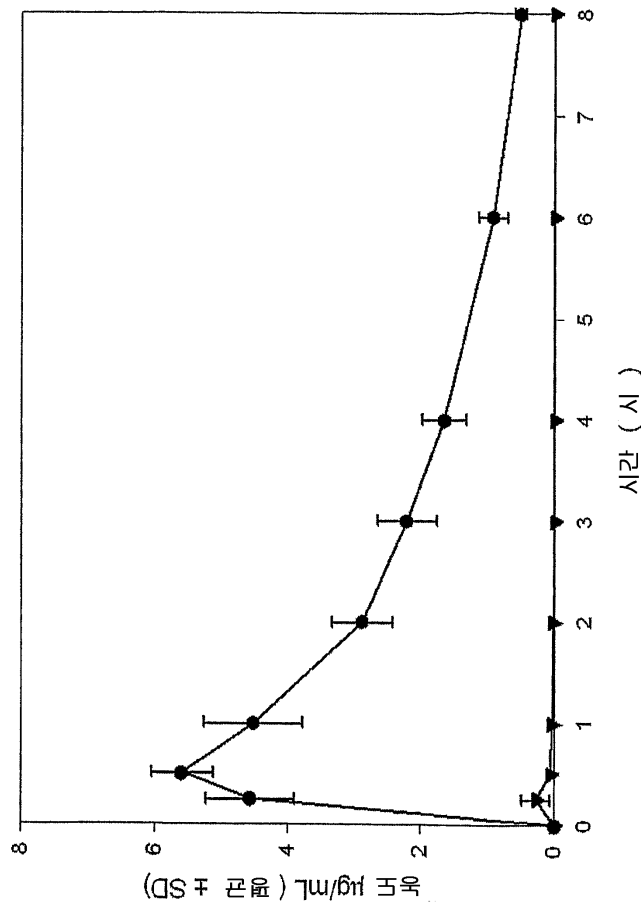
<50> 당업자는 본 발명에 기재된 도면이 예시 목적용임을 이해할 것이다. 도면은 본 개시의 범위를 제한할 의도는 아니다.

<51> 도 1 은 방출된 트라넥삼산 (-●-) 및 트라넥삼산 프로드러그 (13) 의 결장내 투여후 나머지 트라넥삼산 프로드러그 (13) (-▼-) 의 약동학 프로필을 나타낸다.

<52> 도 2 는 트라넥삼산 프로드러그 (13) 의 경구 투여후 트라넥삼산의 약동학 프로필을 나타낸다. 경구 위관영양 투여후 프로드러그 (13) 의 수준은 검출 수준 미만이다.

도면

도면1



도면2

