

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5819954号
(P5819954)

(45) 発行日 平成27年11月24日 (2015.11.24)

(24) 登録日 平成27年10月9日 (2015.10.9)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 C 233/60	(2006.01)	C O 7 C 233/60	C S P
C O 7 C 231/12	(2006.01)	C O 7 C 231/12	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	I O I
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	

請求項の数 6 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-517315 (P2013-517315)
 (86) (22) 出願日 平成23年7月1日 (2011.7.1)
 (65) 公表番号 特表2013-531666 (P2013-531666A)
 (43) 公表日 平成25年8月8日 (2013.8.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2011/061128
 (87) 国際公開番号 W02012/001148
 (87) 国際公開日 平成24年1月5日 (2012.1.5)
 審査請求日 平成26年6月25日 (2014.6.25)
 (31) 優先権主張番号 61/360,670
 (32) 優先日 平成22年7月1日 (2010.7.1)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 507208200
 4 エスツェー アクチエンゲゼルシャフト
 ドイツ連邦共和国, 8 2 1 5 2 プラネッ
 クーマルティンスリート, アム クロファ
 ーシュピッツ 1 9 アー
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人 100087871
 弁理士 福本 積
 (74) 代理人 100087413
 弁理士 古賀 哲次
 (74) 代理人 100117019
 弁理士 渡辺 陽一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗炎症剤、免疫調節剤及び抗増殖剤としての化合物の新規カルシウム塩

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

2-(3-フルオロ-3'-メトキシ-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-シクロペント-1-エンカルボン酸のカルシウム塩、又はその水和物。

【請求項 2】

薬学的に許容される希釈剤又は担体と共に、2-(3-フルオロ-3'-メトキシ-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-シクロペント-1-エンカルボン酸のカルシウム塩又はその水和物を含む医薬組成物。

【請求項 3】

医薬として使用するための、2-(3-フルオロ-3'-メトキシ-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-シクロペント-1-エンカルボン酸のカルシウム塩又はその水和物。

【請求項 4】

リウマチ、急性免疫疾患、自己免疫疾患、悪性細胞増殖によって起こる疾患、炎症性疾患、ヒト及び動物での原生動物蔓延によって起こる疾患、ウイルス感染及びニューモシスティス・カリニ (Pneumocystis carinii) によって起こる疾患、線維症、ブドウ膜炎、鼻炎、喘息、及び関節症から成る群より選択される疾患又は治療的症候の治療のための医薬の製造のための、2-(3-フルオロ-3'-メトキシ-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-シクロペント-1-エンカルボン酸のカルシウム塩又はその水和物の使用。

【請求項 5】

前記疾患又は治療的症候が、移植片対宿主反応及び宿主対移植片反応、リウマチ様関節

10

20

炎、多発性硬化症、紅斑性狼瘡、炎症性腸疾患、及び乾癬から成る群より選択される、請求項4記載の使用。

【請求項6】

2-(3-フルオロ-3'-メトキシ-ピフェニル-4-イルカルバモイル)-シクロペン ト-1-エンカルボン酸のカルシウム塩又はその水和物の製造方法であって、以下：

a) 水酸化カルシウムの有機溶媒懸濁液を2-(3-フルオロ-3'-メトキシ-ピフェニル-4-イルカルバモイル)-シクロペン ト-1-エンカルボン酸の溶液に加え；

b) ステップa) で得た懸濁液を撹拌し；

c) 当該有機溶媒の少なくとも一部を濃縮して、前記化合物のカルシウム塩の懸濁液を得；

d) 前記化合物のカルシウム塩を、ステップc) で得た混合物から回収し；そして、

e) ステップd) で得た前記化合物のカルシウム塩を前記有機溶媒で洗浄すること、を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗炎症剤、免疫調節剤及び抗増殖剤として用いられる化合物の新規塩に関する。特に、本発明は、ジヒドロオロテート・デヒドロゲナーゼ (DHODH) を阻害する化合物の新規塩、その製造方法、それを含む医薬組成物、及び疾患の治療及び予防のために使用、特に、ジヒドロオロテート・デヒドロゲナーゼ (DHODH) を阻害する点で有利である疾患における使用、に関する。

【背景技術】

【0002】

リウマチ様関節炎 (RA) は、特に高齢の人に極めて一般的な疾患である。非ステロイド系抗炎症剤のような通常の医薬品による治療は、満足のいくものでない。集団、特に、開発西側国又は日本における増加する加齢の点で、RAの治療のための新しい医薬品の開発は早急に必要とされている。

【0003】

国際公開第WO 2003/006425号は、ジヒドロオロテート・デヒドロゲナーゼ (DHODH) を阻害する点で有利な疾患の治療又は予防のために有用であることが報告されているある特定の化合物を記載している。しかし、本発明の特定の塩は開示されていない。

【0004】

国際公開第WO 99/38846号及び欧州特許第EP 0 646 578号明細書は、RAの治療に有用であると報告されている化合物を開示している。

【0005】

新規作用機構を有するリウマチ様関節炎に対する医薬品、レフルノミドは、商標名ARAV A [EP 780128, WO 97/34600] のとしてアベンチス社によって近年販売された。レフルノミドは、免疫調節及び抗-炎症性を有する [EP 217206, DE 2524929]。作用機構は、ピリミジン生合成の酵素であるジヒドロオロテート・デヒドロゲナーゼ (DHODH) の阻害に基づく。

【0006】

De Julian-Ortiz (J. Med. Chem. 1999, 42, 3308-3314) は、シクロペンテン酸部分を有するある強力な抗-ヘルペス化合物を記載している。

【0007】

DE 33 46 814 A1は、脳機能障害及びそれによって起こる症状に関連した疾患の治療、予防及び緩和のためにあるカルボン酸アミド誘導体を記載している。

【0008】

体内で、DHODHは、細胞増殖に必要なピリミジンの合成を触媒する。DHODHの阻害は、病的に速い増殖細胞の阻害し、一方、正常な速度で増殖する細胞は、正常な代謝サイクルからその必要とされたピリミジン塩基を得ることができる。免疫応答のための最も重要な細

10

20

30

40

50

胞種、リンパ球は、その増殖のためのピリミジン合成を専ら使用し、DHODH阻害に特に敏感に反応する。リンパ球の増殖を阻害する物質は、自己免疫疾患の治療のための重要な医薬である。

【 0 0 0 9 】

DHODH阻害剤であるレフルノミド (ARAVA) は、リウマチ様関節炎の治療のためのこの種の化合物の最初の医薬 (レフルノミド類) である。WO 99/45926は、DHODHの阻害剤として働く化合物を開示しているさらなる文献である。

【 0 0 1 0 】

JP-A-50-121428は、除草剤としてのN-置換シクロペンテン-1,2-ジカルボン酸モノアミド及びその合成を開示している。例えば、N-(4-クロロフェニル)-1-シクロペンテン-1,2-ジカルボン酸モノアミドは、1-シクロペンテン-1,2-ジカルボン酸無水物と4-クロロアニリンとを反応させることによって製造される。

【 0 0 1 1 】

Journal of Med. Chemistry, 1999, Vol. 42, 第3308-3314頁では、新しい強力な抗ヘルペス化合物の仮想的なコンビナトリアル合成及びコンピュータによるスクリーニングが記載されている。第3313頁の表3には、2-(2,3-ジフルオロフェニルカルバモイル)-1-シクロペンテン-1-カルボン酸、2-(2,6-ジフルオロフェニルカルバモイル)-1-シクロペンテン-1-カルボン酸、及び2-(2,3,4-トリフルオロフェニルカルバモイル)-1-シクロペンテン-1-カルボン酸について、 IC_{50} 及び細胞毒性に関する実験結果が記載されている。

【 0 0 1 2 】

DE 3346814及びUS 4661630は、カルボン酸アミドを開示している。これらの化合物は、脳障害に関連した疾患に有用であり、また、抗潰瘍、抗喘息、抗炎症性、及び低コレステロール活性を有する。

【 0 0 1 3 】

EP 0097056、JP 55157547、DE 2851379及びDE 2921002では、テトラヒドロフタル酸 (tetrahydrophthalamic acid) 誘導体が記載されている。

【 0 0 1 4 】

別の効果的な薬剤、特に、DHODHの阻害を必要とする疾患の治療のために使用できる特にそのカルシウム塩の形態での別の効果的な薬剤を提供することは、本発明の目的である。

【 0 0 1 5 】

具体的には、本明細書に以下に示される一般式 (I) の化合物、例えば2-(3-フルオロ-3'-メトキシ-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-シクロペンテン-1-エンカルボン酸 (INNビドフルジムス) が、優れた抗炎症活性を示し、リウマチ様関節炎又は炎症性腸疾患のような自己疾患の処置のための経口療法におけるその有用性に注意が向けられてきた、ことが先に見出されている。しかし、上記の化合物の水性媒体中の溶解性は、中性pHにおいて1 mg/ml未満である。

【 0 0 1 6 】

化合物の溶解性は、製剤開発のための出発点として働くので、薬剤発見における重要な特徴である。さらに、経口投与後に、腸から循環までの薬剤の吸収は、少なくとも、その溶解性に一部は依拠する。溶解性の増加が胃腸管での化合物のより優れた取り込み、すなわちより優れた経口生物学的利用能及び改善された薬物動態学的性質、をもたらすと期待されるように、溶解された物質のみが吸収される。経口適用用の医薬化合物としてのその使用を改善するために、高い生物学的利用性を有する化合物を提供することが望ましい。

【 発明の概要 】

【 0 0 1 7 】

したがって、本発明者らは、水性媒体中での化合物の溶解性、よってその生物学的利用能を増加させるための努力を行ってきた。これが動機付けとなって、化合物の新規な塩形態を開発する研究が実施され、その結果、予想外にも顕著に改善された物理化学的性質を示す塩を得た。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 8 】

本明細書の以下に記載の式(1)の化合物のカルシウム塩、例えば2-(3-フルオロ-3'-メトキシ-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-シクロペント-1-エンカルボン酸のカルシウム塩が、好ましい物理化学的性質、例えば改善された水溶性を示し、同時に良好な長期間安定性を維持することが見出されている。さらに、当該化合物の塩のすべてが一般的に同程度に水溶性を増加させるとは限らないことが見出された；実際に、試験した塩の溶解性は遊離酸よりもすべて高いが、それらは互いに顕著に相違する。より重要なことには、当該カルシウム塩は、他の塩又は遊離酸と比べて、顕著に高い生物学的利用能を示す。

【 0 0 1 9 】

したがって、DHODH、特にヒトDHODHに対する阻害効果を有する化合物のカルシウム塩の新規な種類が見出された。

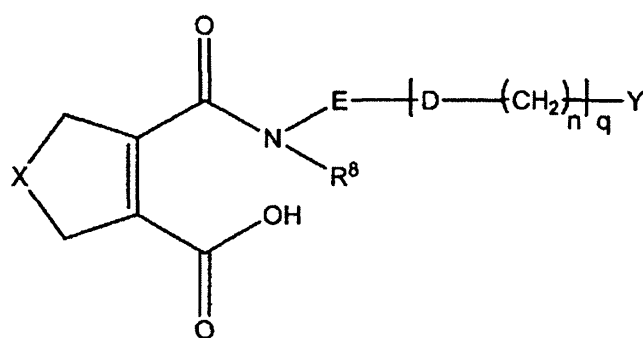
10

【 0 0 2 0 】

したがって、本発明は、一般式(1)：

【 0 0 2 1 】

【化1】



(I)

20

【 0 0 2 2 】

[式中、

Xは、CH₂、S及びOからなる群より選択され；

30

Dは、O又はSであり；

R⁸は、水素又はアルキル、好ましくは水素又はメチルであり；

Eは、場合により置換されたフェニレン基であり；

Yは、N及びSから選択される1以上のヘテロ原子を含み、少なくとも1つの芳香族環を含む、単環性又は二環性の置換又は非置換の6~9員環系であり、好ましくはYは置換又は非置換フェニルであり；

nは、0又は1、好ましくは0であり；そして、

qは、0又は1、好ましくは0である。]

で表される化合物のカルシウム塩、又はその水和物（ただし、q=0、Y=非置換フェニルであり、E=非置換フェニレンである化合物を除く）。]

40

に関する。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 3 】

【図1】図1は、100 μMの濃度で使用した2-(ビフェニル-4-イルカルバモイル)-シクロペント-1-エンカルボン酸によって起こったヒトリンパ球増殖の減少を示す図である。

【図2】図2は、10 m/kg体重の単一経口投薬後のラットにおける、ピドフルジムス遊離酸の血漿レベル（黒点）とそのカルシウム塩（白点）との比較を示す。

【図3】図3は、Ca塩（上図）及び遊離酸（下図）のラマンスペクトルを示す。

【図4】図4は、ピドフルジムスCa塩の交差偏光を有する光学顕微鏡図を示す。

【図5】図5は、ピドフルジムスCa塩のPXRDを示す。

50

【図6】図6は、ピドフルジムス遊離酸のPXRDを示す。

【発明を実施するための形態】

【0024】

Eは、好ましくは、フェニレ基、あるいは、ハロゲン、ニトロ及びアルコキシから独立に選択される1以上の基で置換されるフェニレ基であり；より好ましくは、Eは、1つフッ素、1つの塩素原子、1つのメトキシ基又は4つのフッ素原子で置換されるフェニレン基である。さらにより好ましくは、Eは、1又は4つのフッ素原子で置換されるフェニレン基であり、さらにより好ましくは1つのフッ素原子で置換されるフェニレン基である。

【0025】

Yは、好ましくは、場合により置換されたフェニル、ピリジン、又はベンゾチオフェン基である。より好ましくは、Yは、非置換フェニル、又はハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロアルキル及びCNから独立に選ばれる1以上の基で置換されるフェニル基である。さらにより好ましくは、Yは、フッ素、塩素、CN、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル及びトリフルオロメトキシから独立に選ばれる1以上の基で置換されるフェニル基である。さらにより好ましくは、Yは、メトキシ及びトリフルオロメトキシから独立に選ばれる1以上の基、さらにより好ましくはメトキシで置換されるフェニル基である。

10

【0026】

好ましくは、本発明の塩は、N-メチル-D-グルカミン（NMG）塩、及びジエチルアミン（DEA）塩より選択される。前記塩は、その高い溶解性に加えて、医薬に化合物を製剤化する点で望ましい、吸湿性に関する好ましい性質を示す。

20

【0027】

アルキル基は、他に言及しない限り、好ましくは、1～6個の炭素原子を飽和直鎖又は分岐鎖であり、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル基であり、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル又はt-ブチル基が好ましく、メチル又はエチル基がさらにより好ましく、メチル基がさらになお好ましい。

【0028】

アルコキシは、アルキル基が上で定義されたO-アルキル基を言う。

【0029】

ハロアルキル基は、アルキル基が上で定義された、1以上のハロゲン原子によって置換されるアルキル基を言う；トリフルオロメチルが好ましい。ハロアルキル基は、アルコキシ基が上で定義される、1以上のハロゲン原子によって置換されるアルコキシ基を言う； O CF_3 が好ましい。

30

【0030】

ハロゲンは好ましくは、塩素、臭素、フッ素又はヨウ素であり、フッ素、塩素又は臭素が好ましく、フッ素がより好ましい。

【0031】

本発明はまた、上記の式(1)の化合物のカルシウム塩を、その薬学的に許容される希釈剤又は担体と共に含む医薬組成物を提供する。

40

【0032】

別の局面では、本発明はまた、上記の式(1)の化合物のカルシウム塩の有効量を投与することを含む、ジヒドロオロテート・デヒドロゲナーゼ（DHODH）を阻害する利点がある症状の治療又は予防のための方法を提供する。

【0033】

本発明は、ピリミジン生合成の阻害が有利である、疾患の予防及び治療のための医薬の製造のための、上記の式(1)の化合物のカルシウム塩の使用にも関する。

【0034】

本発明はまた、前記塩から得られる結晶は、本明細書に記載の式(1)の化合物の1分子当たり、特定の化学量論量又不足化学量論量の水、例えば0.5、1又は2つの水分子を含む

50

ことを特定する、本発明の塩の水和物も包含する。

【 0 0 3 5 】

本発明のさらに好ましい局面は、以下の事項 [1] ~ [8] に纏められる。

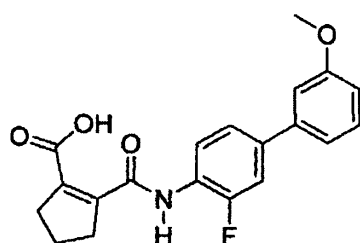
【 0 0 3 6 】

[1] カルシウム (Ca)、ジエチルアミン (DEA)、N-メチル-D-グルカミン (NMG)、リチウム (Li)、亜鉛 (Zn)、L-アルギニン、4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン (HEM)、L-リジン (LYS)、コリン (CHO) 及びアンモニア (NH₃) から成る群より選択される塩基を有する、式 (1a) の化合物：

【 0 0 3 7 】

【 化 2 】

10



式 (1a)

20

【 0 0 3 8 】

の塩。

【 0 0 3 9 】

[2] カルシウム (Ca)、ジエチルアミン (DEA)、及びN-メチル-D-グルカミン (NMG) から選択される塩基を有する2-(3-フルオロ-3'-メトキシ-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-シクロペント-1-エンカルボン酸の塩である、[1] 項の化合物。

[3] [1] 項 ~ [2] 項のいずれかで定義される化合物及びその薬学的に許容される希釈剤又は担体を含む医薬組成物。

[4] 医薬として使用するための [1] 項 ~ [2] 項の化合物。

[5] ジヒドロオロテート・デヒドロゲナーゼ及び/又はインターロイキン17 (IL-17) が有効である、疾患又は医学的症状の治療における使用のための医薬の製造における、[1] 項 ~ [2] 項のいずれかで定義される式 (1a) の化合物の使用。

30

[6] 前記疾患又は症状が自己免疫疾患である、[5] 項の使用。

[7] 前記自己免疫疾患が、強直性脊椎炎、自己免疫性甲状腺炎、シリアック病、グレーブス病、炎症性大腸疾患 (クローン病、潰瘍性大腸炎)、1型糖尿病、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、白斑、変形性関節症、乾癬、乾癬性関節炎、及びリウマチ様関節炎からなる群より選択される、[6] 項の使用。

[8] 新生物の任意の形態の治療において使用する医薬の製造における [1] 項 ~ [2] 項のいずれかで定義される式 (1a) の化合物の使用。

【 0 0 4 0 】

40

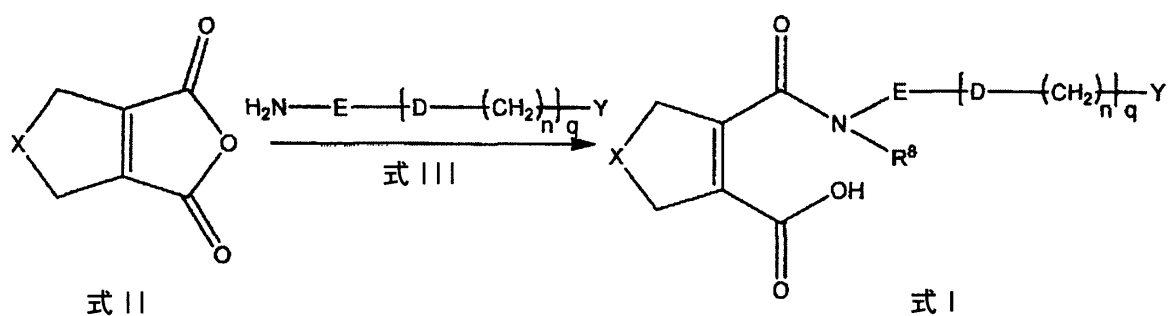
加えて、本発明は、本発明の化合物、例えば式 (I) の所望のアミド及び上記のそのカルシウム塩を調製する方法を提供する。

【 0 0 4 1 】

式 (I) のアミドの合成のための第1の方法は、式 (II) の酸無水物と式 (III) のアミンとを反応させるステップを含む。

【 0 0 4 2 】

【化3】



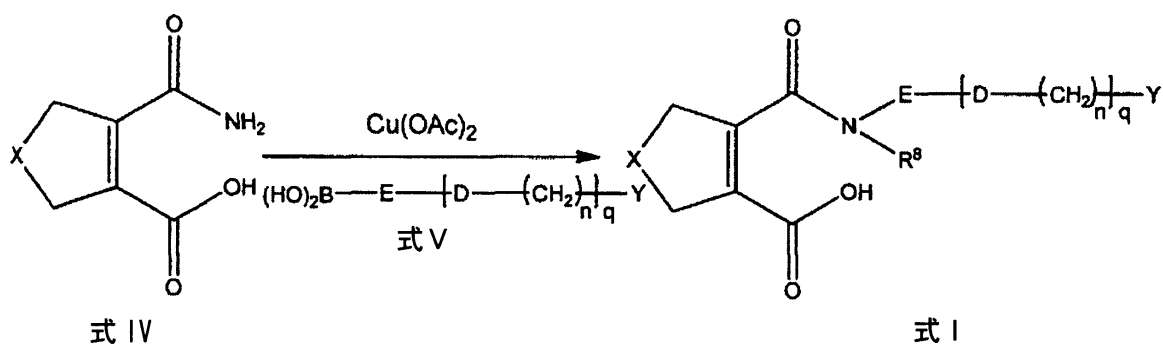
10

【0043】

式(I)の化合物を調製するための本発明の第2の方法は、式(IV)のアミンと一般式(V)のアリールホウ酸： $(\text{HO})_2\text{B}-\text{E}-[\text{D}-(\text{CHR}^3)_n]_q-\text{Y}$ とを反応させることを含む [M. P. Winters, Tetrahedron Lett, 39, (1998), 2933-2936]。

【0044】

【化4】



20

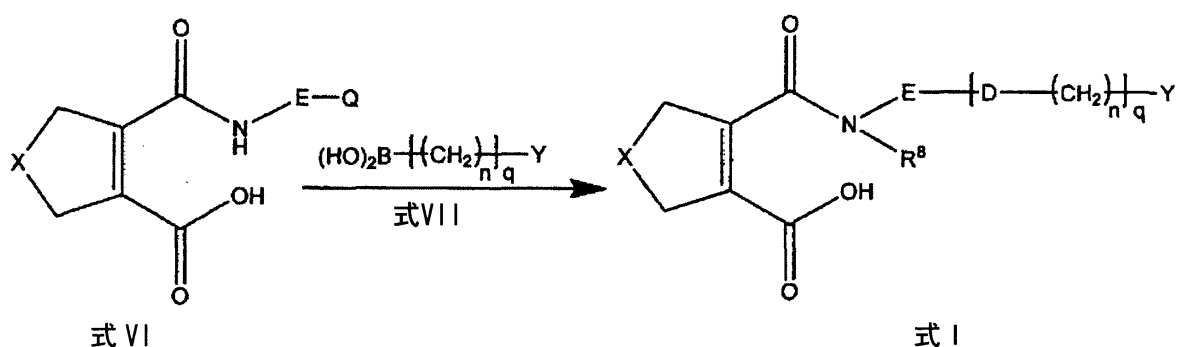
30

【0045】

式(I)の化合物を調製するための本発明の第3の方法は、式(VI)のハロゲン誘導体と一般式(VII)のアリールホウ酸と反応させるステップを含む [N. E. Leadbeater, S. M. Resouly, Tetrahedron, 55, 1999, 11889-11894]。Qは、塩素、臭素、フッ素又はヨウ素などのハロゲン基であり、臭素が好ましい。

【0046】

【化5】



40

【0047】

50

本明細書に記載の式II～VIIの構造において、残基X、E、D、Y、Rg並びに変数n及びqは、式Iについて本明細書で定義した意味を有する。

【 0 0 4 8 】

好ましくは、本発明の塩は、以下の化合物1～76を含む群から選択される化合物から誘導されるカルシウム塩である：

1. 2-((4-(ベンジルオキシ)フェニル)カルバモイル)シクロペント-1-エンカルボン酸
13. 2-((2'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバモイル)シクロペント-1-エンカルボン酸
14. 2-((2'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバモイル)シクロペント-1-エンカルボン酸 10
15. 2-((2'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバモイル)シクロペント-1-エンカルボン酸
16. 2-((4-((2,6-ジフルオロベンゾイル)オキシ)フェニル)カルバモイル)シクロペント-1-エンカルボン酸
17. 2-((2'-エトキシ-3-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバモイル)シクロペント-1-エンカルボン酸
18. 2-((2'-クロロ-3'-シアノ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバモイル)シクロペント-1-エンカルボン酸
19. 2-((2'-クロロ-4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバモイル)シクロペント-1-エンカルボン酸 20
22. 2-((3'-クロロ-4-(6-メトキシピリジン-3-イル)フェニル)カルバモイル)シクロペント-1-エンカルボン酸
23. 2-((4'-メトキシ-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバモイル)シクロペント-1-エンカルボン酸
24. 2-((3,5-ジブromo-4-((2,5-ジフルオロベンジル)オキシ)フェニル)カルバモイル)シクロペント-1-エンカルボン酸
25. 2-((3,5-ジブromo-4-((3,4-ジフルオロベンジル)オキシ)フェニル)カルバモイル)シクロペント-1-エンカルボン酸
26. 2-((3-フルオロ-3'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバモイル)シクロペント-1-エンカルボン酸 30
27. 2-((3,3'-diフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバモイル)シクロペント-1-エンカルボン酸
29. 4-((4-(ベンジルオキシ)-3,5-ジブromoフェニル)カルバモイル)-2,5-ジヒドロチオフェン-3-カルボン酸
30. 2-((3,4',5-トリフルオロ-3'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバモイル)シクロペント-1-エンカルボン酸
31. 2-((3,5-ジフルオロ-2'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバモイル)シクロペント-1-エンカルボン酸
32. 2-((2'-メトキシ-3-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバモイル)シクロペント-1-エンカルボン酸 40
33. 2-((3-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバモイル)シクロペント-1-エンカルボン酸
34. 2-((2'-クロロ-3-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバモイル)シクロペント-1-エンカルボン酸
35. 2-((3-メトキシ-3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバモイル)シクロペント-1-エンカルボン酸
36. 2-((2'-フルオロ-3-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバモイル)シクロペント-1-エンカルボン酸
37. 2-((2,3,4'-トリメトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバモイル)シクロペ 50

ント-1-エンカルボン酸

38. 2- ((3'-エトキシ-3-メトキシ- [1,1'-ビフェニル] -4-イル) カルバモイル) シクロ
ロペント-1-エンカルボン酸 カルバモイル
39. 2- ((3,3'-ジメトキシ- [1,1'-ビフェニル] -4-イル) カルバモイル) シクロペント
-1-エンカルボン酸
40. 2- ((3,5-ジブromo-4- ((2-クロロ-6-フルオロベンゾイル) オキシ) フェニル) カ
ルバモイル) シクロペント-1-エンカルボン酸
41. 4- ((2'-クロロ- [1,1'-ビフェニル] -4-イル) カルバモイル) -2,5-ジヒドロチオ
フェン-3-カルボン酸
42. 2- ((4- (m-トリルチオ) フェニル) カルバモイル) シクロペント-1-エンカルボン
酸 10
43. 2- ((3'- (トリフルオロメトキシ) - [1,1'-ビフェニル] -4-イル) カルバモイル) シ
クロペント-1-エンカルボン酸
44. 2- ((4- (ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) フェニル) カルバモイル) シクロペント
-1-エンカルボン酸
45. 2- ((4- (ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -2-フルオロフェニル) カルバモイル) シ
クロペント-1-エンカルボン酸
46. 2- ((3'-エトキシ-3-フルオロ- [1,1'-ビフェニル] -4-イル) カルバモイル) シク
ロペント-1-エンカルボン酸
47. 4- ((3,5-ジフルオロ-2'-メトキシ- [1,1'-ビフェニル] -4-イル) カルバモイル) - 20
2,5-ジヒドロフラン-3-カルボン酸
50. 2- ((4-フェノキシフェニル) カルバモイル) シクロペント-1-エンカルボン酸
52. 4- ((3,5-ジブromo-4- ((2-クロロ-6-フルオロベンゾイル) オキシ) フェニル) カ
ルバモイル) -2,5-ジヒドロチオフェン-3-カルボン酸
53. 2- ((3-クロロ-2'-メトキシ- [1,1'-ビフェニル] -4-イル) カルバモイル) シクロ
ペント-1-エンカルボン酸
54. 2- ((2-クロロ-2'-メトキシ- [1,1'-ビフェニル] -4-イル) カルバモイル) シクロ
ペント-1-エンカルボン酸
56. 2- ((2,3,5,6-テトラフルオロ-2'-メトキシ- [1,1'-ビフェニル] -4-イル) カルバ
モイル) シクロペント-1-エンカルボン酸 30
57. 2- ((2'-メトキシ-3-メチル- [1,1'-ビフェニル] -4-イル) カルバモイル) シクロ
ペント-1-エンカルボン酸
58. 2- ((3,5-ジクロロ-2'-メトキシ- [1,1'-ビフェニル] -4-yl) カルバモイル) シク
ロペント-1-エンカルボン酸
62. 2- ((2'-エトキシ-3,5-ジフルオロ- [1,1'-ビフェニル] -4-イル) カルバモイル) シ
クロペント-1-エンカルボン酸
63. 2- ((3'-エトキシ-3,5-ジフルオロ- [1,1'-ビフェニル] -4-イル) カルバモイル) シ
クロペント-1-エンカルボン酸
64. 2- ((3,5-ジフルオロ-3'- (トリフルオロメトキシ) - [1,1'-ビフェニル] -4-イル
) カルバモイル) シクロペント-1-エンカルボン酸 40
65. 2- ((2'-クロロ-3,5-ジフルオロ- [1,1'-ビフェニル] -4-イル) カルバモイル) シ
クロペント-1-エンカルボン酸
66. 2- ((2',3,5-トリフルオロ- [1,1'-ビフェニル] -4-イル) カルバモイル) シクロペ
ント-1-エンカルボン酸
67. 2- ((3,5-ジフルオロ-2',4'-ジトキシ- [1,1'-ビフェニル] -4-イル) カルバモイル
) シクロペント-1-エンカルボン酸
68. 2- ((3-クロロ-4- ((2- (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) フェニル) カ
ルバモイル シクロペント-1-エンカルボン酸
69. 2- ((3-クロロ-4- ((2-クロロ-6-フルオロベンジル) オキシ) フェニル) カルバモ
イル シクロペント-1-エンカルボン酸 50

72. 2-((4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル)カルバモイル)シクロペント-1-エンカルボン酸

74. 2-((3-クロロ-4-((2-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)カルバモイル)シクロペント-1-エンカルボン酸

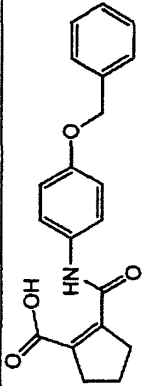
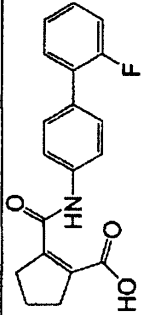
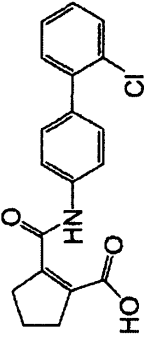
76. 2-(((3-フルオロ-2'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル])-4-イル)オキシ)カルボニル)シクロペント-1-エンカルボン酸。

【0049】

好ましくは、本発明のカルシウム塩は、式(1)の化合物が以下表1に示される化合物を含む群より選択される、上記のカルシウム塩である。

【0050】

【表 1】

表 1 : 略記 : N.D. = 未決定, m _C = 複数中心 阻害活性は以下のように定義される : A: 0-800 nM B: 800-1500 nM C: > 1500 nM								
N	構造	¹ H-NMR	分子量 [g/mol]	HPLC/ MS (ESI)	ヒト IC ₅₀ -値 [μM]	ネズミ IC ₅₀ -値 [μM]	ラット IC ₅₀ -値 [μM]	
01		N.D.	337,37	338 [M+H] ⁺	0,350	8,2	N.D.	
13		δ= 1.91 (m _C , 2H, CH ₂), 2.65 (m _C , 2H, CH ₂), 2.78 (m _C , 2H, CH ₂), 7.27 - 7.51 (m, 6H, CH _{Ar}), 7.72 (d, 2H, CH _{Ar}), 10.40 (s, 1H, NH), 12.67 (s, 1H, OH).	325	326 [M+H] ⁺	A	C	C	
14		δ= 1.95 (m _C , 2H, CH ₂), 2.65 (m _C , 2H, CH ₂), 2.78 (m _C , 2H, CH ₂), 7.35 - 7.72 (m, 8H, CH _{Ar}), 10.36 (s, 1H, NH), 12.66 (s, 1H, OH).	341	342 [M+H] ⁺	A	C	C	

【 0 0 5 1 】

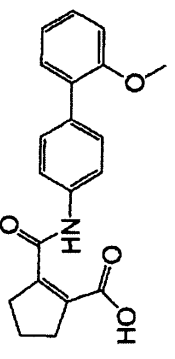
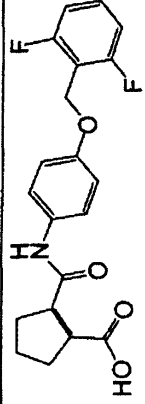
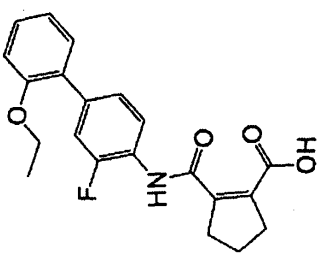
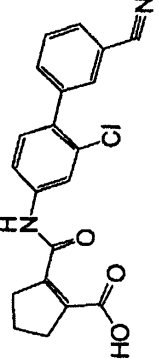
10

20

30

40

【表 2】

15		$\delta = 1.94$ (mc, 2H, CH ₂), 2.66 (mc, 2H, CH ₂), 2.79 (mc, 2H, CH ₂), 3.76 (s, 3H, O-CH ₃), 7.01-7.67 (m, 8H, CH _{Ar}), 10.30 (s, 1H, NH).	337	338 [M+H] ⁺	A	N.D.	N.D.
16		$\delta = 1.90$ (mc, 2H, CH ₂), 2.57 (mc, 2H, CH ₂), 2.76 (mc, 2H, CH ₂), 5.08 (s, 2H, CH ₂ -O), 6.95-7.57 (m, 7H, CH _{Ar}), 10.11 (s, 1H, NH), 11.33 (s, 1H, OH).	373	374 [M+H] ⁺	A	N.D.	N.D.
17		$\delta = 1.04$ (mc, 3H, O-CH ₂ -CH ₃), 1.65 (mc, 2H, CH ₂), 2.45 (mc, 2H, CH ₂), 2.55 (mc, 2H, CH ₂), 3.82 (mc, 2H, O-CH ₂ -CH ₃), 6.75-6.87 (m, 2H, CH _{Ar}), 7.06-7.28 (m, 4H, CH _{Ar}), 7.71-7.77 (m, 1H, CH _{Ar}), 10.23 (s, 1H, NH), 12.83 (s, 1H, OH).	369	370 [M+H] ⁺	A	N.D.	N.D.
18		$\delta = 1.7$ (mc, 2H, CH ₂), 2.60 (mc, 2H, CH ₂), 2.73 (mc, 2H, CH ₂), 7.36-7.91 (m, 7H, CH _{Ar}), 10.61 (s, 1H, NH), 12.61 (s, 1H, OH).	366	367 [M+H] ⁺	A	N.D.	N.D.

【 0 0 5 2 】

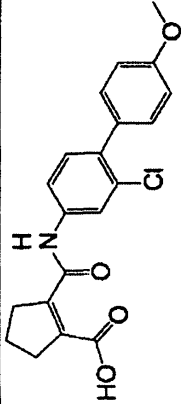
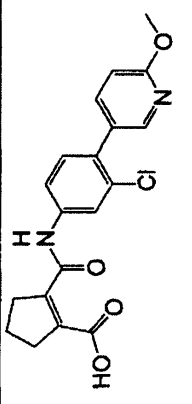
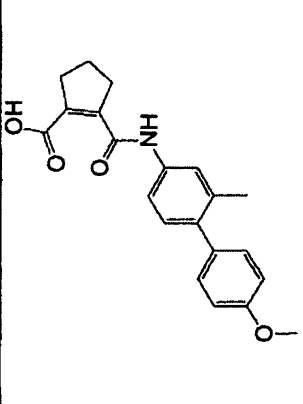
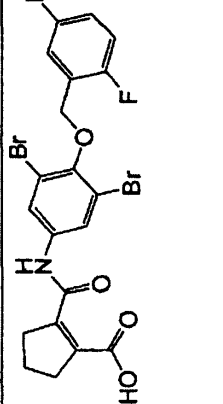
10

20

30

40

【表 3】

19		δ = 2.16 (mc, 2H, CH ₂), 2.89 (mc, 2H, CH ₂), 3.01 (mc, 2H, CH ₂), 4.03 (s, 3H, O-CH ₃), 7.23-8.15 (m, 7H, CH _{Ar}), 10.66 (s, 1H, NH), 13.00 (s, 1H, OH).	371	372 [M+H] ⁺	A	A	A
22		δ = 1.74 (mc, 2H, CH ₂), 2.48 (mc, 2H, CH ₂), 3.71 (s, 3H, O-CH ₃), 6.70-8.02 (m, 6H, CH _{Ar}), 10.28 (s, 1H, NH), 12.48 (s, 1H, OH).	372	373 [M+H] ⁺	A	N.D.	N.D.
23		δ = 1.92 (mc, 2H, CH ₂), 2.50 (s, 3H, CH ₃), 2.66 (mc, 2H, CH ₂), 2.79 (mc, 2H, CH ₂), 3.79 (s, 3H, O-CH ₃), 6.97-7.54 (m, 7H, CH _{Ar}), 10.20 (s, 1H, NH), 12.00 (s, 1H, OH).	351	352 [M+H] ⁺	A	N.D.	N.D.
24		δ = 1.92 (mc, 2H, CH ₂), 2.64 (mc, 2H, CH ₂), 2.74 (mc, 2H, CH ₂), 5.02 (s, 2H, O-CH ₂), 7.28 - 7.93 (m, 5H, CH _{Ar}), 10.41 (s, 1H, NH), 12.68 (s, 1H, OH).	529	530 [M+H] ⁺	A	B	C

【 0 0 5 3 】

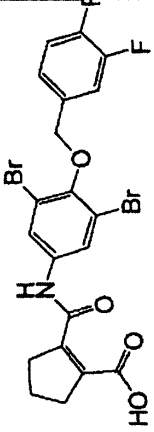
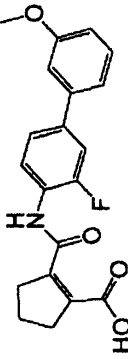
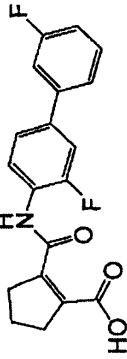
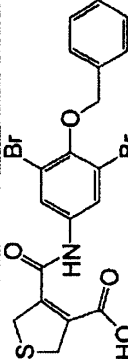
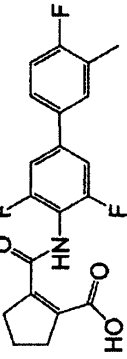
10

20

30

40

【表 4】

25		$\delta = 1.83$ (mc, 2H, CH ₂), 2.55 (mc, 2H, CH ₂), 2.65 (mc, 2H, CH ₂), 4.86 (s, 2H, O-CH ₂), 7.28 – 7.85 (m, 5H, CH _{Ar}), 10.34 (s, 1H, NH), 12.56 (s, 1H, OH).	529	530 [M+H] ⁺	A	N.D.	N.D.
26		$\delta = 1.89$ (mc, 2H, CH ₂), 2.69 (mc, 2H, CH ₂), 2.80 (mc, 2H, CH ₂), 3.83 (s, 3H, O-CH ₃), 6.92-8.09 (m, 7H, CH _{Ar}), 10.57 (s, 1H, NH).	355	356 [M+H] ⁺	A	C	C
27		$\delta = 1.67$ (mc, 2H, CH ₂), 2.47 (mc, 2H, CH ₂), 2.58 (mc, 2H, CH ₂), 6.94-7.91 (m, 7H, CH _{Ar}), 10.40 (s, 1H, NH), 12.81 (s, 1H, OH).	343	344 [M+H] ⁺	A	C	N.D.
29		$\delta = 3.93$ (mc, 2H, CH ₂), 4.03 (mc, 2H, CH ₂), 4.87 (s, 2H, O-CH ₃), 7.30 – 7.83 (m, 7H, CH _{Ar}), 10.49 (s, 1H, OH).	511	512 [M+H] ⁺	A	C	B
30		δ (CD ₃ OD) = 1.91 (mc, 2H, CH ₂), 2.32 (s, 3H, CH ₃), 2.84 (mc, 2H, CH ₂), 2.93 (mc, 2H, CH ₂), 7.11 (mc, 1H, CH _{Ar}), 7.29 (s, 1H, OH).	375	376 [M+H] ⁺	A	N.D.	N.D.

【 0 0 5 4 】

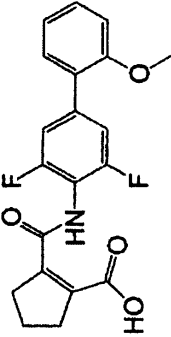
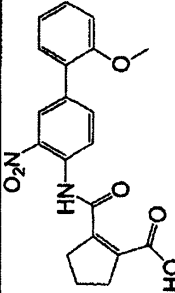
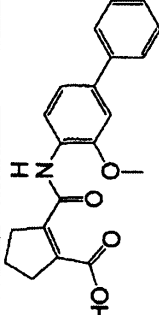
10

20

30

40

【表 5】

		CHAR, 7.32 (s, 1H, CHAR), 7.43 – 7.56 (m, 2H, CHAR).						
31		δ (CD3OD) = 2.00 (mC, 2H, CH2), 2.84 (mC, 2H, CH2), 2.94 (mC, 2H, CH2), 3.83 (s, 3H, O-CH3), 7.00 – 7.10 (m, 2H, CHAR), 7.18 (s, 1H, CHAR), 7.21 (s, 1H, CHAR), 7.31 – 7.39 (m, 2H, CHAR).	373	374 [M+H] ⁺	A	N.D.	N.D.	
32		δ = 1.90 (mC, 2H, CH2), 2.64 (mC, 2H, CH2), 2.74 (mC, 2H, CH2), 3.76 (s, 3H, O-CH3), 7.03 (mC, 1H, CHAR), 7.11 (mC, 1H, CHAR), 7.34 (s, 1H, CHAR), 7.36 (s, 1H, CHAR), 7.72 – 7.82 (m, 2H, CHAR), 8.02 (s, 1H, CHAR), 10.59 (s, 1H, NH), 12.85 (s, 1H, OH).	382	383 [M+H] ⁺	A	N.D.	N.D.	
33		δ = 1.85 (mC, 2H, CH2), 2.71 (mC, 2H, CH2), 2.80 (mC, 2H, CH2), 3.92 (s, 3H, O-CH3), 7.22 (mC, 1H, CHAR), 7.29 – 7.36 (m, 2H, CHAR), 7.45 (mC, 2H, CHAR), 7.67 – 7.71	337	338 [M+H] ⁺	A	N.D.	N.D.	

【 0 0 5 5 】

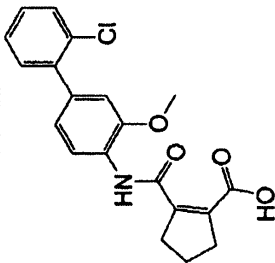
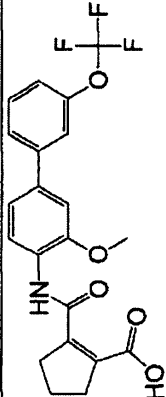
10

20

30

40

【表 6】

34		(m, 2H, CHAr), 8.18 (mC, 1H, CHAr), 10.17 (s, 1H, NH). δ = 1.85 (mC, 2H, CH2), 2.71 (mC, 2H, CH2), 2.80 (mC, 2H, CH2), 3.85 (s, 3H, O-CH3), 6.98 (mC, 1H, CHAr), 7.10 (mC, 1H, CHAr), 7.37 – 7.46 (m, 3H, CHAr), 7.55 (mC, 1H, CHAr), 8.17 (mC, 1H, CHAr), 10.19 (s, 1H, NH).	371	372 [M+H] ⁺	A	N.D.	N.D.		
35		δ = 1.84 (mC, 2H, CH2), 2.71 (mC, 2H, CH2), 2.80 (mC, 2H, CH2), 3.93 (s, 3H, O-CH3), 7.26 – 7.35 (m, 3H, CHAr), 7.57 (mC, 1H, CHAr), 7.67 (s, 1H, CHAr), 7.74 (mC, 1H, CHAr), 8.23 (mC, 1H, CHAr), 10.33 (s, 1H, NH).	421	422 [M+H] ⁺	A	N.D.	N.D.		

【 0 0 5 6 】

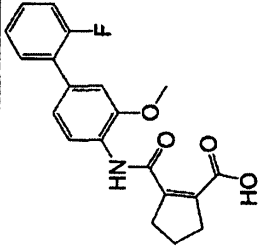
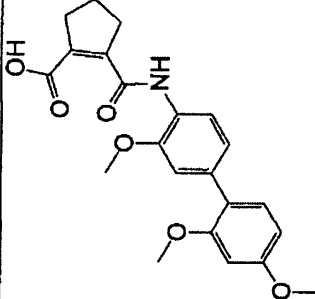
10

20

30

40

【表 7】

36		$\delta = 1.85$ (mC, 2H, CH ₂), 2.71 (mC, 2H, CH ₂), 2.80 (mC, 2H, CH ₂), 3.88 (s, 3H, O-CH ₃), 7.11 (mC, 1H, CHAr), 7.19 (s, 1H, CHAr), 7.25 – 7.42 (mC, 3H, CHAr), 7.56 (mC, 1H, CHAr), 8.20 (mC, 1H, CHAr), 10.23 (s, 1H, NH).	355	356 [M+H] ⁺	A	N.D.	N.D.
37		$\delta = 1.84$ (mC, 2H, CH ₂), 2.71 (mC, 2H, CH ₂), 2.79 (mC, 2H, CH ₂), 3.76 (s, 3H, O-CH ₃), 3.79 (s, 3H, O-CH ₃), 3.83 (s, 3H, O-CH ₃), 6.60 (mC, 1H, CHAr), 6.64 (mC, 1H, CHAr), 7.98 (mC, 1H, CHAr), 7.08 (mC, 1H, CHAr), 7.24 (mC, 1H, CHAr), 8.04 (mC, 1H, CHAr), 10.24 (s, 1H, NH).	397	398 [M+H] ⁺	A	N.D.	N.D.

【 0 0 5 7 】

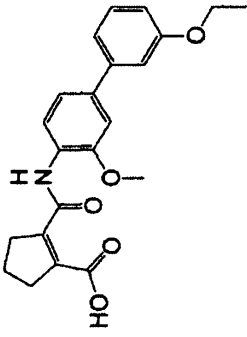
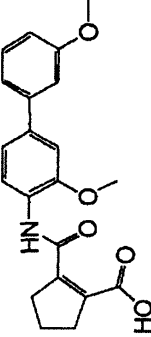
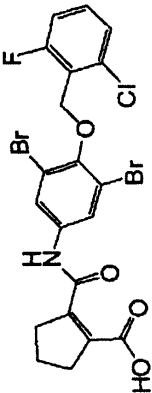
10

20

30

40

【表 8】

38		$\delta = 1.34$ (mC, 3H, O-CH ₂ CH ₃), 1.84 (mC, 2H, CH ₂), 2.71 (mC, 2H, CH ₂), 2.80 (mC, 2H, CH ₂), 3.92 (s, 3H, O-CH ₃), 4.09 (mC, 2H, O-CH ₂ CH ₃), 6.90 (mC, 1H, CHAr), 7.18 – 7.24 (mC, 3H, CHAr), 7.28 (mC, 1H, CHAr), 7.34 (mC, 1H, CHAr), 8.17 (mC, 1H, CHAr), 10.20 (s, 1H, NH).	381	382 [M+H] ⁺	A	N.D.	N.D.
39		$\delta = 1.84$ (mC, 2H, CH ₂), 2.71 (mC, 2H, CH ₂), 2.80 (mC, 2H, CH ₂), 3.82 (s, 3H, O-CH ₃), 3.92 (s, 3H, O-CH ₃), 6.92 (mC, 1H, CHAr), 7.20 – 7.26 (m, 3H, CHAr), 7.28 (mC, 1H, CHAr), 7.36 (mC, 1H, CHAr), 8.19 (mC, 1H, CHAr), 10.24 (s, 1H, NH).	367	368 [M+H] ⁺	A	N.D.	N.D.
40		$\delta = 1.91$ (mC, 2H, CH ₂), 2.63 (mC, 2H, CH ₂), 2.74 (mC, 2H, CH ₂), 5.21 (s, 2H, O-CH ₂), 7.22 – 7.89 (m, 5H, CHAr), 10.38 (s, 1H, NH), 12.65 (s, 1H, OH).	545	546 [M+H] ⁺	A	C	C

【 0 0 5 8 】

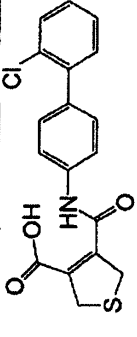
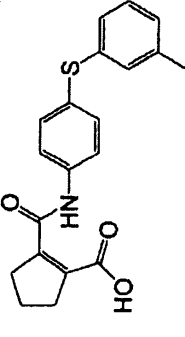
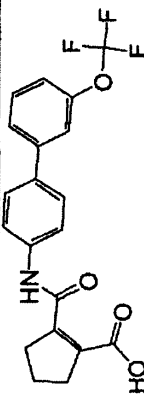
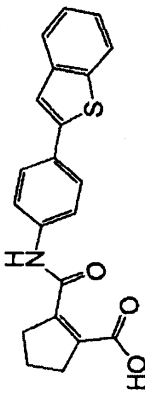
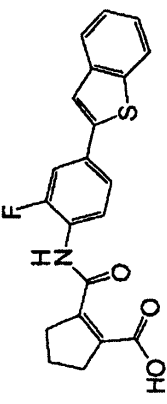
10

20

30

40

【表 9】

41		$\delta = 4.22$ (mC, 2H, CH ₂), 4.34 (mC, 2H, CH ₂), 7.57 – 7.90 (m, 8H, CHAr), 10.65 (s, 1H, OH).	359	360 [M+H] ⁺	A	C	C
42		$\delta = 1.85$ (mC, 2H, CH ₂), 2.17 (s, 2H, CH ₃), 2.56 (mC, 2H, CH ₂), 2.65-2.70 (m, 2H, CH ₂), 6.89-7.59 (m, 8H, CHAr), 10.29 (s, 1H, NH), 12.55 (s, 1H, OH).	353	354 [M+H] ⁺	A	A	A
43		$\delta = 1.94$ (mC, 2H, CH ₂), 2.66 (mC, 2H, CH ₂), 2.79 (mC, 2H, CH ₂), 7.25-7.76 (m, 8H, CHAr), 10.36 (s, 1H, NH).	391	392 [M+H] ⁺	A	N.D.	N.D.
44		$\delta = 2.03$ (mC, 2H, CH ₂), 2.77 (mC, 2H, CH ₂), 2.88 (mC, 2H, CH ₂), 7.41-8.07 (m, 9H, CHAr), 10.55 (s, 1H, NH), 12.83 (s, 1H, OH).	363	364 [M+H] ⁺	A	N.D.	N.D.
45		$\delta = 1.74$ (mC, 2H, CH ₂), 2.55 (mC, 2H, CH ₂), 2.64 (mC, 2H, CH ₂), 7.18-8.02 (m, 8H, CHAr), 10.55 (s, 1H, NH), 12.91 (s, 1H, OH).	381	382 [M+H] ⁺	A	N.D.	N.D.

【 0 0 5 9 】

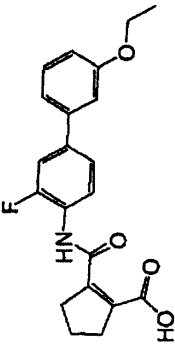
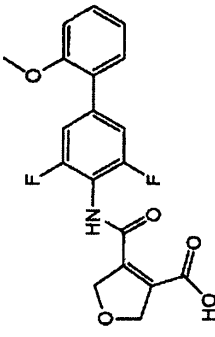
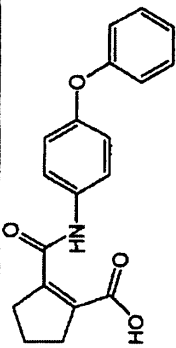
10

20

30

40

【表 10】

46		$\delta = 1.19$ (s, 3H, O-CH ₂ -CH ₃), 1.74 (mC, 2H, CH ₂), 2.54 (mC, 2H, CH ₂), 2.65 (mC, 2H, CH ₂), 3.95 (mC, 2H, O-CH ₂ -CH ₃), 6.75-6.78 (m, 1H, CHAr), 7.04-7.38 (m, 3H, CHAr), 7.43-7.48 (m, 2H, CHAr), 7.87-7.93 (m, 1H, CHAr), 10.41 (s, 1H, NH), 12.90 (s, 1H, OH).	369	370 [M+H] ⁺	A	C	C
47		$\delta = 4.00$ (s, 3H, O-CH ₃), 5.10 - 5.17 (m, 4H, CH ₂), 7.25 - 7.60 (m, 6H, CHAr), 10.55 (s, 1H, NH).	375	376 [M+H] ⁺	A	C	A
50		$\delta = 1.90$ (mC, 2H, CH ₂), 2.64 (mC, 2H, CH ₂), 2.76 (mC, 2H, CH ₂), 6.94 - 7.64 (m, 9H, CHAr), 10.25 (s, 1H, NH), 12.73 (s, 1H, OH).	323	324 [M+H] ⁺	A	A	A

【 0 0 6 0 】

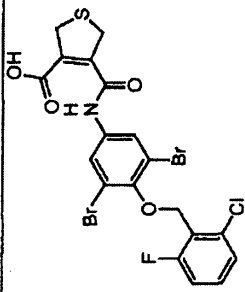
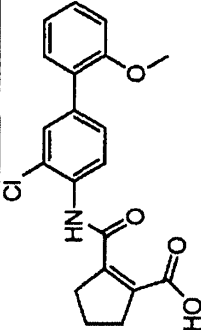
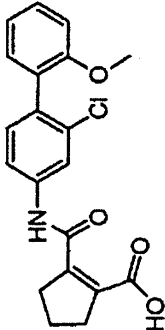
10

20

30

40

【表 1 1】

52		$\delta = 4.08$ (mC, 4H, CH ₂), 5.21 (mC, 2H, CH ₂), 6.61 – 7.63 (m, 9H, CHAr), 11.24 (s, 1H, NH).	563	564 [M+H] ⁺	A	B	A
53		δ (CDCl ₃) = 2.03 (mC, 2H, CH ₂), 3.01 – 3.09 (m, 4H, CH ₂), 3.81 (s, 3H, O-CH ₃), 6.96 – 7.05 (m, 2H, CHAr), 7.26 – 7.37 (m, 2H, CHAr), 7.50 (mC, 1H, CHAr), 7.63 (s, 1H, CHAr), 8.36 – 8.39 (m, 2H, NH and CHAr).	371	372 [M+H] ⁺	A	B	B
54		δ (CD ₃ OD) = 2.00 (mC, 2H, CH ₂), 2.81 (mC, 2H, CH ₂), 2.9 (mC, 2H, CH ₂), 3.76 (s, 3H, O-CH ₃), 6.97 – 7.07 (m, 2H, CHAr), 7.14 (mC, 1H, CHAr), 7.22 (mC, 1H, CHAr), 7.37 (mC, 1H, CHAr), 7.50 (mC, 1H, CHAr), 7.85 (mC, 1H, CHAr).	371	372 [M+H] ⁺	A	B	A

【 0 0 6 1 】

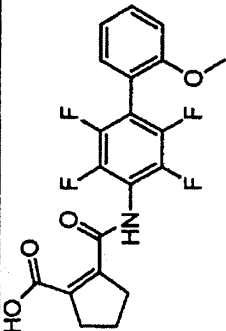
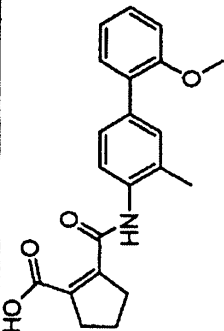
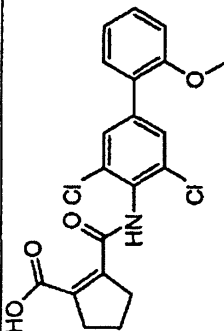
10

20

30

40

【表 1 2】

56		δ (DMSO-d ₆) = 1.93 (mC, 2H, CH ₂), 2.67 (mC, 2H, CH ₂), 2.79 (mC, 2H, CH ₂), 3.79 (s, 3H, O-CH ₃), 7.09 (mC, 1H, CHAr), 7.20 (mC, 1H, CHAr), 7.37 (mC, 1H, CHAr), 7.51 (mC, 1H, CHAr).	409	410 [M+H] ⁺	A	A	A
57		δ (CD ₃ OD) = 1.97 (mC, 2H, CH ₂), 2.33 (s, 3H, CH ₃), 2.84 (mC, 2H, CH ₂), 2.94 (mC, 2H, CH ₂), 3.78 (s, 3H, O-CH ₃), 6.96 – 7.06 (m, 2H, CHAr), 7.25 – 7.35 (m, 4H, CHAr), 7.50 (mC, 1H, CHAr).	351	352 [M+H] ⁺	A	B	B
58		δ (CD ₃ OD) = 1.93 (mC, 2H, CH ₂), 2.87 – 2.95 (m, 4H, CH ₂), 3.83 (s, 3H, O-CH ₃), 7.01 – 7.10 (m, 2H, CHAr), 7.29 – 7.37 (m, 2H, CHAr), 7.56 (s, 2H, CHAr).	405	406 [M+H] ⁺	A	B	B

【 0 0 6 2 】

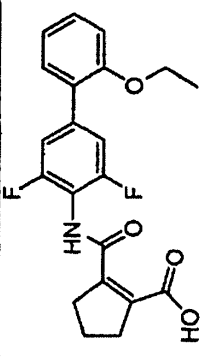
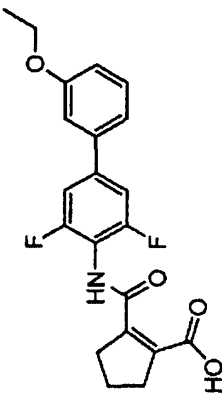
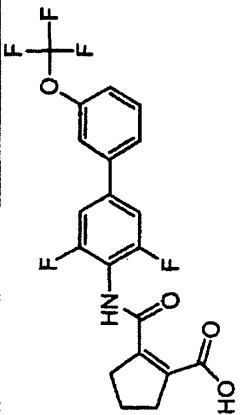
10

20

30

40

【表 1 3】

62		δ (CD3OD) = 1.35 (mC, 3H, OCH2CH3), 2.00 (mC, 2H, CH2), 2.84 (mC, 2H, CH2), 2.94 (mC, 2H, CH2), 4.07 (mC, 2H, OCH2CH3), 6.98 – 7.08 (m, 2H, CHAr), 7.23 (mC, 2H, CHAr), 7.30 – 7.37 (m, 2H, CHAr).	387	388 [M+H] ⁺	A	B	A
63		δ (CD3OD) = 1.40 (mC, 3H, OCH2CH3), 1.99 (mC, 2H, CH2), 2.84 (mC, 2H, CH2), 2.93 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH2), 4.09 (mC, 2H, OCH2CH3), 6.94 (mC, 1H, CHAr), 7.13 – 7.20 (m, 2H, CHAr), 7.30 – 7.38 (m, 3H, CHAr).	387	388 [M+H] ⁺	A	B	A
64		δ (CD3OD) = 1.99 (mC, 2H, CH2), 2.85 (mC, 2H, CH2), 2.91 (mC, 2H, CH2), 7.31 – 7.39 (m, 3H, CHAr), 7.54 – 7.59 (m, 2H, CHAr), 7.66 (mC, 2H, CHAr).	427	428 [M+H] ⁺	A	C	N.D.

【 0 0 6 3 】

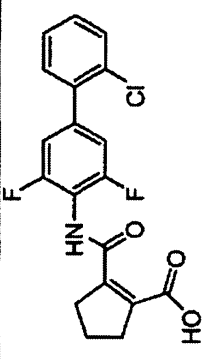
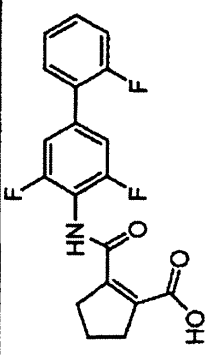
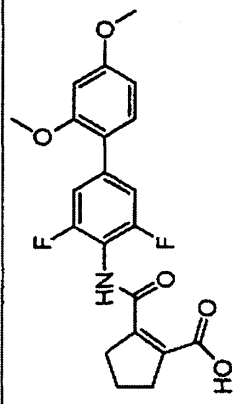
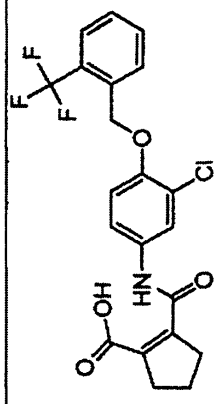
10

20

30

40

【表 1 4】

65		δ (CD3OD) = 2.00 (mC, 2H, CH2), 2.84 (mC, 2H, CH2), 2.94 (mC, 2H, CH2), 7.12 (s, 1H, CHAr), 7.14 (s, 1H, CHAr), 7.37 – 7.42 (m, 3H, CHAr), 7.49 – 7.53 (m, 1H, CHAr).	377	378 [M+H] ⁺	A	A	N.D.
66		δ (CD3OD) = 2.00 (mC, 2H, CH2), 2.84 (mC, 2H, CH2), 2.94 (t, J = 7.8 Hz, 2H, CH2), 7.18 – 7.30 (m, 4H, CHAr), 7.38 – 7.46 (m, 1H, CHAr), 7.46 – 7.55 (m, 1H, CHAr).	361	362 [M+H] ⁺	A	B	N.D.
67		δ (CD3OD) = 1.94 (mC, 2H, CH2), 2.84 – 2.92 (m, 4H, CH2), 3.82 (s, 3H, O-CH3), 3.83 (s, 3H, O-CH3), 6.58 – 6.64 (m, 2H, CHAr), 7.14 (s, 1H, CHAr), 7.17 (s, 1H, CHAr), 7.26 (mC, 1H, CHAr).	403	404 [M+H] ⁺	A	C	N.D.
68		δ = 1.90 (mC, 2H, CH2), 2.63 (mC, 2H, CH2), 2.74 (mC, 2H, CH2), 5.27 (s, 2H, O-CH2), 7.19 – 7.82 (m, 7H, CHAr), 10.23 (s, 1H, NH), 12.69 (s, 1H, OH).	439	440 [M+H] ⁺	A	C	C

【 0 0 6 4 】

10

20

30

40

【表 15】

69		δ = 1.89 (mC, 2H, CH ₂), 2.62 (mC, 2H, CH ₂), 2.74 (mC, 2H, CH ₂), 5.18 (mC, 2H, O-CH ₂), 7.27 – 7.77 (m, 6H, CHAr), 10.21 (s, 1H, NH), 12.69 (s, 1H, OH).	423	424 [M+H] ⁺	A	A	N.D.
72		δ = 1.73 (mC, 2H, CH ₂), 2.46 (mC, 2H, CH ₂), 2.57 (mC, 2H, CH ₂), 4.99 (mC, 2H, O-CH ₂), 7.00 – 7.62 (m, 8H, CHAr), 10.02 (s, 1H, NH), 12.70 (s, 1H, OH).	371	372 [M+H] ⁺	A	B	N.D.
74		δ = 1.82 (mC, 2H, CH ₂), 2.55 (mC, 2H, CH ₂), 2.67 (mC, 2H, CH ₂), 5.11 (mC, 2H, O-CH ₂), 7.14 – 7.72 (m, 7H, CHAr), 10.18 (s, 1H, NH), 12.53 (s, 1H, OH).	389	390 [M+H] ⁺	A	A	N.D.
76		δ (CDCl ₃) = 2.01 (mC, 2H, CH ₂), 2.99 – 3.04 (m, 4H, CH ₂), 3.81 (s, 3H, O-CH ₃), 6.96 – 7.04 (m, 2H, CHAr), 7.27 – 7.41 (m, 4H, CHAr), 8.19 (s, 1H, NH), 8.28 (mC, 1H, CHAr).	355	356 [M+H] ⁺	A	B	A

【0065】

式(1)の化合物は、JP-A-50-121428に記載の方法を含む様々な方法によって得られる。本発明の方法の好ましい態様では、2つの以下の合成方法が使用される。

【0066】

方法1: 第1のステップでは、シクロアルケン-1,2-ジカルボン酸は、R.N. Mc Donald及びR.R. Reitz, J. Org. Chem. 37, (1972) 2418-2422によって記載される対応する α, α'

10

20

30

40

50

-ジブロモアルカンジカルボン酸から得られる。シクロペンテン-1,2-ジカルボン酸はまた、ピメリン酸から大量に得られる [D.C. Owsley und J J. Bloomfield, Org. Prep. Proc. Int. 3, (1971) 61-70; R. Willstatter, J. Chem. Soc. (1926), 655-663]。

【0067】

環系内又は環系上で置換されたジカルボン酸は、シアノヒドリン合成によって一般に合成される [Shwu-Jh an Lee et.al., Bull. Inst. Chem, Academia Sinica Number 40, (1993), 1-10、又はB. R. Baker at al., J. Org. Chem. 13, 1948, 123-133; 及びB. R. Baker at al., J. Org. Chem. 12, 1947, 328-332; L. A. Paquette et. al, J. Am. Chem. Soc. 97, (1975), 6124-6134]。

【0068】

次いで、上記ジカルボン酸は、それを酢酸無水物と反応させることによって、対応する酸無水物に変換される [P. Singh and S.M. Weinreb, Tetrahedron 32, (1976), 2379-2380]。

【0069】

式(II)の異なった酸無水物を調製するための他の方法は、V. A. Montero他, J. Org. Chem. 54, (1989), 3664-3667; P. ten Haken, J. Heterocycl. Chem. 7, (1970), 12 11-1213; K. Alder, H. Holzrichter, J. Lieb. Annalen d. Chem. 524, (1936), 145-180; Alder, E. Windemuth, J. Lieb. Annalen d. Chem. 543, (1940), 56-78; 及びW. Flaig, J. Lieb. Annalen d. Chem. 568, (1950), 1-33に記載されている。

【0070】

これらの無水物は次いで対応するアミンと反応させて、式(I)の所望のアミドを得ることができる。この反応は、J.V. de Julian Ortiz et al., J. Med. Chem. 42, (1999), 3308 (実施例1の所定のルートA) に載の反応条件の使用によって、あるいは4-ジメチルアミノピリジン (実施例1の所定のルートB) の使用によって実施できる。

【0071】

方法2: 式(I)のアミドはまた、式(IV)のアミンと一般式(V)のアリールホウ酸とを反応させることによって合成できる [M. P. Winters, Tetrahedron Lett., 39, (1998), 2933-2936]。

【0072】

ピアリールアニリンは、一般的にパラジウムカップリングによって合成できる [G. W. Kabalka et al., Chem. Commun., (2001), 775; A. Demeter, Tetrahedron Lett. 38; (1997), 5219-5222; V. Snieckus, Chem. Commun. 22, (1999), 2259-2260]。

【0073】

方法3: 式(I)のアミドは、式(VI)のハロゲン誘導体を一般式(VII)のアリールホウ酸と反応させることによって合成できる [N. E. Leadbeater, S. M. Resouly, Tetrahedron, 55, 1999, 11889-11894]。

【0074】

本発明のカルシウム塩は、ピリミジン代謝の障害が有利である様々なヒト及び動物疾患、好ましくはヒト疾患のために使用できる。かかる疾患は、以下である：

- 線維症、ブドウ膜炎、鼻炎、喘息又は関節症、特に、関節；
- リウマチのすべての形態；

-急性免疫学的事象及び障害、例えば、敗血症、敗血症性ショック、内毒素ショック、グラム陰性菌敗血症、毒素性ショック症候群、急性呼吸不全症候群、卒中、再灌流損傷、CNS損傷、アレルギーの重大な形態、対宿主移植片反応、アルツハイマー又は発熱、再狭窄、慢性肺炎症性疾患、ケイ肺症、肺サルコイドーシス、骨吸収疾患。免疫学的事象は免疫系の所望の調節及び抑制をも含む；

-すべての種類の自己免疫疾患、特にリウマチ様関節炎、リウマチ様脊椎炎、変形性関節症、痛風性関節炎、多発性硬化症、インシュリン依存性糖尿病及び非-インシュリン依存性糖尿病、及び紅斑性狼瘡、潰瘍性大腸炎、モルブスクローン病、炎症性大腸疾患、並びに他の慢性炎症、慢性の下痢；

- 皮膚病学的な障害、例えば乾癬；
- 進行性網膜萎縮症；
- 日和見感染を含むすべての種類の感染症。

【 0 0 7 5 】

本発明のカルシウム塩及びそれを用いて調製された医薬は、一般的に、細胞増殖性疾患の治療、免疫疾患及び症状（例えば、炎症性疾患、神経免疫疾患、自己免疫疾患その他）の治療又は予防に有用である。

【 0 0 7 6 】

本発明のカルシウム塩はまた、免疫調節及び抗炎症性医薬の開発、より一般的には、ピリミジン生合成の障害が有利である疾患の治療のために有用である。本発明の塩はまた、悪性細胞増殖、例えば血液及び固形腫瘍のすべての形態によって起こる疾患の治療のために有用である。したがって、本発明の化合物及びそれを用いて調製された医薬は、一般的に、細胞活性化、細胞増殖、細胞生存、細胞分化、細胞周期、細胞成熟及び細胞死を調節するために、又は糖類、脂質もしくはタンパク質代謝における変化のような代謝の全身的变化を誘導するために、有用である。それらはまた、例えば毒性物質、放射線、免疫療法、成長欠陥、栄養失調、吸収不良、免疫異常調節、貧血等によって起こる細胞の枯渇又は破壊後の血液細胞の成長及び発生（前造血効果）を含む細胞発生形成を支持するために使用し、あるいは組織発生及び崩壊の治療的制御、細胞及び組織維持の治療的修飾、及び血液細胞ホメオスタシスを提供できる。

【 0 0 7 7 】

これら疾患及び症状は、血液の癌（例えば、白血病、リンパ腫、骨髄腫）又は固形腫瘍（例えば、乳癌、前立腺癌、肝臓癌、膀胱癌、肺癌、食道癌、胃癌、結腸直腸癌、性器癌、胃腸癌、皮膚癌、すい臓癌、脳腫瘍、子宮癌、結腸癌、頭頸部癌、及び卵巣癌、黒色腫、星状細胞腫、小細胞肺癌、神経膠腫、基底細胞癌及び扁平上皮癌、カボジ肉腫及び骨肉腫のような肉腫）、T-細胞に関連する障害の治療、例えば再生不良性貧血、DiGeorge症候群、グレーブス病、を含むがこれらに限定されない。

【 0 0 7 8 】

レフルノミドは、細胞培養中でHCMV複製を障害することが先に見出された。眼ヘルペスは、発展途上国で感染性失明の最も一般的な原因（cause）である。米国のみでも年に約50,000事例があり、そのうちの90%は、初期感染の再発である。再発は、抗ウイルス剤及びコルチコステロイドで治療される。サイトメガロウイルスの他のヘルペスウイルスは、エイズに罹患した患者の網膜の障害及び失明の一般的な原因である。本発明の化合物は、かかる疾患を治療するために、単独で又は他の抗ウイルス剤、例えばガンシクロビル及びフォスカネットを組み合わせ使用できる。

【 0 0 7 9 】

また、本発明のカルシウム塩は、ヒト及び動物において、原生動物感染により引き起こされる疾病にさらに使用できる。そのような獣医及び人間病原性原生動物は、好ましくは、アピコンプレクサ門又は肉質鞭毛虫門の細胞内活動寄生虫、特にトリパノソーマ、プラースモーディア、リーシュマニア、バベシア及びタイレリア、クリプトスポリジア（Cryptosporidia）、サクロシスチダ（Sacrocytista）、アメーバ症、コクシジウム類及びトリチョモナジア（Trichomonas）である。これらの有効物質又は相応する薬物は、熱帯熱マラリア原虫により引き起こされる熱帯型マラリア、三日熱マラリア原虫又は卵形マラリア原虫により引き起こされる三日熱マラリアの治療、及び四日熱マラリア原虫により引き起こされる四日熱マラリアの治療に特に適している。これらの物質は、更にトキソプラズマゴンジ（Toxoplasma gondii）により引き起こされるトキソプラズマ症、例えば、イソスポラベリ（Isospora belli）により引き起こされるコクシジウム症、ブタ肉胞子虫により引き起こされるインテスチナルサーコスפורジオシス（Intestinal Sarcosporidiosis）、赤痢アメーバにより引き起こされる赤痢、クリプトスポリジウムパルヴムにより引き起こされるクリプトスポリジウム症、クルーズトリパノソーマにより引き起こされるシャーガス病、トリパノソーマブルーセイローデシエンシス（Trypanosoma brucei rhodesien

s) 又はガンビエンス (gambiense) により引き起こされる睡眠病、皮膚と内臓のみならず、他の形態のリーシュマニオシス (Leishmaniosis) の治療に適している。これらの物質は、更にウシの東海岸熱を引き起こす病原体であるタイレリアパルプア (*Theileria parva*)、アフリカで家畜のナガナ病を引き起こす病原体であるトリパノソーマコンゴレンゼ (*Trypanosoma congolense congolense*) 又はトリパノソーマビバクスビバクス (*Trypanosoma vivax vivax*)、トリパノソーマブルーセイブルーセイ (*Trypanosoma brucei brucei*)、スーラ病を引き起こすトリパノソーマブルーセイエバンシ (*Trypanosoma brucei evansi*)、ウシ及びバッファローのテキサス熱を引き起こす病原体であるバベシアピゲミナ、ヨーロッパ牛のバベシア症のみならず、イヌやネコ、及びヒツジのバベシア症を引き起こす病原体であるバベシアボビス、ヒツジやウシ、及びブタのサーコシスチオシス (*Sarcocystis*) を引き起こす病原体であるサーコシスチスオビカニス (*Sarcocystis ovis*) とサーコシスチスオビフェリス (*Sarcocystis ovifelis*)、ウシ及びトリ類のクリプトスポリジウム症を引き起こすクリプトスポリジア (*Cryptosporidia*)、ウサギ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ブタ及びトリ類、特に、ニワトリと七面鳥のコクシジウム症を引き起こす病原体であるアイメリア属及びイソスポラ属種のような、獣医病原性原生動物により感染された動物の治療に適している。本発明の化合物の用途は、コクシジウム症又はマラリア感染の治療、又は疾病治療用の薬物、又は飼料の製造に特に好ましい。そのような治療は予防的又は治療的に使用できる。マラリアの治療の際、本発明の化合物を他の抗マラリア剤と併用できる。本発明の化合物の使用は、コクシジウム症又はマラリア感染症の治療のために、又はこれらの疾患の治療のための薬物又は飼料原料の調製のために特に好ましい。この治療は、予防的でも又は治療的でもよい。マラリアの治療において、本発明の化合物は他の抗マラリア剤と共に組み合わせられてよい。

【0080】

本発明のカルシウム塩は、更に、ウイルス感染、また例えばニューモシスティスカリニにより引き起こされた他の感染に使用できる。

【0081】

好ましくは、本発明のカルシウム塩によって治療又は予防されるべき疾患又は病状は、対宿主移植片反応、リウマチ様関節炎、多発性硬化症、紅斑性狼瘡、炎症性大腸炎及び乾癬を含む群より選択される。

【0082】

本発明の式(1)の化合物のカルシウム塩は、治療薬そのものとして、他のものとの混合物として、あるいは腸内又は非経口的使用を可能にし、そして慣用的な医薬的に無害な賦形剤及び添加物と共に活性成分として本発明の式(1)の上記化合物のカルシウム塩の少なくとも1つの有効量を含む、医薬組成物の形態で、動物、好ましくは哺乳動物、及び特にはヒト、イヌ、及びニワトリに投与される。

【0083】

当該治療薬は、経口的に、例えばピル、錠剤、コート錠剤、糖コート錠剤、硬及び軟ゼラチンカプセル、液剤、シロップ、エマルジョン又は懸濁液、又はそのアエロゾル混合物として投与できる。しかし、投与は、直腸的に、例えば座薬の形態で、又は非経口的に、例えば注射又は輸液の形態で、あるいは経皮的に、例えば軟膏、クリーム又はチンキの形態でも実施できる。

【0084】

式(1)の活性化合物の上記塩に加えて、医薬組成物は、慣用的な通常不活性な担体材料又は賦形剤を更に含むことができる。したがって、医薬調製物は、添加物、例えばフィラー、増量剤、崩壊剤、結合剤、滑剤、湿潤剤、安定剤、乳化剤、保存料、甘味剤、着色剤、芳味剤又は芳香剤、緩衝物質、及びさらに溶媒又は溶解剤又はデボー効果を達成するための薬剤、並びに浸透圧を変化させるために塩、コーティング剤又は抗酸化剤を含んでもよい。それらは、式(1)の2以上の化合物の上記の塩、及び他の治療上活性な物質を含んでもよい。

【0085】

10

20

30

40

50

したがって、本発明の塩は、単独で、あるいは、他の活性化合物、例えば上記疾患の治療のために既に知られている医薬と組み合わせて使用できる、それによって後者の場合には、効果を増幅する好ましい添加剤が注目される。ヒトに投与される好適な量は、5～500 mgの範囲である。

【0086】

医薬調製物を調製するために、薬学的に不活性な無機又は有機の賦形剤が使用できる。ピル、錠剤、コート錠剤及び硬ゼラチンカプセルを調製するためには、例えば、ラクトース、コーンスターチ又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩等が使用できる。軟ゼラチンカプセル及び座薬用の賦形剤は、例えば、脂質、ワックス、半固体及び液状のポリオール、天然又は硬化したオイル等である。液剤及びシロップの製造のための好適な賦形剤は、例えば、水、スクロース、転化糖、グルコース、ポリオール等である。注射液剤の製造のための好適な賦形剤は、例えば、水、アルコール、グリセロール、ポリオール又は植物油である。

10

【0087】

投薬量は広い制限内で変動し得、各々の場合に個々の症状に適合されることになる。上記の使用のために、好適な投薬量は、投与形式、処置されるべき具体的な症状、及び所望の効果によって変動することになる。しかし、一般的に、満足できる結果は、約1～100 mg/kg動物体重、好ましくは1～50 mg/kgの投薬率で達成される。例えばヒトのような大きな哺乳動物に好適な投薬率は、約10 mg～3 g/日のオーダーであり、便利には、1回、日に2～4回に分割投薬量で又は徐放形態で投与される。

20

【0088】

一般的には、ヒト当たり約10 mg～5000 mg、好ましくは50～500 mgの日量は、本発明の投与の好ましい形態である経口投与の場合に好適である。他の投与形態の場合にも、日量は同様の範囲である。

【実施例】

【0089】

本発明は、以下の非限定的な実施例によってさらに説明される。上記の表1に記載の特定の化合物について示されたデータは、本発明の特定の実施例にも関する。

【0090】

実験/機器設定

30

$^1\text{H-NMR}$: $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは、300.13 MHz、30°励起パルスのプロトン周波数を有するブルッカー DPX300スペクトロメータで記録し、1s、16スキャンのリサイクル遅延を蓄積した。

D_2O ; MeOD又は d_6 -DMSOを溶媒として使用した。

溶解性: 溶解性は、0.05 mLの溶媒中の10 mgのサンプルの懸濁液に0.05 mL部の溶媒を滴下することによって測定した。当該物質が合計10 mLの溶媒の添加によって溶解しない場合には、溶解性は1 mg/mL未満として示される。

【0091】

DSC: Perkin Elmer DSC-7装置 (N_2 雰囲気下での閉じた金サンプルパン) を用いて示差走査熱量測定を実施した。当該サンプルを10K/分の速度で融点まで加熱し、次いで、冷却し(冷却速度200K/分)、その後、10K/分の速度で再度加熱した。

40

【0092】

DVS (SMS): Surface Measurement Systems Ltd.のDVS-1水蒸気吸収(sorption)アナライザ。サンプルをプラチナサンプルパン上に置き、所定の相対湿度(r.h.)、通常50% r.h.で平衡化した。次いで、予め確定した湿度プログラムをスキャン速度5% r.h.電荷/時間で開始した。第1ステップ: 50% r.h.～0% r.h.(出発物質として可能性のある水和物の場合には、50～95% r.h.)、第2ステップ: 0% r.h.～95% r.h.(出発物質として可能性のある水和物の場合には、95～0% r.h.)。

【0093】

FT-ラマン分光分析: FT-ラマンスペクトルは、1064 nmで作動する近赤外Nd:YAGレーザ

50

ー及び液体窒素冷却ゲルマニウム検出器を有するBruker RFS 100 FT-ラマン装置で記録した。各サンプルについて、 2 cm^{-1} の分解能を有する最低64スキャンを積算した。300 mWの見かけレーザーを使用した。FT-ラマンデータは $3500\sim 100\text{ cm}^{-1}$ の領域に見られる。 100 cm^{-1} 以下では、当該データはレイリー波フィルターカットオフのために信頼できない。

【0094】

光学顕微鏡：Leica DFC280カメラ及びIM50 v.5画像獲得ソフトウェアを備えたLeitz Orthoplan 110680顕微鏡。画像は、交差偏光子を用いて又は用いずに4x、10x又は25xの拡大率で記録した。

【0095】

粉末X-線回折：Bruker D8; Copper Ka放射線、40 kV/40 mA; LynxEye検出器、 $0.02^\circ 2\theta$ ステップ時間、37 sステップ時間。サンプル調製：サンプルは、一般に、平面を得るために軽圧の適用以外の特定の処理をせずに測定した。シリコン単一結晶サンプルホルダーを使用した（0.1、0.5又は1 mm深度）。サンプルは測定中回転させた。

【0096】

ラマン分光分析：Renishaw in Via Reflex Raman System。検出器としての、785 nm励起を有する安定化ダイオードレーザー、及びNIR増加Peltier-冷却CCDカメラ。測定は、長い作動距離対物レンズ20xで行った。波長範囲 $2000\sim 100\text{ cm}^{-1}$ 、10 s検出時間、3累積/スペクトル。

【0097】

溶媒：すべての実験について、Fluka, Merck又はABCR分析グレード溶媒を使用した。

【0098】

TG-FTIR: Braker FTIR Spectrometer Vector 22又はIFS 28に接続したNetzsch Thermo-Microbalance TG 209（ピンホールのあるサンプルパン、N₂雰囲気、10 /分の加熱速度、25 ~ 350 の範囲）で熱重量分析を行った。

【0099】

HPLC: HPLCは、溶媒ラック、真空脱ガス機、バイナリポンプ（mikro）、スタティックミキサー（500 μl ）、オートサンプラ、25 μl サンプルループ、100 μl シリンジ、カラムオープン、及びUV分析のために設定したDAD検出器（セミマイクロ測定セル）を含む、Dionex Ultimate（登録商標）3000液体クロマトグラフで行った。データ分析はChromeleon 6.80 SP3で行った。化合物は、Phenomenex Onyx（商標）Monolithic C18 50x2 mmカラム上で30 で分離した。注入体積は、2 μl であり、検出波長は305 nmであった。移動相として、0.1%ギ酸の、HPLCグレードの水/アセトニトリル中でのグラジエントを使用し、5%アセトニトリルの濃度で開始した。出発濃度は1分間維持し、次いで2分間に渡って95%アセトニトリルの濃度に直線的に傾け、95%アセトニトリルで0.7分維持し、その後、0.1分内に5%アセトニトリルに戻し、0.7分間一定に維持し、カラムを再平衡化した。移動相の流速は1.5 ml/分であった。

【0100】

実施例1.

式（I）の化合物の合成は、詳細に、本明細書に参考として援用されている国際公開第WO 2003/0006425号に記載されている。

【0101】

実施例2. DHODH活性の阻害アッセイ

標準アッセイ混合物は50 μM のデシクロ・ユビチノン、100 μM のジヒドロオロ塩、60 μM の2,6-ジクロロインドフェノール、及び20 mU DHODHを含んだ。使用した組換え酵素の容積活性は、30 U/mlであった。測定は、1 mlの最終体積中で、30 で、50 mM TrisHCl（150 mM KCl, 0.1% Triton X-100, pH 8.0）で行った。成分を混合し、ジヒドロオロテートを加えることによって反応を出発させた。反応の進行は、2分間の600 nmでの吸収の減少を分光学的に測定することによって追跡した。

【0102】

阻害試験は、阻害剤の追加の変化量と共に標準アッセイで行った。 IC_{50} 値（50%阻害の

10

20

30

40

50

ために必要とされる阻害剤の濃度)の決定のために、少なくとも5つの異なった阻害剤濃度を適用した。

【0103】

これらの試験は、組換えヒト、及びProf. M. Löffler, Marburg, Germany [M. Löffler, Chem. Biol. Interact. 124, (2000), 61-76]によって提供された組換えネズミDHODHによって実施した。

【0104】

参照として、レフルノミドA77-1726(化合物12)の活性代謝物を使用した[J. Jockel 他. Biochemical Pharmacology 56(1998), 1053-1060]。

【0105】

阻害アッセイの結果を表1に示す。本発明の塩の調製に使用される化合物が、レフルノミドの活性代謝物よりも、ヒト酵素に対して匹敵するか又はより優れた阻害活性を有するのみならず、ヒト酵素により高い特異性を有することは、 IC_{50} 値の比較から明らかである。

【0106】

実施例3: ヒトT-細胞の増殖アッセイ

ヒト末梢血単核球細胞(PBMC)は、健常ボランティアから入手し、10%透析済みウシ胎児血清を含むPMRI 1640細胞培養培地に移した。80,000細胞/ウェルを96-ウェルプレートにピペティングし、フィトヘマグルチニン(PHA)を、20 μ g/mlの最終濃度になるようにリン酸緩衝生理食塩水に加え、T-細胞増殖を刺激した。ビドフルジムスをジメチルスルホキシドに加え(DMSO,最終濃度: 0.1 Vol%)、20 nM~50 μ Mの最終濃度とした。48時間のインキュベーション後に、「細胞増殖ELISA BrdU」(Roche)を用いて製造者の教示に従って細胞増殖を定量した。4-パラメータシグモイド曲線を用いて半数の最大阻害(IC_{50})を計算した。T-細胞増殖をビドフルジムスによって阻害し、4.1 μ Mの IC_{50} であった(図1参照)。

【0107】

実施例4: カルシウム塩の調製

300.4 mgのビドフルジムス遊離酸を18 mLのDCM/MeOH(3:1)に溶解した。31.5 mgのカルシウムを3 mLのDCM/MeOH(3:1)に懸濁し;これを、ビドフルジムス遊離酸溶液にゆっくりと加えた。この軽懸濁液を25 で終夜攪拌した。溶媒を窒素気流下に25 で一部濃縮した。高粘度の薄黄色懸濁液を観察した。当該固体を濾過によって回収し、DCM/MeOH(3:1)で洗浄した。当該固体を減圧下で25 で15分間乾燥した。当該物質は以下に記載の方法を用いて結晶性であることが分かった。

【0108】

サンプルB) サンプルAから作製した約1/5の固体を500 μ lの1,4-ジオキサン/TBME(tert-ブチルメチルエーテル)(1:1)に懸濁し、25 で3日間攪拌した。部分的に結晶性の物質(サンプルB)を得た。

【0109】

元素分析から、窒素のフッ素に対する割合を計算した。元素組成分析は、ヘミカルシウム塩と本質的に一致する。

【0110】

新しく形成された化合物のラマンスペクトルは、遊離酸のものとの差異を証明した(2つのスペクトルについて図3参照)。ラマンスペクトルは、単に、遊離酸、先の塩、及び溶媒スペクトル、例えば新しいピーク又はシフトしたピークが観察されるラマンスペクトルは塩に該当するかもしれない、の重ね合わせではない、ことに留意されたい。しかしながら、ラマンスペクトルのみからは、結晶塩の形成が生じたか否かを決定することができない。ピークシフトはまた、原則的には、遊離酸及び無定形生成物としての先の塩の錯化、遊離酸又は先の塩のいずれかの多形体、純度、あるいは崩壊生成物に起因する。そのため、分子構造全体は 1H -NMRによって確認された。

【0111】

加えて、図5に示す粉末X線回折は、結晶性物質が得られたことを示すが、遊離酸のパターンとは異なったパターンを有する（図6参照）。光学顕微鏡検査を用いてこの結晶を視覚化し（図4）、DSC（示差走査熱量測定）は約155 の融点を示し、TG-FTIR（Fourier変換赤外分光／質量分析法と連結した熱重量分析計）は、おそらくメタノール溶媒和物及び水和物が形成され、動的な水蒸気吸脱着測定装置は約85% r.h. で0.3%、95% r.h. で0.4%の水取り込みを与えた（可逆的）。

【0112】

実施例5：本化合物の溶解性の試験

ビドフルジムス遊離酸（2-（3-フルオロ-3'-メトキシビフェニル-4-イルカルバモイル）-シクロペント-1-エンカルボン酸）、そのカリウム塩及びそのカルシウム塩の水溶性を試験した。方法の原理は、化学物質の試験のためのOECDガイドライン 105 "水溶性"を根拠とした。2 mgの実験化合物を1.5 mlのエッペンドルフバイアルに秤量した。次に、水を5 mg/mlの濃度になるように加えた。溶解サンプルの調製後に、連続的に攪拌しながら、23 で24時間インキュベートした。次いで、当該サンプルを遠心して、溶解された化合物から沈殿を分離した。上清をHPLC-UVによって定量化するための標識したHPLCバイアルに移した。最後に、これらのHPLCサンプルをHPLC-UV装置で分析し、その量を補正曲線から計算した。上清中の化合物の濃度は水中のその溶解度に匹敵する。以下の水溶性は、ビドフルジムス遊離酸及びそのカルシウム塩について見出した。

【0113】

【表16】

表2－カリウム塩及び遊離酸と比較したビドフルジムスカルシウムの溶解度

	ビドフルジムス		
	遊離酸	カリウム塩	カルシウム塩
溶解度 [μg/ml]	9.5	4700	16.2

【0114】

実施例6：生物学的利用性の決定

ビドフルジムスのカルシウム塩及び遊離酸の経口生物学的利用能を、ウィスターラットで比較した。当該遊離酸及びカルシウム塩は、ゼラチンカプセルに充填し、約10 mg遊離酸等価物/キログラム体重の投薬レベルで動物に1回投与した。4匹の雄性ウィスターラット（体重範囲：250-275 g）/群をビドフルジムス遊離酸又は上記のカルシウム塩のいずれかで処置した。適用装置を用いて動物の食道に当該カプセルを投与した。投与後の以下の時点：30分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、24時間、32時間及び48時間で、イソフルラン麻酔下で動物から静脈血サンプルを採取した。凝固はNa-ヘパリンを用いて抑制し、血漿を血液サンプルの遠心によって得た。血漿サンプルは、LC-MS/MS及び混合log線形台数法（mixed log linear trapezoidal method）によって計算した薬物動学的パラメータによって、ビドフルジムスについて分析した。

【0115】

上記カルシウム塩を試験するために、4匹の雌性ルイスラット（体重：約200 g）/群を、30 mg/kg（遊離酸等価物）の投薬レベルで、ビドフルジムス遊離酸又はそのカルシウム塩のいずれかで処置した。当該化合物を0.5%メチルセルロースのリン酸緩衝生理食塩水で製剤化し、当該動物を経口チューブ栄養補給によって処置した。投与後の以下の時点：30分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、24時間、32時間及び48時間で、イソフルラン麻酔下で動物から静脈血サンプルを採取した。凝固はNa-ヘパリンを用いて抑制し、血漿を血液サンプルの遠心によって得た。血漿サンプルは、LC-MS/MSによってビドフルジムスについて分析し、薬物動学的パラメータ（AUC）は、混合log線形台数法（mixed log linear trapezoidal method）によって計算した。

【 0 1 1 6 】

当該塩の経口生物学的利用能は、当該塩の投与後のビドフルジムの血漿中-濃度時間曲線（AUC）下の面積及び平均最大血漿濃度（C_{max}値）を、当該遊離酸の投与後に観察された当該値と比較することによって評価した。これらの比を表3及び図2に示す。

【 0 1 1 7 】

【表 1 7】

表 3：ビドフルジムのラットへの経口適用の後のPKパラメータの比較

化合物	$AUC_{inf} / AUC_{inf, 遊離酸}$	$C_{max} / C_{max, 遊離酸}$
ビドフルジム遊離酸	1	1
カリウム塩	0.96	1.09
カルシウム塩	1.72	1.67

10

【 0 1 1 8 】

実施例7：長期間安定性の決定

本化合物を周囲温度で18ヶ月保存し（20～25℃、30～60%相対湿度）、次いで純度をHPLCによって分析した。

【 0 1 1 9 】

【表 1 8】

化合物	18ヶ月保存後のHPLC中の加水分解生成物の発生	ピーク面積
ビドフルジム遊離酸	LOD* 未満	>99%
Ca塩	LOD* 未満	>99%

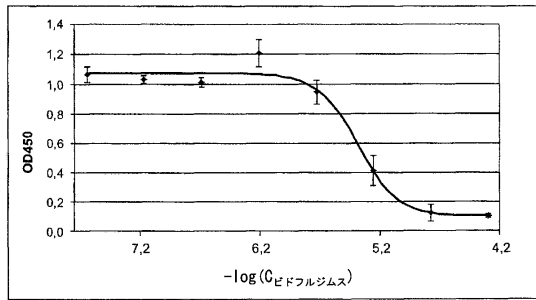
* 加水分解生成物についてのLOD：0.1 µg/ml

20

30

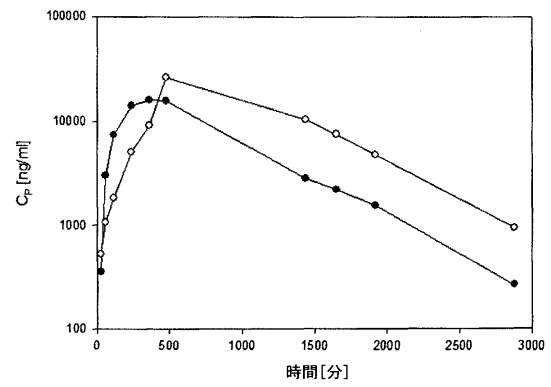
【図 1】

Fig. 1:



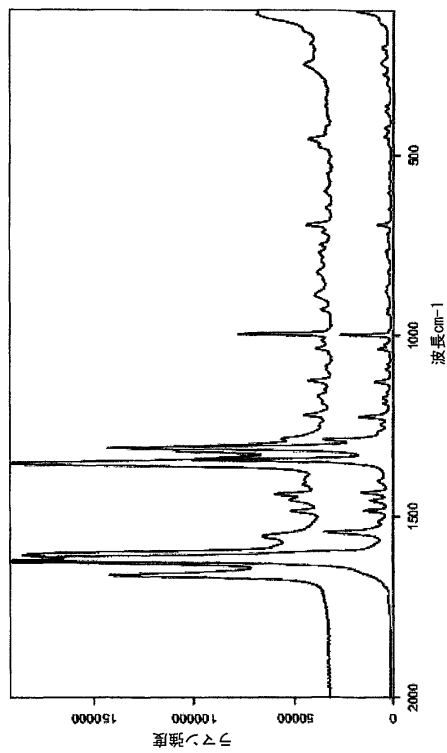
【図 2】

Fig. 2:



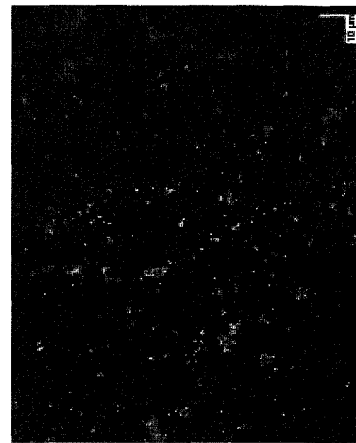
【図 3】

Fig. 3:

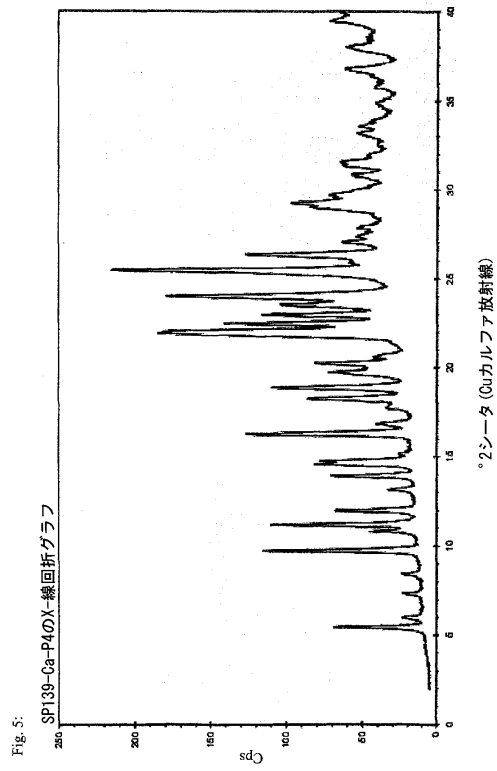


【図 4】

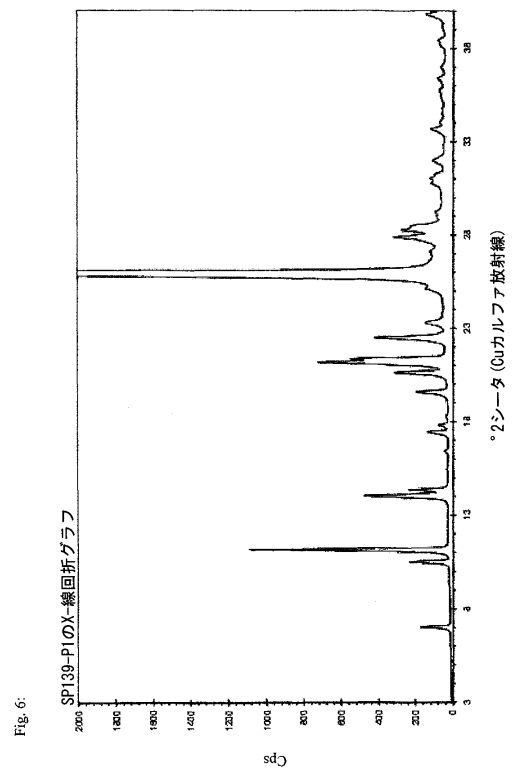
Fig. 4:



【図 5】



【図 6】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 33/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 33/00
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/12
A 6 1 P 11/02	(2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/02
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 K 31/19	(2006.01)	A 6 1 P 17/06
		A 6 1 K 31/19

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100134784

弁理士 中村 和美

(72)発明者 アルド アメンドラ

ドイツ連邦共和国, 8 2 1 6 6 グレーフェルフィンク, マックス - ブルッフ - シュトラーセ 4
ツェー

(72)発明者 ユリア ディーデリヒス

ドイツ連邦共和国, 8 0 4 6 9 ミュンヘン, エーレンゲートシュトラーセ 1 4

(72)発明者 ヨハン レバン

ドイツ連邦共和国, 8 2 1 5 2 ブラネック - マルティンスリート, コペルニクスベーク 5

(72)発明者 ダニエル フィット

ドイツ連邦共和国, 8 2 1 1 0 ゲルメリンク, オベレ パーンホフシュトラーセ 7アー

審査官 高橋 直子

(56)参考文献 特表2 0 0 4 - 5 3 6 1 2 2 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)

C 0 7 C 2 3 3 / 6 0
A 6 1 K 3 1 / 1 9
A 6 1 P 1 / 0 4
A 6 1 P 1 1 / 0 2
A 6 1 P 1 1 / 0 6
A 6 1 P 1 7 / 0 0
A 6 1 P 1 7 / 0 6
A 6 1 P 1 9 / 0 2
A 6 1 P 2 5 / 0 0
A 6 1 P 2 9 / 0 0
A 6 1 P 3 1 / 0 4
A 6 1 P 3 1 / 1 2
A 6 1 P 3 3 / 0 0
A 6 1 P 3 5 / 0 0
A 6 1 P 3 7 / 0 6

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)