(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년10월10일
(11) 등록번호 10-1906607
(24) 등록일자 2018년10월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 233/58 (2006.01) *C07C 233/59* (2006.01)
C07D 307/30 (2006.01) *C07D 333/38* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7002658
(22) 출원일자(국제) 2011년07월01일
심사청구일자 2016년06월30일
(85) 번역문제출일자 2013년01월31일
(65) 공개번호 10-2013-0028973
(43) 공개일자 2013년03월20일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2011/061128
(87) 국제공개번호 WO 2012/001148
국제공개일자 2012년01월05일
(30) 우선권주장
61/360,670 2010년07월01일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020040029357 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
4에스체 악티엔게젤샤프트
독일 82152 플라네그-마틴스리드 프라운호퍼스트라쎄 22
(72) 발명자
암멘돌라, 알도
독일 82166 그래펠핑 막스-브루흐-스트라쎄 4체
디더리흐스, 율리아
독일 80469 뮌헨 에렌구트스트라쎄 14
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준

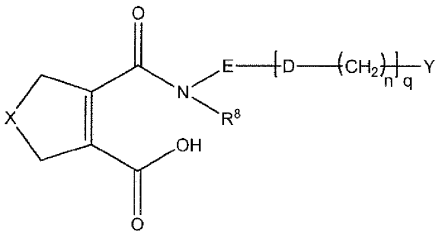
전체 청구항 수 : 총 10 항 심사관 : 이선화

(54) 발명의 명칭 **항염증제, 면역조절제 및 항증식제로서의 화합물의 신규한 칼슘 염**

(57) 요 약

본 발명은 화학식 I의 화합물의 칼슘 염 또는 그의 수화물에 관한 것이다.

<화학식 I>



상기 식에서, X는 CH_2, S, 또는 O로 이루어진 군으로부터 선택되고; D는 O 또는 S이고; R^8은 수소 또는 알킬이고; E는 임의로 치환된 페닐렌 기이고; Y는 N 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유할 수 있고 적어도 1개의 방향족 고리를 함유하는 모노시클릭 또는 비시클릭 치환 또는 비치환된 6 내지 9원 고리 시스템이고; n은 0 또는 1이고, q는 0 또는 1이되; 단, X = CH_2, q = 0, Y = 비치환된 페닐 및 E = 비치환된 페닐렌인 화합물은 제외된다.

(72) 발명자

레반, 요한

독일 82152 플라네그-마르틴스리트 코페르니쿠스베크 5

비트, 다니엘

독일 82110 게르메링 오베레 반호프스트라쎄 7아

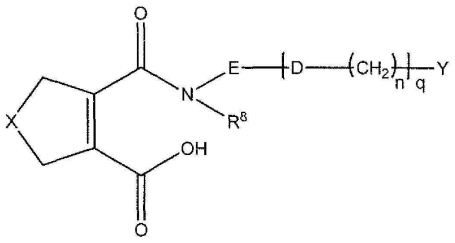
명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물의 칼슘 염 또는 그의 수화물.

<화학식 I>



상기 식에서,

X는 CH_2, S, 또는 O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

D는 O 또는 S이고;

R^8은 수소 또는 알킬이고;

E는 비치환된 페닐렌 기이거나 또는 할로겐, 니트로 또는 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 치환된 페닐렌 기이고;

Y는 N 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유할 수 있고 적어도 1개의 방향족 고리를 함유하며, 할로겐, 알킬, 알콕시, 할로알콕시, 할로알킬 및 CN으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 치환되거나 비치환된 모노시클릭 또는 비시클릭 6 내지 9원 고리 시스템이고;

n은 0 또는 1이고;

q는 0 또는 1이되;

단, X = CH_2, q = 0, Y= 비치환된 페닐 및 E = 비치환된 페닐렌인 화합물의 칼슘 염은 제외된다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^8이 수소 또는 메틸인 칼슘 염 또는 그의 수화물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, q가 0인 칼슘 염 또는 그의 수화물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, Y가 비치환된 페닐 기이거나 또는 할로겐, 알킬, 알콕시, 할로알콕시, 할로알킬 및 CN으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 치환된 페닐 기인 칼슘 염 또는 그의 수화물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, Y가 메톡시 또는 트리플루오로메톡시로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 치환된 페닐 기인 칼슘 염 또는 그의 수화물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, Y가 1개 이상의 메톡시로 치환된 페닐 기인 칼슘 염 또는 그의 수화물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 2-(3-플루오로-3'-메톡시-비페닐-4-일카르바모일)-시클로펜트-1-엔카르복실산인 칼슘 염 또는 그의 수화물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 정의된 바와 같은 염 또는 그의 수화물을 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는, 섬유증, 포도막염, 비염, 천식, 관절병증, 류마티즘, 패혈증, 패혈성 쇼크, 내독소성 쇼크, 그람-음성 패혈증, 독성 쇼크 증후군, 급성 호흡 곤란 증후군, 졸중, 재관류 손상, 중추신경계(CNS) 손상, 심각한 형태의 알레르기, 이식편 대 숙주 및 숙주 대 이식편 반응, 알츠하이머병, 발열증(pyresis), 재협착, 만성 폐 염증성 질환, 규폐증, 폐 사르코시스(sarcosis), 골 재흡수 질환, 류마티스 관절염, 류마티스 척추염, 골관절염, 통풍성 관절염, 다발성 경화증, 인슐린 의존성 진성 당뇨병, 비인슐린 의존성 당뇨병, 홍반성 루푸스, 궤양성 결장염, 크론병(Morbus Crohn), 염증성 장 질환, 만성 설사, 건선, 진행성 망막 위축, 및 감염으로 구성되는 군으로부터 선택되는 질환 또는 치료 적응증을 치료 또는 예방하기 위한 제약 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 질환 또는 치료 적응증이 이식편 대 숙주 및 숙주 대 이식편 반응, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 홍반성 루푸스, 염증성 장 질환, 및 건선을 포함하는 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 10

a) 유기 용매 중 수산화칼슘의 현탁액을 제1항 또는 제2항에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 유리 산의 용액에 가하는 단계,

b) 단계 a)에서 수득된 현탁액을 교반하는 단계,

c) 상기 유기 용매를 적어도 부분적으로 증발시켜 상기 화학식 I의 화합물의 칼슘 염의 현탁액을 수득하는 단계,

d) 단계 c)에서 수득된 혼합물로부터 상기 화학식 I의 화합물의 칼슘 염을 회수하는 단계, 및

e) 단계 d)에서 수득된 상기 화학식 I의 화합물의 칼슘 염을 상기 유기 용매로 세척하는 단계

를 포함하는, 제1항 또는 제2항에 정의된 바와 같은 칼슘 염 또는 그의 수화물의 제조 방법.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 항염증제, 면역조절제 및 항증식제로서 사용될 수 있는 화합물의 신규한 칼슘 염에 관한 것이다. 특히 본 발명은 디히드로오로테이트 데히드로게나제(DHODH)를 억제하는 화합물의 신규한 칼슘 염, 그의 제조 방법, 그를 함유하는 제약 조성물, 및 질환의 치료 및 예방을 위한 그의 용도, 특히 디히드로오로테이트 데히드로게나제(DHODH)를 억제하는데 이점이 있는 질환에서의 그의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 류마티스 관절염(RA)은 특히 나이 많은 사람들에서 매우 흔한 질환이다. 예를 들어 비스테로이드계 항염증제와

같은 통상의 의약을 사용한 치료는 만족스럽지 못하다. 인구의 노령화가 증가한다는 관점에서, 특히 선진 서구 국가에서 또는 일본에서 RA의 치료를 위한 새로운 의약의 개발이 긴급히 요구되고 있다.

[0003] WO 2003/006425에는 디히드로오로테이트 데히드로게나제(DHODH)를 억제하는데 이점이 있는 질환의 치료 및 예방에 유용한 것으로 보고된 특정 구체적인 화합물이 기재되어 있다. 그러나, 본 발명에 따른 구체적인 염은 개시되어 있지 않다.

[0004] WO 99/38846 및 EP 0 646 578에는 RA의 치료에 유용한 것으로 보고된 화합물이 개시되어 있다.

[0005] 새로운 작용 메카니즘을 갖는 류마티스 관절염에 대한 의약인 레플루노미드는 최근 아벤티스(Aventis) 사에서 아라바(ARAVA)라는 상표명으로 시장에 내놓았다 [EP 780128, WO 97/34600]. 레플루노미드는 면역조절 특성뿐만 아니라 항염증 특성을 갖는다 [EP 217206, DE 2524929]. 작용 메카니즘은 피리미딘 생합성의 효소인 디히드로오로테이트 데히드로게나제(DHODH)의 억제를 기반으로 한다.

[0006] 문헌 [De Julian-Ortiz (J. Med. Chem. 1999, 42, 3308-3314)]에는 시클로펜텐산 모이어티를 갖는 특정 잠재적 항헤르페스 화합물이 기재되어 있다.

[0007] DE 33 46 814 A1에는 뇌 기능장애 및 그에 의해 유발되는 증상과 관련된 질환의 치료, 예방 및 개선을 위한 특정 카르본산 아미드 유도체가 기재되어 있다.

[0008] 체내에서, DHODH는 세포 성장에 필요한 피리미딘의 합성을 촉매한다. DHODH의 억제는 (병리학적으로) 급속히 증식하는 세포의 성장을 억제하며, 한편 정상 속도로 성장하는 세포는 정상적인 대사 주기로부터 그들이 필요로 하는 피리미딘 염기를 수득할 수 있다. 면역반응에 관한 세포의 가장 중요한 유형인 림프구는 그들의 성장을 위해 피리미딘의 합성을 전적으로 이용하고 DHODH 억제에 특히 민감하게 반응한다. 림프구의 성장을 억제하는 물질은 자가면역 질환의 치료를 위한 중요한 의약이다.

[0009] DHODH 억제제인 레플루노미드(아라바)는 류마티스 관절염의 치료를 위한 당해 부류의 화합물 (레플루노미드)의 최초 의약이다. WO 99/45926은 DHODH의 억제제로 작용하는 화합물을 개시하는 추가의 문헌이다.

[0010] JP-A-50-121428에는 제초제로서의 N-치환된 시클로펜텐-1,2-디카르복실산 모노아미드 및 그의 합성이 개시되어 있다. 예를 들어, N-(4-클로로페닐)-1-시클로펜텐-1,2-디카르복실산 모노아미드는 1-시클로펜텐-1,2-디카르복실산 무수물을 4-클로로아닐린과 반응시켜 제조한다.

[0011] 문헌 [Journal of Med. Chemistry, 1999, Vol. 42, pages 3308-3314]에는, 신규한 잠재적 항헤르페스 화합물의 실제적 조합 합성 및 컴퓨터 스크리닝에 대해 기재되어 있다. 3313면의 표 3에는 IC_{50} 및 세포독성에 관한 실험 결과가 2-(2,3-디플루오로페닐카르바모일)-1-시클로펜텐-1-카르복실산, 2-(2,6-디플루오로페닐카르바모일)-1-시클로펜텐-1-카르복실산 및 2-(2,3,4-트리플루오로페닐카르바모일)-1-시클로펜텐-1-카르복실산에 대해 제시되어 있다.

[0012] DE 3346814 및 US 4661630에는 카르복실산 아미드가 개시되어 있다. 이들 화합물은 뇌 기능장애를 수반하는 질환에 유용하며 또한 항궤양, 항천식, 항염증 및 저콜레스테롤 활성을 갖는다.

[0013] EP 0097056, JP 55157547, DE 2851379 및 DE 2921002에는 테트라히드로프탈람산 유도체가 기재되어 있다.

발명의 내용

[0014] 본 발명의 목적은 DHODH의 억제가 필요한 질환의 치료를 위해 사용될 수 있는 대안적인 유효한 작용제를, 구체적으로 그의 칼슘 염의 형태로 제공하는 것이다.

[0015] 특히, 본원에서 하기에 나타낸 화학식 I의 화합물, 예컨대 2-(3-플루오로-3'-메톡시-비페닐-4-일카르바모일)-시클로펜텐-1-엔카르복실산 (INN 비도플루디무스(Vidofludimus))은 양호한 항염증 활성을 나타냄이 이전에 밝혀져 있으며 예를 들어 류마티스 관절염 또는 염증성 장 질환과 같은 자가면역 질환의 치료를 위한 경구 요법에서 그의 유용성이 다루어져 있었다. 그러나, 수성 매질 중 상기 언급된 화합물의 용해도는 중성 pH에서 1 mg/ml 미만이다.

[0016] 화합물의 용해도는 그것이 제제 개발의 출발점으로서 역할을 하기 때문에 약물 발견에서 중요한 특징이다. 더욱이, 경구 투여 후, 소장에서 혈행으로의 약물의 재흡수는 적어도 부분적으로 그의 용해도에 따라 달라진다. 용해된 물질만이 재흡수될 수 있으므로, 용해도의 증가로 그 결과 화합물이 위장관에서 더 잘 흡수되게 되고, 즉 경구 생체이용률이 더 양호하게 되고 그런 이유로 약동학 특성이 개선될 것으로 기대될 수 있다. 경구 적용

을 위한 제약 화합물로서의 그의 용도를 개선하기 위하여 증진된 생체이용률을 갖는 화합물을 제공하는 것이 바람직하다.

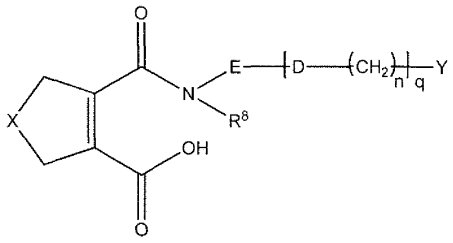
[0017] 따라서, 본 발명자들은 수성 매질 중 화합물의 용해도를 증가시키고 결과적으로 그의 생체이용률을 증가시키기 위한 노력에 착수하였다. 이러한 동기를 갖고, 화합물의 신규한 염 형태를 개발하는 연구가 수행되었고, 그 결과 예기치 않게 상당히 개선된 물리화학적 특성을 나타내는 염을 생성시켰다.

[0018] 본 발명에 이르러 본원에서 하기 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 칼슘 염, 예컨대 2-(3-플루오로-3'-메톡시-비페닐-4-일카르바모일)-시클로펜트-1-엔카르복실산의 칼슘 염이, 양호한 장기간 안정성을 유지하면서 개선된 수 용해도와 같은 유리한 물리화학적 특성을 나타내는 것으로 밝혀졌다. 더욱이, 화합물의 모든 염이 일반적으로 동일한 정도로 수 용해도가 증가되는 것은 아니고; 사실상, 비록 시험된 염의 용해도가 유리 산에 관한 것보다 모두 높긴 하지만, 이들은 서로 상당히 상이함이 밝혀졌다. 더 중요하게는, 놀랍게도 칼슘 염이 다른 염 또는 유리 산과 비교하여 현저하게 증가된 생체이용률을 나타낸다.

[0019] 따라서, DHODH, 특히 인간 DHODH에 대한 억제 효과를 갖는 화합물의 신규한 부류의 칼슘 염이 밝혀졌다.

[0020] 따라서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 칼슘 염 또는 그의 수화물에 관한 것이다.

[0021] <화학식 I>

[0022] 

[0023] 상기 식에서,

[0024] X는 CH_2, S, 또는 O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0025] D는 O 또는 S이고;

[0026] R^8은 수소 또는 알킬, 바람직하게는 수소 또는 메틸이고;

[0027] E는 임의로 치환된 페닐렌 기이고;

[0028] Y는 N 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유할 수 있고 적어도 1개의 방향족 고리를 함유하는 모노시클릭 또는 비시클릭 치환 또는 비치환된 6 내지 9원 고리 시스템이고; 바람직하게는, Y는 치환 또는 비치환된 페닐이고;

[0029] n은 0 또는 1, 바람직하게는 0이고;

[0030] q는 0 또는 1, 바람직하게는 0이되;

[0031] 단, q = 0, Y= 비치환된 페닐 및 E = 비치환된 페닐렌인 화합물은 제외된다.

[0032] E는 바람직하게는 비치환된 페닐렌 기이거나 또는 할로겐, 니트로 또는 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 치환된 페닐렌 기이고; 더 바람직하게는 E는 1개의 플루오린 또는 염소 원자, 1개의 메톡시 기 또는 4개의 플루오린 원자로 치환된 페닐렌 기이다. 더욱 더 바람직하게는, E는 1개 또는 4개의 플루오린 원자, 훨씬 더욱 더 바람직하게는 1개의 플루오린 원자로 치환된 페닐렌 기이다.

[0033] Y는 바람직하게는 임의로 치환된 페닐, 피리딘 또는 벤조티오펜 기이다. 더 바람직하게는, Y는 비치환된 페닐 기이거나 또는 할로겐, 알킬, 알콕시, 할로알콕시, 할로알킬 또는 CN으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 치환된 페닐 기이다. 더욱 더 바람직하게는 Y는 플루오린, 염소, CN, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 치환된 페닐 기이다. 훨씬 더욱 더 바람직하게는, Y는 메톡시 또는 트리플루오로메톡시로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로, 훨씬 더욱 더 바람직하게는 메톡시로 치환된 페닐 기이다.

[0034] 알킬 기는, 달리 언급되지 않는 한, 바람직하게는, 1 내지 6개의 탄소 원자의 포화 선형 또는 분지형 쇄이고,

바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, *t*-부틸, 이소부틸, 펜틸 또는 헥실 기이고, 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 *t*-부틸 기가 더 바람직하고, 메틸 또는 에틸 기가 더욱 더 바람직하고, 메틸 기가 훨씬 더욱 더 바람직하다.

[0035] 알콕시 기는 O-알킬 기를 나타내고, 여기서 알킬 기는 상기 정의된 바와 같다.

[0036] 할로알킬 기는 1개 이상의 할로겐 원자에 의해 치환된 알킬 기를 나타내고, 여기서 알킬 기는 상기 정의된 바와 같고; 트리플루오로메틸이 바람직하다.

[0037] 할로알킬옥시 기는 1개 또는 할로겐 원자에 의해 치환된 알콕시 기를 나타내고, 여기서 알콕시 기는 상기 정의된 바와 같고; OCF_3가 바람직하다.

[0038] 할로겐은 바람직하게는 염소, 브로민, 플루오린 또는 아이오딘이고, 플루오린, 염소 또는 브로민이 바람직하고, 플루오린이 더 바람직하다.

[0039] 따라서 본 발명은 또한 상기 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 칼슘 염을, 또는 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0040] 또 다른 측면에서, 본 발명은 또한 유효량의 상기 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 칼슘 염의 투여를 포함하는, 디히드로오로테이트 데히드로게나제(DHODH)를 억제하는데 이점이 있는 병태의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

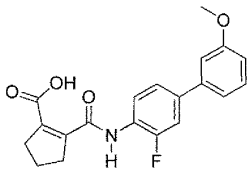
[0041] 본 발명은 또한 피리미딘 생합성의 억제가 유익한 질환의 예방 및 치료용 의약의 제조를 위한 상기 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 칼슘 염의 용도에 관한 것이다.

[0042] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 염의 수화물을 포함하고, 이는 상기 염으로부터 수득가능한 결정이 물을 특정 화학량론적 또는 아화학량론적 양으로, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I 또는 화학식 Ia의 화합물 분자당 0.5, 1 또는 2개의 물 분자 등으로서, 함유하는 것을 특정한다.

[0043] 본 발명의 추가의 바람직한 측면은 하기 항목 [1] 내지 [8]에 요약되어 있다:

[0044] [1] 칼슘(Ca), 디에틸아민(DEA), *N*-메틸-D-글루카민(NMG), 리튬(Li), 아연(ZN), L-아르기닌, 4-(2-히드록시에틸)모르폴린(HEM), L-리신(LYS), 콜린(CHO) 및 암모니아(NH_3) 군으로부터 선택된 염기와의 화학식 Ia의 화합물의 염.

[0045] <화학식 Ia>

[0046] 

[0047] [2] 항목 [1]에 있어서, 칼슘(Ca), 디에틸아민(DEA), *N*-메틸-D-글루카민(NMG)으로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 염기와의 2-(3-플루오로-3'-메톡시-비페닐-4-일카르바모일)-시클로펜트-1-엔카르복실산의 염인 화합물.

[0048] [3] 항목 [1] 또는 [2] 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물을 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물.

[0049] [4] 의약으로서 사용하기 위한 항목 [1] 내지 [2]에 따른 화합물.

[0050] [5] 디히드로오로테이트 데히드로게나제 및/또는 인터류킨-17(IL-17)의 억제가 유익한 질환 또는 치료 적응증의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서 항목 [1] 내지 [2] 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화학식 Ia의 화합물의 용도.

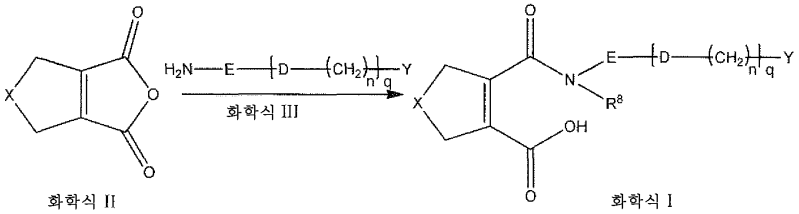
[0051] [6] 항목 [5]에 있어서, 질환 또는 적응증이 자가면역 질환인 용도.

[0052] [7] 항목 [6]에 있어서, 상기 자가면역 질환이 강직성 척추염, 자가면역 갑상선염, 셀리악 병, 그레이브 병, 염증성 장 질환 (크론병, 궤양성 결장염), 1형 진성 당뇨병, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 백반증, 골관절염, 건선, 건선성 관절염 또는 류마티스 관절염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 용도.

[0053] [8] 임의의 형태의 신생물의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서 항목 [1] 내지 [2] 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화학식 Ia의 화합물의 용도.

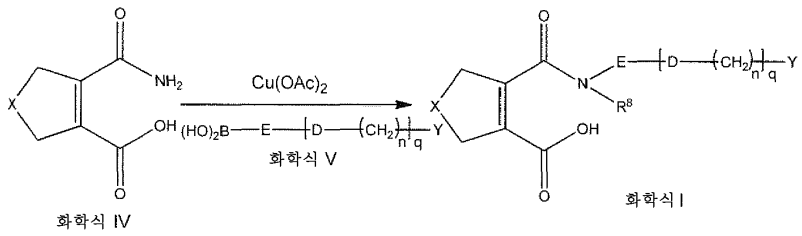
[0054] 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물, 예컨대 화학식 I의 목적하는 아미드, 뿐만 아니라 상기 기재된 바와 같은 그의 칼슘 염을 제조하는 방법을 제공한다.

[0055] 화학식 I의 아미드를 합성하기 위한 제1 방법은 화학식 II의 산 무수물을 화학식 III의 아민과 반응시키는 단계를 포함한다.



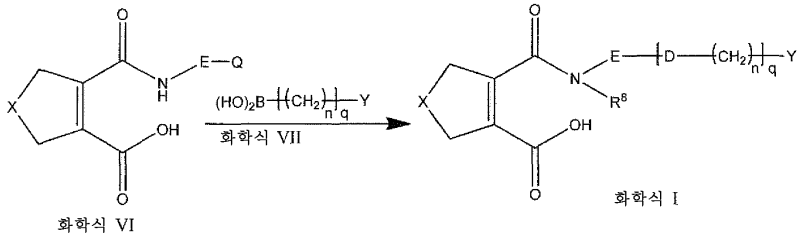
[0056]

[0057] 화학식 I의 화합물을 제조하기 위한 본 발명의 제2 방법은 화학식 IV의 아민을 화학식 V $(HO)_2B$-E-[D-$(CHR^3)_n]_q$-Y의 아릴-보론산과 반응시키는 단계를 포함한다 [문헌 (M. P. Winters, Tetrahedron Lett, 39, (1998), 2933-2936)].



[0058]

[0059] 화학식 I의 화합물을 제조하기 위한 본 발명의 제3 방법은 화학식 VI의 할로겐 유도체를 화학식 VII의 아릴보론산과 반응시키는 단계를 포함한다 [문헌 (N. E. Leadbeater, S. M. Resouly, Tetrahedron, 55, 1999, 11889-11894)]. Q는 할로겐 기, 예컨대 염소, 브로민, 플루오린 또는 아이오딘이고, 브로민이 바람직하다.



[0060]

[0061] 본원에 도시된 바와 같은 화학식 II 내지 VII의 구조에서, 잔기 X, E, D, Y, R_8, 뿐만 아니라 변수 n 및 q는 화학식 I에 관해 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.

[0062] 바람직하게는, 본 발명의 염은 하기 화합물 1 내지 76을 포함하는 군으로부터 선택된 화합물로부터 유래된 칼슘 염이다:

[0063] 1. 2-((4-(벤질옥시)페닐)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0064] 13. 2-((2'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0065] 14. 2-((2'-클로로-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0066] 15. 2-((2'-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0067] 16. 2-((4-((2,6-디플루오로벤조일)옥시)페닐)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0068] 17. 2-((2'-에톡시-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0069] 18. 2-((2-클로로-3'-시아노-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0070] 19. 2-((2-클로로-4'-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0071] 22. 2-((3-클로로-4-(6-메톡시피리딘-3-일)페닐)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0072] 23. 2-((4'-메톡시-2-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0073] 24. 2-((3,5-디브로모-4-((2,5-디플루오로벤조일)옥시)페닐)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0074] 25. 2-((3,5-디브로모-4-((3,4-디플루오로벤조일)옥시)페닐)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0075] 26. 2-((3-플루오로-3'-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0076] 27. 2-((3,3'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0077] 29. 4-((4-(벤질옥시)-3,5-디브로모페닐)카르바모일)-2,5-디히드로티오펜-3-카르복실산

[0078] 30. 2-((3,4',5-트리플루오로-3'-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0079] 31. 2-((3,5-디플루오로-2'-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0080] 32. 2-((2'-메톡시-3-니트로-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0081] 33. 2-((3-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0082] 34. 2-((2'-클로로-3-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0083] 35. 2-((3-메톡시-3'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0084] 36. 2-((2'-플루오로-3-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0085] 37. 2-((2',3,4'-트리메톡시-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0086] 38. 2-((3'-에톡시-3-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0087] 39. 2-((3,3'-디메톡시-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0088] 40. 2-((3,5-디브로모-4-((2-클로로-6-플루오로벤질)옥시)페닐)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0089] 41. 4-((2'-클로로-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)-2,5-디히드로티오펜-3-카르복실산

[0090] 42. 2-((4-(m-톨릴티오)페닐)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0091] 43. 2-((3'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0092] 44. 2-((4-(벤조[b]티오펜-2-일)페닐)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0093] 45. 2-((4-(벤조[b]티오펜-2-일)-2-플루오로페닐)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0094] 46. 2-((3'-에톡시-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0095] 47. 4-((3,5-디플루오로-2'-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)-2,5-디히드로푸란-3-카르복실산

[0096] 50. 2-((4-페녹시페닐)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0097] 52. 4-((3,5-디브로모-4-((2-클로로-6-플루오로벤질)옥시)페닐)카르바모일)-2,5-디히드로티오펜-3-카르복실산

[0098] 53. 2-((3-클로로-2'-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0099] 54. 2-((2-클로로-2'-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0100] 56. 2-((2,3,5,6-테트라플루오로-2'-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0101] 57. 2-((2'-메톡시-3-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0102] 58. 2-((3,5-디클로로-2'-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0103] 62. 2-((2'-에톡시-3,5-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0104] 63. 2-((3'-에톡시-3,5-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0105] 64. 2-((3,5-디플루오로-3'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0106] 65. 2-((2'-클로로-3,5-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0107] 66. 2-((2',3,5-트리플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0108] 67. 2-((3,5-디플루오로-2',4'-디메톡시-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0109] 68. 2-((3-클로로-4-((2-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)페닐)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0110] 69. 2-((3-클로로-4-((2-클로로-6-플루오로벤질)옥시)페닐)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0111] 72. 2-((4-(벤질옥시)-3-클로로페닐)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0112] 74. 2-((3-클로로-4-((2-플루오로벤질)옥시)페닐)카르바모일)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0113] 76. 2-(((3-플루오로-2'-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-일)옥시)카르보닐)시클로펜트-1-엔카르복실산

[0114] 바람직하게는, 본 발명의 칼슘 염은 상기 언급된 칼슘 염이고, 여기서 화학식 I의 화합물은 표 1에 하기에 나타낸 화합물을 포함하는 군으로부터 선택된다:

표 1

약어 : N.D. = 결정되지 않음 , m_C = 다중 중심

억제 활성이 정의됨 : A: 0-800 nM B: 800-1500 nM C: > 1500 nM

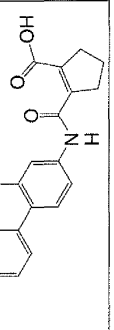
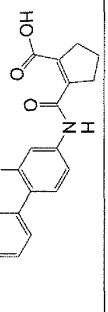
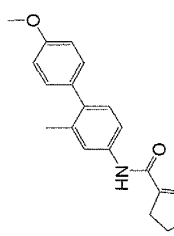
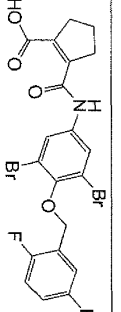
N	구조	^{1}H-NMR	분자 질량 [g/mol]	HPLC/ MS (ESI)	인간 IC_{50}- 값 [μM]	뮤린 IC_{50}- 값 [μM]	래트 IC_{50}- 값 [μM]
01		N.D.	337,37	338 $[M+H]^+$	0,350	8,2	N.D.
13		δ= 1.91 (m_C, 2H, CH_2), 2.65 (m_C, 2H, CH_2), 2.78 (m_C, 2H, CH_2), 7.27 – 7.51 (m, 6H, CH_{Ar}), 7.72 (d, 2H, CH_{Ar}), 10.40 (s, 1H, NH), 12.67 (s, 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

[0115]

[0116]

15		δ= 1.94 (m_C, 2H, CH_2), 2.66 (m_C, 2H, CH_2), 2.79 (m_C, 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		δ= 1.90 (m_C, 2H, CH_2), 2.57 (m_C, 2H, CH_2), 2.76 (m_C, 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		δ= 1.04 (m_C, 3H, O-CH_2-CH_3), 1.65 (m_C, 2H, CH_2), 2.45 (m_C, 2H, CH_2), 2.55 (m_C, 2H, CH_2), 3.82 (m_C, 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		δ= 1.7 (m_C, 2H, CH_2), 2.60 (m_C, 2H, CH_2), 2.73 (m_C, 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.

[0117]

19		δ= 2.16 (m_C, 2H, CH_2), 2.89 (m_C, 2H, CH_2), 3.01 (m_C, 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 (m_C, 2H, CH_2), 2.48 (m_C, 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 (m_C, 2H, CH_2), 2.50 (s, 3H, CH_3), 2.66 (m_C, 2H, CH_2), 2.79 (m_C, 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 (m_C, 2H, CH_2), 2.64 (m_C, 2H, CH_2), 2.74 (m_C, 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

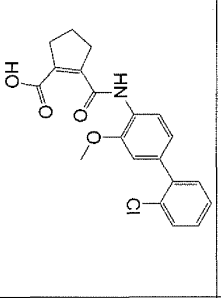
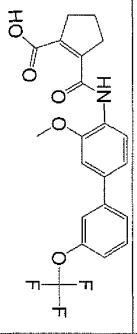
25		δ= 1.83 (mC, 2H, CH_2), 2.55 (mC, 2H, CH_2), 2.65 (mC, 2H, CH_2), 4.86 (s, 2H, O-CH_2), 7.28 – 7.85 (m, 5H, CH_{Ar}), 10.34 (s, 1H, NH), 12.56 (s, 1H, OH).	529	530 [M+H]$^+$	A	N.D.	N.D.
26		δ= 1.89 (mC, 2H, CH_2), 2.69 (mC, 2H, CH_2), 2.80 (mC, 2H, CH_2), 3.83 (s, 3H, O-CH_3), 6.92-8.09 (m, 7H, CH_{Ar}), 10.57 (s, 1H, NH).	355	356 [M+H]$^+$	A	C	C
27		δ= 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		δ= 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(CD3OD) = 1.91 (mC, 2H, CH2), 2.32 (s, 3H, CH3), 2.84 (mC, 2H, CH2), 2.93 (mC, 2H, CH2), 7.11 (mC, 1H, CHAr), 7.29 (s, 1H,	375	376 [M+H]+	A	N.D.	N.D.

[0118]

[0119]

	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.

[0120]

		(m, 2H, CHAr), 8.18 (mC, 1H, CHAr), 10.17 (s, 1H, NH).				
34		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.

[0121]

36		δ = 1.85 (mC, 2H, CH2), 2.71 (mC, 2H, CH2), 2.80 (mC, 2H, CH2), 3.88 (s, 3H, O-CH3), 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		δ= 1.84 (mC, 2H, CH2), 2.71 (mC, 2H, CH2), 2.79 (mC, 2H, CH2), 3.76 (s, 3H, O-CH3), 3.79 (s, 3H, O-CH3), 3.83 (s, 3H, O-CH3), 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.

[0122]

38		δ = 1.34 (mC, 3H, O-CH2CH3), 1.84 (mC, 2H, CH2), 2.71 (mC, 2H, CH2), 2.80 (mC, 2H, CH2), 3.92 (s, 3H, O-CH3), 4.09 (mC, 2H, O-CH2CH3), 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		δ = 1.84 (mC, 2H, CH2), 2.71 (mC, 2H, CH2), 2.80 (mC, 2H, CH2), 3.82 (s, 3H, O-CH3), 3.92 (s, 3H, O-CH3), 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		δ= 1.91 (mC, 2H, CH2), 2.63 (mC, 2H, CH2), 2.74 (mC , 2H, CH2), 5.21 (s, 2H, O-CH2), 7.22 – 7.89 (m, 5H, CHAr), 10.38 (s, 1H, NH), 12.65 (s, 1H, OH).	545	546 [M+H]+	A	C	C

41		δ= 4.22 (mC, 2H, CH2), 4.34 (mC, 2H, CH2), 7.57 – 7.90 (m, 8H, CHAr), 10.65 (s, 1H, OH).	359	360 [M+H]+	A	C	C
42		δ= 1.85 (mC, 2H, CH2), 2.17 (s, 2H, CH3), 2.56 (mC, 2H, CH2), 2.65-2.70 (m , 2H, CH2), 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		δ= 1.94 (mC, 2H, CH2), 2.66 (mC, 2H, CH2), 2.79 (mC, 2H, CH2), 7.25-7.76 (m, 8H, CHAr), 10.36 (s, 1H, NH).	391	392 [M+H]+	A	N.D.	N.D.
44		δ= 2.03 (mC, 2H, CH2), 2.77 (mC, 2H, CH2), 2.88 (mC, 2H, CH2), 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		δ= 1.74 (mC, 2H, CH2), 2.55 (mC, 2H, CH2), 2.64 (mC, 2H, CH2), 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.

[0123]

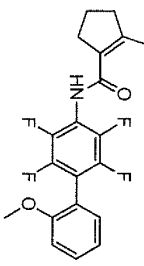
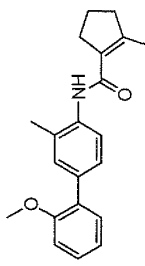
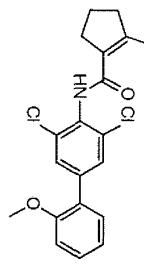
[0124]

46		δ= 1.19 (s, 3H, O-CH2-CH3), 1.74 (mC, 2H, CH2), 2.54 (mC, 2H, CH2), 2.65 (mC, 2H, CH2), 3.95 (mC, 2H, O-CH2-CH3), 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		δ= 4.00 (s, 3H, O-CH3), 5.10 – 5.17 (m, 4H, CH2), 7.25 – 7.60 (m, 6H, CHAr), 10.55 (s, 1H, NH).	375	376 [M+H]+	A	C	A
50		δ= 1.90 (mC, 2H, CH2), 2.64 (mC, 2H, CH2), 2.76 (mC, 2H, CH2), 6.94 – 7.64 (m, 9H, CHAr), 10.25 (s, 1H, NH), 12.73 (s, 1H, OH).	323	324 [M+H]+	A	A	A

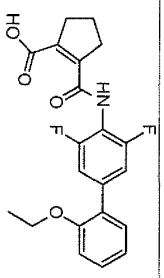
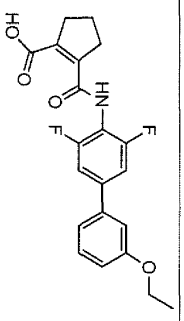
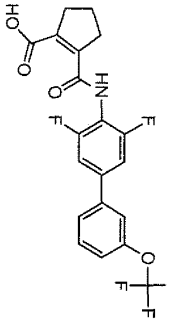
[0125]

52		δ= 4.08 (mC, 4H, CH2), 5.21 (mC, 2H, CH2), 6.61 – 7.63 (m, 9H, CHAr), 11.24 (s, 1H, NH).	563	[M+H]+ 564	A	B	A
53		δ (CDCl3) = 2.03 (mC, 2H, CH2), 3.01 – 3.09 (m, 4H, CH2), 3.81 (s, 3H, O-CH3), 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	[M+H]+ 372	A	B	B
54		δ (CD3OD) = 2.00 (mC, 2H, CH2), 2.81 (mC, 2H, CH2), 2.9 (mC, 2H, CH2), 3.76 (s, 3H, O-CH3), 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	[M+H]+ 372	A	B	A

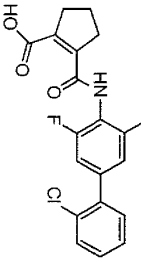
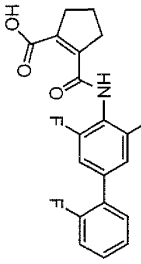
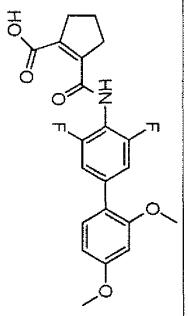
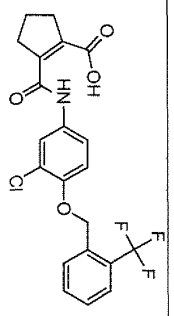
[0126]

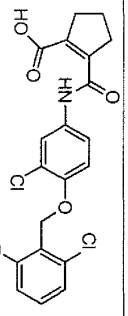
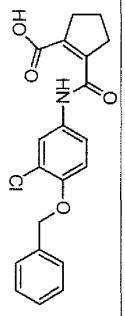
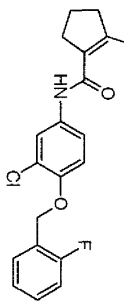
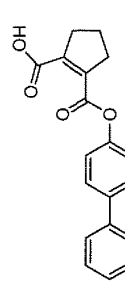
56		δ (DMSO-d6) = 1.93 (mC, 2H, CH2), 2.67 (mC, 2H, CH2), 2.79 (mC, 2H, CH2), 3.79 (s, 3H, O-CH3), 7.09 (mC, 1H, CHAr), 7.20 (mC, 1H, CHAr), 7.37 (mC, 1H, CHAr), 7.51 (mC, 1H, CHAr).	409	410 [M+H]+	A	A	A
57		δ (CD3OD) = 1.97 (mC, 2H, CH2), 2.33 (s, 3H, CH3), 2.84 (mC, 2H, CH2), 2.94 (mC, 2H, CH2), 3.78 (s, 3H, O-CH3), 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 (CD3OD) = 1.93 (mC, 2H, CH2), 2.87 – 2.95 (m, 4H, CH2), 3.83 (s, 3H, O-CH3), 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

[0127]

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.

[0128]

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

69		δ= 1.89 (mC, 2H, CH2), 2.62 (mC, 2H, CH2), 2.74 (mC, 2H, CH2), 5.18 (mC, 2H, O-CH2), 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, CH2), 2.46 (mC, 2H, CH2), 2.57 (mC, 2H, CH2), 4.99 (mC, 2H, O-CH2), 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, CH2), 2.55 (mC, 2H, CH2), 2.67 (mC, 2H, CH2), 5.11 (mC, 2H, O-CH2), 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 (CDCl3) = 2.01 (mC, 2H, CH2), 2.99 – 3.04 (m, 4H, CH2), 3.81 (s, 3H, O-CH3), 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

[0129]

[0130] 화학식 I의 화합물은 JP-A-50-121428에 기재된 방법을 비롯하여 다양한 방법을 통해 수득할 수 있다. 본 발명의 방법의 바람직한 실시양태에서 다음의 두 가지 합성 방법이 사용된다.

[0131] 방법 1: 제1 단계에서 시클로알켄-1,2-디카르복실산은 문헌 [R.N. Mc Donald and R.R. Reitz, J. Org. Chem. 37, (1972) 2418-2422]에 기재된 바와 같이 상응하는 α,α'-디브로모 알칸디카르복실산으로부터 수득할 수 있다. 시클로펜텐-1,2-디카르복실산은 또한, 피멜산으로부터 다량으로 수득할 수 있다 [문헌 (D.C. Owsley und J.J. Bloomfield, Org. Prep. Proc. Int. 3, (1971) 61-70); (R. Willstaetter, J. Chem. Soc. (1926), 655-663)].

[0132] 고리 시스템 내에서 또는 고리 시스템 상에서 치환된 디카르복실산은 일반적으로 시안히드린 합성을 통해 합성할 수 있다 [문헌 (Shwu-Jiuean Lee et al., Bull. Inst. Chem. Academia Sinica Number 40, (1993), 1-10) 또는 (B. R. Baker et al., J. Org. Chem. 13, 1948, 123-133); 및 (B. R. Baker et al., J. Org. Chem. 12, 1947, 328-332); (L. A. Paquette et al., J. Am. Chem. Soc. 97, (1975), 6124-6134)].

[0133] 그 다음, 디카르복실산을 아세트산 무수물과 반응시켜 이를 상응하는 산 무수물로 전환시킬 수 있다 [문헌 (P. Singh and S.M. Weinreb, Tetrahedron 32, (1976), 2379-2380)].

[0134] 화학식 II의 상이한 산 무수물을 제조하기 위한 다른 방법이 문헌 [V. A. Montero et al., J. Org. Chem. 54,

(1989), 3664-3667]; [P. ten Haken, J. Heterocycl. Chem. 7, (1970), 1211-1213]; [K. Alder, H. Holzrichter, J. Lieb. Annalen d. Chem. 524, (1936), 145-180]; [K. Alder, E. Windemuth, J. Lieb. Annalen d. Chem. 543, (1940), 56-78]; 및 [W. Flaig, J. Lieb. Annalen d. Chem. 568, (1950), 1-33]에 기재되어 있다.

[0135] 그 다음, 이들 무수물을 상응하는 아민과 반응시켜 화학식 I의 목적하는 아미드를 수득할 수 있다. 이러한 반응은 문헌 [J.V. de Julian Ortiz et al., J. Med. Chem. 42,(1999), 3308]에 기재된 바와 같은 반응 조건 (실시예 1에 표기된 경로 A)을 사용하거나, 또는 4-디메틸아미노 피리딘을 사용하여 (실시예 1에 표기된 경로 B) 수행할 수 있다.

[0136] 방법 2: 화학식 I의 아미드는 또한, 화학식 IV의 아민을 화학식 V의 아릴보론산과 반응시켜 합성할 수 있다 [문헌 (M. P. Winters, Tetrahedron Lett., 39, (1998), 2933-2936)].

[0137] 비아릴아닐린은 일반적으로 팔라듐 커플링을 통해 합성할 수 있다 [문헌 (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)].

[0138] 방법 3: 화학식 I의 아미드는 또한, 화학식 VI의 할로겐 유도체를 화학식 VII의 아릴보론산과 반응시켜 합성할 수 있다 [문헌 (N. E. Leadbeater, S. M. Resouly, Tetrahedron, 55, 1999, 11889-11894)].

[0139] 본 발명의 칼슘 염은 피리미딘 대사의 억제가 유익한, 인간 및 동물의 다양한 질환, 바람직하게는 인간의 질환에 사용할 수 있다. 이러한 질환은 다음과 같다:

[0140] - 섬유증, 포도막염, 비염, 천식 또는 관절병증, 특히 관절증(arthrosis)

[0141] - 모든 형태의 류마티즘

[0142] - 급성의 면역학적 사례 및 장애, 예컨대 패혈증, 패혈성 쇼크, 내독소성 쇼크, 그람-음성 패혈증, 독성 쇼크 증후군, 급성 호흡 곤란 증후군, 졸중, 재관류 손상, CNS 손상, 심각한 형태의 알레르기, 이식편 대 숙주 및 숙주 대 이식편 반응, 알츠하이머병 또는 발열증(pyresis), 재협착, 만성 폐 염증성 질환, 규폐증, 폐 사르코시스(sarcosis), 골 재흡수 질환. 이들 면역학적 사례는 또한 면역 체계의 목적하는 조절 및 억제를 포함함;

[0143] - 모든 유형의 자가면역 질환, 특히 류마티스 관절염, 류마티스 척추염, 골관절염, 통풍성 관절염, 다발성 경화증, 인슐린 의존성 진성 당뇨병 및 비인슐린 의존성 당뇨병, 및 홍반성 루푸스, 궤양성 결장염, 크론병(Morbus Crohn), 염증성 장 질환, 뿐만 아니라 다른 만성 염증, 만성 설사;

[0144] - 피부과적 장애, 예컨대 건선

[0145] - 진행성 망막 위축

[0146] - 기회성 감염을 비롯한 모든 종류의 감염.

[0147] 본 발명에 따른 칼슘 염 및 이를 사용하여 제조된 의약은 일반적으로 세포 증식 장애의 치료, 면역학적 질환 및 병태 (예를 들면, 염증성 질환, 신경면역학적 질환, 자가면역 질환 등)의 치료 또는 예방에 유용하다.

[0148] 본 발명의 칼슘 염은 또한 면역조절 의약 및 항염증성 의약의 개발에 또는, 더 일반적으로, 피리미딘 생합성의 억제가 유익한 질환의 치료에 유용하다.

[0149] 본 발명의 칼슘 염은 또한 모든 형태의 혈액암 및 고형암과 같은 악성 세포 증식에 의해 유발되는 질환의 치료에 유용하다. 따라서 본 발명에 따른 화합물 및 이를 사용하여 제조된 의약은 일반적으로 세포 활성화, 세포 증식, 세포 생존, 세포 분화, 세포 주기, 세포 성숙 및 세포 사멸을 조절하거나 또는 당, 지질 또는 단백질 대사의 변화와 같은 대사의 전신적인 변화를 유도하는데 유용하다. 이들은 또한, 예를 들어, 독성 작용제, 방사선, 면역요법, 성장 결함, 영양실조, 흡수장애, 면역 조절이상, 빈혈 등에 의해 유발되는 바와 같은, 세포의 고갈 또는 파괴 후의 혈액 세포 성장 및 생성 (조혈촉진 효과)을 포함하는 세포 세대의 형성을 지지하는데 사용되거나 조직 생성 및 분해의 치료적 조절, 및 세포 및 조직 유지 및 혈액 세포 항상성의 치료적 변경을 제공하는데 사용될 수 있다.

[0150] 이들 질환 및 병태는 혈액암 (예를 들어 백혈병, 림프종, 골수종) 또는 고형 종양 (예를 들어 유방암, 전립선암, 간암, 방광암, 폐암, 식도암, 위암, 직장결장암, 비뇨생식기암, 위장암, 피부암, 췌장암, 뇌암, 자궁암, 결장암, 두경부암, 및 난소암, 흑색종, 성상세포종, 소세포 폐암, 신경교종, 기저 및 편평 세포 암종,

육종, 예컨대 카포시 육종 및 골육종)과 같은 암, 재생불량성 빈혈 및 디조지(DiGeorge) 증후군, 그레이브 병과 같은 T-세포가 관여하는 장애를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0151] 레플루노미드는, 이전에 세포 배양에서 HCMV 복제를 억제하는 것으로 밝혀졌다. 눈 헤르페스는 선진국에서 감염적 실명의 가장 흔한 원인이다. 미국에서만 연간 약 50,000건이 있고, 그 중의 90%가 초기 감염의 재발이다. 재발은 항바이러스제 및 코르티코스테로이드로 치료된다. 또 다른 헤르페스 바이러스인 거대세포 바이러스는 도움을 필요로 하는 환자에게서 망막 손상과 실명의 흔한 원인이 된다. 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 이러한 질환을 치료하는 강시클로비르(Ganciclovir) 및 포스카르네트(Foscarnet)와 같은 다른 항바이러스성 화합물과 조합하여 사용될 수 있다.

[0152] 본 발명의 칼슘 염은 추가로 인간 및 동물의 원생동물 침입(protozoal infestation)에 의해 유발되는 질환에 사용될 수 있다. 이러한 수의학 및 인간의 병원성 원생동물은 바람직하게는 아피콤플렉사(Apicomplexa) 또는 사르코마스티고포라(Sarcomastigophora), 특히 트리파노소마(Trypanosoma), 플라스모디아(Plasmodia), 레슈마니아(Leishmania), 바베시아(Babesia) 및 테일레리아(Theileria), 크립토스포리디아(Cryptosporidia), 사크로시스티다(Sacrocystida), 아모에비아(Amoebia), 콕시디아(Coccidia) 및 트리코모나디아(Trichomonadia) 문의 세포내 활성 기생충이다. 이들 활성 물질 또는 상응하는약물은 플라스모디움 팔시파룸(*Plasmodium falciparum*)에 의해 유발되는 말라리아 트로피카(Malaria tropica), 플라스모디움 비박스(*Plasmodium vivax*) 또는 플라스모디움 오발(*Plasmodium ovale*)에 의해 유발되는 말라리아 테르티아나(Malaria tertiana)의 치료 및 플라스모디움 말라리애(*Plasmodium malariae*)에 의해 유발되는 말라리아 쿼르타나(Malaria quartana)의 치료에 특히 적합하다. 이들은 또한 톡소플라스마 곤디이(*Toxoplasma gondii*)에 의해 유발되는 톡소플라스모시스(Toxoplasmosis), 예를 들어 이소스포라 벨리(*Isospora belli*)에 의해 유발되는 콕시디아증(Coccidiosis), 사르코시스티스 수이호미니스(*Sarcocystis suihominis*)에 의해 유발되는 장의 사르코스포리디오시스(Sarcosporidiosis), 엔타모에바 히스톨리티카(*Entamoeba histolytica*)에 의해 유발되는 이질, 크립토스포리디움 파르붐(*Cryptosporidium parvum*)에 의해 유발되는 크립토스포리디오시스(Cryptosporidiosis), 트리파노소마 크루지(*Trypanosoma cruzi*)에 의해 유발되는 샤가스(Chagas)병, 트리파노소마 브루세이 로데시엔스(*Trypanosoma brucei rhodesiense*) 또는 감비엔스(*gambiense*)에 의해 유발되는 수면병, 피부 및 내장뿐만 아니라 다른 형태의 레슈마니아증(Leishmaniosis)의 치료에도 적합하다. 이들은 또한 수의학적 병원성 원생동물, 예컨대, 소 이스트 코스트 열병(bovine East coast fever)의 원인이 되는 병원체인 테일레리아 파르바(*Theileria parva*), 아프리카에서 나가나(Nagana) 소 질환의 원인이 되는 병원체인 트리파노소마 콩고렌스 콩고렌스(*Trypanosoma congolense congolense*) 또는 트리파노소마 비박스 비박스(*Trypanosoma vivax vivax*), 트리파노소마 브루세이 브루세이(*Trypanosoma brucei brucei*), 수라증(Surra)의 원인이 되는 트리파노소마 브루세이 에반시(*Trypanosoma brucei evansi*), 소와 버팔로에서 텍사스 열병의 원인이 되는 병원체인 바베시아 비게미나(*Babesia bigemina*), 유럽 소 바베스열원충증(Babesiosis) 뿐만아니라 개, 고양이 및 양에서 바베스열원충증의 원인이 되는 병원체인 바베시아 보비스(*Babesia bovis*), 양, 소 및 돼지에서 사르코시스토시스(Sarcocystosis)의 원인이 되는 사르코시스티스 오비카니스(*Sarcocystis ovicanis*) 및 오비펠리스(*ovifelis*) 병원체, 소 및 새에서 크립토스포리디오시스(Cryptosporidioses)의 원인이 되는 병원체인 크립토스포리디아(Cryptosporidia), 토끼, 소, 양, 염소, 돼지 및 새에서, 특히 닭 및 칠면조에서 콕시디아증의 원인이 되는 병원체인 에이메리아(Eimeria) 및 이소스포라(Isospora) 종에 감염된 동물의 치료에 적합하다. 본 발명의 화합물의 용도는 특히 콕시디아증 또는 말라리아 감염의 치료, 또는 이들 질환의 치료를 위한 약물 또는 사료의 제조에 바람직하다. 이러한 치료는 예방적 또는 치료적이 될 수 있다. 말라리아의 치료에서, 본 발명의 화합물은 다른 항말라리아제와 조합될 수 있다.

[0153] 본 발명의 칼슘 염은 추가로 예를 들어 뉴모시스티스 카리니이(*Pneumocystis carinii*)에 의해 유발되는 바이러스 감염 또는 다른 감염에 대해 사용될 수 있다.

[0154] 바람직하게는, 본 발명에 따른 칼슘 염에 의해 치료되거나 예방될 질환 또는 의학적 상태는 이식편 대 숙주 및 숙주 대 이식편 반응, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 홍반성 루푸스, 염증성 장 질환, 및 건선을 포함하는 군으로부터 선택된다.

[0155] 화학식 I의 화합물의 칼슘 염은 동물에게, 바람직하게는 포유동물에게, 및 특히 인간, 개 및 닭에게, 그 자체로 치료제로서, 서로와의 혼합물로서, 또는 장내 또는 비경구 사용을 허용하며 활성 구성요소로서 유효한 용량의 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 상기 언급된 칼슘 염 이외에, 통상적인 제약상 무해한 부형제 및 첨가제를 함유하는 제약 제제의 형태로 투여될 수 있다.

[0156] 치료제는 예를 들어 환제, 정제, 코팅된 정제, 당 코팅된 정제, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 시럽, 에멀젼

또는 현탁액의 형태로 또는 에어로졸 혼합물로서 경구 투여될 수 있다. 그러나, 투여는 또한 직장으로, 예를 들어 좌제의 형태로, 또는 비경구로, 예를 들어 주사 또는 주입의 형태로, 또는 경피적으로, 예를 들어 연고, 크림 또는 팅크제의 형태로 수행될 수 있다.

[0157] 화학식 I의 활성 화합물의 상기 언급된 염 이외에, 제약 조성물은 통상적인, 대개 불활성인 담체 물질 또는 부형제를 추가로 함유할 수 있다. 따라서, 제약 제제는 또한, 예를 들어, 충전제, 증량제, 붕해제, 결합제, 윤활제, 습윤제, 안정화제, 유화제, 보존제, 감미제, 착색제, 향미제 또는 방향제, 완충 물질, 및 추가로 용매 또는 가용화제 또는 데포(depot) 효과를 달성하기 위한 작용제뿐만 아니라 삼투압을 변화시키기 위한 염, 코팅제 또는 항산화제와 같은 첨가제를 함유할 수 있다. 이들은 또한 2개 이상의 화학식 I의 화합물의 상기 언급된 염 및 또한 다른 치료 활성 물질을 함유할 수 있다.

[0158] 따라서, 본 발명의 염은 단독으로 또는 다른 활성 화합물 - 예를 들어 상기 언급된 질환의 치료용으로 이미 공지된 의약과 조합되어 사용될 수 있고, 그로 인해 후자의 경우 효과를 증폭시키는 유리한 첨가제가 알려져 있다. 인간에게 투여하기에 적합한 양은 5 내지 500 mg 범위이다.

[0159] 제약 제제를 제조하기 위하여, 제약상 불활성인 무기 또는 유기 부형제가 사용될 수 있다. 환제, 정제, 코팅된 정제 및 경질 젤라틴 캡슐을 제조하기 위하여, 예를 들어 락토스, 옥수수 전분 또는 그의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 그의 염 등이 사용될 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐 및 좌제를 위한 부형제는, 예를 들어 지방, 왁스, 반고체 및 액체 폴리올, 천연 또는 경화 오일 등이다. 용액 및 시럽의 제조를 위한 적합한 부형제는, 예를 들어 물, 수크로스, 전화당, 글루코스, 폴리올 등이다. 주사 용액의 제조를 위한 적합한 부형제는, 예를 들어 물, 알콜, 글리세롤, 폴리올 또는 식물성 오일이다.

[0160] 용량은 넓은 한계 내에서 달라질 수 있고, 각각의 개별 경우에서 개별 병태에 적합하게 된다. 상기 용도를 위한 적절한 투여량은 투여 방식, 치료될 특정 병태 및 목적하는 효과에 따라 달라질 것이다. 그러나, 일반적으로, 만족한 결과는 약 1 내지 100 mg/kg (동물 체중), 바람직하게는 1 내지 50 mg/kg의 투여 비율에서 달성된다. 큰 포유동물, 예를 들어 인간에 대한 적합한 투여 비율은 약 10 mg 내지 3 g/일 정도로서, 편리하게 1회 투여되거나, 하루에 2 내지 4회 분할 용량으로, 또는 지속 방출 형태로 투여된다.

[0161] 일반적으로, 인간 개체당 대략 10 mg 내지 5000 mg, 바람직하게는 50 내지 500 mg의 일일 용량이 본 발명에 따른 바람직한 투여 형태인 경구 투여의 경우에 적절하다. 다른 투여 형태의 경우에서도, 일일 용량은 유사한 범위 내이다.

도면의 간단한 설명

[0162] 도 1: 100 μM의 농도로 사용된 2-(비페닐-4-일카르바모일)-시클로펜트-1-엔카르복실산에 의해 유발된 인간 T-세포 증식의 감소.

도 2: 10 mg/kg 체중의 단일 경구 투여량 후 래트에서 비도플루디무스 유리 산 (검은 점) 및 그의 칼슘 염 (흰색 점)의 혈장 수준의 비교.

도 3: Ca 염 (상단 선) 및 유리 산 (하단)에 대한 라만 스펙트럼.

도 4: 비도플루디무스 Ca 염의 교차 편광자를 사용한 광학 현미경법.

도 5: 비도플루디무스 Ca 염의 PXRD.

도 6: 비도플루디무스 유리 산의 PXRD.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0163] 실시예

[0164] 본 발명은 하기 비제한적 실시예에 의해 추가로 설명된다. 상기 표 1에 도시한 구체적인 화합물에 대해 제시된 데이터는 또한 본 발명의 구체적인 실시예에 관한 것이다.

[0165] 실험/기기의 설정

[0166] ^{1}H-NMR: ^{1}H-NMR 스펙트럼은 300.13 MHz의 양성자 주파수, 30° 여기 펄스, 및 1 s의 리사이클 지연(recycle delay)을 갖는 브루커(Bruker) DPX300 분광계를 사용하여 기록하였다. 16회 스캔을 축적하였고, D2O; MeOD 또

는 d6-DMSO를 용매로서 사용하였다.

[0167] DSC: 시차 주사 열량측정법을 퍼킨 엘머(Perkin Elmer) DSC-7 기기 (N_2 분위기 하에 밀폐 금 샘플 팬(gold sample pan))를 사용하여 수행하였다. 샘플을 융점까지 10K/분의 속도로 가열한 다음, 냉각시키고 (냉각 속도 200K/분) 그 후 10K/분의 속도로 다시 가열하였다.

[0168] DVS (SMS): 서피스 메저먼트 시스템즈 리미티드(Surface Measurement Systems Ltd.) DVS-1 수증기 수착 분석기. 샘플을 백금 샘플 팬에 위치시키고 소정의 상대 습도(r.h.), 대개 50% r.h.로 평형화하게 하였다. 그 다음, 사전-규정된 습도 프로그램을 시간당 5% r.h 스캔 속도 변화로 출발하였다. 제1 단계: 50% r.h.에서 0% r.h. (출발 물질로서 가능하게는 수화물인 경우 50에서 95% r.h.), 제2 단계: 0%에서 95% r.h. (출발 물질로서 가능하게는 수화물인 경우 95에서 0% r.h.)

[0169] FT-라만 분광법: FT-라만 스펙트럼을 1064 nm에서 작동하는 근적외선 Nd:YAG 레이저 및 액체 질소-냉각 게르마늄 검출기를 갖는 브루커 RFS 100 FT-라만 시스템 상에서 기록하였다. 각각의 샘플에 관해, 2 cm^{-1}의 해상도를 갖는 최소 64회 스캔을 축적하였다. 300 mW 공칭(nominal) 레이저 출력을 사용하였다. FT-라만 데이터는 3500 내지 100 cm^{-1}의 영역에서 나타내었다. 100 cm^{-1}의 미만에서 데이터는 레일레이 필터 차단(Rayleigh filter cut-off)으로 인해 신뢰할 수 없다.

[0170] 광학 현미경법: 라이카(Leica) DFC280 카메라 및 IM50 v.5 영상-포획 소프트웨어가 장착된 라이츠 오르토플란(Leitz Orthoplan) 110680 현미경. 영상을 교차된 편광기를 사용하거나 사용하지 않고 4x, 10x, 또는 25x 배율로 기록하였다.

[0171] 분말 X-선 회절: 브루커 D8; 구리 K_a선, 40 kV/40 mA; 링크스아이(LynxEye) 검출기, 0.02 ° 2Θ 단계 크기, 37 s 단계 시간. 샘플 제조: 샘플은 일반적으로 평면을 수득하기 위하여 약간의 압력을 인가하는 것 이외에는 어떠한 특별한 처리 없이 측정하였다. 규소 단결정 샘플 홀더(holder)를 사용하였다 (0.1, 0.5 또는 1 mm 깊이). 샘플을 측정 동안 회전시켰다.

[0172] 라만 현미경법: 레니쇼(Renishaw)의 인비아 리플렉스(inVia Reflex) 라만 시스템. 검출기로서 785 nm 여기를 갖는 안정화된 다이오드 레이저 및 NIR 증진된 펠티에 냉각(Peltier-cooled) CCD 카메라. 측정은 장시간 작동 거리 20x 대물렌즈를 사용하여 수행하였다. 파수 범위 2000 내지 100 cm^{-1}, 10 s 검출 시간, 스펙트럼당 3회 축적.

[0173] 용매: 모든 실험용으로, 플루카(Fluka), 머크(Merck) 또는 ABCR 분석용 등급 용매를 사용하였다.

[0174] TG-FTIR: 열중량 측정은 브루커 FTIR 분광계 벡터 22 또는 IFS 28이 연결된 네취(Netzsch)의 써모-마이크로밸런스(Thermo-Microbalance) TG 209를 사용하여 수행하였다 (핀홀을 갖는 샘플 팬, N2 분위기, 가열 속도 10℃/분, 범위 25℃ 내지 350℃).

[0175] HPLC: HPLC는 용매 래크(Rack), 진공 탈기기, 2원 펌프(binary pump) (마이크로), 정적 믹서 (500 μl), 오토샘플러, 25 μl 샘플 루프, 100 μl 시린지, 칼럼 오븐 및 DAD 검출기 (반미량(semimicro) 측정 세포)를 포함하는 디오넥스 얼티메이트(Dionex UltiMate)® 3000 액체 크로마토그래프를 사용하여 수행하였고, 이는 UV 분석용으로 설정되었다. 데이터 분석은 크로멜레온(Chromeleon)® 6.80 SP3으로 행하였다. 화합물을 페노메넥스 오닉스(Phenomenex Onyx)™ 일체형(Monolithic) C18 50x2 mm 칼럼 상에서 30℃에서 분리하였다. 주입 부피는 2 μl이었고 검출 파장은 305 nm이었다. 이동상으로서, 5% 아세토니트릴의 농도로 출발하여, HPLC 등급 물/아세토니트릴 중 0.1% 포름산 구배를 사용하였다. 출발 농도를 1분 동안 유지한 다음, 구배를 2분의 과정에 걸쳐 95% 아세토니트릴로 선형으로 램핑(ramping)하고, 95% 아세토니트릴에서 0.7분 동안 유지하고, 그 후 이는 0.1분 이내에 5% 아세토니트릴로 복귀시키고 0.7분 동안 일정하게 유지하여 칼럼을 재평형화였다. 이동상의 유량은 1.5 ml/분이었다.

[0176] 실시예 1. 화학식 I의 화합물의 합성

[0177] 화학식 I의 화합물의 합성은 본원에 참고로 포함되는 WO 2003/0006425에 상세히 기재되어 있다.

[0178] 실시예 2. DHODH 활성의 억제 검정

[0179] 표준 검정 혼합물은 50 μM 데시클로 유비퀴논, 100 μM 디히드로오로테이트, 60 μM 2,6-디클로로인도페놀, 및

20 mU DHODH를 함유하였다. 사용된 재조합 효소의 부피 활성은 30 U/ml이었다. 측정은 30℃에서 1 ml의 최종 부피로 50 mM 트리스HCl (150 mM KCl, 0.1% 트리톤 X-100, pH 8.0)에서 수행하였다. 성분을 혼합하고, 반응은 디히드로오로테이트를 가함으로써 개시되었다. 반응의 과정은 2분 동안 600 nm에서 흡광도의 감소를 분광광도법으로 측정하여 추적하였다.

[0180] 억제 연구는 추가의 가변적 양의 억제제를 사용하여 표준 검정으로 수행하였다. IC_{50} 값 (50% 억제에 필요한 억제제의 농도)의 결정을 위해 적어도 5개의 상이한 억제제의 농도를 적용하였다.

[0181] 이들 연구는 재조합 인간 DHODH뿐만 아니라 재조합 뮤린 DHODH를 사용 (엠 뢰플러 교수(Prof. M. Loeffler, 독일 마르부르그) [문헌 (M. Loeffler, Chem. Biol. Interact. 124, (2000), 61-76)]에 의해 제공됨)하여 수행하였다

[0182] 참조로서 레플루노미드 A77-1726의 활성 대사산물 (화합물 12)이 사용되었다 [문헌 (J. Joeckel et. al. Biochemical Pharmacology 56 (1998), 1053-1060)].

[0183] 억제 검정의 결과는 상기 표 1에 나타내었다. IC_{50} 값의 비교로부터 본 발명에 따른 염의 제조에 사용된 화합물은 레플루노미드의 활성 대사산물보다 인간 효소에 대해 필적할 만하거나 훨씬 양호한 억제 활성뿐만 아니라 인간 효소에 대해 더 높은 특이성을 갖는 것이 분명하다.

[0184] 실시예 3. 인간 T-세포의 증식 검정

[0185] 인간 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)를 건강한 지원자로부터 얻고 10% 투석 소 태아 혈청을 함유하는 RPMI1640 세포 배양 배지로 옮겼다. 웰당 80,000개의 세포를 96-웰 플레이트내로 피펫팅하고 피토헤마글루티닌(PHA)을 포스페이트 완충 염수에 20 ㎍/ml의 최종 농도로 가하여 T-세포 증식을 자극하였다. 비도플루디무스를 디메틸 술폭시드 (DMSO, 최종 농도: 0.1 부피%)에 20 nM 내지 50 μM 범위의 최종 농도로 가하였다. 48시간 동안 인큐베이션한 후, 세포 증식을 제조업자의 사용설명서에 따라 "세포 증식 ELISA BrdU" (로슈(Roche))를 사용하여 정량하였다. 절반 최대(half maximal) 억제 (IC_{50})를 4-파라미터 S자형 곡선 피트(fit)를 사용하여 계산하였다. T-세포 증식은 4.1 μM의 IC_{50}을 갖는 비도플루디무스에 의해 억제되었다. (도 1 참조).

[0186] 실시예 4: 칼슘 염의 제조

[0187] 300.4 mg의 비도플루디무스 유리 산을 18 mL의 DCM/MeOH (3:1)에 용해시키고 8분 동안 초음파처리하였다. 31.5 mg의 수산화칼슘을 3 mL의 DCM/MeOH (3:1)에 현탁시키고; 이를 비도플루디무스 유리 산 용액에 서서히 가하였다. 가벼운 현탁액을 25℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 25℃에서 질소 흐름 하에 부분적으로 증발시켰다. 농후한 담황색 현탁액이 관찰되었다. 고체를 여과에 의해 회수하고 DCM/MeOH (3:1)로 세척하였다. 물질을 25℃에서 진공하에 15분 동안 건조시켰다. 하기에 기재된 방법을 사용하여 물질이 결정질인 것을 확인하였다.

[0188] 원소 분석으로부터, 칼슘에 대한 플루오린의 비를 계산하였다. 원소 조성은 반(hemi)-칼슘-염과 본질적으로 일치하였다.

[0189] 새로 형성된 화합물의 라만 스펙트럼은 유리 산의 것과 차이를 나타내었다 (둘 다의 스펙트럼에 관해 도 3 참조.). 단지 유리 산, 염 형성제(salt former) 및 용매 스펙트럼의 중첩이 아닌 라만 스펙트럼, 예를 들어 새로운 피크 또는 이동 피크가 관찰되는 라만 스펙트럼이 염에 상응하는 것일 수 있음을 주목해야 한다. 그러나, 라만 스펙트럼 단독으로부터, 결정질 염 형성이 일어났는지 여부를 결정할 수는 없다. 피크 이동은 또한 원칙상, 무정형 생성물로서 유리 산 및 염 형성제의 복합체 형성, 유리 산 또는 염 형성제 중 어느 하나의 다형체, 불순물, 또는 분해 생성물로 인한 것일 수 있다. 따라서, 분자 구조의 완전성(integrity)은 ^{1}H-NMR에 의해 확인하였다.

[0190] 또한, 도 5에 나타낸 분말 X-선 회절은 결정질 물질이 수득되었지만, 유리 산의 것 (도 6 참조)과는 상이한 패턴을 가짐을 제시한다. 광학 현미경검사를 사용하여 결정을 가시화하였고 (도 4), DSC (시차 주사 열량측정법)는 약 155℃의 융점을 나타냈으며 (이는 용매화물 및 비-용매화 형태의 용융물을 지시하는 것임), TG-FTIR (열중량 분석기-연결된 푸리에-변환 적외(Fourier-Transform Infrared))은 아마도 메탄올 용매화물 및 수화물이 형성되었고 동적 증기 수착(dynamic vapor sorption)으로 명백해진 탈용매화에 이어 약 85% r.h.에서 0.3% 수분 흡수 및 95% r.h.에서 0.4% 수분 흡수 (가역성이 아님)를 시사하는 것이다.

[0191] 실시예 5: 화합물의 용해도의 연구

[0192] 비도플루디무스 유리 산 (2-(3-플루오로-3'-메톡시비페닐-4-일카르바모일)-시클로펜트-1-엔카르복실산), 그의 칼륨 염 및 그의 칼슘 염의 수 용해도를 조사하였다. 방법의 원리는 문헌 [OECD Guideline for the testing of chemicals, 105 "Water Solubility"]을 기반으로 하였다. 2 mg의 실험 화합물을 칭량하여 1.5 ml의 에펜도르프 바이알(Eppendorf vial) 내로 도입하였다. 후속적으로, 물을 가하여 5 mg/ml의 농도에 이르게 하였다. 용해도 샘플을 제조한 후 이를 23℃에서 24 h 동안 연속 진탕 하에 인큐베이션하였다. 그 다음, 샘플을 원심분리하여 침전물을 용해된 화합물로부터 분리하였다. HPLC-UV에 의한 정량화를 위해 상청액을 표지된 HPLC 바이알 내로 옮겼다. 최종적으로, 이들 HPLC 샘플을 HPLC-UV 시스템 상에서 분석하고 검량 곡선으로부터 그의 함유량을 계산하였다. 상청액 중 화합물의 농도는 물 중 그의 용해도에 상당한다. 비도플루디무스 유리 산 및 그의 칼륨 염 및 칼슘 염에 있어서 하기 수 용해도가 밝혀졌다.

표 2

칼륨 염 및 유리 산과 비교한 비도플루디무스 칼슘 염의 용해도

[0193]

	비도플루디무스		
	유리 산	칼륨 염	칼슘 염
용해도 [μg/ml]	9.5	4700	16.2

[0194] 실시예 6: 생체이용률의 결정

[0195] 비도플루디무스의 칼슘 염 및 유리 산의 경구 생체이용률을 수컷 위스타(Wistar) 래트에서 비교하였다. 유리 산 또는 칼슘 염을 젤라틴 캡슐 내로 채우고 동물에게 킬로그램 체중당 대략 10 mg 유리 산 당량의 용량 수준으로 단일 투여하였다.

[0196] 군당 네 마리의 수컷 위스타 래트 (체중 범위: 250 내지 275 g)를 비도플루디무스 유리 산 또는 그의 칼슘 염 중 어느 하나로 처리하였다. 캡슐을 적용 장치(application device)를 사용하여 동물의 식도 내로 투여하였다. 투여 후 하기 시점에서 이소플루란 마취하에 정맥 혈액 샘플을 동물로부터 채취하였다: 30분; 1 h; 2 h; 4 h; 6 h; 8 h; 24 h; 28 h; 32 h 및 48 h. Na-헤파린을 사용하여 응고를 억제하고 혈액 샘플을 원심분리하여 혈장을 생성시켰다. LC-MS/MS에 의해 비도플루디무스에 관해 혈장 샘플을 분석하고 혼합 로그 선형 사다리꼴 방법에 따라 약동학적 파라미터를 계산하였다.

[0197] 칼륨 염을 조사하기 위하여, 여섯 마리의 암컷 루이스(Lewis) 래트 (체중 약 200 g)를 30 mg/kg (유리 산 당량)의 용량 수준으로 비도플루디무스 유리 산 또는 그의 칼륨 염 중 어느 하나로 처리하였다. 화합물을 포스페이트 완충 염수 중 0.5% 메틸셀룰로스 중에서 제제화하고 동물을 경구 위관영양법에 의해 처리하였다. 투여 후 하기 시점에서 이소플루란 마취하에 정맥 혈액 샘플을 동물로부터 채취하였다: 30분; 1 h; 2 h; 4 h; 8 h; 26 h; 33 h; 48 h 및 72 h. Na-헤파린을 사용하여 응고를 억제하고 혈액 샘플을 원심분리하여 혈장을 생성시켰다. LC-MS/MS에 의해 비도플루디무스에 관해 혈장 샘플을 분석하고 선형 사다리꼴 법칙 방법에 따라 약동학적 파라미터(AUC)를 계산하였다.

[0198] 염의 경구 생체이용률은 염의 투여 후 비도플루디무스의 혈장-농도-시간-곡선하 면적(AUC) 및 최대 달성 혈장 농도(Cmax 값)를 유리 산의 투여 후 관찰된 것과 비교함으로써 평가하였다. 이들 비를 표 3 및 도 2에 나타내었다.

표 3

비도플루디무스를 래트에게 경구 적용한 후 PK 파라미터의 비교

화합물	$AUC_{inf}/AUC_{inf,\ 유리\ 산}$	$C_{max}/C_{max,\ 유리\ 산}$
비도플루디무스 유리 산	1	1
칼륨 염	0.96	1.09
칼슘 염	1.72	1.67

[0199]

[0200] 실시예 7: 장기간 안정성의 결정

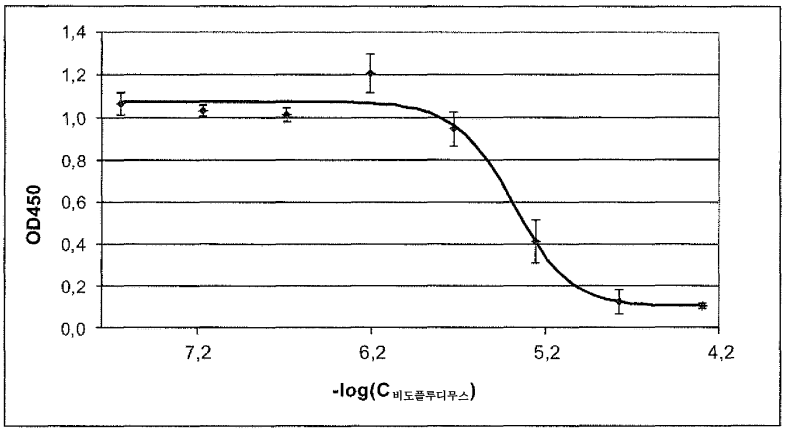
[0201] 화합물을 주위 조건 (20 내지 25℃, 30 내지 60% 상대 습도)에서 18개월 동안 저장하고 후속적으로 HPLC에 의해 순도에 관해 분석하였다.

화합물	18개월 저장 후 HPLC에서 가수분해 생성물의 발생	피크 면적
비도플루디무스 유리 산	LOD* 미만	>99%
Ca 염	LOD* 미만	>99%

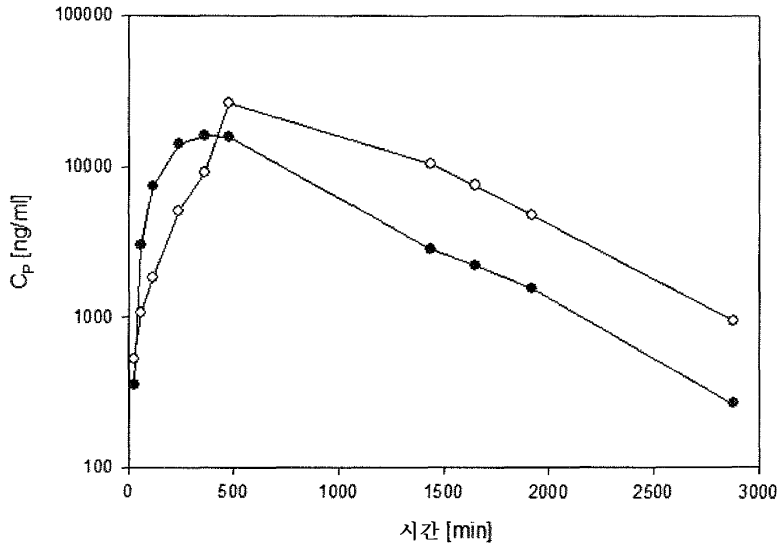
[0202] *가수분해 생성물에 관한 LOD: 0.1 μg/ml

도면

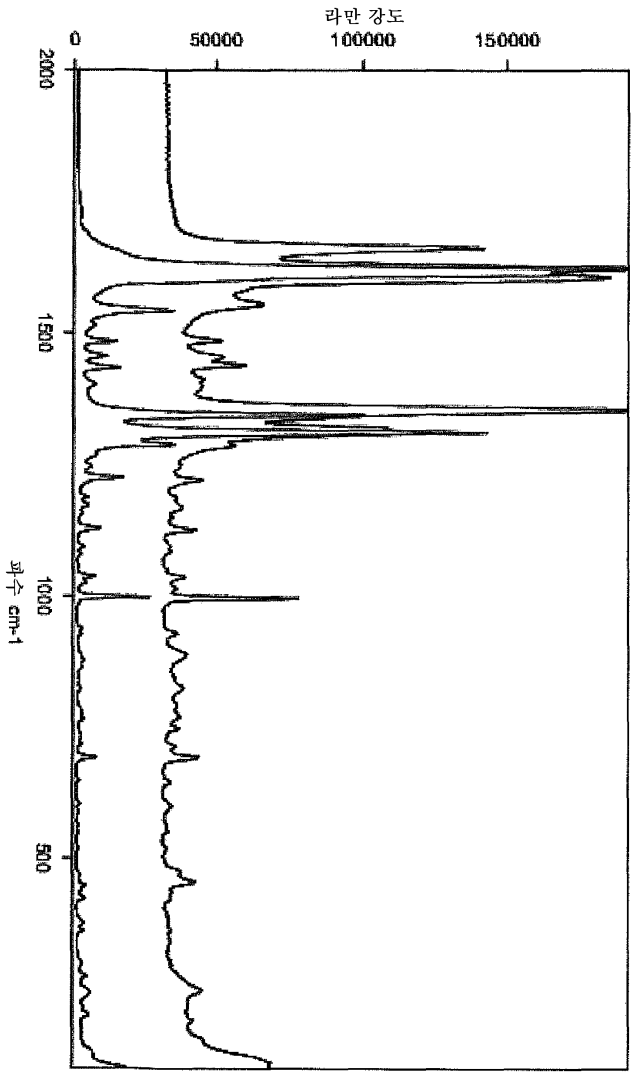
도면1



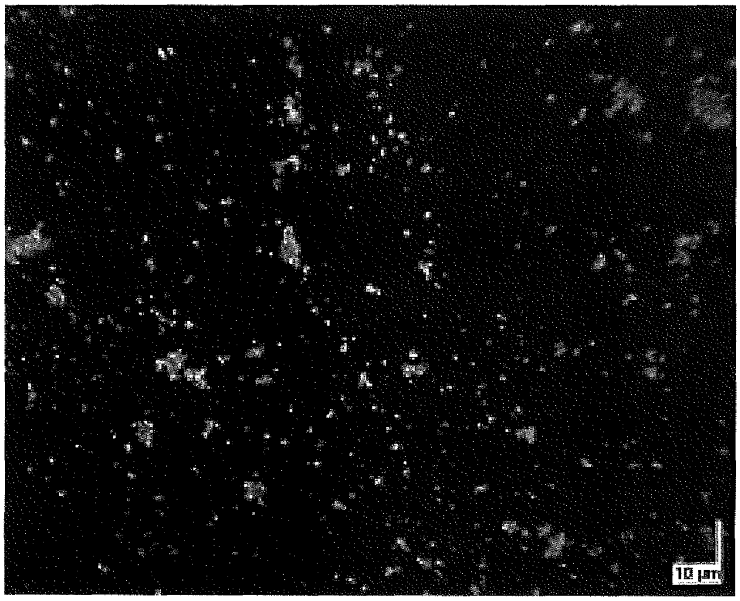
도면2


100000
10000
1000
100
C_p [ng/ml]
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
시간 [min]

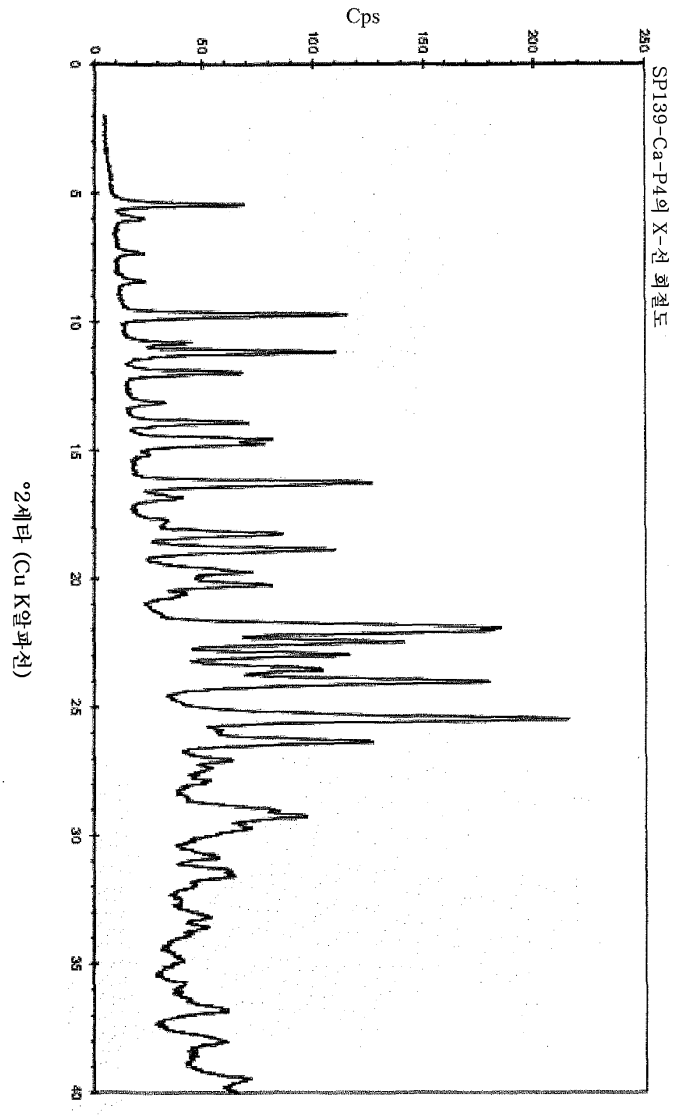
도면3


라만 강도
0
50000
100000
150000
2000
1500
1000
500
파수 cm-1

도면4



도면5


SP139-Ca-P4의 X-선 회절도
Cps
0
50
100
150
200
250
°2세타 (Cu K알파선)
0
5
10
15
20
25
30
35
40

도면6

