(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2013-531667
(P2013-531667A)
(43)公表日　平成25年8月8日(2013.8.8)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07C 233/60	(2006.01)	C07C 233/60	CSP	4C023
C07C 215/10	(2006.01)	C07C 215/10		4C055
C07C 211/05	(2006.01)	C07C 211/05		4C086
C07C 215/40	(2006.01)	C07C 215/40		4C206
C07C 279/14	(2006.01)	C07C 279/14		4H006

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 45 頁）　最終頁に続く

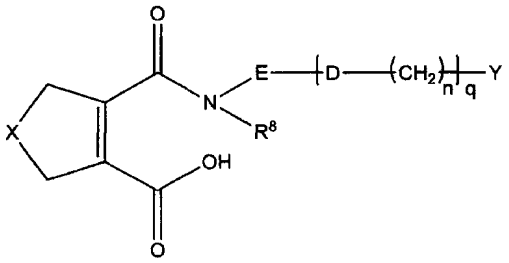
(21)出願番号　特願2013-517316 (P2013-517316)
(86)(22)出願日　平成23年7月1日 (2011.7.1)
(85)翻訳文提出日　平成25年2月21日 (2013.2.21)
(86)国際出願番号　PCT/EP2011/061132
(87)国際公開番号　WO2012/001151
(87)国際公開日　平成24年1月5日 (2012.1.5)
(31)優先権主張番号　61/360,670
(32)優先日　平成22年7月1日 (2010.7.1)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　507208200
４エスツェー　アクチェンゲゼルシャフト
ドイツ連邦共和国，８２１５２　プラネック－マルティンスリート，アム　クロファーシュピッツ　１９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

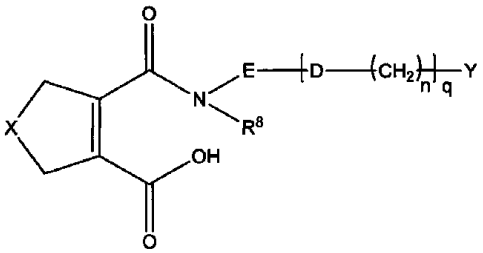
最終頁に続く

(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新規塩

(57)【要約】
本発明は、一般式（I）：



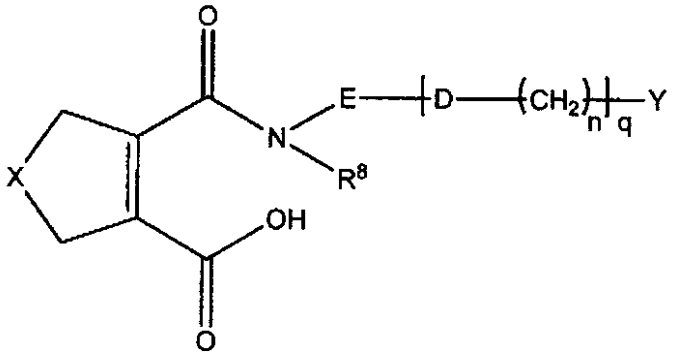
(I)



(I)

[式中、
Xは、CH_2、S及びOからなる群より選択され；
Dは、O又はSであり；
R^8は、水素又はアルキルであり；
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；
nは、O又は1であり；そして、

【特許請求の範囲】
【請求項１】
一般式（I）：
【化１】



(I)

[式中、
Xは、CH_2、S及びOからなる群より選択され；
Dは、O又はSであり；
R^8は、水素又はアルキルであり；
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；
nは、0又は1であり；そして、
qは、0又は1である。]
で表される化合物の、N-メチル-D-グルカミン（NMG）塩、ジエチルアミン（DEA）塩、コリン塩、L-アルギニン塩、及び4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン（HEM）塩を含む群より選択される塩、又はその水和物（ただし、X=CH_2、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）。
【請求項２】
R^8が水素又はメチルである、請求項１記載の塩又はその水和物。
【請求項３】
Yが置換された又は置換されていないフェニルである、請求項１又は２記載の塩又はその水和物。
【請求項４】
Qが0である、請求項１～３のいずれか１項記載の塩又はその水和物。
【請求項５】
Eが、非置換のフェニレン基、又はハロゲン、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ン基である、請求項１～４のいずれか１項記載の塩又はその水和物。
【請求項６】
Yが、非置換のフェニル基、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から独立に選択される1以上の基で置換されるフェニル基である、請求項１～５のいずれか１項記載の塩又はその水和物。
【請求項７】
Eが、メトキシ及びトリフルオロメトキシから独立に選択される1以上の基、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、請求項１～５のいずれか１項記載の塩又はその水和物。
【請求項８】
式Ｉの化合物が、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-エンカルボン酸である、請求項１～７のいずれか1項記載の塩又はその水和物

。
【請求項９】
前記塩が、N-メチル-D-グルカミン(NMG)塩及びジエチルアミン(DEA)塩から選択される、請求項１～８のいずれか1項記載の塩又はその水和物。
【請求項１０】
薬学的に許容される希釈剤又は担体と共に、請求項１～９のいずれか1項で定義された塩又はその水和物を含む医薬組成物。
【請求項１１】
医薬として使用するための請求項１～９のいずれか１項記載の塩又はその水和物。
【請求項１２】
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における使用のための医薬の製造のための、請求項１～９のいずれか１項記載の塩又はその水和物の使用。
【請求項１３】
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１２記載の使用。
【請求項１４】
請求項９で定義された塩又はその水和物の製造方法であって、以下：
a) 請求項１～８のいずれか１項で定義された式（I）の化合物の遊離酸を有機溶媒に溶解
b) N-メチル-D-グルカミンの懸濁液を有機溶媒に加えるか、あるいはジエチルアミンを加え；
c) 当該有機溶媒を少なくとも一部濃縮し；そして、
d) 場合により、ステップc）で得られた混合物から回収加納である固体を再結晶化させること、
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ARAVA [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。

【０００９】
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。

【００１０】
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。

【００１１】
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。

【００１２】
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。

【００１３】
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。

【００１４】
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そのある特定の塩を提供することは本発明の目的である、

【００１５】
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)-シクロペント-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。

【００１６】

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】

【００１７】

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。

【００１８】

本明細書の以下に記載の式（I）の化合物の特定の塩、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-エンカルボン酸の特定の塩が、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、それらは最大10,000の因数で互いに異なる。

【００１９】

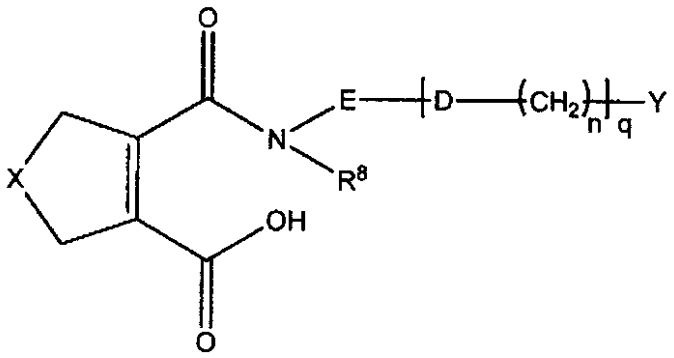
したがって、DHODH、特にヒトDHODHに対する阻害効果を有する化合物の塩の新規な種類が見出された。

【００２０】

したがって、本発明は、一般式（I）：

【００２１】

【化１】



(I)

【００２２】

[式中、

Xは、CH_2、S及びOからなる群より選択され；

Dは、O又はSであり；

R^8は、水素又はアルキルであり；

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；

nは、0又は1であり；そして、

qは、0又は1である。]

で表される化合物の、N-メチル-D-グルカミン（NMG）塩、ジエチルアミン（DEA）塩、マグネシウム塩、トロメタミン塩、コリン塩、L-アルギニン塩、亜鉛塩、及び4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン（HEM）塩を含む群より選択される塩、又はその水和物（ただし、X=CH_2、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）。]に関する。

【図面の簡単な説明】

【００２３】

【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、ビドフルジムス遊離酸の粉末X線回折パターンを示す。

【図３】図３の上の線は、実施例４に記載のようにして製造したNMG塩のラマンスペクトルを示し、下のスペクトルは、ビドフルジムス遊離酸に関する。このスペクトルは、比較のため、Y-方向に軸に目盛られ、補正されている。

【図４】図４は、交差無し及び交差ありの偏光を有するNMG塩の光学顕微鏡図を示す。図は、サンプルが非常に小さな結晶粒子からなることを示す。

【図５】図５は、NMG塩の粉末X線回折パターンを示す。シャープなピークは結晶物質が得られたことを証明する。

【図６】図６は、DEA塩（上図）のラマンスペクトルを、ビドフルジムス遊離酸（下図）の比較と共に示す。スペクトルの相違は塩形成が新規結晶構造をもたらしたことを支持する。

【図７】図７は、交差偏光によるDEA塩の光学顕微鏡画像を示す。

【図８】図８は、DEA塩のXPRDを示す。

【図９】図９は、2つの異なった塩調製のラマンスペクトルを示す（上及び下の図）。比較のために、ビドフルジムス酸のラマンスペクトルは、下図に示される；それは塩スペクトルとは顕著に異なる。

【図１０】図１０は、アルギニン塩の交差偏光による光学顕微鏡画像を示し、これは当該物質が結晶であることを示唆している。

【図１１】図１１は、アルギニン塩のPXRDを示す。

【図１２】図１２は、コリン塩（上図）及びビドフルジムス酸（下図）のラマンスペクトルを示す。

【図１３】図１３は、コリン塩の交差偏光による光学顕微鏡画像を示し、当該物質が結晶であることを示唆している。

【図１４】図１４は、コリン塩のXRDを示す。

【図１５】図１５は、ビドフルジムス酸ラマンスペクトル（下図）とは異なるHEM塩（上及び中の図、2つの異なった調製物）のラマンスペクトルを示す。

【図１６】図１６は、HEM塩の交差偏光による光学顕微鏡画像を示し、これは当該物質が結晶であることを示唆する。

【図１７】図１７は、HEM塩の結晶性を確認する当該塩のPXRDスペクトルを示す。

【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。

【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。

【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；OCF_3が好ましい。

【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（I）の化合物の特定の塩を、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。

【００３２】

別の局面では、本発明はまた、上記の式（I）の化合物の特定の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（I）の化合物の特定の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（I）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つの水分子を含むことを特定する、本発明の塩の水和物も包含する。

【００３５】

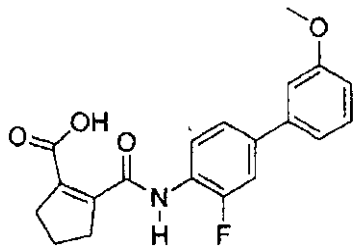
本発明のさらに好ましい局面は、以下の事項[1]～[8]に纏められる。

【００３６】

[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(NH_3）から成る群より選択される塩基を有する、式（1a）の化合物：

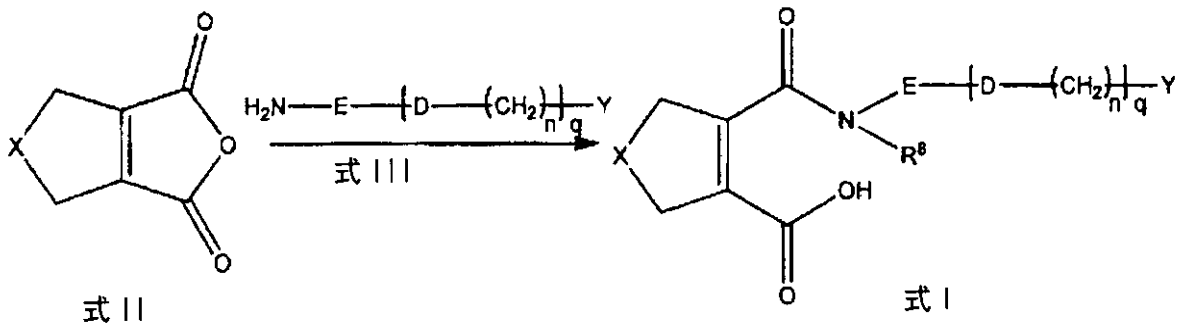
【００３７】

【化２】

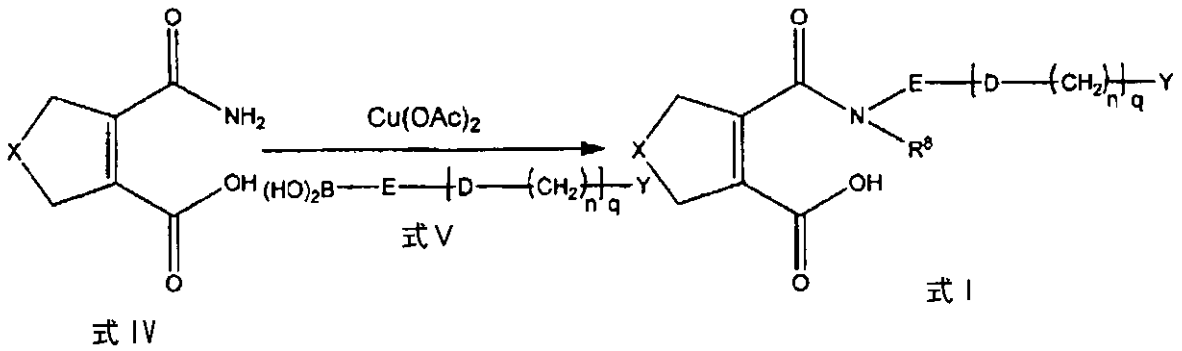


式（Ia）

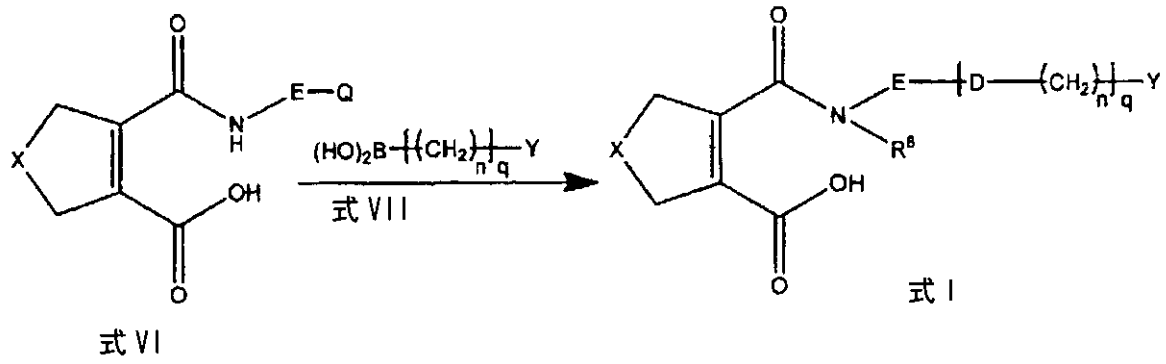
【００３８】
の塩。
【００３９】
[2] カルシウム（Ca）、ジエチルアミン（DEA）、及びN-メチル-D-グルカミン（NMG）から選択される塩基を有する2-(3-フルオロ-3'-メトキシ-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-シクロペント-1-エンカルボン酸の塩である、[1]項の化合物。
[3] [1]項～[2]項のいずれかで定義される化合物及びその薬学的に許容される希釈剤又は担体を含む医薬組成物。
[4] 医薬として使用するための[1]項～[2]項の化合物。
[5] ジヒドロオロテート・デヒドロゲナーゼ及び/又はインターロイキン17（IL-17）が有効である、疾患又は医学的症状の治療におけ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。
[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（クーロン病、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。
【００４０】
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特定の塩を調製する方法を提供する。
【００４１】
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。
【００４２】
【化３】



【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：$(HO)_2B\text{-}E\text{-}[D\text{-}(CHR^3)_n]_q\text{-}Y$とを反応させることを含む [M. P. Winters, Tetrahedron Lett, 39, (1998), 2933-2936]。
【００４４】
【化４】



【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）のハロゲン誘導体を一般式（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】



【００４７】
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。
【００４８】
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上記塩である：
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
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
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-ジブロモ-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-ジブロモ-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
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-ジブロモフェニル)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
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-ジブロモ-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
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)-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-ジブロモ-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
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
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
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】

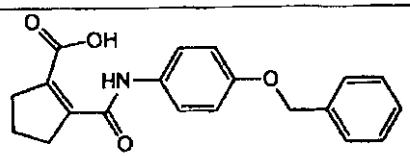
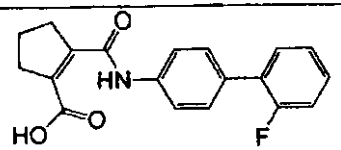
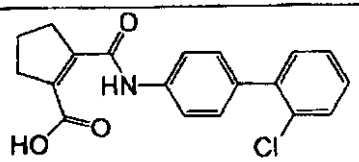
好ましくは、本発明の塩は、式（I）の化合物が以下表1に示される化合物を含む群より選択される、上記の特定の塩である。

【００５０】

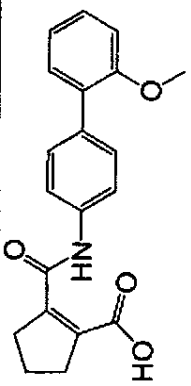
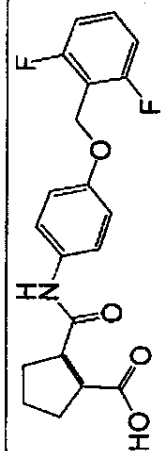
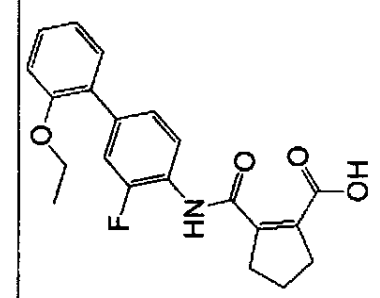
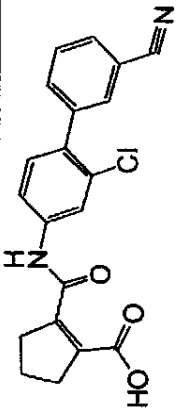
【００５１】

【表１】

表１：略記：N.D.＝未決定、m_C＝複数の中心
阻害活性は以下のように定義される：A：0-800nM　B：800-1500nM　C：＞1500nM

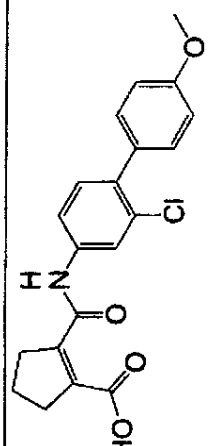
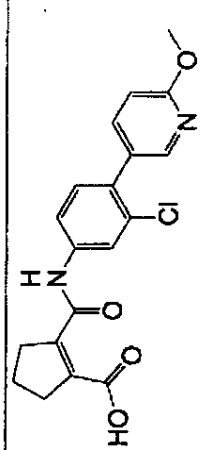
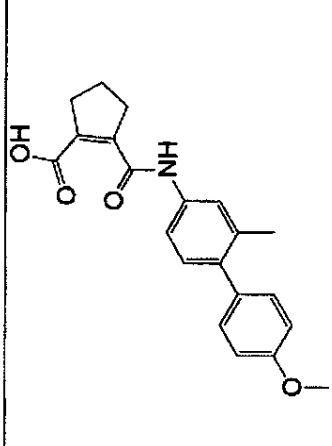
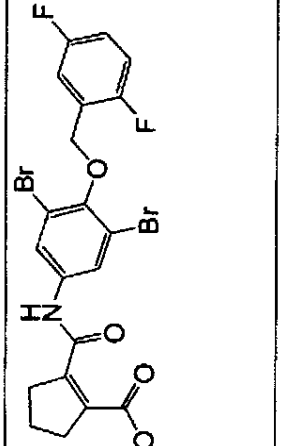
N	構造	^{1}H-NMR	分子量 [g/mol]	HPLC/MS (ESI)	ヒト IC_{50}-値 [μM]	ネズミ IC_{50}-値 [μM]	ラット IC_{50}-値 [μM]
01		N.D.	337,37	338 $[M+H]^+$	0,350	8,2	N.D.
13		δ= 1.91 (m_C, 2H, CH_2), 2.65 (m_C, 2H, CH_2), 2.78 (m_C, 2H, CH_2), 7.27 – 7.51 (m, 6H, CH_{Ar}), 7.72 (d, 2H, CH_{Ar}), 10.40 (s, 1H, NH), 12.67 (s, 1H, 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

【表２】

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.

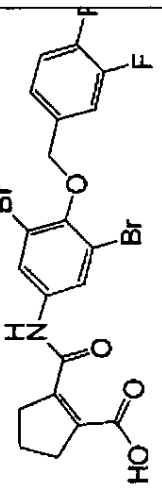
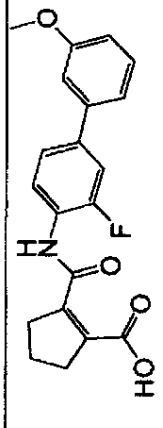
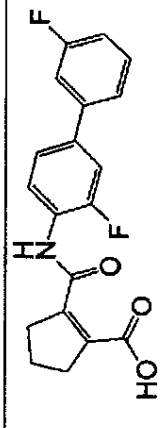
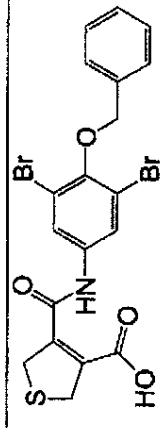
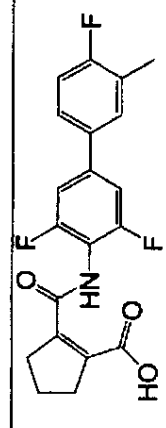
【００５２】

【表３】

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

【００５３】

【表４】

25		δ= 1.83 (m_C, 2H, CH_2), 2.55 (m_C, 2H, CH_2), 2.65 (m_C, 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 (m_C, 2H, CH_2), 2.69 (m_C, 2H, CH_2), 2.80 (m_C, 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 (m_C, 2H, CH_2), 2.47 (m_C, 2H, CH_2), 2.58 (m_C, 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 (m_C, 2H, CH_2), 4.03 (m_C, 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.

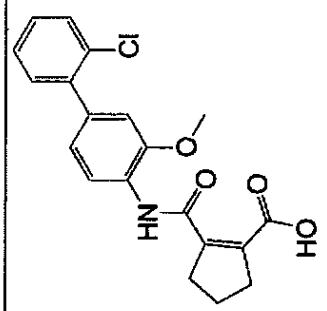
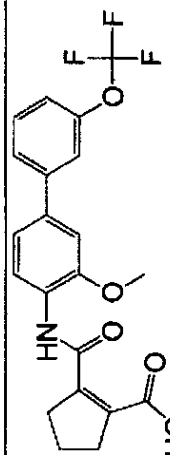
【００５４】

【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.
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.
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.

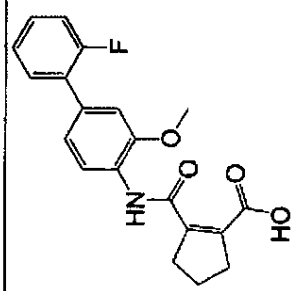
【００５５】

【表６】

34		(m, 2H, CHAr), 8.18 (mC, 1H, CHAr), 10.17 (s, 1H, NH).	371	372 [M+H]+	A	N.D.
		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).				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.

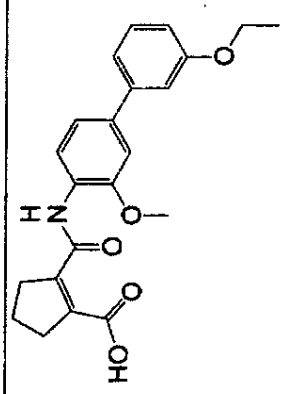
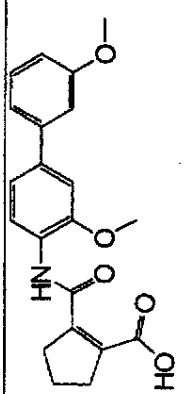
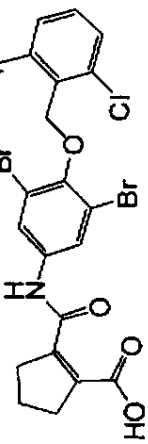
【００５６】

【表７】

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), 7.08 (mC, 1H, CHAr), 7.24 (mC, 1H, CHAr), 7.98 (mC, 1H, CHAr), 8.04 (mC, 1H, CHAr), 10.24 (s, 1H, NH).	397	398 [M+H]+	A	N.D.	N.D.

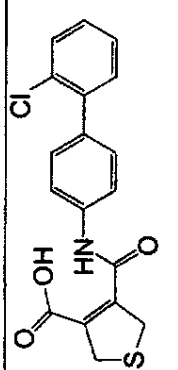
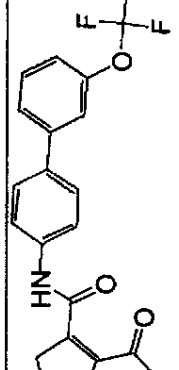
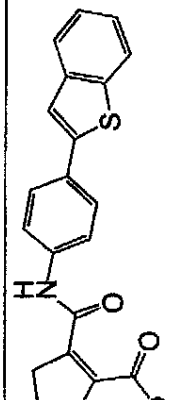
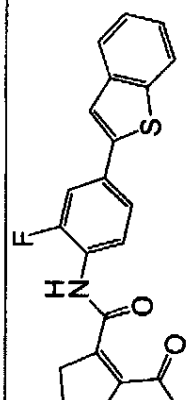
【００５７】

【表８】

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

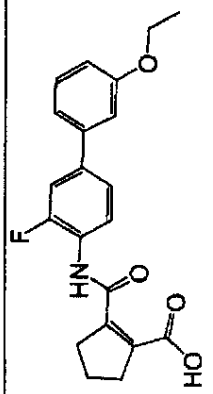
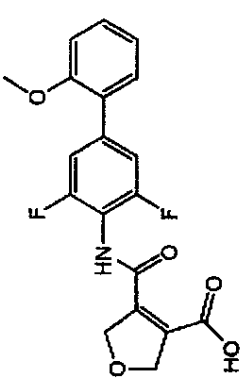
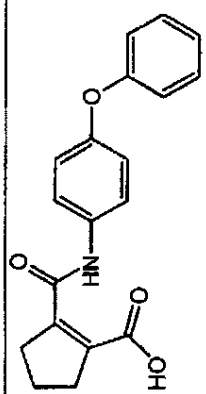
【００５８】

【表９】

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.

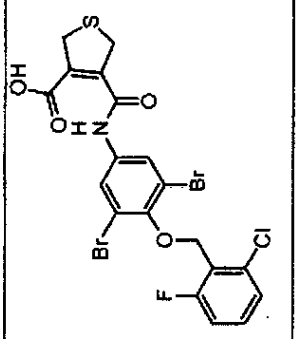
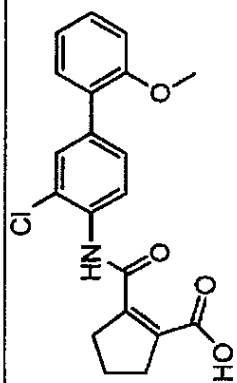
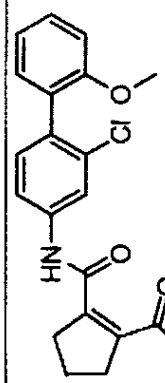
【００５９】

【表１０】

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

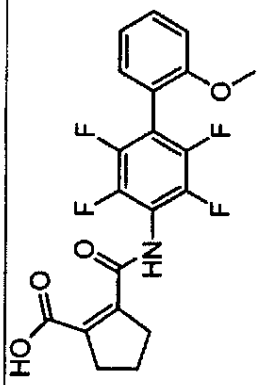
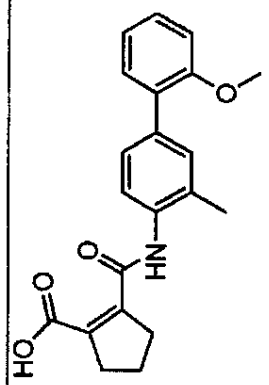
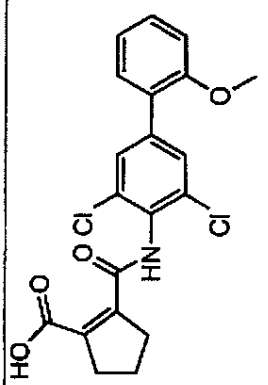
【００６０】

【表１１】

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	564 [M+H]+	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	372 [M+H]+	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	372 [M+H]+	A	B	A

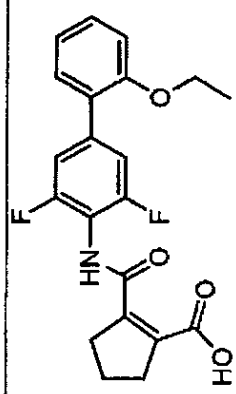
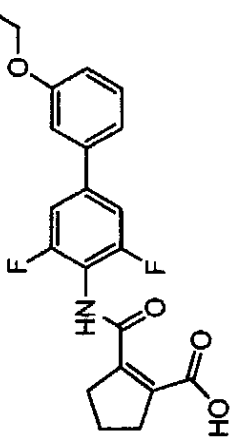
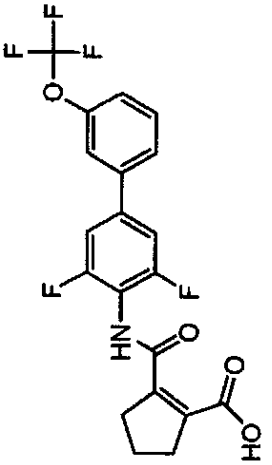
【００６１】

【表１２】

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

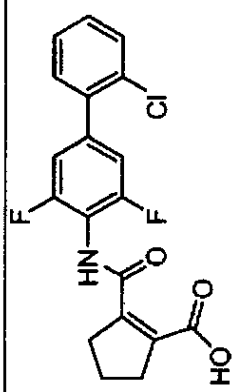
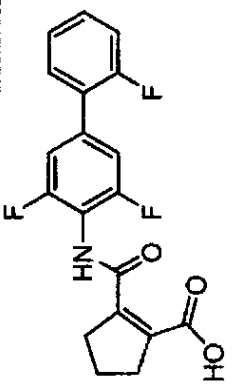
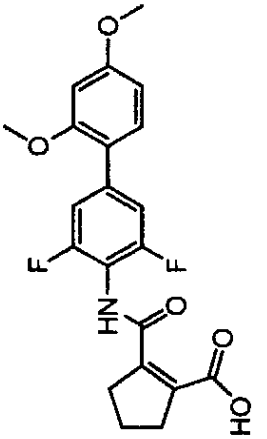
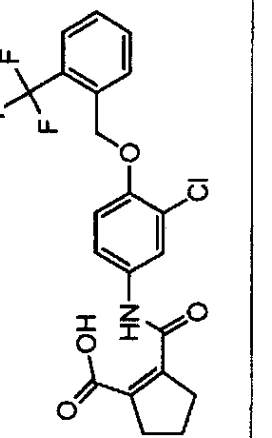
【００６２】

【表１３】

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.

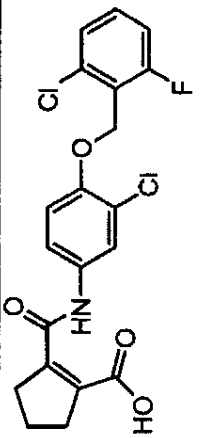
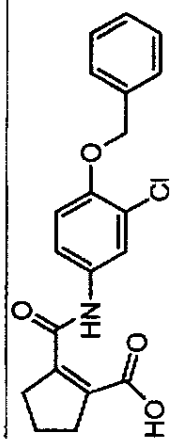
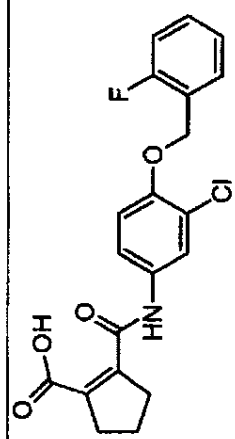
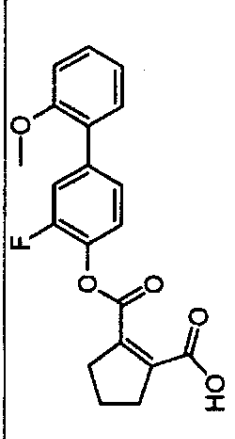
【００６３】

【表１４】

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

【００６４】

【表１５】

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

【００６５】

式（I）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'-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), 1211-1213; 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, (1 99), 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]。ビ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]。

【００７２】

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も合成できる [N. E. Leadbeater, S. M. Resouly, Tetrahedron, 55, 1999, 11889-11894]。

【００７３】

本発明の塩は、ピリミジン代謝の阻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、再潅流損傷、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。

【００７４】

本発明の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。

【００７５】

本発明の塩はまた、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阻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変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。

【００７６】

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、性尿器癌、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、カポ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、グレーヴス病、を含むがこれらに限定されない。

【００７７】

レフルノミドは、細胞培養中でHCMV複製を阻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（couse）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ーネットを組み合わせて使用できる。

【００７８】

また、本発明の塩は、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（Sacrocystida）、アメーバ症、コクシジウム類及びトリチョモナジア（Trichomonadia）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、イソスポラベリー（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ポリジオシス（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ス（Trypanosoma brucei rhodesiens）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源体であるタイレリアパルブア（Theileria parva）、アフリカで家畜のナガナ病を引き起こす病源体であるトリパノソーマコンゴレンゼコンゴレンゼ（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源体であるバベシアビゲミナ、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源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（Sarcocystiotis）を引き起こす病源体であるサーコシスチスオビカニス（Sarcocystis ovicanis）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源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癒的に使用できる。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ために特に好ましい。この治療は、予防的でも又は治癒的でもよい。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されてよい。

【００７９】

本発明の塩は、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。

【００８０】

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。

【００８１】

本発明の式（I）の化合物の特定の塩は、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（I）の化合物の特定の上記塩の少なくとも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。

【００８２】

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。

【００８３】

式（I）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ポー効果を達成する

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（I）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。

【００８４】

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。

【００８５】

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。

【００８６】

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。

【００８７】

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】

【００８８】

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。

【００８９】

実験/機器設定

^{1}H-NMR: ^{1}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。

【００９０】

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。

【００９１】

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.）。

【００９２】

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3500～100 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。

【００９３】

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。

【００９４】

粉末X-線回折: Bruker D8; Copper Ka放射線、40 kV/40 mA; LynxEye検出器、0.02 °2Θ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。

【００９５】

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2000～100 cm^{-1}、10 s検出時間、3累積/スペクトル。

【００９６】

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。

【００９７】

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。

【００９８】

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（500μl）、オートサンプラ、25μlサンプルループ、100μlシリンジ、カラムオーブン、及びUV分析のために設定したDAD検出器（セミミクロ測定セル）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）Monlithic C18 50x2 mmカラム上で30℃で分離した。注入体積は、2μl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。

【００９９】

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。

【０１００】

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。

【０１０１】

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。これらの試験は、組換えヒト、及びProf. M. Loffler, Marburg, Germany [M. Loffler, 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。

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]。

【０１０２】

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うことは、IC_{50}値の比較から明らかである。

【０１０３】

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ッティングし、フィトヘマグルチニン（PHA）を、20 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 μM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 μMのIC_{50}であった（図1参照）。

【０１０４】

実施例4: NMG塩の調製

301.2 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。165.4 mgのN-メチル-D-グルカミン (NMG) を5 mLのDCM/MeOH (3:1)に懸濁した。NMGの溶液は、ビドフルジムス遊離酸の溶液にゆっくりと加えた。溶液の色は、黄色から薄黄色に変化した。溶液を25℃で終夜撹拌した。溶媒を窒素気流下に25℃で濃縮した。回収した無定形固体を1.0 mL DCM MeOH (3:1)に懸濁した。当該懸濁液を25℃で5日間撹拌した。当該固体を濾過によって回収した。当該固体を減圧下で15分間乾燥した（サンプルA）。

【０１０５】

サンプルB) サンプルAから作製した約1/5の固体を500 μl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日間撹拌した。部分的に結晶性の物質（サンプルB）を得た。

【０１０６】

上で作製した253.9 mgのサンプルAを2 mLの1,4-ジオキサン/TBMEに懸濁し、サンプルBで播種した。この懸濁液を25℃で7日間撹拌した。当該固体を減圧濾過によって回収し、1,4-ジオキサン/TBMEで洗浄した。サンプルを減圧下に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であることが明らかになった。

【０１０７】

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、本質的に1:1塩と一致する。

【０１０８】

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^{1}H-NMRによって確認された（非表示））。

【０１０９】

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2参照）。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143℃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、おそらく水和物が形成され（0.8%水）、動的水蒸気吸脱着測定装置は約85% r.h.で0.3%、95% r.h.で0.5%の水取り込みを与えた（可逆的）。

【０１１０】

実施例5: DEA塩の調製

201.1 mgのビドフルジムス遊離酸を23.5 mLのアセトンに50℃で溶解した。58 μLのジエチルアミンを加えた。この溶液を脱色した。当該溶液を窒素気流下で25℃で濃縮した。白色結晶固体を1.4 mLのアセトンに懸濁した。当該懸濁液を25℃で5時間撹拌した。この固体を0.2μm PTFE遠心フィルターを有する遠心濾過によって回収した。以下に記載にようにして、この物質の結晶性を決定した。

【０１１１】

元素組成分析データを以下の表に示す；データは、水を含む1:1塩と一致する。

【０１１２】

【表１６】

元素	%計算値	%実測値
C	67.0	67.0
H	6.968	6.6
N	6.5	6.7
O	15.2	15.3
F	4.4	4.4

【０１１３】

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6参照）。先の実施例ですでにお気づきのように、さらなる分析は、分子構造の全体性を確認するために行った（^{1}H-NMR）。PXRDはまた、新規結晶構造の形成を確認した（図8参照）。当該塩は、さらに、光学顕微鏡検査（図7）、DSC（融点約161℃）、TG-FTIR（おそらく非溶媒和化形態）、及び動的水蒸気吸脱着測定装置（約85% r.h.で0.2%、95% r.h.で0.5%の水取り込み、可逆的）によってさらに特徴付けられた。

【０１１４】

実施例6: アルギニン塩の調製

298.0 mgのビドフルジムス遊離酸を34 mLのアセトンに50℃で溶解した。少量の当該物質は溶解しなかった。146.4 mgのL-アルギニンを1.0 mLの水に溶解し、ゆっくりと懸濁液に加えた。当該先の塩溶液を含む溶液を100μLの水ですすぎ；この溶液もビドフルジムス酸懸濁液に加えた。沈殿が観察された。50℃で数分間、音波処理及び撹拌した後、容器の底の無定形フィルムが観察された。サンプルを超波処理で0分間処理し、その後、5℃で撹拌した。1時間後、無定形フィルムのそばに沈殿を観察した。懸濁液を25℃で終夜撹拌した。白色結晶固体を0.2μm PTFE遠心フィルターを有する遠心濾過によって回収し、500μlのアセトンで洗浄した。この物質を25℃で減圧下に数分間乾燥した。以下に記載にようにして、この物質の結晶性を決定した。

【０１１５】
元素組成分析データを以下の表に示す；データは、水を含む1:1塩と一致する。
【０１１６】
【表１７】

元素	%計算値	%実測値
C	58.7	58.6
H	6.5	6.4
N	12.0	12.0
O	19.5	19.8
F	3.3	3.1

【０１１７】
新たに形成されたアルギニン塩のラマンスペクトルは、遊離酸のラマンスペクトルとの差異を証明した（図9参照）。先の実施例で既にお気づきのように、更なる分析は、分子構造の全体性を確認するために行った（1H-NMR）。PXRDはまた、新規な結晶構造の形成を確認した（図11）。当該塩は、光学顕微鏡検査（図10参照）、DSC（融点は約156℃）、TG-FTIR（おそらくアセトン溶媒和物）、及び動的水蒸気吸脱着測定装置（約85%相対湿度での1.7%水取り込み＞約95%相対湿度での12%水取り込み、不可逆的）によってさらに特徴付けられた。
【０１１８】
実施例7: コリン塩の調製
300.7 mgのビドフルジムス酸を18 mLのDCM/MeOH (3:1)に溶解した(3分間の音波処理)。239μLのコリン溶液(約45%のメタノールをゆっくりと加えた。溶液の色は、黄色から薄黄色に変化した。溶液を25℃で終夜撹拌した。溶媒を窒素気流下に25℃で濃縮した。黄色固体を200μL DCM MeOH (3:1)に懸濁した。当該懸濁液を25℃で2日間撹拌した。当該固体を濾過によって回収し、DCM/MeOH (3:1)で洗浄した。当該物質を減圧下で15分間乾燥した。当該物質の結晶性を以下に記載ようにして決定した。
【０１１９】
元素組成分析データを以下の表に纏め、水を含む1:1塩と一致する。
【０１２０】
【表１８】

元素	%計算値	%実測値
C	63.9	63.9
H	6.9	6.7
N	6.0	6.1
O	19.1	19.2
F	4.0	4.1

【０１２１】
新たに形成されたコリン塩のラマンスペクトルは、遊離酸のラマンスペクトルとの差異を証明した（2つのスペクトルについて図12参照）。先の実施例で既にお気づきのように、更なる分析は、分子構造の全体性を確認するために行った（^{1}H-NMR）。PXRDはまた、新規な結晶構造の形成を確認した（図14）。当該塩は、光学顕微鏡検査（図13参照）、DSC（融点は約138℃）、TG-FTIR（おそらく半水和物）、及び動的水蒸気吸脱着測定装置（半水和物について約2%の水、及び約85% r.h.での0.4%水取り込み、約95% r.h.での1.2%水取り込み、ほとんど不可逆的）によってさらに特徴付けられた。

【０１２２】
実施例8: 4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン(HEM)塩の調製
269.9 mgのビドフルジムス酸を35 mLのアセトンに50℃で溶解した。少量の当該物質は溶解しなかった。102μｌの4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリンを1.5 mLのアセトンに溶解し、ゆっくりとFA懸濁液に加えた。当該懸濁液は溶液となり、その色は黄色から薄黄色に変化した。この溶液を0.2μmPTFEフィルターで濾過した。当該溶液を25℃で窒素気流下に一部濃縮し、沈殿を観察した。この懸濁液を25℃で終夜撹拌した後、一部を再度濃縮した。白色結晶固体を0.2μm PTFE遠心フィルターを有する遠心濾過によって回収し、500μlのアセトンで洗浄した。この物質を25℃で減圧下に数分間乾燥した。以下に記載にようにして、この物質の結晶性を決定した。

【０１２３】
元素組成分析データを以下の表に纏め、水を含む1:1塩と一致する。

【０１２４】
【表１９】

元素	%計算値	%実測値
C	64.0	64.0
H	6.4	6.3
N	5.7	5.9
O	19.9	19.9
F	3.9	3.9

【０１２５】
新たに形成されたコリン塩のラマンスペクトルは、遊離酸のラマンスペクトルとの差異を証明した（2つのスペクトルについて図15参照）。先の実施例で既にお気づきのように、更なる分析は、分子構造の全体性を確認するために行った（1H-NMR）。PXRDはまた、新規な結晶構造の形成を確認した（図17）。当該塩は、光学顕微鏡検査（図16参照）、DSC（融点は約152℃）、TG-FTIR（おそらく非水和物形態、0.1%水）、及び動的水蒸気吸脱着測定装置（約85% r.h.での0.7%水取り込み、約95% r.h.での1.5%水取り込み、ほとんど不可逆的）によってさらに特徴付けられた。

【０１２６】
実施例9: 本化合物の溶解性の試験
各々の化合物の水溶性はHPLCによって決定し、得られた飽和溶液のpHを測定した。試験した各化合物について、懸濁液を調製し、25℃で24時間平衡化した。当該懸濁液を濾過し、濾液を希釈し、HPLCで分析した。データは、塩のすべてが溶解性を増加させないことを示している。

【０１２７】

【表２０】

表２

サンプル	溶解性	pH	85％r.h.での％水取り込み	95％r.h.での％水取り込み
ビドフルジムス遊離酸	＜1mg／ml	6.5	0.03	0.1
Na塩	5-10mg／ml	7.1	Ca.5	Ca.7.5
K塩	＜1mg／ml	7.9	Ca.0.5	Ca.1
Mg塩	＜1mg／ml	7.2	Ca.5	Ca.10
トロメタミン塩	＜1mg／ml	7.3	A)	A)
N-メチル-D-グルタミン酸（NMG）	29mg／ml	7.6	0.3	0.5
コリン塩	216mg／ml	8.0	0.4[B)]	1.2
ジエチルアミン（DEA）塩	4.5mg／ml	7.9	0.2	0.5
L-アルギニン塩	127mg／ml	7.9	1.7	＞12
亜鉛塩	0.95mg／ml	6.3	4	5.5
4-（2-ヒドロキシエチル）モルホリン（HEM）塩	3.2mg／ml	7.7	0.7	1.5

・A）追加の水取り組みはないが、塩が水和物としてすでに存在する
・B）準水和物については約2％

【０１２８】
実施例10：生物学的利用性の決定
ビドフルジムス遊離酸、N-メチル-D-グルカミン塩、及びジエチルアミン塩の経口生物学的利用能を、ウィスターラットで比較した。当該遊離酸及び上記の塩は、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によってビドフルジムスについて分析し、薬物動力学的パラメー（AUC）は、混合log線形台数法（mixed log linear trapezoidal method）によって計算した。
【０１２９】
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スの血漿中-濃度時間曲線（AUC）下の面積及び平均最大血漿濃度（Cmax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に示す。
【０１３０】
【表２１】

表３

化合物	インビボAUCは遊離酸と比べて増加する
ビドフルジムス遊離酸	1
N-メチル-D-グルカミン（NMG）塩	1.3
DEA塩	1.5

【０１３１】
実施例11：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。

【０１３２】

【表２２】

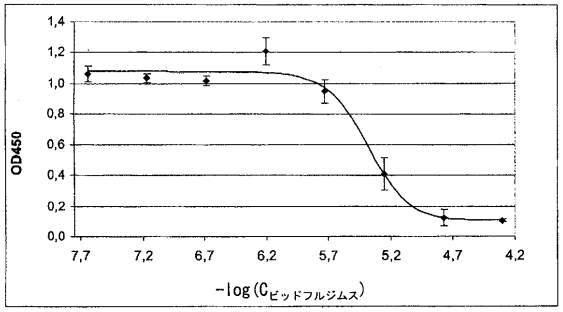
化合物	18ヶ月保存後のHPLC中の加水分解生成物の発生	ピーク面積
ビドフルジムス遊離酸	LOD*未満	＞99%
N-メチル-D-グルカミン（NMG）塩	LOD*未満	＞99%
DEA塩	LOD*未満	＞99%

*加水分解生成物についてLOD：0.1μg／ml

【図１】

FIGURES

Fig. 1:



【図２】

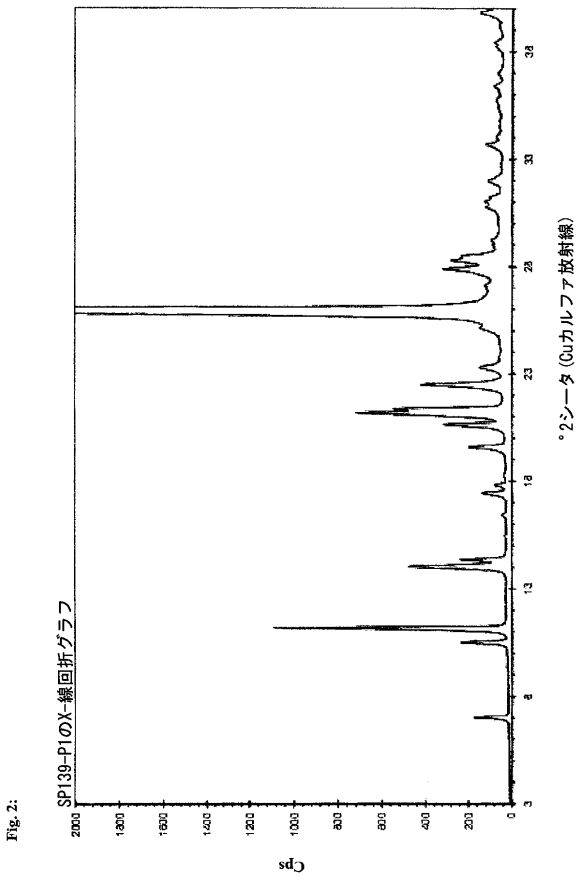


Fig. 2:

【図３】

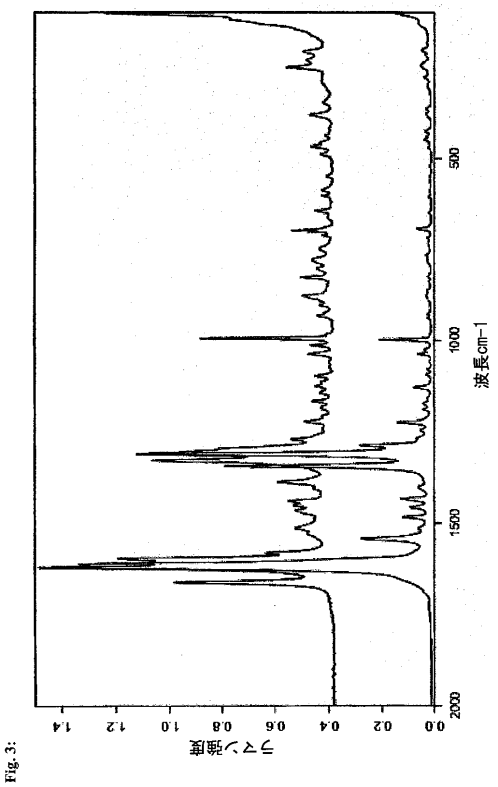


Fig. 3:

【図４】

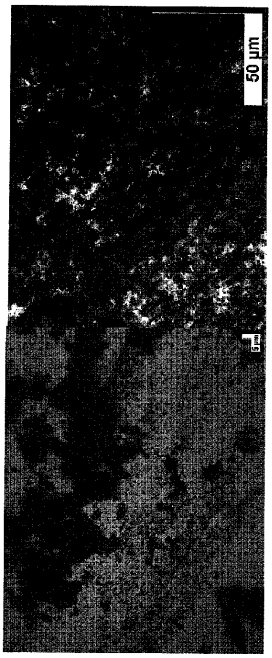


Fig. 4:

【図５】

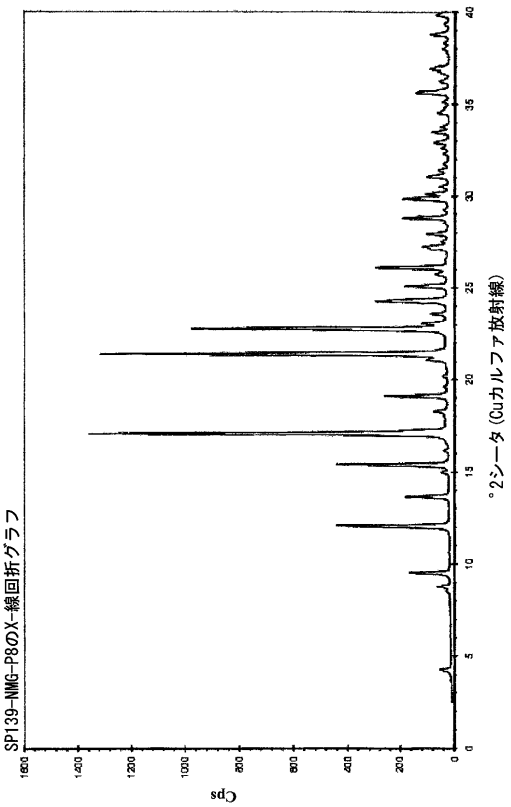


Fig. 5:

【図６】

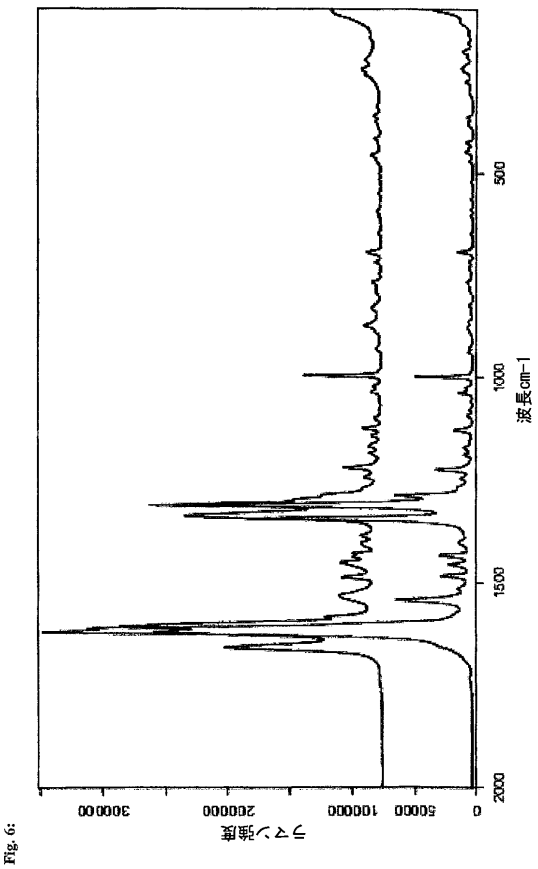


Fig. 6:

【図７】

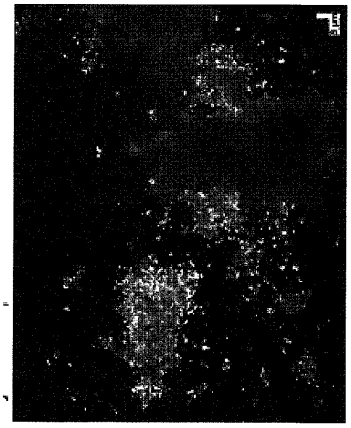


Fig. 7:

【図８】

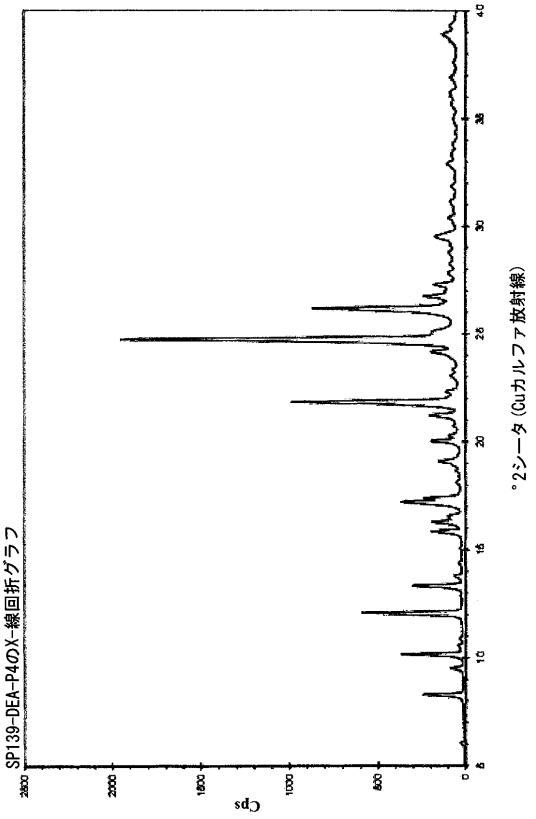


Fig. 8:

【図９】

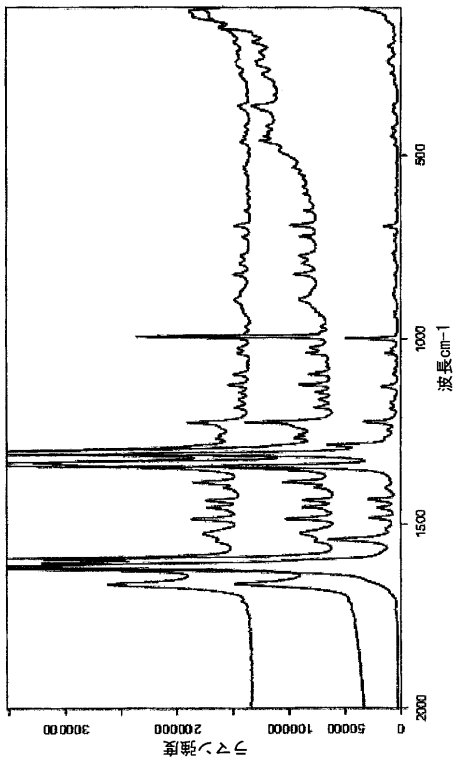


Fig. 9:

【図１０】

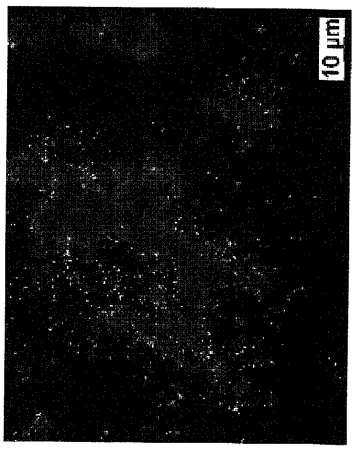
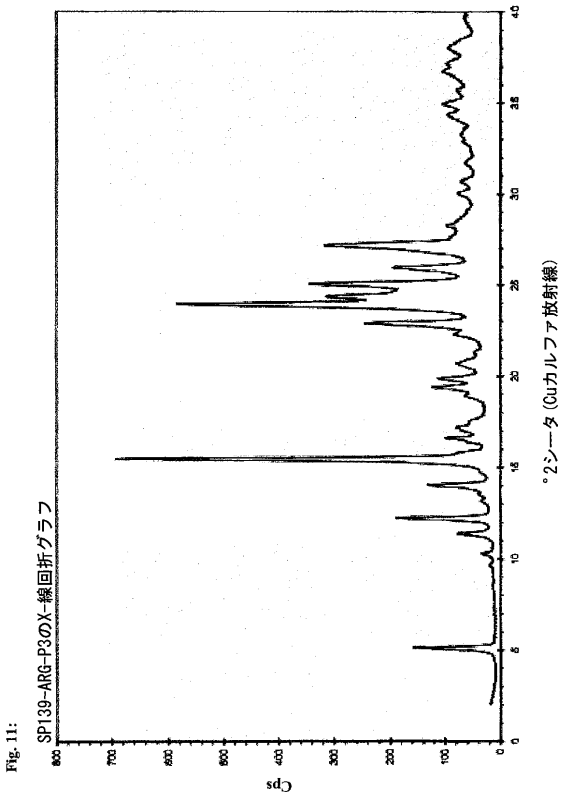
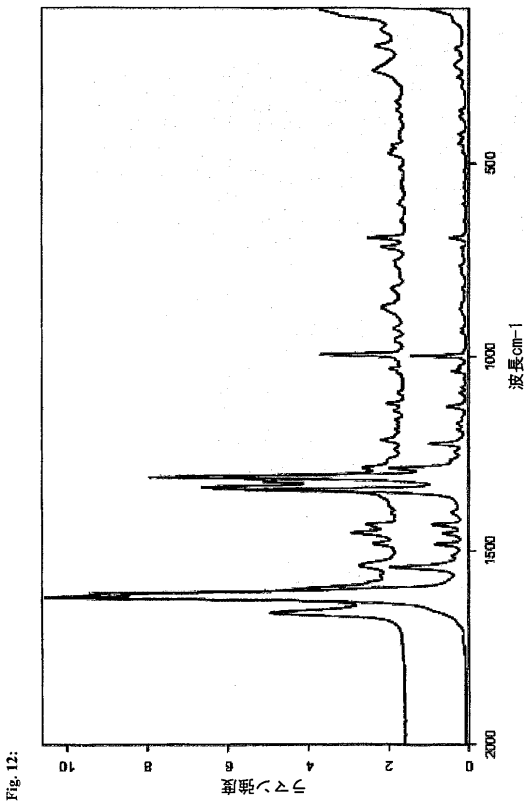


Fig. 10:

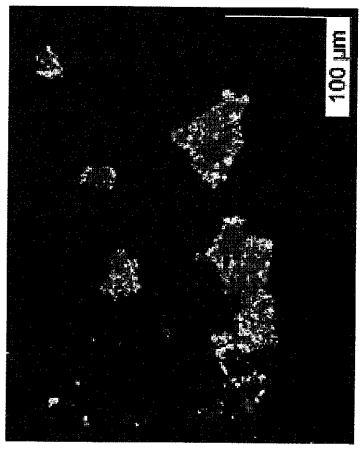
【図１１】



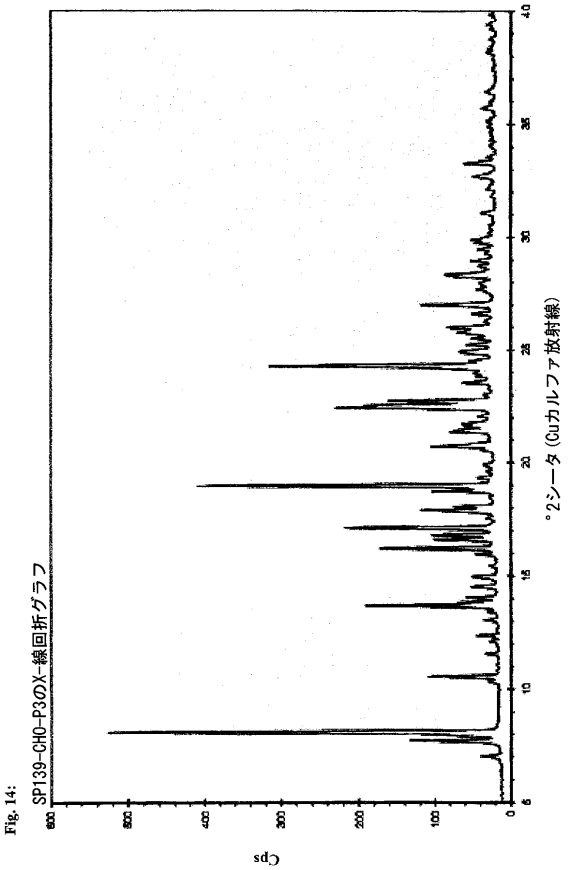
【図１２】



【図１３】



【図１４】



【図１５】

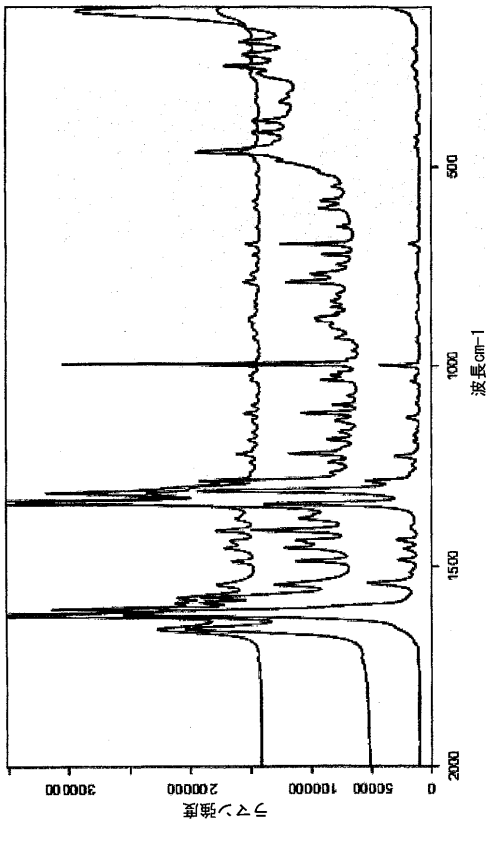


Fig. 15

【図１６】



Fig. 16:

【図１７】

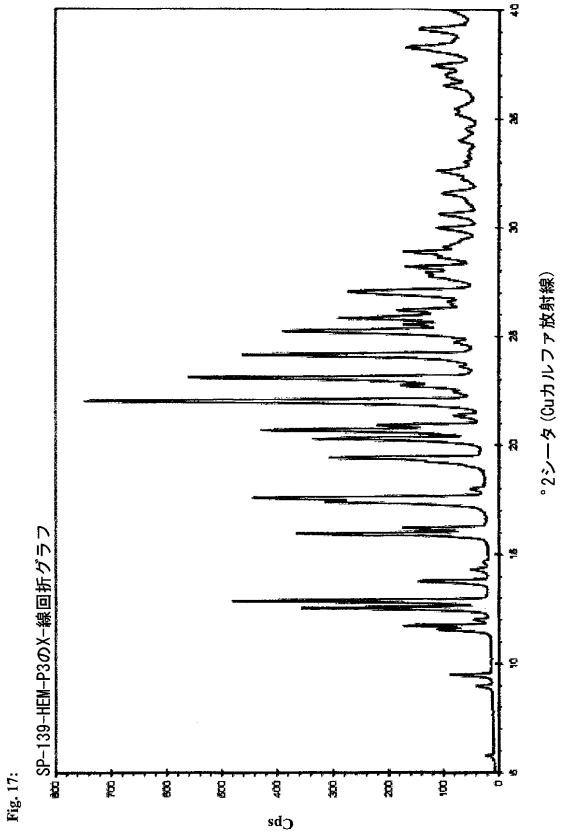


Fig. 17:

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/061132

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07C233/58 C07C233/59 C07C233/60 C07D307/30 C07D333/38
C07D333/58 A61K31/167
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07C C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US 2003/203951 A1 (LEBAN JOHAN [DE] ET AL) 30 October 2003 (2003-10-30) claims 1,13,17,24,25 -----	1-8, 10-13 9,14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 September 2011	27/09/2011

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Voyiazoglou, D

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2011/061132

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003203951 A1	30-10-2003	AT 451349 T	15-12-2009
		AU 2002325315 B2	07-08-2008
		BR 0211055 A	20-07-2004
		CA 2452491 A1	23-01-2003
		CN 1525954 A	01-09-2004
		DK 1392642 T3	08-03-2010
		WO 03006424 A1	23-01-2003
		WO 03006425 A2	23-01-2003
		EP 1392642 A2	03-03-2004
		EP 2093214 A1	26-08-2009
		ES 2337239 T3	22-04-2010
		HU 0400998 A2	28-09-2004
		JP 2004536122 A	02-12-2004
		KR 20080093077 A	17-10-2008
		MX PA04000224 A	25-07-2005
		NZ 530304 A	24-02-2006
		PL 366590 A1	07-02-2005
		PT 1392642 E	24-02-2010
		RU 2309946 C2	10-11-2007
		SI 1392642 T1	30-04-2010
		US 2006199856 A1	07-09-2006
		ZA 200309887 A	20-07-2004

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
A61K 31/19	*(2006.01)*	A61K	31/19	
A61K 31/277	*(2006.01)*	A61K	31/277	
C07D 213/64	*(2006.01)*	C07D	213/64	
A61K 31/435	*(2006.01)*	A61K	31/435	
C07D 333/38	*(2006.01)*	C07D	333/38	
A61K 31/381	*(2006.01)*	A61K	31/381	
C07D 307/30	*(2006.01)*	C07D	307/30	
A61K 31/341	*(2006.01)*	A61K	31/341	
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P	29/00	101
A61P 37/00	*(2006.01)*	A61P	37/00	
A61P 37/06	*(2006.01)*	A61P	37/06	
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	35/00	
A61P 33/02	*(2006.01)*	A61P	29/00	
A61P 31/12	*(2006.01)*	A61P	33/02	
A61P 31/04	*(2006.01)*	A61P	31/12	
A61P 19/04	*(2006.01)*	A61P	31/04	
A61P 27/02	*(2006.01)*	A61P	19/04	
A61P 11/02	*(2006.01)*	A61P	27/02	
A61P 11/06	*(2006.01)*	A61P	11/02	
A61P 19/02	*(2006.01)*	A61P	11/06	
A61P 25/28	*(2006.01)*	A61P	19/02	
A61P 17/02	*(2006.01)*	A61P	25/28	
A61P 1/04	*(2006.01)*	A61P	17/02	
A61P 17/06	*(2006.01)*	A61P	1/04	
		A61P	17/06	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(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，８２１６６ グレーフェルフィンク，マックスーブルッフーシュトラーセ 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，８０４６９ ミュンヘン，エーレングートシュトラーセ １４
(72)発明者 ヨハン レバン
ドイツ連邦共和国，８２１５２ プラネックー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，８２１１０ ゲルメリンク，オベレ バーンホフシュトラーセ ７アー

Ｆターム(参考) 4C023 HA06
4C055 AA01 BA02 BA42 BB01 BB02 CA02 CA08 CA13 CA28 CB03
CB11
4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BB02 BC17 GA14 MA01 MA04 NA14
ZA15 ZA33 ZA59 ZA66 ZA89 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11 ZB15
ZB26 ZB33 ZB35 ZB38
4C206 AA01 AA02 AA03 GA12 GA31 HA14 MA01 MA04 NA14 ZA15
ZA33 ZA59 ZA66 ZA89 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11 ZB15 ZB26
ZB33 ZB35 ZB38
4H006 AA01 AA02 AA03 AB20 AB22 AC90 AD15 BB12 BB14 BB16
BJ20 BM30 BM71 BP30 BS20 BU32 BU50 BV64

【要約の続き】
qは、0又は1である。]
で表される化合物の、N-メチル-D-グルカミン（NMG）塩、ジエチルアミン（DEA）塩、マグネシウム塩、トロメタミン塩、亜鉛塩、コリン塩、L-アルギニン塩、及び4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン（HEM）塩を含む群より選択される塩、又はその水和物（ただし、X=CH_2、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）に関する。