



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 108760

(13) C2

(51) МПК

C07C 233/58 (2006.01)

C07C 233/59 (2006.01)

C07C 233/60 (2006.01)

C07D 307/30 (2006.01)

C07D 333/38 (2006.01)

C07D 333/58 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

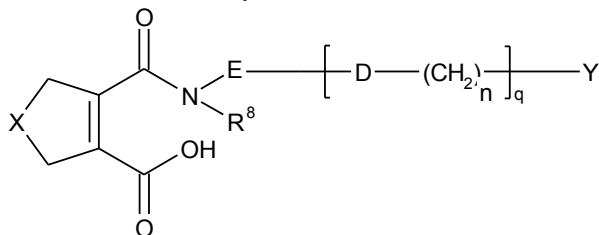
(21) Номер заявки: а 2013 01085

(22) Дата подання заявки: 01.07.2011

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: 10.06.2015(31) Номер попередньої
заявки відповідно до
Паризької конвенції: 61/360,670(32) Дата подання
попередньої заявки
відповідно до
Паризької конвенції: 01.07.2010(33) Код держави-учасниці
Паризької конвенції,
до якої подано
попередню заяву: US(41) Публікація відомостей
про заяву: 10.04.2013, Бюл.№ 7(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: 10.06.2015, Бюл.№ 11(86) Номер та дата
подання міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ RСТ/ЕР2011/061128,
01.07.2011(72) Винахідник(и):
Аммендола Альдо (DE),
Дідерікс Юліа (DE),
Лебан Йоханн (AT/DE),
Фітт Даніель (DE)(73) Власник(и):
4СК АГ,
Am Klopferspitz 19a, 82152 Planegg-
Martinsried, Germany (DE)(74) Представник:
Петров Андрій Володимирович, реєстр.
№139(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:
US 2003203951 A1, 30.10.2003(54) КАЛЬЦІЄВІ СОЛІ СПОЛУКИ ЯК ПРОТИЗАПАЛЬНІ, ІМУНОМОДУЛЮЮЧІ ТА
АНТИПРОЛІФЕРАТИВНІ ЗАСОБИ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується кальцієвих солей сполук відповідно до загальної формули (I)



, (I)

де

X являє собою CH₂, S або O;

UA 108760 C2

D являє собою O або S;

R⁸ являє собою водень або алкіл;

E являє собою необов'язково заміщену феніленову групу;

Y являє собою моноциклічну або біциклічну заміщену або незаміщену 6-9-членну кільцеву систему, яка може містити один або кілька гетероатомів, вибраних з N або S, і яка містить щонайменше одне ароматичне кільце;

n являє собою 0 або 1, і

q являє собою 0 або 1;

за умови, що сполуки, в яких X=CH₂, q=0, Y=незаміщений феніл і E=незаміщений фенілен, виключені;

або їхній гідрат.

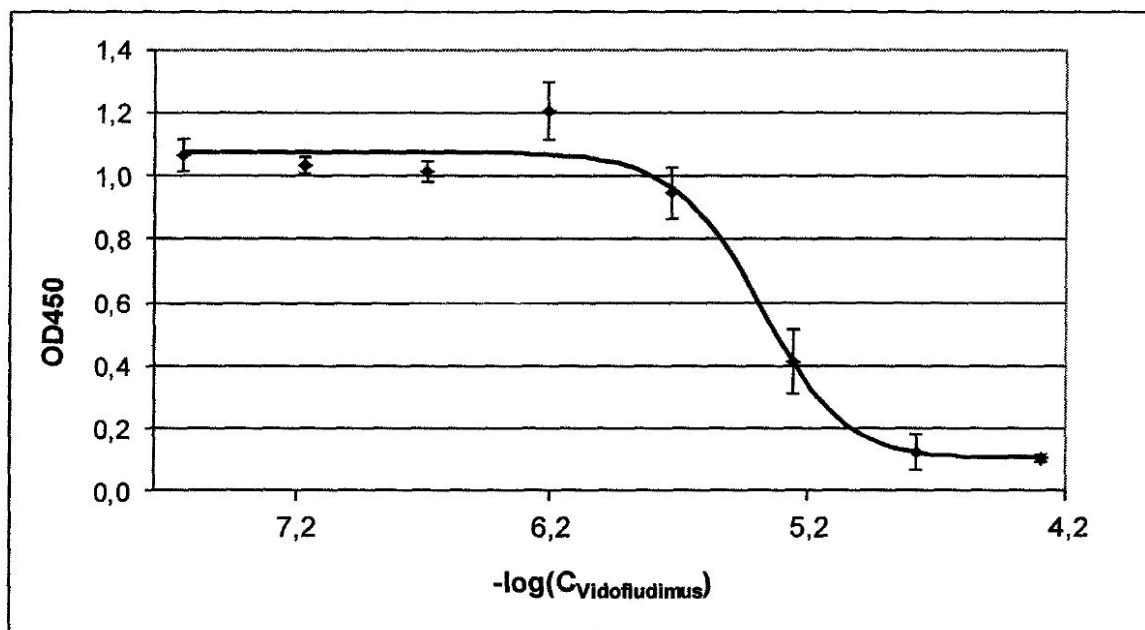


Fig.1

Даний винахід стосується нових кальцієвих солей сполук, які можуть бути використані як протизапальні, імуномодуючі та антипроліферативні засоби. Зокрема, винахід стосується нових кальцієвих солей сполук, які інгібують дигідрооротат дегідрогеназу (ДГОДГ), процес їх виготовлення, фармацевтичні композиції, які їх містять та їх використання для лікування і попередження захворювань, зокрема їх використання при захворюваннях, в яких інгібування дигідрооротат дегідрогенази є доцільним (ДГОДГ).

Ревматоїдний артрит (РА) являє собою захворювання, яке є досить часто зустрічається, особливо серед літніх людей. Його лікування звичайними препаратами як, наприклад, нестероїдними протизапальними засобами не є задовільним. У зв'язку зі збільшенням старіння населення, особливо в розвинених західних країнах або в Японії, терміново потрібна розробка нових препаратів для лікування РА.

В WO 2003/006425 описано певні конкретні сполуки, які описуються, як придатні для лікування і попередження захворювань, в яких інгібування дигідрооротат дегідрогенази є доцільним (ДГОДГ). Тим не менш, конкретні солі відповідно до цього винаходу не розкриваються.

В WO 99/38846 і EP 0646578 розкриваються сполуки, які описуються, як придатні для лікування РА.

Лікарський препарат для лікування ревматоїдного артриту з новим механізмом дії, лефлуномідом, нещодавно був введений на ринок компанією Aventis під торговою маркою ARAVA [EP 780128, WO 97/34600]. Лефлуномід має імуномодуючі, а також протизапальні властивості [EP 217206, DE 2524929]. Основою механізму дії є інгібування дигідрооротат дегідрогенази (ДГОДГ), апофермент біосинтезу піримідину.

De Julian-Optic (J. Med. Chem. 1999, 42, 3308-3314) описує певні сполуки з фрагментами циклопентенової кислоти, які потенційно придатні для боротьби із герпесом, .

В DE 33 46 814 A1 описано певні похідні амідів вуглекислої кислоти для лікування, попередження і зменшення симптомів захворювань, пов'язаних з мозковою дисфункцією і симптомів, викликаних цим.

В організмі ДГОДГ каталізує синтез піримідинів, які необхідні для росту клітин. Інгібування ДГОДГ пригнічує ріст (патологічно) швидкопроліферуючих клітин, в той час, як клітини, які ростуть з нормальною швидкістю, можуть одержати необхідні їм основи піримідину від нормального метаболічного циклу. Найбільш важливі типи клітин для імунної реакції-відповіді, лімфоцити, використовують виключно синтез піримідинів для росту і реагують особливо чутливо на інгібування ДГОДГ. Речовини, які інгібують ріст лімфоцитів являються важливими лікарськими засобами для лікування аутоімунних захворювань.

Інгібітор ДГОДГ лефлуномід (ARAVA) являю собою перший лікарський засіб цього класу сполук (лефлуноміди) для лікування ревматоїдного артриту. WO 99/45926 являється подальшим посиланням, яке розкриває сполуки, які діють як інгібітори ДГОДГ.

В JP-A-50-121428 розкриваються N-заміщенні моноаміди циклопентен-1,2-дикарбонової кислоти як гербіциди та способи їх синтезу. Наприклад, моноамід N-(4-хлорфеніл)-1-циклопентен-1,2-дикарбонової кислоти виробляється за допомогою реакції 1-циклопентен-1,2-дикарбонового ангідриду з 4-хлораніліном.

У журналі мед. хімії, 1999, Т. 42, сторінки 3308-3314, описуються віртуальний комбінаторний синтез та обчислювальний скринінг нових сполук, які потенційно придатні для лікування герпесу. У таблиці 3 на стор 3313 результати експерименту відносно IC₅₀ і цитотоксичності представлені для 2-(2,3-дифторфенілкарбамоїл)-1-циклопентен-1-карбонової кислоти, 2-(2,6-дифторфенілкарбамоїл)-1-циклопентен-1-карбонової кислоти і 2-(2,3,4-трифторфенілкарбамоїл)-1-циклопентен-1-карбонової кислоти.

В DE 3346814 і US 4661630 розкриваються аміди карбонової кислоти. Ці сполуки є придатними для захворювань, які супроводжуються мозковою дисфункцією, а також мають противиразкову, протиастматичну, протизапальну і гіпохолестеринемічну активність.

В EP 0097056, JP 55157547, DE 2851379 і DE 2921002 описано похідні тетрагідро фталамової кислоти.

Завданням даного винаходу є забезпечення альтернативних ефективних засобів, зокрема, у формі їхніх кальцієвих солей, які можуть бути застосовані для лікування захворювань, які потребують інгібування ДГОДГ.

Зокрема, раніше було встановлено, що сполуки відповідно до загальної формули (I), яка подана нижче, такі як 2-(3-фтор-3'-метокси-біфеніл-4-ілкарбамоїл)-циклопент-1-енкарбонова кислота (міжнародна непатентована назва Vidofludimus), володіє хорошою протизапальною активністю і придатністю в пероральній терапії для лікування аутоімунних захворювань, таких як, наприклад, ревматоїдний артрит або розглянуті запальні захворювання кишечника. Тим не

менш, розчинність вищезазначених сполук у водному середовищі становить менше 1 мг/мл при нейтральному значенні рН.

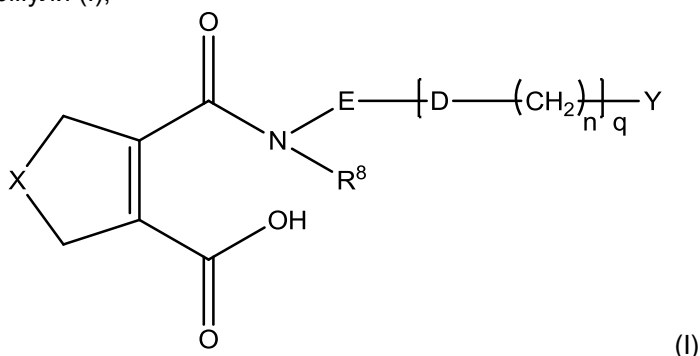
Розчинність сполуки є важливою характеристикою при розробці нових препаратів, так як це служить відправною точкою для розробки рецептури. Крім того, після перорального введення, всмоктування препарату з кишечника в кровотік, принаймні частково залежить від його розчинності. Тільки розчинені речовини можуть бути поглинені, таким чином, збільшення розчинності очікувано призводить до кращого всмоктування речовини в шлунково-кишковому тракті, тобто кращої пероральної біодоступності і, отже, покращених фармакокінетичних властивостей. Бажано забезпечувати сполуки, які мають підвищену біодоступність в цілях покращення їхнього використання як фармацевтична сполука для перорального застосування.

Таким чином, винахідники здійснили кілька спроб для підвищення розчинності сполук у водних середовищах і, відповідно, їхньої біодоступності. З цією мотивацією, дослідження по розробці нової форми солі цих сполук було виконане, в результаті чого солі несподівано проявили значно покращені фізико-хімічні властивості.

Було встановлено, що кальцієві солі сполук відповідно до формули (I), як описано нижче, такі як кальцієва сіль 2-(3-фтор-3'-метокси-біфеніл-4-ілкарбамоїл)-циклопент-1-енкарбонової кислоти, проявляють сприятливі фізико-хімічні властивості, такі як покращена розчинність у воді, зберігаючи при цьому хорошу довгострокову стабільність. Крім того, було встановлено, що не всі солі сполуки зазвичай підвищують розчинність в воді в тій же мірі; справа в тому, що хоча розчинності тестованих солей усі вище, ніж для вільної кислоти, вони значним чином відрізняються одна від одної. Більш того, кальцієва сіль несподівано проявляє помітно підвищену біодоступність, в порівнянні з іншими солями або вільною кислотою.

Відповідно, новий клас кальцієвих солей сполук з інгібуючою дією на ДГОДГ, зокрема ДГОДГ людини, був винайдений.

Даний винахід, відповідно, стосується кальцієвих солей сполук відповідно до загальної формули (I),



де

X вибраний з групи, яка складається з CH₂, S, або O;

D являє собою O або S;

R⁸ являє собою водень або алкіл, краще водень або метил;

E являє собою необов'язково заміщену феніленову групу;

Y являє собою моно циклічну або біциклічну заміщену або незаміщену 6-9 членну кільцеву систему, яка може містити один або кілька гетероатомів, вибраних з N або S і яка містить щонайменше одне ароматичне кільце; краще Y являє собою заміщений або незаміщений феніл;

n являє собою 0 або 1, краще 0; і

q являє собою 0 або 1, краще 0;

за умови, що сполуки, в яких q = 0, Y = незаміщений феніл і E = незаміщений феніл є виключені;

або їхній гідрат.

E являє собою краще незаміщену феніленову групу або феніленову групу, яка є заміщеною однією або кількома групами незалежно вибраними з галогенової, нітро- або алкоксильної; більш краще E являє собою феніленову групу, яка є заміщеною одним атомом фтору або хлору, однією метоксильною групою або чотирма атомами фтору. Більш краще, E являє собою феніленову групу, яка є заміщеною одним або чотирма атомами фтору, навіть більш краще одним атомом фтору.

Y краще являє собою необов'язково заміщену фенільну, піридинову або бензотіофенову групу. Більш краще, Y являє собою незаміщену фенільну групу або фенільну групу, яка є заміщеною однією або кількома групами незалежно вибраними з галогенової, алкільної,

алкоксильної, галоалкоксильної, галоалкільної або CN. Навіть більш краще Е являє собою фенільну групу, яка є заміщеною однією або кількома групами незалежно вибраними з груп, які містять фтор, хлор, CN, з метоксильної, етоксильної, трифторметилової або трифторметоксильної груп. І навіть більш краще, Е являє собою фенільну групу, яка є однією або кількома групами незалежно вибраними з метоксильної або трифторметоксильної, і найбільш краще метоксильної.

Алкільна група, якщо не вказано інше, краще являє собою насичений лінійний або розгалужений ланцюг від 1 до 6 атомів вуглецю, краще метильної, етильної, пропільної, ізопропільної, бутильної, трет-бутильної, ізобутильної, пентильної або гексильної групи, більш краще метильної, етильної, ізопропільної або трет-бутильної групи, навіть більш краще метильної або етильної групи, і найбільш краще - метильної групи.

Алкоксильна група позначає О-алкіл групу, алкільна група в значенні, наведеному вище.

Галоалкільна група позначає алкільну групу, яка є заміщеною одним або кількома атомами галогену, алкільна група в значенні, наведеному вище; краще - трифторметил.

Галоалкілоксильна група позначає алкоксильну групу, яка є заміщеною одним або кількома атомами галогену, алкоксильна група в значенні, наведеному вище; краще - OCF_3 .

Галоген краще являє собою хлор, бром, фтор або йод, більш краще - фтор, хлор або бром, найбільш краще - фтор.

Винахід також забезпечує фармацевтичну композицію, яка містить кальцієві солі сполук відповідно до формули (I), як описано вище, або, разом з відповідним фармацевтично-прийнятним розріджувачем або носієм.

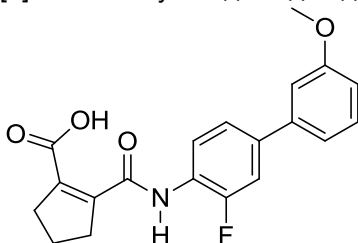
В іншому аспекті даний винахід також забезпечує спосіб лікування або профілактики стану, коли інгібування дигідрооротат дегідрогенази є доцільним (ДГОДГ), що включає введення ефективної кількості кальцієвої солі сполук відповідно до формули (I), як описано вище.

Винахід також стосується застосування кальцієвої солі сполук відповідно до формули (I), як описано вище для виробництва лікарського засобу для профілактики і лікування захворювань, в яких доцільним є інгібування біосинтезу піримідину.

Даний винахід також включає гідрати солей відповідно до даного винаходу, що обумовлює те, що кристали одержані із зазначених солей містять воду в конкретних стехіометричних або субстехіометричних кількостях, таких як, наприклад, 0,5, 1 або 2 молекули води на молекулу сполуки відповідно до формули (I) або формули (Ia), згідно даного опису.

Подальші переважні аспекти даного винаходу підсумовані в наступних пунктах з [1] по [8]:

[1] Сіль сполуки відповідно до формули (Ia)



формула (Ia)

із основою вибраною з групи, що включає кальцій (Ca), діетиламін (DEA), N-метил-D-глюкамін (NMG), літій (Li), цинк (ZN), L-аргінін, 4-(2-гідроксиетил)морфолін (HEM), L-лізин (LYS), холін (CHO) і амоній (NH_3).

[2] Сполука за п. [1], яка являє собою сіль 2-(3-Фтор-3'-метокси-біфеніл-4-ілкарбамоїл)-циклопент-1-енкарбонової кислоти з будь-якою основою, вибраною з групи, яка складається з кальцію (Ca), діетиламіну (DEA), N-метил-D-глюкаміну (NMG).

[3] Фармацевтична композиція, яка містить сполуку, визначену в будь-якому з пунктів [1] і [2] разом з фармацевтично-прийнятними розріджувачами або носіями.

[4] Сполука за п.п. [1] і [2] для застосування як лікарський засіб.

[5] Застосування сполуки відповідно до формули (Ia) як визначено в будь-якому пунктів [1] і [2] у виробництві лікарського засобу для застосування в лікуванні захворювань або терапевтичному показанні, в якому інгібування дигідрооротат дегідрогенази і/або інтерлейкіну -17 (IL-17) є доцільним.

[6] Застосування пункту [5], в якому захворювання або показання являє собою аутоімунне захворювання.

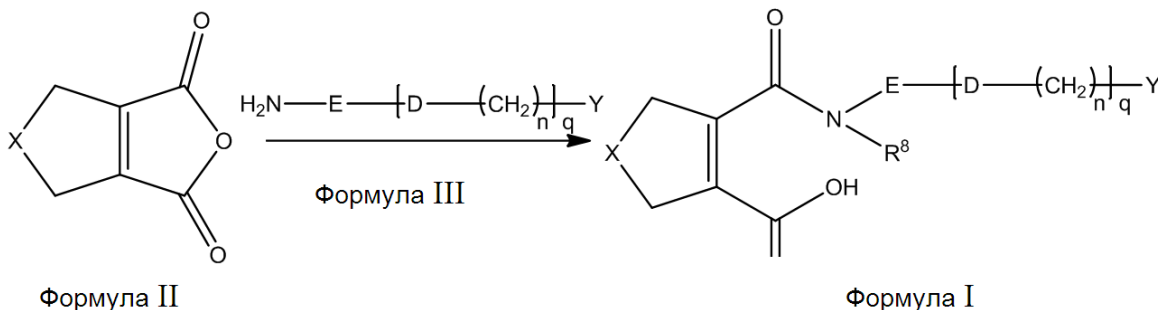
[7] Застосування пункту [6], в якому зазначені аутоімунні захворювання вибрані з групи, яка складається з анкілозуючого спондиліту, аутоімунного тиреоїдиту, целіакії, дифузного токсичного зобу, запальних захворювань кишечника (хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт), цукрового діабету 1 типу, системного червоного вовчаку, розсіяного склерозу, вітіліго,

остеоартриту, псоріазу, псоріатичного артрити або ревматоїдного артрити.

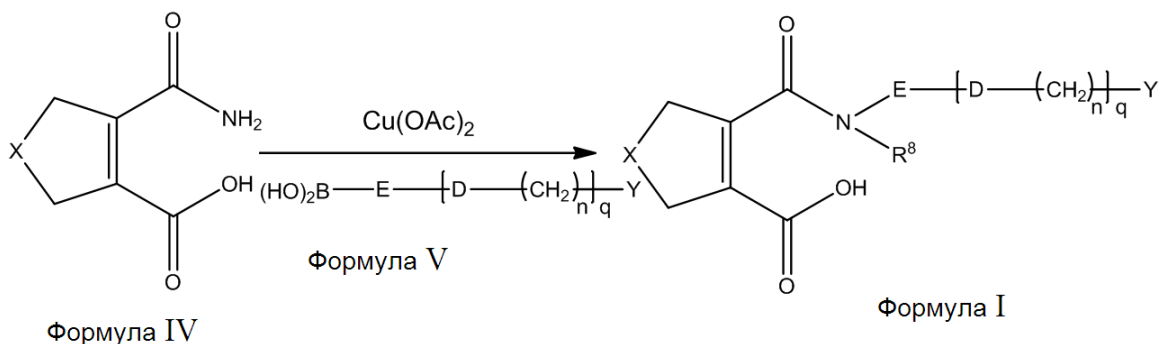
[8] Застосування сполуки відповідно до формули (Ia) як зазначено у будь-якому з пунктів [1] і [2] у виробництві лікарського засобу для використанні у лікуванні будь-яких форм злоякісних новоутворень.

5 Крім того, даний винахід забезпечує способи одержання сполук відповідно до винаходу, такі як бажані амідів відповідно до формули (I), а також кальцієві солі, як описано вище.

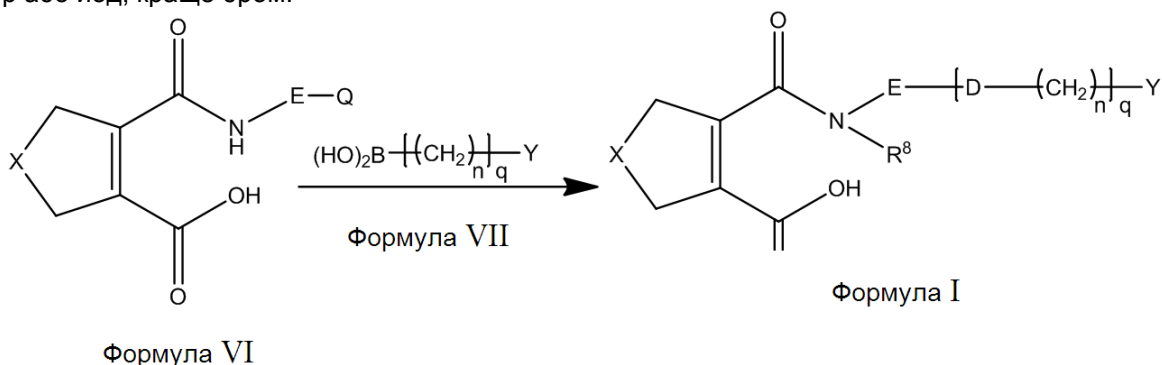
Перший спосіб для синтезу амідів відповідно до (I) включає стадію реакції ангідриду кислоти відповідно до формули (II) з аміном відповідно до формули (III).



10 Другий спосіб відповідно до винаходу для одержання сполук відповідно до формули (I) включає стадію реакції аміну відповідно до формули (IV) з арилбороновою кислотою відповідно до загальної формули (V) $(\text{HO})_2\text{B}-\text{E}-[\text{D}-(\text{CHR}^3)_n]_q-\text{Y}$ [M. P. Winters, Tetrahedron Lett, 39, (1998), 2933-2936].



15 Третій спосіб відповідно до винаходу для одержання сполук відповідно до формули (I) включає стадію реакції похідного галогену відповідно до формули (VI) з арилбороновою кислотою відповідно до загальної формули (VII) [N. E. Leadbeater, S. M. Resouly, Tetrahedron, 55, 1999, 11889-11894]. Q являє собою галогенову групу таку, яка краще включає хлор, бром, фтор або йод, краще бром.



20 В структурах відповідно до формул від II до VII як визначено в даному описі, залишки X, E, D, Y, R₈, так само як і змінні n і q мають значення, як визначено в даному описі для формули I.

Краще, солі відповідно до даного винаходу являють собою похідні кальцієві солі із сполуки, вибраної з групи, яка включає сполуки від 1 до 76, які подані нижче:

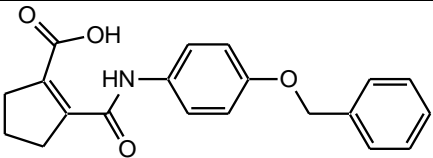
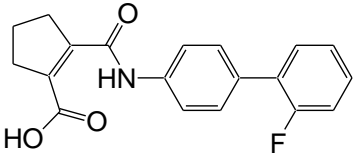
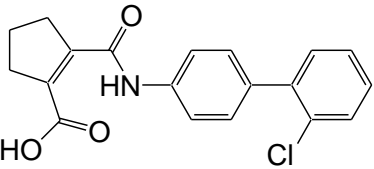
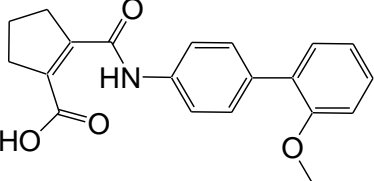
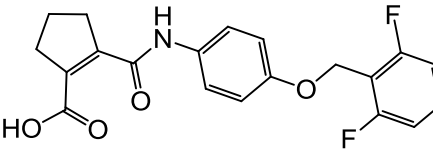
- 25
1. 2-((4-(бензилокси)феніл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
 13. 2-((2'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
 14. 2-((2'-хлор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
 15. 2-((2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
 16. 2-((4-((2,6-дифторбензил)окси)феніл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота

17. 2-((2'-етокси-3-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
18. 2-((2-хлор-3'-ціано-[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
19. 2-((2-хлор-4'-метокси-[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
22. 2-((3-хлор-4-(6-метоксипіридин-3-іл)феніл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
- 5 23. 2-((4'-метокси-2-метил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
24. 2-((3,5-дибром-4-((2,5-дифторбензил)окси)феніл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
25. 2-((3,5-дибром-4-((3,4-дифторбензил)окси)феніл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
- 10 26. 2-((3-фтор-3'-метокси-[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
27. 2-((3,3'-дифтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
29. 4-((4-(бензилокси)-3,5-дибромфеніл)карбамоїл)-2,5-дигідротіофен-3-карбонова кислота
30. 2-((3,4',5-трифтор-3'-метил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
- 15 31. 2-((3,5-дифтор-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
32. 2-((2'-метокси-3-нітро-[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
33. 2-((3-метокси-[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
34. 2-((2'-хлор-3-метокси-[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
- 20 35. 2-((3-метокси-3'-(трифторметокси)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
36. 2-((2'-фтор-3-метокси-[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
37. 2-((2',3,4'-триметокси-[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
38. 2-((3'-етокси-3-метокси-[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
- 25 39. 2-((3,3'-диметокси-[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
40. 2-((3,5-дибром-4-((2-хлор-6-фторбензил)окси)феніл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
41. 4-((2'-хлор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбамоїл)-2,5-дигідротіофен-3-карбонова кислота
42. 2-((4-(м-толілтіо)феніл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
- 30 43. 2-((3'-(трифторметокси)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
44. 2-((4-(бензо[b]тіофен-2-іл)феніл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
45. 2-((4-(бензо[b]тіофен-2-іл)-2-фторфеніл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
46. 2-((3'-етокси-3-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
47. 4-((3,5-дифтор-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбамоїл)-2,5-дигідрофуран-3-карбонова кислота
- 35 50. 2-((4-феноксифеніл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
52. 4-((3,5-дибром-4-((2-хлор-6-фторбензил)окси)феніл)карбамоїл)-2,5-дигідротіофен-3-карбонова кислота
53. 2-((3-хлор-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
- 40 54. 2-((2-хлор-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
56. 2-((2,3,5,6-тетрафтор-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
57. 2-((2'-метокси-3-метил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
58. 2-((3,5-дихлор-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
- 45 62. 2-((2'-етокси-3,5-дифтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
63. 2-((3'-етокси-3,5-дифтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
64. 2-((3,5-дифтор-3'-(трифторметокси)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
65. 2-((2'-хлор-3,5-дифтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
- 50 66. 2-((2',3,5-трифтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
67. 2-((3,5-дифтор-2',4'-диметокси-[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
68. 2-((3-хлор-4-((2-(трифторметил)бензил)окси)феніл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
- 55 69. 2-((3-хлор-4-((2-хлор-6-фторбензил)окси)феніл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
72. 2-((4-(бензилокси)-3-хлорфеніл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
74. 2-((3-хлор-4-((2-фторбензил)окси)феніл)карбамоїл)циклопент-1-енкарбонова кислота
76. 2-((3-фтор-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)карбоніл)циклопент-1-енкарбонова кислота
- 60

Краще, кальцієві солі відповідно до даного винаходу являють собою вищезазначені кальцієві солі, де сполука відповідно до формули (I) вибрана з груп, яка включає сполуки, які подані нижче в таблиці 1:

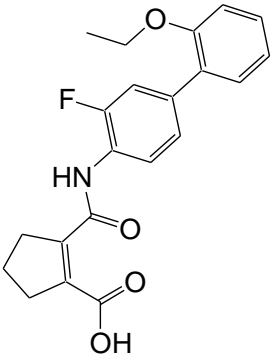
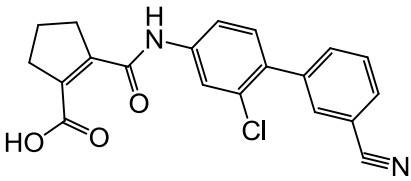
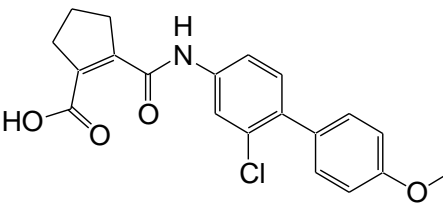
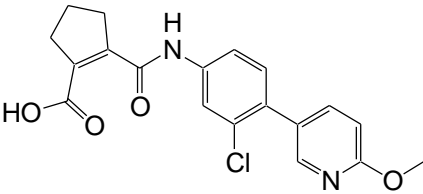
Таблиця 1

аббревіатури: Н.В. = не встановлено, m_c = мультиплетний центр
Активність інгібування визначається: А: 0-800 нМ В: 800-1500 нМ С: > 1500 нМ

N	Структура	¹ H-ЯМР	Молекулярна маса [г/моль]	ВЕРХ/МС (ЕСІ)	Для людини IC ₅₀ -Значення [мкМ]	Для щурів IC ₅₀ -Значення [мкМ]	рівень IC ₅₀ -Значення [мкМ]
01		Н.В.	337,37	338 [M+H] ⁺	0,350	8,2	Н.В.
13		δδ= 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
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	Н.В.	Н.В.
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	Н.В.	Н.В.

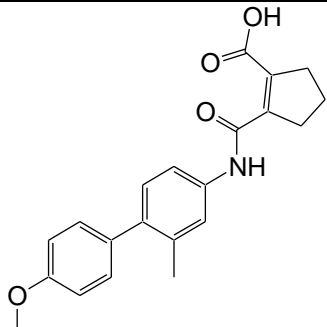
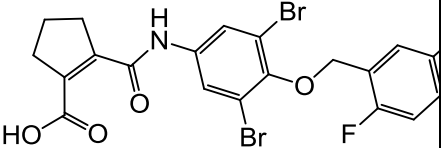
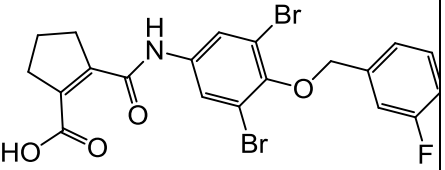
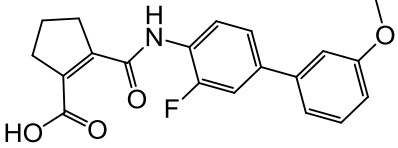

Таблиця 1

аббревіатури: Н.В. = не встановлено, m_c = мультиплетний центр
 Активність інгібування визначається: А: 0-800 нМ В: 800-1500 нМ С: > 1500 нМ

N	Структура	¹ H-ЯМР	Молекулярна маса [г/моль]	ВЕРХ/МС (ЕСІ)	Для людини ІС ₅₀ -значення [мкМ]	Для щурів ІС ₅₀ -значення [мкМ]	рівень ІС ₅₀ -значення [мкМ]
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	Н.В.	Н.В.
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	Н.В.	Н.В.
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	Н.В.	Н.В.

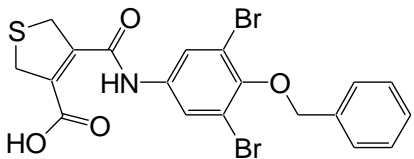
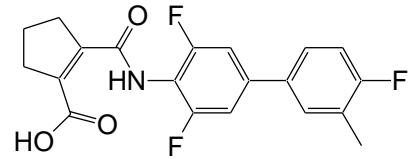
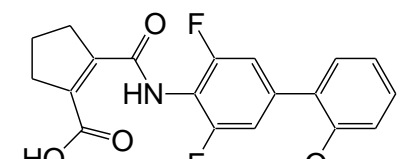
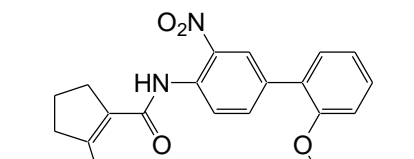
Таблиця 1

аббревіатури: Н.В. = не встановлено, мс = мультиплетний центр
 Активність інгібування визначається: А: 0-800 нМ В: 800-1500 нМ С: > 1500 нМ

N	Структура	¹ H-ЯМР	Молекулярна маса [г/моль]	ВЕРХ/МС (ЕСІ)	Для людини ІС ₅₀ -значення [мкМ]	Для щурів ІС ₅₀ -значення [мкМ]	рівень ІС ₅₀ -значення [мкМ]
23		δ= 1.92 (мс, 2H, CH ₂), 2.50 (s, 3H, CH ₃), 2.66 (мс, 2H, CH ₂), 2.79 (мс, 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	Н.В.	Н.В.
24		δ= 1.92 (мс, 2H, CH ₂), 2.64 (мс, 2H, CH ₂), 2.74 (мс, 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	В	С
25		δ= 1.83 (мс, 2H, CH ₂), 2.55 (мс, 2H, CH ₂), 2.65 (мс, 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	Н.В.	Н.В.
26		δ= 1.89 (мс, 2H, CH ₂), 2.69 (мс, 2H, CH ₂), 2.80 (мс, 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	С	С
27		δ= 1.67 (мс, 2H, CH ₂), 2.47 (мс, 2H, CH ₂), 2.58 (мс, 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	С	Н.В.

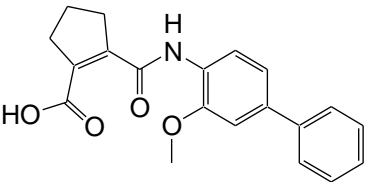
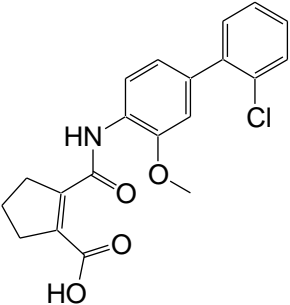
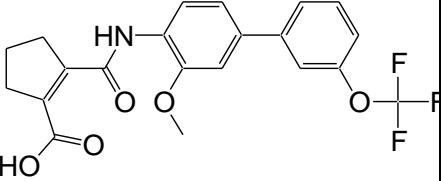
Таблиця 1

аббревіатури: Н.В. = не встановлено, m_c = мультиплетний центр
 Активність інгібування визначається: А: 0-800 нМ В: 800-1500 нМ С: > 1500 нМ

N	Структура	¹ H-ЯМР	Молекулярна маса [г/моль]	ВЕРХ/МС (ЕІ)	Для людини ІС ₅₀ -значення [мкМ]	Для щурів ІС ₅₀ -значення [мкМ]	рівень ІС ₅₀ -значення [мкМ]
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(CD ₃ OD) = 1.91 (m _c , 2H, CH ₂), 2.32 (s, 3H, CH ₃), 2.84 (m _c , 2H, CH ₂), 2.93 (m _c , 2H, CH ₂), 7.11 (m _c , 1H, CH _{Ar}), 7.29 (s, 1H, CH _{Ar}), 7.32 (s, 1H, CH _{Ar}), 7.43 - 7.56 (m, 2H, CH _{Ar}).	375	376 [M+H] ⁺	A	Н.В.	Н.В.
31		δ(CD ₃ OD) = 2.00 (m _c , 2H, CH ₂), 2.84 (m _c , 2H, CH ₂), 2.94 (m _c , 2H, CH ₂), 3.83 (s, 3H, O-CH ₃), 7.00 - 7.10 (m, 2H, CH _{Ar}), 7.18 (s, 1H, CH _{Ar}), 7.21 (s, 1H, CH _{Ar}), 7.31 - 7.39 (m, 2H, CH _{Ar}).	373	374 [M+H] ⁺	A	Н.В.	Н.В.
32		δ = 1.90 (m _c , 2H, CH ₂), 2.64 (m _c , 2H, CH ₂), 2.74 (m _c , 2H, CH ₂), 3.76 (s, 3H, O-CH ₃), 7.03 (m _c , 1H, CH _{Ar}), 7.11 (m _c , 1H, CH _{Ar}), 7.34 (s, 1H, CH _{Ar}), 7.36 (s, 1H, CH _{Ar}), 7.72 - 7.82 (m, 2H, CH _{Ar}), 8.02 (s, 1H, CH _{Ar}), 10.59 (s, 1H, NH), 12.85 (s, 1H, OH).	382	383 [M+H] ⁺	A	Н.В.	Н.В.

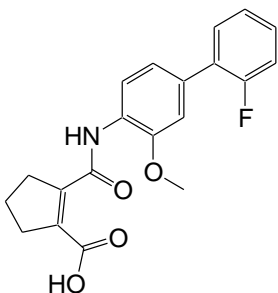
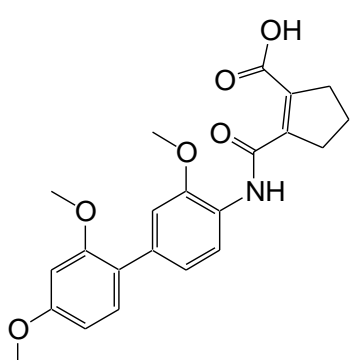
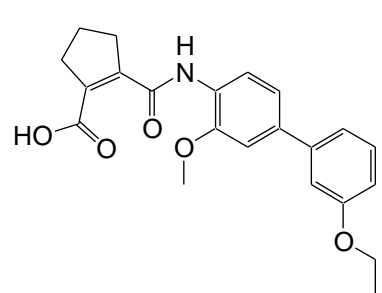
Таблиця 1

аббревіатури: Н.В. = не встановлено, мс = мультиплетний центр
 Активність інгібування визначається: А: 0-800 нМ В: 800-1500 нМ С: > 1500 нМ

N	Структура	¹ H-ЯМР	Молекулярна маса [г/моль]	ВЕРХ/МС (ЕСІ)	Для людини ІС ₅₀ -значення [мкМ]	Для щурів ІС ₅₀ -значення [мкМ]	рівень ІС ₅₀ -значення [мкМ]
33		δ = 1.85 (mC, 2H, CH ₂), 2.71 (mC, 2H, CH ₂), 2.80 (mC, 2H, CH ₂), 3.92 (s, 3H, O-CH ₃), 7.22 (mC, 1H, CHAr), 7.29 - 7.36 (m, 2H, CHAr), 7.45 (mC, 2H, CHAr), 7.67 - 7.71 (m, 2H, CHAr), 8.18 (mC, 1H, CHAr), 10.17 (s, 1H, NH).	337	338 [M+H] ⁺	A	Н.В.	Н.В.
34		δ = 1.85 (mC, 2H, CH ₂), 2.71 (mC, 2H, CH ₂), 2.80 (mC, 2H, CH ₂), 3.85 (s, 3H, O-CH ₃), 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	Н.В.	Н.В.
35		δ = 1.84 (mC, 2H, CH ₂), 2.71 (mC, 2H, CH ₂), 2.80 (mC, 2H, CH ₂), 3.93 (s, 3H, O-CH ₃), 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	Н.В.	Н.В.

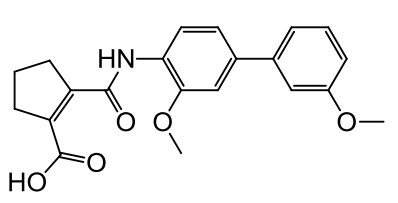
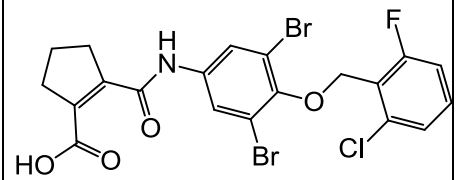
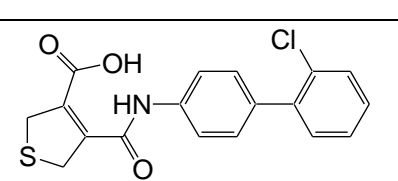
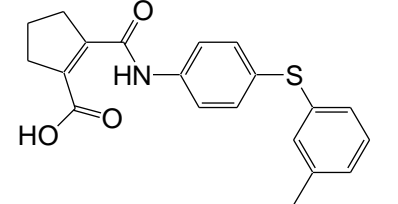
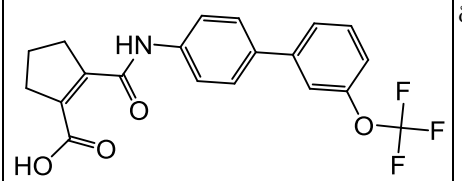
Таблиця 1

аббревіатури: Н.В. = не встановлено, m_c = мультиплетний центр
 Активність інгібування визначається: А: 0-800 нМ В: 800-1500 нМ С: > 1500 нМ

N	Структура	¹ H-ЯМР	Молекулярна маса [г/моль]	ВЕРХ/МС (ЕСІ)	Для людини ІС ₅₀ -значення [мкМ]	Для щурів ІС ₅₀ -значення [мкМ]	рівень ІС ₅₀ -значення [мкМ]
36		δ = 1.85 (mC, 2H, CH ₂), 2.71 (mC, 2H, CH ₂), 2.80 (mC, 2H, CH ₂), 3.88 (s, 3H, O-CH ₃), 7.11 (mC, 1H, CHAr), 7.19 (s, 1H, CHAr), 7.25 - 7.42 (mC, 3H, CHAr), 7.56 (mC, 1H, CHAr), 8.20 (mC, 1H, CHAr), 10.23 (s, 1H, NH).	355	356 [M+H] ⁺	A	Н.В.	Н.В.
37		δ = 1.84 (mC, 2H, CH ₂), 2.71 (mC, 2H, CH ₂), 2.79 (mC, 2H, CH ₂), 3.76 (s, 3H, O-CH ₃), 3.79 (s, 3H, O-CH ₃), 3.83 (s, 3H, O-CH ₃), 6.60 (mC, 1H, CHAr), 6.64 (mC, 1H, CHAr), 7.98 (mC, 1H, CHAr), 7.08 (mC, 1H, CHAr), 7.24 (mC, 1H, CHAr), 8.04 (mC, 1H, CHAr), 10.24 (s, 1H, NH).	397	398 [M+H] ⁺	A	Н.В.	Н.В.
38		δ = 1.34 (mC, 3H, O-CH ₂ CH ₃), 1.84 (mC, 2H, CH ₂), 2.71 (mC, 2H, CH ₂), 2.80 (mC, 2H, CH ₂), 3.92 (s, 3H, O-CH ₃), 4.09 (mC, 2H, O-CH ₂ CH ₃), 6.90 (mC, 1H, CHAr), 7.18 - 7.24 (mC, 3H, CHAr), 7.28 (mC, 1H, CHAr), 7.34 (mC, 1H, CHAr), 8.17 (mC, 1H, CHAr), 10.20 (s, 1H, NH).	381	382 [M+H] ⁺	A	Н.В.	Н.В.

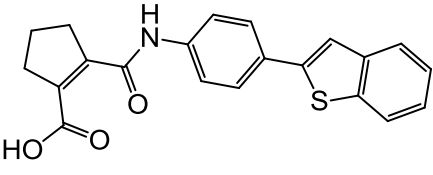
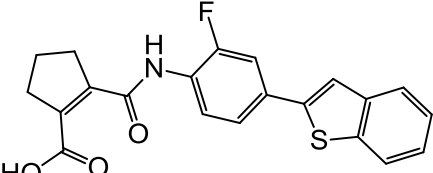
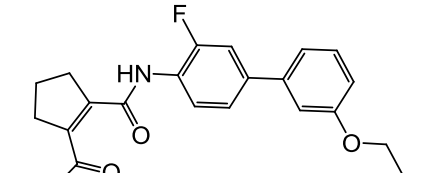
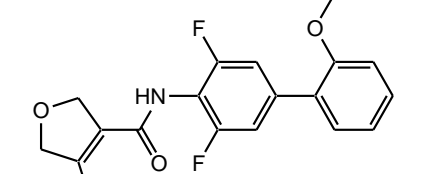
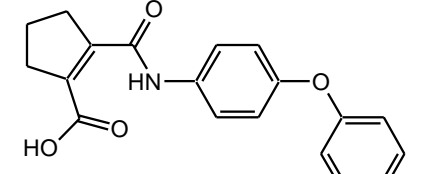
Таблиця 1

аббревіатури: Н.В. = не встановлено, m_c = мультиплетний центр
 Активність інгібування визначається: А: 0-800 нМ В: 800-1500 нМ С: > 1500 нМ

N	Структура	¹ H-ЯМР	Молекулярна маса [г/моль]	ВЕРХ/МС (ЕСІ)	Для людини ІС ₅₀ -Значення [мкМ]	Для щурів ІС ₅₀ -Значення [мкМ]	рівень ІС ₅₀ -Значення [мкМ]
39		δ = 1.84 (mC, 2H, CH ₂), 2.71 (mC, 2H, CH ₂), 2.80 (mC, 2H, CH ₂), 3.82 (s, 3H, O-CH ₃), 3.92 (s, 3H, O-CH ₃), 6.92 (mC, 1H, CHAr), 7.20 - 7.26 (m, 3H, CHAr), 7.28 (mC, 1H, CHAr), 7.36 (mC, 1H, CHAr), 8.19 (mC, 1H, CHAr), 10.24 (s, 1H, NH).	367	368 [M+H] ⁺	A	Н.В.	Н.В.
40		δ= 1.91 (mC, 2H, CH ₂), 2.63 (mC, 2H, CH ₂), 2.74 (mC, 2H, CH ₂), 5.21 (s, 2H, O-CH ₂), 7.22 - 7.89 (m, 5H, CHAr), 10.38 (s, 1H, NH), 12.65 (s, 1H, OH).	545	546 [M+H] ⁺	A	C	C
41		δ= 4.22 (mC, 2H, CH ₂), 4.34 (mC, 2H, CH ₂), 7.57 - 7.90 (m, 8H, CHAr), 10.65 (s, 1H, OH).	359	360 [M+H] ⁺	A	C	C
42		δ= 1.85 (mC, 2H, CH ₂), 2.17 (s, 2H, CH ₃), 2.56 (mC, 2H, CH ₂), 2.65-2.70 (m, 2H, CH ₂), 6.89-7.59 (m, 8H, CHAr), 10.29 (s, 1H, NH), 12.55 (s, 1H, OH).	353	354 [M+H] ⁺	A	A	A
43		δ= 1.94 (mC, 2H, CH ₂), 2.66 (mC, 2H, CH ₂), 2.79 (mC, 2H, CH ₂), 7.25-7.76 (m, 8H, CHAr), 10.36 (s, 1H, NH).	391	392 [M+H] ⁺	A	Н.В.	Н.В.

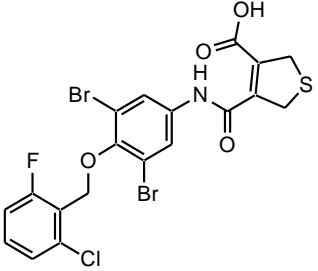
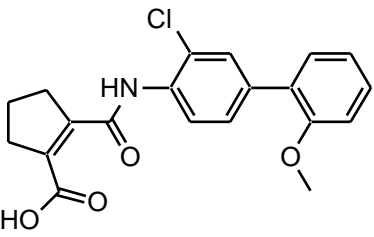
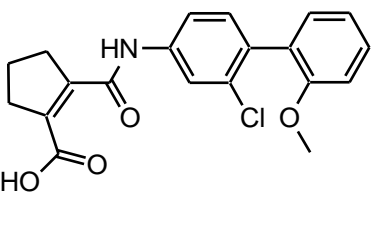
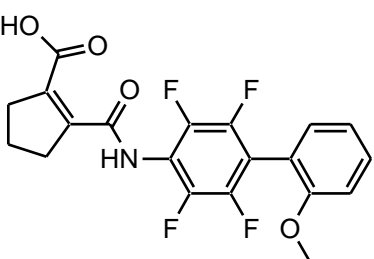
Таблиця 1

аббревіатури: Н.В. = не встановлено, m_c = мультиплетний центр
 Активність інгібування визначається: А: 0-800 нМ В: 800-1500 нМ С: > 1500 нМ

N	Структура	¹ H-ЯМР	Молекулярна маса [г/моль]	ВЕРХ/МС (ЕСІ)	Для людини ІС ₅₀ -Значення [мкМ]	Для щурів ІС ₅₀ -Значення [мкМ]	рівень ІС ₅₀ -Значення [мкМ]
44		δ= 2.03 (mC, 2H, CH ₂), 2.77 (mC, 2H, CH ₂), 2.88 (mC, 2H, CH ₂), 7.41-8.07 (m, 9H, CHAr), 10.55 (s, 1H, NH), 12.83 (s, 1H, OH).	363	364 [M+H] ⁺	A	Н.В.	Н.В.
45		δ= 1.74 (mC, 2H, CH ₂), 2.55 (mC, 2H, CH ₂), 2.64 (mC, 2H, CH ₂), 7.18-8.02 (m, 8H, CHAr), 10.55 (s, 1H, NH), 12.91 (s, 1H, OH).	381	382 [M+H] ⁺	A	Н.В.	Н.В.
46		δ= 1.19 (s, 3H, O-CH ₂ -CH ₃), 1.74 (mC, 2H, CH ₂), 2.54 (mC, 2H, CH ₂), 2.65 (mC, 2H, CH ₂), 3.95 (mC, 2H, O-CH ₂ -CH ₃), 6.75-6.78 (m, 1H, CHAr), 7.04-7.38 (m, 3H, CHAr), 7.43-7.48 (m, 2H, CHAr), 7.87-7.93 (m, 1H, CHAr), 10.41 (s, 1H, NH), 12.90 (s, 1H, OH).	369	370 [M+H] ⁺	A	C	C
47		δ= 4.00 (s, 3H, O-CH ₃), 5.10 - 5.17 (m, 4H, CH ₂), 7.25 - 7.60 (m, 6H, CHAr), 10.55 (s, 1H, NH).	375	376 [M+H] ⁺	A	C	A
50		δ= 1.90 (mC, 2H, CH ₂), 2.64 (mC, 2H, CH ₂), 2.76 (mC, 2H, CH ₂), 6.94 - 7.64 (m, 9H, CHAr), 10.25 (s, 1H, NH), 12.73 (s, 1H, OH).	323	324 [M+H] ⁺	A	A	A

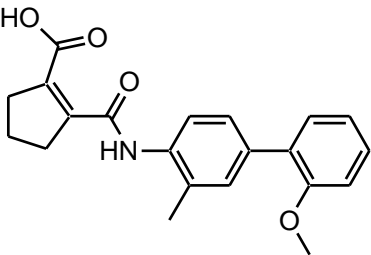
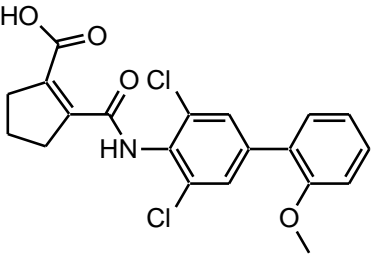
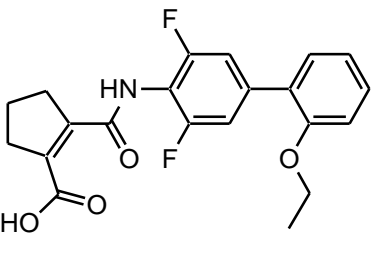
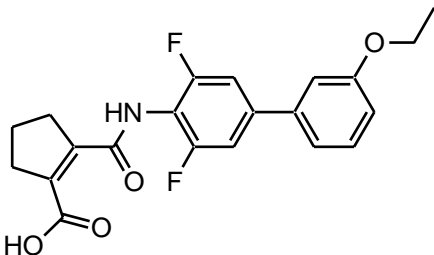
Таблиця 1

абревіатури: Н.В. = не встановлено, мс = мультиплетний центр
 Активність інгібування визначається: А: 0-800 нМ В: 800-1500 нМ С: > 1500 нМ

N	Структура	¹ Н-ЯМР	Молекулярна маса [г/моль]	ВЕРХ/МС (ЕСІ)	Для людини ІС ₅₀ -Значення [мкМ]	Для щурів ІС ₅₀ -Значення [мкМ]	рівень ІС ₅₀ -Значення [мкМ]
52		δ = 4.08 (mC, 4H, CH ₂), 5.21 (mC, 2H, CH ₂), 6.61 - 7.63 (m, 9H, CHAr), 11.24 (s, 1H, NH).	563	564 [M+H] ⁺	A	B	A
53		δ (CDCl ₃) = 2.03 (mC, 2H, CH ₂), 3.01 - 3.09 (m, 4H, CH ₂), 3.81 (s, 3H, O-CH ₃), 6.96 - 7.05 (m, 2H, CHAr), 7.26 - 7.37 (m, 2H, CHAr), 7.50 (mC, 1H, CHAr), 7.63 (s, 1H, CHAr), 8.36 - 8.39 (m, 2H, NH i CHAr).	371	372 [M+H] ⁺	A	B	B
54		δ (CD ₃ OD) = 2.00 (mC, 2H, CH ₂), 2.81 (mC, 2H, CH ₂), 2.9 (mC, 2H, CH ₂), 3.76 (s, 3H, O-CH ₃), 6.97 - 7.07 (m, 2H, CHAr), 7.14 (mC, 1H, CHAr), 7.22 (mC, 1H, CHAr), 7.37 (mC, 1H, CHAr), 7.50 (mC, 1H, CHAr), 7.85 (mC, 1H, CHAr).	371	372 [M+H] ⁺	A	B	A
56		δ (DMCO-d ₆) = 1.93 (mC, 2H, CH ₂), 2.67 (mC, 2H, CH ₂), 2.79 (mC, 2H, CH ₂), 3.79 (s, 3H, O-CH ₃), 7.09 (mC, 1H, CHAr), 7.20 (mC, 1H, CHAr), 7.37 (mC, 1H, CHAr), 7.51 (mC, 1H, CHAr).	409	410 [M+H] ⁺	A	A	A

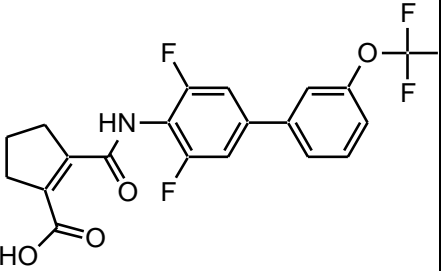
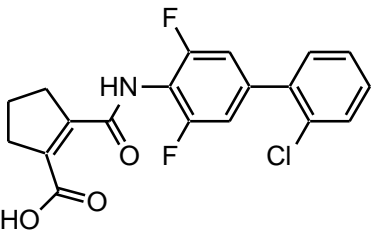
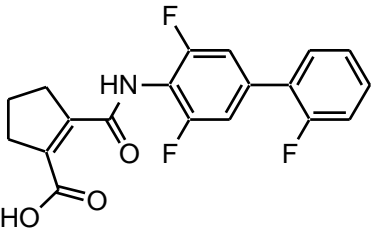
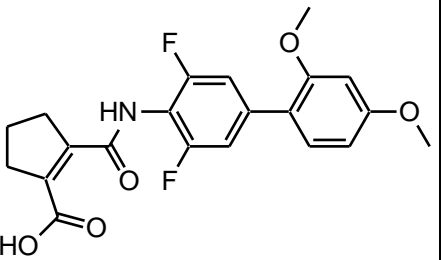
Таблиця 1

аббревіатури: Н.В. = не встановлено, m_c = мультиплетний центр
 Активність інгібування визначається: А: 0-800 нМ В: 800-1500 нМ С: > 1500 нМ

N	Структура	¹ H-ЯМР	Молекулярна маса [г/моль]	ВЕРХ/МС (ЕСІ)	Для людини ІС ₅₀ -значення [мкМ]	Для щурів ІС ₅₀ -значення [мкМ]	рівень ІС ₅₀ -значення [мкМ]
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
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

Таблиця 1

аббревіатури: Н.В. = не встановлено, m_c = мультиплетний центр
 Активність інгібування визначається: А: 0-800 нМ В: 800-1500 нМ С: > 1500 нМ

N	Структура	¹ H-ЯМР	Молекулярна маса [г/моль]	ВЕРХ/МС (ЕІ)	Для людини ІС ₅₀ -Значення [мкМ]	Для щурів ІС ₅₀ -Значення [мкМ]	рівень ІС ₅₀ -Значення [мкМ]
64		δ (CD ₃ OD) = 1.99 (mC, 2H, CH ₂), 2.85 (mC, 2H, CH ₂), 2.91 (mC, 2H, CH ₂), 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	Н.В.
65		δ (CD ₃ OD) = 2.00 (mC, 2H, CH ₂), 2.84 (mC, 2H, CH ₂), 2.94 (mC, 2H, CH ₂), 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	Н.В.
66		δ (CD ₃ OD) = 2.00 (mC, 2H, CH ₂), 2.84 (mC, 2H, CH ₂), 2.94 (t, J = 7.8 Hz, 2H, CH ₂), 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	Н.В.
67		δ (CD ₃ OD) = 1.94 (mC, 2H, CH ₂), 2.84 - 2.92 (m, 4H, CH ₂), 3.82 (s, 3H, O-CH ₃), 3.83 (s, 3H, O-CH ₃), 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	Н.В.

Таблиця 1

аббревіатури: Н.В. = не встановлено, m_c = мультиплетний центр
 Активність інгібування визначається: А: 0-800 нМ В: 800-1500 нМ С: > 1500 нМ

N	Структура	¹ H-ЯМР	Молекулярна маса [г/моль]	ВЕРХ/МС (ЕСІ)	Для людини ІС ₅₀ -Значення [мкМ]	Для щурів ІС ₅₀ -Значення [мкМ]	рівень ІС ₅₀ -Значення [мкМ]
68		δ= 1.90 (mC, 2H, CH ₂), 2.63 (mC, 2H, CH ₂), 2.74 (mC, 2H, CH ₂), 5.27 (s, 2H, O-CH ₂), 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, CH ₂), 2.62 (mC, 2H, CH ₂), 2.74 (mC, 2H, CH ₂), 5.18 (mC, 2H, O-CH ₂), 7.27 - 7.77 (m, 6H, CHAr), 10.21 (s, 1H, NH), 12.69 (s, 1H, OH).	423	424 [M+H] ⁺	A	A	Н.В.
72		δ= 1.73 (mC, 2H, CH ₂), 2.46 (mC, 2H, CH ₂), 2.57 (mC, 2H, CH ₂), 4.99 (mC, 2H, O-CH ₂), 7.00 - 7.62 (m, 8H, CHAr), 10.02 (s, 1H, NH), 12.70 (s, 1H, OH).	371	372 [M+H] ⁺	A	B	Н.В.
74		δ= 1.82 (mC, 2H, CH ₂), 2.55 (mC, 2H, CH ₂), 2.67 (mC, 2H, CH ₂), 5.11 (mC, 2H, O-CH ₂), 7.14 - 7.72 (m, 7H, CHAr), 10.18 (s, 1H, NH), 12.53 (s, 1H, OH).	389	390 [M+H] ⁺	A	A	Н.В.
76		δ (CDCl ₃) = 2.01 (mC, 2H, CH ₂), 2.99 - 3.04 (m, 4H, CH ₂), 3.81 (s, 3H, O-CH ₃), 6.96 - 7.04 (m, 2H, CHAr), 7.27 - 7.41 (m, 4H, CHAr), 8.19 (s, 1H, NH), 8.28 (mC, 1H, CHAr).	355	356 [M+H] ⁺	A	B	A

Сполуки відповідно до формули (I) можуть бути одержані за допомогою багатьох способів,

включаючи спосіб описаний в JP-A-50-121428. Серед кращих варіантів здійснення способів відповідно до винаходу використовуються два наступних способи синтезу.

Спосіб 1: На першій стадії циклоалкен-1,2-дикарбонова кислота може бути одержана з відповідних α, α' -дибром алкандикарбонових кислот як описали R.N. Mc Donald і R.R. Reitz, J. Org. Chem. 37, (1972) 2418-2422. Циклопентен-1,2-дикарбонова кислота також може бути одержана у великих кількостях з пімелінової кислоти [D.C. Owsley und J.J. Bloomfield, Org. Prep. Proc. Int. 3, (1971) 61-70; R. Willstätter, J. Chem. Soc. (1926), 655-663].

Дикарбонові кислоти заміщені в або на кільцевій системі можуть бути синтезовані в цілому за допомогою синтезу ціангідрину [Shwu-Jiüan Lee та ін., Bull. Inst. Chem. Academia Sinica Number 40, (1993), 1-10 або B. R. Baker та ін., J. Org. Chem. 13, 1948, 123-133; і B. R. Baker та ін., J. Org. Chem. 12, 1947, 328-332; L. A. Paquette та ін., J. Am. Chem. Soc. 97, (1975), 6124-6134].

Дикарбонові кислоти потім можуть бути перетворені на відповідні ангідриди кислот шляхом здійснення реакції між ними і ангідридом оцтової кислоти [P. Singh і S.M. Weinreb, Tetrahedron 32, (1976), 2379-2380].

Інші способи для одержання різних ангідридів кислот відповідно до формули (II) описані в V. A. Montero та ін., 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; і W. Flaig, J. Lieb. Annalen d. Chem. 568, (1950), 1-33.

Ці ангідриди потім можуть вступити в реакцію з відповідними амінами, що приводить до одержання бажаних амідів відповідно до формули (I). Ця реакція може бути проведена або за допомогою реакційних умов описаних в J.V. de Julian Ortiz та ін., J. Med. Chem. 42, (1999), 3308 (шлях А, визначений у прикладі 1) або за допомогою 4-диметиламіно піридину (шлях В, визначений у прикладі 1).

Спосіб 2: Аміді відповідно до формули (I) також можуть бути синтезовані за допомогою реакції аміну відповідно до формули (IV) з арилбороновою кислотою відповідно до загальної формули (V) [M. P. Winters, Tetrahedron Lett., 39, (1998), 2933-2936].

Біариланілін може бути синтезований в цілому шляхом сполучення за допомогою паладію [G. W. Kabalka та ін., Chem. Commun., (2001), 775; A. Demeter, Tetrahedron Lett. 38; (1997), 5219-5222; V. Snieckus, Chem. Commun. 22, (1999), 2259 - 2260].

Спосіб 3: Аміді відповідно до формули (I) також можуть бути синтезовані за допомогою реакції похідного галогену відповідно до формули (VI) з арилбороновою кислотою відповідно до загальної формули (VII) [N. E. Leadbeater, S. M. Resouly, Tetrahedron, 55, 1999, 11889-11894].

Кальцієві солі відповідно до даного винаходу можуть бути застосовані при різноманітних людських і тваринних захворюваннях, краще людських захворюваннях, в яких інгібування піримідинового метаболізму є доцільним. Такими захворюваннями є:

- фіброз, увеїт, риніт, астма або артропатія, зокрема, артроз

- всі форми ревматизму

- гострі імунологічні ускладнення і розлади, такі як сепсис, септичний шок, ендотоксичний шок, грам-негативний сепсис, синдром токсичного шоку, синдром гострої дихальної недостатності, церебральний інсульт, реперфузійна травма, травми центральної нервової системи, тяжкі форми алергії, реакції «трансплантат проти хазяїна» і «хазяїн проти трансплантата», хвороба Альцгеймера або парез, рестеноз, хронічні запальні захворювання легень, силікоз, саркоїдоз легень, хвороба резорбції кісток. Ці імунологічні ускладнення також включають бажану модуляцію і пригнічення імунної системи;

- усі типи аутоімунних захворювань, зокрема ревматоїдний артрит, ревматоїдний спондиліт, остеоартроз, подагричний артрит, розсіяний склероз, інсулінозалежний цукровий діабет і інсулін незалежний діабет, червоний вовчак, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, запальні захворювання кишечника, а також інші хронічні запалення, хронічна діарея;

- дерматологічні захворювання, такі як псоріаз;

- прогресуюча атрофія сітківки;

- усі види інфекцій, включаючи опортуністичні інфекції.

Кальцієві солі відповідно до винаходу і лікарські засоби приготовлені з ними в цілому придатні для лікування порушень проліферації клітин, для лікування або профілактики імунологічних захворювань і патологічних станів (як наприклад запальні захворювання, нейроімунологічні захворювання, аутоімунні захворювання або інші).

Кальцієві солі відповідно до даного винаходу є також придатними для розробки імуномодуючих і протизапальних лікарських засобів або, більш загально, для лікування захворювань, в яких інгібування піримідинового біосинтезу є доцільним.

Кальцієві солі відповідно до даного винаходу є також придатними для лікування

захворювань, які викликані проліферацією клітин злоякісного новоутворення, такого як всі форми гематологічного і солідного раку. Таким чином, сполуки відповідно до винаходу і лікарські засоби, приготовлені з ними в цілому являються придатними для регуляції клітинної активації, клітинної проліферації, життєстійкості клітин, клітинного диференціювання, клітинного циклу, клітинного дозрівання і загибелі клітин або щоб викликати системні зміни в метаболізмі, такі як зміни в цукровому, ліпідному або білковому обміні речовин. Вони також можуть бути застосовані для підтримки генерації клітин крові, в тому числі росту клітин і генерації (кровотворний ефект) після виснаження чи знищення клітин, викликаного, наприклад, токсичними речовинами, радіацією, імунотерапією, дефектами росту, недостатнім харчуванням, розладом всмоктування, імунною дисрегуляцією, анемією і т.п., або для забезпечення терапевтичного контролю генерації і деградації тканин, і терапевтичної модифікації забезпечення життєдіяльності клітин і тканин, а також гомеостазу клітин крові.

Ці захворювання і патологічні стани включають, але не обмежуються, рак як гематологічні (наприклад, лейкоз, лімфома, міелома) або солідні пухлини (наприклад, рак молочної залози, рак простати, рак печінки, рак сечового міхура, рак легені, рак стравоходу, рак шлунка, рак товстої кишки, рак сечостатевої системи, рак шлунково-кишкового тракту, рак шкіри, рак підшлункової залози, рак головного мозку, рак матки, рак товстої кишки, рак голови і шиї, рак яєчників, меланома, астроцитом, недрібноклітинний рак легені, гліома, базальноклітинна і плоскоклітинна карцинома, саркоми, як саркома Капоші і остеосаркома), лікування розладів за участю Т-клітин, таких як апластична анемія і синдром Ді Джорджі, дифузний токсичний зоб.

Раніше було виявлено, що лефлуномід здатний інгібувати реплікацію ЦМВ в культурі клітин. Очний герпес є найбільш поширеною причиною інфекційної сліпоти в розвинених країнах світу. Тільки в США налічується близько 50,000 випадків на рік, з яких 90% є рецидиви початкових інфекцій. Рецидиви лікують противірусними препаратами і кортикостероїдами. Цитомегаловірус, інший вірус герпесу, є загальною причиною ушкоджень сітківки і сліпоти у хворих на СНІД. Сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути використані окремо або в комбінації з іншими противірусними сполуками, такими як ганцикловір і фосканет для лікування таких захворювань.

Кальцієві солі відповідно до даного винаходу надалі можуть бути застосовані для захворювань, які були викликані протозойною інвазією у людей і тварин. Такі тваринні і людські патогенні одноклітинні організми краще являють собою внутрішньоклітинні активні паразити типу Apicomplexa або Sarcomastigophora, особливо Trypanosoma, Plasmodia, Leishmania, Babesia і Theileria, Cryptosporidia, Sarcocystida, Amoebia, Coccidia і Trichomonadia. Ці активні речовини або відповідні препарати є особливо придатними для лікування тропічної малярії, викликаній Plasmodium falciparum, триденної малярії, викликаній Plasmodium vivax або Plasmodium ovale і для лікування чотириденної малярії, викликаній Plasmodium malariae. Вони також є придатними для лікування токсоплазмозу, викликаного Toxoplasma gondii, кокцидіозу, викликаного, наприклад, Isospora belli, кишкового саркоспоридіозу, викликаного Sarcocystis suis hominis, дизентерії, викликаній Entamoeba histolytica, криптоспоридіозу, викликаного Cryptosporidium parvum, синдрому Чагга-Стросса, викликаного Trypanosoma cruzi, сонної хвороби, викликаній Trypanosoma brucei rhodesiense або gambiense, шкірного і вісцерального, так само як і інших форм лейшманіозу.

Вони також є придатними для лікування тварин, інфікованих ветеринарними патогенними одноклітинними організмами, як Theileria parva, збудник бичачої лихоманки східного узбережжя, Trypanosoma congolense congolense або Trypanosoma vivax vivax, Trypanosoma brucei brucei, збудники африканського трипаномозу в рогатій худобі, Trypanosoma brucei evansi - збудник трипаномозу, Babesia bigemina, збудник піроплазмозу у великій рогатій худобі, Babesia bovis, збудник бабезіозу європейської у великій рогатій худобі, так само як і бабезіозу в собак, котів і овець, Sarcocystis ovis і ovifelis збудники саркоцитозу в овець, рогатій худобі і свиней, Cryptosporidia, збудники криптоспоридіозу в рогатій худобі і птиці, Eimeria і Isospora типи, збудники кокцидіозу в кролів, рогатій худобі, овець, свиней, птиці, особливо в курей та індиків. Застосування сполук відповідно до даного винаходу насамперед краще для лікування кокцидіозу або малярії, або для приготування лікарських засобів або корму для лікування цих захворювань. Це може мати профілактичний або лікувальний характер. При лікуванні малярії, сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути поєднані із іншими протималярійними засобами.

Кальцієві солі відповідно до даного винаходу можуть застосовуватися для вірусних інфекцій або інших інфекцій, викликаних, наприклад, Pneumocystis carinii.

Краще, захворювання або стан може лікуватися або попереджатися кальцієвими солями відповідно до даного винаходу, які вибрані з групи, яка включає реакції «трансплантат проти

хазяїна», і «хазяїн проти трансплантата», ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, системний червоний вовчак, запальні захворювання кишечника, і псоріаз.

Кальцієві солі сполук відповідно до формули (I) можуть бути введені тваринам., краще ссавцям, зокрема людям, собакам, і курям як терапевтичний засіб сам по собі, як суміш одного з
5 другим або у формі фармацевтичних препаратів, які дозволяють ентеральне або парентеральне застосування і які, як активна складова містять ефективну дозу щонайменше однієї з вищезазначених кальцієвих солей сполуки відповідно до формули (I), на додаток до звичайних фармацевтично-нешкідливих наповнювачів і добавок.

Терапевтичні засоби можуть бути введені перорально, наприклад у формі пігулок, таблеток,
10 драже, таблеток, вкритих цукровою оболонкою, твердих і м'яких желатинових капсул, розчинів, сиропів, емульсій або суспензій або аерозольних сумішей. Введення, тим не менше, може здійснюватися ректально, наприклад, у формі супозиторіїв, або парентерально, наприклад, у формі ін'єкцій або інфузій, або підшкірно, наприклад, у формі мазей, кремів або настоянок.

На додаток до вищезазначених солей активних сполук відповідно до формули (I),
15 фармацевтична композиція може містити інші звичайні, як правило, інертні матеріали-носії або наповнювачі. Таким чином, фармацевтичні препарати також можуть містити добавки, такі як, наприклад, наповнювачі, розріджувачі, розпушувачі, сполучні речовини, речовини, що сприяють ковзанню, зволожуючі речовини, стабілізатори, емульгатори, консерванти, підсолоджувачі, барвники, віддушки або ароматизатори, буферні речовини, і, крім того, розчинники або
20 солюбілізатори або речовини для досягнення ефекту депо, а також солі для зміни осмотичного тиску, глазурувальні речовини або антиоксиданти. Вони також можуть містити солі вищезазначених двох або більше сполук відповідно до формули (I), а також інші терапевтично активні речовини.

Таким чином, солі відповідно до даного винаходу можуть бути використані окремо або в
25 комбінації з іншими активними сполуками - наприклад, з вже відомими лікарськими засобами для лікування вищезазначених захворювань, причому в останньому випадку помітно, що сприятлива добавка здійснює підсилюючий ефект. Придатні кількості для введення людям у діапазоні від 5 до 500 мг.

Для одержання фармацевтичних препаратів, можуть бути використані фармацевтично-
30 інертні неорганічні або органічні наповнювачі. Для приготування пігулок, таблеток, драже і твердих желатинових капсул, можна використати, наприклад, лактозу, кукурудзяний крохмаль або його похідні, тальк, стеаринову кислоту або її солі і т.д. Допоміжними речовинами для м'яких желатинових капсул та супозиторіїв є, наприклад, жири, воски, напівтверді і рідкі поліоли, природні або затверділі масла і т.д. Придатними наповнювачами для виробництва розчинів і
35 сиропів є, наприклад, вода, сахароза, інвертний цукор, глюкоза, поліоли і т.д. Придатними наповнювачами для виробництва ін'єкційних розчинів є, наприклад, вода, спирти, гліцерин, поліоли або рослинні олії.

Доза може варіюватися в широких межах і повинна бути належною для конкретного стану у
40 кожному окремому випадку. Для зазначеного вище застосування відповідне дозування буде варіюватися залежно від способу введення, конкретного стану, який підлягає лікуванню, і бажаного ефекту. В цілому, однак, задовільні результати були досягнуті при дозуванні від 1 до 100 мг/кг маси тіла тварини, краще - від 1 до 50 мг/кг. Належне дозування для більших ссавців, наприклад, людей, є приблизно 10 мг до 3 г на добу, зручно введені за один раз, в розділених дозах від 2 до 4 разів на день, або у формі з уповільненим вивільненням.

В цілому, добова доза приблизно від 10 мг до 5000 мг, краще від 50 до 500 мг на людський
45 індивід є належною у випадку перорального введення, яке є кращою формою введення відповідно до винаходу. У випадку з іншими формами введення теж, добова доза встановлюється в подібних діапазонах.

Короткий опис фігур

50 Фігура 1: Зниження проліферації Т-клітин людини, викликане 2-(Біфеніл-4-ілкарбамоїл)-циклопент-1-енкарбоною кислотою, яка застосовується в концентрації 100 мкМ;

Фігура 2: Порівняння плазмових рівнів vidofludimus вільної кислоти (зафарбовані точки) і її кальцієвої солі (не зафарбовані точки) у щурів після одноразового прийому дози 10 мг/кг маси тіла.

55 Фігура 3: Спектр комбінаційного розсіювання для Ca солі (верхня лінія) і вільної кислоти (нижня)

Фігура 4: Оптична мікроскопія з перехресними поляризаторами vidofludimus Ca солі.

Фігура 5: ПРД vidofludimus Ca солі.

Фігура 6: ПРД vidofludimus вільної кислоти.

60 Приклади

Винахід далі ілюструється, але не обмежується, наступними прикладами. Наведені дані для конкретних сполук, зображених в таблиці 1 вище, також стосуються конкретних прикладів відповідно до даного винаходу.

Експериментальна частина / Параметри налаштування

¹H-ЯМР: ¹H-ЯМР спектри були записані за допомогою спектрометра Bruker DPX300 з частотою протону 300.13 МГц, 30° імпульсом збудження і затримкою рециркуляції 1 с. 16 сканувань були зібрані, D₂O; MeOD або d₆-ДМСО було використано як розчинник.

ДСК: Диференціальна скануюча калориметрія проводилася з інструментом Perkin Elmer DSC-7 (закрита золота кювета для зразків в атмосфері N₂). Зразок нагрівають до температури плавлення із швидкістю 10 К/хв, потім охолоджують (швидкість охолодження 200 К/хв), а потім нагрівають знову зі швидкістю 10 К/хв.

DVS (SMS): Surface Measurement Systems Ltd. DVS-1 аналізатор сорбції водяної пари. Зразок розміщують на платиновій кюветі для зразків і залишають для врівноваження при даній відносній вологості (в.в.), як правило, відносна вологість становить 50% Потім, заздалегідь визначена програма вологості була розпочата зі швидкістю сканування 5% зміни відносної вологості на годину. Перша стадія: з 50% в.в. до 0% в.в. (у випадку можливого використання гідрату як вихідний матеріал від 50 до 95% відносної вологості), друга стадія: від 0% до 95% відносної вологості (у випадку можливого використання гідрату як вихідний матеріал від 95 до 0% в.в.)

Фур'є-спектроскопія комбінаційного розсіювання світла: Фур'є-спектри комбінаційного розсіювання світла були записані на системі Фур'є-комбінаційного розсіювання світла Bruker RFS 100 із ближнім інфрачервоним Nd:YAG лазером, що працює при довжині хвилі 1064 нм і при охолоджуваному рідким азотом германієвому детекторі. Для кожного зразка, були проведені щонайменше 64 сканувань із роздільною здатністю 2 см⁻¹. Номінальна потужність лазера - 300 мВт. Фур'є дані комбінаційного розсіювання світла показані в області між 3500 до 100 см⁻¹. Нижче 100 см⁻¹ дані є ненадійними відповідно до зрізу фільтра Релея.

Оптична мікроскопія: Leitz Orthoplan 110680 мікроскоп оснащений камерою Leica DFC280 і IM50 v.5 програмним забезпеченням фіксації зображення. Зображення були записані з або без схрещених поляризаторів і з 4x, 10x, або 25x кратністю збільшення

Порошкова рентгенівська дифракція: Bruker D8, мідне випромінювання K_α, 40 кВ/40 мА; LynxEye детектор, 0,02 ° 2θ розмір кроку, 37 с - час кроку. Підготовка зразків: зразки були виміряні звичайним способом без спеціального обробки, окрім застосування невеликого тиску, щоб одержати рівну поверхню. Були використані тримачі зразків кремнієвих монокристалів (0,1, 0,5 або 1 мм завглибшки). Зразки чергувалися під час вимірювання.

Мікроскопія комбінаційного розсіювання світла: Renishaw inVia Reflex Raman System. Стабілізований діодний лазер з довжиною хвилі 785 нм та ІЧ розширеною Пельтьє-охолодженням ПЗС-камерою як детектор. Вимірювання проводилися з довгою фокусною відстанню об'єктиву 20x. Спектральний діапазон 2000-100 см⁻¹, 10 с - час виявлення, три збірки на спектр.

Розчинники: Для всіх експериментів були використані Fluka, Merck або ABCR розчинники аналітичного ступеня чистоти.

ТГМ-ІЧ спектроскопія: Термогравиметричні вимірювання були проведені за допомогою Netzsch Thermo-Microbalance TG 209 у поєднанні з Bruker Spectrometer Vector 22 бо з IFS 28 (кювета для зразків із крихтним отвором, N₂ швидкість нагрівання 10°C/хв., діапазон від 25°C до 350°C)

ВЕРХ: ВЕРХ проводили з Dionex UltiMate ® 3000 рідинним хроматографом, який містить розчинник Rack, вакуумний дегазатор, бінарну помпу (мікро), статичний змішувач (500 мкл), автоматичний пробовідбірник, пробовідбірну петлю 25 мкл, шприц 100 мкл, колонковий термостат і детектор DAD (полумікро вимірювальна комірка), що було налагоджено для УФ-аналізу. Аналіз даних був проведений з Chromeleon ® 6,80 SP3. Сполуки були розділені при 30°C на монолітній колонці C18 50x2 мм Phenomenex OropxTM. Об'єм ін'єкції був 2 мкл і визначення довжині хвилі 305 нм. Як рухома фаза, був використаний градієнт 0,1% мурашиної кислоти у воді з ВЕРХ/ацетонітрилі, починаючи з концентрації 5% ацетонітрилу. Вихідна концентрація була проведена протягом 1 хв, потім градієнт збільшили лінійно до 95% ацетонітрилу протягом 2 хв, тримали протягом 0,7 хв при 95% ацетонітрилі, після чого повернули до 5% ацетонітрилу протягом 0,1 хв і підтримували стабільним протягом 0,7 хв для повторного врівноваження колонки. Фазова швидкість витоку становить 1,5 мл/хв.

Приклад 1. Синтез сполук відповідно до формули (I)

Синтез сполук відповідно до формули (I) детально описано в WO 2003/0006425, що подано в даному описі як посилання.

Приклад 2. Аналіз інгібування активності ДГОДГ

Стандартна суміш для аналізу містила 50 мкМ дециклоубіхінон, 100 мкМ дигідрооротату, 60 мкМ 2,6-дихлоріндофенолу, а також 20 мОд ДГОДГ. Об'ємна активність використовуваного рекомбінантного ферменту була 30 Од/мл. Вимірювання проводилися в 50 мМ TrisHCl (150 мМ KCl, 0,1% Triton X-100, pH 8,0) при 30°C в кінцевому об'ємі 1 мл. Компоненти були змішані, і реакція почалася з додавання дигідрооротату. Процес реакції супроводжувався спектрофотометричними вимірюваннями зменшення поглинання при 600 нм протягом 2 хв.

Дослідження інгібування проводилися в стандартному аналізі з додатковим змінними кількостями інгібітору. Для визначення значень IC₅₀ (концентрація інгібітору необхідна для 50% інгібування) були застосовані щонайменше п'ять різних концентрацій інгібітору.

Ці дослідження проводилися з рекомбінантною людською, а також рекомбінантною щурячою ДГОДГ професором M. Löffler, Марбург, Німеччина [M. Löffler, Chem. Biol. Interact. 124, (2000), 61-76].

Як еталон активного метаболіту лефлуноміду A77-1726 (Сполука 12) був використаний [J. Jöckel та ін. Biochemical Pharmacology 56 (1998), 1053-1060].

Результати аналізу інгібування показані в наведеній вище таблиці 1. Очевидно, з порівняння IC₅₀-значень, що сполуки, використовувані для одержання солей відповідно до даного винаходу мають не тільки співставну або навіть кращу інгібуючу активність на людський профермент, ніж активний метаболіт лефлуноміду, але і більш високу специфіку для людського проферменту.

Приклад 3. Аналіз проліферації Т-клітин людини

Мононуклеарні клітини периферичної крові людини (МКПК) були одержані від здорових добровольців і передані до RPMI1640 клітинного культурального середовища, яке містить 10% діалізованої ембріональної телячої сироватки. 80,000 клітин на лунку були відмірені піпеткою в 96-ямковий планшет і фітогемаглютинін (ФГА) був доданий у фосфатному буферному розчині до кінцевої концентрації 20 мкг/мл, щоб стимулювати проліферацію Т-клітин. Vidofludimus був доданий в диметил (ДМСО, кінцева концентрація: 0,1% за об'ємом) до кінцевої концентрації, діапазоном від 20 нм до 50 мкМ. Після інкубації протягом 48 годин, проліферація клітин була вирахована за допомогою "клітинної проліферації ELISA BrdU" (Roche) відповідно до інструкцій виробника. Половина максимального інгібування (IC₅₀) була розрахована з використанням 4-х параметрної сигмоїдальної кривої. Проліферація Т-клітин інгібувалася Vidofludimus з IC₅₀ 4,1 мкМ. (див. фіг. 1).

Приклад 4: Одержання кальцієвих солей

300,4 мг Vidofludimus вільної кислоти розчиняють у 18 мл DCM/MeOH (3:1) і обробляють ультразвуком протягом 8 хвилин. 31,5 мг гідроксиду кальцію був суспендований у 3 мл DCM/MeOH (3:1); це повільно додають до розчину Vidofludimus вільної кислоти. Слабку суспензію перемішували протягом ночі при 25°C. Розчинник частково випарували в потоці азоту при температурі 25°C. Спостерігається густа світло-жовта суспензія. Тверду речовину відокремлюють фільтруванням і промивають DCM/MeOH (3:1). Матеріал сушать протягом 15 хв у вакуумі при 25°C. Матеріал кристалізують за допомогою способів, описаних в наступному.

З елементного аналізу було розраховано співвідношення фтору і кальцію. Елементний склад, по суті співставний з гемі-кальцієвою сіллю.

Спектр комбінаційного розсіювання світла новосформованої сполуки продемонстрував відмінності, характерні для вільної кислоти (див. фіг. 3 для обох спектрів). Відзначимо, що спектр комбінаційного розсіювання світла не являє собою просто нашарування вільної кислоти, солеутворюючий компонент і розчинник спектрів, наприклад, спектр комбінаційного розсіювання світла, де спостерігаються нові піки або зміщені піки, може відповідати солі. Тим не менш, тільки з спектра комбінаційного розсіювання світла не можна визначити, чи відбулося кристалізоване утворення солі. Піки зміщення також в принципі можуть бути пов'язані з комплексоутворенням вільної кислоти і солеутворюючим компонентом як аморфний продукт, на поліморф або вільної кислоти або солеутворюючого компоненту, на домішки або продукти розкладання. Таким чином, цілісність молекулярної структури була підтверджена ¹H -ЯМР.

Крім того, порошкова рентгенівська дифракція, показана на фігурі 5, демонструє, що було одержано кристалічний матеріал, однак іншого зразка ніж вільної кислоти (див. фіг. 6). При світловій мікроскопії були спостережені кристали (фіг. 4), ДСК (диференціальна скануюча калориметрія) показала температуру плавлення близько 155°C (визначаючи плавлення сольватованої і не-сольватованої форми), ТГМ-ІЧ спектроскопія (термогравиметрія-інфрачервона спектроскопія) вказує, що, ймовірно, метанол сольват і гідрат були сформовані і динамічне поглинання пари виявило десольватацію, разом із 0,3%, поглинанням води при відносній вологості близько 85% і 0,4% поглинанням води при відносній вологості 95% (не навпаки).

Приклад 5: Дослідження розчинності сполук

Були досліджені водні розчини Vidofludimus вільної кислоти (2-(3-Фтор-3'-метоксибіфеніл-4-ілкарбамоїл)-циклопент-1-енкарбонова кислота), її калієвої солі і кальцієвої солі. Принцип способу був заснований на керівництві ОЕСР для тестування хімічних речовин, 105 "Розчинність у воді". 2 мг експериментальних сполук зважують у пробірках еппендорф по 1,5 мл. Потім додають воду, щоб досягнути концентрації 5 мг/мл. Після приготування зразків розчинності, їх інкубують протягом 24 год. при 23°C при безперервному збовтуванні. Потім зразки центрифугують, щоб відокремити осад з розчиненої сполуки. Надосадові рідини були передані в марковані пробірки ВЕРХ для кількісного аналізу за допомогою ВЕРХ-УФ. Нарешті, ці зразки ВЕРХ аналізують на ВЕРХ-УФ системі та їхній вміст розраховують з калібрувальних кривих. Концентрація сполуки в надосадовій рідині дорівнює її розчинності у воді. Наступні розчинності у воді були виявлені для Vidofludimus вільної кислоти та її калієвої і кальцієвої солі:

Таблиця 2

Розчинність vidofludimus кальцієвої солі у порівнянні з калієвою сіллю і вільною кислотою

	Vidofludimus		
	вільна кислота	Калієва сіль	Кальцієва сіль
Розчинність [мкг/мл]	9.5	4700	16.2

Приклад 6: Визначення біодоступності

Біодоступність кальцієвих солей і вільної кислоти Vidofludimus при пероральному введенні були порівняні у самців щурів Wistar. Вільна кислота або кальцієва сіль була поміщена в желатинові капсули і тваринам здійснювали одноразове введення в дозі близько 10 мг еквівалента вільної кислоти на кілограм ваги тіла.

Чотирьом самцям щурів Wistar (діапазон маси тіла: 250-275 г) на групу вводили або Vidofludimus вільну кислоту або її кальцієву сіль. Капсули були введені в стравохід тварин за допомогою прикладного пристрою. Зразки венозної крові були взяті з тварин під анестезією ізофлурану в наступні моменти часу після введення: 30 хв, 1 год.; 2 год.; 4 год.; 6 год.; 8 год.; 24 год.; 28 год.; 32 год. та 48 год. Коагуляція інгібувалася з використанням На-гепарину і плазма була генерована центрифугуванням зразків крові. Зразки плазми були проаналізовані на Vidofludimus за допомогою РХ-МС/МС і фармакокінетичні параметри були розраховані відповідно до прямопропорційного трапецієподібного способу.

Для вивчення калієвої солі, шістьом самкам щурів Lewis (маса тіла близько 200 г) ввели або Vidofludimus вільну кислоту або її калієву сіль в дозі 30 мг/кг (еквіваленти вільної кислоти). Сполуки готували в 0,5% метилцелюлозі в фосфатному буферному розчині і вводили тваринам через шлунковий зонд. Зразки венозної крові були взяті з тварин під анестезією ізофлурану у наступні моменти часу після введення: 30 хв; 1 год.; 2 год.; 4 год.; 8 год.; 26 год.; 33 год.; 48 год. і 72 год. Коагуляція інгібувалася з використанням На-гепарину і плазма була генерована центрифугуванням зразків крові. Зразки плазми були проаналізовані на Vidofludimus за допомогою РХ-МС/МС і фармакокінетичні параметри (AUC) були розраховані відповідно до правила прямопропорційного трапецієподібного способу.

Біодоступність солей при пероральному введенні препарату були оцінені шляхом порівняння областей під часовими кривими концентрації плазми (AUC) і максимально досягнутих концентрацій плазми (C_{max} значення) Vidofludimus після введення солі з тими, за ким спостерігають після введення вільної кислоти. Ці співвідношення наведені в таблиці 3 і фіг. 2.

Таблиця 3

Порівняння фармакокінетичних параметрів після перорального застосування Vidofludimus до щурів

Сполука	AUC _{inf} /AUC _{inf} , вільна кислота	C _{max} /C _{max} , вільна кислота
Vidofludimus вільна кислота	1	1
Калієва сіль	0.96	1.09
Кальцієва сіль	1.72	1.67

Приклад 7: Визначення довготривалої стабільності

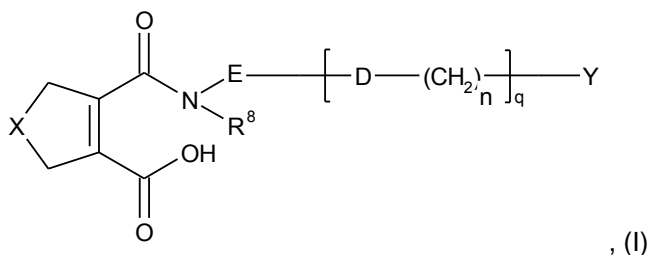
Сполуки зберігалися протягом 18 місяців при температурі навколишнього середовища (20-25°C, при 30-60% відносній вологості), а потім аналізували на чистоту за допомогою ВЕРХ.

Сполука	Поява продукту гідролізу в ВЕРХ після 18 місяців зберігання	Площа піку
Vidofludimus вільна кислота	Нижче LOD*	>99%
Ca сіль	Нижче LOD*	>99%

5 *LOD для продукту гідролізу: 0,1 мкг/мл

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Кальцієва сіль сполуки відповідно до загальної формули (I)



де

X вибраний з групи, яка складається з CH₂, S або O;

D являє собою O або S;

R⁸ являє собою водень або алкіл;

E являє собою необов'язково заміщену феніленову групу;

Y являє собою моноциклічну або біциклічну заміщену або незаміщену 6-9-членну кільцеву систему, яка може містити один або кілька гетероатомів, вибраних з N або S, і яка містить щонайменше одне ароматичне кільце;

n являє собою 0 або 1; i

q являє собою 0 або 1;

за умови, що кальцієві солі сполук, де X=CH₂, q=0, Y=незаміщений феніл і E=незаміщений фенілен, виключені,

або її гідрат.

2. Кальцієва сіль або її гідрат за п. 1, в якій R⁸ являє собою водень або метил.

3. Кальцієва сіль або її гідрат за п. 1 або 2, в якій Y являє собою заміщений або незаміщений феніл.

4. Кальцієва сіль або її гідрат за будь-яким з пп. 1-3, в якій q являє собою 0.

5. Кальцієва сіль або її гідрат за будь-яким з пп. 1-4, в якій E являє собою незаміщену феніленову групу або феніленову групу, яка заміщена однією або кількома групами, незалежно вибраними з галогенової, нітро- або алкоксильної.

6. Кальцієва сіль або її гідрат за будь-яким з пп. 1-5, в якій Y являє собою незаміщену фенільну групу або фенільну групу, яка заміщена однією або кількома групами, незалежно вибраними з галогенової, алкільної, алкоксильної, галоалкоксильної, галоалкільної або CN.

7. Кальцієва сіль або її гідрат за будь-яким з пп. 1-5, в якій E являє собою фенільну групу, яка заміщена однією або кількома групами, незалежно вибраними з метоксильної або трифторметоксильної, навіть більш краще метоксильної.

8. Кальцієва сіль або її гідрат за будь-яким з пп. 1-7, в якій сполука відповідно до формули (I) являє собою 2-(3-фтор-3'-метоксибіфеніл-4-ілкарбамоїл)-циклопент-1-енкарбонову кислоту.

9. Фармацевтична композиція, яка містить сіль або її гідрат, як визначено в будь-якому з пп. 1-8, разом з фармацевтично прийнятними розріджувачами або носіями.

10. Кальцієва сіль або її гідрат за будь-яким з пп. 1-8 для застосування як лікарського засобу.

11. Застосування кальцієвої солі або її гідрату за будь-яким з пп. 1-8 у виробництві лікарського засобу для застосування при лікуванні захворювання або терапевтичному показанні, що вибрано з групи, яка включає ревматизм, гострі імунологічні розлади, аутоімунні захворювання, захворювання, викликані проліферацією клітин злоякісного новоутворення, запальні

захворювання, захворювання, викликані протозойною інвазією у людей і тварин, захворювання, викликані вірусними інфекціями і *Pneumocyst carinii*, фіброз, увеїт, риніт, астма або артропатія.

12. Застосування за п. 11, в якому захворювання або терапевтичне показання вибрано з групи, яка включає реакції "трансплантат проти хазяїна" і "хазяїн проти трансплантата", ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, червоний вовчак, запальні захворювання кишечника і псоріаз.

13. Процес одержання кальцієвої солі або її гідрату, як визначено в будь-якому з пп. 1-8, в якому здійснюють стадії:

а) додавання суспензії гідроксиду кальцію в органічний розчинник до розчину вільної кислоти сполуки відповідно до формули (I), як визначено в будь-якому з пп. 1-9,

10 б) перемішування суспензії, одержаної на стадії а),

в) принаймні часткове випаровування вказаного органічного розчинника з одержанням суспензії кальцієвої солі вказаної сполуки відповідно до формули (I),

г) виділення кальцієвої солі вказаної сполуки відповідно до формули (I) з суміші, одержаної на стадії в), і

15 д) промивання кальцієвої солі вказаної сполуки відповідно до формули (I), одержаної на стадії г), зазначеним органічним розчинником.

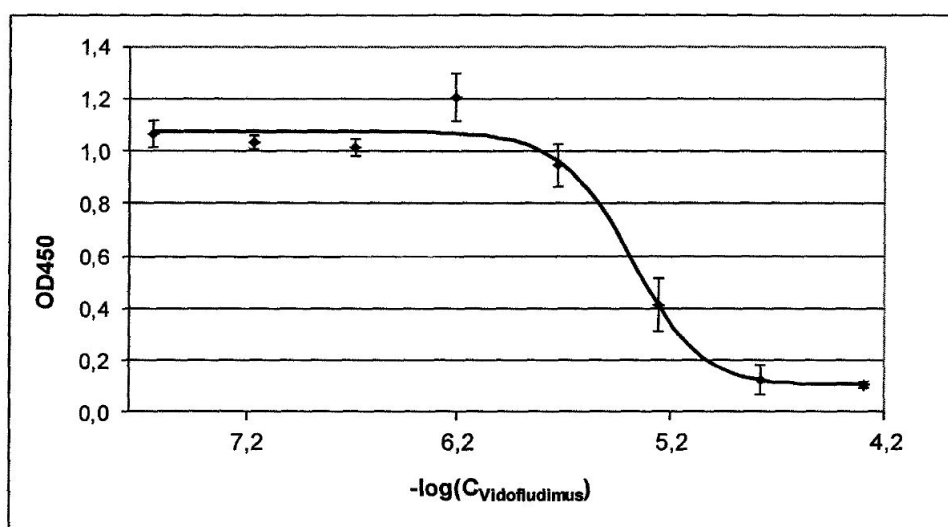


Fig.1

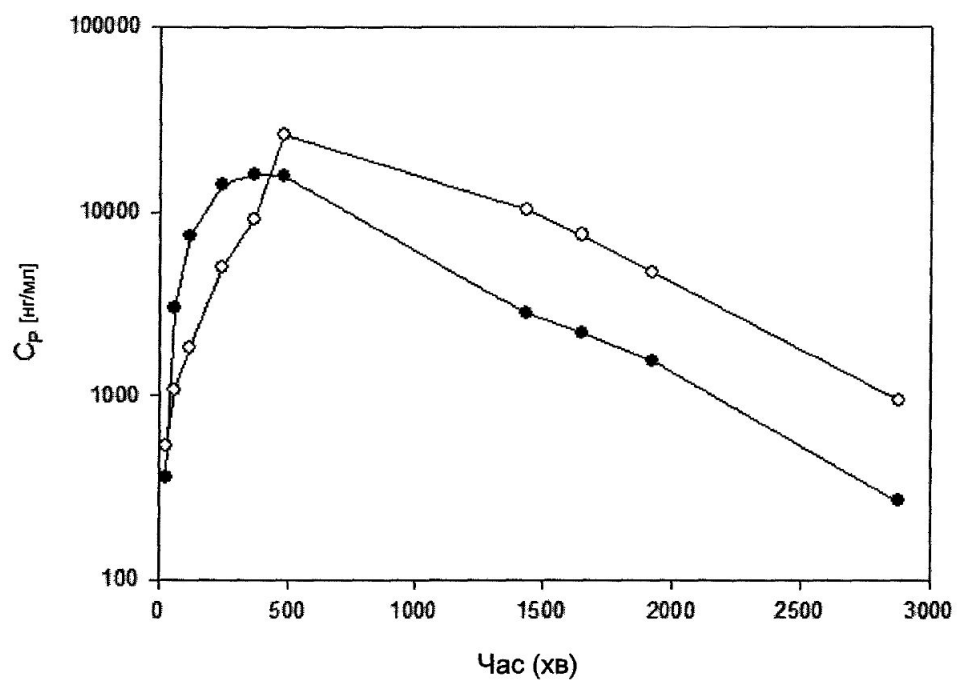


Fig. 2

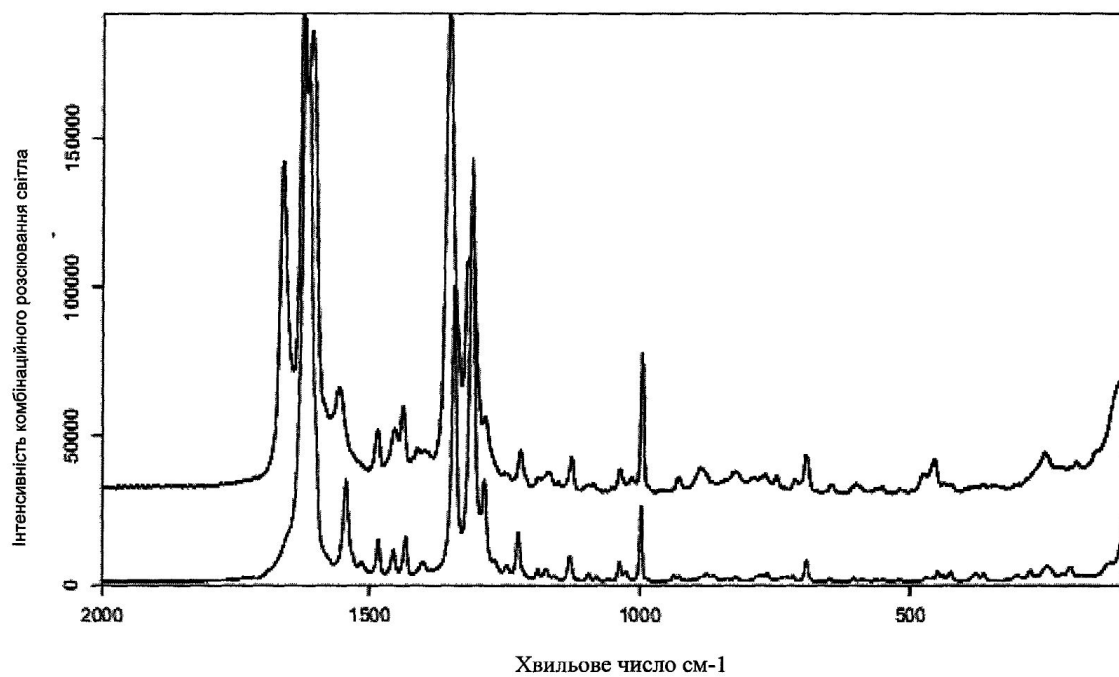


Fig. 3

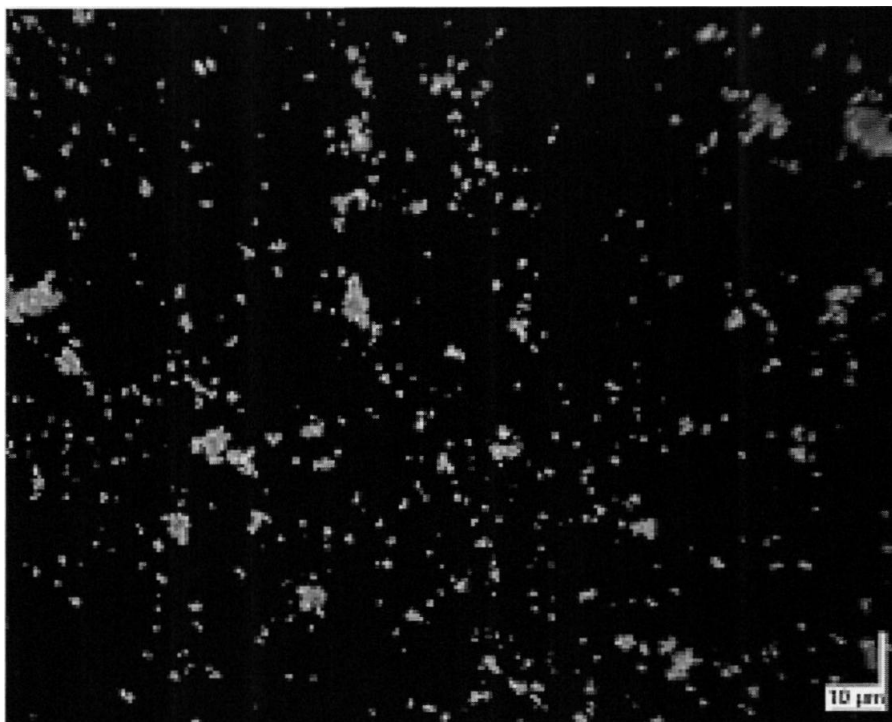


Fig.4

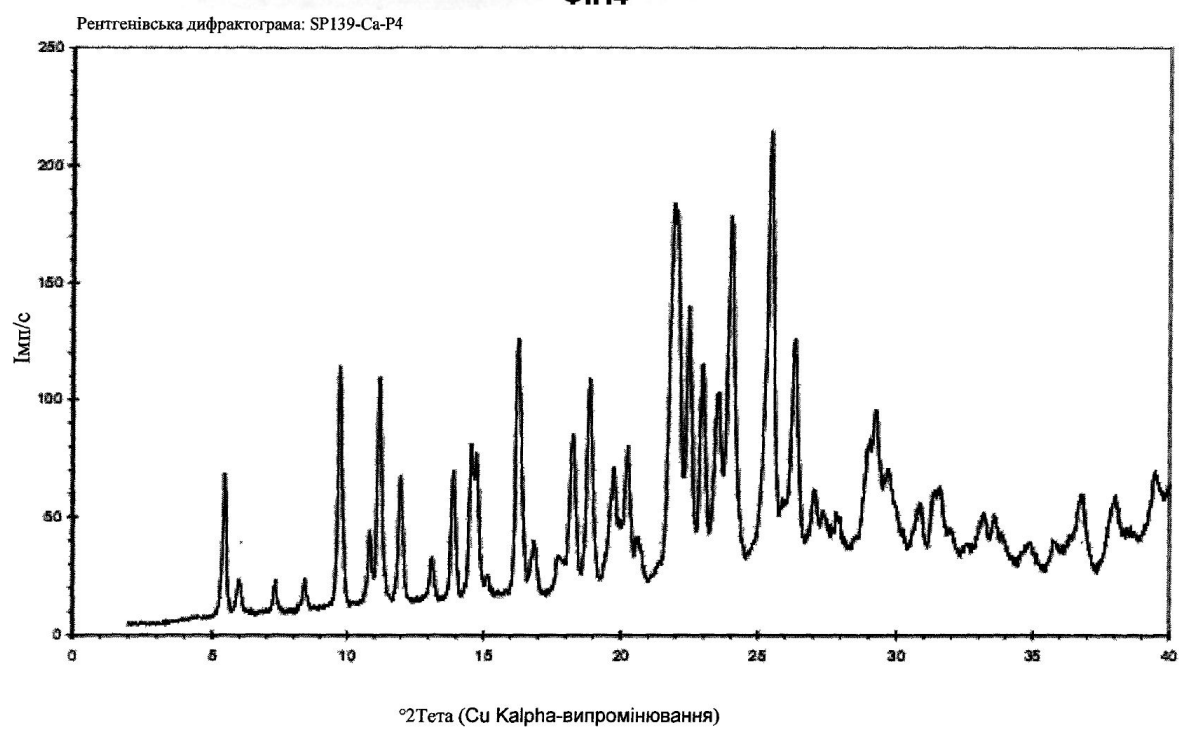
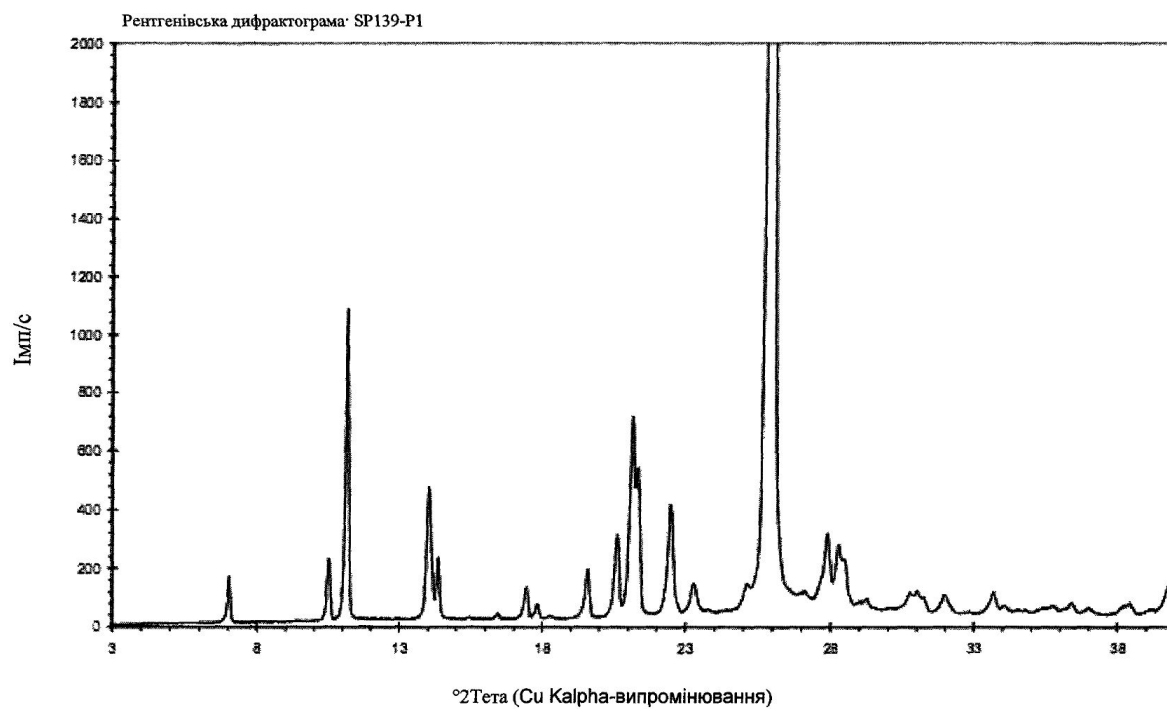


Fig.5



Фиг.6

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601