

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5379692号
(P5379692)

(45) 発行日 平成25年12月25日(2013.12.25)

(24) 登録日 平成25年10月4日(2013.10.4)

(51) Int. Cl.		F I	
C O 7 D 401/14	(2006.01)	C O 7 D 401/14	C S P
C O 7 D 403/04	(2006.01)	C O 7 D 403/04	
C O 7 D 403/06	(2006.01)	C O 7 D 403/06	
C O 7 D 403/14	(2006.01)	C O 7 D 403/14	
C O 7 D 405/14	(2006.01)	C O 7 D 405/14	

請求項の数 28 (全 239 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-535728 (P2009-535728)	(73) 特許権者	505403119
(86) (22) 出願日	平成19年11月8日(2007.11.8)		プロビオドルグ エージー
(65) 公表番号	特表2010-509284 (P2010-509284A)		ドイツ連邦共和国 06120 ハルレ/ サアレ ウェインベルグウエグ 22
(43) 公表日	平成22年3月25日(2010.3.25)	(74) 代理人	100097456
(86) 国際出願番号	PCT/EP2007/062030		弁理士 石川 徹
(87) 国際公開番号	W02008/055945	(72) 発明者	ミチャエル トホルマン
(87) 国際公開日	平成20年5月15日(2008.5.15)		ドイツ連邦共和国 82152 マルトイ ンスリエド アム クロプフェルスビトズ 19エー オリゲニス ジーエムビーエ イチ
審査請求日	平成22年11月5日(2010.11.5)		
(31) 優先権主張番号	60/864,986		
(32) 優先日	平成18年11月9日(2006.11.9)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

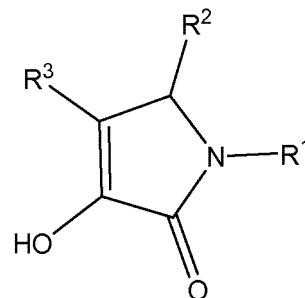
(54) 【発明の名称】 潰瘍、癌及び他の疾患の治療のためのグルタミンシルクラーゼの阻害薬としての3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロピロール-2-オン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

全ての互変異性体及び立体異性体を含む、式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩、又は溶媒和物：

【化1】



(I)

(式中、R¹は、1H-ベンゾイミダゾリル又は3-イミダゾール-1-イル-プロピルを表し；
R²は、-アルケニルアリール；-アルケニルヘテロアリール；アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ-、チオアルキル、-C(O)OH及び-C(O)O-アルキルから選択される1個以上の基により任意に置換されてよい、カルボシクリル；-アルキルカルボシクリル；-ア

ルキルヘテロシクリル；アリール；ヘテロアリール；1個以上のアルキル基により任意に置換された、ヘテロシクリル；-アルキルアリール；-アルキル(アリール)₂、-アルキルヘテロアリール；-アリール-ヘテロアリール；ヘテロシクリル-アリール-；-アリール-アリール；-ヘテロアリール-アリール；-ヘテロアリール-ヘテロアリール、及び-C(O)R⁴を表し；

R³は、アリール；ヘテロアリール；又は-C(O)R⁵を表し；

R⁴は、アリール、ヘテロアリール、-アルキルアリール、-アルキルヘテロアリール、カルボシクリル、ヘテロシクリル、-アルキルカルボシクリル及び-アルキルヘテロシクリルを表し；

R⁵は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、-アルキルアリール、-アルキルヘテロアリール、カルボシクリル、ヘテロシクリル、-アルキルカルボシクリル及び-アルキルヘテロシクリルを表し；

但し、R¹が3-イミダゾール-1-イル-プロピルである場合、R³は-C(O)R⁵ではないことを条件とする。)

【請求項 2】

前記R¹が、3-イミダゾール-1-イル-プロピルを表す、請求項1記載の化合物。

【請求項 3】

前記R¹が、1H-ベンゾイミダゾール-5-イルを表し、ここでR¹が、フェニル環を介して式(1)のコアへ連結されている、請求項1記載の化合物。

【請求項 4】

前記R²が、1個以上のアルキル基により任意に置換されたアリール、ヘテロアリール、アリール-ヘテロアリール又はヘテロシクリルを表す、請求項1~3のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 5】

前記R²が、ヘテロアリールを表す、請求項4記載の化合物。

【請求項 6】

前記R²が、アリールを表す、請求項4記載の化合物。

【請求項 7】

前記R²が、置換フェニルを表す、請求項6記載の化合物。

【請求項 8】

前記R²が、1個以上のハロゲン原子により置換されたフェニルを表す、請求項7記載の化合物。

【請求項 9】

前記R³が、アリール、ヘテロアリール、又は-C(O)R⁵を表す、請求項1~8のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 10】

前記R³が、アリール又はヘテロアリールを表す、請求項9記載の化合物。

【請求項 11】

前記R³が、アリールを表す、請求項9記載の化合物。

【請求項 12】

前記R³が、ヘテロアリールを表す、請求項9記載の化合物。

【請求項 13】

前記R³が、-C(O)R⁵を表す、請求項9記載の化合物。

【請求項 14】

前記R⁵が、アルキルを表す、請求項13記載の化合物。

【請求項 15】

前記R⁵が、シクロアルキルを表す、請求項13記載の化合物。

【請求項 16】

下記から選択される、請求項1記載の式(1)の化合物：

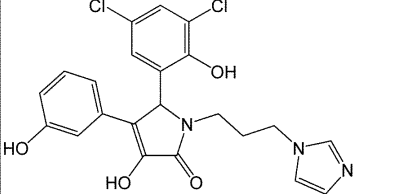
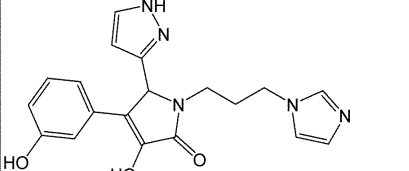
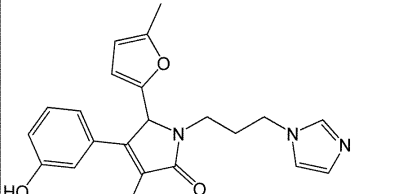
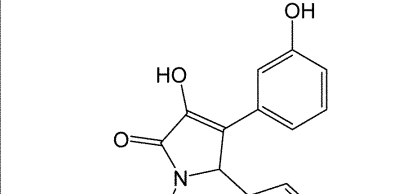
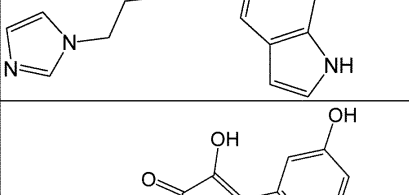
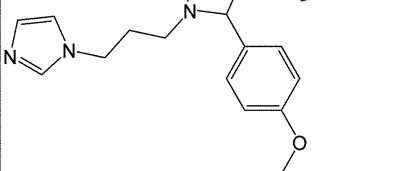
10

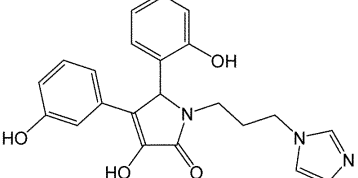
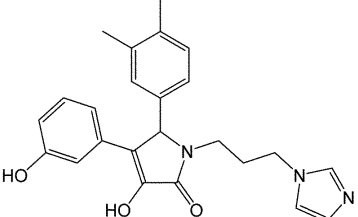
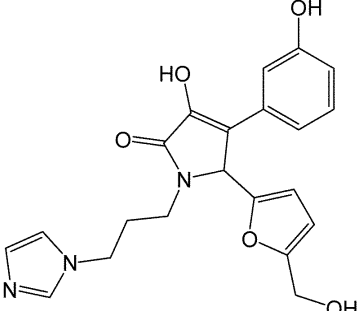
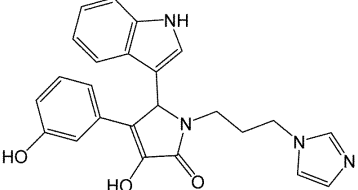
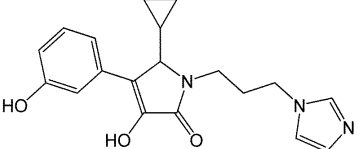
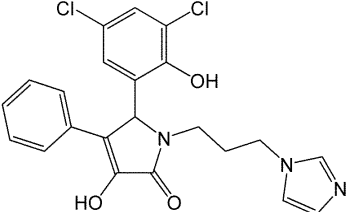
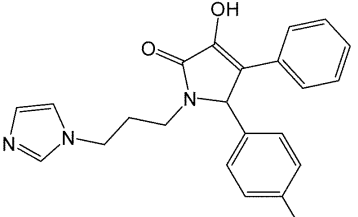
20

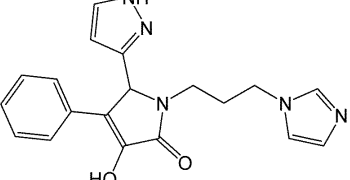
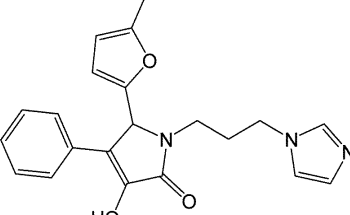
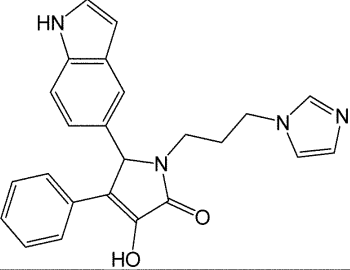
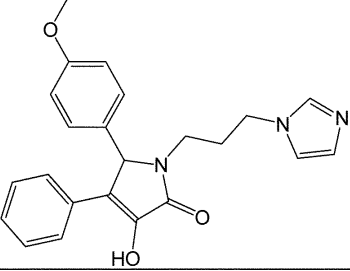
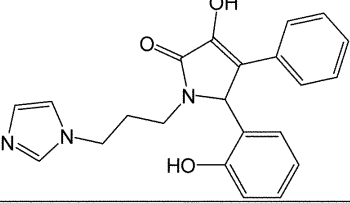
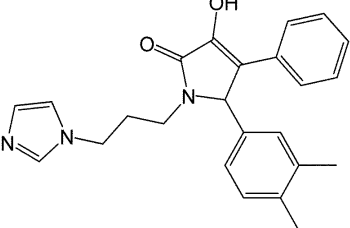
30

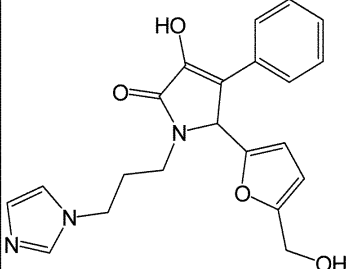
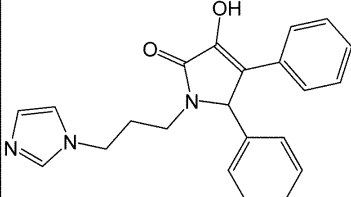
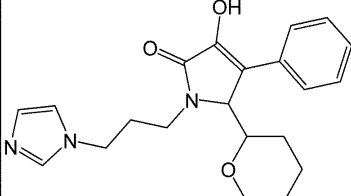
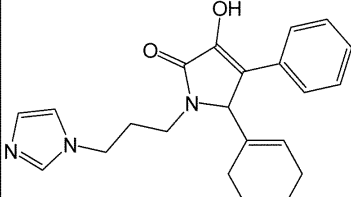
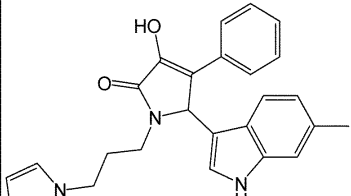
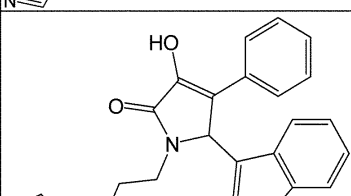
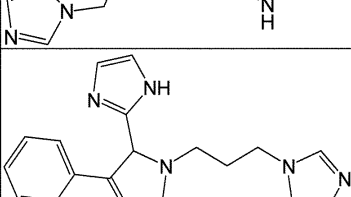
40

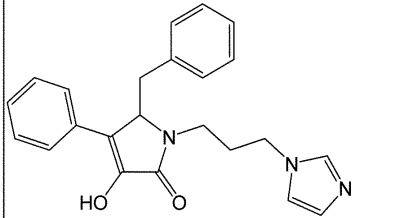
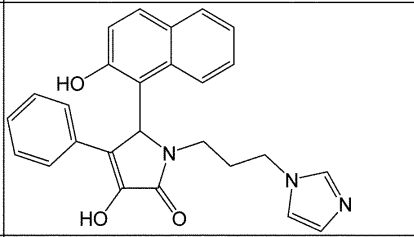
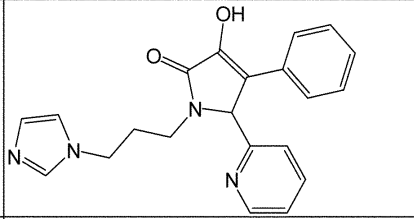
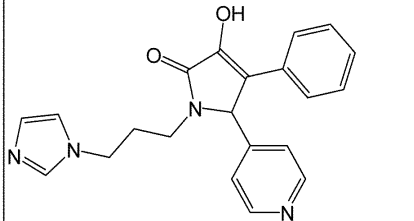
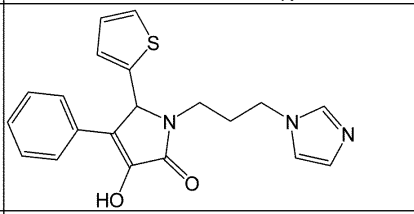
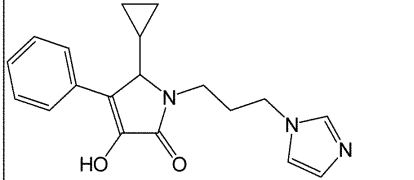
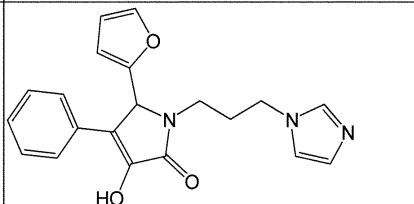
【表 1】

<p>5-(3,5-ジクロロ 2-ヒドロキシ-フェニル)-3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-p-トリル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(1H-ピラゾール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(5-メチル-フラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30
<p>3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(1H-インドール-5-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		40
<p>3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(4-メトキシ-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		40

<p>3-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシ-フェニル)-4-(3-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>5-(3,4-ジメチル-フェニル)-3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-4-(3-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>5-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30
<p>5-(3,5-ジクロロ 2-ヒドロキシ-フェニル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-5-p-トリル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		40

<p>3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-5-(1H-ピラゾール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(5-メチル-フラン-2-イル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(1H-インドール-5-イル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(4-メトキシ-フェニル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>3-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30
<p>5-(3,4-ジメチル-フェニル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		

<p>3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4,5-ジフェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>5-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>5-シクロヘキサ-1-エニル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30
<p>3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(6-メチル-1H-インドール-3-イル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		40
<p>3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(1H-インドール-3-イル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		50
<p>3-ヒドロキシ-5-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		60

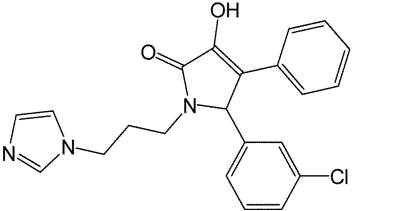
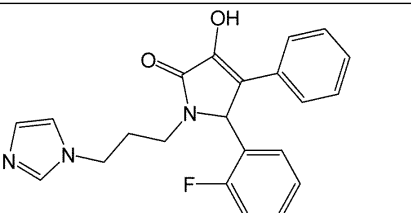
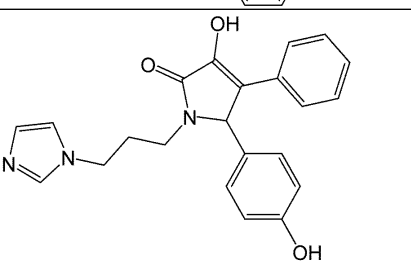
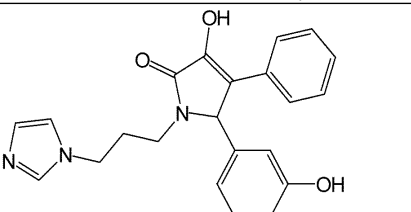
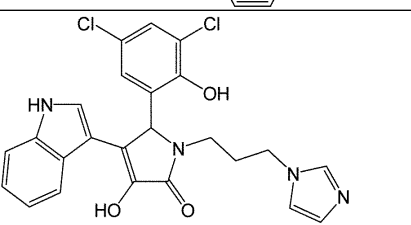
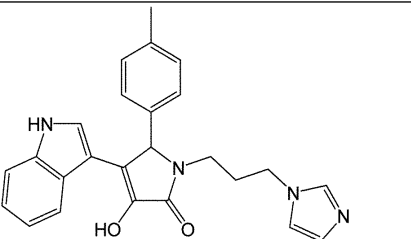
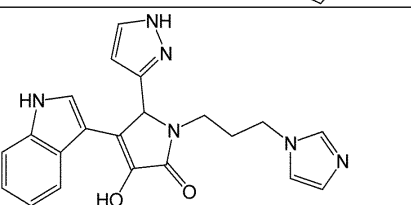
<p>5-ベンジル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>3-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシ-ナフタレン-1-イル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-5-ピリジン-2-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-5-ピリジン-4-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-5-チオフェン-2-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>5-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30
<p>5-フラン-2-イル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		40

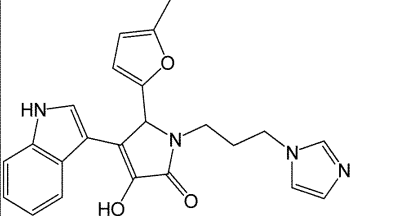
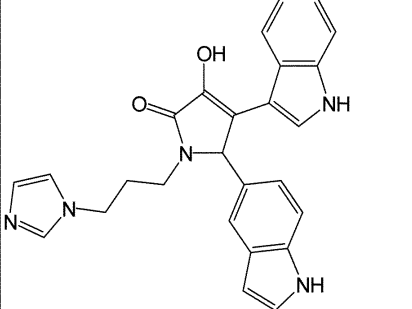
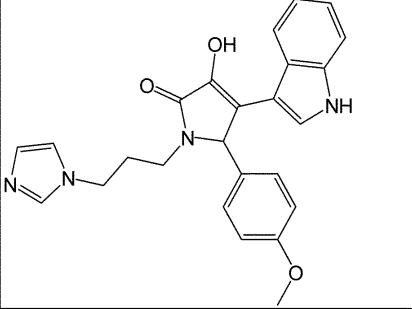
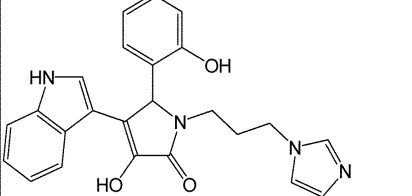
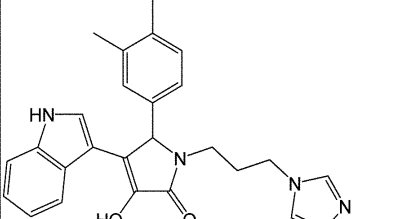
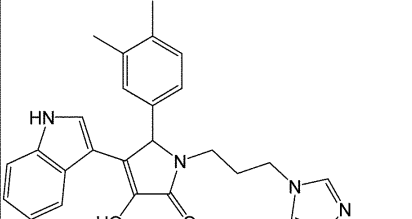
10

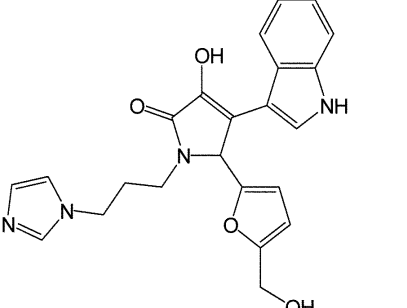
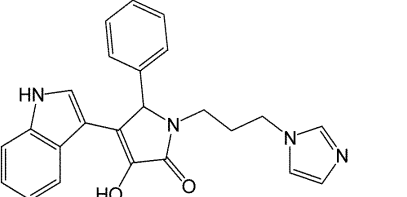
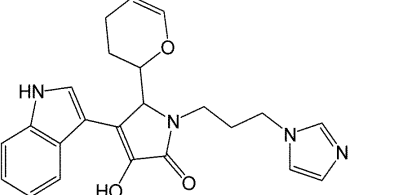
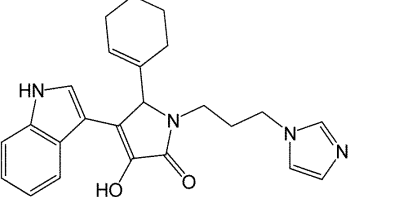
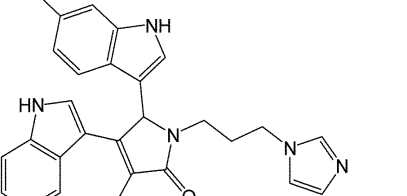
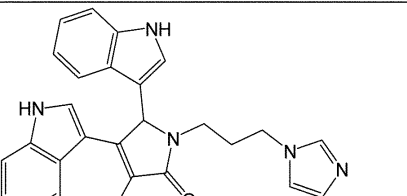
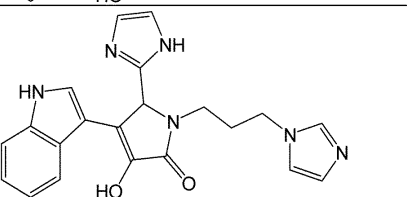
20

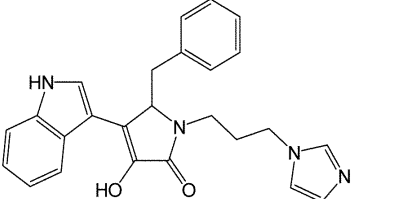
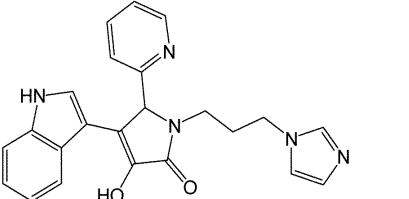
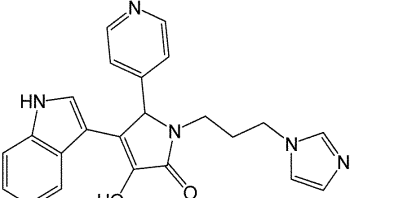
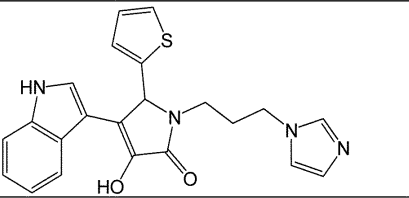
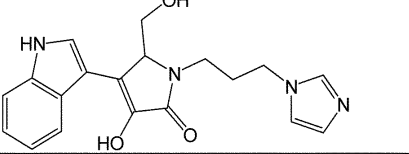
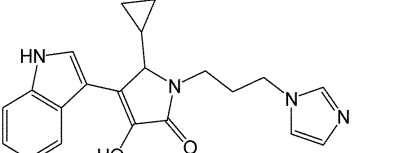
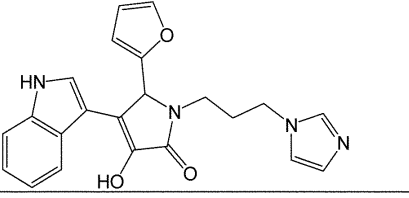
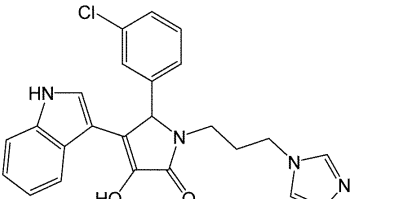
30

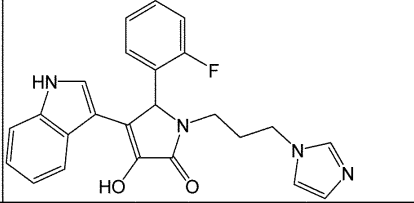
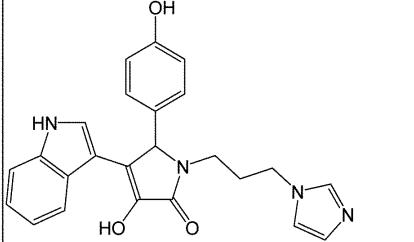
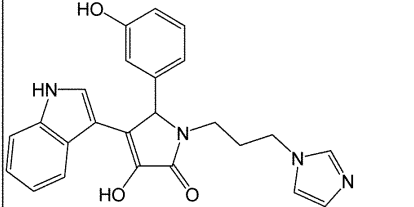
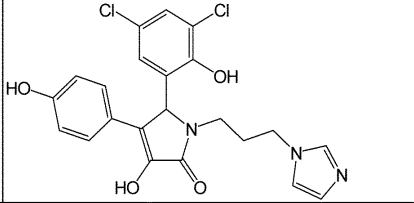
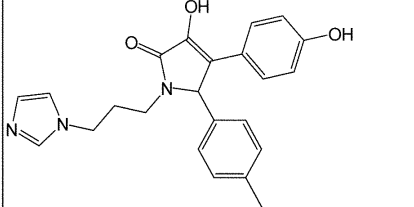
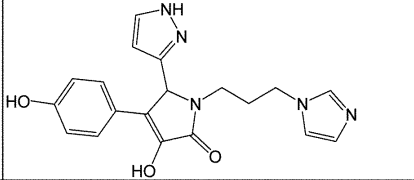
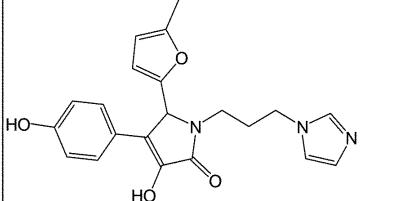
40

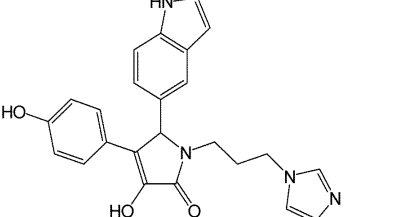
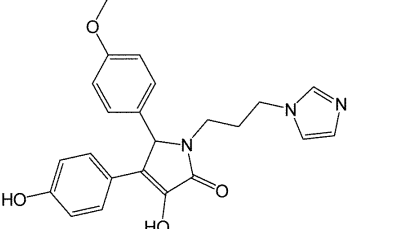
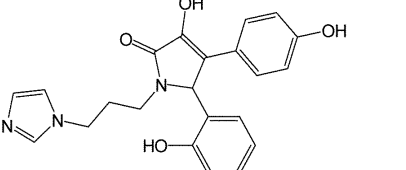
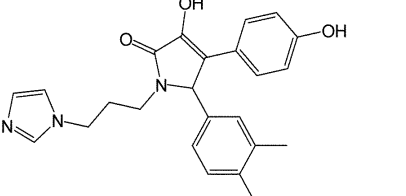
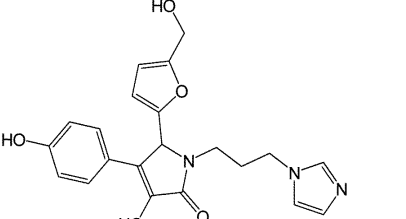
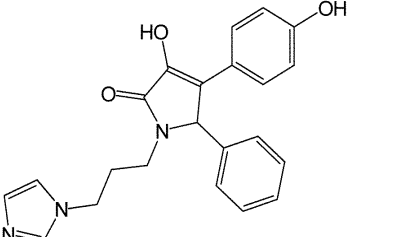
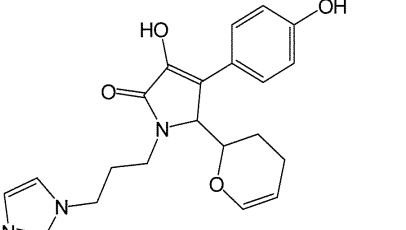
5-(3-クロロ-フェニル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン		
5-(2-フルオロ-フェニル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン		10
3-ヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン		
3-ヒドロキシ-5-(3-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン		20
5-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン		30
3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-5-p-トリル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン		
3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-5-(1H-ピラゾール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン		40

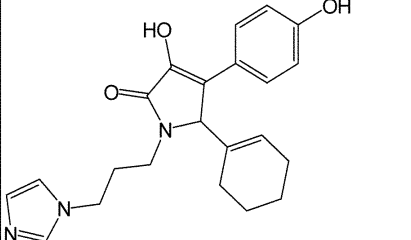
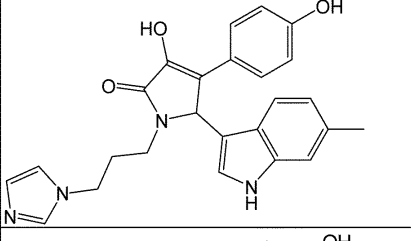
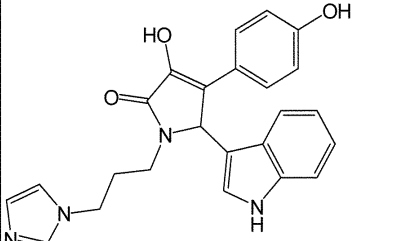
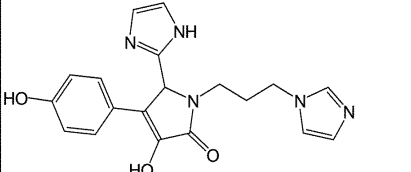
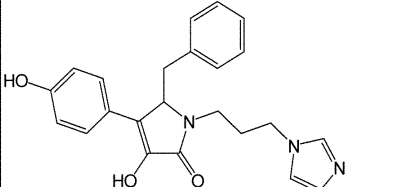
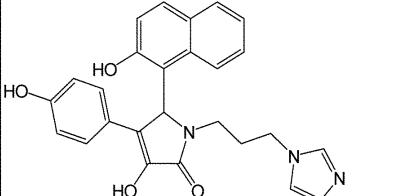
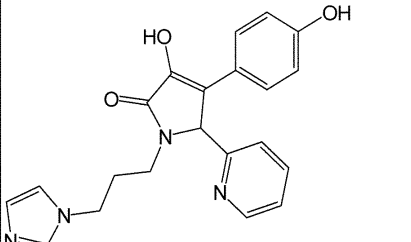
<p>3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-5-(5-メチル-フラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(1H-インドール-5-イル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-5-(4-メトキシ-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>3-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>5-(3,4-ジメチル-フェニル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30
<p>3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-5-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		40

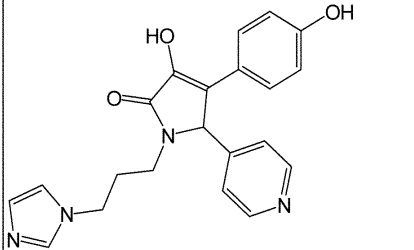
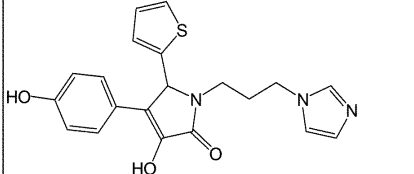
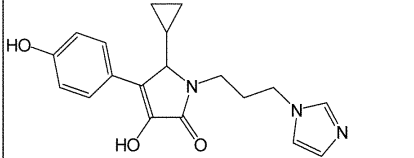
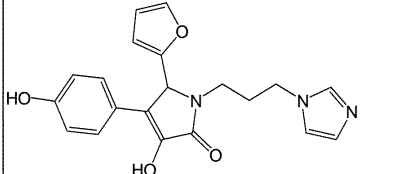
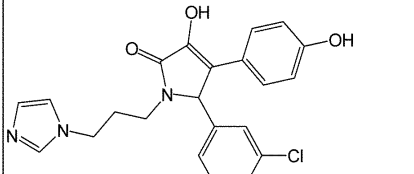
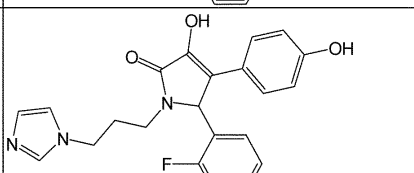
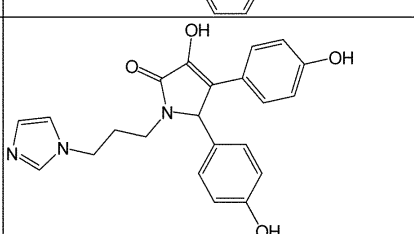
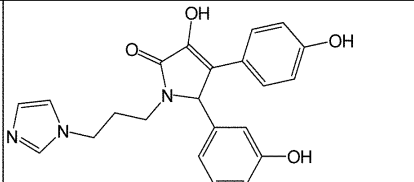
<p>3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-5-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>5-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30
<p>5-シクロヘキサ-1-エニル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		40
<p>3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-5-(6-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		40
<p>3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4,5-ビス-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>3-ヒドロキシ-5-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		

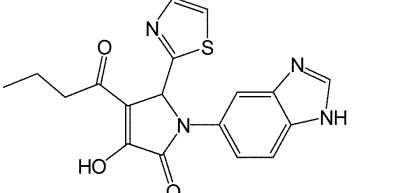
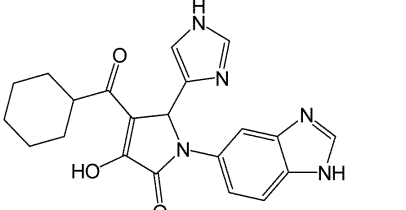
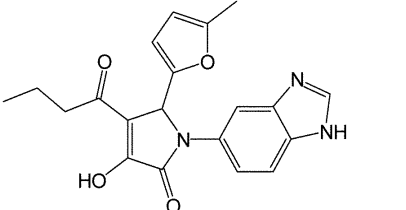
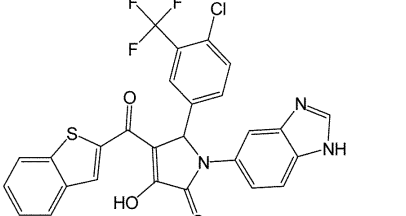
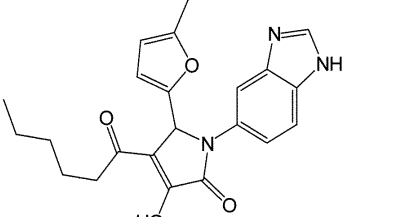
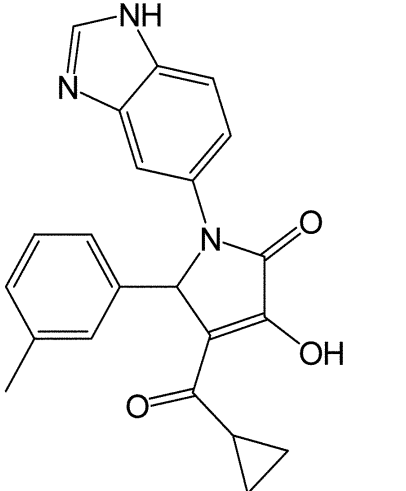
<p>5-ベンジル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-5-ピリジン-2-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-5-ピリジン-4-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-5-チオフェン-2-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>3-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチル-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>5-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30
<p>5-フラン-2-イル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>5-(3-クロロ-フェニル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		40

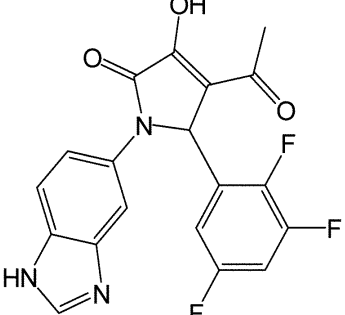
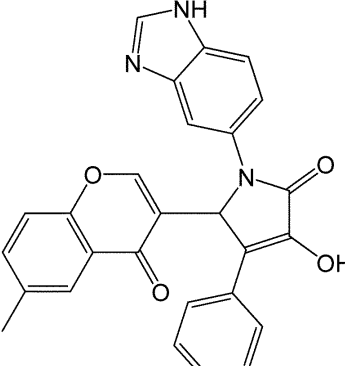
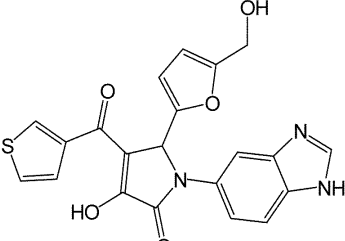
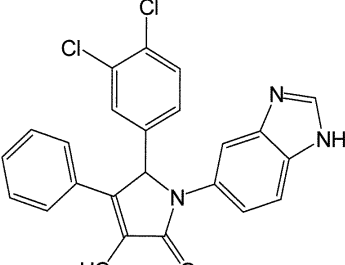
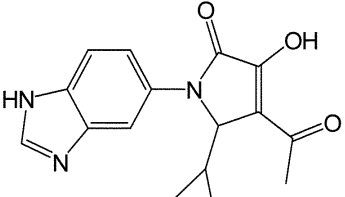
5-(2-フルオロ-フェニル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン		
3-ヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン		10
3-ヒドロキシ-5-(3-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン		
5-(3,5-ジクロロ 2-ヒドロキシ-フェニル)-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン		20
3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-p-トリル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン		
3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(1H-ピラゾール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン		30
3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(5-メチル-フラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン		40

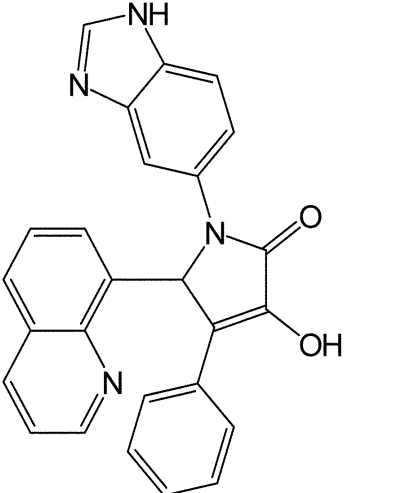
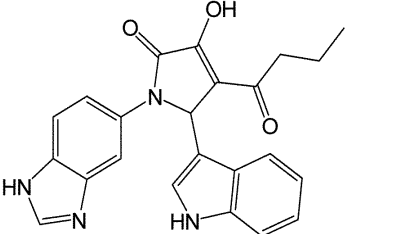
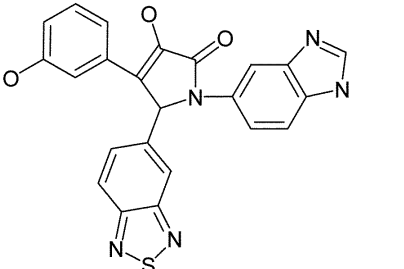
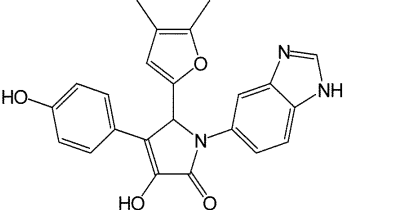
<p>3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(1H-インドール-5-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(4-メトキシ-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>3-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシ-フェニル)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>5-(3,4-ジメチル-フェニル)-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30
<p>3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>5-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		40

<p>5-シクロヘキサ-1-エニル-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(6-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-5-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>5-ベンジル-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30
<p>3-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシ-ナフタレン-1-イル)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-ピリジン-2-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		40

<p>3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-ピリジン-4-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-チオフェン-2-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>5-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>5-フラン-2-イル-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>5-(3-クロロ-フェニル)-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>5-(2-フルオロ-フェニル)-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30
<p>3-ヒドロキシ-4,5-ビス-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>3-ヒドロキシ-5-(3-ヒドロキシ-フェニル)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		40

<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-5-チアゾール-2-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロヘキサンカルボニル-3-ヒドロキシ-5-(1H-イミダゾール-4-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-5-(5-メチルフラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>4-(ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ヘキサノイル-3-ヒドロキシ-5-(5-メチルフラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロプロパンカルボニル-3-ヒドロキシ-5-m-トリル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		40

<p>4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(2,3,5-トリフルオロ-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(6-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-4-(チオフェン-3-カルボニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(3,4-ジクロロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		40
<p>4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		40

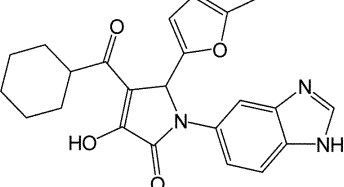
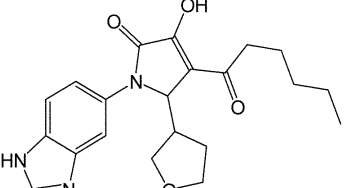
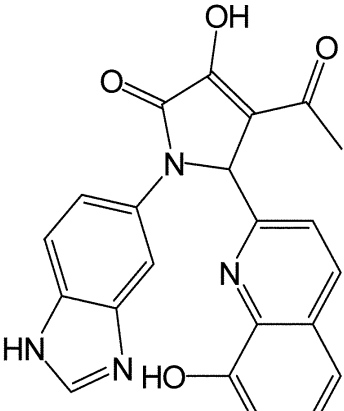
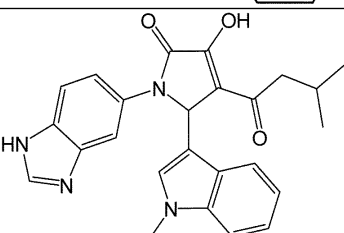
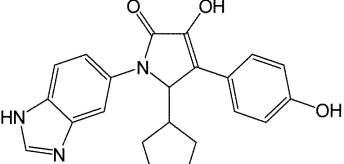
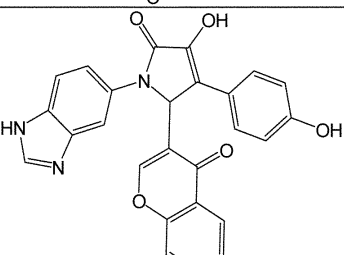
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-フェニル-5-キノリン-8-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-5-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>5-(ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-5-イル)-1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピロール-2(5H)-オン</p>		30
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(4,5-ジメチルフラン-2-イル)-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		40

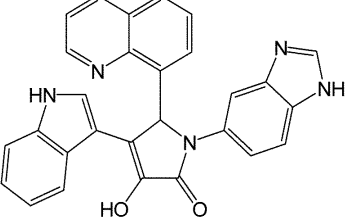
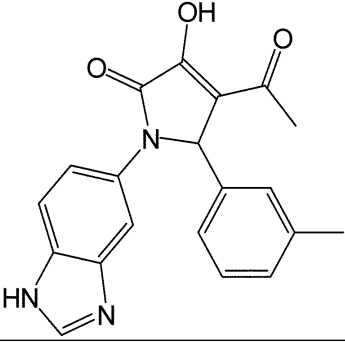
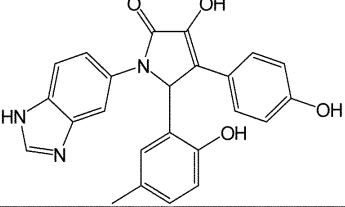
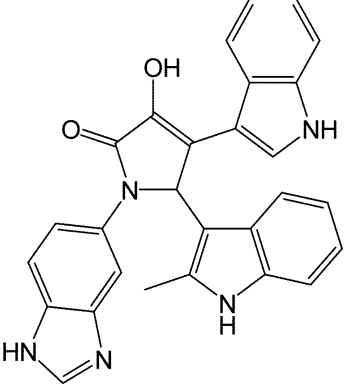
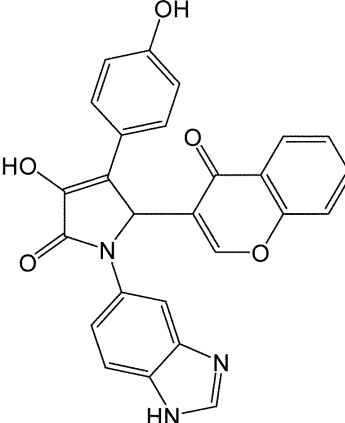
10

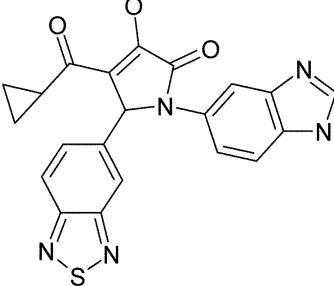
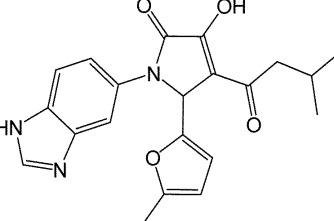
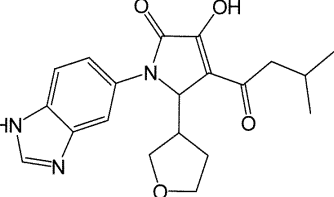
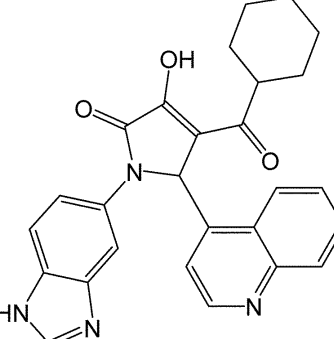
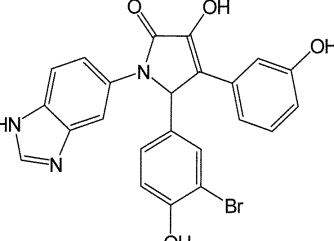
20

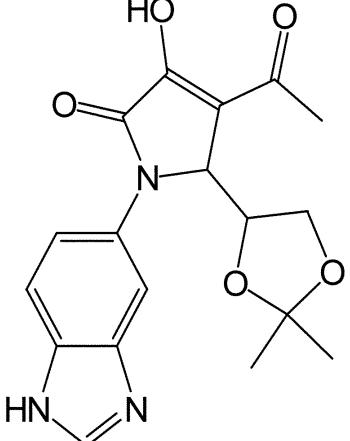
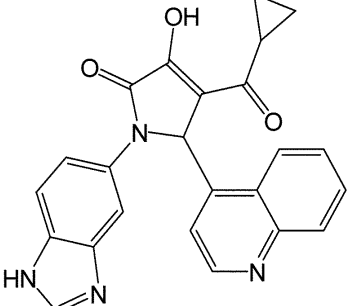
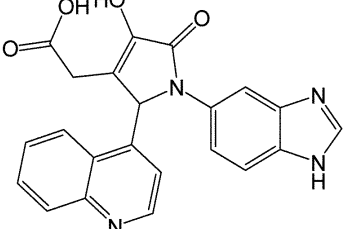
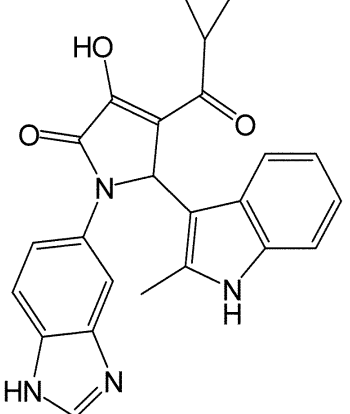
30

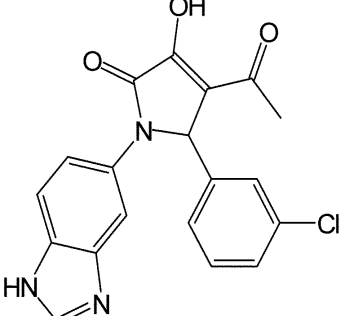
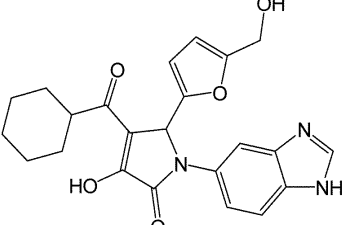
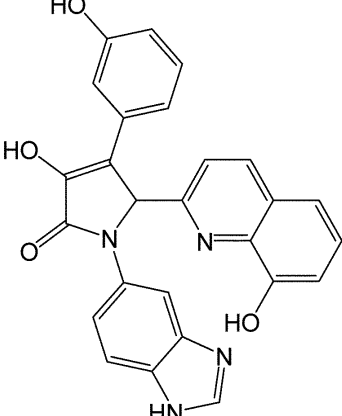
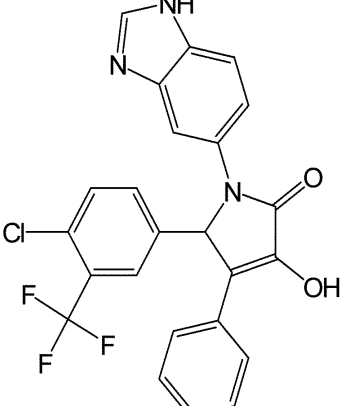
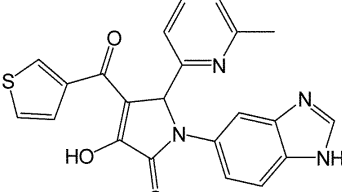
40

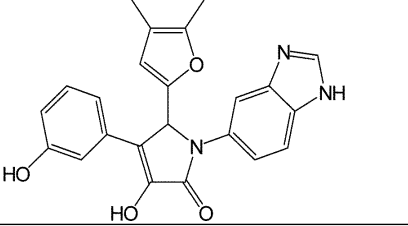
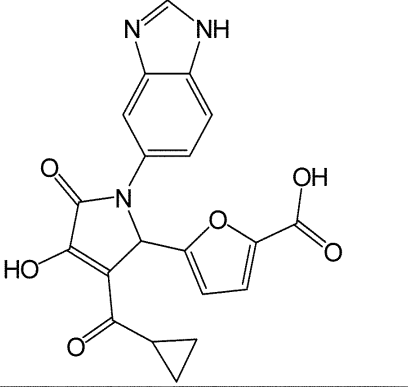
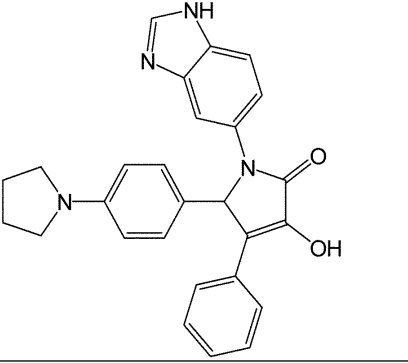
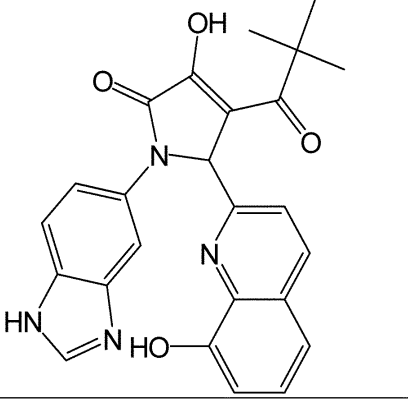
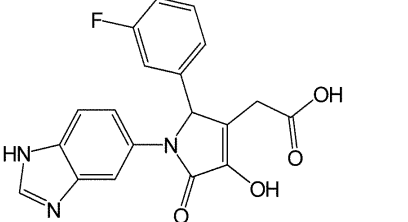
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロヘキサンカルボニル-3-ヒドロキシ-5-(5-メチルフラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ヘキサノイル-3-ヒドロキシ-5-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(8-ヒドロキシキノリン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(3-メチルブチリル)-5-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-5-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-5-(6-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		40

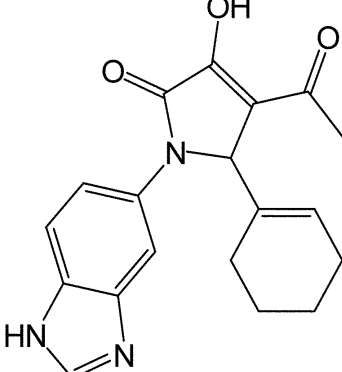
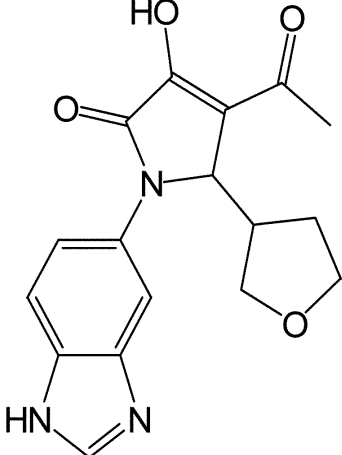
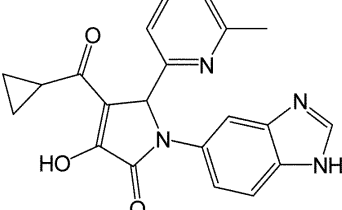
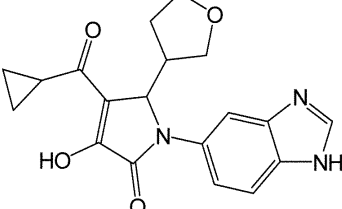
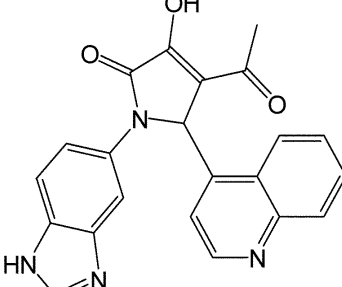
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(1H-インドール-3-イル)-5-キノリン-8-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-m-トリル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシ-5-メチル-フェニル)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(1H-インドール-3-イル)-5-(2-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-5-(4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		40

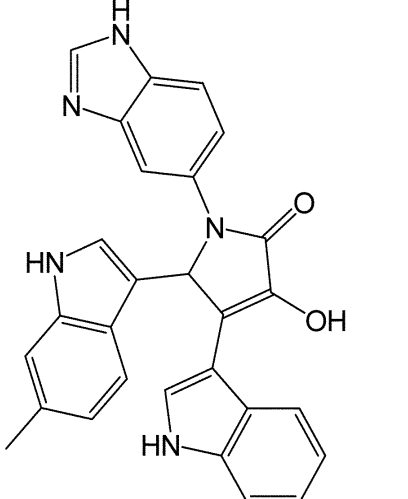
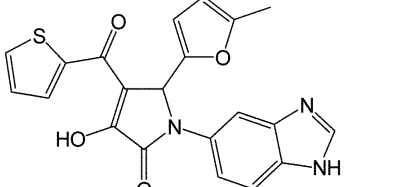
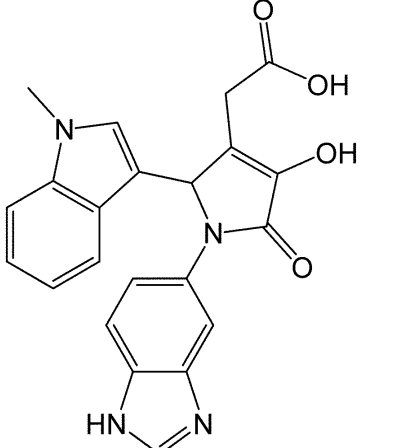
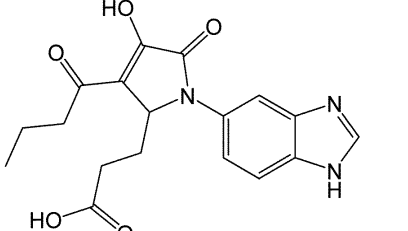
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(ベンゾ [c][1,2,5]チアジアゾール-5-イル)-4-シクロプロ パンカルボニル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピ ロール-2-オン</p>		
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキ シ-4-(3-メチル-ブチリル)-5-(5-メチル-フラン-2- イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキ シ-4-(3-メチル-ブチリル)-5-(テトラヒドロ-フラン -3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロヘ キサンカルボニル-3-ヒドロキシ-5-キノリン-4- イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(3-プロモ 4-ヒドロキシ-フェニル)-3-ヒドロキシ-4-(3-ヒド ロキシ-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30

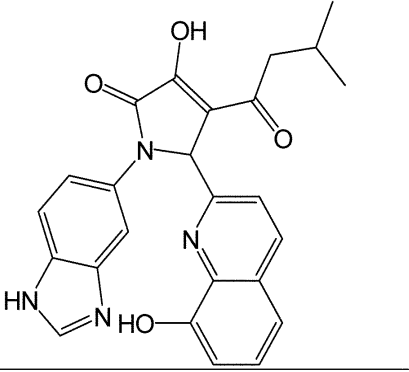
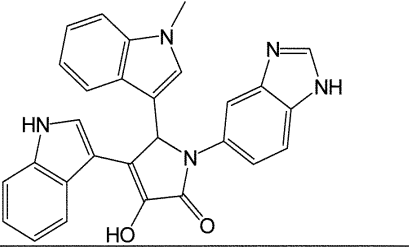
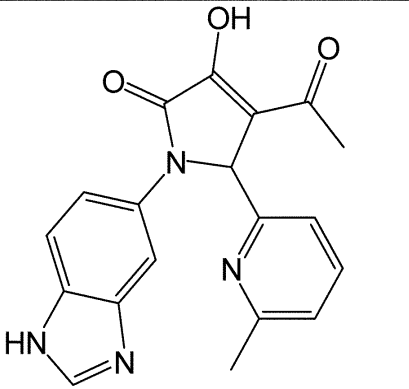
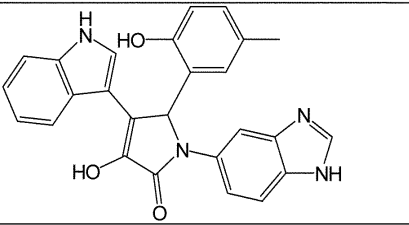
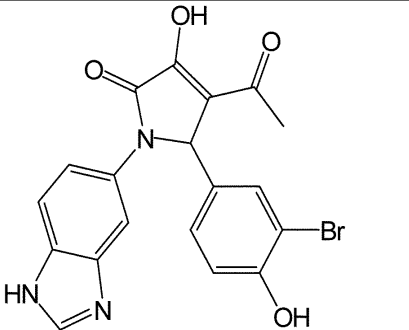
<p>4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- 5-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)-3-ヒ ドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロプ ロパンカルボニル-3-ヒドロキシ-5-キノリン-4- イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>[1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ヒドロキシ 5-オキソ-2-キノリン-4-イル-2,5-ジヒドロ- 1H-ピロール-3-イル]-酢酸</p>		30
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロプ ロパンカルボニル-3-ヒドロキシ-5-(2-メチル- 1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール- 2-オン</p>		40

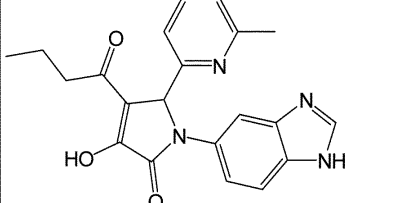
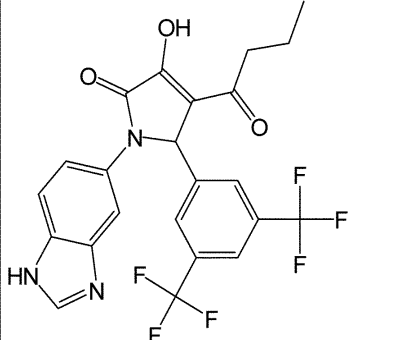
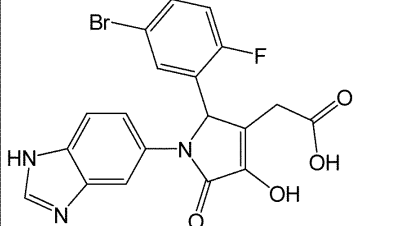
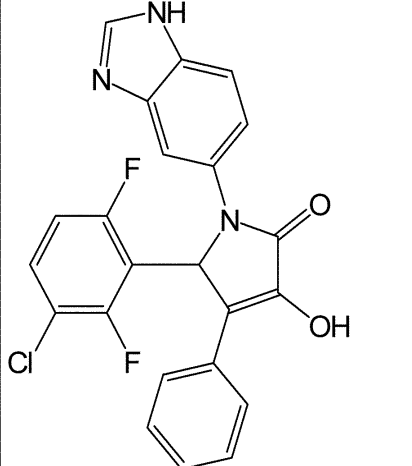
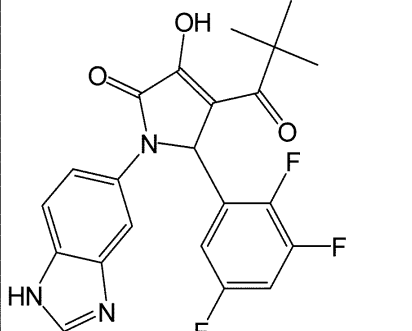
<p>4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(3-クロロ-フェニル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロヘキサンカルボニル-3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシ-フェニル)-5-(8-ヒドロキシキノリン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-3-ヒドロキシ-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-4-(チオフェン-3-カルボニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		40

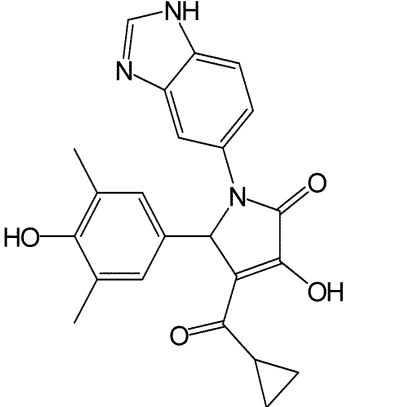
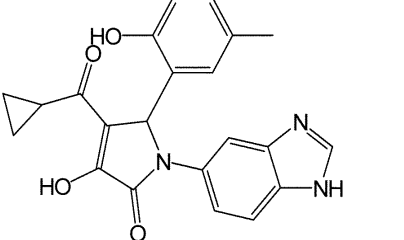
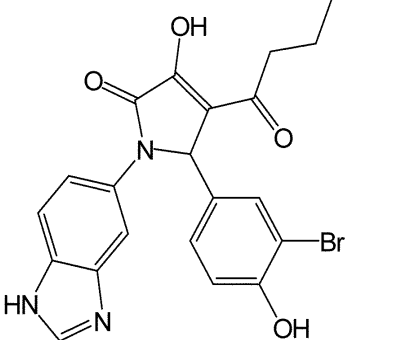
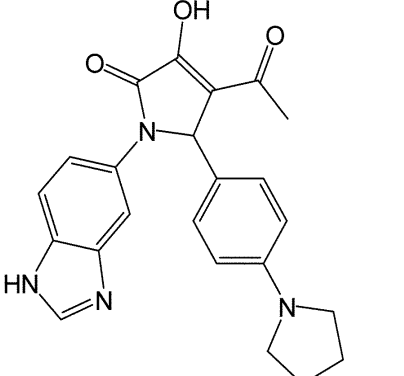
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(4,5-ジメチル-フラン-2-イル)-3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシ-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>5-[1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-シクロプロパンカルボニル-4-ヒドロキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]-フラン-2-カルボン酸</p>		10
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-フェニル-5-(4-ピロリジン-1-イル-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(2,2-ジメチルプロピオニル)-3-ヒドロキシ-5-(8-ヒドロキシキノリン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30
<p>[1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-2-(3-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル]-酢酸</p>		40

<p>4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-シクロヘキサ-1-エニル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロプロパンカルボニル-3-ヒドロキシ-5-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロプロパンカルボニル-3-ヒドロキシ-5-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30
<p>4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-キノリン-4-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		40

<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(1H-インドール-3-イル)-5-(6-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(5-メチル-フラン-2-イル)-4-(チオフェン-2-カルボニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>[1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル]-酢酸</p>		30
<p>3-[1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ブチリル-4-ヒドロキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]-プロピオン酸</p>		

<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(8-ヒドロキシキノリン-2-イル)-4-(3-メチルブチリル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン</p>		10
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(1H-インドール-3-イル)-5-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン</p>		
<p>4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン</p>		20
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン</p>		30
<p>4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェニル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロピロール-2-オン</p>		40

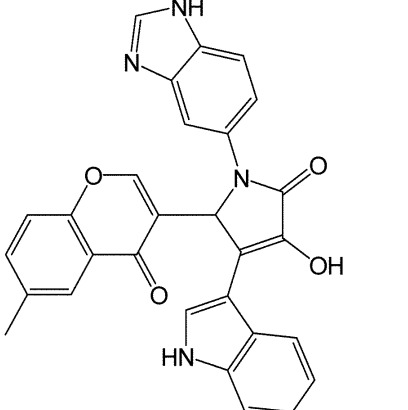
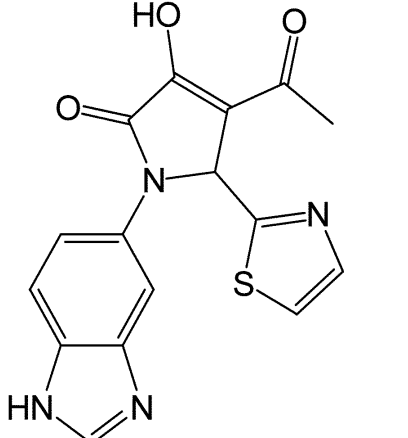
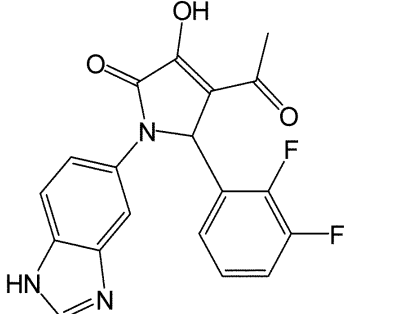
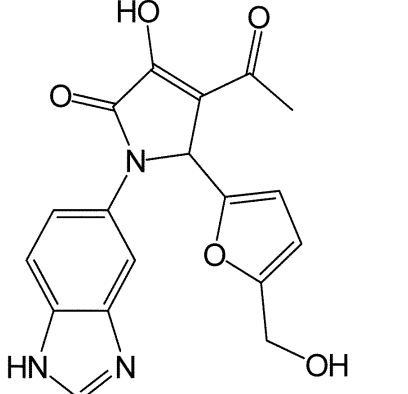
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-5-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>[1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-2-(5-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-4-ヒドロキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル]-酢酸</p>		20
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-3-ヒドロキシ-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-3-ヒドロキシ-5-(2,3,5-トリフルオロ-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		40

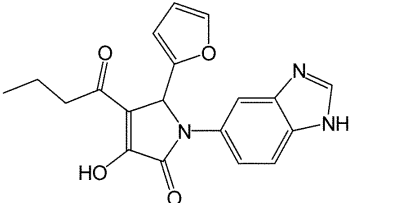
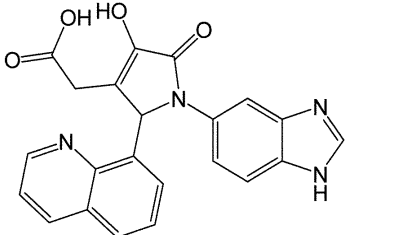
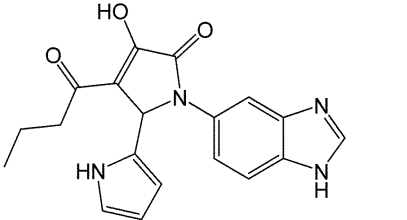
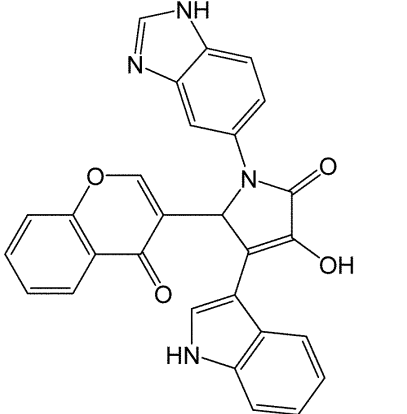
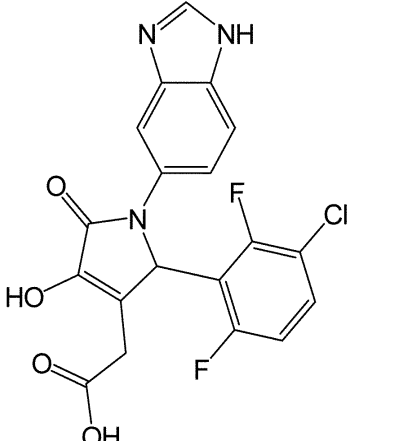
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロプロパンカルボニル-3-ヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロプロパンカルボニル-3-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシ-5-メチル-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(3-ブロモ-4-ヒドロキシ-フェニル)-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(4-ピロリジン-1-イル-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30

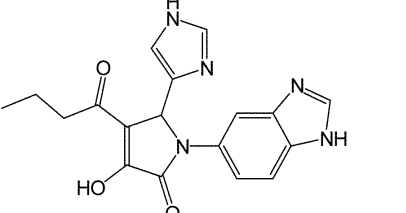
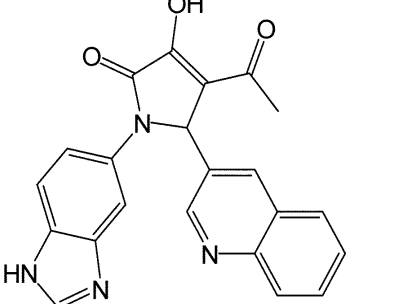
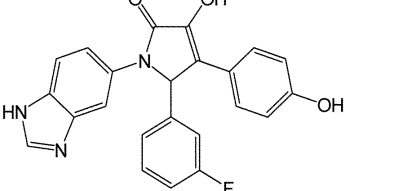
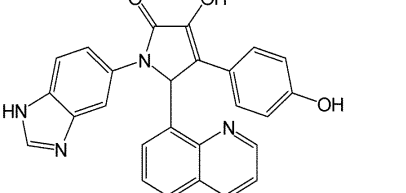
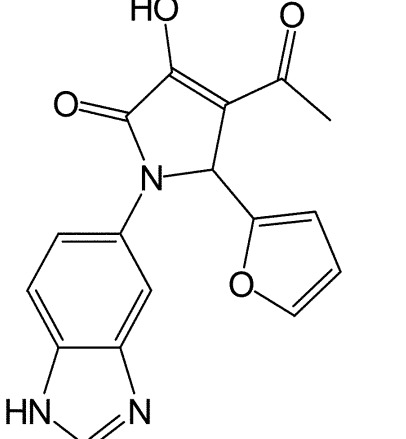
10

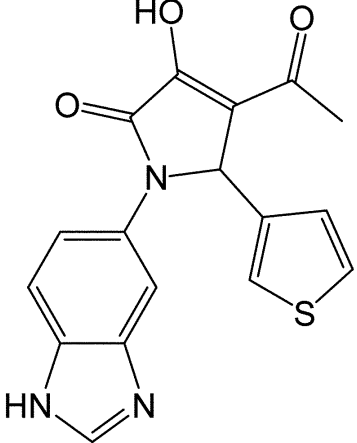
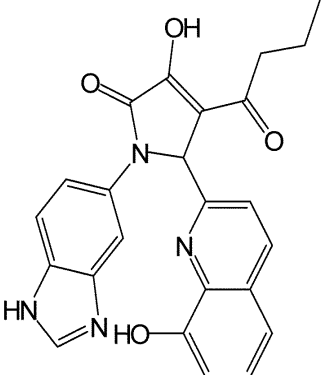
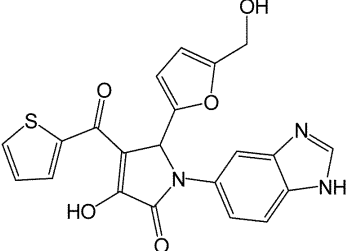
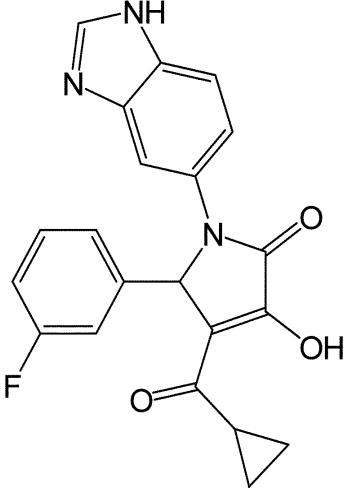
20

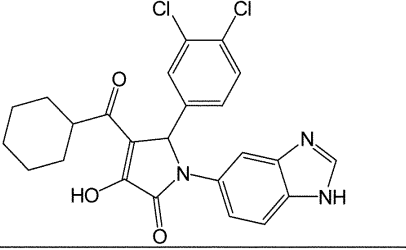
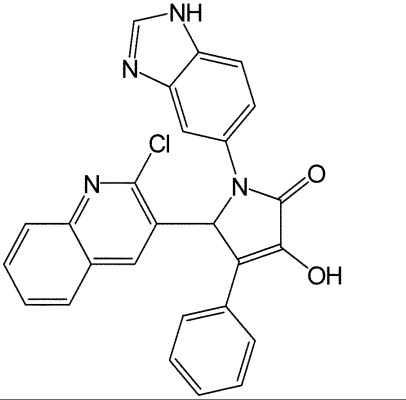
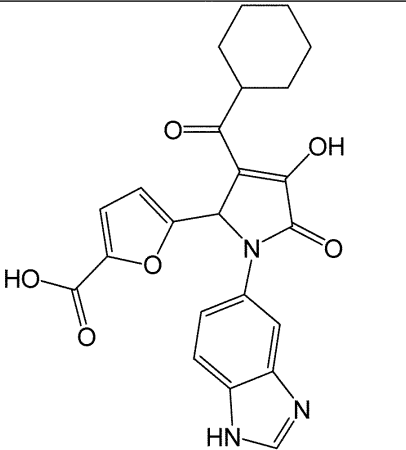
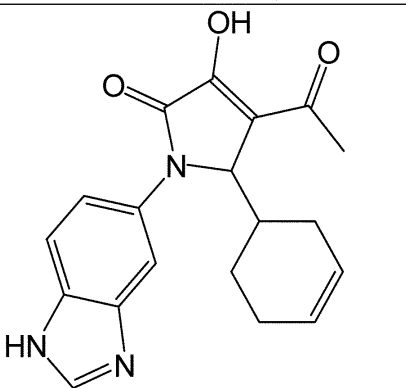
30

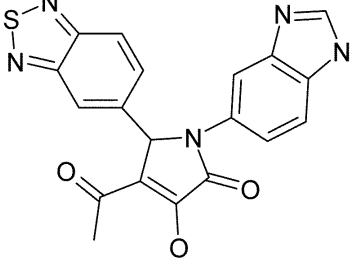
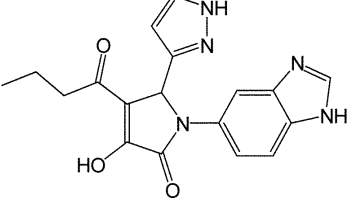
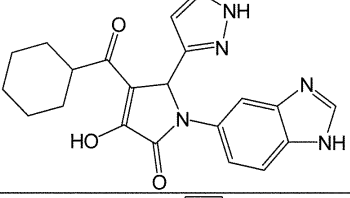
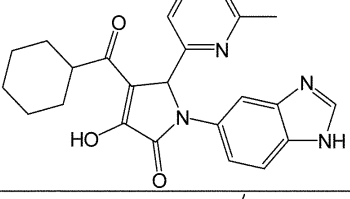
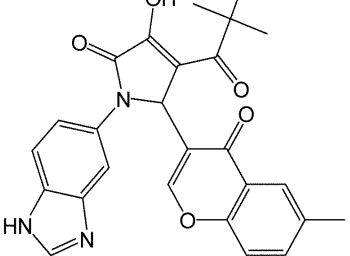
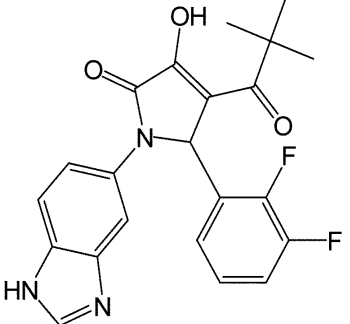
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(1H-インドール-3-イル)-5-(6-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-チアゾール-2-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30
<p>4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		40

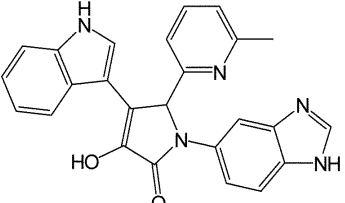
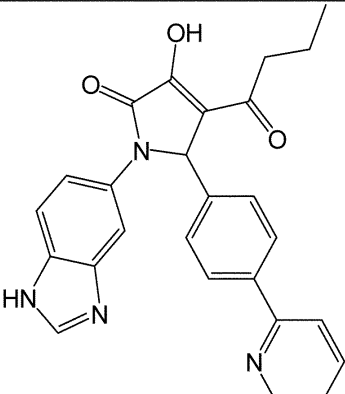
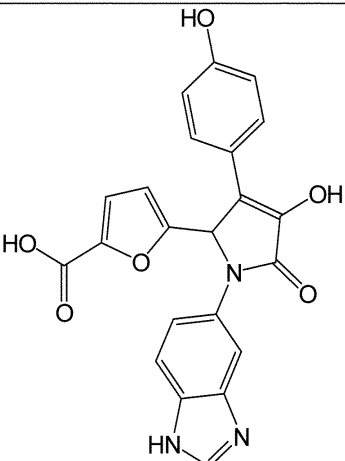
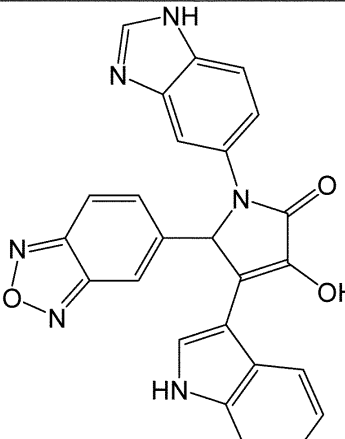
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ブチリル-5-フラン-2-イル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>[1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ヒドロキシ-5-オキソ-2-キノリン-8-イル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル]-酢酸</p>		10
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ブチリル-4-ヒドロキシ-1,2-ジヒドロ-1'H-[2,2']ビピロリル-5-オン</p>		
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(1H-インドール-3-イル)-5-(4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>[1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-2-(3-クロロ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-4-ヒドロキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル]-酢酸</p>		30 40

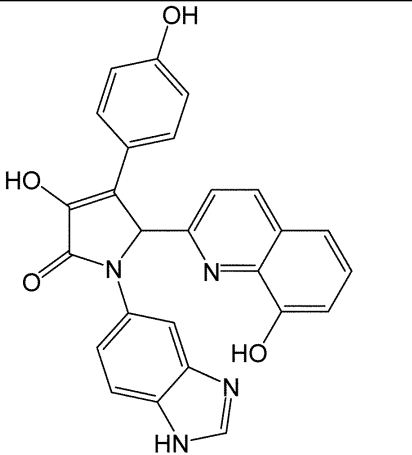
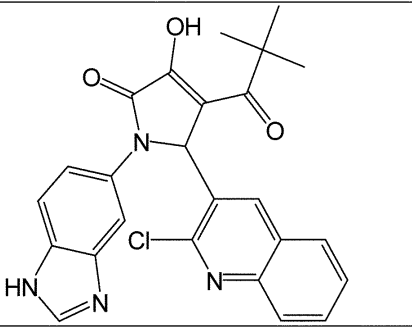
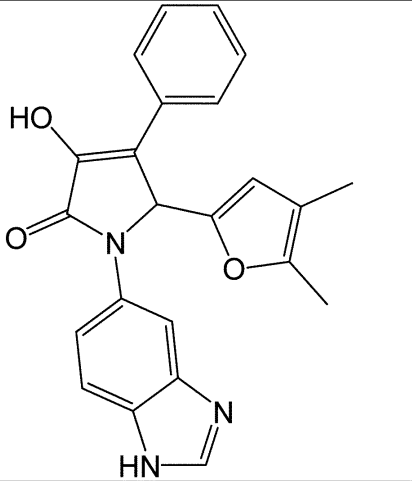
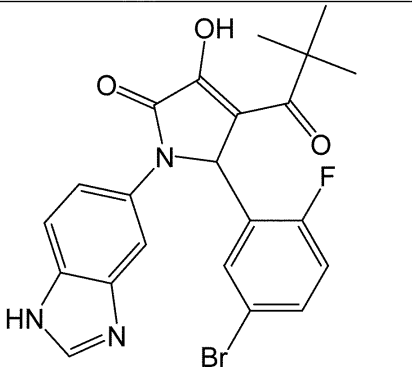
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-5-(1H-イミダゾール-4-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(キノリン-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(3-フルオロ-フェニル)-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-5-キノリン-8-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-フラン-2-イル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30

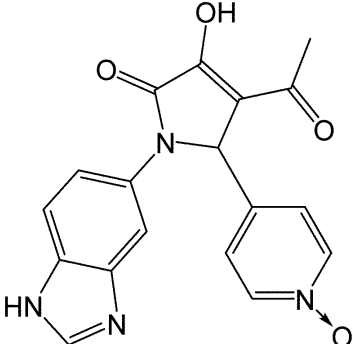
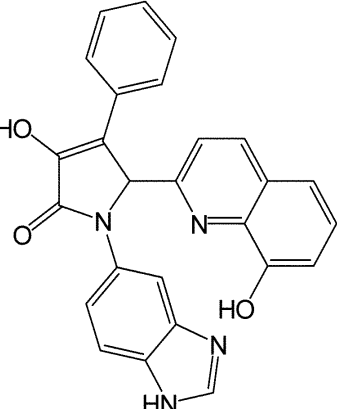
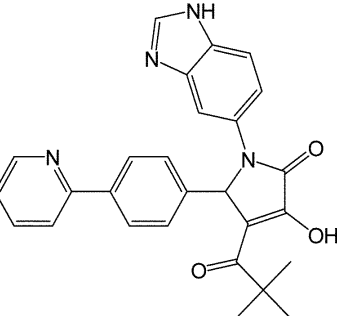
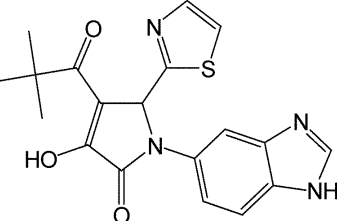
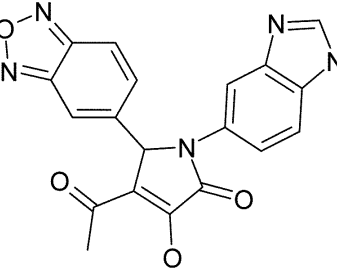
<p>4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-チオフェン-3-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-5-(8-ヒドロキシ-キノリン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシメチルフラン-2-イル)-4-(チオフェン-2-カルボニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロプロパンカルボニル-5-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		40

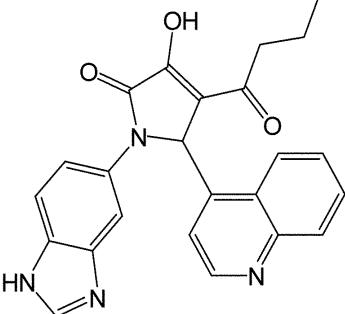
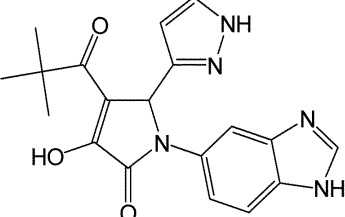
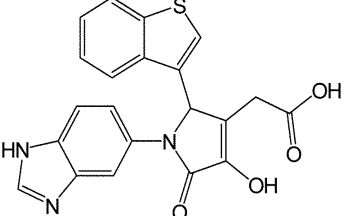
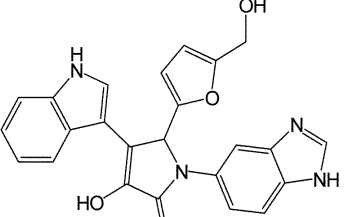
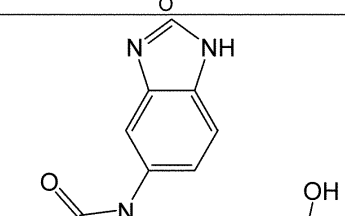
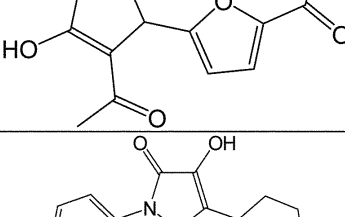
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロヘキサンカルボニル-5-(3,4-ジクロロフェニル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(2-クロロキノリン-3-イル)-3-ヒドロキシ-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>5-[1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-シクロヘキサンカルボニル-4-ヒドロキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]-フラン-2-カルボン酸</p>		20
<p>4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-シクロヘキサ-3-エニル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30

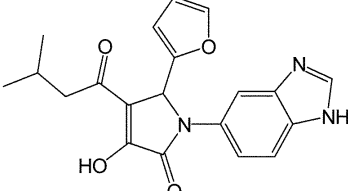
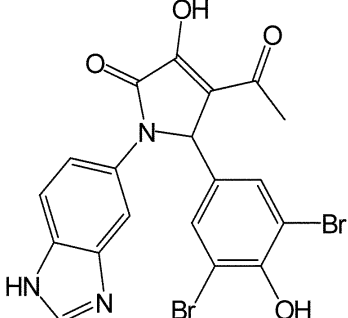
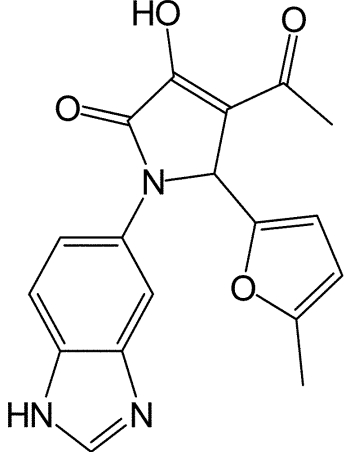
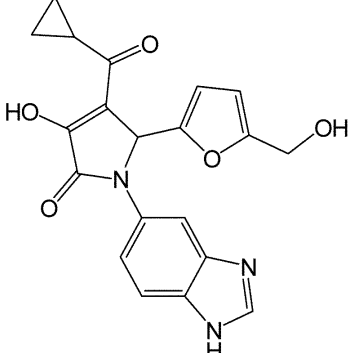
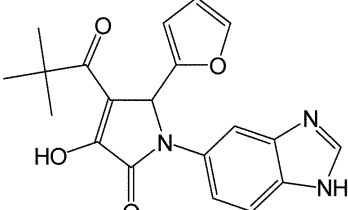
<p>4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-5-(1H-ピラゾール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロヘキサンカルボニル-3-ヒドロキシ-5-(1H-ピラゾール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロヘキサンカルボニル-3-ヒドロキシ-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(2,2-ジメチルプロピオニル)-3-ヒドロキシ-5-(6-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-4-(2,2-ジメチルプロピオニル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		40

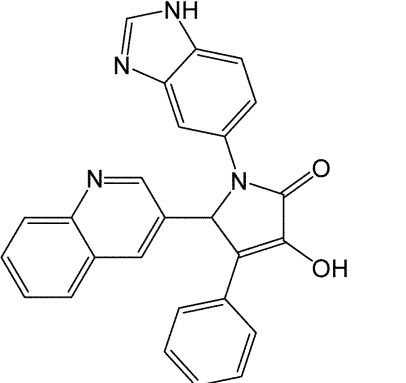
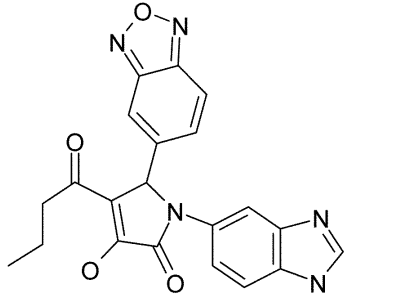
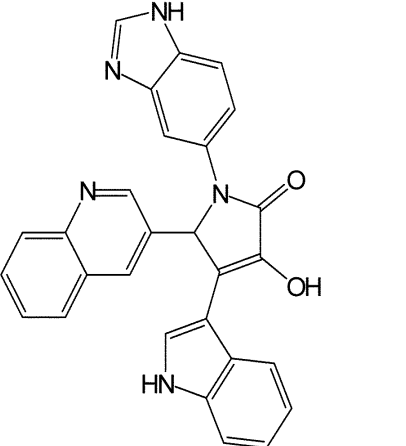
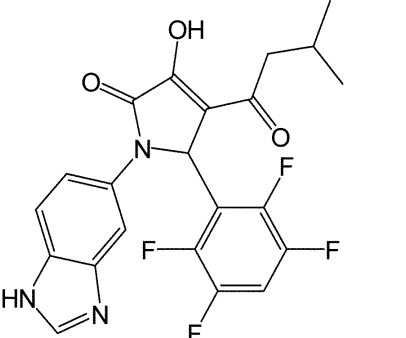
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(1H-インドール-3-イル)-5-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-5-(4-ピリジン-2-イル-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>5-[1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]-フラン-2-カルボン酸</p>		20
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30
		40

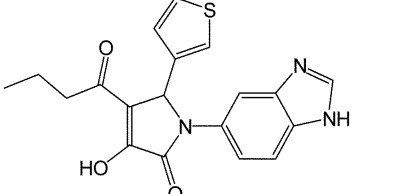
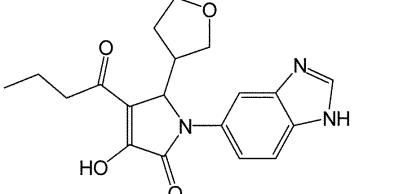
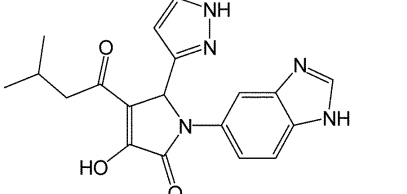
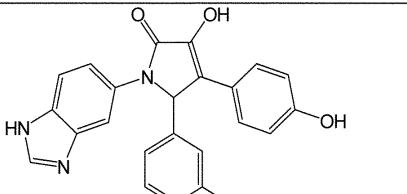
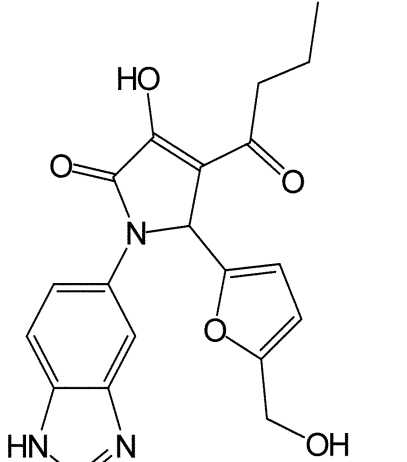
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-5-(8-ヒドロキシ-キノリン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(2-クロロキノリン-3-イル)-4-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(4,5-ジメチルフラン-2-イル)-3-ヒドロキシ-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(5-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-4-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		40

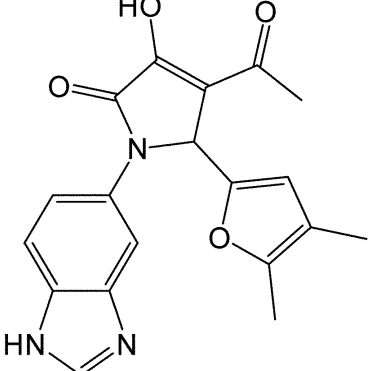
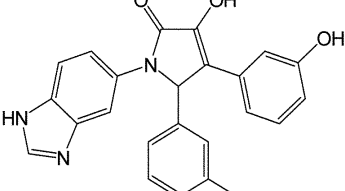
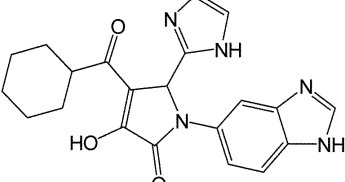
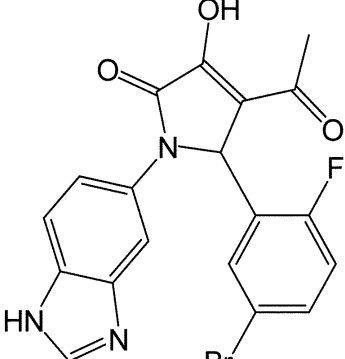
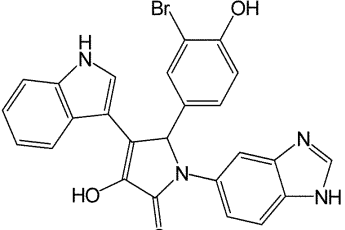
<p>4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(1-オキシ-ピリジン-4-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(8-ヒドロキシ-キノリン-2-イル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-3-ヒドロキシ-5-(4-ピリジン-2-イル-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-3-ヒドロキシ-5-チアゾール-2-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30
<p>4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		40

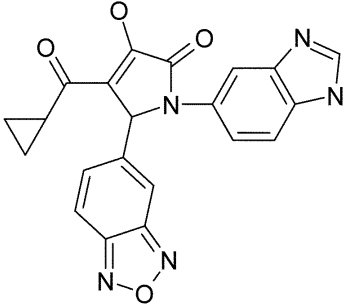
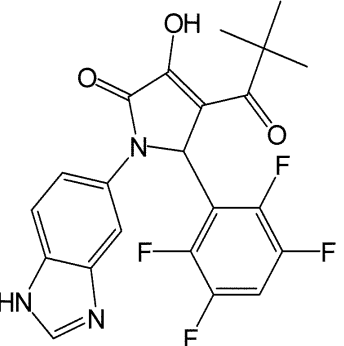
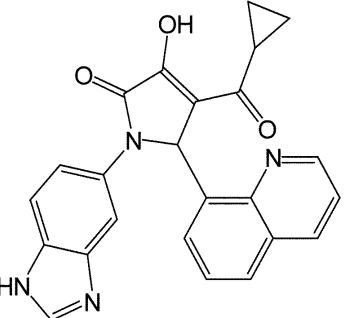
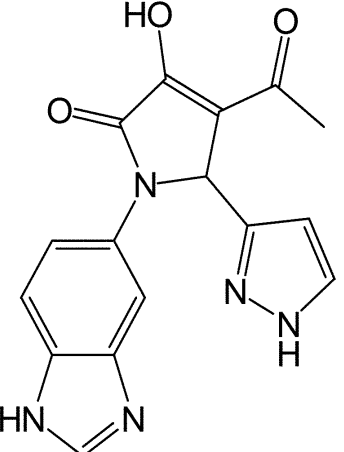
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-5-キノリン-4-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-3-ヒドロキシ-5-(1H-ピラゾール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>[2-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ヒドロキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル]-酢酸</p>		30
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		40
<p>5-[3-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ヒドロキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]-フラン-2-カルボン酸</p>		40
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ヘキサノイル-3-ヒドロキシ-5-m-トリル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		40

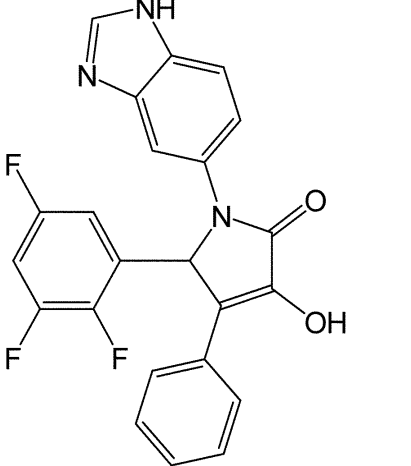
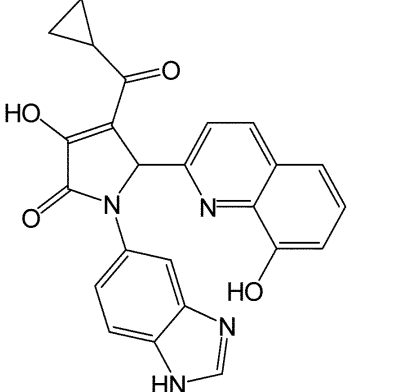
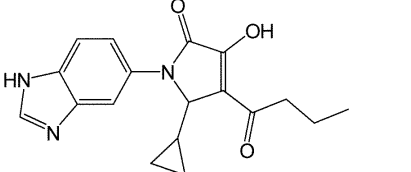
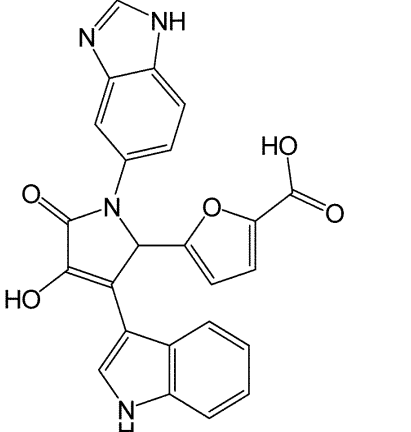
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-フラン-2-イル-3-ヒドロキシ-4-(3-メチル-ブチリル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシ-フェニル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(5-メチル-フラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロプロパンカルボニル-3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-5-フラン-2-イル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		40

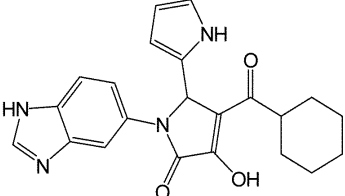
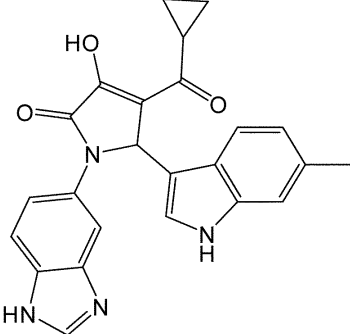
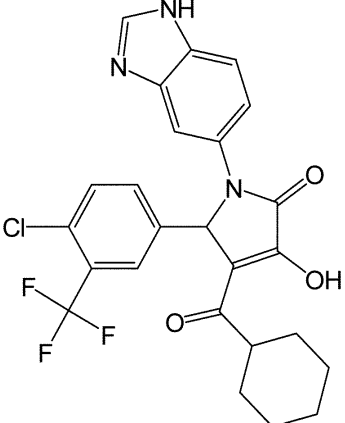
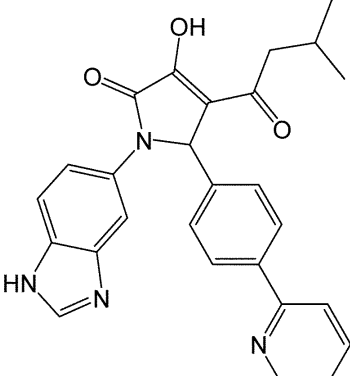
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-フェニル-5-キノリン-3-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(1H-インドール-3-イル)-5-キノリン-3-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(3-メチル-ブチリル)-5-(2,3,5,6-テトラフルオロ-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		40

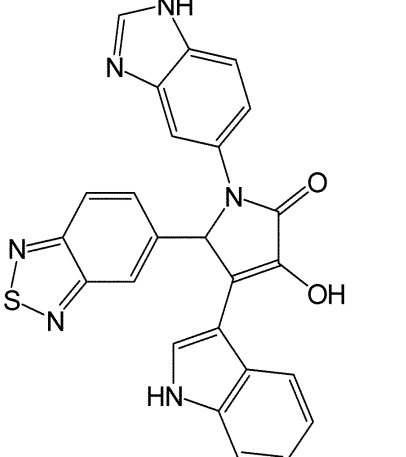
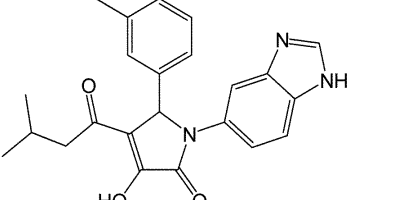
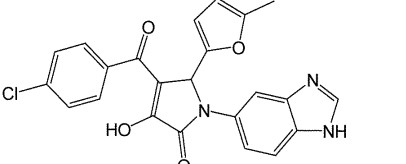
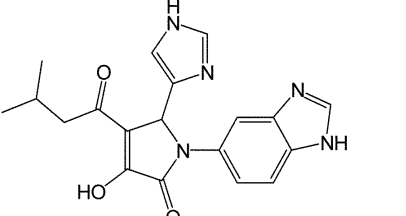
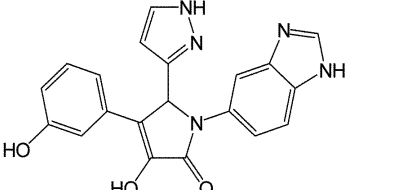
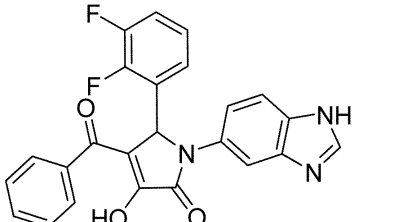
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-5-チオフェン-3-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-5-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(3-メチル-ブチリル)-5-(1H-ピラゾール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-5-m-トリル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシメチルフラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30

<p>4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(4,5-ジメチル-フラン-2-イル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシ-フェニル)-5-m-トリル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロヘキサンカルボニル-3-ヒドロキシ-5-(1H-イミダゾール-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(5-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(3-ブロモ-4-ヒドロキシ-フェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		

<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(ベンゾ [c][1,2,5]チアジアゾール-5-イル)-4-シクロプロ パンカルボニル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピ ロール-2-オン</p>		
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(2,2-ジメ チル-プロピオニル)-3-ヒドロキシ-5-(2,3,5,6-テ トラフルオロ-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール- 2-オン</p>		10
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロプロ パンカルボニル-3-ヒドロキシ-5-キノリン-8- イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- 3-ヒドロキシ-5-(1H-ピラゾール-3-イル)-1,5-ジ ヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30

<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-フェニル-5-(2,3,5-トリフルオロ-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロプロパンカルボニル-3-ヒドロキシ-5-(8-ヒドロキシキノリン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ブチリル-5-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30
<p>5-[1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ヒドロキシ-3-(1H-インドール-3-イル)-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]-フラン-2-カルボン酸</p>		40

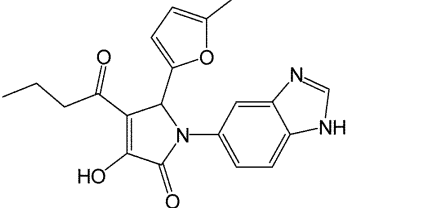
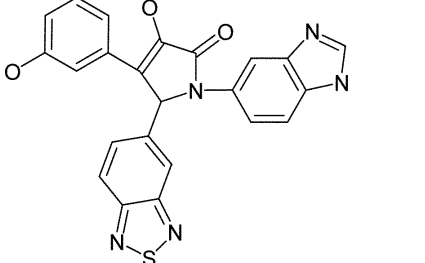
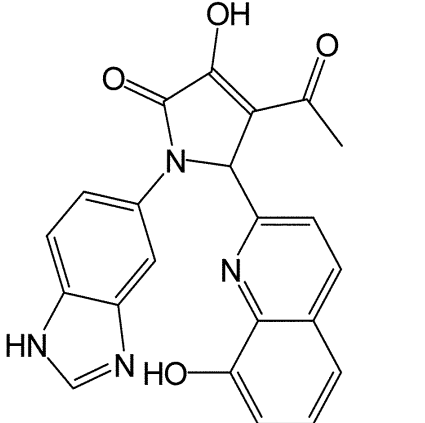
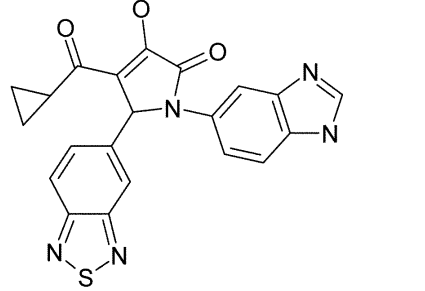
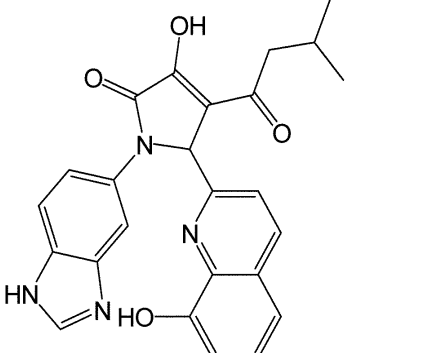
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-シクロヘキサンカルボニル-4-ヒドロキシ-1,2-ジヒドロ-1'H-[2,2']ビピロリル-5-オン</p>		
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロプロパンカルボニル-3-ヒドロキシ-5-(6-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-4-シクロヘキサンカルボニル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(3-メチル-ブチリル)-5-(4-ピリジン-2-イル-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30

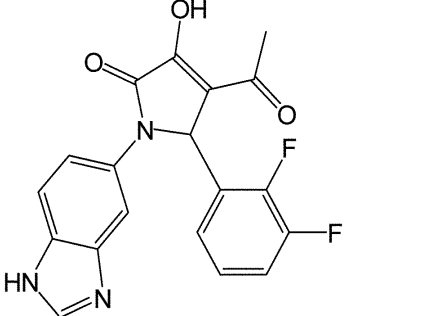
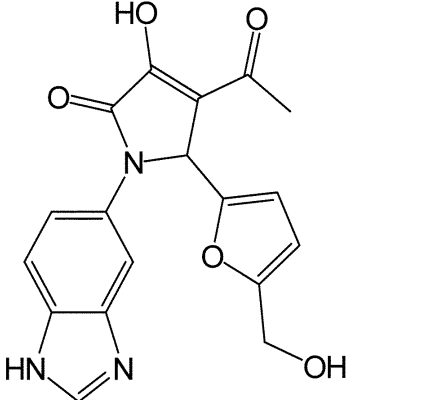
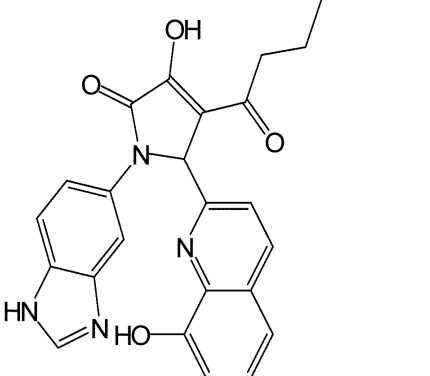
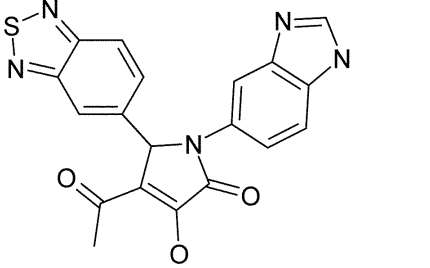
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(ベンゾ [c][1,2,5]チアジアゾール-5-イル-3-ヒドロキシ- 4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロー ール-2-オン</p>		10
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ- 4-(3-メチル-ブチリル)-5-m-トリル-1,5-ジヒ ドロ-ピローール-2-オン</p>		20
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(4-クロロ- ベンゾイル)-3-ヒドロキシ-5-(5-メチル-フラン- 2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピローール-2-オン</p>		30
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ- 5-(1H-イミダゾール-4-イル)-4-(3-メチル-ブ チリル)-1,5-ジヒドロ-ピローール-2-オン</p>		40
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ- 4-(3-ヒドロキシ-フェニル)-5-(1H-ピラゾール- 3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピローール-2-オン</p>		40
<p>1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-4-ベンゾ イル-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ- 1H-ピローール-2(5H)-オン</p>		40

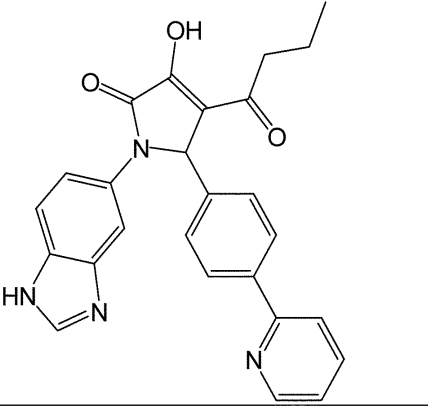
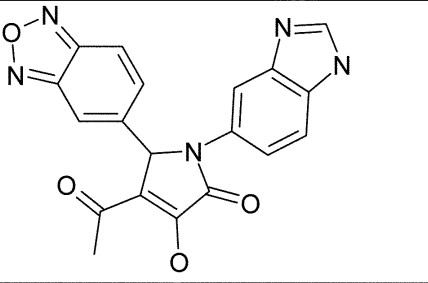
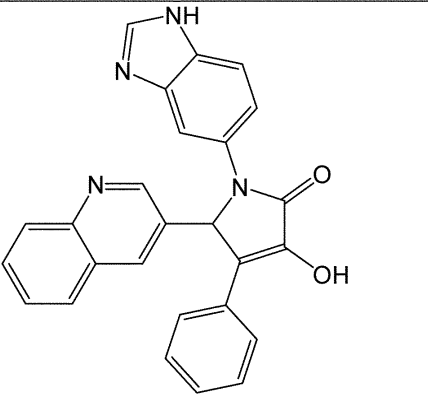
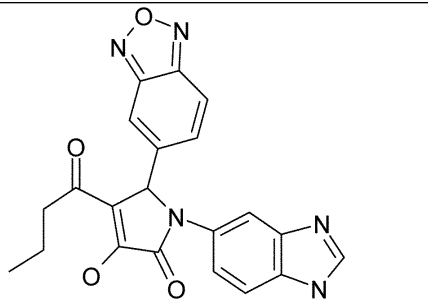
【請求項 17】

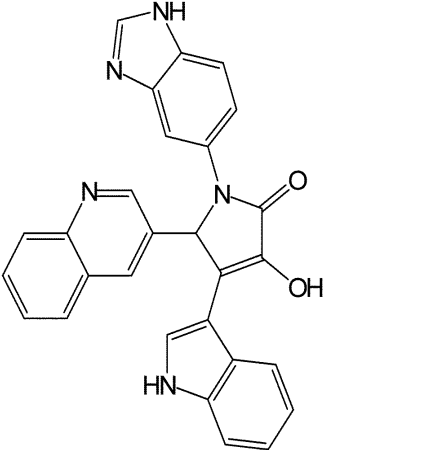
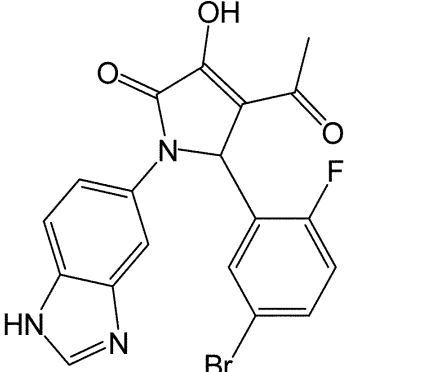
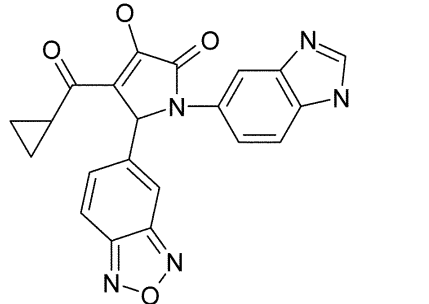
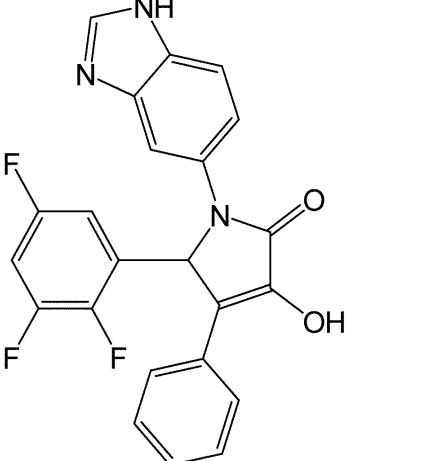
下記から選択される、請求項 1 記載の式 (I) の化合物：

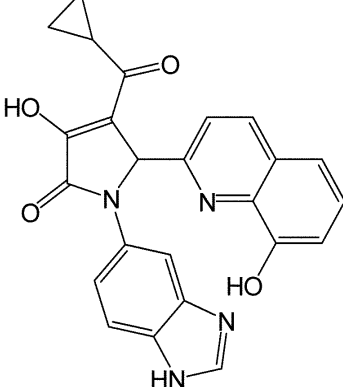
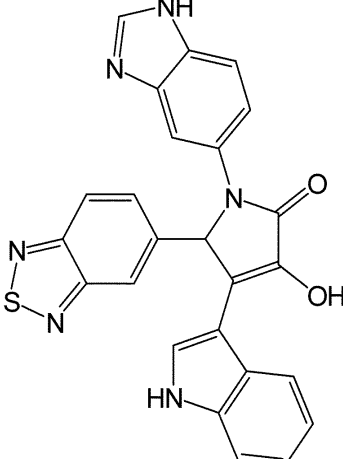
【表 2】

<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-5-(5-メチルフラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		
<p>5-(ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-5-イル)-1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピロール-2(5H)-オン</p>		10
<p>4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(8-ヒドロキシキノリン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-5-イル)-4-シクロプロパンカルボニル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(8-ヒドロキシキノリン-2-イル)-4-(3-メチルブチリル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		40

<p>4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-5-(8-ヒドロキシキノリン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30
<p>4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(ベンゾ[c][1,2,5]チアジazol-5-イル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		

<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-5-(4-ピリジン-2-イル-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-フェニル-5-キノリン-3-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)4-ブチリル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		

<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(1H-インドール-3-イル)-5-キノリン-3-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(5-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-5-イル)-4-シクロプロパンカルボニル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		30
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-フェニル-5-(2,3,5-トリフルオロ-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		40

<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロプロパンカルボニル-3-ヒドロキシ-5-(8-ヒドロキシ-キノリン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		10
<p>1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-5-イル-3-ヒドロキシ-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン</p>		20

【請求項 18】

医薬品として使用するための、請求項1～17記載の化合物。

【請求項 19】

任意に1種以上の治療的に許容し得る希釈剤又は担体と組み合わせて、請求項1～17のいずれか1項記載の化合物を含有する、医薬組成物。

30

【請求項 20】

神経保護薬、抗パーキンソン薬、アミロイドタンパク質沈着阻害薬、アミロイド合成阻害薬、抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬及び多発性硬化症治療薬からなる群から選択される少なくとも1種の化合物を付加的に含有する、請求項19記載の医薬組成物。

【請求項 21】

PEP-阻害薬、LiCl、ジペプチジルアミノペプチダーゼの阻害薬、DP IV酵素又はDP IV-様酵素の阻害薬、アセチルコリンエステラーゼ(ACE)阻害薬、PIMTエンハンサー、セクレターゼの阻害薬、セクレターゼの阻害薬、中性エンドペプチダーゼの阻害薬、ホスホジエステラーゼ-4(PDE-4)の阻害薬、TNF 阻害薬、ムスカリン性M1受容体アンタゴニスト、NMDA受容体アンタゴニスト、シグマ-1受容体阻害薬、ヒスタミンH3アンタゴニスト、免疫調節薬、免疫抑制薬、アミロイド抗体、システインプロテアーゼ阻害薬、MCP-1アンタゴニスト、又はアンテグレン(ナタリズマブ)、Neurelan(ファミプリジン-SR)、カンパス(アレムツズマブ)、IR 208、NBI 5788/MSP 771(チプリモチド)、バクリタキセル、Anergix.MS(AG 284)、SH636、ディフリン(CD 271, アダパレン)、BAY 361677(インターロイキン-4)、マトリックス-メタロプロテイナーゼ-阻害薬、インターフェロン- (トロホラスチン)及びSAIK-MSからなる群から選択される作用物質、からなる群から選択される少なくとも1種の化合物を付加的に含有する、請求項19又は20記載の医薬組成物。

40

【請求項 22】

ケネディ病、ヘリコバクターピロリ感染を伴う又は伴わない十二指腸癌、結腸直腸癌、ゾリンジャー-エリソン症候群、ヘリコバクターピロリ感染を伴う又は伴わない胃癌、病

50

的精神病的状態、精神分裂病、不妊、新生物形成、炎症性宿主反応、癌、悪性転移、メラノーマ、乾癬、体液性及び細胞性免疫反応障害、内皮内の白血球接着及び遊走プロセス、摂食障害、睡眠-覚醒障害、エネルギー代謝の恒常性制御障害、自律神経機能障害、ホルモン平衡障害又は体液の調節障害、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群及び慢性炎症性脱髄性多発神経根障害からなる群から選択される疾患の治療に使用するための、請求項1~17のいずれか1項記載の化合物又は請求項19~21のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項23】

軽度認識障害、アルツハイマー病、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、ダウン症候群及びハンチントン舞踏病からなる群から選択される疾患の治療に使用するための、請求項1~17のいずれか1項記載の化合物又は請求項19~21のいずれか1項記載の医薬組成物。

10

【請求項24】

関節リウマチ、アテローム性動脈硬化症、膵炎又は再狭窄からなる群から選択される疾患の治療に使用するための、請求項1~17のいずれか1項記載の化合物又は請求項19~21のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項25】

ケネディ病、潰瘍疾患、ヘリコバクターピロリ感染を伴う又は伴わない十二指腸癌、結腸直腸癌、ゾリンジャー-エリソン症候群、ヘリコバクターピロリ感染を伴う又は伴わない胃癌、病的精神病的状态、精神分裂病、不妊、新生物形成、炎症性宿主反応、癌、悪性転移、メラノーマ、乾癬、体液性及び細胞性免疫反応障害、内皮内の白血球接着及び遊走プロセス、摂食障害、睡眠-覚醒障害、エネルギー代謝の恒常性制御障害、自律神経機能障害、ホルモン平衡障害又は体液の調節障害、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群及び慢性炎症性脱髄性多発神経根障害からなる群から選択される疾患の治療のための医薬品の製造における、請求項1~17のいずれか1項記載の化合物の使用。

20

【請求項26】

軽度認識障害、アルツハイマー病、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、ダウン症候群及びハンチントン舞踏病からなる群から選択される疾患の治療のための医薬品の製造における、請求項1~17のいずれか1項記載の化合物の使用。

【請求項27】

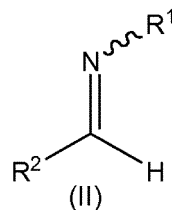
関節リウマチ、アテローム性動脈硬化症、膵炎又は再狭窄からなる群から選択される疾患の治療のための医薬品の製造における、請求項1~17のいずれか1項記載の化合物の使用。

30

【請求項28】

式(II)の化合物：

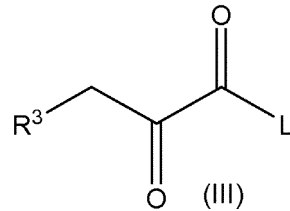
【化2】



40

又は、それらの保護された誘導体(式中、R¹及びR²は、請求項1~8、16及び17のいずれか1項に記載されている。)の、式(III)の化合物：

【化3】



又はそれらの保護された誘導体(式中、R³は、請求項1及び9~17のいずれか1項に記載され、かつLは脱離基である。)との反応を含む、請求項1~17のいずれか1項記載の化合物の製造方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、アンモニアを遊離しながらのN-末端グルタミン残基のピログルタミン酸(5-オキソ-プロリル、pGlu^{*})への分子内環化、及び水を遊離しながらのN-末端グルタミン酸残基のピログルタミン酸への分子内環化を触媒する、グルタミニルシクラーゼ(QC, EC 2.3.2.5)に関する。

【背景技術】

20

【0002】

(発明の背景)

グルタミニルシクラーゼ(QC, EC 2.3.2.5)は、アンモニアを遊離しながらの、N-末端グルタミン残基のピログルタミン酸(pGlu^{*})への分子内環化を触媒する。QCは、1963年にMesserにより熱帯植物カリカ・パパイヤ(*Carica papaya*)のラテックスから最初に単離された(Messer, M.の論文、1963 Nature 4874, 1299)。24年後、対応する酵素活性が、動物の下垂体で発見された(Busby, W. H. J.らの論文、1987 J Biol Chem 262, 8532-8536; Fischer, W. H.及びSpiess, J.の論文、1987 Proc Natl Acad Sci USA 84, 3628-3632)。哺乳類のQCに関して、QCによるGlnのpGluへの転換が、TRH及びGnRHの前駆体について示されている(Busby, W. H. J.らの論文、1987 J Biol Chem 262, 8532-8536; Fischer, W. H.及びSpiess, J.の論文、1987 Proc Natl Acad Sci USA 84, 3628-3632)。加えて、最初のQC局在化実験は、ウシ下垂体におけるその触媒の推定上の生成物との同時局在を明らかにし、ペプチドホルモン合成において示唆された機能を更に強化した(Bockers, T. M.らの論文、1995 J Neuroendocrinol 7, 445-453)。対照的に、植物のQCの生理機能は、余り明確ではない。C.パパイヤ由来の酵素の場合、病原性微生物に対する植物防御における役割が示唆された(El Moussaoui, A.らの論文、2001 Cell Mol Life Sci 58, 556-570)。他の植物に由来する推定上のQCが、最近の配列比較により同定された(Dahl, S. W.らの論文、2000 Protein Expr Purif 20, 27-36)。しかしこれらの酵素の生理機能は依然曖昧である。

30

【0003】

植物及び動物由来の公知のQCは、それらの基質のN-末端位置でのL-グルタミンに対する厳密な特異性を示し、かつそれらの反応速度論的挙動は、ミカエリス-メンテン式に従うことがわかった(Pohl, T.らの論文、1991 Proc Natl Acad Sci USA 88, 10059-10063; Consalvo, A. P.らの論文、1988 Anal Biochem 175, 131-138; Gololobov, M. Y.らの論文、1996 Biol Chem Hoppe Seyler 377, 395-398)。しかしC.パパイヤ由来のQCの一次構造と哺乳類由来の高度に保存されたQCの一次構造との比較は、いかなる配列相同性も明らかにしなかった(Dahl, S. W.らの論文、2000 Protein Expr Purif 20, 27-36)。植物QCは新たな酵素ファミリーに属するよう見える(Dahl, S. W.らの論文、2000 Protein Expr Purif 20, 27-36)のに対し、哺乳類のQCは、細菌のアミノペプチダーゼと顕著な配列相同性を有することがわかり(Bateman, R. C.らの論文、2001 Biochemistry 40, 11246-11250)、このことは植物及び動物に由来するQCは、進化の起源が異なるという結論に繋がって

40

50

る。

【 0 0 0 4 】

最近、組み換えヒトQCに加え、脳抽出物由来のQC-活性は、N-末端グルタミンルに加えグルタミン酸の両方の環化を触媒することが示された。シクラーゼが触媒したGlu₁-転換は、およそpH6.0で好ましいのに対し、pGlu-誘導体へのGln¹-転換は、最適pH約8.0で生じるといふ知見は、最も特筆すべきことである。pGlu-A -関連ペプチドの形成は、組み換えヒトQCの阻害及びブタ下垂体抽出物由来のQC-活性の阻害により抑制することができるので、酵素QCは、アルツハイマー病治療のための薬物開発の標的である。

【 0 0 0 5 】

最初のQC阻害薬は、WO 2004/098625、WO 2004/098591、WO 2005/039548及びWO 2005/075436に開示されている。 10

EP 02 011 349.4は、昆虫グルタミンルシクラーゼをコードしているポリヌクレオチドに加え、これらによりコードされたポリペプチド、及びグルタミンルシクラーゼ活性を低下する作用物質のスクリーニング法におけるそれらの使用を開示している。このような作用物質は、殺虫薬として有用である。

【 発明の概要 】

【 0 0 0 6 】

(定義)

用語「 k_i 」又は「 K_i 」及び「 K_D 」は、結合定数であり、これは阻害薬の酵素への結合及び引き続きの酵素からの放出を説明している。別の測定値は、「 IC_{50} 」値であり、これは、所定の基質濃度で、50%酵素活性を生じる阻害薬濃度を反映している。 20

【 0 0 0 7 】

用語「DP IV-阻害薬」又は「ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬」は、当業者に一般に公知であり、DP IV又はDP IV-様酵素の触媒活性を阻害する酵素阻害薬を意味する。

【 0 0 0 8 】

「DP IV-活性」は、ジペプチジルペプチダーゼIV(DP IV)及びDP IV-様酵素の触媒活性として定義される。これらの酵素は、腎臓、肝臓及び小腸を含む哺乳類の体の様々な組織において見つかったポスト-プロリン(より少ない程度にポスト-アラニン、ポスト-セリン又はポスト-グリシン)開裂セリンプロテアーゼであり、それらの場所でこれらは、プロリン又はアラニンがそれらの配列のN-末端アミノ酸に隣接している残基を形成する場合に、高い特異性で生物学的活性ペプチドのN-末端からジペプチドを除去する。 30

【 0 0 0 9 】

用語「PEP-阻害薬」又は「プロリルエンドペプチダーゼ阻害薬」は、一般に当業者に公知であり、かつプロリルエンドペプチダーゼ(PEP, プロリルオリゴペプチダーゼ, POP)の触媒活性を阻害する、酵素阻害薬を意味する。

【 0 0 1 0 】

「PEP-活性」は、ペプチド又はタンパク質内のポストプロリン結合を加水分解することが可能であるエンドプロテアーゼの触媒活性として定義され、このプロリンは、ペプチド又はタンパク質基質のN-末端から数えて、3位又はより高い位置のアミノ酸にある。

【 0 0 1 1 】

本明細書において使用される用語「QC」は、グルタミンルシクラーゼ(QC)及びQC-様酵素を含む。QC及びQC-様酵素は、同じ又は類似した酵素活性を有し、更にQC活性として定義される。これに関して、QC-様酵素は、基本的にそれらの分子構造がQCとは異なる。QC-様酵素の例は、ヒト(GenBank NM_017659)、マウス(GenBank BC058181)、カニクイザル(GenBank AB168255)、アカゲザル(GenBank XM_001110995)、イヌ(GenBank XM_541552)、ラット(GenBank XM_001066591)、マウス(GenBank BC058181)及びウシ(GenBank BT026254)由来の、グルタミンル-ペプチドシクロトランスフェラーゼ-様タンパク質(QPCTL)がある。

【 0 0 1 2 】

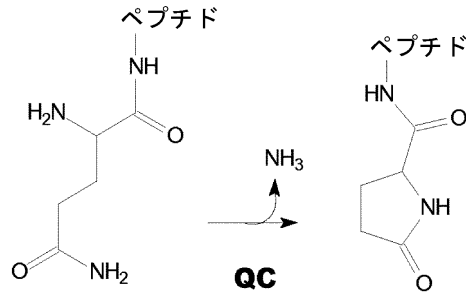
本明細書において使用される用語「QC活性」は、N-末端グルタミン残基のピログルタミン酸(pGlu*)への、又はN-末端L-ホモグルタミンもしくはL- -ホモグルタミンの環状ピロ 50

-ホモグルタミン誘導体への、アンモニアを遊離しながらの分子内環化として定義される。従ってスキーム1及び2を参照されたい。

【0013】

スキーム1：QCによるグルタミンの環化

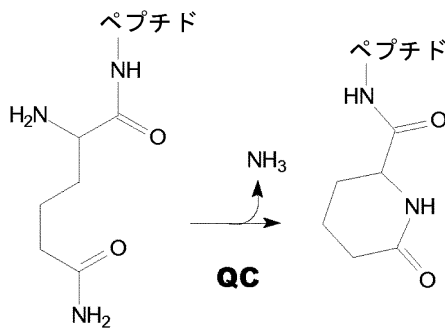
【化1】



10

スキーム2：QCによるL-ホモグルタミンの環化

【化2】



20

【0014】

本明細書において使用される用語「EC」は、更にEC活性として定義される、グルタミン酸シクラーゼ(EC)としてのQC及びQC-様酵素の活性を含む。

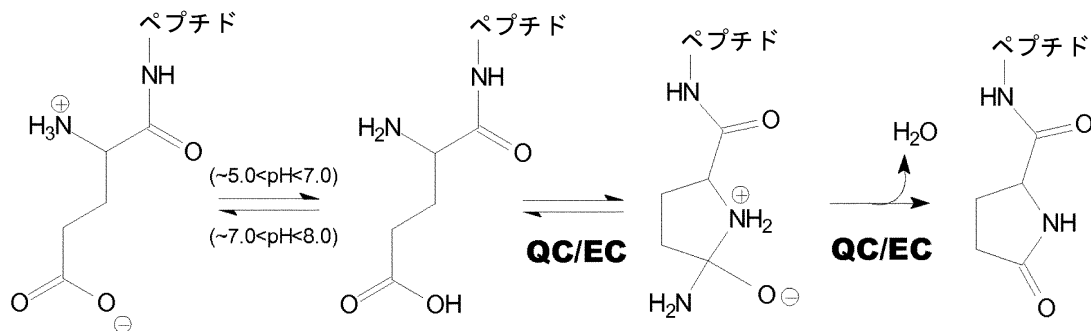
本明細書において使用される用語「EC活性」は、QCによるN-末端グルタミン酸残基のピログルタミン酸(pGlu⁺)への分子内環化として定義される。従ってスキーム3を参照されたい。

30

【0015】

スキーム3：QC(EC)による非帯電のグルタミルペプチドのN-末端環化

【化3】



40

用語「QC-阻害薬」、「グルタミルシクラーゼ阻害薬」は、一般に当業者に公知であり、かつグルタミルシクラーゼ(QC)の触媒活性又はそのグルタミルシクラーゼ(EC)活性を阻害する酵素阻害薬を意味する。

【0016】

50

(QC障害の効能)

好ましい実施態様において、QC障害との相関関係を考慮し、本対象となる方法及び医学的用途は、QC障害の IC_{50} が $10\ \mu\text{M}$ 以下、より好ましくは $1\ \mu\text{M}$ 以下、更により好ましくは $0.1\ \mu\text{M}$ 以下もしくは $0.01\ \mu\text{M}$ 以下、又は最も好ましくは $0.001\ \mu\text{M}$ 以下である作用物質を利用する。実際、 K_i 値が低いマイクロモル、好ましくはナノモル、更により好ましくはピコモルの範囲である阻害薬が意図されている。従って本明細書においては便宜上「QC阻害薬」として本活性作用物質が説明されているが、そのような命名は、本発明の対象を特定の作用機構に制限することを意図するものではないことは理解されるであろう。

【0017】

(QC阻害薬の分子量)

一般に、目的の方法又は医学的用途のQC阻害薬は、例えば、 500g/mole 以下、 400g/mole 以下、好ましくは 350g/mole 以下、更により好ましくは 300g/mole 以下、及び更には 250g/mole 以下である分子量を伴う小型分子であろう。

【0018】

本明細書において使用される用語「被験者」は、治療、観察又は実験の対象である、動物、好ましくは哺乳類、最も好ましくはヒトをいう。

本明細書において使用される用語「治療的有効量」は、治療される疾患又は障害の症状を緩和することを含む、研究者、獣医師、医師又は他の臨床医により探求される組織システム、動物又はヒトにおいて生物学的又は医学的応答を誘起する活性化合物又は医薬品の量を意味する。

【0019】

本明細書において使用される用語「医薬として許容し得る」は、臨床及び獣医学の両方の用途を包含しており：例えば、用語「医薬として許容し得る」は、獣医学的に許容し得る化合物又は臨床薬及び健康管理において許容し得る化合物を包含している。

【0020】

本説明及び「特許請求の範囲」を通じて、表現「アルキル」は、特に限定しない限りは、 C_{1-12} アルキル基、好適には C_{1-6} アルキル基、例えば C_{1-4} アルキル基を意味する。アルキル基は、直鎖又は分枝してよい。好適なアルキル基は、例えばメチル、エチル、プロピル(例えばn-プロピル及びイソプロピル)、ブチル(例えばn-ブチル、iso-ブチル、sec-ブチル及びtert-ブチル)、ペンチル(例えばn-ペンチル)、ヘキシル(例えばn-ヘキシル)、ヘブチル(例えばn-ヘブチル)及びオクチル(例えばn-オクチル)を含む。例えば、「アルコキシ」、「ハロアルキル」及び「チオアルキル」の表現において、表現「アルキ(alk)」は、「アルキル」の定義に従い解釈されなければならない。アルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ(例えばn-プロポキシ)、ブトキシ(例えばn-ブトキシ)、ペントキシ(例えばn-ペントキシ)、ヘキソキシ(例えばn-ヘキソキシ)、ヘプトキシ(例えばn-ヘプトキシ)及びオクトキシ(例えばn-オクトキシ)を含む。チオアルキル基の例は、メチルチオ-を含む。ハロアルキル基の例は、フルオロアルキル、例えば CF_3 を含む。

【0021】

表現「アルケニル」は、特に限定しない限りは、 C_{2-12} アルケニル基、好適には C_{2-6} アルケニル基、例えば C_{2-4} アルケニル基を意味し、これは任意の所望の位置に少なくとも1個の二重結合を含み、かつ三重結合は含まない。アルケニル基は、直鎖又は分枝してよい。1個の二重結合を含むアルケニル基の例は、ビニル(すなわちエテニル)、プロペニル及びブテニルを含む。2個の二重結合を含むアルケニル基の例は、ペンタジエニル、例えば(1E, 3E)-ペンタジエニルを含む。

【0022】

表現「アルキニル」は、特に限定しない限りは、 C_{2-12} アルキニル基、好適には C_{2-6} アルキニル基、例えば C_{2-4} アルキニル基を意味し、これは任意の所望の位置に少なくとも1個の三重結合を含み、かつ同じく1個以上の二重結合を含んでも含まなくともよい。アルキニル基は、直鎖又は分枝してよい。アルキニル基の例は、エチニル、プロピニル及びブチニルを含む。

10

20

30

40

50

【0023】

表現「シクロアルキル」は、特に限定しない限りは、 C_{3-10} シクロアルキル基(すなわち、3~10個の環炭素原子)、より好適には C_{3-8} シクロアルキル基、例えば C_{3-6} シクロアルキル基を意味する。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチルを含む。環炭素原子の最も好適な数は、3~6個である。

【0024】

表現「シクロアルケニル」は、特に限定しない限りは、 C_{5-10} シクロアルケニル基(すなわち5~10個の環炭素原子)、より好適には C_{5-8} シクロアルケニル基、例えば C_{5-6} シクロアルケニル基を意味する。シクロアルケニル基の例は、シクロプロペニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル及びシクロオクテニルを含む。環炭素原子の最も好適な数は、5~6個である。

10

【0025】

表現「カルボシクリル」は、特に限定しない限りは、全ての環原子が炭素であり、かつ3~12個の環炭素原子を、好適には3~10個の炭素原子を、より好適には3~8個の炭素原子を含む、任意の環システムを意味する。カルボシクリル基は、飽和又は部分的に不飽和であってよいが、芳香環は含まない。炭素環式基の例は、単環式、二環式、及び三環式の環システムを含み、特に単環式及び二環式の環システムである。他のカルボシクリル基は、架橋した環システム(例えばビスシクロ[2.2.1]ヘプテニル)を含む。カルボシクリル基の具体例は、シクロアルキル基である。カルボシクリル基の更なる例は、シクロアルケニル基

20

【0026】

表現「ヘテロシクリル」は、特に限定しない限りは、1個以上(例えば1、2又は3個)の環原子が、N、S及びOから選択されるヘテロ原子により交換されているカルボシクリル基をいう。ヘテロシクリル基の具体例は、1個以上(例えば1、2又は3個、特に1又は2個、特別には1個)の環原子が、N、S及びOから選択されるヘテロ原子により交換されているシクロアルキル基(例えばシクロペンチル、より特定するとシクロヘキシル)である。1個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル基の例は、ピロリジン、テトラヒドロフラン及びピペリジンを含み、並びに2個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル基の例は、モルホリン及びピペラジンを含む。ヘテロシクリル基の更なる具体例は、1個以上(例えば1、2又は3個、特に1又は2個、特別には1個)の環原子が、N、S及びOから選択されるヘテロ原子により交換されているシクロアルケニル基(例えばシクロヘキセニル基)である。このような基の例は、ジヒドロピラニル(例えば3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル-)である。

30

【0027】

表現「アリール」は、特に限定しない限りは、 C_{6-12} アリール基、好適には C_{6-10} アリール基、より好適には C_{6-8} アリール基を意味する。アリール基は、少なくとも1個の芳香環(例えば1、2又は3個の環)を含むが、部分的又は完全に不飽和の環も含んでよい。1個の芳香環を伴う典型的アリール基の例は、フェニルである。2個の芳香環を伴う芳香族基の例は、ナフチルを含む。部分的又は完全に不飽和の環を含むアリール基の例は、ペンタレン、インデン及びインダンを含む。

40

【0028】

表現「ヘテロアリール」は、特に限定しない限りは、1個以上(例えば、1、2、3又は4個、好適には1、2又は3個)の環原子が、N、S及びOから選択されるヘテロ原子により交換されているか、さもなければ5-員の芳香環が、N、S及びOから選択されるヘテロ原子により交換されている1個以上(例えば、1、2、3又は4個、好適には1、2又は3個)の環原子を含む、アリール残基を意味する。単環式ヘテロアリール基の例は、ピリジン(例えば、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル又はピリジン-4-イル)、ピリミジン、ピロール、フラン、チオフェン、オキサゾール、ピラゾール、イミダゾール(例えば、イミダゾール-1-イル、イミダゾール-2-イル又はイミダゾール-4-イル)、チアゾール、イソオキサゾール、ピラゾール(例えば、ピラゾール-3-イル)、トリアゾール(例えば、1,2,3-トリアゾール又は1,2,

50

4-トリアゾール)、テトラゾール、ピリダジン、ピラジン及びイソチアゾールを含む。二環式ヘテロアリール基の例は、キノリン、ベンゾチオフェン、インドール(例えば1H-インドール-6-イル)、ベンズイミダゾール、インダゾール、プリン、クロメン、ベンゾジオキサラン、ベンゾジオキササン(例えば2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)及びベンゾジオキセピンを含む。

【0029】

前述のアリール基及びヘテロアリール基は、適宜、1個以上(例えば、1、2又は3個、好適には1又は2個)の一価又は多価の官能基により任意に置換されてよい。好適な置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、-チオアルキル(例えば-チオメチル)、-SO₂アルキル(例えばSO₂Me)、アルコキシ-(例えばOMe)、シクロアルキル、-SO₂シクロアルキル、アルケニルオキシ-、アルキニルオキシ-、-C(O)-アルキル(例えばCOMe)、アルコキシアルキル-、ニトロ、ハロゲン(例えば、フルオロ、クロロ及びブromo)、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、-C(O)OH、-C(O)Oアルキル(例えば-C(O)OMe)、-NH₂、-NHアルキル(例えば-NHMe)、-N(アルキル)₂(例えばジメチルアミノ-)、-C(O)N(アルキル)₂、-C(O)NH₂、及び-C(O)NH(アルキル)を含む。より典型的には、置換基は、アルキル(例えばMe)、フルオロアルキル(例えばCF₃)、アルコキシ(例えばOMe)、ハロゲン及びヒドロキシから選択されるであろう。更に好適な置換基は、-SOアルキル(例えばSOMe)及び-SOシクロアルキルを含む。別のヘテロアリール基に好適な置換基は、-C(NH)NH₂である。

【0030】

従って置換アリール基の例は、フルオロフェニル-(例えば、4-フルオロ-フェニル-又は3-フルオロ-フェニル-)、ペンタフルオロ-フェニル-、4-ヒドロキシフェニル-、3-ニトロ-フェニル-、4-(トリフルオロメチル)-フェニル-及び4-アニリニル-基を含む。置換された単環式ヘテロアリール基の例は、メチルフラニル-を含む。置換された二環式ヘテロアリール基の例は、クロメン-4-オン、クロメン-2-オン及びメチルベンゾチオフェニルを含む。

【0031】

表現「-アルキルアリール」は、特に限定しない限りは、アルキレン部分、例えばC₁₋₄アルキレン部分を介して結合されているアリール残基を意味する。-アルキルアリールの例は、以下を含む：-メチルアリール及び-エチルアリール(例えば、アリールエタ-1-イル又はアリールエタ-2-イル)；又は、任意に置換されてよいフェニルアルキル-。-アルキルアリール官能基の具体例は、以下を含む：フェニルメチル-(すなわちベンジル)、フェニルエチル-(例えば2-フェニルエタ-1-イル又は1-フェニル-エタ-1-イル)、p-トリル-メチル-、(p-トリル)-エチル-、(m-トリル)-メチル-、(m-トリル)-エチル-、(o-トリル)-メチル-、(o-トリル)-エチル-、2-(4-エチル-フェニル)-エタ-1-イル-、(2,3-ジメチル-フェニル)-メチル-、(2,4-ジメチル-フェニル)-メチル-、(2,5-ジメチル-フェニル)-メチル-、(2,6-ジメチル-フェニル)-メチル-、(3,4-ジメチル-フェニル)-メチル-、(3,5-ジメチル-フェニル)-メチル-、(2,4,6-トリメチル-フェニル)-メチル-、(2,3-ジメチル-フェニル)-エチル-、(2,4-ジメチル-フェニル)-エチル-、(2,5-ジメチル-フェニル)-エチル-、(2,6-ジメチル-フェニル)-エチル-、(3,4-ジメチル-フェニル)-エチル-、(3,5-ジメチル-フェニル)-エチル-、(2,4,6-トリメチル-フェニル)-エチル-、(2-エチル-フェニル)-メチル-、(3-エチル-フェニル)-メチル-、(4-エチル-フェニル)-メチル-、(2-エチル-フェニル)-エチル-、(3-エチル-フェニル)-エチル-、(4-エチル-フェニル)-エチル-、2-フルオロ-ベンジル、(1-メチル-2-フルオロ-フェニル-6-イル)-メチル-、(1-メチル-2-フルオロ-フェニル-4-イル)-メチル-、(1-メチル-2-フルオロ-フェニル-6-イル)-エチル-、(1-メチル-2-フルオロ-フェニル-4-イル)-エチル-、1H-インデニル-メチル-、2H-インデニル-メチル-、1H-インデニル-エチル-、2H-インデニル-エチル-、インダニル-メチル-、インダン-1-オン-2-イル-メチル-、インダン-1-オン-2-イル-エチル-、テトラリニル-メチル-、テトラリニル-エチル-、フルオレニル-メチル-、フルオレニル-エチル-、ジヒドロナフタリニル-メチル-、ジヒドロナフタリニル-エチル-、又は(4-シクロヘキシル)-フェニル-メチル-、(4-シクロヘキシル)-フェニル-エチル-。

【0032】

表現「-アルキルヘテロアリール」は、特に限定しない限りは、アルキレン部分、例えばC₁₋₄アルキレン部分を介して結合されているヘテロアリール残基を意味する。-アルキルヘテロアリールの例は、-メチルヘテロアリール及び-エチルヘテロアリール(例えば、ヘテロアリールエチ-1-イル-及びヘテロアリールエチ-2-イル-)を含む。-アルキルヘテロアリール基の具体例は、ピリジニルメチル-、N-メチル-ピロール-2-メチル-N-メチル-ピロール-2-エチル-、N-メチル-ピロール-3-メチル-、N-メチル-ピロール-3-エチル-、2-メチル-ピロール-1-メチル-、2-メチル-ピロール-1-エチル-、3-メチル-ピロール-1-メチル-、3-メチル-ピロール-1-エチル-、4-ピリジノ-メチル-、4-ピリジノ-エチル-、2-(チアゾール-2-イル)-エチル-、2-エチル-インドール-1-メチル-、2-エチル-インドール-1-エチル-、3-エチル-インドール-1-メチル-、3-エチル-インドール-1-エチル-、4-メチル-ピリジン-2-メチル-、4-メチル-ピリジン-2-イル-エチル-、4-メチル-ピリジン-3-メチル-、4-メチル-ピリジン-3-エチル-を含む。

10

【0033】

表現「-アルキル(アリール)₂」は、特に限定しない限りは、2個のアリール残基、例えばジフェニルメチル-により置換されているアルキル基(例えばC₁₋₄アルキル基)を意味する。

用語「ハロゲン」又は「ハロ」は、フッ素(F)、塩素(Cl)及び臭素(Br)を含む。

【0034】

(立体異性体：)

主張された化合物の全ての可能性のある立体異性体が、本発明に含まれる。

本発明の化合物が少なくとも1個のキラル中心を有する場合、従ってこれらはエナンチオマーとして存在し得る。本化合物が2個以上のキラル中心を有する場合、これらは加えてジアステレオマーとして存在し得る。全てのそのような異性体及びそれらの混合物は、本発明の範囲内に包含されることは理解されるべきである。

20

【0035】

(立体異性体の調製及び単離：)

本発明の化合物の調製プロセスが立体異性体の混合物を生じる場合、これらの異性体は、分取クロマトグラフィーなどの通常の技術により分離されてよい。本化合物は、ラセミ体の形状で調製されるか、又は個別のエナンチオマーが、エナンチオ特異的合成によるかもしくは分割によるかのいずれかにより、調製されてよい。本化合物は、例えば、(-)-ジ-p-トルオイル-d-酒石酸及び/又は(+)-ジ-p-トルオイル-l-酒石酸のような光学活性のある酸との塩形成によるジアステレオマー対の形成、それに続く分別結晶及び遊離塩基の再生などの、標準技術により、それらの成分エナンチオマーに分割されてよい。本化合物は、ジアステレオマー的エステル又はアミドの形成、それに続くクロマトグラフィーによる分離及びキラル補助基の除去により、分割されてもよい。あるいは本化合物は、キラルHPLCカラムを用い、分割されてよい。

30

【0036】

(医薬として許容し得る塩：)

遊離化合物とそれらの塩又は溶媒和物の形の化合物の間の密接な関係を考慮し、化合物がこの文脈において言及される限りは、対応する塩又は溶媒和物も、但しその状況下で可能又は適切であることを条件とし、意図されている。

40

【0037】

式(1)の化合物の塩及び溶媒和物並びに医薬品中での使用に適しているそれらの生理的に機能する誘導体は、対イオン又は会合した溶媒が医薬として許容し得るようなものである。しかし、医薬として許容し得ない対イオン又は会合した溶媒を有する塩及び溶媒和物は、例えば、他の化合物並びにそれらの医薬として許容し得る塩及び溶媒和物の調製における中間体として使用するために、本発明の範囲内である。

【0038】

本発明に適した塩は、有機及び無機の両方の酸又は塩基で形成されたものを含む。医薬

50

として許容し得る酸付加塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、クエン酸、酒石酸、リン酸、乳酸、ピルビン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、トリフェニル酢酸、スルファミン酸、スルファニル酸、コハク酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、オキサロ酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アリールスルホン酸(例えばp-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸又はナフタレンジスルホン酸)、サリチル酸、グルタル酸、グルコン酸、トリカルバリル酸、ケイヒ酸、置換ケイヒ酸(例えば、フェニル、メチル、メトキシ又はハロゲン置換されたケイヒ酸、4-メチル及び4-メトキシケイ皮酸を含む)、アスコルビン酸、オレイン酸、ナフトエ酸、ヒドロキシナフトエ酸(例えば、1-又は3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸)、ナフタレンアクリル酸(例えば、ナフタレン-2-アクリル酸)、安息香酸、4-メトキシ安息香酸、2-もしくは4-ヒドロキシ安息香酸、4-クロロ安息香酸、4-フェニル安息香酸、ベンゼンアクリル酸(例えば、1,4-ベンゼンジアクリル酸)、イセチオン酸、過塩素酸、プロピオン酸、グリコール酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、パモ酸、シクロヘキサンスルファミン酸、サリチル酸、サッカリン酸及びトリフルオロ酢酸から形成されたものを含む。医薬として許容し得る塩基付加塩は、アンモニウム塩、ナトリウム及びカリウムのものでアルカリ金属塩、カルシウム及びマグネシウムのものでアルカリ土類金属塩、並びにジシクロヘキシルアミン及びN-メチル-D-グルカミンなどの有機塩基との塩を含む。本発明の化合物の医薬として許容し得る酸付加塩の形の全ては、本発明の範囲により包含されることが意図されている。

10

【0039】

20

(多形結晶形：)

更に本化合物の結晶形の一部は、多形体として存在してよく、かつそのようなものは、本発明に含まれることが意図されている。加えて一部の化合物は、水と(すなわち水和物)又は一般的有機溶媒と溶媒和物を形成することができ、そのような溶媒和物も、本発明の範囲内に包含されることが意図されている。それらの塩を含む本化合物は同じく、それらの水和物の形で得られるか、又はそれらの結晶化に使用された他の溶媒を含むことができる。

【0040】

(プロドラッグ：)

本発明は更に、その範囲内に、本発明の化合物のプロドラッグを含む。概してそのようなプロドラッグは、所望の治療的活性化合物ヘインピボにおいて容易に転換可能である化合物の官能基誘導体(functional derivative)であろう。従ってこれらの場合、本発明の治療法で、用語「投与する」は、1種以上の主張された化合物のプロドラッグ型であるが、被験者への投与後に前述の特定された化合物ヘインピボで転換する型による、説明された様々な障害の治療を包含している。好適なプロドラッグ誘導体の選択及び調製の通常の手順は、例えば、H. Bundgaard編集の文献「プロドラッグデザイン(Design of Prodrugs)」(Elsevier、1985年)に説明されている。

30

【0041】

(保護基：)

本発明の化合物の調製プロセスの間に、関心のある任意の分子上の感応性のある基又は反応基を保護することが必要及び/又は望ましいことがある。これは、J.F.W. McOmie編集の文献「有機化学における保護基(Protective Groups in Organic Chemistry)」(Plenum Press、1973年)；並びに、T.W. Greene及びP. G. M. Wutsの文献「有機合成における保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)」(John Wiley & Sons、1991年)に説明されているもののような、通常の保護基により実現することができ、これらの文献は引用により本明細書中に完全に組み込まれている。これらの保護基は、都合の良い引き続きの工程において、当該技術分野において公知の方法を用い除去することができる。

40

【0042】

本明細書において使用される用語「組成物」は、治療的有效量の主張される化合物を含む製剤に加え、主張される化合物の組み合わせから直接又は間接に生じた任意の製品

50

を包含することが意図されている。

【0043】

(ガレン製剤のための担体及び添加剤：)

従って、例えば懸濁剤、エリキシル剤及び液剤などの液体経口調製物に関して、好適な担体及び添加剤は、有利なことに、水、グリコール、油類、アルコール、香味剤、保存剤、着色剤などを含み；例えば散剤、カプセル剤、ゲルキャップ剤及び錠剤などの固形経口調製物に関しては、好適な担体及び添加剤は、デンプン、糖類、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などを含んでよい。

前述の混合物へ添加することができる担体は、好適な結合剤、懸濁化剤、滑沢剤、香味料、甘味料、保存剤、コーティング、崩壊剤、色素及び着色剤を含むが、これらに限定されるものではない、必要かつ不活性の医薬賦形剤を含む。

10

【0044】

ターゲティング可能な薬物担体としての可溶性ポリマーは、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルタミド-フェノール、又はパルミトイル残基により置換されたポリエチレンオキシドポリリシンを含むことができる。更に、本発明の化合物は、薬物の制御放出を实行する上で有用である生分解性ポリマーのクラス、例えば、ポリ乳酸(polyactic acid)、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート及びヒドロゲルの架橋した又は両親媒性ブロックコポリマーと組み合わせることができる。

20

【0045】

好適な結合剤は、デンプン、ゼラチン、ブドウ糖又は乳糖のような天然の糖、トウモロコシ甘味料、例えばアカシアゴム、トラガカントゴムのよう天然及び合成ゴム、又はオレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどを含むが、これらに限定されるものではない。

崩壊剤は、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどを含むが、これらに限定されるものではない。

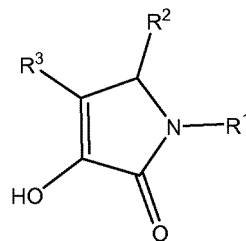
【0046】

(発明の概要)

本発明に従い、全ての互変異性体及び立体異性体を含む、式(I)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩、多形体もしくは溶媒和物が提供される：

30

【化4】



(I)

40

(式中、R¹は、ヘテロアリール、-カルボシクリル-ヘテロアリール、-アルケニルヘテロアリール又は-アルキルヘテロアリールを表し；

R²は、水素；ハロゲン；アルケニル；アルキニル；-アルケニルアリール；-アルケニルヘテロアリール；ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ-、-チオアルキル、-C(O)OH及び-C(O)O-アルキルから選択される1個以上の基により任意に置換されてよい、アルキル；アルキル、ハロゲン、ハロアルキル-、ヒドロキシル、アルコキシ-、-チオアルキル、-C(O)OH及び-C(O)O-アルキルから選択される1個以上の基により任意に置換されてよい、カルボシクリル；-アルキルカルボシクリル；-アルキルヘテロシクリル；アリール；ヘテロアリー

50

ル；1個以上のアルキル基により任意に置換された、ヘテロシクリル；-アルキルアリール；-アルキル(アリール)₂、-アルキルヘテロアリール；-アリール-ヘテロアリール；ヘテロシクリル-アリール-；-アリール-アリール；-ヘテロアリール-アリール；-ヘテロアリール-ヘテロアリール、及び-C(O)R⁴を表し；

R³は、ハロゲン；ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、チオアルキル、-C(O)OH及び-C(O)O-アルキルから選択される1個以上の基により任意に置換された、アルキル；アリール；ヘテロアリール；-C(O)R⁵を表し；

R⁴及びR⁵は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、-アルキルアリール、-アルキルヘテロアリール、カルボシクリル、ヘテロシクリル、-アルキルカルボシクリル及び-アルキルヘテロシクリルを独立して表し、

但し、R¹がイミダゾリル、-カルボシクリル-イミダゾリル、-アルケニル-イミダゾリル又は-アルキル-イミダゾリルである場合、R³は-C(O)R⁵ではないことを条件とする。)

【0047】

本発明の化合物は、グルタミニルシクラーゼ(QC, EC 2.3.2.5)及びQC-様酵素の阻害薬として作用する。

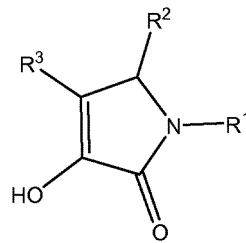
【発明を実施するための形態】

【0048】

(発明の詳細な説明)

本発明に従い、全ての互変異性体及び立体異性体を含む、式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩、多形体もしくは溶媒和物が提供される；

【化5】



(I)

(式中、R¹は、ヘテロアリール、-カルボシクリル-ヘテロアリール、-アルケニルヘテロアリール又は-アルキルヘテロアリールを表し；

R²は、水素；ハロゲン；アルケニル；アルキニル；-アルケニルアリール；-アルケニルヘテロアリール；ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、-チオアルキル、-C(O)OH及び-C(O)O-アルキルから選択される1個以上の基により任意に置換されてよい、アルキル、又はカルボシクリル；-アルキルカルボシクリル；-アルキルヘテロシクリル；アリール；ヘテロアリール；1個以上のアルキル基により任意に置換された、ヘテロシクリル；-アルキルアリール；-アルキル(アリール)₂、-アルキルヘテロアリール；-アリール-ヘテロアリール；ヘテロシクリル-アリール-；-アリール-アリール；-ヘテロアリール-アリール；-ヘテロアリール-ヘテロアリール、及び-C(O)R⁴を表し；

R³は、ハロゲン；ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、チオアルキル、-C(O)OH及び-C(O)O-アルキルから選択される1個以上の基により任意に置換された、アルキル；アリール；ヘテロアリール；-C(O)R⁵を表し；

R⁴及びR⁵は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、-アルキルアリール、-アルキルヘテロアリール、カルボシクリル、ヘテロシクリル、-アルキルカルボシクリル及び-アルキルヘテロシクリルを独立して表し、

但し、R¹がイミダゾリル、-カルボシクリル-イミダゾリル、-アルケニル-イミダゾリル又は-アルキル-イミダゾリルである場合、R³は-C(O)R⁵ではないことを条件とする。)

【0049】

US 2003/0149081 A(ZOUら)に開示されている、下記の化合物は、式(1)の範囲から除外

10

20

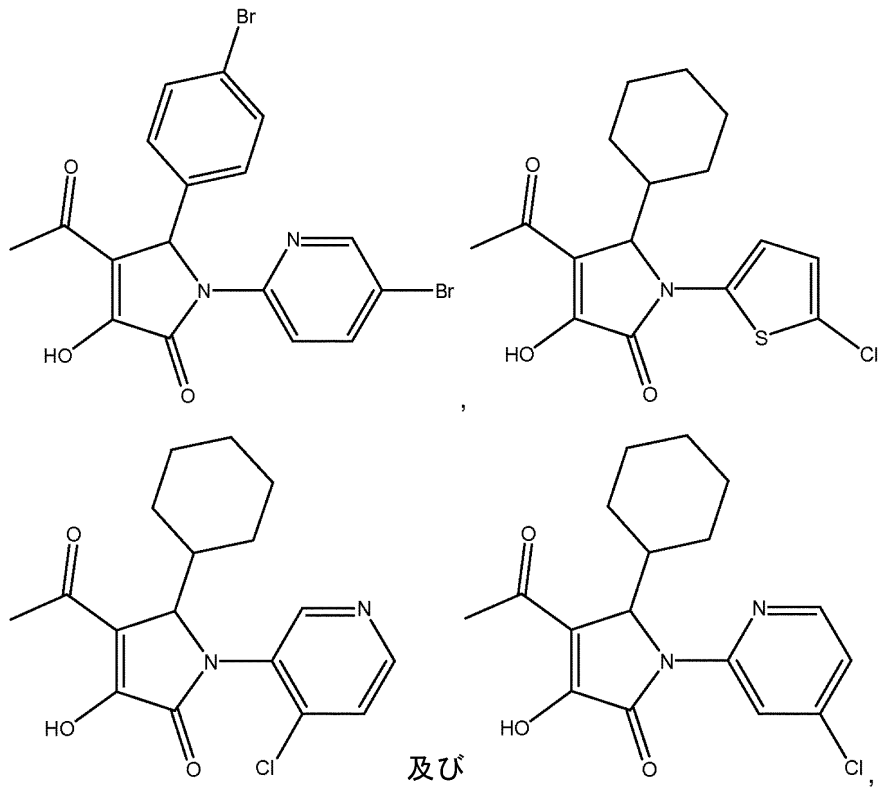
30

40

50

されてよい：

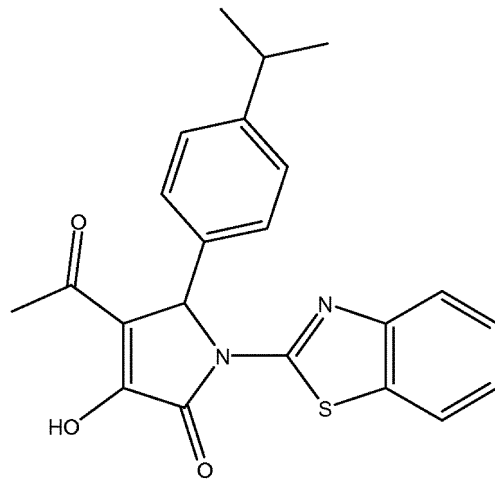
【化6】



【0050】

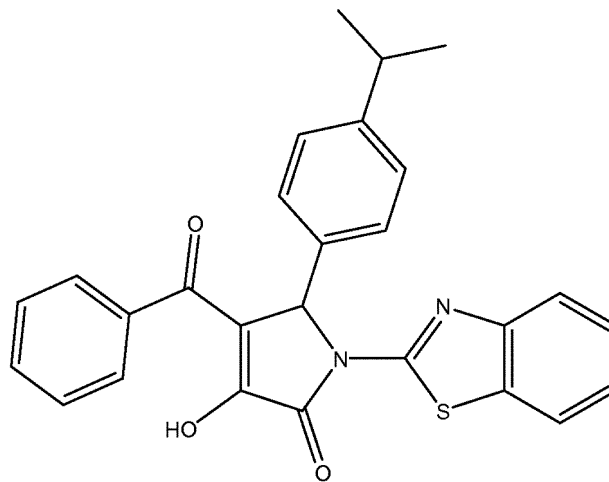
WO 2007/008541 A(KALYPSIS社)に開示されている、下記の化合物は、式(1)の範囲から除外されてよい：

【化7】



10

及び



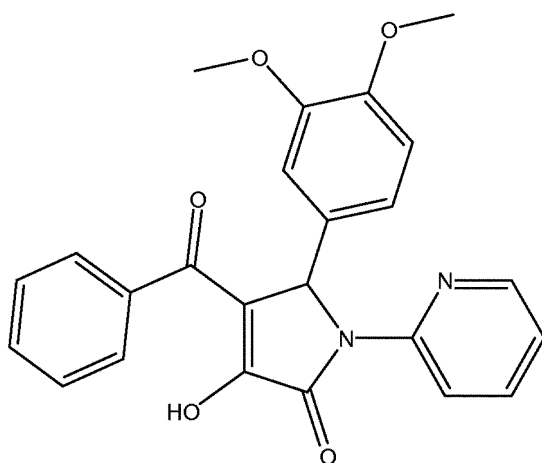
20

30

【0051】

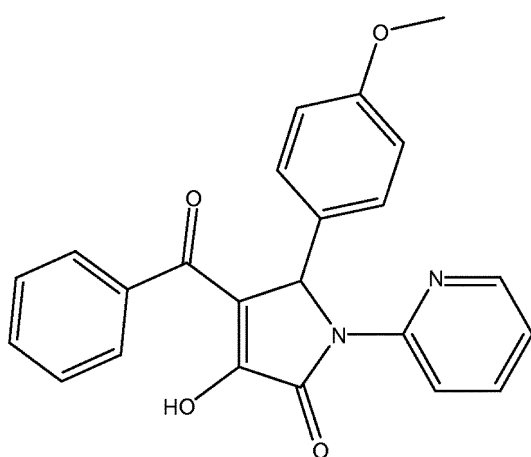
WO 2006/076009 A(PARATEK PHARMACEUTICALS社)に開示されている、下記の化合物は、式(1)の範囲から除外されてよい：

【化8】



10

及び



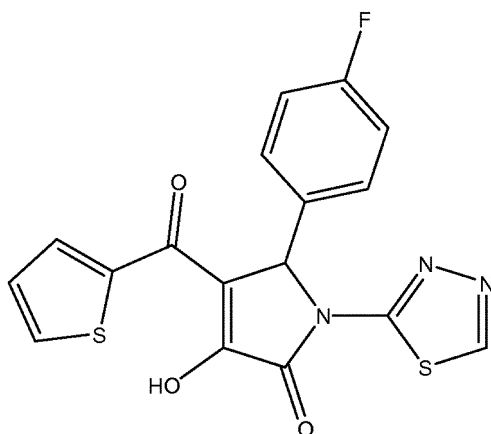
20

【0052】

ARKIVOC, 2006, P224-255に開示されている、下記の化合物は、式(1)の範囲から除外されてよい：

30

【化9】



40

【0053】

前記R¹がヘテロアリアルを表す場合、例は、単環(例えば、5及び6員)及び二環(例えば、9及び10員、特に9員)のヘテロアリアル環、特に窒素原子(例えば、1又は2個の窒素原子)を含む環である。好適な二環式ヘテロアリアル環は、1又は2個の窒素原子を含む、9-員のヘテロアリアル環、特に1又は2個の窒素原子を含む5-員環に縮合されたベンゼン環(例

50

例えば、1H-ベンゾイミダゾリル)である。最も好適には結合部位は、ベンゼン環を介し、例えばこの基は、1H-ベンゾイミダゾール-5-イルである。前述のヘテロアリール基は、非置換であってよいか(これはより典型的である)、又は好適にはアルキル(例えば、MeなどのC₁₋₄アルキル)、アルコキシ-(例えば、OMeなどのC₁₋₄アルコキシ-)及びハロゲン(例えば、F)から選択される1個以上(例えば、1又は2個)の置換基により置換されてよい。

【0054】

前記R¹が-カルボシクリル-ヘテロアリールを表す場合、カルボシクリルの例は、シクロアルキル(例えば、シクロヘキシル)及びシクロアルケニル(例えば、シクロヘキセニル)を含み、ヘテロアリール基の例は、単環(例えば、5及び6員、特に5員)の環、特に窒素原子、例えば、1又は2個の窒素原子を含む環を含む。前述のヘテロアリール基は、非置換であってよいか(これはより典型的である)、又は好適にはアルキル(例えば、MeなどのC₁₋₄アルキル)、アルコキシ-(例えば、OMeなどのC₁₋₄アルコキシ-)及びハロゲン(例えば、F)から選択される1個以上(例えば、1又は2個)の置換基により置換されてよい。好適なヘテロアリール基は、イミダゾール-1-イルである。-カルボシクリル-ヘテロアリール基の例は、3-イミダゾール-1-イル-シクロヘキシル-である。

10

【0055】

前記R¹が-アルケニルヘテロアリール、例えばC₂₋₆アルケニルヘテロアリールを表す場合、アルケニルの例は、C₂₋₆アルケニル、特にC₂₋₄アルケニル、特にプロペニルを含み、ヘテロアリール基の例は、単環(例えば、5及び6員、特に5員)の環、特に窒素原子、例えば、1又は2個の窒素原子を含む環を含む。前述のヘテロアリール基は、非置換であってよいか(これはより典型的である)、又は好適にはアルキル(例えば、MeなどのC₁₋₄アルキル)、アルコキシ-(例えば、OMeなどのC₁₋₄アルコキシ-)及びハロゲン(例えば、F)から選択される1個以上(例えば、1又は2個)の置換基により置換されてよい。好適なヘテロアリール基は、イミダゾリル、特にイミダゾール-1-イルである。-アルケニルヘテロアリール基の例は、3-イミダゾール-1-イル-プロパ-2-エニル-である。

20

【0056】

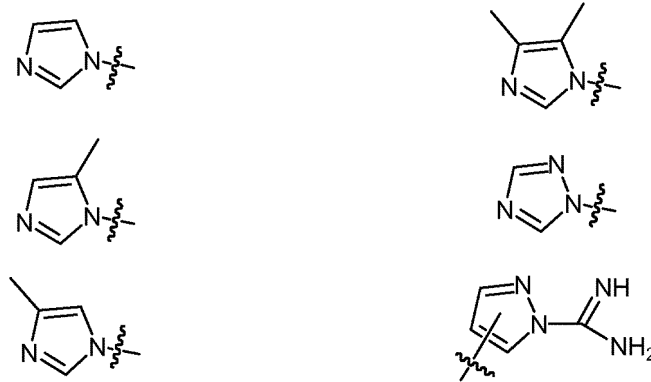
前記R¹が-アルキルヘテロアリール、例えばC₁₋₆アルキルヘテロアリールを表す場合、アルキルの例は、C₁₋₆アルキル、特にC₂₋₄アルキル、特にプロピルを含み、ヘテロアリール基の例は、単環(例えば、5及び6員、特に5員)の環、特に窒素原子、例えば、1又は2個の窒素原子を含む環を含む。前述のヘテロアリール基は、非置換であってよいか(これは最も典型的である)、又は好適にはアルキル(例えば、MeなどのC₁₋₄アルキル)、アルコキシ-(例えば、OMeなどのC₁₋₄アルコキシ-)及びハロゲン(例えば、F)から選択される1個以上(例えば、1又は2個)の置換基により置換されてよい。好適なヘテロアリール基は、イミダゾール-1-イルである。特に好適な-アルキルヘテロアリール基は、3-イミダゾール-1-イル-プロピル-である。

30

【0057】

前記R¹ヘテロアリール基の特定の例は、2又は3個の窒素原子を含む5-員環であり、この環は、任意に例えば下記式により置換されてよい(例えば、特にメチル又は-C(NH)NH₂などの、1又は2個の基により)：

【化10】

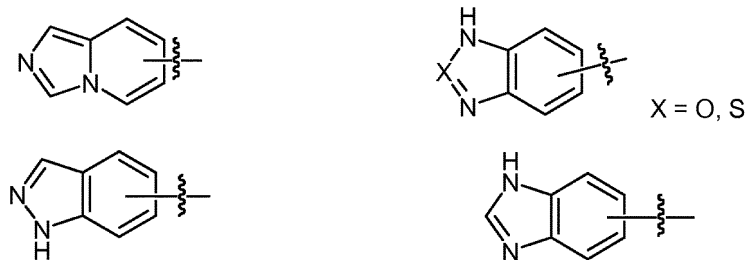


10

【0058】

前記R¹ヘテロアリール基の別の例は、2個の窒素原子を含む9-員の二環式環であり、この環は、任意に例えば下記式により置換されてよい：

【化11】



20

【0059】

明らかに、先に示されたヘテロアリール基は、-カルボシクリル-ヘテロアリール、-アルケニルヘテロアリール又は-アルキルヘテロアリールなどの、より大きいR¹官能基の一部として存在してもよい。

30

【0060】

前記R²がハロゲンを表す場合、例は、F、Cl、Brである。

前記R²がアルケニル、例えばC₂₋₆アルケニルを表す場合、例は、ビニル、プロペニル(すなわち、プロペン-1-イル又はプロペン-2-イル)、ブテニル(例えば、ブテン-1-イル又はブテン-2-イル)、3-メチル-ブタ-1-エニル及びペンタ-1-エニル、特に3-メチル-ブタ-1-エニル及びペンタ-1-エニルである。

R²が-アルケニルアリール、例えばC₂₋₆アルケニルアリールを表す場合、例は、スチリル(例えば、-スチリル及び-ビニルトリル)である。

【0061】

前記R²がアルキル、例えばC₁₋₆アルキルを表す場合、これは置換又は非置換であってよく、かつ分枝又は非分枝であってよい。非置換のアルキルの例は、メチル、エチル、プロピル、ブチル(例えば、n-ブチル、iso-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル)、ペンチル及びヘキシルを含む。置換アルキルの例は、以下を含む：

40

ハロゲン、例えば1、2又は3個のハロゲン原子により置換されたアルキル、例えばクロロメチル又はトリフルオロメチル；

ヒドロキシルにより置換されたアルキル、例えばヒドロキシメチル及び1,2-ジヒドロキシ-エチル；

-C(O)O-アルキル、例えば-C(O)O-C₁₋₄アルキルにより置換されたアルキル、例えば-CH₂C(O)OMe、-CH₂CH₂C(O)OMe、-CH₂C(O)OEt、-CH₂CH₂C(O)OEt；

-C(O)OHにより置換されたアルキル、例えば-CH₂C(O)OH、-CH₂CH₂C(O)OH；

50

アルコキシ-により置換されたアルキル、例えば C_{1-4} アルコキシ(例えばメトキシ-により置換されたアルキル、例えば $-CH_2OMe$) ;

-チオアルキルにより置換されたアルキル、例えば C_{1-4} チオアルキル(例えば-チオメチルにより置換されたアルキル、例えば $-CH_2SMe$)。

【 0 0 6 2 】

前記 R^2 がカルボシクリルを表す場合、これは、置換又は非置換であってよい。非置換カルボシクリルの例は、シクロアルケニル(例えば、シクロヘキサ-1-エニル、シクロヘキサ-3-エニル)及びシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチル)を含む。置換カルボシクリルの例は、以下により置換されたシクロアルキル又はシクロアルケニルを含む；

-ハロゲン(例えば、1、2又は3個のハロゲン原子、例えばクロロシクロヘキシル) ;

-ヒドロキシル(例えば、ヒドロキシシクロヘキシル-及び3,4-ジヒドロキシ-シクロヘキシル-) ;

- $C(O)O$ -アルキル、例えば、 $-C(O)O-C_{1-4}$ アルキル(例えば、 $-C(O)OMe$ 又は $-C(O)OEt$ により置換されたシクロヘキシル) ;

- $C(O)OH$ (例えば、 $-C(O)OH$ により置換されたシクロヘキシル) ;

-アルコキシ-、例えば、 C_{1-4} アルコキシ(例えば、メトキシ-により置換されたシクロヘキシル、又はメトキシ-により置換されたシクロヘキセニル) ;

-チオアルキル、例えば、 C_{1-4} チオアルキル(例えば、-チオメチルなどの-チオアルキルにより置換されたシクロヘキシル) ;

-ハロアルキル、例えば、 C_{1-4} ハロアルキル(例えば、 $-CF_3$ などの-ハロアルキルにより置換されたシクロヘキシル) ;

-アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、特にメチル(例えば、1又は2個のメチル基により置換されたシクロヘキシル又はシクロヘキセニル、例えば2-メチル-シクロヘキシル-、2,3-ジメチルシクロヘキシル、2-メチル-シクロヘキセニル、2,3-ジメチル-シクロヘキセニル)。

【 0 0 6 3 】

前記 R^2 が-アルキルカルボシクリルを表す場合、例は、 $-C_{1-4}$ アルキルカルボシクリル、例えば-アルキルシクロアルキル(例えば、-メチルシクロヘキシル又は-エチルシクロヘキシル)及び-アルキルシクロアルケニル(例えば、-メチルシクロヘキセニル又は-エチルシクロヘキセニル)を含む。

前記 R^2 が-アルキルヘテロシクリルを表す場合、例は、 $-C_{1-4}$ アルキルヘテロシクリル、例えば-メチルピペリジニル、-エチルピペリジニル、-メチル-2,4-ジヒドロピラン及び-エチル-2,4-ジヒドロピランを含む。

【 0 0 6 4 】

前記 R^2 がアリールを表す場合、これは、単環又は二環であってよいが、単環が適している。特定の例は、フェニル(これは前述のように任意に置換されてよい)。言及され得る具体的置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル(例えばメチル)及びアルコキシ-(例えば、メトキシ-、エトキシ-)から選択される、1個以上の、例えば1、2又は3個の基である。置換フェニル基の例は、3-クロロ-2,6-ジフルオロ-フェニル-、3-フルオロ-フェニル-、5-プロモ-2-フルオロ-フェニル-、2,3,5,6-テトラフルオロ-フェニル-、2,3,5-トリフルオロ-フェニル-、2,3-ジフルオロ-フェニル-、2,4-ジヒドロキシ-フェニル-、2,5-ジメチル-フェニル-、2-フルオロ-フェニル-、2-ヒドロキシ-5-メチル-フェニル-、2-ヒドロキシ-フェニル-、3,4-ジクロロ-フェニル-、3,4-ジメチル-フェニル-、3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル-、3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-フェニル-、3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-フェニル-、3-プロモ-4-ヒドロキシ-フェニル-、3-クロロ-2,6-ジフルオロ-フェニル-、3-クロロ-フェニル-、3-フルオロ-フェニル-、3-ヒドロキシ-フェニル-、4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル-、4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-フェニル-、4-ヒドロキシ-フェニル-、4-メトキシ-フェニル-、5-プロモ-2-フルオロ-フェニル-、5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル-、m-トリル及びp-トリルを含む。更なる置換フェニル基の例は、2、

3-ジクロロフェニル-、2,4,5-トリフルオロフェニル-、2,4-ジクロロフェニル-、2-クロロ-3,6-ジフルオロフェニル-及び2,6-ジフルオロフェニル-である。更なる置換アリーの例は、2-ヒドロキシ-ナフタレン-1-イル-である。あるいはR²は非置換フェニル又はナフチルを表し、特に非置換フェニルを表す。

【0065】

前記R²がヘテロアリールを表す場合、例は、任意に置換されてよい、単環式環(例えば、5又は6員環)及び二環式環(例えば、9又は10員環)である。5員環の例は、ピロリル(例えば、ピロール-2-イル)及びイミダゾリル(例えば、1H-イミダゾール-2-イル又は1H-イミダゾール-4-イル)、ピラゾリル(例えば1H-ピラゾール-3-イル)、フラニル(例えばフラン-2-イル)、チアゾリル(例えばチアゾール-2-イル)、チオフェニル(例えば、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル)である。6員環の例は、ピリジニル(例えば、ピリジン-2-イル及びピリジン-4-イル)である。言及され得る具体的置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル(例えばメチル)、アルコキシ-(例えばメトキシ-)、-C(O)O-アルキル及び-C(O)OHから選択される、1個以上の、例えば1、2又は3個の基である。置換された5員環の例は、4,5-ジメチル-フラン-2-イル-、5-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル-、5-メチル-フラン-2-イル-、6-メチル-ピリジン-2-イル-及びフラン-2-カルボン酸である。置換された6-員環の例は、1-オキシ-ピリジン-4-イル-である。9員環の例は、1Hインドリル(例えば、1H-インドール-3-イル、1H-インドール-5-イル)、ベンゾチオフェニル(例えば、ベンゾ[b]チオフェン-3-イル、特に2-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)、ベンゾ[c][1,2,5]-オキサジアゾリル(例えばベンゾ[c][1,2,5]-オキサジアゾール-5-イル)、ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール(例えばベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-5-イル)である。10員環の例は、キノリニル(例えば、キノリン-3-イル、キノリン-4-イル、キノリン-8-イル)である。言及され得る具体的置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル(例えばメチル)、アルコキシ-(例えばメトキシ-)、-C(O)Oアルキル及び-C(O)OHから選択される、1個以上の、例えば1、2又は3個の基である。置換された9-員環の例は、1-メチル-1H-インドール-3-イル、2-メチル-1H-インドール-3-イル、6-メチル-1H-インドール-3-イルである。置換された10員環の例は、2-クロロ-キノリン-3-イル、8-ヒドロキシ-キノリン-2-イル、オキソ-クロメニル(例えば4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)及び6-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-3-イルである。

【0066】

前記R²がヘテロシクリルを表す場合、ヘテロシクリルの例は、5及び6員の複素環式環を含む。5-員複素環式環の例は、テトラヒドロフラニル、例えばテトラヒドロ-フラン-3-イルである。6-員環の例は、3,4-ジヒドロ-2H-ピラニル、例えば3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イルである。ヘテロシクリルは、置換又は非置換であってよい。1個以上のアルキル(例えばMe)基により置換されたヘテロシクリルの例は、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル及び2-メチル-1,3-ジオキサラン-4-イルを含む。

【0067】

前記R²が-アルキルアリールを表す場合、例は、-C₁₋₄アルキルアリール、例えばベンジル及び2-フェニル-エチル-を含む。

前記R²が-アルキルヘテロアリールを表す場合、例は、-C₁₋₄アルキルヘテロアリール、例えば-メチル-ピリジン、-メチル-フラン、-メチル-チオフェン及び-メチル-ピロールを含む。

【0068】

前記R²が-アリールヘテロアリールを表す場合、例は、-(単環アリール)-(単環ヘテロアリール)、例えばピリジニル-フェニル-、例えば4-ピリジン-2-イル-フェニル-を含む。

前記R²が-ヘテロアリール-アリールを表す場合、例は、-ピリジニル-フェニルを含む。

前記R²がヘテロシクリル-アリール-を表す場合、例は、4-ピロリジン-1-イル-フェニル-を含む。

前記R²が-アリール-アリールを表す場合、例は、-(単環アリール)-(単環アリール)、例えば(4-フェニル)-フェニル及び4-(トリル)-フェニルを含む。

【0069】

10

20

30

40

50

前記R²が-C(O)R⁴を表す場合、R⁴が存在し得るヘテロアリーの例は、ベンゾチオフェン(例えば2-ベンゾ[b]チオフェン)、ピリジン(例えばピリジン-4-イル)、チオフェン(例えばチオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル)を含み；R⁴が存在し得るアルキルの例は、C₁₋₆アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル(例えばn-ブチル、iso-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル)、ペンチル及びヘキシルを含み；R⁴が存在し得るカルボシクリルの例は、シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルを含み；R⁴が存在し得るアリーの例は、置換又は非置換のアリー(例えば、フェニル又は4-クロロフェニル)を含み；R⁴が存在し得るヘテロアリーの例は、置換又は非置換のヘテロアリー(例えばピリジニル)を含み；R⁴が存在し得るヘテロシクリルの例は、ピロリジニル、モルホリニル又はピペリジニルを含み；R⁴が存在し得る-アルキル-カルボシクリルの例は、-C₁₋₄アルキル-カルボシクリル、例えば-メチル-シクロヘキシル及び-エチル-シクロヘキシルを含み；R⁴が存在し得る-アルキル-ヘテロシクリルの例は、-C₁₋₄アルキル-ヘテロシクリル、例えば-メチル-ピペリジニル、-エチル-ピペリジニル、-メチル-2,4-ジヒドロピラン及び-エチル-2,4-ジヒドロピランを含む。

10

【0070】

前記R³がハロゲンを表す場合、例は、F、Cl、Brを含む。

前記R³がアルキル、例えばC₁₋₆アルキルを表す場合、非置換のアルキルの例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル(例えば、n-ブチル、iso-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル)、ペンチル及びヘキシルを含む。置換アルキルの例は、ハロゲン、例えば1、2又は3個のハロゲン原子により置換されたアルキル、例えばクロロメチル又はトリフルオロメチル；ヒドロキシルにより置換されたアルキル、例えば、ヒドロキシメチル及び1,2-ジヒドロキシ-エチル；-C(O)OHにより置換されたアルキル、例えば、-CH₂C(O)OH、-CH₂CH₂C(O)OH；アルコキシ-により置換されたアルキル(例えば、メトキシ-などのC₁₋₄アルコキシにより置換されたアルキル、例えば、-CH₂OMe)；-チオアルキルにより置換されたアルキル(例えば、-チオメチルなどのC₁₋₄チオアルキルにより置換されたアルキル、例えば、-CH₂SMe)を含む。R³がアルキルを表す場合、これは非置換、特に例えばメチル又はイソプロピルが適している。

20

【0071】

前記R³がアリーを表す場合、特定の例は、任意に置換されたフェニルを含む。言及され得る具体的置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル(例えばメチル)及びアルコキシ(例えばメトキシ)から選択される、1個以上の、例えば、1、2又は3個の基である。置換フェニル基の例は、3-ヒドロキシフェニル-及び4-ヒドロキシフェニル-を含む。あるいは、R³は、非置換のフェニル又はナフチル、特に非置換のフェニルを表してよい。

30

【0072】

前記R³がヘテロアリーを表す場合、例は、任意に置換されてよい単環式環(例えば、5又は6員環)及び二環式環(例えば、9又は10員環)である。5員環の例は、ピロリル(例えば、2-ピロリル)及びイミダゾリル、例えば1H-イミダゾール-2-イル又は1H-イミダゾール-4-イル、ピラゾリル、例えば1H-ピラゾール-3-イル、フラニル(例えばフラン-2-イル)、チアゾリル(例えばチアゾール-2-イル)、チオフェニル(例えば、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル)である。6員環の例は、ピリジニル(例えば、ピリジン-2-イル及びピリジン-4-イル)である。言及され得る具体的置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル(例えばメチル)、アルコキシ-(例えばメトキシ-)、及び-C(O)OHから選択される、1個以上の、例えば1、2又は3個の基である。置換された5員環の例は、4,5-ジメチル-フラン-2-イル-、5-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル-、5-メチル-フラン-2-イル、6-メチル-ピリジン-2-イル-及びフラン-2-カルボン酸である。置換された6-員環の例は、1-オキシ-ピリジン-4-イル-である。9員環の例は、1Hインドリル(例えば、1H-インドール-3-イル、1H-インドール-5-イル)、ベンゾチオフェニル(例えば、ベンゾ[b]チオフェン-3-イル、特に2-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)、ベンゾ[c][1,2,5]-オキサジアゾリル(例えばベンゾ[c][1,2,5]-オキサジアゾール-5-イル)、ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール(例えばベンゾ[c][1

40

50

,2,5]チアジアゾール-5-イル)である。10員環の例は、キノリニル(例えば、キノリン-3-イル、キノリン-4-イル、キノリン-8-イル)及びオキソ-クロメニル(例えば、4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)である。言及され得る具体的置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル(例えばMe)、アルコキシ(例えばメトキシ)、-C(O)Oアルキル及び-C(O)OHから選択される、1個以上の、例えば1、2又は3個の基である。置換された9-員環の例は、1-メチル-1H-インドール-3-イル、2-メチル-1H-インドール-3-イル、6-メチル-1H-インドール-3-イルである。10員環の例は、2-クロロ-キノリン-3-イル、8-ヒドロキシ-キノリン-2-イル、及び6-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-3-イルである。

【0073】

前記R³が-C(O)R⁵を表す場合、R⁵が存在し得るヘテロアリアルル¹⁰の例は、ベンゾチオフェン(例えば2-ベンゾ[b]チオフェン)、ピリジン(例えばピリジン-4-イル)、チオフェン(例えばチオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル)を含み；R⁵が存在し得るアルキルの例は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル(例えばn-ブチル、iso-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル)、ペンチル、ヘキシルのようなC₁₋₆アルキルを含み；R⁵が存在し得るカルボシクリル²⁰の例は、シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルを含み；R⁵が存在し得るアリアルル²⁰の例は、置換又は非置換のアリアルル(例えば、フェニル又は4-クロロフェニル)を含み；R⁵が存在し得る-アルキルヘテロアリアルルの例は、-C₁₋₄アルキルヘテロアリアルル(例えば-C₁₋₄アルキルピリジニル)を含み；R⁵が存在し得る-アルキルアリアルルの例は、-C₁₋₄アルキルアリアルル(例えばベンジル)を含み；R⁵が存在し得るヘテロシクリルの例は、ピロリジニル、モルホリニル又はピペリジニルを含み；R⁵が存在し得る-アルキル-カルボシクリルの例は、-C₁₋₄アルキル-シクロアルキル、例えば-メチル-シクロヘキシル及び-エチル-シクロヘキシルを含み；R⁵が存在し得る-アルキル-ヘテロシクリルの例は、-C₁₋₄アルキルヘテロシクリル、例えばアルキル-ピペリジニル(例えば、-メチル-ピペリジニル、-エチル-ピペリジニル)、-アルキル-ジヒドロピラン(例えば、-メチル-2,4-ジヒドロピラン及び-エチル-2,4-ジヒドロピラン)を含む。

【0074】

好適には、R¹は、ヘテロアリアルル又は-アルキルヘテロアリアルルを表す。一実施態様において、R¹は、-アルキルヘテロアリアルルを表す。別のより好ましい実施態様において、R¹は、ヘテロアリアルルを表す。更に好適には、R¹は、二環式ヘテロアリアルル、特に9-員の二環式ヘテロアリアルルを表す。より好適には、R¹は、二環式ヘテロアリアルル環システム、特に1個以上の(例えば、1又は2個、好適には1個、より好適には2個)の窒素原子を含む5員のヘテロアリアルル環に縮合したフェニル環を表す。R¹が二環式ヘテロアリアルルを表す場合、好ましくはヘテロアリアルル基はS原子を含まない。R¹が5-員のヘテロアリアルル環に縮合したフェニル環を表す場合、好ましくはR¹は、フェニル環を介して式(1)のコアへ連結される。好適にはR¹は、非置換のヘテロアリアルルを表す。特に、R¹は好適には、1H-ベンゾイミダゾリル、特に1H-ベンゾイミダゾール-5-イルを表す。

【0075】

好適には、R²は、水素；アルケニル；-アルケニルアリアルル；ハロゲン、ヒドロキシル及び-C(O)OHから選択される1個以上の基により任意に置換されてよいアルキル；アリアルル；カルボシクリル；ヘテロアリアルル；1個以上のアルキル(例えばMe)基により任意に置換されてよいヘテロシクリル；-アルキルアリアルル；-アルキルヘテロアリアルル；-アリアルル-ヘテロアリアルル；-ヘテロシクリルアリアルル；及び、C(O)R⁴を表す。

【0076】

より好適には、R²は、アリアルル、ヘテロアリアルル、アリアルル-ヘテロアリアルル、又は1個以上のアルキル(例えばMe)基により任意に置換されてよいヘテロシクリル、特にアリアルル(例えば任意に置換されたフェニル)、又はヘテロアリアルル、特にアリアルルを表す。

【0077】

本発明の一実施態様において、R²は、アリアルル、特に単環式アリアルル(例えば任意に置換されたフェニル)を表す。R²がアリアルルを表す場合、R²は好ましくは、置換フェニル、

10

20

30

40

50

例えば1個以上のハロゲン原子、例えば2又は3個のハロゲン原子、例えば少なくとも1個のF原子、例えば2もしくは3個のF原子又は1個のF原子及び1個のBr原子又はそうでなければ2個のCl原子により置換されたフェニルである。別の本発明の実施態様において、 R^2 は、ヘテロアリール、例えば単環式ヘテロアリール、あるいは二環式ヘテロアリール(例えば、単環式ヘテロアリールへ縮合されたフェニル)を表す。第三の実施態様において、 R^2 は、ヘテロシクリルを表し、これは任意に置換されてよい。 R^2 が1個以上のアルキル(例えばMe)基により任意に置換されたヘテロシクリルを表す場合、この環は好適には、3~7員の環員を有する単環であり、ここでこれらの1、2又は3個はヘテロ原子である。好適には、ヘテロシクリルは、酸素-含有環システム、特に2個の非隣接酸素原子を含む環を表す。好適には、ヘテロシクリルは、4~6員の環、特に5-員の環である。 R^2 が1個以上のアルキル基により任意に置換されたヘテロシクリルを表す場合、好適には R^2 は、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル又は2-メチル-1,3-ジオキサラン-4-イルを表す。

10

【0078】

好適には、 R^3 は、ハロゲン；チオアルキル及び-C(O)OHから選択される1個以上の基により任意に置換されたアルキル；アリール；ヘテロアリール及び-C(O) R^5 、より好適にはハロゲン；チオアルキルにより任意に置換されたアルキル；アリール；ヘテロアリール；及び、-C(O) R^5 である。より好適には、 R^3 は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、又は-C(O) R^5 、特にアリール(例えば任意に置換されたフェニル)、ヘテロアリール、又は-C(O) R^5 を表す。

【0079】

一実施態様において、 R^3 は、ハロゲン；チオアルキル及び-C(O)OHから選択される1個以上の基により任意に置換されたアルキル；アリール及びヘテロアリール、より好適にはハロゲン；チオアルキルにより任意に置換されたアルキル；アリール及びヘテロアリールを表す。より好適には、 R^3 は、アルキル、アリール又はヘテロアリール、特にアリール(例えば任意に置換されたフェニル)又はヘテロアリールを表す。

20

【0080】

本発明の一実施態様において、 R^3 は、アルキル、好適にはメチル又はイソプロピルを表す。本発明の第二の実施態様において、 R^3 は、アリール、特に任意に置換されたフェニルを表す。例えば R^3 は、フェニル又は3-ヒドロキシ-フェニルを表す。別の本発明の実施態様において、 R^3 は、ヘテロアリール、好適には二環式ヘテロアリールを表す。特に、 R^3 は、10-員の二環式環、特に1個以上の窒素原子を含む10-員の複素環システム、例えばインドリル、特に1H-インドール-3-イルを表す。第四の実施態様において、 R^3 は、C(O) R^5 を表す。

30

【0081】

好適には、 R^4 は、アルキル又はカルボシクリル、特にアルキル(例えば C_{1-6} アルキル)又はシクロアルキル(例えば C_{3-6} シクロアルキル)、特に C_{1-4} アルキル又はシクロプロピルを表す。最も好適には、 R^4 は、アルキル、例えば C_{1-4} アルキル、特にプロピルを表す。

【0082】

好適には、 R^5 は、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル(例えばシクロアルキル)を表す。より好適には、 R^5 は、アルキル又はカルボシクリル、特にアルキル(例えば C_{1-6} アルキル)又はシクロアルキル(例えば C_{3-6} シクロアルキル)、特に C_{1-4} アルキル(例えば C_{2-4} アルキル又はあるいはメチル)又はシクロプロピルを表す。ひとつの好ましい実施態様において、 R^5 は、シクロプロピルを表す。別の好ましい実施態様において、 R^5 は、メチルを表す。更に好ましい実施態様において、 R^5 は、-ブチルを表す。別の好ましい実施態様において、 R^5 は、3-メチル-ブチル-を表す。あるいは好適には R^5 は、アリール、例えば、任意に置換されたフェニル(例えば非置換のフェニル)を表す。

40

【0083】

関心対象の化合物のセットは、実施例26、62、68、76、77、78、85、86、89、93、95、97、99、104、106、107、110、112、114、120、121、122、123、127、128、135、136、138、143、144、147、148、150、151、154、155、156、157、158、159、162、163、165、16

50

7、169、173、175、176、177、179、180、181、182、183、184、187、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、202、203、204、209、210、213、216、217、218、219、225、228、229、230、232、238、240、241、245、249、256、260、269、277、287、300、327、350、352、360、368、376、387、390、391、398、403、420、421、422、423、426、428、437、440、445、446、457、466、467、468及び471により規定されている。

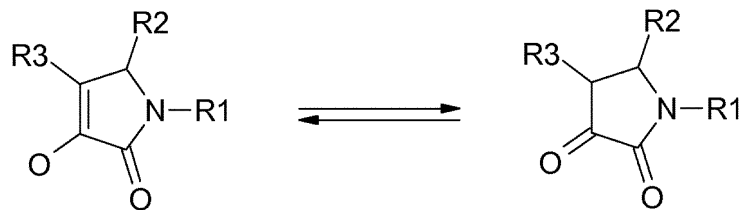
【0084】

特に関心のある化合物のセットは、実施例256、269、277、287、300、327、350、352、368、376、387、403、420、421、422、426、437、440、445、446及び457に規定されている。

【0085】

本発明の化合物は、1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オンとピロリジン-2,3-ジオンの間で、ケト-エノール-互変異性化を受ける。

【化12】



10

20

【0086】

従って、式(I)の化合物の両方の互変異性体、ケト及びエノール互変異性体は、本発明に包含される。

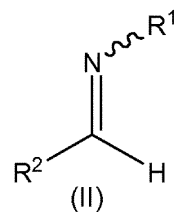
【0087】

先に条件付けた(proviso above)化合物は、WO 2005/027882に開示されており、例えば、式2、21及び22の化合物である。WO 2005/027882は、該化合物を、炎症-誘導した及び/又は免疫-媒介した骨量減少の予防又は治療のための11-β-HSD-1型及び/又は2型阻害薬として開示している。

【0088】

更に本発明は、式(I)の化合物又はそれらの保護された誘導体の調製プロセスを提供し、これは式(II)の化合物：

【化13】

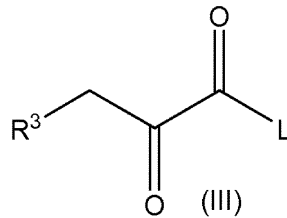


30

40

又は、それらの保護された誘導体(式中、R¹及びR²は、先に規定されている。)の、式(III)の化合物：

【化14】



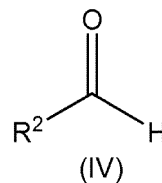
又はそれらの保護された誘導体(式中、 R^3 は、先に規定されており、かつLは脱離基である。)との反応を含む。これらの試薬は、典型的には、極性プロトン性有機溶媒(例えば、エタノールなどのアルコール)中で、上昇した温度(例えば50)で一緒にされる。好適な脱離基Lは、アルコール(すなわち、式(III)の化合物はエステルである)を含み、例えばLはアルコキシ(例えばメトキシ又はエトキシ)又はアリアルコキシ(例えばベンジルオキシ)を表す。別の脱離基Lは、 -OC(O)R (すなわち、式(III)の化合物は無水物である)を表し、例えばここでRは、アルキル又はアリアルキルを表す。

10

【0089】

式(II)の化合物又はそれらの保護された誘導体は、式(IV)の化合物：

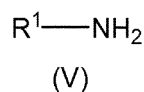
【化15】



20

又はそれらの保護された誘導体(式中、 R^2 は、先に規定されている。)の、式(V)の化合物：

【化16】



30

又はそれらの保護された誘導体(式中、 R^1 は、先に規定されている。)との、好適なイミン-形成反応条件下での反応により調製されてよい。好適な条件は、これらの試薬を、周囲温度又は上昇した温度で、極性プロトン性溶媒中で一緒にすることを含む。

【0090】

式(I)の化合物を調製する好適な方法において、式(II)の化合物は、その場で調製され、(III)との更なる反応の前には単離されない。

式(III)、(IV)及び(V)の化合物は、公知であるが、又はそれ自身公知の常法により調製することができる。

40

【0091】

(治療的用途)

哺乳類におけるQC(EC)の生理的基質は、例えば、アミロイド -ペプチド(3-40)、(3-42)、(11-40及び(11-42)、ABri、ADan、ガストリン、ニューロテンシン、FPP、CCL2、CCL7、CCL8、CCL16、CCL18、フラクタルキン、オレキシンA、 $[\text{Gln}^3]$ -グルカゴン(3-29)、 $[\text{Gln}^5]$ -サブスタンスP(5-11)及びペプチドQYNADである。更なる詳細については、表1を参照されたい。これらの化合物及び/又は本発明の組み合わせ及び少なくとも1種のQC(EC)阻害薬を含有する医薬組成物は、QC活性の変調により治療することができる状態の治療に有用である。

【0092】

50

表1：最終のpGluへ環化される傾向があるN-末端グルタミン残基を持つ生理活性ペプチドのアミノ酸配列

【表1】

ペプチド	アミノ酸配列	機能	
Abeta(1-42)	Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala (配列番号:1)	神経変性、例えば アルツハイマー病、 家族性英国型認知症、 家族性デンマーク型認知症、 ダウン症候群において役割を果たす	10
Abeta(1-40)	Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val (配列番号:2)	神経変性、例えば アルツハイマー病、 家族性英国型認知症、 家族性デンマーク型認知症、 ダウン症候群において役割を果たす	20
Abeta(3-42)	Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala (配列番号:3)	神経変性、例えば アルツハイマー病、 家族性英国型認知症、 家族性デンマーク型認知症、 ダウン症候群において役割を果たす	30
Abeta(3-40)	Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val (配列番号:4)	神経変性、例えば アルツハイマー病、 家族性英国型認知症、 家族性デンマーク型認知症、 ダウン症候群において役割を果たす	40
Abeta(11-42)	Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala (配列番号:16)	神経変性、例えば アルツハイマー病、 家族性英国型認知症、 家族性デンマーク型認知症、 ダウン症候群において役割を果たす	

ペプチド	アミノ酸配列	機能	
Abeta(11-40)	Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val (配列番号:17)	神経変性、例えばアルツハイマー病、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、ダウン症候群において役割を果たす	
Abri	EASNCFA IRHFENKFAV ETLIC SRTVKKNIIEEN (配列番号:18)	ピログルタミン酸塩型は、家族性英国型認知症において役割を果たす	10
ADan	EASNCFA IRHFENKFAV ETLIC FNLFLNSQEKHY (配列番号:19)	ピログルタミン酸塩型は、家族性デンマーク型認知症において役割を果たす	
ガストリン17 Swiss-Prot: P01350	QGPWL EEEEEAYGWM DF (アミド) (配列番号:5)	ガストリンは、胃粘膜を刺激し、塩酸を生成及び分泌し、かつ膵臓を刺激し、その消化酵素を分泌する。これは、平滑筋収縮も刺激し、胃及び小腸内での血液循環及び水分分泌を増大する。	20
ニューロテンシン Swiss-Prot: P30990	QLYENKPRRP YIL (配列番号:6)	ニューロテンシンは、脂肪代謝の調節において、内分泌又は傍分泌の役割を果たす。これは、平滑筋の収縮を引き起こす。	30
FPP	QEPアミド	甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)に関連したトリペプチドは、精漿中に認められる。インビトロ及びインビボにおいて得られた最近の証拠は、FPPは、精子受精能の調節において重要な役割を果たすことを示した。	40

ペプチド	アミノ酸配列	機能
TRH Swiss-Prot: P20396	QHP アミド	TRHは、脳下垂体前葉におけるTSH生合成の調節因子として、並びに中枢及び末梢神経系における神経伝達物質/神経修飾物質として、機能する。
GnRH Swiss-Prot: P01148	QHWSYGL RP(G) アミド (配列番号:7)	ゴナドトロピンの分泌を刺激する；これは黄体形成ホルモン及び卵胞刺激ホルモンの両方の分泌を刺激する。
CCL16 (小型の誘導性サイトカインA16) Swiss-Prot: O15467	QPKVPEW VNTPSTCCLK YYEKVLPRL VGYRKALNC HLPALFVTK RNREVCTNPN DDWVQEYIKD PNLPLLPTRN LSTVKIITAK NGQPQLLSQ (配列番号:8)	リンパ球及び単球に関する走化性を示すが、好中球に関しては示さない。同じく強力な骨髄抑制活性を示し、骨髄前駆細胞の増殖を抑制する。組み換えSCYA16は、単球及びTHP-1単球に関する走化性を示すが、休止期のリンパ球及び好中球に関しては示さない。THP-1細胞内のカルシウム流出の誘導は、RANTESへの先行する発現により脱感作された。
CCL8(小型誘導性サイトカインA8) Swiss-Prot: P80075	QPDSVSI PITCCFNVIN RKIPQRLES YTRITNIQCP KEAVIFKTKR GKEVCADPKE RWVVRDSMKHL DQIFQNLKP (配列番号:9)	単球、リンパ球、好塩基球及び好酸球を誘引する化学走化性因子。新生物形成及び炎症性宿主反応において役割を果たすことができる。このタンパク質は、ヘパリンへ結合することができる。

10

20

30

40

ペプチド	アミノ酸配列	機能
CCL2 (小型誘導性 サイトカインA2) Swiss-Prot: P13500	QPDAINA PVTCCYNFTN RKISVQRLAS YRRITSSKCP KEAVIFKTIV AKEICADPKQ KVVQDSMDHL DKQTQTPKT <u>(配列番号:10)</u>	単球及び好塩基球を誘引するが、好中球又は好酸球はしない走化性因子。 単球抗-腫瘍活性は増大する。 乾癬、関節リウマチ又はアテローム性動脈硬化症などの、単球浸潤を特徴とする疾患の病因に関連している。恐らくアテローム性動脈硬化症の疾患進行時の動脈壁への単球の動員にも関連している。CCR2及びCCR4へ結合する。
CCL18 (小型誘導性 サイトカインA18) Swiss-Prot: P55774	QVGTNKELC CLVYTSWQIP QKFIVDYSET SPQCCKPGVI LLTKRGRQIC ADPNKKWVQK YISDLKLNA <u>(配列番号:11)</u>	リンパ球を誘引するが、単球又は顆粒球はしない、走化性因子。恐らくリンパ節内のB細胞濾胞へのB細胞移動に関連している。未変性のTリンパ球は、リンパ節内の樹状細胞及び活性化されたマクロファージへ誘引され、未変性のT細胞、CD4+及びCD8+ T細胞に関する走化性を有し、その結果体液性及び細胞性の両免疫反応において役割を果たす。

10

20

30

ペプチド	アミノ酸配列	機能
フラクタルキン (ニューロタクチン) Swiss-Prot: P78423	QHHGVT KCNITCSKMT SKIPVALLIH YQQNQASCGK RAIILETRQH RLFCADPKEQ WVVDAMQHLD RQAAALTRNG GTFEKQIGEV KPRITPAAGG MDESVVLEPE ATGESSSLEP TPSSQEAQRA LGTSPELPTG VTGSSGTRLP PTPKAQDGGP VGTELFVRVPP VSTAATWQSS APHQPGPSLW AEAKTSEAPS TQDPSTQAST ASSPAPEENA PSEGQRVWGQ GQSPRPENSL EREEMGPVPA HTDAFQDWGP GSMAHVSVVP VSSEGTPSRE PVASGSWTPK AEEPIHATMD PQRLGVLITP VPDAQAATTR QAVGLLAFLG LLFCLGVAMF TYQSLQGCPR KMAGEMA EGL RYIPRSCGSN SYVLVPV (配列番号:12)	可溶性型は、T細胞及び単球 に関して走化性であるが、 好中球に関してはそう ではない。膜結合型は、 これらの白血球の内皮細胞 への接着を促進する。 白血球接着及び内皮での 移動プロセスを調節する上で 役割を果たすことができる。 CX3CR1へ結合する。
CCL7 (小型誘導性 サイトカインA7) Swiss-Prot: P80098	QPVGINT STTCCYRFIN KKIPKQRLES YRRTTSSHCP REAVIFKTKL DKEICADPTQ KVVQDFMKHL DKKTQTPKL (配列番号:13)	単球及び好酸球を誘引する が、好中球はしない、 化学走化性因子。 単球抗-腫瘍活性を増強する。 同じくゼラチナーゼBの放出 を誘導する。このタンパク質 は、ヘパリンへ結合する ことができる。CCR1、CCR2 及びCCR3へ結合する。

10

20

30

ペプチド	アミノ酸配列	機能
オレキシンA (ヒポクレチン-1) Swiss-Prot O43612	QPLPDCCRQK TCSCRLYELL HGAGNHAAGI LTL (配列番号:14)	恐らくこれらの相補的恒常性維持機能の複雑な行動的及び生理的反応を調和することにより、食物摂取及び睡眠覚醒の調節において重要な役割を果たす神経ペプチド。これは、エネルギー代謝の恒常性調節、自律神経機能、ホルモン平衡及び体液の調節においてより広い役割も果たす。オレキシン-Aは、高親和性で、OX1R及びOX2Rの両方へ結合する。
サブスタンスP	RPK PQQFFGLM (配列番号:15)	タキキニンに属する。タキキニンは、ニューロンを興奮させ、行動的反応を喚起し、強力な血管拡張物質及び分泌促進物質であり、かつ多くの平滑筋を(直接又は間接に)収縮する活性ペプチドである。
QYNAD	Gln-Tyr-Asn-Ala-Asp (配列番号:20)	電位依存性ナトリウムチャンネルに作用する。

10

20

30

【0093】

グルタミン酸は、アミロイド -ペプチドの3、11及び22位に認められる。それらの中で、22位のグルタミン酸(E)からグルタミン(Q)への変異(アミロイド前駆体タンパク質APP 693、Swissprot P05067に対応)は、いわゆるオランダ型脳動脈アミロイドーシス変異として説明されている。

3、11及び/又は22位にピログルタミン酸残基を伴う -アミロイドペプチドは、アミロイド -ペプチド1-40(42/43)よりも、より細胞毒性があり、かつより疎水性であることが説明されている(Saido T.C.の論文、2000 Medical Hypotheses 54(3): 427-429)。

40

【0094】

複数のN-末端変種、例えばA (3-40)、A (3-42)、A (11-40)及びA (11-42)は、 -セクレターゼ酵素である異なる部位での -位アミロイド前駆体タンパク質-切断酵素(BACE)によるか(Huse JT.らの論文、2002 J. Biol. Chem. 277 (18): 16278-16284)、及び/又は完全長ペプチドA (1-40)及びA (1-42)からのアミノペプチダーゼもしくはジペプチジルアミノペプチダーゼプロセッシングにより、作製することができる。全ての場合において、その後N-末端に生じるグルタミン酸残基の環化は、QCにより触媒される。

【0095】

経上皮輸送細胞(trans epithelial transducing cell)、特にガストリン(G)細胞は、胃

50

酸分泌を、胃内の食品到達と調和させる。最近の研究は、複数の活性生成物が、ガストリン前駆体から形成されること、及びガストリン生成において複数の制御ポイントが存在することを示した。生合成前駆体及び中間体(プロガストリン及びGly-ガストリン)は、増殖因子と推定され; それらの生成物であるアミド化されたガストリンは、上皮細胞増殖、酸生成する壁細胞及びヒスタミン分泌するエンテロクロマフィン様(ECL)細胞の分化、並びにECL細胞におけるヒスタミン合成及び貯蔵に関連した遺伝子の発現、更には酸分泌の急性の刺激を調節する。ガストリンは同じく、上皮増殖因子(EGF)ファミリーの一員の生成を刺激し、これは次に壁細胞機能を阻害するが、表面上皮細胞の成長は刺激する。十二指腸潰瘍疾患及び胃癌のリスクが高いことがわかっているヘリコバクターピロリに感染した被験者において、血漿ガストリン濃度は上昇する(Dockray, G.J.の論文、1999 J Physiol 15 315-324)。

10

【 0 0 9 6 】

ペプチドホルモンガストリンは、幽門洞G細胞から放出され、CCK-2受容体を介し、酸分泌粘膜中のECL細胞からのヒスタミンの合成及び放出を刺激することがわかっている。動員されたヒスタミンは、壁細胞上に局在したH(2)受容体に結合することにより、酸分泌を誘導する。最近の研究は、ガストリンは、その完全にアミド化された型又はより少なくプロセシングされた型(プロガストリン及びグリシル化ガストリン(glycine-extended gastrin))の両方も胃腸管の増殖因子であることを示唆している。アミド化されたガストリンの主要な栄養作用は、胃の酸分泌粘膜に関してであり、ここでこれは胃幹細胞及びECL細胞の増殖の増加を引き起こし、結果的に壁細胞及びECL細胞の体積の増加を生じることは確立されている。他方で、より少なくプロセシングされたガストリン(例えばグリシル化ガストリン)の主要な栄養標的は、結腸粘膜であるように見える(Koh, T.J.及びChen, D.の論文、2000 Regul Pept 9337-44)。

20

【 0 0 9 7 】

ニューロテンシン(NT)は、精神分裂病において誤調節されることが先に明らかにされた、神経伝達物質系を特異的に変調する精神分裂病の病態生理に関与した神経ペプチドである。脳脊髄液(CSF)NT濃度が測定された臨床試験は、分裂病患者のサブセットのCSF NT濃度の低下が、有効な抗精神病薬治療により回復したことを明らかにした。抗精神病薬の作用機序におけるNTシステムの関与と調和した考えられ得る証拠も存在する。中枢性に投与されたNTの行動的及び生化学的作用は、全身性に投与された抗精神病薬の作用に極めて類似しており、かつ抗精神病薬は、NT神経伝達を増強した。この知見の結びつけは、NTは内在性抗精神病薬として機能するという仮説に繋がる。更に定型又は非定型抗精神病薬は、黒質線条体及び中脳辺縁系ドパミン末端領域におけるNT神経伝達を示差的に変更し、かつこれらの作用は、各々の副作用の易罹病性及び有効性を予測する(Binder, E. B.らの論文、2001 Biol Psychiatry 50 856-872)。

30

【 0 0 9 8 】

受精促進ペプチド(FPP)は、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)に関連したトリペプチドであり、これは精漿中に認められる。最近インビトロ及びインビボにおいて得られた証拠は、FPPは、精子受精能の調節において重要な役割を果たすことを示した。詳細には、FPPは最初に、受精していない(受精能未獲得の)精子を「スイッチを入れる」よう刺激し、より迅速に受精するようにするが、次に受精能獲得を停止し、その結果精子は、自然誘発的な先体の喪失を受けず、従って受精能を失わない。これらの反応は、アデニリルシクラーゼ(AC)/cAMPシグナル伝達経路を調節することがわかっているアデノシンにより模倣され及び事実上増強される。FPP及びアデノシンの両方は、受精能未獲得の細胞においてcAMP生成を刺激するが、受精能獲得細胞においてはこれを阻害することが示されており、FPP受容体は何らかの形でアデノシン受容体及びGタンパク質と相互作用し、ACの調節を実現している。これらの事象は、一部は最初の「スイッチを入れる」際に重要であり、他は恐らく先体反応それ自身に関与しているような、様々なタンパク質のチロシンリン酸化状態に影響を及ぼす。カルシトニン及びアンジオテンシンIIも精漿中に認められるが、これらはインビトロにおいて受精能未獲得の精子に対し類似した作用を有し、かつFPPに対

40

50

する反応を増強することができる。これらの分子は、インビボにおいて同様の作用を有し、受精能を刺激かつその後維持することにより、受胎率に影響を及ぼす。FPP、アデノシン、カルシトニン、及びアンジオテンシンIIの利用可能性の低下又はそれらの受容体の欠損のいずれかが、男性不妊に寄与している(Fraser, L. R.及びAdeoya-Osiguwa, S. A.の論文、2001 Vitam Horm 63, 1-28)。

【 0 0 9 9 】

CCL2、CCL7、CCL8、CCL16、CCL18及びフラクタルキンは、骨髄前駆細胞の増殖の抑制、新生物形成、炎症性宿主反応、癌、乾癬、関節リウマチ、アテローム性動脈硬化症、血管炎、体液性及び細胞性免疫反応、内皮での白血球接着及び遊走プロセス、炎症性腸疾患、再狭窄、肺線維症、肺高血圧症、肝線維症、肝硬変、腎硬化症、心室リモデリング、心不全、臓器移植後の動脈疾患及び静脈移植血管の不全などの、病態生理学的状態において重要な役割を果たす。

【 0 1 0 0 】

最近B型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス及びメラノーマに対する細胞傷害性Tリンパ球ペプチド-ベースのワクチンがいくつか、臨床試験において研究された。単独で又は他の腫瘍抗原と組み合わせた、ひとつの興味深いメラノーマワクチン候補は、デカペプチドELAである。このペプチドは、N-末端グルタミン酸を伴う、Melan-A/MART-1抗原免疫優性ペプチドアナログである。グルタミン酸のアミノ基及び γ -カルボキシル基に加え、グルタミンのアミノ基及び γ -カルボキシアミド基は、容易に縮合し、ピログルタミン酸誘導体を形成することが報告されている。この安定性の問題点を克服するために、薬理学的特性を失うことなく、N-末端グルタミン又はグルタミン酸の代わりにピログルタミン酸を持つ、医薬として興味深いいくつかのペプチドが、開発されている。残念ながらELAと比べ、ピログルタミン酸誘導体(PyrELA)及び同じくN-末端にアセチル-キャップが付いた誘導体(AcELA)は、細胞傷害性Tリンパ球(CTL)活性を誘起することに失敗した。PyrELA及びAcELAには明らかに小さい修飾が導入されたにもかかわらず、これらふたつの誘導体は、恐らく、特異的主要組織適合遺伝子複合体クラスIに関して、ELAよりもより低い親和性を有するであろう。結果的に、ELAの完全な活性を保存するためには、PyrELAの形成は避けなければならない(Beck A.らの論文、2001, J Pept Res 57(6):528-38)。

【 0 1 0 1 】

オレキシンAは、恐らくこれらの相補的恒常性維持機能の複雑な行動的及び生理的反応の調整により、食物摂取及び睡眠-覚醒の調節において重要な役割を果たす神経ペプチドである。これは、エネルギー代謝、自律神経機能、ホルモン平衡の恒常性調節、及び体液の調節においても役割を果たす。

【 0 1 0 2 】

最近、多発性硬化症又はギラン・バレー症候群に罹患した患者の脳脊髄液(CSF)中で、健常者と比べ、上昇したレベルのペントペプチドQYNADが同定された(Brinkmeier H.らの論文、2000, Nature Medicine 6, 808-811)。ペントペプチドGln-Tyr-Asn-Ala-Asp(QYNAD)(配列番号:20)の作用機序に関する文献には、特に中枢神経系の炎症性自己免疫疾患に関連している、軸索機能障害の促進を生じるナトリウムチャンネルとの相互作用及びそのブロックにおけるQYNADの有効性において、大きな矛盾が存在する。しかし最近になって、QYNADではなく、その環化されたピログルタミン酸型pEYNAD(配列番号:21)が活性型であり、これがナトリウムチャンネルをブロックし、軸索機能障害の促進をもたらすことが明らかにされた。ナトリウムチャンネルは、髄鞘形成された軸索において高密度で発現し、哺乳類の脳及び脊髄内で軸索に沿った活動電位の伝達という必須の(obligatory)役割を果たす。従ってこれらは、炎症性自己免疫疾患、特に多発性硬化症、ギラン・バレー症候群及び慢性炎症性脱髄性多発神経根障害の病態生理のいくつかの面に関与していることが、推測される。

【 0 1 0 3 】

更にQYNADは、酵素グルタミニルシクラーゼ(QC, EC 2.3.2.5)の基質であり、これは同じく哺乳類の脳、特にヒト脳内に存在する。グルタミニルシクラーゼは、pEYNADのその前

10

20

30

40

50

駆体QYNADからの形成を効果的に触媒する。

【0104】

従って本発明は、軽度認識障害、アルツハイマー病、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、ダウン症候群、ハンチントン舞蹈病、ケネディ病、潰瘍疾患、ヘリコバクターピロリ感染を伴う又は伴わない十二指腸癌、結腸直腸癌、ゾリンジャー-エリソン症候群、ヘリコバクターピロリ感染を伴う又は伴わない胃癌、病的精神病的状态、精神分裂病、不妊、新生物形成、炎症性宿主反応、癌、悪性転移、メラノーマ、乾癬、関節リウマチ、アテローム性動脈硬化症、体液性及び細胞性免疫反応障害、内皮内の白血球接着及び遊走プロセス、摂食障害、睡眠-覚醒障害、エネルギー代謝の恒常性制御障害、自律神経機能障害、ホルモン平衡障害又は体液の調節障害、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群及び慢性炎症性脱髄性多発神経根障害からなる群から選択される疾患を予防又は緩和又は治療するための医薬品の調製のための式(1)の化合物の使用を提供する。

10

【0105】

更に、本発明の化合物を哺乳類へ投与することにより、骨髄前駆細胞の増殖を刺激することが可能である。

加えて、本発明のQC阻害薬の投与は、男性不妊の抑制を導くことができる。

好ましい実施態様において、本発明は、特にニューロン疾患、アテローム性動脈硬化症及び多発性硬化症を治療するための、他の作用物質と併用する、QC(EC)活性の阻害薬の使用を提供する。

【0106】

20

本発明は、少なくとも1種の式(1)の化合物の治療的有効量を、哺乳類、好ましくはヒトへ投与することを含む、前述の疾患を治療する方法も提供する。

最も好ましくは、該方法及び対応する使用は、少なくとも1種の式(1)の化合物の治療的有効量を、哺乳類、好ましくはヒトへ投与することを含む、軽度認識障害、アルツハイマー病、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、ダウン症候群、パーキンソン病及びハンチントン舞蹈病からなる群から選択される疾患の治療のためである。

【0107】

更に好ましくは、本発明は、関節リウマチ又はアテローム性動脈硬化症の治療のための、治療法及び対応する使用を提供する。

更に好ましくは、本発明は、膵炎及び再狭窄の治療のための、治療法及び対応する使用を提供する。

30

【0108】

(医薬組み合わせ：)

好ましい実施態様において、本発明は、少なくとも1種のQC阻害薬を、向知性薬、神経保護薬、抗パーキンソン薬、アミロイドタンパク質沈着阻害薬、アミロイド合成阻害薬、抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬及び多発性硬化症治療薬からなる群から選択される少なくとも1種の他の作用物質と任意に組み合わせる含有する、組成物、好ましくは医薬組成物を提供する。

最も好ましくは、該QC阻害薬は、本発明の式(1)の化合物である。

【0109】

40

より詳細には、前述の他の作用物質は、PEP-阻害薬、LiCl、ジペプチジルアミノペプチダーゼの阻害薬、好ましくはDP IV酵素又はDP IV-様酵素の阻害薬；アセチルコリンエステラーゼ(ACE)阻害薬、PIMTエンハンサー、セクレターゼの阻害薬、セクレターゼの阻害薬、中性エンドペプチダーゼの阻害薬、ホスホジエステラーゼ-4(PDE-4)の阻害薬、TNF阻害薬、ムスカリン性M1受容体アンタゴニスト、NMDA受容体アンタゴニスト、シグマ-1受容体阻害薬、ヒスタミンH3アンタゴニスト、免疫調節薬、免疫抑制薬、又はアンテグレン(ナタリズマブ)、Neurelan(ファムプリジン-SR)、カンパス(アレムツズマブ)、IR 208、NBI 5788/MSP 771(チプリモチド)、パクリタキセル、Anergix.MS(AG 284)、SH636、ディフリン(Differin)(CD 271, アダパレン)、BAY 361677(インターロイキン-4)、マトリック-メタロプロテイナーゼ-阻害薬(例えば、BB 76163)、インターフェロン- (トロホブ

50

ラスチン(trophoblastin))及びSAIK-MSからなる群から選択される。

更に前述の他の作用物質は、 α -アミロイド抗体、システインプロテアーゼ阻害薬、MCP-1アンタゴニストからなる群より選択されてよい。

【0110】

更に他の作用物質は、例えば、以下からなる群から選択される、抗不安薬又は抗うつ薬であってよい：

(a)ベンゾジアゼピン、例えば、アルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、クロバザム、クロナゼパム、クロラゼブ酸、ジアゼパム、フルジアゼパム、ロフラゼブ酸、ロラゼパム、メタカロン、オキサゼパム、プラゼパム、トランゼン、

(b)選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)、例えば、シタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、エスシタロプラム、セルトラリン、パロキセチン、

(c)三環系抗うつ薬、例えば、アミトリプチリン、クロミプラミン、デシプラミン、ドキセピン、イミプラミン、

(d)モノアミンオキシダーゼ(MAO)阻害薬、

(e)アザピロン系薬、例えば、ブスピロン、タンドスピロン(tandospirone)、

(f)セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害剤(SNRI)、例えば、ベンラファキシン、デュロキセチン、

(g)ミルタザピン、

(h)ノルエピネフリン再取り込み阻害剤(NRI)、例えば、レボキセチン、

(i)ブプロピオン、

(j)ネファゾドン、

(k) α -遮断薬、

(l)NPY-受容体リガンド：NPYアゴニスト又はアンタゴニスト。

【0111】

更なる実施態様において、他の作用物質は、例えば、以下からなる群から選択される、多発性硬化症治療薬である：

a)ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、例えば、SC-12267、テリフルノミド、MNA-715、HMR-1279(HMR-1715、MNA-279へ合成)、

b)自己免疫抑制薬、例えば、ラキニモド、

c)パクリタキセル、

d)抗体、例えば、AGT-1、抗-顆粒球-マクロファージコロニー-刺激因子(GM-CSF)モノクローナル抗体、Nogo受容体モジュレーター、ABT-874、アレムツズマブ(CAMPATH)、抗-OX40抗体、CNTO-1275、DN-1921、ナタリズマブ(AN-100226、Antegren、VLA-4 Mabへ合成)、ダクリツマブ(Zenepax、Ro-34-7375、SMART抗-Tacへ合成)、J-695、プリリキシマブ(Centara、CEN-000029、cM-T412へ合成)、MRA、Dantes、抗-IL-12-抗体、

e)ペプチド核酸(PNA)調製物、例えば、レチキュロース(reticulose)、

f)インターフェロン、例えば、Alfaferone、ヒト α インターフェロン(Omniferon、Alpha Leukoferonへ合成)、

g)インターフェロン、例えば、Frone、インターフェロン β -1a様Avonex、Betron(レピフ)、インターフェロン α アナログ、インターフェロン γ -トランスフェリン融合タンパク質、組み換えインターフェロン β -1b様ベタセロン、

h)インターフェロン、

i)ペプチド、例えば、AT-008、AnergiX.MS、Immunokine(α -Immunokine-NNS03)、環状ペプチド様ZD-7349、

j)治療的酵素、例えば、可溶性CD8(sCD8)、

k)多発性硬化症-特異的自己抗原をコードしているプラスミド及びサイトカインをコードしているプラスミド、例えば、BHT-3009；

l)TNF- α の阻害薬、例えば、BLX-1002、サリドマイド、SH-636、

m)TNFアンタゴニスト、例えば、ソリマスタット、レネルセプト(RO-45-2081、Tenefuseへ合成)、オネルセプト(sTNFR1)、CC-1069、

10

20

30

40

50

- n) TNF、例えば、エタネルセプト(エンブレル、TNR-001へ合成)、
- o) CD28アンタゴニスト、例えば、アバタセプト、
- p) Lckチロシンキナーゼ阻害薬、
- q) カテプシンK阻害薬、
- r) ニューロン-ターゲティング膜輸送体タンパク質タウリンのアナログ及び植物由来のカルパイン阻害薬ロイペプチン、例えば、Neurodur、
- s) ケモカイン受容体-1(CCR1)アンタゴニスト、例えば、BX-471、
- t) CCR2アンタゴニスト、
- u) AMPA受容体アンタゴニスト、例えば、ER-167288-01及びER-099487、E-2007、タランパネル、
- v) カリウムチャンネル遮断薬、例えば、ファミプリジン、
- w) VLA-4A/VCAM相互作用のトシル-プロリン-フェニルアラニン小型-分子アンタゴニスト、例えば、TBC-3342、
- x) 細胞接着分子阻害薬、例えば、TBC-772、
- y) アンチセンスオリゴヌクレオチド、例えば、EN-101、
- z) マスト細胞受容体へ結合する遊離免疫グロブリン軽鎖(IgLC)のアンタゴニスト、例えば、F-991、
- aa) アポトーシス誘導性抗原、例えば、Apogen MS、
- bb) アドレナリン-2受容体アゴニスト、例えば、チザニジン(ザナフレックス、テルネリン、Sirdalvo、シルダルド、Mionidineへ合成)、
- cc) L-チロシン、L-リシン、L-グルタミン酸及びL-アラニンのコポリマー、例えば、酢酸ガラティラメル(コパクソン、COP-1、コポリマー-1へ合成)、
- dd) トポイソメラーゼIIモジュレーター、例えば、塩酸ミトキサントロン、
- ee) アデノシンデアミナーゼ阻害薬、例えば、クラドリピン(ロイスタチン、Mylinax、RWJ-26251へ合成)、
- ff) インターロイキン-10、例えば、イロデカキン(テノビル、Sch-52000、CSIFへ合成)、
- gg) インターロイキン-12アンタゴニスト、例えば、リソフィリン(CT-1501 R、LSF、リソフィリンへ合成)、
- hh) エタナミナム、例えば、SRI-62-834 (CRC-8605、NSC-614383へ合成)、
- ii) 免疫調節物質、例えば、SAIK-MS、PNU-156804、 α -フェトプロテインペプチド(AFP)、IPDS、
- jj) レチノイド受容体アゴニスト、例えば、アダパレン(ディフリン、CD-271へ合成)、
- kk) TGF- β 1、例えば、GDF-1(増殖及び分化因子1)、
- ll) TGF- β 2、例えば、ベタカイン、
- mm) MMP阻害薬、例えば、グリコメド(glycomed)、
- nn) ホスホジエステラーゼ4(PDE4)阻害薬、例えば、RPR-122818、
- oo) プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害薬、例えば、9-(3-ピリジルメチル)-9-デアザグアニン、ペルデシン(BCX-34、TO-200へ合成)、
- pp) α 4 β 1インテグリンアンタゴニスト、例えば、ISIS-104278、
- qq) アンチセンス α 4インテグリン(CD49d)、例えば、ISIS-17044、ISIS-27104、
- rr) サイトカイン-誘導性物質、例えば、ヌクレオシド、ICN-17261、
- ss) サイトカイン阻害薬、
- tt) 熱ショックタンパク質ワクチン、例えば、HSPPC-96、
- uu) ニューレグリン増殖因子、例えば、GGF-2(ニューレグリン、グリア成長因子2へ合成)、
- vv) カテプシンS-阻害薬、
- ww) プロピリミンアナログ、例えば、PNU-56169、PNU-63693、
- xx) 単球走化性タンパク質-1阻害薬、例えば、ベンズイミダゾール様MCP-1阻害薬、LKS-1456、PD-064036、PD-064126、PD-084486、PD-172084、PD-172386。

【 0 1 1 2 】

更に、本発明は、少なくとも1種の式(I)のQC阻害薬を、少なくとも1種の他の前述の作用物質と任意に組み合わせて含有する、例えば、非経口、経腸又は経口投与のための、医薬組成物を提供する。

これらの組み合わせは、特定の恩恵のある作用を提供する。従ってこのような組み合わせは、前述の疾患の治療に効果がありかつ有用であることが示されている。従って、本発明は、これらの状態を治療する方法を提供する。

【 0 1 1 3 】

本方法は、少なくとも1種の式(I)のQC阻害薬及び少なくとも1種の他の作用物質の同時投与、又はそれらの連続投与を含む。

10

同時投与は、少なくとも1種の式(I)のQC阻害薬及び少なくとも1種の他の作用物質を含有する製剤の投与、又は各作用物質の個別の製剤の本質的に同時の投与を含む。

【 0 1 1 4 】

好適なPIMTエンハンサーの例は、WO 98/15647及びWO 03/057204に各々開示された、10-アミノアリファチル-ジベンズ[b, f]オキセピンである。本発明に従い更に有用であるのは、WO 2004/039773に開示されたPIMT活性のモジュレーターである。

【 0 1 1 5 】

セクレターゼの阻害薬及びそのような阻害薬を含有する組成物は、例えば、WO03/059346、WO2006/099352、WO2006/078576、WO2006/060109、WO2006/057983、WO2006/057945、WO2006/055434、WO2006/044497、WO2006/034296、WO2006/034277、WO2006/029850、WO2006/026204、WO2006/014944、WO2006/014762、WO2006/002004、US 7,109,217、WO2005/113484、WO2005/103043、WO2005/103020、WO2005/065195、WO2005/051914、WO2005/044830、WO2005/032471、WO2005/018545、WO2005/004803、WO2005/004802、WO2004/062625、WO2004/043916、WO2004/013098、WO03/099202、WO03/043987、WO03/039454、US 6,562,783、WO2/098849及びWO02/096897に開示されている。

20

【 0 1 1 6 】

本発明の目的に適した セクレターゼ阻害薬の例は、WY-25105(Wyeth社) ; Posiphen、(+)-フェンセリン(TorreyPines/NIH社) ; LSN-2434074、LY-2070275、LY-2070273、LY-2070102(Eli Lilly社) ; PNU-159775A、PNU-178025A、PNU-17820A、PNU-33312、PNU-38773、PNU-90530(Elan/Pfizer社) ; KMI-370、KMI-358、kmi-008(京都大学) ; OM-99-2、OM-003(Athenagen社) ; AZ-12304146(AstraZeneca/Astex社) ; GW-840736X(GlaxoSmithKline社)、及びDNP-004089(De Novo Pharmaceuticals社)である。

30

【 0 1 1 7 】

セクレターゼ阻害薬及びそのような阻害薬を含有する組成物は、例えば、WO2005/008250、WO2006/004880、US 7,122,675、US 7,030,239、US 6,992,081、US 6,982,264、WO2005/097768、WO2005/028440、WO2004/101562、US 6,756,511、US 6,683,091、WO03/066592、WO03/014075、WO03/013527、WO02/36555、WO01/53255、US 7,109,217、US 7,101,895、US 7,049,296、US 7,034,182、US 6,984,626、WO2005/040126、WO2005/030731、WO2005/014553、US 6,890,956、EP1334085、EP1263774、WO2004/101538、WO2004/00958、WO2004/089911、WO2004/073630、WO2004/069826、WO2004/039370、WO2004/031139、WO2004/031137、US 6,713,276、US 6,686,449、WO03/091278、US 6,649,196、US 6,448,229、WO01/77144及びWO01/66564に開示されている。

40

【 0 1 1 8 】

本発明の目的に適した セクレターゼ阻害薬は、GSI-953、WAY-GSI-A、WAY-GSI-B(Wyeth社) ; MK-0752、MRK-560、L-852505、L-685-458、L-852631、L-852646(Merck社) ; LY-450139、LY-411575、AN-37124(Eli Lilly社) ; BMS-299897、BMS-433796(Bristol-Myers Squibb社) ; E-2012(エーザイ社) ; EHT-0206、EHT-206(ExonHit Therapeutics SA社) ; 及び、NGX-555(TorreyPines Therapeutics社)である。

【 0 1 1 9 】

本発明の目的に適した アミロイド合成阻害剤は、例えば、Bisnorcymserine(Axonyx社

50

); (R)-フルルビプロフェン(MCP-7869; フルリザン)(Myriad Genetics社); ニトロフルルビプロフェン(NicOx); BGC-20-0406(三共製薬)、及びBGC-20-0466(BTG社)である。

【0120】

本発明の目的に適したアミロイドタンパク質沈着阻害薬は、例えば、SP-233(Samaritan Pharmaceuticals社); AZD-103(Ellipsis Neurotherapeutics社); AAB-001(バピネオズマブ)、AAB-002、ACC-001(Elan社); Colostrinin (ReGen Therapeutics社); AdPEDI-(アミロイド-1-6)11)(Vaxin社); MPI-127585、MPI-423948(メイヨー財団); SP-08(ジョージタウン大学); ACU-5A5(Acumen/Merck社); Transthyretin(ニューヨーク州立大学); PTI-77、DP-74、DP 68、Exebryl(ProteoTech社); m266(Eli Lilly社); EGb-761(Dr. Willmar Schwabe社); SPI-014(Satori Pharmaceuticals社); ALS-633、ALS-499(Advanced Life Sciences社); AGT-160(ArmaGen Technologies社); TAK-070(武田薬品工業); CHF-5022、CHF-5074、CHF-5096及びCHF-5105(Chiesi Farmaceutici社)がある。

10

【0121】

本発明の目的に適したPDE-4阻害薬は、例えば、ドキシフィリン(Instituto Biologico Chemioterapica ABC社); イズジラスト(idudilast)点眼薬、チペルカスト(tipelukast)、イブジラスト(杏林製薬); テオフィリン(Elan社); シロミラスト(GlaxoSmithKline社); Atopik(Barrier Therapeutics社); トフィミラスト、CI-1044、PD-189659、CP-220629、PDE 4d阻害薬BHN(Pfizer社); アロフィリン、LAS-37779(Almirall Prodesfarma社); ロフルミラスト、ヒドロキシブマフェントリン(Altana AG)、テトミラスト(大塚製薬); CC-10004(Celgene社); HT-0712、IPL-4088(Inflazyme Pharmaceuticals社); MEM-1414、MEM-1917(Memory Pharmaceuticals社); オグレミラスト、GRC-4039(Glenmark Pharmaceuticals社); AWD-12-281、ELB-353、ELB-526(Elbion社); EHT-0202(ExonHit Therapeutics社); ND-1251(Neuro3d社); 4AZA-PDE4(4 AZA Bioscience社); AVE-8112(Sanofi-Aventis社); CR-3465(Rottapharm社); GP-0203、NCS-613(Centre National de la Recherche Scientifique社); KF-19514(協和醗酵工業); ONO-6126(小野薬品工業); OS-0217(大日本製薬); IBFB-130011、IBFB-150007、IBFB-130020、IBFB-140301(IBFB Pharma社); IC-485(ICOS社); RBx-14016、及びRBx-11082(Ranbaxy Laboratories社)である。好ましいPDE-4-阻害薬は、ロリプラムである。

20

【0122】

MAO阻害薬及びそのような阻害薬を含有する組成物は、例えば、WO2006/091988、WO2005/007614、WO2004/089351、WO01/26656、WO01/12176、WO99/57120、WO99/57119、WO99/13878、WO98/40102、WO98/01157、WO96/20946、WO94/07890、及びWO92/21333に開示されている。

30

【0123】

本発明の目的に適したMAO-阻害薬は、例えば、リネゾリド(Pharmacia社); RWJ-416457(RW Johnson Pharmaceutical Research Institute); ブジピン(Altana AG社); GPX-325(BioResearch Ireland社); イソカルボキサジド; フェネルジン; トラニルシプロミン; インダントロール(indantadol)(Chiesi Farmaceutici社); モクロベミド(Roche Holding AG社); SL-25.1131(Sanofi-Synthelabo社); CX-1370(Burroughs Wellcome社); CX-157(Krenitsky Pharmaceuticals社); デソキシペガニン(desoxypeganine)(HF Arzneimittelforschung社); ビフェメラン(三菱東京製薬); RS-1636(三共製薬); エスプロロン(BASF AG社); ラサジリン(Teva Pharmaceutical Industries社); ラドスチギル(エルサレムヘブライ大学); サフィナミド(Pfizer社)、及びNW-1048(Newron Pharmaceuticals社)である。

40

【0124】

本発明の目的に適したヒスタミンH3アンタゴニストは、例えば、A-331440、A-349821(Abbott Laboratories社); 3874-H1(Aventis Pharma社); UCL-2173(ベルリン自由大学)、UCL-1470(BioProjet, Societe Civile de Recherche); DWP-302(Daewoong Pharmaceutical社); GSK-189254A、GSK-207040A(GlaxoSmithKline社); シプラリサント、GT-2203(Gliatech社); (1S,2S)-2-(2-アミノエチル)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)シクロプロパン(北海道大学); JNJ-5207852(Johnson & Johnson社); NNC-0038-0000-1049(Novo Nordisk社);

50

及び、Sch-79687(Schering-Plough社)がある。

【 0 1 2 5 】

PEP阻害薬及びそのような阻害薬を含有する組成物は、例えば、JP01042465、JP03031298、JP04208299、W000/71144、US5847155；JP09040693、JP10077300、JP05331072、JP05015314、W095/15310、W093/00361、EP0556482、JP06234693、JP01068396、EP0709373、US 5,965,556、US 5,756,763、US 6,121,311、JP63264454、JP64000069、JP63162672、EP0268190、EP0277588、EP0275482、US 4,977,180、US 5,091,406、US 4,983,624、US 5,112,847、US 5,100,904、US 5,254,550、US 5,262,431、US 5,340,832、US 4,956,380、EP0303434、JP03056486、JP01143897、JP1226880、EP0280956、US 4,857,537、EP0461677、EP0345428、JP02275858、US5506256、JP06192298、EP0618193、JP03255080、EP0468469、US5118811、JP05025125、W093/13065、JP05201970、W094/12474、EP0670309、EP0451547、JP06339390、US 5,073,549、US 4,999,349、EP0268281、US 4,743,616、EP0232849、EP0224272、JP62114978、JP62114957、US 4,757,083、US 4,810,721、US 5,198,458、US 4,826,870、EP0201742、EP0201741、US 4,873,342、EP0172458、JP61037764、EP0201743、US 4,772,587、EP0372484、US 5,028,604、W091/18877、JP04009367、JP04235162、US 5,407,950、W095/01352、JP01250370、JP02207070、US 5,221,752、EP0468339、JP04211648、W099/46272、W02006/058720、及びPCT/EP2006/061428である。

10

【 0 1 2 6 】

本発明の目的に適したプロリルエンドペプチダーゼ阻害薬は、例えば、Fmoc-Ala-Pyrr-CN、Z-Phe-Pro-ベンゾチアゾール(Probiodrugs)、Z-321(ゼリア新薬工業)；ONO-1603(小野薬品工業)；JTP-4819(日本タバコ産業)、及びS-17092(Servier社)である。

20

【 0 1 2 7 】

好適な -アミロイド抗体の例は、ACU-5A5、huC091(Acumen/Merck社)；PF-4360365、RI-1014、RI-1219、RI-409、RN-1219(Rinat Neuroscience Corp (Pfizer社))；Ablynx/Boehringer Ingelheim社のナノボディ治療薬；Intellect Neurosciences/IBL社の -アミロイド-特異的ヒト化モノクローナル抗体；m266、m266.2(Eli Lilly社)；AAB-02(Elan社)；バピネオズマブ(Elan社)；BAN-2401(Bioarctic Neuroscience AB社)；ABP-102(Abiogen Pharma社)；BA-27、BC-05(武田薬品工業)；R-1450(Roche社)；ESBA-212(ESBATech AG社)；AZD-3102(AstraZeneca社)、及びMindset BioPharmaceuticals社の -アミロイド抗体である。

30

【 0 1 2 8 】

好適なシステインプロテアーゼ阻害薬は、カテプシンBの阻害薬である。カテプシンB阻害薬及びそのような阻害薬を含有する組成物は、例えば、W02006/060473、W02006/042103、W02006/039807、W02006/021413、W02006/021409、W02005/097103、W02005/007199、W02004/084830、W02004/078908、W02004/026851、W02002/094881、W02002/027418、W02002/021509、W01998/046559、W01996/021655に開示されている。

【 0 1 2 9 】

MCP-1アンタゴニストは、例えば、抗-MCP-1抗体、好ましくはモノクローナル抗体又はヒト化モノクローナル抗体、MCP-1発現阻害薬、CCR2-アンタゴニスト、TNF-阻害薬、VCAM-1遺伝子発現阻害薬、及び抗-C5aモノクローナル抗体から選択されてよい。

40

【 0 1 3 0 】

MCP-1アンタゴニスト及びそのような阻害薬を含有する組成物は、例えば、W002/070509、W002/081463、W002/060900、US2006/670364、US2006/677365、W02006/097624、US2006/316449、W02004/056727、W003/053368、W000/198289、W000/157226、W000/046195、W000/046196、W000/046199、W000/046198、W000/046197、W099/046991、W099/007351、W098/006703、W097/012615、W02005/105133、W003/037376、W02006/125202、W02006/085961、W02004/024921、W02006/074265に開示されている。

【 0 1 3 1 】

好適なMCP-1アンタゴニストは、例えば、C-243(Telik社)；NOX-E36(Noxxon Pharma AG社)；AP-761(Actimis Pharmaceuticals社)；ABN-912、NIBR-177(Novartis AG社)；CC-110

50

06(Celgene社) ; SSR-150106(Sanofi-Aventis社) ; MLN-1202(Millennium Pharmaceuticals社) ; AGI-1067、AGIX-4207、AGI-1096(AtherioGenics社) ; PRS-211095、PRS-211092(Pharmos社) ; 抗-C5aモノクローナル抗体、例えば、ニュートラツマブ(neutralumab)(G2 Therapeutics社) ; AZD-6942(AstraZeneca社) ; 2-メルカプトイミダゾール(Johnson & Johnson社) ; TEI-E00526、TEI-6122(Deltagen社) ; RS-504393(Roche Holding AG社) ; SB-282241、SB-380732、ADR-7(GlaxoSmithKline社) ; 抗-MCP-1モノクローナル抗体(Johnson & Johnson社)がある。

【 0 1 3 2 】

QC-阻害薬のMCP-1アンタゴニストとの組み合わせは、概して神経変性疾患を含む炎症疾患の治療に有用であってよい。

10

QC-阻害薬のMCP-1アンタゴニストとの組み合わせは、アルツハイマー病の治療に好ましい。

【 0 1 3 3 】

QC-阻害薬と組み合わせる本発明に従い使用することができる他の好適な化合物は、NPY、NPY模倣薬又はNPYアゴニストもしくはアンタゴニスト又はNPY受容体のリガンドである。

本発明に好ましいのは、NPY受容体のアンタゴニストである。

好適なNPY受容体のリガンド又はアンタゴニストは、WO 00/68197に開示されたような、3a,4,5,9b-テトラヒドロ-1h-ベンズ[e]インドール-2-イルアミン-誘導体化された化合物である。

20

【 0 1 3 4 】

言及され得るNPY受容体アンタゴニストは、欧州特許出願EP 0 614 911、EP 0 747 357、EP 0 747 356及びEP 0 747 378 ; 国際特許出願WO 94/17035、WO 97/19911、WO 97/19913、WO 96/12489、WO 97/19914、WO 96/22305、WO 96/40660、WO 96/12490、WO 97/09308、WO 97/20820、WO 97/20821、WO 97/20822、WO 97/20823、WO 97/19682、WO 97/25041、WO 97/34843、WO 97/46250、WO 98/03492、WO 98/03493、WO 98/03494及びWO 98/07420 ; WO 00/30674、米国特許US 5,552,411、US 5,663,192及びUS 5,567,714 ; US 6,114,336、日本国特許出願JP 09157253 ; 国際特許出願WO 94/00486、WO 93/12139、WO 95/00161及びWO 99/15498 ; 米国特許US 5,328,899 ; 独国特許出願DE 393 97 97 ; 欧州特許出願EP 355 794及びEP 355 793 ; 並びに、日本国特許出願JP 06116284及びJP 07267988に開示されたものを含む。好ましいNPYアンタゴニストは、これらの特許文献に具体的に開示されたそのような化合物を含む。より好ましい化合物は、アミノ酸及び非-ペプチド-ベースのNPYアンタゴニストを含む。言及され得るアミノ酸及び非-ペプチド-ベースのNPYアンタゴニストは、欧州特許出願EP 0 614 911、EP 0 747 357、EP 0 747 356及びEP 0 747 378 ; 国際特許出願WO 94/17035、WO 97/19911、WO 97/19913、WO 96/12489、WO 97/19914、WO 96/22305、WO 96/40660、WO 96/12490、WO 97/09308、WO 97/20820、WO 97/20821、WO 97/20822、WO 97/20823、WO 97/19682、WO 97/25041、WO 97/34843、WO 97/46250、WO 98/03492、WO 98/03493、WO 98/03494、WO 98/07420及びWO 99/15498 ; 米国特許US 5,552,411、US 5,663,192及びUS 5,567,714 ; 並びに、日本国特許出願JP 09157253に開示されたものを含んでよい。好ましいアミノ酸及び非-ペプチド-ベースのNPYアンタゴニストは、これらの特許文献に具体的に開示されたそのような化合物を含む。

30

40

【 0 1 3 5 】

特に好ましい化合物は、アミノ酸-ベースのNPYアンタゴニストを含む。言及され得るアミノ酸-ベースの化合物は、国際特許出願WO 94/17035、WO 97/19911、WO 97/19913、WO 97/19914、又は好ましくはWO 99/15498に開示されているものである。好ましいアミノ酸-ベースのNPYアンタゴニストは、これらの特許文献に具体的に開示されたものを含み、例えば、BIBP3226であり、特に(R)-N2-(ジフェニルアセチル)-(R)-N-[1-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アルギニンアミドである(国際特許出願WO 99/15498の実施例4)。

【 0 1 3 6 】

M1受容体アゴニスト及びそのような阻害薬を含有する組成物は、例えば、WO2004/08715

50

8、WO91/10664に開示されている。

本発明の目的に適したM1受容体アンタゴニストは、例えば、CDD-0102(Cognitive Pharmaceuticals社)；セビメリン(Evoxac)(雪印乳業)；NGX-267(TorreyPines Therapeutics社)；サブコメリン(GlaxoSmithKline社)；アルバメリン(H Lundbeck社)；LY-593093(Eli Lilly社)；VRTX-3(Vertex Pharmaceuticals社)；WAY-132983(Wyeth社)、及びCI-101/(PD-151832)(Pfizer社)である。

【 0 1 3 7 】

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬及びそのような阻害薬を含有する組成物は、例えば、WO2006/071274、WO2006/070394、WO2006/040688、WO2005/092009、WO2005/079789、WO2005/039580、WO2005/027975、WO2004/084884、WO2004/037234、WO2004/032929、WO03/101458、WO03/091220、WO03/082820、WO03/020289、WO02/32412、WO01/85145、WO01/78728、WO01/66096、WO00/02549、WO01/00215、WO00/15205、WO00/23057、WO00/33840、WO00/30446、WO00/23057、WO00/15205、WO00/09483、WO00/07600、WO00/02549、WO99/47131、WO99/07359、WO98/30243、WO97/38993、WO97/13754、WO94/29255、WO94/20476、WO94/19356、WO93/03034及びWO92/19238に開示されている。

10

【 0 1 3 8 】

本発明の目的に適したアセチルコリンエステラーゼ阻害薬は、例えば、ドネベジル(エーザイ社)；リバスチグミン(Novartis AG社)；(-)-フェンセリン(TorreyPines Therapeutics社)；ラドスチギル(エルサレムヘブライ大学)；ヒューベルジンA(メイヨー財団)；ガラントミン(Johnson & Johnson社)；Memoquin(Universita di Bologna)；SP-004(Samaritan Pharmaceuticals社)；BGC-20-1259(三共製薬)；フィゾスチグミン(Forest Laboratories社)；NP-0361(Neuropharma社)；ZT-1(Debiopharm)；タクリン(Warner-Lambert社)；メトリホナート(Bayer社)、及びINM-176(WhanIn社)である。

20

【 0 1 3 9 】

NMDA受容体アンタゴニスト及びそのような阻害薬を含有する組成物は、例えば、WO2006/094674、WO2006/058236、WO2006/058059、WO2006/010965、WO2005/000216、WO2005/102390、WO2005/079779、WO2005/079756、WO2005/072705、WO2005/070429、WO2005/055996、WO2005/035522、WO2005/009421、WO2005/000216、WO2004/092189、WO2004/039371、WO2004/028522、WO2004/009062、WO03/010159、WO02/072542、WO02/34718、WO01/98262、WO01/94321、WO01/92204、WO01/81295、WO01/32640、WO01/10833、WO01/10831、WO00/56711、WO00/29023、WO00/00197、WO99/53922、WO99/48891、WO99/45963、WO99/01416、WO99/07413、WO99/01416、WO98/50075、WO98/50044、WO98/10757、WO98/05337、WO97/32873、WO97/23216、WO97/23215、WO97/23214、WO96/14318、WO96/08485、WO95/31986、WO95/26352、WO95/26350、WO95/26349、WO95/26342、WO95/12594、WO95/02602、WO95/02601、WO94/20109、WO94/13641、WO94/09016及びWO93/25534に開示されている。

30

【 0 1 4 0 】

本発明の目的に適したNMDA受容体アンタゴニストは、例えば、メマンチン(Merz社)；トピラマト(Johnson & Johnson社)；AVP-923(Neurodex)(Center for Neurologic Study)；EN-3231(Endo Pharmaceuticals Holdings社)；ネラメキサソ(MRZ-2/579)(Merz and Forest社)；CNS-5161(CeNeS Pharmaceuticals社)；デキサナピノール(HU-211；Sinnabidol；PA-50211)(Pharmos社)；EpiCept NP-1(ダルハウジー大学)；インダントロール(V-3381；CNP-3381)(Vernalis社)；ベルジンフォテル(EAA-090、WAY-126090、EAA-129)(Wyeth社)；RGH-896(Gedeon Richter社)；トラキソプロジル(CP-101606)、ベソソプロジル(besonprodil)(PD-196860、CI-1041)(Pfizer社)；CGX-1007(Cognetix社)；デルセミン(NPS-1506)(NPS Pharmaceuticals社)；EVT-101(Roche Holding AG社)；アカソプロサート(Synchroneuron社)；CR-3991、CR-2249、CR-3394(Rottapharm社)；AV-101(4-CI-キヌレニン(4-CI-KYN))、7-クロロ-キヌレン酸(7-CI-KYNA)(VistaGen社)；NPS-1407(NPS Pharmaceuticals社)；YT-1006(Yaupon Therapeutics社)；ED-1812(Sosei社)；ヒマンタン(himantane)(塩酸N-2-(アダマンチル)-ヘキサメチレン-イミン)(RAMS)；Lancicemine(AR-R-15896)(AstraZeneca社)；EVT-102、Ro-25-6981及びRo-63-1908(Hoffmann-La Roche AG/Evotec社)である。

40

50

【 0 1 4 1 】

DP IV-阻害薬及びそのような阻害薬を含有する組成物は、例えば、US 6,011,155 ; US 6,107,317 ; US 6,110,949 ; US 6,124,305 ; US 6,172,081 ; WO99/61431、WO99/67278、WO99/67279、DE19834591、WO97/40832、WO95/15309、WO98/19998、WO00/07617、WO99/38501、WO99/46272、WO99/38501、WO01/68603、WO01/40180、WO01/81337、WO01/81304、WO01/55105、WO02/02560、WO01/34594、WO02/38541、WO02/083128、WO03/072556、WO03/002593、WO03/000250、WO03/000180、WO03/000181、EP1258476、WO03/002553、WO03/002531、WO03/002530、WO03/004496、WO03/004498、WO03/024942、WO03/024965、WO03/033524、WO03/035057、WO03/035067、WO03/037327、WO03/040174、WO03/045977、WO03/055881、WO03/057144、WO03/057666、WO03/068748、WO03/068757、WO03/082817、WO03/101449、WO03/101958、WO03/104229、WO03/74500、WO2004/007446、WO2004/007468、WO2004/018467、WO2004/018468、WO2004/018469、WO2004/026822、WO2004/032836、WO2004/033455、WO2004/037169、WO2004/041795、WO2004/043940、WO2004/048352、WO2004/050022、WO2004/052850、WO2004/058266、WO2004/064778、WO2004/069162、WO2004/071454、WO2004/076433、WO2004/076434、WO2004/087053、WO2004/089362、WO2004/099185、WO2004/103276、WO2004/103993、WO2004/108730、WO2004/110436、WO2004/111041、WO2004/112701、WO2005/000846、WO2005/000848、WO2005/011581、WO2005/016911、WO2005/023762、WO2005/025554、WO2005/026148、WO2005/030751、WO2005/033106、WO2005/037828、WO2005/040095、WO2005/044195、WO2005/047297、WO2005/051950、WO2005/056003、WO2005/056013、WO2005/058849、WO2005/075426、WO2005/082348、WO2005/085246、WO2005/087235、WO2005/095339、WO2005/095343、WO2005/095381、WO2005/108382、WO2005/113510、WO2005/116014、WO2005/116029、WO2005/118555、WO2005/120494、WO2005/121089、WO2005/121131、WO2005/123685、WO2006/995613 ; WO2006/009886 ; WO2006/013104 ; WO2006/017292 ; WO2006/019965 ; WO2006/20017 ; WO2006/023750 ; WO2006/039325 ; WO2006/041976 ; WO2006/047248 ; WO2006/058064 ; WO2006/058628 ; WO2006/066747 ; WO2006/066770、及びWO2006/068978に開示されている。

10

20

【 0 1 4 2 】

本発明の目的に適したDP IV-阻害薬は、例えば、シタグリブチン、デス-フルオロ-シタグリブチン(Merck社) ; ビルダグリブチン、DPP-728、SDZ-272-070(Novartis社) ; ABT-279、ABT-341(Abbott Laboratories社) ; デナグリブチン、TA-6666(GlaxoSmithKline社) ; SYR-322(Takeda San Diego社) ; タラボスタット(Point Therapeutics社) ; Ro-0730699、R-1499、R-1438(Roche Holding AG社) ; FE-999011(Ferring Pharmaceuticals社) ; TS-021(大正製薬) ; GRC-8200(Glenmark Pharmaceuticals社) ; ALS-2-0426(Alantos Pharmaceuticals Holding社) ; ARI-2243(Arisaph Pharmaceuticals社) ; SSR-162369(Sanofi-Synthelabo社) ; MP-513(三菱ウェルファーマ) ; DP-893、CP-867534-01(Pfizer社) ; TSL-225、TMC-2A(田辺製薬) ; PHX-1149(Phenomenix社) ; サクサグリブチン(Bristol-Myers Squibb社) ; PSN-9301((OSI) Prosidion)、S-40755(Servier) ; KRP-104(ActivX Biosciences社) ; スルフォスチン(Zaidan Hojin) ; KR-62436(Korea Research Institute of Chemical Technology) ; P32/98(Probiobdrug社) ; BI-A、BI-B(Boehringer Ingelheim社) ; SK-0403(三和化学研究所) ; 及び、NNC-72-2138(Novo Nordisk社)である。

30

40

【 0 1 4 3 】

他の好ましいDP IV-阻害薬は、以下である :

(i)WO 99/61431に開示されたジペプチド-様化合物、例えば、N-バリルプロリル、O-ベンゾイルヒドロキシルアミン、アラニルピロリジン、イソロイシルチアゾリジン様L-アロ-イソロイシルチアゾリジン、L-トレオ-イソロイシルピロリジン及びそれらの塩、特にフマル酸塩、並びにL-アロ-イソロイシルピロリジン及びそれらの塩 ;

(ii)WO 03/002593に開示されたペプチド構造、例えばトリペプチド ;

(iii)WO 03/033524に開示されたペプチジルケトン ;

(vi)WO 03/040174に開示された置換アミノケトン ;

(v)WO 01/14318に開示された局所的活性DP IV-阻害薬 ;

50

(vi)WO 99/67278及びWO 99/67279に開示されたDP IV-阻害薬プロドラッグ；並びに
(v)WO 03/072556及びWO 2004/099134に開示されたグルタミンルベースのDP IV-阻害薬

【0144】

最も好ましくは、QC阻害薬は、下記群から選択される1種以上の化合物と組み合わせられる：

PF-4360365、m266、バピネオズマブ、R-1450、Posiphen、(+)-フェンセリン、MK-0752、LY-450139、E-2012、(R)-フルルピプロフェン、AZD-103、AAB-001(バピネオズマブ)、トラミプロセート、EGb-761、TAK-070、ドキシフィリン、テオフィリン、シロミラスト、トフィミラスト、ロフルミラスト、テトミラスト、チペルカスト、イブジラスト、HT-0712、MEM-1414、オグレミラスト、リネゾリド、ブジピン、イソカルボキサジド、フェネルジン、トランシルプロミン、インダントロール、モクロベミド、ラサジリン、ラドスチギル、サフィナミド、ABT-239、ABT-834、GSK-189254A、シプロキシファン、JNJ-17216498、Fmoc-Ala-Pyrr-CN、Z-Phe-Pro-ベンゾチアゾール、Z-321、ONO-1603、JTP-4819、S-17092、BIBP3226；(R)-N2-(ジフェニルアセチル)-(R)-N-[1-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アルギニンアミド、セビメリン、サブコメリン、(PD-151832)、ドネベジル、リバスチグミン、(-)-フェンセリン、ラドスチギル、ガランタミン、タクリン、メトリホナート、メマンチン、トピラマート、AVP-923、EN-3231、ネラメキサソール、バルサルタン、ベナゼプリル、エナラプリル、ヒドロクロロチアジド、アムロジピン、ジルチアゼム、イスラジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ベラパミル、アムロジピン、アセプトロール、アテノロール、ベタキソロール、ピソプロロール、カルテオロール、カルベジロール、エスモロール、ラベタロール、メトプロロール、ナドロール、オクスプレノロール、ペンブトロール、ピンドロール、プロプラノロール、ソタロール、チモロール、PLAVIX(登録商標)(クロピドグレル重硫酸塩)、PLETAL(登録商標)(シロスタゾール)、アスピリン、ZETIA(登録商標)(エゼチミブ)及びKT6-971、スタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン又はシムバスタチン；デキサメタゾン、クラドリピン、ラパマイシン、ピンクリスチン、タキソール、アリスキレン、C-243、ABN-912、SSR-150106、MLN-1202及びベタフェロン。

【0145】

特に下記の組み合わせが考慮される：

- アテローム性動脈硬化症の治療及び/又は予防のための、QC阻害薬、特に式(1)のQC阻害薬と、アトルバスタチンの組み合わせ
- 再狭窄の予防及び/又は治療のための、QC阻害薬、特に式(1)のQC阻害薬と、免疫抑制薬、好ましくはラパマイシンの組み合わせ
- 再狭窄の予防及び/又は治療のための、QC阻害薬、特に式(1)のQC阻害薬と、免疫抑制薬、好ましくはパクリタキセルの組み合わせ
- アルツハイマー病の予防及び/又は治療のための、QC阻害薬、特に式(1)のQC阻害薬と、AChE阻害薬、好ましくはドネベジルの組み合わせ
- 多発性硬化症の予防及び/又は治療のための、QC阻害薬、特に式(1)のQC阻害薬と、インターフェロン、好ましくはAronexの組み合わせ
- 多発性硬化症の予防及び/又は治療のための、QC阻害薬、特に式(1)のQC阻害薬と、インターフェロン、好ましくはベタフェロンの組み合わせ
- 多発性硬化症の予防及び/又は治療のための、QC阻害薬、特に式(1)のQC阻害薬と、インターフェロン、好ましくはレビフの組み合わせ
- 多発性硬化症の治療及び/又は予防のための、QC阻害薬、特に式(1)のQC阻害薬と、コパクソンの組み合わせ。

【0146】

このような併用療法は、軽度認知障害、アルツハイマー病、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、ダウン症候群の神経変性、更にはアテローム性動脈硬化症、関節リウマチ、再狭窄及び膵炎の治療に特に有用である。

【0147】

そのような併用療法は、いずれかの作用物質単独で生じるものよりも、より良い治療作用(より少ない斑形成、より少ない増殖、更にはより少ない炎症、増殖の刺激)を生じる。

【0148】

(医薬組成物)

本発明の医薬組成物を調製するために、式(1)の化合物の少なくとも1種を、他の前述の作用物質の少なくとも1種と任意に組み合わせ、活性成分(類)として使用することができる。この活性成分(類)は、通常の医薬配合技術に従い、医薬担体と密に混合され、この担体は、例えば経口投与又は筋肉内などの非経口投与に望ましい調製物の形に応じ多種多様な形をとることができる。経口剤形での組成物の調製において、通常の医薬媒体のいずれかを使用してよい。従って、例えば懸濁剤、エリキシル剤及び液剤などの液体経口調製物に関して、好適な担体及び添加剤は、水、グリコール、油類、アルコール、香味剤、保存剤、着色剤などを含み；例えば散剤、カプセル剤、ゲルキャップ剤及び錠剤などの固形経口調製物に関しては、好適な担体及び添加剤は、デンプン、糖類、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などを含む。錠剤及びカプセル剤が、それらの投与の容易さのために、最も有利な経口単位剤形であり、この場合固形医薬担体が明らかに使用される。望ましいならば、錠剤は、標準の技術により、糖衣されるか、又は腸溶性にコーティングされてよい。非経口に関して、担体は通常、滅菌水を含むが、例えば溶解を補助するか又は保存のためなどの他の成分を含んでよい。

10

【0149】

20

注射用懸濁剤も調製されてよく、この場合、適当な液体担体、懸濁化剤などが使用されてよい。本明細書の医薬組成物は、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、注射剤、茶さじ量などの単位用量あたり、先に説明したような有効量を送達するために必要な活性成分(類)の量を含むであろう。本明細書の医薬組成物は、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、注射剤、坐剤、茶さじ量などの単位用量あたり、約0.03mg~100mg/kg(好ましくは0.1~30mg/kg)を含むし、かつ各活性成分又はそれらの組み合わせが約0.1~300mg/kg/日(好ましくは1~50mg/kg/日)の用量で与えられ得る。しかしこれらの用量は、患者の必要要件、治療される状態の重症度及び使用される化合物に応じて変動してよい。毎日の投与又は定期的(post-periodic)投薬のいずれかの使用を、利用することができる。

【0150】

30

好ましくはこれらの組成物は、経口、非経口、鼻腔内、舌下もしくは直腸投与に関して、又は吸入もしくは吸引による投与に関して；錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、無菌の非経口液剤又は懸濁剤、計量式エアロゾル又は液体スプレー、ドロップ、アンプル、自動噴霧装置又は坐剤などの、単位剤形である。あるいは、本組成物は、毎週1回又は毎月1回の投与に適した形で提供されてよく；例えば、デカン酸塩などの活性化化合物の不溶性塩は、筋肉内注射のためのデポ剤を提供するために適合している。錠剤などの固形組成物を調製するために、主要な活性成分は、医薬担体、例えば通常の打錠成分、例えばトウモロコシデンプン、乳糖、ショ糖、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム又はガム類など、並びに他の医薬希釈剤、例えば水と混合され、本発明の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩の均質な混合物を含む、固形の予備製剤組成物を形成する。

40

【0151】

これらの予備製剤組成物に関して均質であるという場合、これは、活性成分が、組成物全体に均等に分散され、その結果組成物は、同等の有効な剤形、例えば錠剤、丸剤及びカプセル剤などに、容易に分割することができることを意味する。この固形予備製剤組成物は次に、本発明の各活性成分又はそれらの組み合わせを0.1~約500mg含有する、先に説明された種類の単位剤形に再分割される。

【0152】

本発明の組成物の錠剤又は丸剤は、コーティングされるか、又はそうでなければ延長された作用の利点をもたらす剤形を提供するように配合され得る。例えばこの錠剤又は丸剤

50

は、内側用量構成要素及び外側用量構成要素を含むことができ、外側用量構成要素は、内側用量構成要素の周りを包む形である。これら2つの構成要素は、胃内での崩壊に抵抗し、かつ内側構成要素が無傷のまま十二指腸へ通過することを可能にし、放出を遅延するような、腸溶性の層により分離することができる。そのような腸溶性の層又はコーティングのために、様々な材料を使用することができ、そのような材料は、セラック、セチルアルコール及び酢酸セルロースなどである。

【0153】

本発明の組成物が経口投与又は注射のために混合されているこの液体剤形は、水性溶液、好適には香味シロップ剤、水性又は油性懸濁液、及び綿実油、ゴマ油、ココナツ油もしくはピーナツ油などの食用油による香味乳剤、更にはエリキシル剤及び同様の医薬溶媒を含む。水性懸濁剤のための好適な分散剤又は懸濁化剤は、合成及び天然のゴム、例えばトラガカントゴム、アカシアゴム、アルギン酸塩、デキストラン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン又はゼラチンを含む。

10

【0154】

本医薬組成物は、各化合物を約0.01mg~100mg、好ましくは約5~50mg含有してよく、かつ選択された投与様式に適した任意の剤形に構成されてよい。担体は、結合剤、懸濁化剤、滑沢剤、香味料、甘味料、保存剤、色素、及びコーティングを含むが、これらに限定されるものではない、必要かつ不活性の医薬賦形剤を含む。経口投与に適した組成物は、丸剤、錠剤、カプレット、カプセル剤(各々、即時放出製剤、間欠放出製剤及び持続放出製剤を含む)、顆粒剤、及び散剤などの固形剤形、並びに液剤、シロップ剤、エリキシル剤、乳剤及び懸濁剤などの液体剤形を含む。非経口的投与に有用な剤形は、無菌の液剤、乳剤及び懸濁剤を含む。

20

【0155】

有利なことに、本発明の化合物は、1日1回投与量で投与することができるか、又は総1日量を、1日2、3又は4回の分割量にわけて投与することができる。更に本発明の化合物は、好適な鼻腔内溶媒の局所的使用による鼻腔内剤形か、又は当業者に周知の経皮的皮膚貼付剤により、投与することができる。経皮送達システムの剤形で投与されるためには、この用量投与は当然、その投薬計画を通じて間欠的であるよりもむしろ連続的であろう。

【0156】

例えば錠剤又はカプセル剤の剤形での経口投与に関して、活性薬物構成要素は、経口用の無毒の医薬として許容し得る不活性担体、例えばエタノール、グリセロール、水などと組み合わせることができる。更に望ましいかもしくは必要な場合は、好適な結合剤；滑沢剤、崩壊剤及び着色剤も、この混合物へ混合することができる。好適な結合剤は、デンプン、ゼラチン、ブドウ糖又は乳糖のような天然の糖、トウモロコシ甘味料、例えばアカシアゴム、トラガカントゴムのような天然及び合成ゴム、又はオレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどを含むが、これらに限定されるものではない。崩壊剤は、デンプン、メチルセルロース、寒天、ペントナイト、キサンタンガムなどを含むが、これらに限定されるものではない。

30

【0157】

好適な香味懸濁剤又は分散剤の液体剤形は、例えばアカシアゴム、トラガカントゴムのような天然及び合成ゴム、メチル-セルロースなどを含む。非経口的投与に関して、無菌の懸濁剤及び液剤が望ましい。静脈内投与が望ましい場合は、一般に好適な保存剤を含有する等張調製物が利用される。

40

【0158】

本発明の化合物又は組み合わせは同じく、例えば小型単層ベシクル、大型単層ベシクル、及び多層ベシクルなどの、リポソーム送達システムの剤形においても投与することができる。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミン又はホスファチジルコリンなどの、様々なリン脂質から形成することができる。

【0159】

50

本発明の化合物又は組み合わせは、化合物分子が結合されている個々の担体としてのモノクローナル抗体の使用により送達されてもよい。本発明の化合物は、ターゲティング可能な薬物担体としての可溶性ポリマーと組み合わせられてもよい。そのようなポリマーは、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルタミド-フェノール、又はパルミトイル残基により置換されたポリエチレンオキシドポリリシンを含むことができる。更に本発明の化合物は、薬物の制御放出の実行に有用である生分解性ポリマーのクラス、例えば、ポリ乳酸(polyactic acid)、ポリε-カプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート及びヒドロゲルの架橋した又は両親媒性ブロックコポリマーと組み合わせることができる。

10

【0160】

本発明の化合物又は組み合わせは、前述の組成物のいずれかにおいて、及び対処される障害の治療に必要な限りは、当該技術分野において確立された投薬計画に従い、投与することができる。

【0161】

本製品の1日量は、哺乳類1匹あたり1日に0.01~1.000mgの広範な範囲にわたり変動してよい。経口投与に関して、本組成物は好ましくは、治療される患者への症状による用量調節のために、各活性成分又はそれらの組み合わせを0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、200、250及び500mgを含有する錠剤の剤形で提供される。この薬物の有効量は、約0.1mg/kg~約300mg/kg体重/日の用量レベルで通常供給される。好ましくは、この範囲は、約1~約50mg/kg体重/日である。本化合物又は組み合わせは、1日1~4回の投薬計画で投与されてよい。

20

【0162】

投与されるべき適量は、当業者により容易に決定され、かつ使用される特定の化合物、その投与様式、調製物の強度、その投与様式、及び病態の進行度により変動するであろう。加えて、患者の年齢、体重、食事及び投与回数を含む治療される特定の患者に関連した要因は、用量調節を必要とするであろう。

【0163】

更なる態様において、本発明は、式(I)の化合物の少なくとも1種を、少なくとも1種のその他の前述の作用物質及び医薬として許容し得る担体と任意に組み合わせる含有する医薬組成物の調製プロセスも提供する。

30

本組成物は好ましくは、関連する1日用量に適した量の単位剤形である。

【0164】

本発明の化合物の、特に単位用量を含む、好適な用量は、「英国及び米国薬局方(British and US Pharmacopoeias)」、「レミントン薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)」(Mack Publishing社)、「マルチンダーレ薬局方(Martindale The Extra Pharmacopoeia)」(ロンドン、The Pharmaceutical Press社)(例えば、第31版の341頁及びそこに引用された頁を参照されたい)又は前述の刊行物などの参考文献に説明又は言及されたこれらの化合物に関する単位用量を含む、既知の用量を含む。

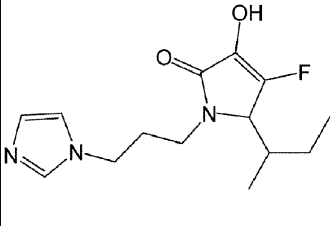
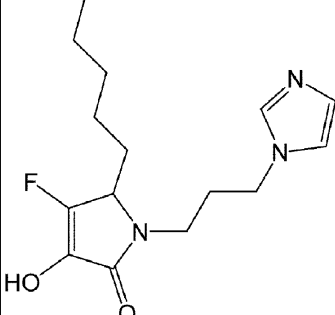
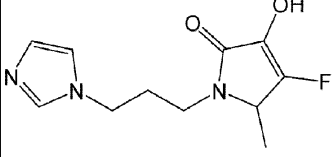
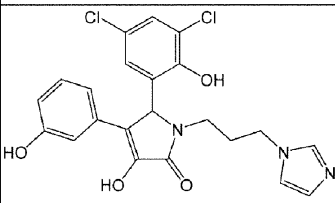
【実施例】

40

【0165】

【表 2】

実施例

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
1	5-sec-ブチル-4-フルオロ-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	282.19	282.12	304.18	0	3.1	
2	4-フルオロ-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	296.21	296.2	318.2	0	4.9	
3	4-フルオロ-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	240.14	240.16	262.12	262.14	8.5	
4	5-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	460.11	460.14	482.09	0	2.2	

10

20

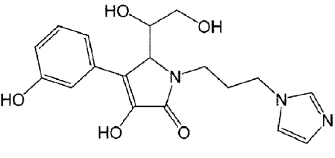
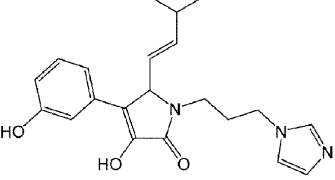
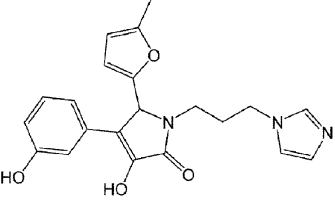
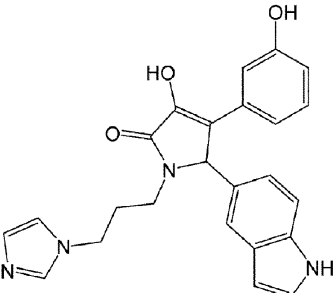
30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
5	3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-p-トリル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	390.22	390.22	412.2	0	2.2	
6	3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(ペンタ-1-エニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	368.24	0	390.22	390.22	5.8	
7	3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-プロピル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	342.22	342.22	364.2	0	0.4	
8	3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(1H-ピラゾール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	366.18	366.19	388.17	0	9.4	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
9	5-(1,2-ジヒドロキシ-エチル)-3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	360.19	360.19	382.17	0	2.2	
10	3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(3-メチル-ブタ-1-エニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	368.24	368.23	390.22	0	5.8	
11	3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(5-メチル-フラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	380.19	380.2	402.17	0	2.2	
12	3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(1H-インドール-5-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	415.21	415.21	437.19	0	1.3	

10

20

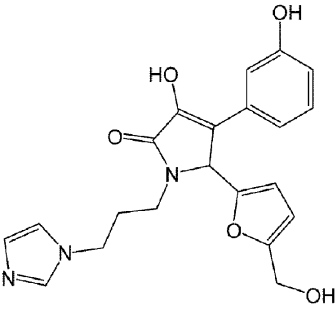
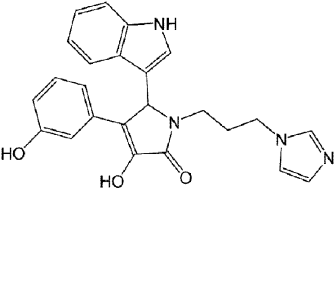
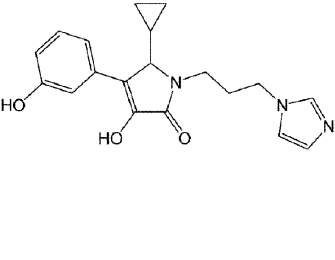
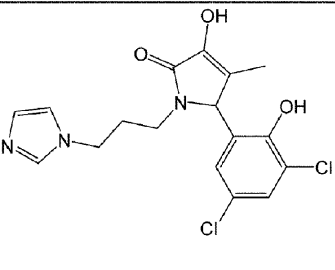
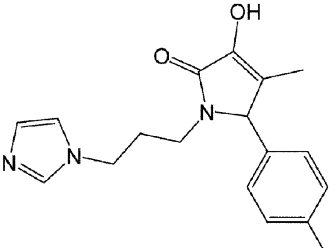
30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
13	3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(4-メトキシフェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	406.21	406.22	428.19	0	2.2	
14	3-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	392.19	392.2	414.17	0	2.2	
15	5-(3,4-ジメチルフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	404.24	404.24	426.22	426.22	1.3	
16	3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	370.26	370.25	392.24	392.19	0.4	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造	
17	3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-4-(3-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	396.19	396.19	418.17	0	5.8		10
18	3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	415.21	415.23	437.19	0	9.4		20
19	5-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	340.2	340.2	362.18	0	1.3		30
20	5-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	382.1	382.11	404.08	0	0.4		40
21	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-メチル-5-p-トリル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	312.21	312.21	334.19	334.19	2.2		

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
22	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-メチル-5-プロピル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	264.21	264.2	286.19	286.27	4.9	
23	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-メチル-5-(1H-ピラゾール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	288.17	288.18	310.15	0	7.6	
24	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-メチル-5-(3-メチル-ブタ-1-エニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	290.23	290.21	312.21	0	5.8	
25	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-メチル-5-(5-メチル-フラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	302.18	302.18	324.16	0	4.9	

10

20

30

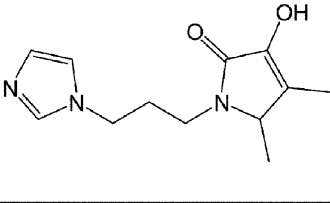
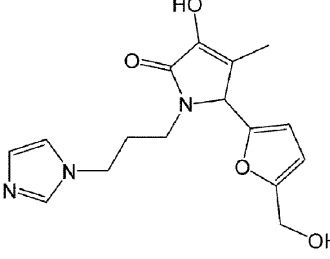
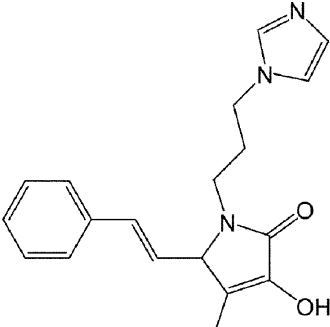
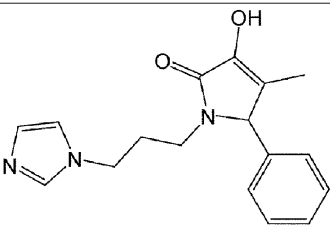
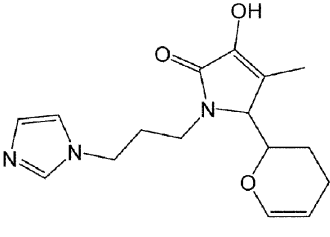
Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
26	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(1H-インドール-5-イル)-4-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	337.2	337.2	359.18	0	0.04	
27	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	328.2	328.2	350.18	0	4	
28	3-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	314.18	314.18	336.16	0	0.4	
29	5-(3,4-ジメチルフェニル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	326.22	326.22	348.21	0	0.4	
30	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-メチル-5-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	292.25	292.23	314.23	0	0.4	

10

20

30

40

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
31	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4,5-ジメチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	236.17	236.21	258.15	258.23	6.7	
32	3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	318.17	318.12	340.16	0	1.3	
33	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-メチル-5-(スチリル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	324.2	324.2	346.19	0	3.1	
34	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-メチル-5-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	298.19	298.19	320.17	320.21	1.3	
35	5-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	304.2	304.29	326.18	0	2.2	

10

20

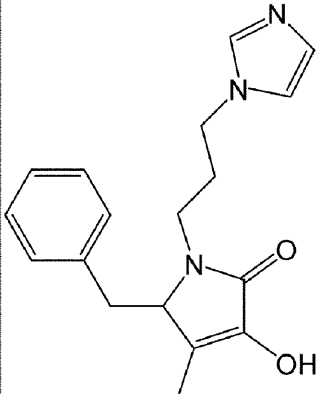
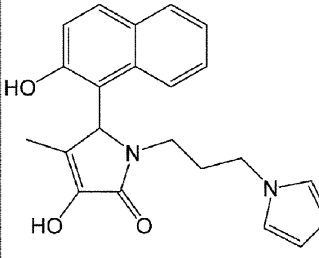
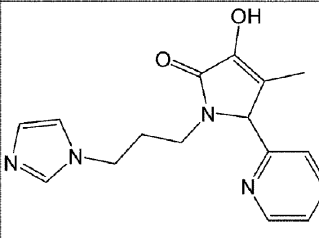
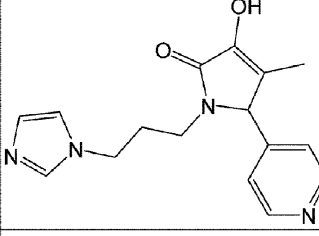
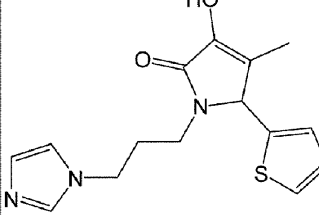
30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
36	5-シクロヘキサ-1-エニル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	302.23	302.22	324.21	0	2.2	
37	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-メチル-5-(6-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	351.22	351.22	373.2	0	0.4	
38	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-メチル-5-トリフルオロメチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	290.13	290.13	312.11	0	2.2	
39	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(1H-インドール-3-イル)-4-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	337.2	337.2	359.18	0	0.4	
40	3-ヒドロキシ-5-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	288.17	288.19	310.15	0	2.2	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
41	5-ベンジル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	312.21	312.22	334.19	0	1.3	
42	3-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシ-ナフタレン-1-イル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	364.2	364.21	386.18	0	2.2	
43	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-メチル-5-ピリジン-2-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	299.18	299.18	321.16	0	2.2	
44	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-メチル-5-ピリジン-4-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	299.18	299.17	321.16	0	3.1	
45	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-メチル-5-チオフエン-2-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	304.14	304.14	326.12	0	3.1	

10

20

30

40

Cpd. Nr.	IUPAC名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
46	5-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	262.19	262.18	284.17	0	2.2	
47	5-(フラン-2-イル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	288.16	288.16	310.14	0	0.4	
48	5-ブチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	278.23	278.21	300.21	300.3	2.2	
49	5-エチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	250.19	250.09	272.17	0	4.9	
50	5-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	332.14	332.15	354.13	0	0.4	
51	5-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	316.17	316.18	338.16	0	1.3	

10

20

30

40

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造	
52	3-ヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	314.18	314.19	336.16	0	1.3		10
53	3-ヒドロキシ-5-(3-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	314.18	314.28	336.16	0	1.3		10
54	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-イソプロピル-5-p-トリル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	340.24	340.23	362.23	0	0.4		20
55	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-イソプロピル-5-プロピル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	292.25	292.24	314.23	0	5.8		30
56	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-イソプロピル-5-(1H-ピラゾール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	316.21	316.21	338.19	0	2.2		30

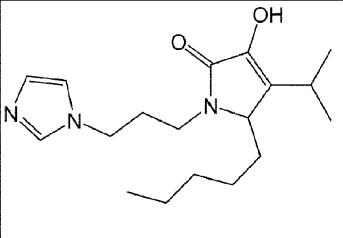
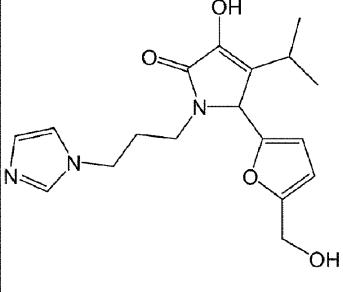
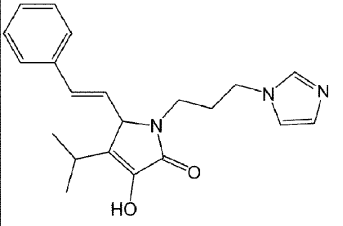
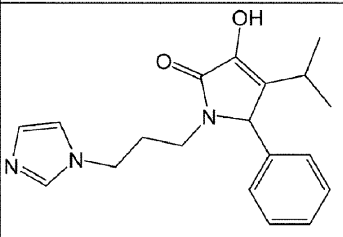
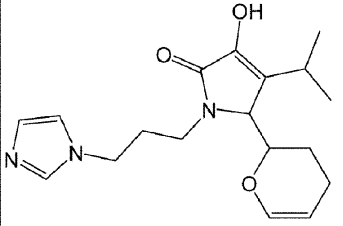
Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
57	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-イソプロピル-5-(5-メチルフラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	330.22	330.22	352.2	352.3	1.3	
58	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(1H-インドール-5-イル)-4-イソプロピル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	365.24	365.24	387.22	0	3.1	
59	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-イソプロピル-5-(4-メトキシフェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	356.24	356.23	378.22	0	0.4	
60	3-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-イソプロピル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	342.22	342.23	364.2	0	9.4	
61	5-(3,4-ジメチルフェニル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-イソプロピル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	354.26	354.25	376.25	0	0.4	

10

20

30

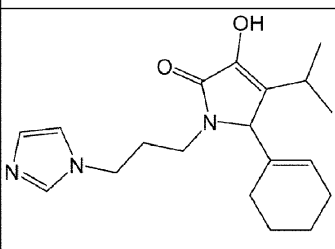
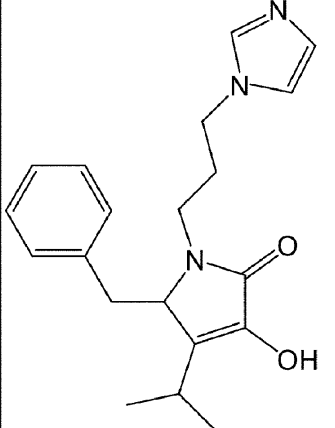
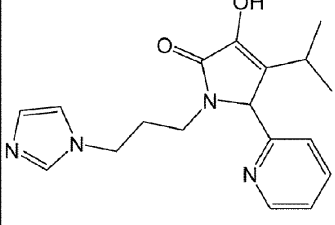
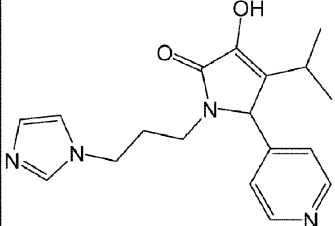
40

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
62	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-イソプロピル-5-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	320.29	320.27	342.27	0	0.04	
63	3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-イソプロピル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	346.21	346.21	368.2	0	3.1	
64	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-イソプロピル-5-(スチリル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	352.24	352.23	374.23	0	3.1	
65	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-イソプロピル-5-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	326.22	326.22	348.21	0	3.1	
66	5-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-イソプロピル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	332.24	332.21	354.22	0	2.2	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
67	5-シクロヘキサ-1-エニル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-イソプロピル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	330.26	330.26	352.25	352.3	2.2	
68	5-ベンジル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-イソプロピル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	340.24	340.22	362.23	362.24	0.04	
69	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-イソプロピル-5-ピリジン-2-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	327.22	327.22	349.2	0	4.9	
70	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-イソプロピル-5-ピリジン-4-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	327.22	327.22	349.2	0	4.9	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
71	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-イソプロピル-5-チオフェン-2-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	332.18	332.18	354.16	0	4	
72	5-フラン-2-イル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-イソプロピル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	316.2	316.2	338.18	0	2.2	
73	5-(3-クロロ-フェニル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-イソプロピル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	360.18	360.19	382.16	0	3.1	
74	5-(2-フルオロ-フェニル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-イソプロピル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	344.21	344.21	366.19	0	2.2	
75	3-ヒドロキシ-5-(3-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-イソプロピル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	342.22	342.22	364.2	0	4.9	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
76	5-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	444.11	444.14	466.1	0	0.04	
77	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-5-p-トリル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	374.22	374.23	396.2	396.21	0.04	
78	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(ペンタ-1-エニル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	352.24	352.25	374.23	374.23	0.04	
79	5-sec-ブチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	340.24	340.25	362.23	0	0.4	
80	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-5-プロピル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	326.22	326.23	348.21	0	0.4	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
81	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-5-(1H-ピラゾール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	350.19	350.2	372.17	372.22	3.1	
82	5-(1,2-ジヒドロキシ-エチル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	344.19	344.21	366.18	0	3.1	
83	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(3-メチルブタ-1-エニル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	352.24	352.25	374.23	0	6.7	
84	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(5-メチルフラン-2-イル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	364.2	364.21	386.18	0	2.2	
85	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(1H-インドール-5-イル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	399.21	399.23	421.2	0	0.04	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
86	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(4-メトキシ-フェニル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	390.22	390.25	412.2	0	0.04	
87	3-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	376.2	376.21	398.18	0	3.1	
88	5-(3,4-ジメチル-フェニル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	388.24	388.25	410.22	0	1.3	
89	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-ペンチル-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	354.26	354.26	376.25	0	0.04	
90	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-メチル-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	298.19	298.19	320.17	0	1.3	

10

20

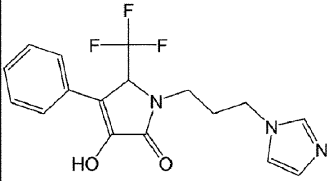
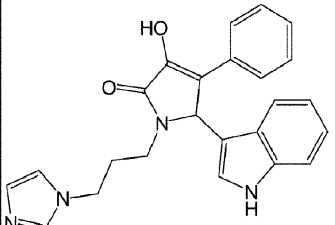
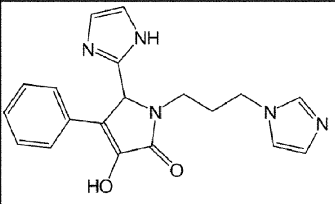
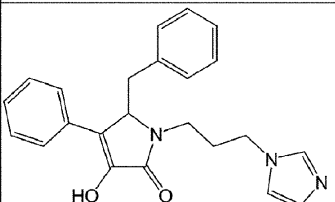
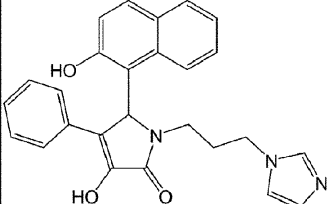
30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
91	3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン	380.19	380.21	402.17	0	1.3	
92	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4,5-ジフェニル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン	360.2	360.21	382.19	0	3.1	
93	5-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン	366.22	366.22	388.2	0	0.04	
94	5-シクロヘキサ-1-エニル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン	364.24	364.24	386.23	386.25	4.9	
95	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(6-メチル-1H-インドール-3-イル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン	413.23	413.24	435.22	0	0.04	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
96	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-5-トリフルオロメチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	352.15	352.17	374.13	374.23	0.4	
97	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(1H-インドール-3-イル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	399.21	399.24	421.2	0	0.04	
98	3-ヒドロキシ-5-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	350.19	350.2	372.17	372.21	1.3	
99	5-ベンジル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	374.22	374.23	396.2	0	0.04	
100	3-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシ-ナフタレン-1-イル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	426.22	426.23	448.2	0	0.4	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
101	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-5-ピリジン-2-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	361.2	361.1	383.18	0	0.4	
102	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-5-ピリジン-4-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	361.2	361.21	383.18	0	8.5	
103	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-5-チオフェン-2-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	366.16	366.17	388.14	0	1.3	
104	3-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチル-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	314.18	314.18	336.16	0	0.04	
105	5-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	324.2	324.21	346.19	0	0.4	
106	5-フラン-2-イル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	350.18	350.19	372.16	372.21	0.04	

10

20

30

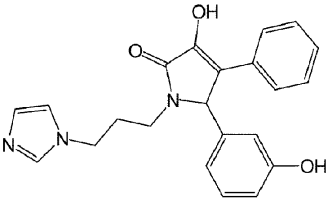
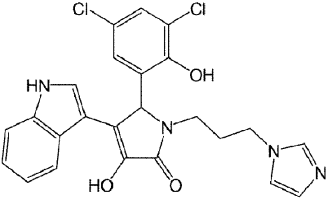
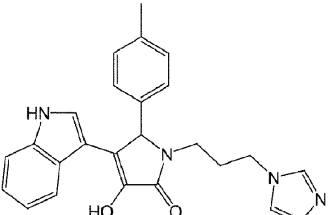
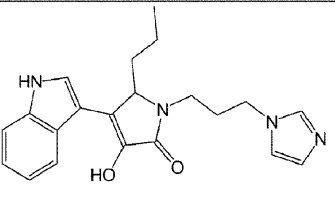
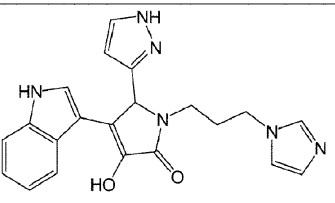
40

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
107	5-ブチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	340.24	340.24	362.23	362.3	0.04	
108	5-エチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	312.21	312.21	334.19	0	0.4	
109	5-(3-クロロ-フェニル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	394.16	394.18	416.14	0	0.4	
110	5-(2-フルオロ-フェニル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	378.19	378.2	400.17	0	0.04	
111	3-ヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	376.2	376.21	398.18	0	0.4	

10

20

30

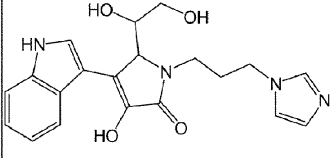
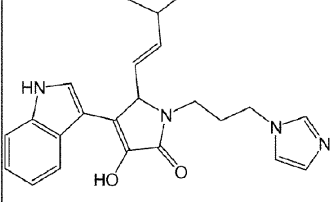
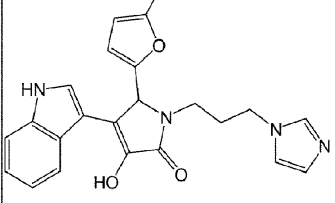
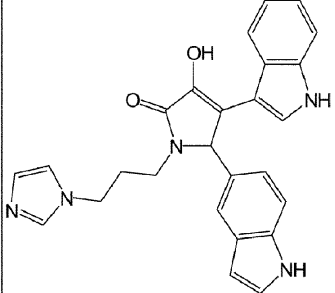
Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
112	3-ヒドロキシ-5-(3-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	376.2	376.21	398.18	0	0.04	
113	5-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	483.13	483.15	505.11	0	1.3	
114	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-5-p-トリル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	413.23	413.25	435.22	435.23	0.04	
115	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-5-プロピル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	365.24	365.24	387.22	0	0.4	
116	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-5-(1H-ピラゾール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	389.2	389.21	411.18	0	0.4	

10

20

30

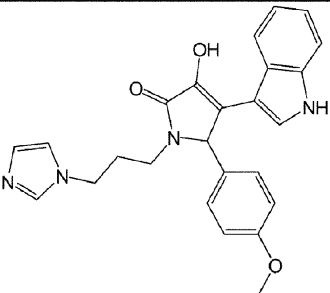
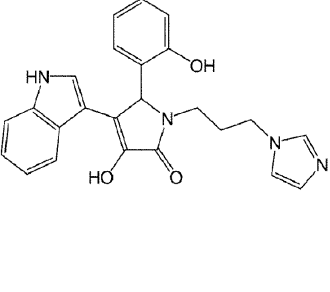
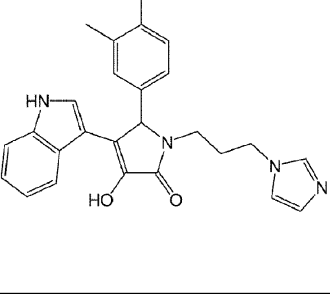
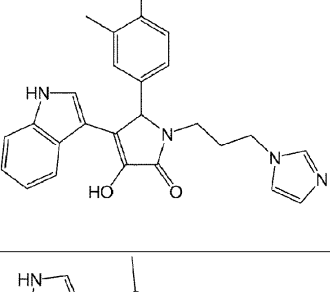
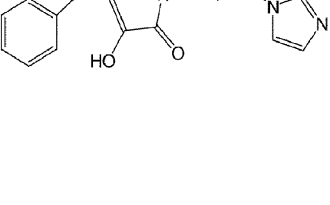
40

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
117	5-(1,2-ジヒドロキシ-エチル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	383.21	383.23	405.19	0	0.4	
118	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-5-(3-メチル-ブタ-1-エニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	391.26	391.29	413.24	0	1.3	
119	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-5-(5-メチル-フラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	403.21	403.22	425.19	0	0.4	
120	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(1H-インドール-5-イル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	438.23	438.29	460.21	0	0.04	

10

20

30

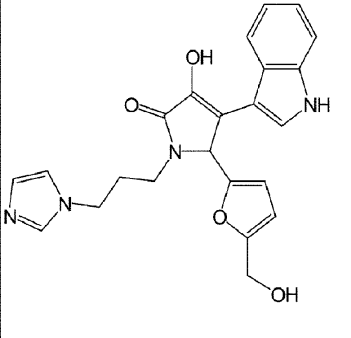
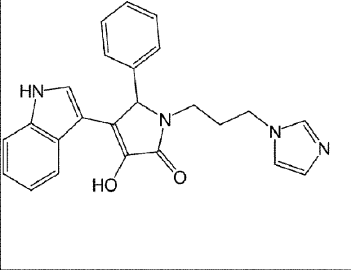
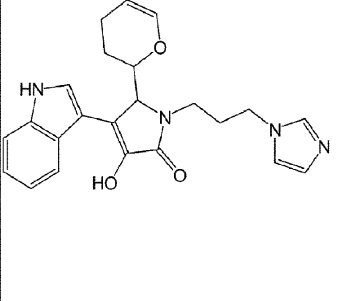
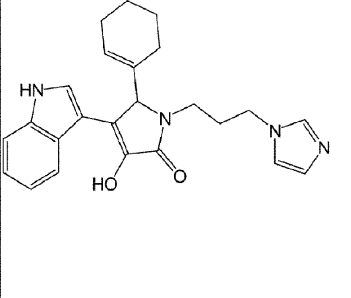
Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
121	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-5-(4-メトキシ-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	429.23	429.24	451.21	451.24	0.04	
122	3-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	415.21	415.22	437.19	437.22	0.04	
123	5-(3,4-ジメチルフェニル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	427.25	427.27	449.24	449.24	0.04	
124	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-5-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	393.28	393.27	415.26	0	0.4	
125	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-5-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	337.2	337.2	359.18	0	0.4	

10

20

30

40

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
126	3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	419.2	419.22	441.19	0	0.4	
127	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-5-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	399.21	399.23	421.2	0	0.04	
128	5-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	405.23	405.24	427.21	427.22	0.04	
129	5-シクロヘキサ-1-エニル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	403.25	403.21	425.24	0	0.4	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
130	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-5-(6-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	452.25	452.26	474.23	0	1.3	
131	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-5-トリフルオロメチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	391.16	391.18	413.14	0	1.3	
132	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4,5-ビス-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	438.23	438.25	460.21	0	0.4	
133	3-ヒドロキシ-5-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	389.2	389.21	411.18	0	1.3	
134	5-ベンジル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	413.23	413.24	435.22	0	0.4	

10

20

30

40

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
135	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-5-ピリジン-2-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	400.21	400.23	422.19	0	0.04	
136	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-5-ピリジン-4-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	400.21	400.22	422.19	0	0.04	
137	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-5-チオフェン-2-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	405.17	405.18	427.15	0	0.4	
138	3-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチル-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	353.19	353.2	375.17	0	0.04	
139	5-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	363.22	363.23	385.2	0	0.4	

10

20

30

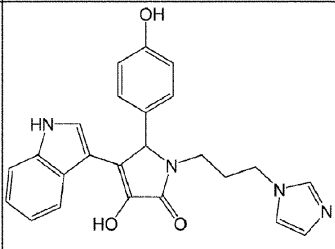
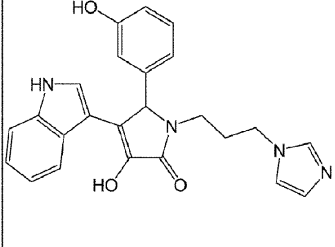
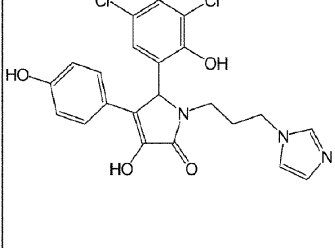
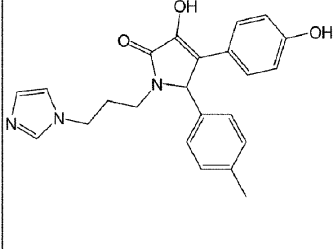
Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
140	5-フラン-2-イル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	389.19	389.21	411.17	0	0.4	
141	5-ブチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	379.26	379.26	401.24	401.31	0.4	
142	5-エチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	351.22	351.22	373.2	0	0.4	
143	5-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	433.17	433.19	455.15	0	0.04	
144	5-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	417.2	417.22	439.18	0	0.04	

10

20

30

40

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
145	3-ヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	415.21	415.22	437.19	0	0.4	
146	3-ヒドロキシ-5-(3-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	415.21	415.22	437.19	0	0.4	
147	5-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	460.11	460.13	482.09	0	0.04	
148	3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-p-トリル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	390.22	390.23	412.2	412.22	0.04	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
149	3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(ペンタ-1-エニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	368.24	368.24	390.22	390.23	1.3	
150	3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-プロピル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	342.22	342.22	364.2	0	0.04	
151	3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(1H-ピラゾール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	366.18	366.2	388.17	0	0.04	
152	5-(1,2-ジヒドロキシ-エチル)-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	360.19	360.2	382.17	0	0.4	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
153	3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(3-メチル-ブタ-1-エニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	368.24	368.24	390.22	0	2.2	
154	3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(5-メチル-フラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	380.19	380.22	402.17	0	0.04	
155	3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(1H-インドール-5-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	415.21	415.22	437.19	0	0.04	
156	3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(4-メトキシフェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	406.21	406.23	428.19	0	0.04	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
157	3-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	392.19	392.21	414.17	0	0.04	
158	5-(3,4-ジメチルフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	404.24	404.25	426.22	426.24	0.04	
159	3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	370.26	370.26	392.24	392.18	0.04	
160	3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	314.18	314.19	336.16	0	0.4	

10

20

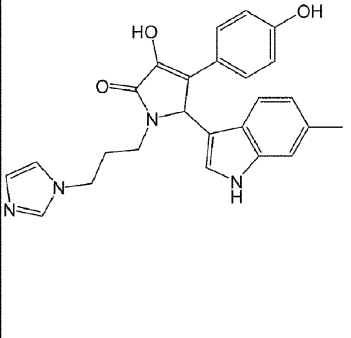
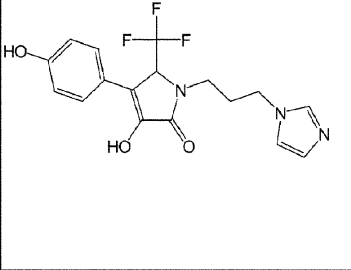
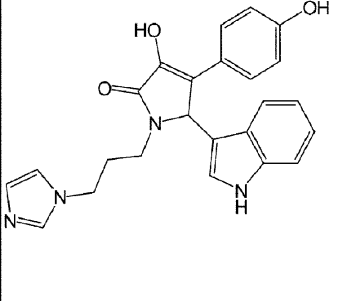
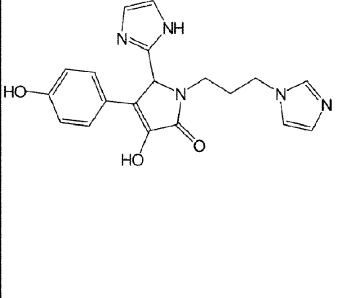
30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
161	3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	396.19	396.2	418.17	0	0.4	
162	3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	376.2	376.21	398.18	0	0.04	
163	5-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	382.21	382.22	404.19	0	0.04	
164	5-シクロヘキサ-1-エニル-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	380.24	380.24	402.22	0	1.3	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
165	3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(6-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	429.23	429.24	451.21	0	0.04	
166	3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-トリフルオロメチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	368.14	368.19	390.13	0	0.4	
167	3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	415.21	415.22	437.19	0	0.04	
168	3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-5-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	366.18	366.25	388.17	0	2.2	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
169	5-ベンジル-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	390.22	390.23	412.2	0	0.04	
170	3-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシ-ナフタレン-1-イル)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	442.21	442.23	464.19	0	1.3	
171	3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-ピリジン-2-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	377.19	377.21	399.17	0	0.4	
172	3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-ピリジン-4-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	377.19	377.2	399.17	0	7.6	
173	3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-チオフェン-2-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	382.15	382.17	404.13	0	0.04	

10

20

30

40

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
174	3-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチル-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	330.17	330.17	352.16	0	0.4	
175	5-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	340.2	340.2	362.18	0	0.04	
176	5-フラン-2-イル-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	366.17	366.19	388.15	0	0.04	
177	5-ブチル-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	356.24	356.23	378.22	378.29	0.04	
178	5-エチル-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	328.2	328.2	350.18	0	0.4	

10

20

30

40

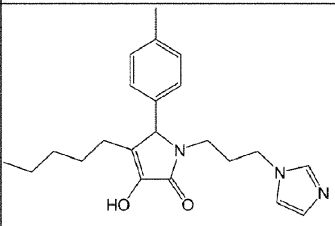
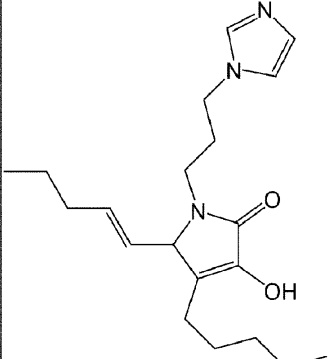
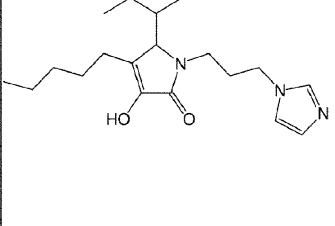
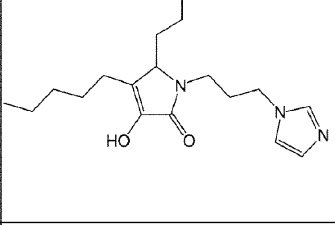
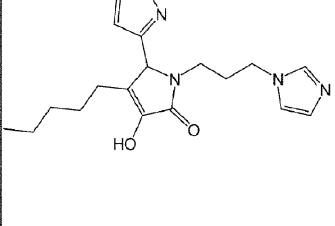
Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
179	5-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イルプロピル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン	410.16	410.17	432.14	0	0.04	
180	5-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イルプロピル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン	394.19	394.21	416.17	0	0.04	
181	3-ヒドロキシ-4,5-ビス-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イルプロピル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン	392.19	392.2	414.17	0	0.04	
182	3-ヒドロキシ-5-(3-ヒドロキシフェニル)-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イルプロピル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン	392.19	392.2	414.17	0	0.04	
183	5-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イルプロピル)-4-ペンチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン	438.17	438.18	460.16	0	0.04	

10

20

30

40

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
184	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-ペンチル-5-p-トリル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	368.28	368.28	390.27	0	0.04	
185	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(ペンタ-1-エニル)-4-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	346.3	346.32	368.29	368.3	1.3	
186	5-sec-ブチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	334.3	0	356.29	356.38	0.4	
187	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-ペンチル-5-プロピル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	320.29	320.27	342.27	0	0.04	
188	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-ペンチル-5-(1H-ピラゾール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	344.25	344.24	366.23	0	0.4	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
189	5-(1,2-ジヒドロキシ-エチル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	338.25	338.28	360.24	0	0.4	
190	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(3-メチルブタ-1-エニル)-4-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	346.3	346.28	368.29	368.28	0.4	
191	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(5-メチルフラン-2-イル)-4-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	358.26	358.25	380.24	380.33	0.04	
192	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(1H-インドール-5-イル)-4-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	393.28	393.27	415.26	0	0.04	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
193	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(4-メトキシ-フェニル)-4-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	384.28	384.27	406.26	0	0.04	
194	3-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	370.26	370.25	392.24	0	0.04	
195	5-(3,4-ジメチル-フェニル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	382.3	382.29	404.28	0	0.04	
196	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4,5-diペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	348.32	348.3	370.31	370.36	0.04	
197	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-メチル-4-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	292.25	292.16	314.23	0	0.04	

10

20

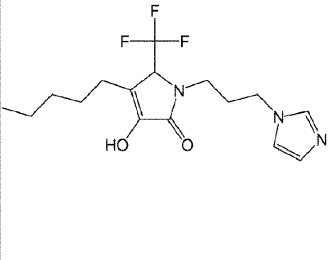
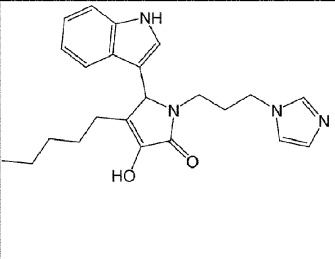
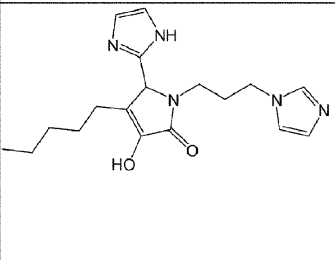
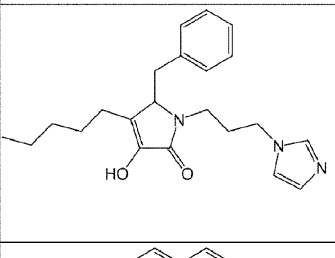
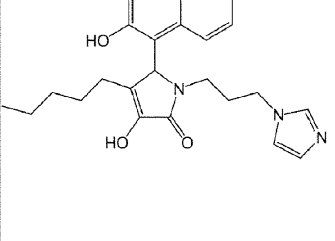
30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
198	3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	374.25	374.26	396.23	0	0.04	
199	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-ペンチル-5-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	354.26	354.26	376.25	0	0.04	
200	5-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	360.28	360.27	382.26	0	0.04	
201	5-シクロヘキサ-1-エニル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	358.3	358.28	380.29	380.34	1.3	
202	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(6-メチル-1H-インドール-3-イル)-4-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	407.29	407.29	429.28	0	0.04	

10

20

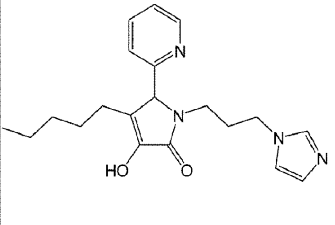
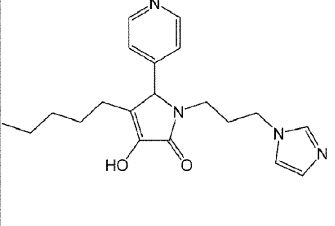
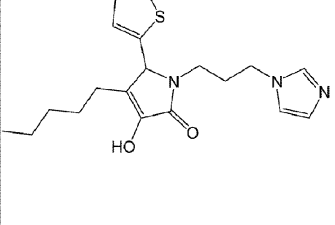
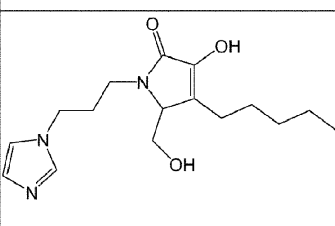
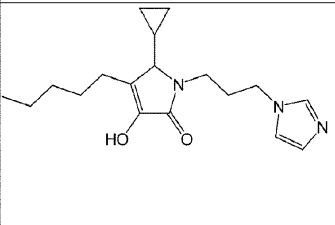
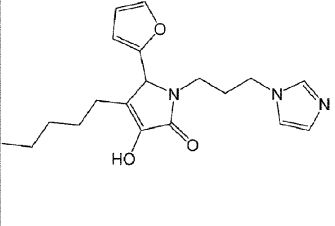
30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
203	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-ペンチル-5-トリフルオロメチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	346.21	346.21	368.19	0	0.04	
204	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(1H-インドール-3-イル)-4-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	393.28	393.27	415.26	0	0.04	
205	3-ヒドロキシ-5-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	344.25	344.25	366.23	0	2.2	
206	5-ベンジル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	368.28	368.27	390.27	0	0.4	
207	3-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシ-ナフタレン-1-イル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	420.28	420.28	442.26	0	3.1	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
208	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-ペンチル-5-ピリジン-2-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	355.26	355.25	377.24	0	0.4	
209	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-ペンチル-5-ピリジン-4-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	355.26	355.25	377.24	0	0.04	
210	3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-ペンチル-5-チオフェン-2-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	360.22	360.22	382.2	0	0.04	
211	3-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチル-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	308.24	308.23	330.22	0	0.4	
212	5-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	318.27	318.26	340.25	0	0.4	
213	5-フラン-2-イル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	344.24	344.24	366.22	0	0.04	

10

20

30

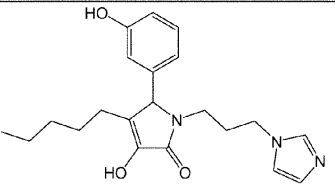
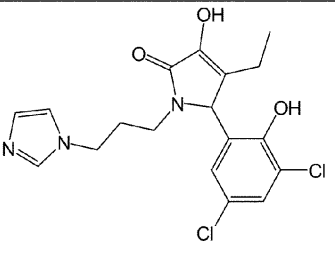
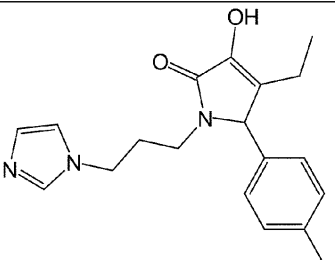
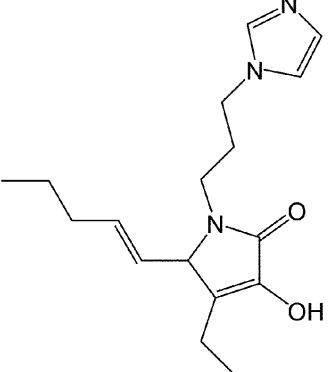
40

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
214	5-ブチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	334.3	334.29	356.29	356.34	0.4	
215	5-エチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	306.27	306.25	328.25	328.32	1.3	
216	5-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	388.22	388.23	410.2	0	0.04	
217	5-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	372.25	372.26	394.23	0	0.04	
218	3-ヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	370.26	370.26	392.24	0	0.04	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
219	3-ヒドロキシ-5-(3-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	370.26	370.26	392.24	0	0.04	
220	5-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)-4-エチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	396.12	396.13	418.1	0	2.2	
221	4-エチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-p-トリル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	326.22	326.22	348.21	0	0.4	
222	4-エチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(ペンタ-1-エニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	304.25	304.25	326.23	326.23	3.1	

10

20

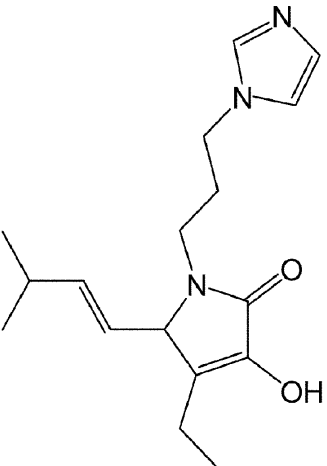
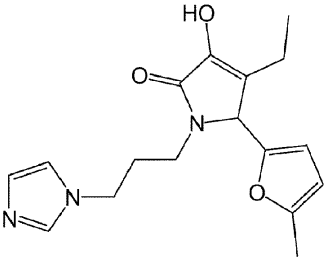
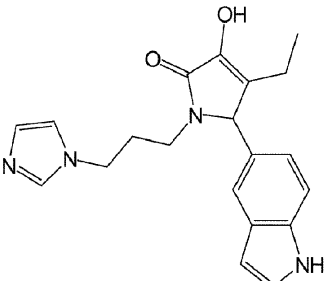
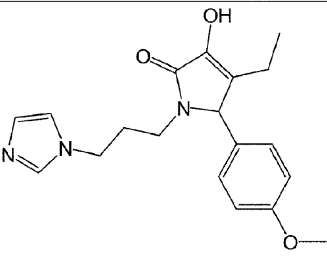
30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
223	4-エチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イルプロピル)-5-プロピル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	278.23	278.21	300.21	0	2.2	
224	4-エチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イルプロピル)-5-(1H-ピラゾール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	302.19	302.19	324.17	324.26	1.3	
225	5-(1,2-ジヒドロキシ-エチル)-4-エチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イルプロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	296.2	296.17	318.18	0	0.04	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
226	4-エチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(3-メチル-ブタ-1-エニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	304.25	304.24	326.23	326.23	3.1	
227	4-エチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(5-メチル-フラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	316.2	316.2	338.18	0	2.2	
228	4-エチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(1H-インドール-5-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	351.22	351.22	373.2	0	0.04	
229	4-エチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(4-メトキシ-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	342.22	342.22	364.2	0	0.04	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
230	4-エチル-3-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	328.2	328.21	350.18	0	0.04	
231	5-(3,4-ジメチル-フェニル)-4-エチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	340.24	340.24	362.23	0	0.4	
232	4-エチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	306.27	306.17	328.25	0	0.04	
233	4-エチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	250.19	250.2	272.17	272.25	2.2	
234	4-エチル-3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	332.19	332.2	354.18	0	1.3	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
235	4-エチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(スチリル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	338.22	338.23	360.21	0	5.8	
236	4-エチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	312.21	312.21	334.19	0	1.3	
237	5-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-エチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	318.22	318.21	340.2	340.25	0.4	
238	5-シクロヘキサ-1-エニル-4-エチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	316.25	316.23	338.23	338.25	0.04	
239	4-エチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(6-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	365.24	365.23	387.22	0	0.4	

10

20

30

40

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
240	4-エチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-トリフルオロメチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	304.15	304.16	326.13	0	0.04	
241	4-エチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	351.22	351.22	373.2	0	0.04	
242	5-ベンジル-4-エチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	326.22	326.22	348.21	348.23	2.2	
243	4-エチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-ピリジン-2-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	313.2	313.2	335.18	0	0.4	
244	4-エチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-ピリジン-4-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	313.2	313.22	335.18	0	0.4	

10

20

30

40

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
245	4-エチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-チオフェン-2-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	318.16	318.16	340.14	0	0.04	
246	5-シクロプロピル-4-エチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	276.21	276.2	298.19	0	1.3	
247	4-エチル-5-フラン-2-イル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	302.18	302.18	324.16	324.26	1.3	
248	5-ブチル-4-エチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	292.25	292.22	314.23	314.29	2.2	
249	5-(3-クロロフェニル)-4-エチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	346.16	346.18	368.15	0	0.04	

10

20

30

40

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
250	4-エチル-5-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	330.19	330.2	352.17	0	1.3	
251	4-エチル-3-ヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	328.2	328.2	350.18	0	0.4	
252	4-エチル-3-ヒドロキシ-5-(3-ヒドロキシフェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	328.2	328.21	350.18	0	0.4	
253	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-イソプロピル-5-(2,3,5-トリフルオロフェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	388.15	388.15	410.13	0	1.3	
254	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-5-チアゾール-2-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	369.12	369.12	391.11	0	2.2	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
255	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロヘキササンカルボニル-3-ヒドロキシ-5-(1H-イミダゾール-4-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	392.2	392.21	414.18	0	2.47	
256	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-5-(5-メチル-フラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	366.17	366.17	388.15	388.25	0.004	
257	4-(ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	554.07	554.09	576.05	0	3.37	
258	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ヘキサノイル-3-ヒドロキシ-5-(5-メチル-フラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	394.21	394.2	416.19	0	2.56	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
259	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	342.12	342.12	364.1	0	1.3	
260	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロプロパンカルボニル-3-ヒドロキシ-5-m-トリル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	374.18	374.17	396.16	0	0.04	
261	4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(2,3,5-トリフルオロフェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	388.1	388.11	410.08	0	0.31	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
262	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(6-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	450.17	450.16	472.15	0	0.85	
263	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-4-(チオフェン-3-カルボニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	422.1	422.11	444.08	0	2.02	
264	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(3,4-ジクロロ-フェニル)-3-ヒドロキシ-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	436.08	436.08	458.06	0	1.57	
265	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-3-ヒドロキシ-4-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	338.13	338.13	360.12	0	3.37	

10

20

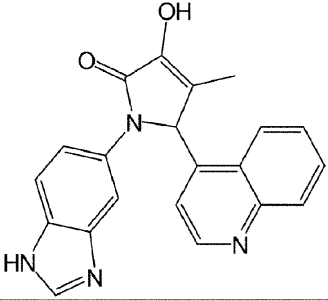
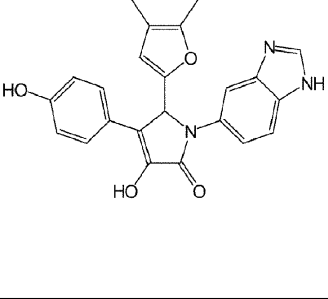
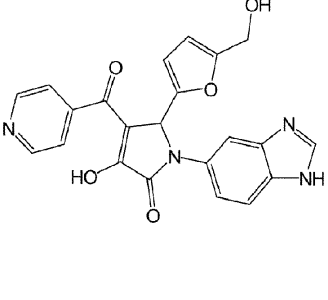
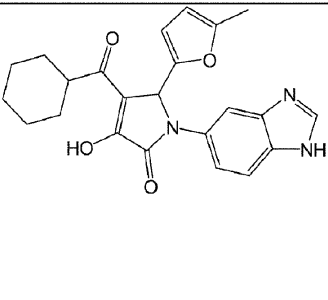
30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
266	4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	298.14	298.13	320.12	0	2.29	
267	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-フェニル-5-キノリン-8-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	419.17	419.17	441.16	0	7.51	
268	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-5-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	401.19	401.17	423.17	0	8.59	
269	5-(ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-5-イル)-1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピロール-2(5H)-オン	442.11	442.12	464.1	0	0.004	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
270	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-メチル-5-キノリン-4-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	357.16	357.14	379.14	0	1.48	
271	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(4,5-ジメチルフラン-2-イル)-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	402.17	402.21	424.15	0	1.39	
272	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシメチルフラン-2-イル)-4-(ピリジン-4-カルボニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	417.14	417.11	439.12	0	3.73	
273	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロヘキサニル-3-ヒドロキシ-5-(5-メチルフラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	406.21	406.19	428.19	0	0.58	

10

20

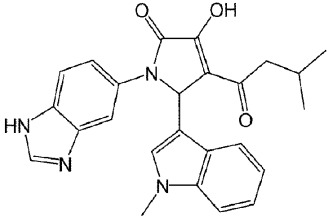
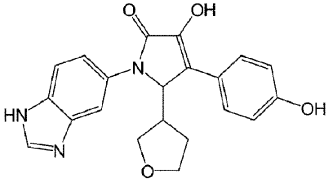
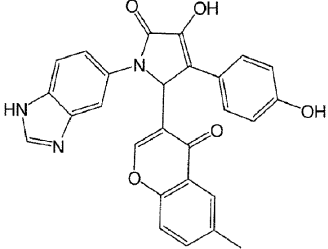
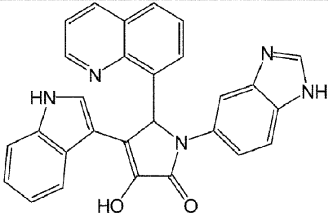
30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
274	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ヘキサノイル-3-ヒドロキシ-5-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	384.23	384.21	406.21	0	2.47	
275	5-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-イソプロピル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	390.15	390.15	412.14	0	6.07	
276	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-4-エチル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	370.12	370.12	392.1	0	4.36	
277	4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(8-ヒドロキシキノリン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	401.14	401.15	423.13	0	0.004	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
278	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(3-メチル-ブチリル)-5-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	429.23	429.21	451.21	0	5.35	
279	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-5-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	378.17	378.18	400.15	400.15	5.8	
280	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-5-(6-メチル-4-オキソ-2H-クロメン-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	466.16	466.16	488.15	0	0.31	
281	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(1H-インドール-3-イル)-5-キノリン-8-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	458.19	458.19	480.17	0	5.89	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
282	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-エチル-3-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシ-5-メチル-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	350.18	350.17	372.16	0	0.67	
283	4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-m-トリル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	348.16	348.15	370.14	0	0.4	
284	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシ-5-メチル-フェニル)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	414.17	414.16	436.15	0	7.15	
285	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(1H-インドール-3-イル)-5-(2-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	460.21	460.18	482.19	0	5.71	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造	
286	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-5-(4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	452.14	452.16	474.13	0	3.55		10
287	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-5-イル)-4-シクロプロパンカルボニル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	418.11	418.11	440.1	0	0.004		20
288	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-フェニル)-4-エチル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	491.97	491.96	513.96	513.99	2.29		30
289	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(3-メチル-ブチリル)-5-(5-メチル-フラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	380.19	380.18	402.17	0	0.76		

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
290	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-エチル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	390.1	390.1	412.08	0	3.82	
291	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(3-メチルブチリル)-5-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	370.21	370.19	392.19	0	0.49	
292	5-[1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ヒドロキシ-5-オキソ-3-プロピル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]-フラン-2-カルボン酸	368.15	368.14	390.13	0	9.94	
293	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロヘキサンカルボニル-3-ヒドロキシ-5-キノリン-4-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	453.23	453.21	475.21	0	0.22	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
294	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン	478.06	478.07	500.04	0	5.71	
295	4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(2,2-ジメチル[1,3]ジオキサラン-4-イル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロピロール-2-オン	358.17	358.17	380.15	0	9.85	
296	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロプロパンカルボニル-3-ヒドロキシ-5-キノリン-4-イル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン	411.17	411.17	433.15	0	3	
297	[1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ヒドロキシ-5-オキソ-2-キノリン-4-イル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル]-酢酸	401.14	401.18	423.13	0	2.38	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
298	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロプロパンカルボニル-3-ヒドロキシ-5-(2-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	413.19	413.27	435.17	0	7.87	
299	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-メチルスルファニルメチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	370.12	370.11	392.11	0	5.26	
300	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)-3-ヒドロキシ-4-イソプロピル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	358.21	358.19	380.2	0	0.004	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
301	4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロピロール-2-オン	368.1	368.1	390.08	0	0.13	
302	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-エチル-3-ヒドロキシ-5-キノリン-4-イル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン	371.18	371.16	393.16	0	2.92	
303	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロヘキササンカルボニル-3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシメチルフラン-2-イル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン	422.21	422.19	444.19	0	0.4	
304	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシフェニル)-5-(8-ヒドロキシキノリン-2-イル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン	451.16	451.17	473.14	0	0.22	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
305	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-3-ヒドロキシ-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	470.1	470.11	492.09	0	1.75	
306	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-4-(チオフェン-3-カルボニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	417.12	417.13	439.1	0	0.4	
307	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(4,5-ジメチルフラン-2-イル)-3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	402.17	402.16	424.15	0	2.83	
308	5-[1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-シクロプロパンカルボニル-4-ヒドロキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]-フラン-2-カルボン酸	394.12	394.12	416.1	0	0.4	

10

20

30

40

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
309	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-フェニル-5-(4-ピロリジン-1-イル-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	437.23	437.22	459.22	0	6.88	
310	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-3-ヒドロキシ-5-(8-ヒドロキシキノリン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	443.2	443.19	465.18	0	1.03	
311	[1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-2-(3-フルオロ-フェニル)-4-ヒドロキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル]-酢酸	368.12	368.12	390.1	0	4.54	
312	4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-シクロヘキサ-1-エニル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	338.18	338.17	360.16	0	1.84	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
313	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-5-プロピル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	328.2	328.26	350.18	0	5.17	
314	4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	328.15	328.14	350.14	0	4.81	
315	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-エチル-3-ヒドロキシ-5-(2,3,5-トリフルオロフェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	374.13	374.13	396.11	0	1.48	
316	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロプロパンカルボニル-3-ヒドロキシ-5-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	375.17	375.16	397.15	0	0.58	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
317	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロプロパンカルボニル-3-ヒドロキシ-5-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	354.17	354.18	376.16	0	7.69	
318	4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-キノリン-4-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	385.15	385.15	407.13	0	1.75	
319	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(8-ヒドロキシキノリン-2-イル)-4-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	373.15	373.14	395.13	0	2.83	

10

20

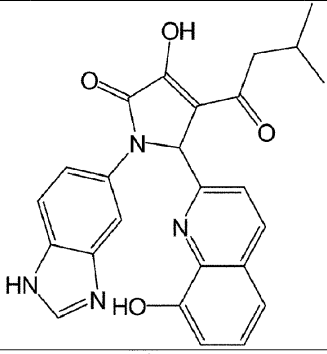
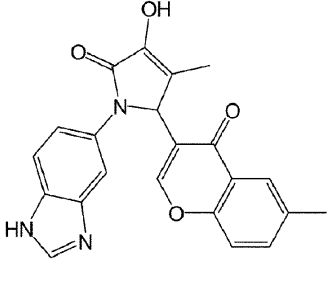
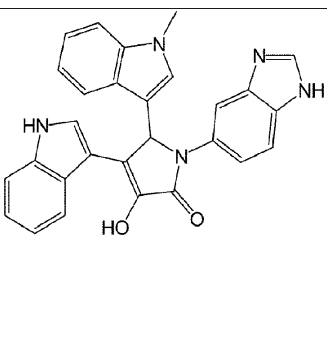
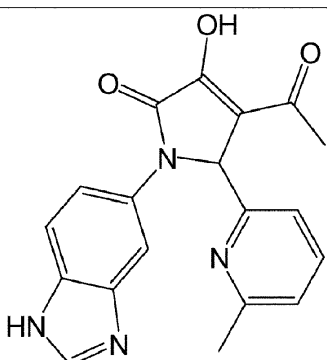
Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造	
320	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(1H-インドール-3-イル)-5-(6-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	460.21	460.2	482.19	0	9.49		10
321	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(5-メチルフラン-2-イル)-4-(チオフェン-2-カルボニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	406.1	406.11	428.09	0	0.76		20
322	[1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル]-酢酸	403.16	403.16	425.15	0	5.8		30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
323	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-ペンチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン	380.21	380.19	402.19	0	1.66	
324	3-[1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ブチリル-4-ヒドロキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]-プロピオン酸	358.17	358.19	380.15	380.22	6.61	
325	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-ペンチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン	380.21	380.2	402.19	0	0.94	
326	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-メチル-5-チアゾール-2-イル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン	313.09	313.09	335.07	0	3.28	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
327	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(8-ヒドロキシキノリン-2-イル)-4-(3-メチルブチリル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン	443.2	443.2	465.18	0	0.004	
328	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-メチル-5-(6-メチル-4-オキソクロメン-3-イル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン	388.15	388.15	410.13	0	0.31	
329	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(1H-インドール-3-イル)-5-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン	460.21	460.2	482.19	0	6.25	
330	4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン	349.15	349.15	371.13	0	2.11	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
331	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-イソプロピル-5-(6-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	416.19	416.18	438.17	0	1.39	
332	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシ-5-メチル-フェニル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	437.19	437.19	459.17	0	7.69	
333	4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(3-ブromo-4-ヒドロキシ-フェニル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	428.04	428.03	450.02	0	0.76	
334	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-5-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	377.19	377.19	399.17	0	2.65	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
335	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	498.14	498.15	520.13	0	6.79	
336	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-3-ヒドロキシ-4-メチルスルファニルメチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	402.09	402.12	424.07	0	0.31	
337	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-3-ヒドロキシ-4-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	356.1	356.13	378.08	0	5.8	
338	[1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-2-(5-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-4-ヒドロキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル]-酢酸	446.03	446.05	468.01	0	2.2	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造	
339	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-フェニル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン	438.1	438.11	460.08	0	0.58		10
340	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(4,5-ジメチルフラン-2-イル)-4-エチル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロピロール-2-オン	338.18	338.17	360.16	0	3.37		20
341	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(2,2-ジメチルプロピオニル)-3-ヒドロキシ-5-(2,3,5-トリフルオロフェニル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン	430.16	430.16	452.14	0	4.9		30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
342	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロプロパンカルボニル-3-ヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	404.19	404.12	426.17	0	0.31	
343	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロプロパンカルボニル-3-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	390.17	390.17	412.15	0	3.28	
344	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェニル)-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	456.08	456.08	478.06	0	0.4	
345	4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(4-ピロリジン-1-イルフェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	403.21	403.22	425.19	0	1.57	

10

20

30

40

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
346	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(1H-インドール-3-イル)-5-(6-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	489.18	489.18	511.16	0	4.99	
347	5-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	362.12	362.12	384.1	0	3.1	
348	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-イソプロピル-5-チオフェン-3-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	340.14	340.13	362.12	0	4.09	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
349	4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-チアゾール-2-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	341.08	341.08	363.07	0	1.03	
350	4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	370.11	370.13	392.1	0	0.004	
351	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	348.12	348.15	370.11	0	1.21	
352	4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシメチルフラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	354.13	354.09	376.11	0	0.004	

10

20

30

40

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
353	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ブチリル-5-フラン-2-イル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	352.15	352.15	374.14	374.17	2.74	
354	[1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ヒドロキシ-5-オキソ-2-キノリン-8-イル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル]-酢酸	401.14	401.15	423.13	0	8.77	
355	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ブチリル-4-ヒドロキシ-1,2-ジヒドロ-1'H-[2,2']ビピロリル-5-オン	351.17	351.19	373.15	0	8.68	
356	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-メチル-5-(4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	374.13	374.15	396.11	0	3.91	
357	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(1H-インドール-3-イル)-5-(4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	475.16	475.14	497.14	0	4.72	

10

20

30

40

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
358	[1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-2-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル]-酢酸	420.07	420.08	442.05	0	4.54	
359	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-5-(1H-イミダゾール-4-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	352.16	352.17	374.15	374.16	7.78	
360	4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-キノリン-3-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	385.15	385.13	407.13	0	0.04	
361	3-[1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-シクロヘキサンカルボニル-4-ヒドロキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]-プロピオン酸	398.21	398.2	420.19	0	8.95	

10

20

30

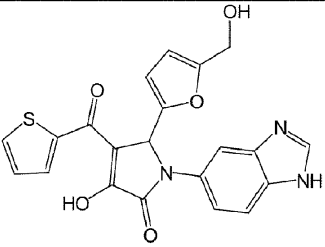
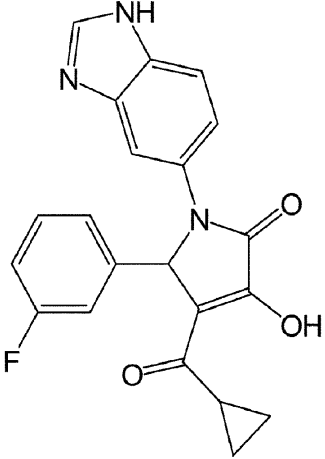
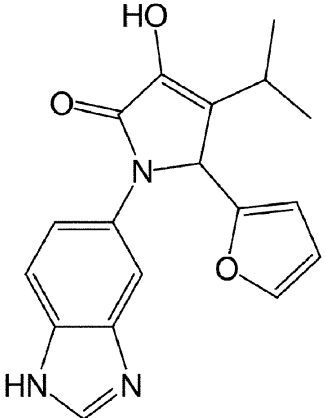
Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造	
362	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	286.14	286.13	308.12	0	4.72		
363	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	402.15	402.15	424.13	0	0.67		10
364	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-5-キノリン-8-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	435.17	435.17	457.15	0	5.08		20
365	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-イソプロピル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	404.12	404.12	426.1	0	8.05		30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
366	4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-フラン-2-イル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	324.11	324.11	346.1	0	2.38	
367	4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-チオフェン-3-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	340.09	340.09	362.07	0	0.76	
368	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-5-(8-ヒドロキシ-キノリン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	429.18	429.19	451.17	0	0.004	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
369	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-4-(チオフェン-2-カルボニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	422.1	422.1	444.08	0	1.57	
370	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロプロパンカルボニル-5-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	378.15	378.14	400.13	0	7.69	
371	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-フラン-2-イル-3-ヒドロキシ-4-イソプロピル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	324.16	324.15	346.14	0	5.53	

10

20

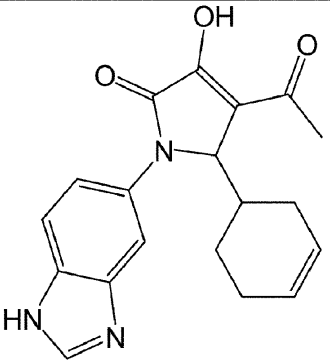
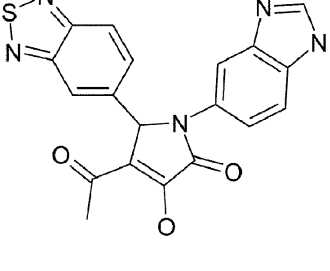
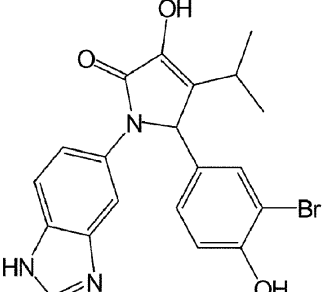
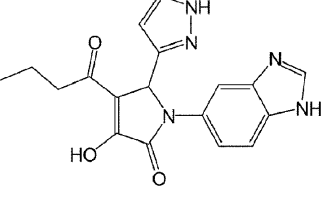
30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
372	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロヘキササンカルボニル-5-(3,4-ジクロロフェニル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	470.13	470.13	492.12	0	0.4	
373	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(2-クロロキノリン-3-イル)-3-ヒドロキシ-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	453.13	453.21	475.11	0	4.09	
374	5-[1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-シクロヘキササンカルボニル-4-ヒドロキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]-フラン-2-カルボン酸	436.18	436.17	458.16	0	0.76	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
375	4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-シクロヘキサ-3-エニル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	338.18	338.15	360.16	0	9.58	
376	4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	392.1	392.1	414.08	0	0.004	
377	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(3-ブロモ-4-ヒドロキシ-フェニル)-3-ヒドロキシ-4-イソプロピル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	428.09	428.08	450.07	0	1.48	
378	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-5-(1H-ピラゾール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	352.16	352.16	374.15	374.21	4	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
379	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロヘキササンカルボニル-3-ヒドロキシ-5-(1H-ピラゾール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	392.2	392.2	414.18	0	5.26	
380	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-5-イル-3-ヒドロキシ-4-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	364.1	364.1	386.08	0	1.03	
381	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロヘキササンカルボニル-3-ヒドロキシ-5-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	417.23	417.22	439.21	0	1.75	
382	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-3-ヒドロキシ-5-(6-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	458.2	458.19	480.19	0	4	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
383	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-4-(2,2-ジメチルプロピオニル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロピロール-2-オン	412.17	412.16	434.16	0	4.09	
384	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン	402.04	402.04	424.02	0	4	
385	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(1H-インドール-3-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1,5-ジヒドロピロール-2-オン	422.19	422.18	444.17	0	0.76	
386	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-メチル-1,5-ジヒドロピロール-2-オン	324.13	324.06	346.11	0	1.93	

10

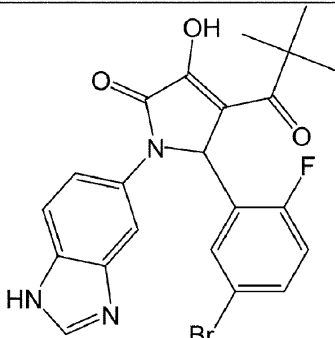
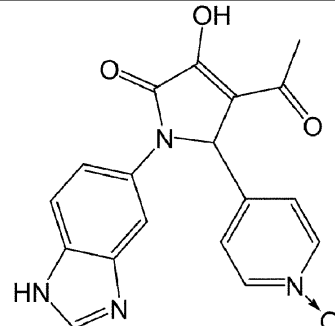
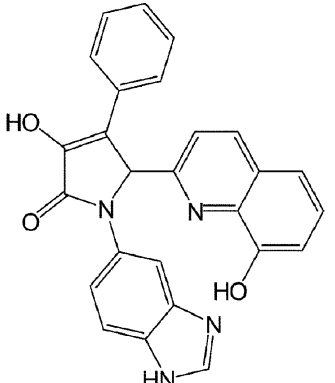
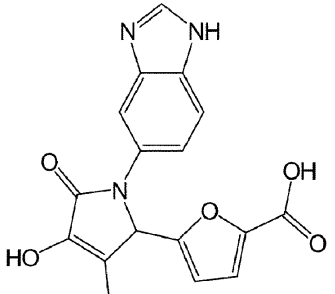
20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造	
387	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-5-(4-ピリジン-2-イル-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	439.21	439.2	461.19	0	0.004		10
388	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(4,5-ジメチル-フラン-2-イル)-3-ヒドロキシ-4-イソプロピル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	352.2	352.18	374.18	0	3.19		20
389	5-[1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]-フラン-2-カルボン酸	418.12	418.14	440.1	0	0.22		30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造	
390	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	449.15	449.16	471.14	0	0.04		10
391	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-5-(8-ヒドロキシキノリン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	451.16	451.14	473.14	0	0.04		20
392	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(2-クロロキノリン-3-イル)-4-(2,2-ジメチルプロピオニル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	461.17	461.22	483.15	0	4.45		30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造	
393	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-メチル-5-(2,3,5,6-テトラフルオロ-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	378.1	378.1	400.08	0	4.09		10
394	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(4,5-ジメチル-フラン-2-イル)-3-ヒドロキシ-4-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	324.16	324.17	346.14	0	9.22		20
395	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(4,5-ジメチル-フラン-2-イル)-3-ヒドロキシ-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	386.18	386.17	408.16	0	1.39		30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
396	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(5-プロモ-2-フルオロ-フェニル)-4-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	472.09	472.08	494.08	0	4.45	
397	4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(1-オキシ-ピリジン-4-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	351.13	351.12	373.11	0	1.21	
398	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(8-ヒドロキシキノリン-2-イル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	435.17	435.18	457.15	0	0.04	
399	5-[1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ヒドロキシ-3-メチル-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]-フラン-2-カルボン酸	340.11	340.11	362.09	0	1.39	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
400	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-エチル-3-ヒドロキシ-5-(2,3,5,6-テトラフルオロ-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	392.12	392.12	414.1	0	6.97	
401	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-3-ヒドロキシ-5-(4-ピリジン-2-イル-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	453.23	453.21	475.21	0	3.01	
402	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-3-ヒドロキシ-5-チアゾール-2-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	383.14	383.13	405.13	0	6.34	
403	4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	376.12	376.13	398.1	0	0.004	

10

20

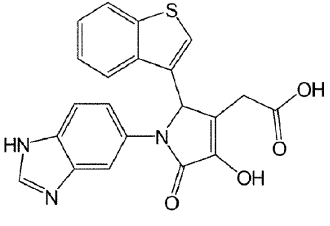
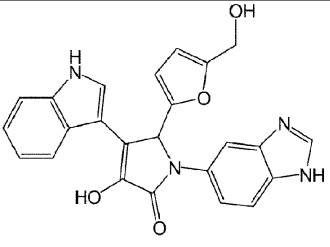
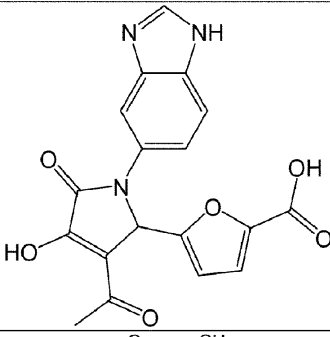
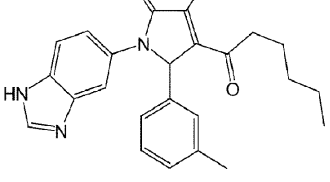
30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
404	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-5-キノリン-4-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	413.19	413.18	435.17	0	1.57	
405	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-3-ヒドロキシ-5-(1H-ピラゾール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	366.18	366.17	388.17	0	2.2	
406	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-エチル-3-ヒドロキシ-5-(4-ピロリジン-1-イル-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	389.24	389.23	411.22	0	8.32	
407	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-メチル-5-(2,3,5-トリフルオロ-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	360.11	360.11	382.09	0	0.22	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
408	[2-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ヒドロキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル]-酢酸	406.1	406.1	428.09	0	6.43	
409	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	427.16	427.21	449.15	0	0.67	
410	5-[3-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ヒドロキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]-フラン-2-カルボン酸	368.1	368.11	390.08	0	1.03	
411	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ヘキサノイル-5-m-トリル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	404.24	404.23	426.22	0	1.39	

10

20

30

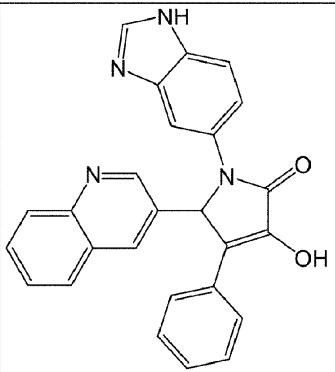
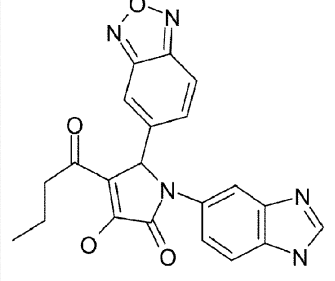
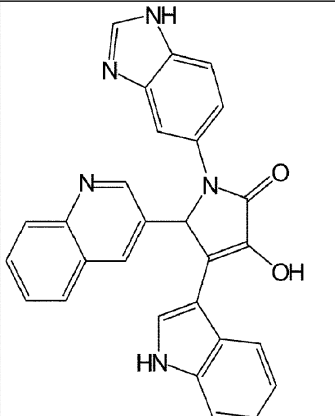
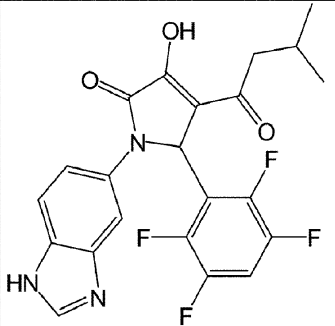
Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造	
412	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	376.08	376.08	398.06	0	4.18		10
413	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-フラン-2-イル-3-ヒドロキシ-4-(3-メチルブチリル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	366.17	366.16	388.15	388.19	1.48		20
414	4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(3,5-diブromo-4-ヒドロキシフェニル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	505.95	505.97	527.93	0	2.38		30
415	4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(5-メチルフラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	338.13	338.14	360.12	0	1.39		

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
416	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-メチル-5-m-トリル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	320.16	320.17	342.15	0	9.94	
417	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(2,5-ジメチル-フェニル)-3-ヒドロキシ-4-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	334.18	334.18	356.17	0	9.13	
418	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロプロパンカルボニル-3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	380.15	380.15	402.13	0	0.31	
419	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-5-フラン-2-イル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	366.17	366.13	388.15	0	4.09	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
420	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-フェニル-5-キノリン-3-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	419.17	419.17	441.16	0	0.004	
421	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	404.16	404.15	426.14	0	0.004	
422	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(1H-インドール-3-イル)-5-キノリン-3-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	458.19	458.18	480.17	0	0.004	
423	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(3-メチルブチリル)-5-(2,3,5,6-テトラフルオロフェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	448.15	448.17	470.13	0	0.04	

10

20

30

40

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
424	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-5-チオフェン-3-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	368.13	368.12	390.11	390.2	0.85	
425	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-5-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	356.19	356.18	378.18	0	1.84	
426	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-フラン-2-イル-3-ヒドロキシ-4-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	296.12	296.12	318.1	0	0.004	
427	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(3-メチルブチリル)-5-(1H-ピラゾール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	366.18	366.18	388.17	0	7.96	

10

20

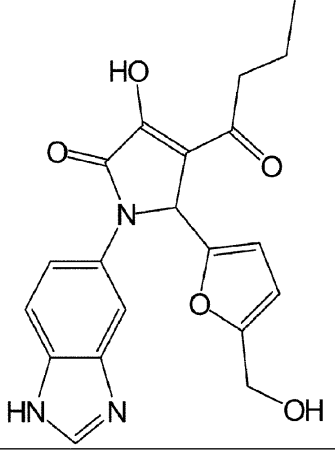
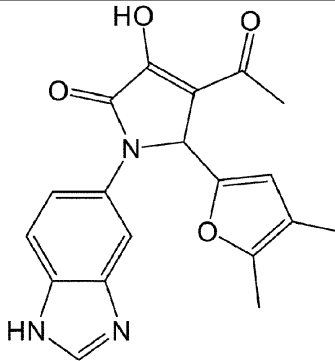
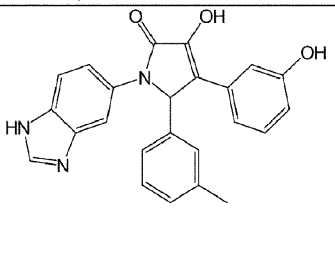
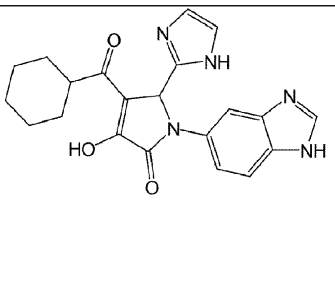
30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
428	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-エチル-3-ヒドロキシ-5-(6-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	402.17	402.17	424.15	0	0.04	
429	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-5-m-トリル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	398.18	398.17	420.16	0	1.39	
430	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-イソプロピル-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	349.2	349.19	371.18	0	9.49	
431	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)-4-エチル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	362.14	362.14	384.13	0	2.11	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
432	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ブチル-3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	382.17	382.17	404.15	0	2.65	
433	4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(4,5-ジメチル-フラン-2-イル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	352.15	352.15	374.14	0	1.21	
434	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシフェニル)-5-m-トリル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	398.18	398.14	420.16	0	3.64	
435	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロヘキサニル-3-ヒドロキシ-5-(1H-イミダゾール-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	392.2	392.2	414.18	0	6.97	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
436	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-メチル-5-(6-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	359.18	359.18	381.16	0	0.49	
437	4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(5-ブromo-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	430.03	430.04	452.02	0	0.004	
438	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(3-ブromo-4-ヒドロキシフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	501.08	501.08	523.06	0	0.58	
439	4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-エチル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	286.14	286.13	308.12	0	2.74	

10

20

30

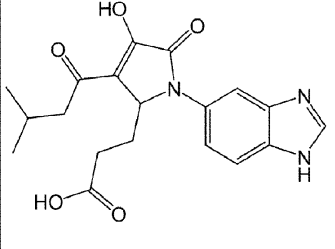
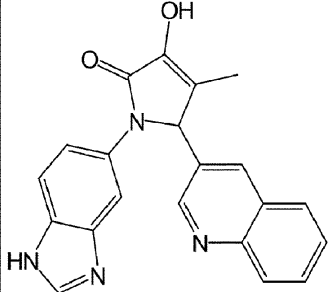
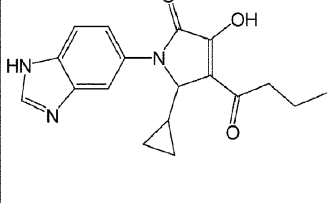
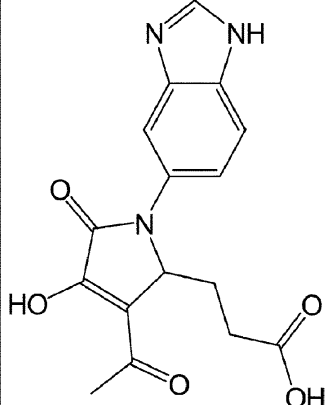
Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
440	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル-(ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-5-イル)-4-シクロプロパンカルボニル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	402.14	402.14	424.12	0	0.004	
441	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロヘキササンカルボニル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	326.18	326.17	348.16	0	0.85	
442	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-3-ヒドロキシ-5-(2,3,5,6-テトラフルオロフェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	448.15	448.15	470.13	0	8.59	
443	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロプロパンカルボニル-3-ヒドロキシ-5-キノリン-8-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	411.17	411.18	433.15	0	4.63	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造	
444	4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(1H-ピラゾール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	324.13	324.19	346.11	0	6.88		10
445	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-フェニル-5-(2,3,5-トリフルオロフェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	422.13	422.14	444.11	0	0.004		20
446	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロプロパンカルボニル-3-ヒドロキシ-5-(8-ヒドロキシキノリン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	427.16	427.17	449.15	0	0.004		30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
447	3-[1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ヒドロキシ-3-(3-メチルブチリル)-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]-プロピオン酸	372.19	372.18	394.17	0	2.56	
448	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-メチル-5-キノリン-3-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	357.16	357.16	379.14	0	1.75	
449	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ブチリル-5-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	326.18	326.17	348.16	0	2.2	
450	3-[3-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ヒドロキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]-プロピオン酸	330.13	330.13	352.11	0	9.49	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
451	5-[1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ヒドロキシ-3-(1H-インドール-3-イル)-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]-フラン-2-カルボン酸	441.14	441.14	463.12	0	2.56	
452	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-シクロヘキササンカルボニル-4-ヒドロキシ-1,2-ジヒドロ-1'H-[2,2']ピピロリル-5-オン	391.21	391.2	413.19	0	5.08	
453	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロプロパンカルボニル-3-ヒドロキシ-5-(6-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	413.19	413.18	435.17	0	7.42	
454	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-4-シクロヘキササンカルボニル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	504.16	504.17	526.14	0	2.56	

10

20

30

40

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
455	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(3-メチル-ブチリル)-5-(4-ピリジン-2-イル-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	453.23	453.21	475.21	0	0.13	
456	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-フラン-2-イル-3-ヒドロキシ-4-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	352.2	352.18	374.18	0	4.63	
457	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	465.13	465.21	487.11	0	0.004	
458	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(3-メチル-ブチリル)-5-m-トリル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	390.22	390.2	412.2	0	0.58	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
459	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(4-クロロベンゾイル)-3-ヒドロキシ-5-(5-メチルフラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	434.11	434.11	456.09	0	2.11	
460	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-3-ヒドロキシ-4-メチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	408.09	408.1	430.07	0	9.85	
461	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(1H-イミダゾール-4-イル)-4-(3-メチルブチリル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	366.18	366.18	388.17	388.24	4	
462	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-フルオロ-5-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	328.1	328.11	350.08	0	4.99	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
463	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-エチル-4-ヘキサノイル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	342.22	342.2	364.2	0	4	
464	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシフェニル)-5-(1H-ピラゾール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	374.14	374.15	396.13	0	9.85	
465	1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(2,2-ジメチルプロピオニル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン	300.16	300.14	322.14	0	6.16	
466	1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-4-ベンゾイル-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-1H-ピロール-2(5H)-オン	432.39	432.39			0.0398	
467	1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-メチル-1H-ピロール-2(5H)-オン	342.31	342.31			0.0526	

10

20

30

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
468	1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-5-(2,3-ジクロロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-メチル-1H-ピロール-2(5H)-オン	374.1	374.1			0.075	
469	1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-5-(2,4,5-トリフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-メチル-1H-ピロール-2(5H)-オン	360.3	360.3			0.233	
470	1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-5-(2,4-ジクロロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-メチル-1H-ピロール-2(5H)-オン	374.22	374.22				
471	1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-5-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-メチル-1H-ピロール-2(5H)-オン	404.3	404.3			0.0226	
472	1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-5-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-メチル-1H-ピロール-2(5H)-オン	376.3	376.3			0.47	

10

20

30

40

Cpd. Nr.	IUPAC 名	Calc. [M+H]	Det. [M+H]	Calc. [M+Na]	Det. [M+Na]	IC ₅₀ [μM]	構造
473	1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-メチル-1H-ピロール-2(5H)-オン	342.0	342.0			0.259	

10

【0166】

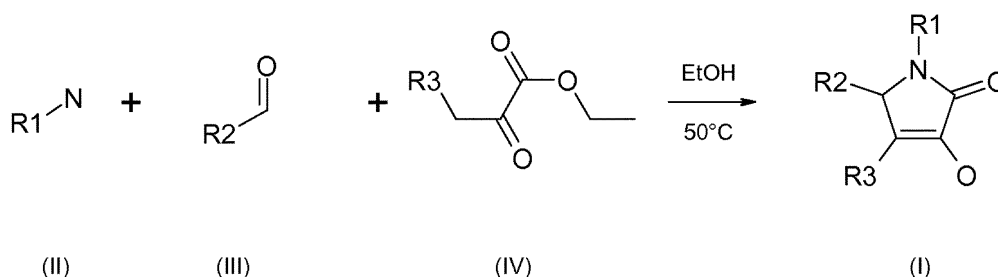
(合成実施例)

(合成スキーム1:)

前述の化合物は、全般的合成スキーム1に従い合成した。選択された実施例に関して、反応収量を示している。化合物の同一性は、質量分析により確認した。選択された実施例に関して、その構造は、¹H-NMR及び元素分析により確認した。

【化17】

スキーム1



20

【0167】

エタノール中の0.2Mアミン(II)50 μlを、96-ウェルプレートに分注した。次にエタノール中の0.2Mアルデヒド(III)50 μlを添加した。これらのウェルプレートを、室温で30分間スタッキングした。引き続き、エタノール中の0.2Mの2-オキソ酸エステル(IV)50 μlを添加した。この反応は、2-オキソ酸及びそれらのNa-塩としても作用する。これらのウェルプレートを密封し、50 で24時間スタッキングした。完了後、溶媒を蒸発させた。

30

【0168】

全ての化合物を、プロトンの付加([M+H])又はナトリウムイオンの付加([M+Na])のいずれかとして、又は計算した質量(計算値)及び実験的に決定した質量(検出値)が0.1ダルトン以上異ならない場合は両方で、HPLC-MSにより検出した。

全ての化合物は、hQC阻害薬としてのそれらの活性について直ちに試験した。IC₅₀値は、合成後直接(すなわち精製せずに)試験した場合、0.01~50 μMの範囲であることがわかった。

40

【0169】

(詳細な合成の説明)

(分取的合成)

本発明のある種の化合物は、パラレル合成に使用される本質的経路に従う分取的合成により調製した。

(全般的後処理)

適当なアミン(II)(1mmol)及びアルデヒド(III)(1mmol)を、エタノール(5ml, 無水)中で一緒にした。30分後、2-オキソ酸エステル(IV)(1mmol)を添加した。この反応液を50 に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣を、クロマトグラフィー法により精製した

50

。これらの化合物の純度は、HPLC-MSにより決定した。DP IVに対する IC_{50} 値は、蛍光アッセイを用いて測定した。

【0170】

(精製及び特徴決定)

得られた粗反応生成物を、望ましいピークで質量で誘起するサンプリングを行う、半分取的HPLC-MSを用い、自動的プロセスで精製した。

【0171】

(半分取的HPLC-MSによる精製)

器具：

2×Varian PrepStar SD-1
1×Dionex P580ポンプ1チャンネル(MakeUP I)
1×Dionex AXP-MS (MakeUP II)
1×Dionex MSQ
1×Dionex UVD 340V-プレップフローセル
Gilson 215リキッドハンドラー

カラム：

SunFire Prep C18 OBD 5 μ m 19×50mm

【0172】

方法：

カラム流量：30ml/分
溶媒A：メタノール、0.3%酢酸
溶媒B：水、0.3%酢酸

勾配のタイムテーブル：

【表3】

時間(分)	溶媒A	溶媒B
0.0	30.00	70.00
10.0	100.00	0.00
14.0	100.00	0.00
14.4	30.00	70.00
16.4	30.00	70.00

検出：

UV 254nm、質量分析検出器(API-ES, 陽性)

【0173】

(化合物の証明)

分析的HPLC-MSによる化合物の証明は、下記の器具、カラム及び方法を用い、精製後に

行った：

(化合物純度に関する分析法)

器具：

Agilent MSD 1100

カラム：

YMC ODS-A 2.1×50, 3 μ m

方法：

カラム流量：0.600ml/分
溶媒A：アセトニトリル、0.5%酢酸
溶媒B：90%水、10%アセトニトリル、0.5%酢酸

10

20

30

40

50

勾配のタイムテーブル：

【表 4】

時間(分)	溶媒A	溶媒B
0.0	0.00	100.00
2.5	90.00	10.00
4.0	90.00	10.00
4.5	0.00	100.00
6.0	0.00	100.00

10

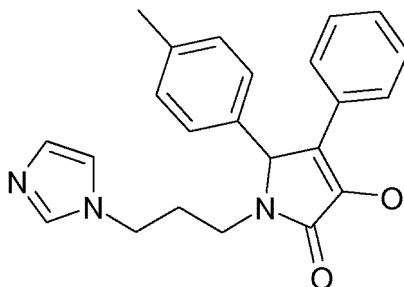
検出：

UV 254nm、質量分析検出器(API-ES, 陽性)

【0174】

化合物77：3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-5-p-トリル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

【化18】



20

3-イミダゾール-1-イル-プロピルアミン(1mmol)及び4-メチル-ベンズアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、2-オキソ-3-フェニル-プロピオン酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50℃に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

30

分子量(g/mol)：373.46

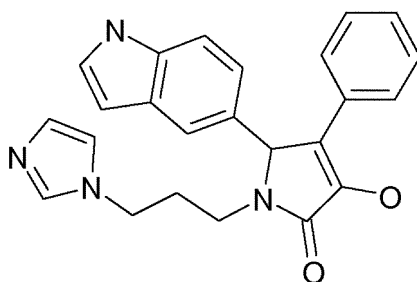
RT-UV254nm (分)：3.05

IC₅₀ hQC(nM)：1910

【0175】

化合物85：3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(1H-インドール-5-イル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

【化19】



40

3-イミダゾール-1-イル-プロピルアミン(1mmol)及び1H-インドール-5-カルボアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、2-オキソ-3-フェニル-プロピオン酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50℃に加熱し、24時間攪拌した。溶媒

50

の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

分子量(g/mol) : 398.47

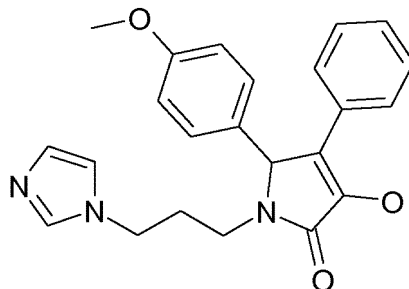
RT-UV254nm (分) : 2.94

IC₅₀ hQC(nM) : 640

【 0 1 7 6 】

化合物86 : 3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(4-メトキシ-フェニル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

【化 2 0】



10

3-イミダゾール-1-イル-プロピルアミン(1mmol)及び4-メトキシ-ベンズアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、2-オキソ-3-フェニル-プロピオン酸エチル

20

エステル(1mmol)を添加した。この反応液を50 に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発

後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

分子量(g/mol) : 389.46

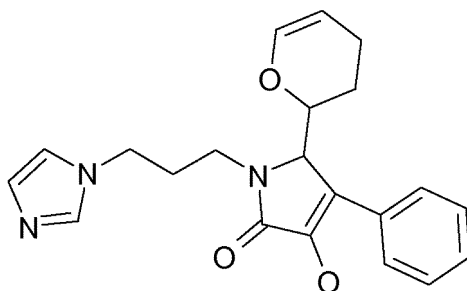
RT-UV254nm (分) : 2.96

IC₅₀ hQC(nM) : 1234

【 0 1 7 7 】

化合物93 : 5-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

【化 2 1】



30

3-イミダゾール-1-イル-プロピルアミン(1mmol)及び1H-インドール-5-カルボアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、3-フェニル-2-オキソ-プロピオン酸エチル

40

エステル(1mmol)を添加した。この反応液を50 に加熱し、24時間攪拌した。溶媒

の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

分取の実施例番号 : 29

分子量(g/mol) : 365.44

RT-UV254nm (分) : 2.93

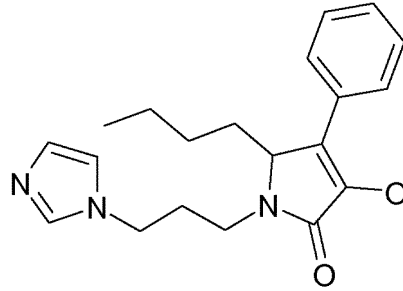
IC₅₀ hQC(nM) : 1666

【 0 1 7 8 】

化合物107 : 5-ブチル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

50

【化 2 2】



10

3-イミダゾール-1-イル-プロピルアミン(1mmol)及びペンタナール(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、2-オキソ-3-フェニル-プロピオン酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50 ℃に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

分子量(g/mol) : 339.44

RT-UV254nm (分) : 3.09

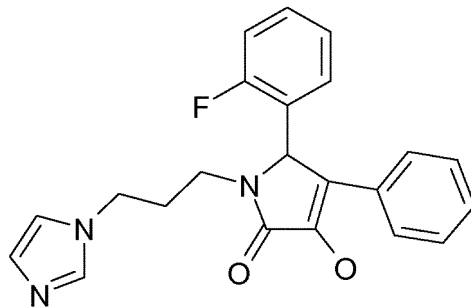
IC₅₀ hQC(nM) : 524

【 0 1 7 9 】

化合物110 : 5-(2-フルオロ-フェニル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

20

【化 2 3】



30

3-イミダゾール-1-イル-プロピルアミン(1mmol)及び2-フルオロ-ベンズアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、2-オキソ-3-フェニル-プロピオン酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50 ℃に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

分子量(g/mol) : 377.42

RT-UV254nm (分) : 2.95

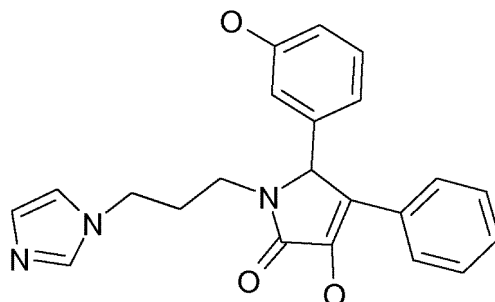
IC₅₀ hQC(nM) : 740

【 0 1 8 0 】

化合物112 : 3-ヒドロキシ-5-(3-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

40

【化 2 4】



10

3-イミダゾール-1-イル-プロピルアミン(1mmol)及び3-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、2-オキソ-3-フェニル-プロピオン酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50℃に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

分子量(g/mol) : 375.43

RT-UV254nm (分) : 2.79

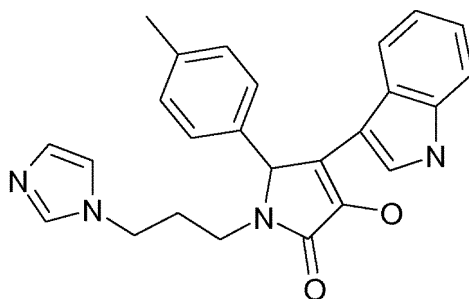
IC₅₀ hQC(nM) : 1960

【 0 1 8 1】

化合物114 : 3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-5-p-トリル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

20

【化 2 5】



30

3-イミダゾール-1-イル-プロピルアミン(1mmol)及び4-メチル-ベンズアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、3-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-プロピオン酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50℃に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

分子量(g/mol) : 412.50

RT-UV254nm (分) : 3.04

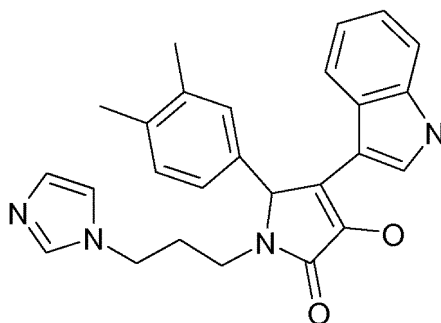
IC₅₀ hQC(nM) : 266

【 0 1 8 2】

化合物123 : 5-(3,4-ジメチル-フェニル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

40

【化 2 6】



10

3-イミダゾール-1-イル-プロピルアミン(1mmol)及び3,4-ジメチル-ベンズアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、3-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-プロピオン酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50 に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

分子量(g/mol) : 426.52

RT-UV254nm (分) : 3.08

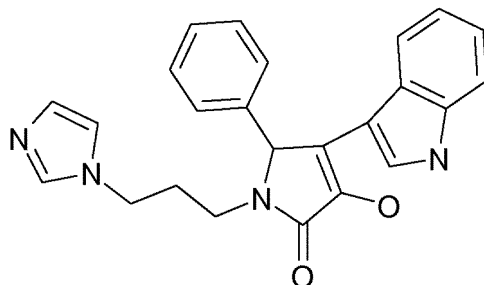
IC₅₀ hQC(nM) : 562

【 0 1 8 3】

化合物127 : 3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-5-フェニル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

20

【化 2 7】



30

3-イミダゾール-1-イル-プロピルアミン(1mmol)及びベンズアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、3-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-プロピオン酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50 に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

分子量(g/mol) : 398.47

RT-UV254nm (分) : 2.96

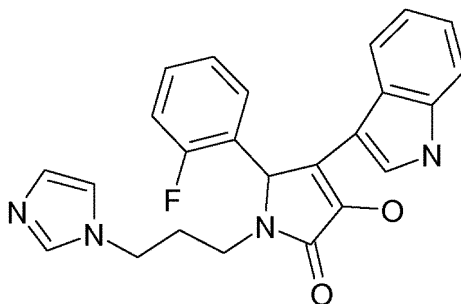
IC₅₀ hQC(nM) : 434

【 0 1 8 4】

化合物128 : 5-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(1H-インドール-3-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

40

【化30】



10

3-イミダゾール-1-イル-プロピルアミン(1mmol)及び2-フルオロ-ベンズアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、3-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-プロピオン酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50℃に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

分子量(g/mol) : 416.46

RT-UV254nm (分) : 2.98

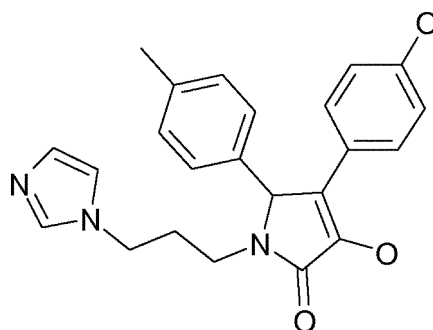
IC₅₀ hQC(nM) : 1044

【0187】

化合物148 : 3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-p-トリル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

20

【化31】



30

3-イミダゾール-1-イル-プロピルアミン(1mmol)及び4-メチル-ベンズアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、2-オキソ-3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-プロピオン酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50℃に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

分子量(g/mol) : 389.45

RT-UV254nm (分) : 2.78

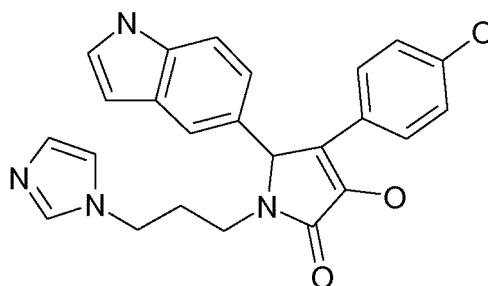
IC₅₀ hQC(nM) : 152

【0188】

化合物155 : 3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(1H-インドール-5-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

40

【化32】



10

3-イミダゾール-1-イル-プロピルアミン(1mmol)及び1H-インドール-5-カルボアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-プロピオン酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50℃に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

分子量(g/mol) : 414.47

RT-UV254nm (分) : 2.49

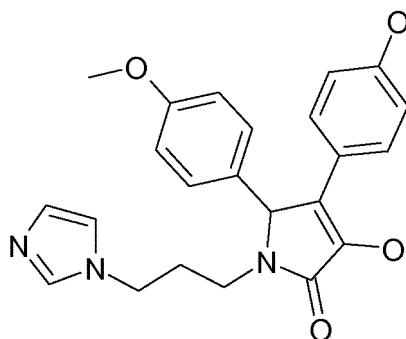
IC₅₀ hQC(nM) : 370

【0189】

化合物156 : 3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(4-メトキシ-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

20

【化33】



30

3-イミダゾール-1-イル-プロピルアミン(1mmol)及び4-メトキシ-ベンズアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、2-オキソ-3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-プロピオン酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50℃に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

分子量(g/mol) : 389.45

RT-UV254nm (分) : 2.53

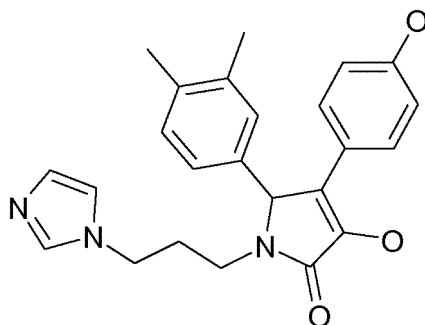
IC₅₀ hQC(nM) : 88

【0190】

化合物158 : 5-(3,4-ジメチル-フェニル)-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

40

【化34】



10

3-イミダゾール-1-イル-プロピルアミン(1mmol)及び3,4-ジメトキシ-ベンズアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、2-オキソ-3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-プロピオン酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50 に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

分子量(g/mol) : 403.48

RT-UV254nm (分) : 2.97

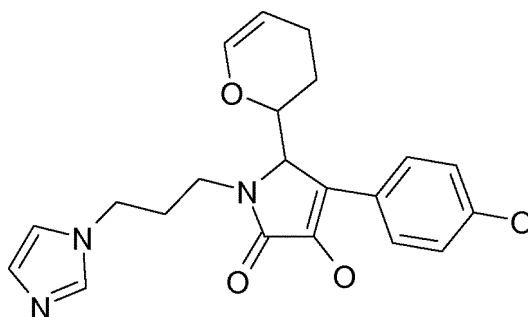
IC₅₀ hQC(nM) : 214

【0191】

化合物163 : 5-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

20

【化35】



30

3-イミダゾール-1-イル-プロピルアミン(1mmol)及び3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-2-カルボアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-プロピオン酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50 に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

分子量(g/mol) : 381.43

RT-UV254nm (分) : 2.56

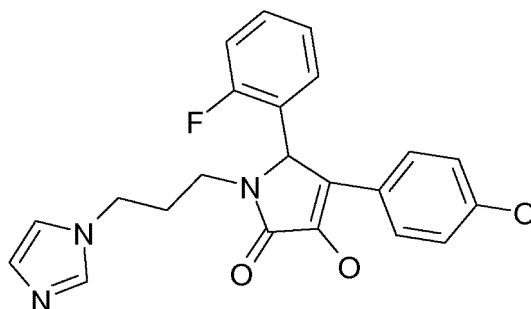
IC₅₀ hQC(nM) : 559

【0192】

化合物180 : 5-(2-フルオロ-フェニル)-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

40

【化36】



10

3-イミダゾール-1-イル-プロピルアミン(1mmol)及び2-フルオロ-ベンズアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、2-オキソ-3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-プロピオン酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50 に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

分子量(g/mol) : 393.42

RT-UV254nm (分) : 2.69

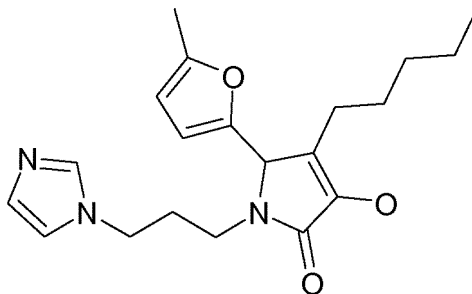
IC₅₀ hQC(nM) : 344

【0193】

化合物191 : 3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(5-メチル-フラン-2-イル)-4-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

20

【化37】



30

3-イミダゾール-1-イル-プロピルアミン(1mmol)及び5-メチル-フラン-2-カルボアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、2-オキソ-オクタン酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50 に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

分子量(g/mol) : 357.46

RT-UV254nm (分) : 3.06

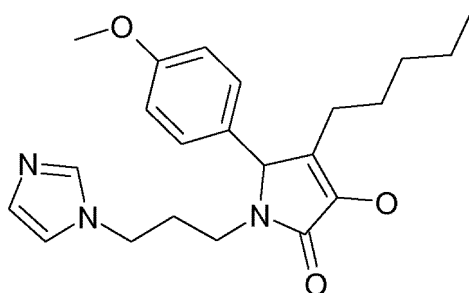
IC₅₀ hQC(nM) : 1746

【0194】

化合物193 : 3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-5-(4-メトキシ-フェニル)-4-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

40

【化38】



10

3-イミダゾール-1-イル-プロピルアミン(1mmol)及び4-メトキシ-ベンズアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、2-オキソ-オクタン酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50℃に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

分子量(g/mol) : 383.49

RT-UV254nm (分) : 3.08

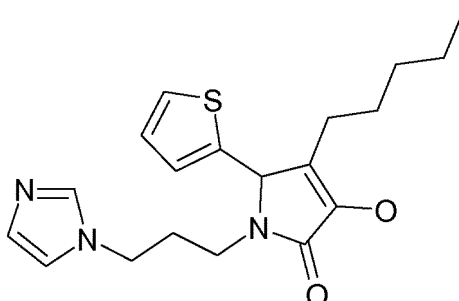
IC₅₀ hQC(nM) : 1042

【0195】

化合物210 : 3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-ペンチル-5-チオフェン-2-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

20

【化39】



30

3-イミダゾール-1-イル-プロピルアミン(1mmol)及びチオフェン-2-カルボアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、2-オキソ-オクタン酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50℃に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

分子量(g/mol) : 359.49

RT-UV254nm (分) : 2.94

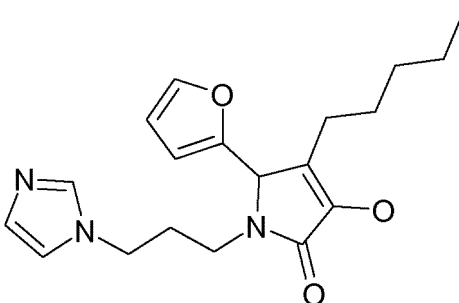
IC₅₀ hQC(nM) : 588

【0196】

化合物213 : 5-フラン-2-イル-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

40

【化40】



50

3-イミダゾール-1-イル-プロピルアミン(1mmol)及びフラン-2-カルボアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、2-オキソ-オクタン酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50 に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

分子量(g/mol) : 343.43

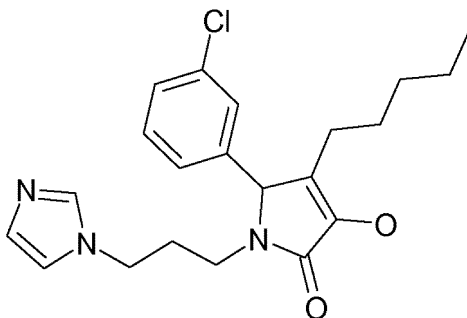
RT-UV254nm (分) : 2.96

IC₅₀ hQC(nM) : 1314

【 0 1 9 7 】

化合物216 : 5-(3-クロロ-フェニル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

【化 4 1】



10

20

3-イミダゾール-1-イル-プロピルアミン(1mmol)及び3-クロロ-ベンズアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、2-オキソ-オクタン酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50 に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

分子量(g/mol) : 387.91

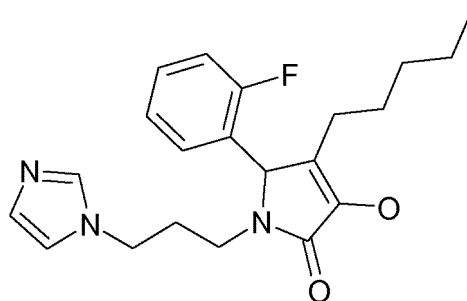
RT-UV254nm (分) : 3.26

IC₅₀ hQC(nM) : 236

【 0 1 9 8 】

化合物217 : 5-(2-フルオロ-フェニル)-3-ヒドロキシ-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

【化 4 2】



30

40

3-イミダゾール-1-イル-プロピルアミン(1mmol)及び2-フルオロ-ベンズアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、2-オキソ-オクタン酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50 に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

分子量(g/mol) : 371.46

RT-UV254nm (分) : 3.08

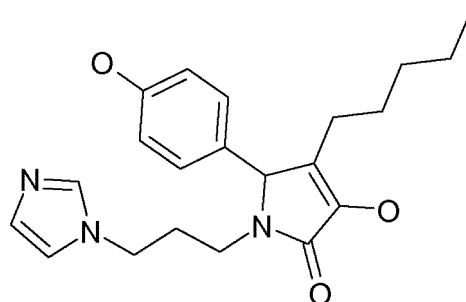
IC₅₀ hQC(nM) : 1540

【 0 1 9 9 】

化合物218 : 3-ヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロ

50

ピル)-4-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン
【化43】



10

3-イミダゾール-1-イル-プロピルアミン(1mmol)及び4-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、2-オキソ-オクタン酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50℃に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

分子量(g/mol) : 369.47

RT-UV254nm (分) : 2.89

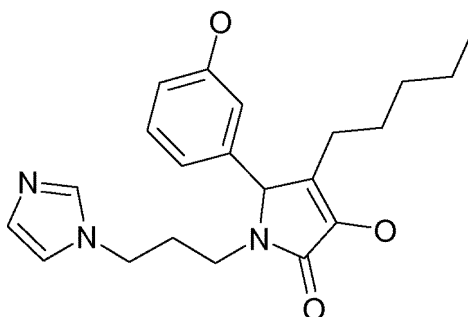
IC₅₀ hQC(nM) : 613

【0200】

化合物219 : 3-ヒドロキシ-5-(3-ヒドロキシ-フェニル)-1-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-ペンチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

20

【化44】



30

3-イミダゾール-1-イル-プロピルアミン(1mmol)及び3-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、2-オキソ-オクタン酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50℃に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

分子量(g/mol) : 369.47

RT-UV254nm (分) : 2.92

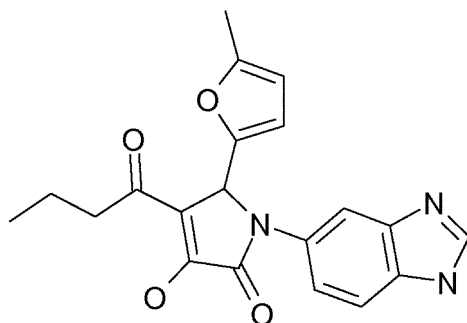
IC₅₀ hQC(nM) : 698

【0201】

化合物256 : 1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-5-(5-メチルフラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

40

【化45】



10

1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミン(1mmol)及び5-メチル-フラン-2-カルボアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、2,4-ジオキソ-ヘプタン酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50 に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

分子量(g/mol) : 365.39

RT-UV254nm (分) : 2.88

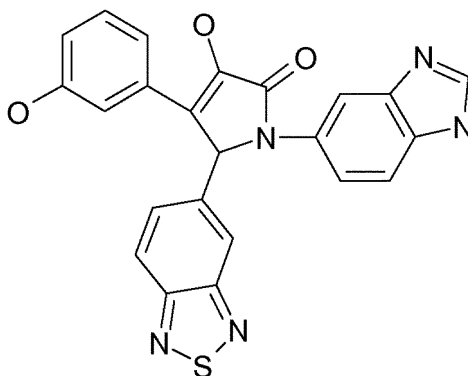
IC₅₀ hQC(nM) : 203

【0202】

化合物269 : 1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-5-イル-3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシ-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

20

【化46】



30

1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミン(1mmol)及びベンゾ[1,2,5]チアジアゾール-5-カルボアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、3-(3-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-プロピオン酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50 に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

分子量(g/mol) : 441.47

RT-UV254nm (分) : 2.74

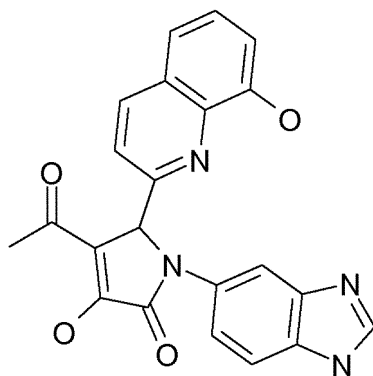
IC₅₀ hQC(nM) : 22.5

【0203】

化合物277 : 4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(8-ヒドロキシキノリン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

40

【化47】



10

1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミン(1mmol)及び8-ヒドロキシ-キノリン-2-カルボアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、2,4-ジオキソ-ペンタン酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50 に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

分子量(g/mol) : 400.4

IC₅₀ hQC(nM) : 5.8

収量 : 0.112g (24%) ; 融点 : 174.00 , ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-D₆) : 2.35 (s, 3H, CH₃), 6.38 (s, 1H, CH-N), 6.99 (dd, ³J=7.6 Hz, ⁴J=1.2 Hz, 1H, Ar), 7.22 (dd, ³J=8.3 Hz, ⁴J=1.3 Hz, 1H, Ar), 7.32 (t, ³J=8.0 Hz, 1H, Ar), 7.53 (d, ³J=8.6 Hz, 1H, Ar), 7.62 (d, ³J=9.0 Hz, 1H, ベンズイミド), 7.78 (dd, ³J=9.0 Hz, ⁴J=2.0 Hz, 1H, ベンズイミド), 8.11 (d, ³J=7.0 Hz, 1H, Ar), 8.13 (d, ⁴J=1.6 Hz, 1H; MS m/z 401.0 (M+H)⁺, 計算値 : C: 66.00, H: 4.03, N:13.99 ; 実測値 : C: 50.16, H: 3.69, N: 9.22、C₂₂H₁₆N₄O₄+1.5 C₂HF₃O₂+1.5 H₂Oに相当。HPLC (254nm) : 保持時間2.6分(98.5%) .

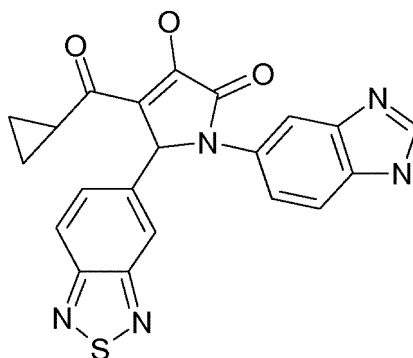
20

【0204】

化合物287 : 1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-5-イル-4-シクロプロパンカルボニル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

【化48】

30



40

1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミン(1mmol)及びベンゾ[1,2,5]チアジアゾール-5-カルボアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、4-シクロプロピル-2,4-ジオキソ-酪酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50 に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

分子量(g/mol) : 417.45

IC₅₀ hQC(nM) : 0.7

収量 : 0.05g(16%) ; 融点 : 270.00 , 分解。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-D₆) : 0.66-0.71 (m, 1H, CH₂), 0.77-0.84 (m, 2H, CH₂), 0.89-0.95 (m, 1H, CH₂), 2.91-2.95 (CH-CH₂), 6.36 (s, 1H, CH-N), 7.45-7.50 (m, 3H, Ar), 7.85-7.87 (m, 2H, ベンズイミド), 8.12 (d, ⁴J=0.9 Hz, 1H, ベンズイミド), 9.03 (s, 1H, ベンズイミド)。MS m/z

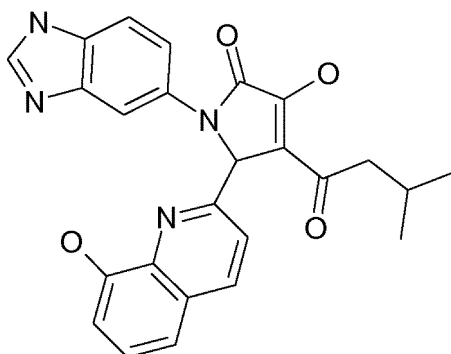
50

418.4 (M+H)⁺, HPLC (254nm) : 保持時間 2.74分(100%)。

【 0 2 0 5 】

化合物327 : 1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-5-(8-ヒドロキシ-キノリン-2-イル)-4-(3-メチル-ブチリル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

【化 4 9】



10

1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミン(1mmol)及び8-ヒドロキシ-キノリン-2-カルボアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、6-メチル-2,4-ジオキソ-ヘプタン酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50 に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

20

分子量(g/mol) : 442.48

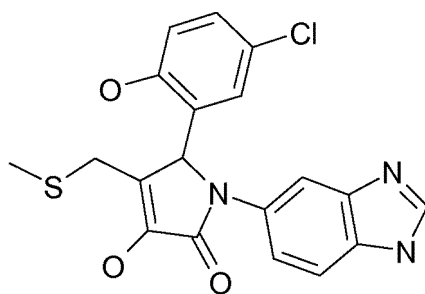
RT-UV254nm (分) : 3.00

IC₅₀ hQC(nM) : 4.5

【 0 2 0 6 】

化合物336 : 1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-3-ヒドロキシ-4-メチルスルファニルメチル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

【化 5 0】



30

1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミン(1mmol)及び5-クロロ2-ヒドロキシベンズアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、4-メチルスルファニル-2-オキソ-酪酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50 に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

40

分子量(g/mol) : 401.87

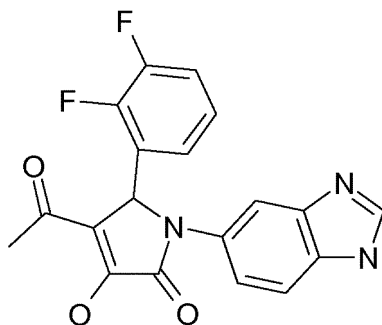
RT-UV254nm (分) : 2.85

IC₅₀ hQC(nM) : 156

【 0 2 0 7 】

化合物350 : 4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

【化51】



10

1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミン(1mmol)及び2,3-ジフルオロベンズアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、2,4-ジオキソ-ペンタン酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50 に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

分子量(g/mol) : 369.33

IC₅₀ hQC(nM) : 30.3

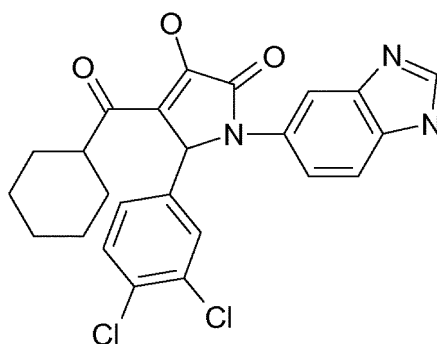
収量 : 0.107g (29%) ; 融点 : 135 , ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) : 2.34 (s, 3 H, CH₃), 6.34 (s, 1H, CH-N), 6.95-7.01 (m, 1H, Ar), 7.02-7.09 (m, 1H, Ar), 7.14 (q, ³J=8.3 Hz, 1H, Ar), 7.52 (dd, ³J=9.0 Hz, ⁴J=1.9 Hz, 1H, ベンズイミド), 7.69 (d, ³J=8.7 Hz, 1H, ベンズイミド), 7.88 (d, ⁴J=1.7 Hz, 1H, ベンズイミド), 9.03 (s, 1H, ベンズイミド)。MS m/z 369.0 (M+H)⁺, HPLC (254nm) : 保持時間 2.59分(100%)。

20

【0208】

化合物372 : 1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロヘキサンカルボニル-5-(3,4-ジクロロ-フェニル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

【化52】



30

1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミン(1mmol)及び3,4-ジクロロベンズアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、4-シクロヘキシル-2,4-ジオキソ-酪酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50 に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

40

分子量(g/mol) : 470.36

IC₅₀ hQC(nM) : 13.3

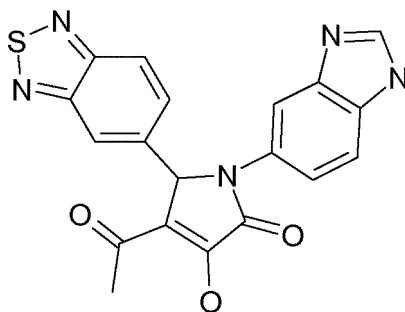
収量 : 0.004g (7%) ; 融点 : 294 , ¹H NMR 0.75 (t, ³J=7.4 Hz, 3H, CH₃), 0.88-1.27 (m, 4H, CH₂-シクロヘキシル), 1.57-1.70 (m, 4H, CH₂-シクロヘキシル), 3.08-3.13 (m, 1H, CH-シクロヘキシル), 6.09 (s, 1H, CH-N), 7.19 (dd, ³J=6.2 Hz, ⁴J=2.1 Hz, 1H, Ar), 7.34 (dd, ³J=6.7 Hz, ⁴J=2.0 Hz, 1H, ベンズイミド), 7.37 (d, ³J=8.4 Hz, 1H, Ar), 7.47 (d, ³J=8.7 Hz, 1H, ベンズイミド), 7.58 (d, ⁴J=2.0 Hz, 1H, Ar), 7.74 (d, ⁴J=2.2 Hz, 1H, Bzth), 8.20 (s, 1H, ベンズイミド)。MS m/z 470.0 (M+H)⁺, HPLC (254nm) : 保持時間 3.39分(100%)。

【0209】

50

化合物376 : 4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-5-イル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

【化53】



10

1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミン(1mmol)及びベンゾ[1,2,5]チアジアゾール-5-カルボアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、2,4-ジオキソ-ペンタン酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50 に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

分子量(g/mol) : 391.41

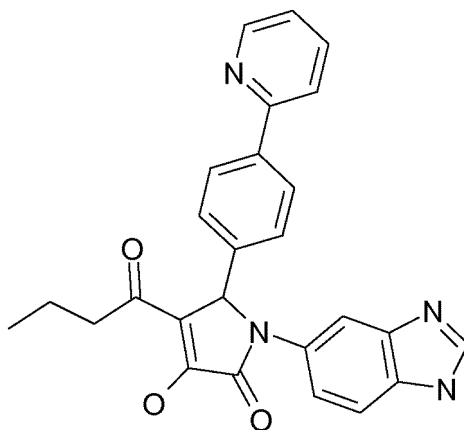
RT-UV254nm (分) : 2.52

IC₅₀ hQC(nM) : 8.7

【0210】

化合物387 : 1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-5-(4-ピリジン-2-イル-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

【化54】



30

1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミン(1mmol)及び4-ピリジン-2-イル-ベンズアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、2,4-ジオキソ-ヘプタン酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50 に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

分子量(g/mol) : 438.49

RT-UV254nm (分) : 2.79

IC₅₀ hQC(nM) : 1.2

収量 : 0.087g (20%) ; 融点 : 294、¹H NMR 0.77 (t, ³J=7.4 Hz, 3H, CH₃), 1.44-1.49 (m, 2H, CH₂-CH₃), 2.72 (q, ³J=6.4 Hz, ⁴J=1.1Hz, 2H, C(O)CH₂), 6.13 (s, 1H, CH-N), 7.25-7.28 (m, 1H, Ar), 7.33 (d, ³J=8.4 Hz, 2H, Ar), 7.36 (dd, ³J=8.7 Hz, ⁴J=2.0 Hz, 1H, Ar), 7.45 (d, ³J=8.7 Hz, 1H, Ar), 7.76 (dd, ³J=9.6 Hz, ⁴J=1.7 Hz, 1H, ベンズイミド), 7.78-7.81 (m, 2H, Ar, ベンズイミド), 7.84 (d, ³J=8.5 Hz, 2H, Ar), 8.15 (s, 1H, ベンズイミド), 8.17 (s, 1H, ベンズイミド), 8.56-8.57 (m, 1H,

40

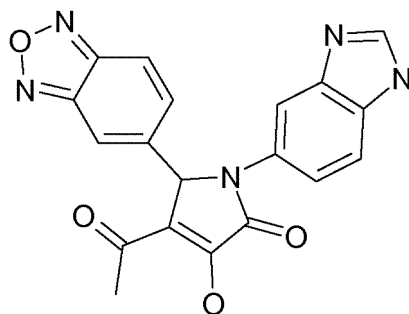
50

ベンズイミド)。MS m/z 439.3 (M+H)⁺, HPLC (254nm) : 保持時間 2.79分(100%)。

【 0 2 1 1 】

化合物403 : 4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

【化 5 5】



10

1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミン(1mmol)及びベンゾ[1,2,5]オキサジアゾール-5-カルボアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、2,4-ジオキソ-ペンタン酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50 に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

分子量(g/mol) : 375.35

20

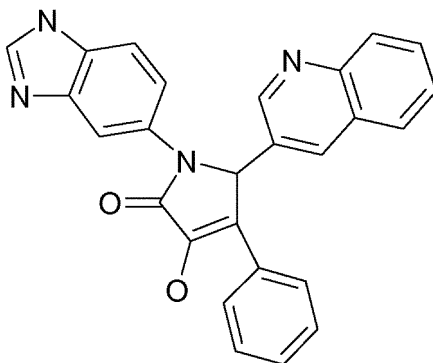
IC₅₀ hQC(nM) : 28.34

収量 : 0.06g (16%) ; 融点 : 175 、 ¹H NMR 2.37 (s, 3H, CH₃), 6.36 (s, 1H, CH-N), 7.39 (dd, ³J=9.5 Hz, ⁴J=1.4 Hz, 1H, ベンズイミド), 7.70 (d, ³J=1.2 Hz, 2H, Ar), 7.83 (dd, ³J=9.5 Hz, ⁴J=0.8 Hz, 1H, ベンズイミド), 8.06 (t, ⁴J=1.2 Hz, 1H, Ar), 8.20 (d, ⁴J=1.1Hz, 1H, ベンズイミド), 9.11 (s, 1H, ベンズイミド)。MS m/z 376.2 (M+H)⁺, HPLC (254nm) : 保持時間 2.49分(100%)。

【 0 2 1 2 】

化合物420 : 1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-フェニル-5-キノリン-3-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

【化 5 6】



30

1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミン(1mmol)及びキノリン-3-カルボアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、2-オキソ-3-フェニル-プロピオン酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50 に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

分子量(g/mol) : 418.46

IC₅₀ hQC(nM) : 32

収量 : 0.162g (39%) ; 融点 : 108 、 ¹H NMR 6.95 (s, 1H, CH-N), 7.16 (t, ³J=7.3 Hz, 1H, Ar), 7.31 (t, ³J=7.6 Hz, 2H, Ar), 7.50 (dt, ³J=7.0 Hz, ⁴J=0.9 Hz, 1H, Ar), 7.65 (dt, ³J=7.0 Hz, ⁴J=1.2 Hz, 1H, Ar), 7.75-7.78 (m, 3H, 2H Ar, 1H ベンズ

40

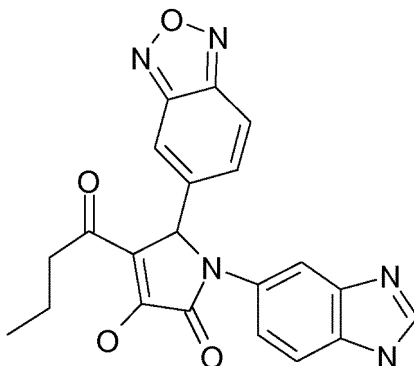
50

イミド), 7.81-7.89 (m, 2H, 1H Ar, 1H ベンズイミド), 8.18 (d, $^4J=1.5$ Hz, 1H, ベンズイミド), 8.42 (d, $^4J=2.1$ Hz, 1H, Ar), 8.87 (d, $^4J=2.1$ Hz, 1H, Ar), 9.26 (s, 1H, ベンズイミド), 10.86 (s, br., 1H, NH); MS m/z 419.6 (M+H)⁺, HPLC (254nm): 保持時間 2.90分(100%)。

【0213】

化合物421: 1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル-4-ブチリル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

【化57】



10

1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミン(1mmol)及びベンゾ[1,2,5]オキサジアゾール-5-カルボアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、2,4-ジオキソ-ヘプタン酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50 に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

20

分子量(g/mol): 403.40

RT-UV254nm(分): 2.9

IC₅₀ hQC(nM): 246

収量: 0.725g (18%); 融点: 266 , ¹H NMR 0.75 (t, $^3J=7.4$ Hz, 3H, CH₃), 1.41-1.49 (m, 2H, CH₂-CH₃), 2.74 (t, $^3J=7.2$ Hz, 2H, C(O)CH₂), 6.35 (s, 1H, CH-N), 7.36 (dd, $^3J=8.2$ Hz, $^4J=1.2$ Hz, 1H, ベンズイミド), 7.66 (s, 2H, Ar), 7.83 (d, $^3J=9.4$ Hz, 1H, ベンズイミド), 8.01 (s, 1H, Ar), 8.18 (s, 1H, ベンズイミド), 8.99 (s, 1

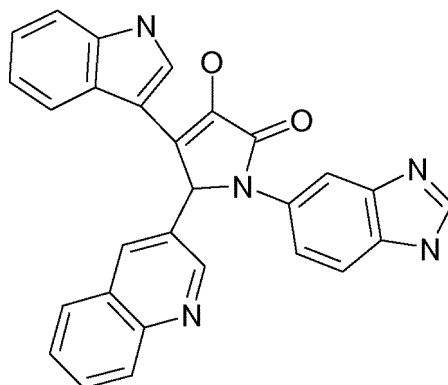
30

H, ベンズイミド); MS m/z 404.0 (IVH-H)⁺, HPLC (254nm): 保持時間 2.90分(100%)。

【0214】

化合物422: 1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-(1H-インドール-3-イル)-5-キノリン-3-イル-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

【化58】



40

1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミン(1mmol)及びキノリン-3-カルボアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、3-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-プロピオン酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50 に加熱し、24時間攪拌した

50

。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

分子量(g/mol) : 457.49

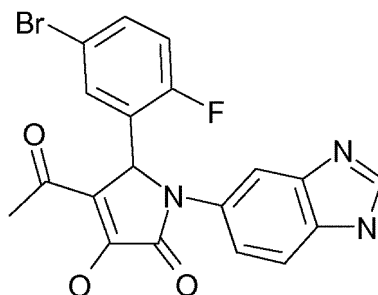
RT-UV254nm(分) : 2.83

IC₅₀ hQC(nM) : 575

【 0 2 1 5 】

化合物437 : 4-アセチル-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(5-プロモ-2-フルオロ-フェニル)-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

【化 5 9】



10

1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミン(1mmol)及び5-プロモ-2-フルオロベンズアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、2,4-ジオキソ-ペンタン酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50 に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

20

分子量(g/mol) : 430.24

IC₅₀ hQC(nM) : 118

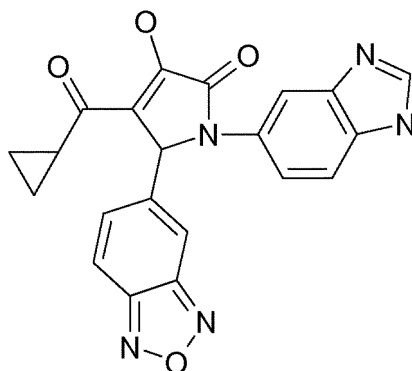
収量 : 0.137g (32%) ; 融点 : 195 、 ¹H NMR 0.75 2.36 (s, 3H, CH₃), 6.28 (s, 1H, CH-N), 7.00 (t, ³J=9.5 Hz, 1H, Ar), 7.31-7.34 (m, 2H, Ar), 7.55 (d, ³J=8.7 Hz, 1H, ベンズイミド), 7.65 (d, ³J=8.9 Hz, 1H, Ar), 7.91 (s, 1H, ベンズイミド), 9.03 (s, 1H, ベンズイミド) ; MS m/z 430.1 (M+H)⁺, HPLC (254nm) : 保持時間 2.77分(97%)。

【 0 2 1 6 】

化合物440 : 1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル-4-シクロプロパンカルボニル-3-ヒドロキシ-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

30

【化 6 0】



40

1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミン(1mmol)及びベンゾ[1,2,5]オキサジアゾール-5-カルボアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、4-シクロプロピル-2,4-ジオキソ-酪酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50 に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

分子量(g/mol) : 401.38

IC₅₀ hQC(nM) : 11.4

収量 : 0.032g (8%) ; 融点 : 170 、 ¹H NMR 0.73-0.75 (m, 1H, CH₂), 0.83-0.85 (m

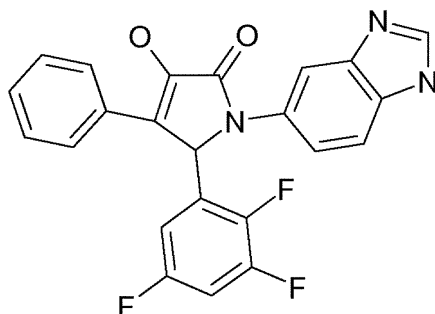
50

, 2H, CH₂), 0.94-0.96 (m, 1H, CH₂), 2.92-2.94 (CH-CH₂), 6.37 (s, 1H, CH-N), 7.40 (dd, ³J=9.5 Hz, ⁴J=1.2 Hz, 1H, Ar), 7.64-7.66 (m, 2H, Ar, ベンズイミド), 7.83 (d, ³J=9.5 Hz, 1H, Ar), 8.05 (s, 1H, ベンズイミド), 8.18 (s, 1H, ベンズイミド), 9.10 (s, 1H, ベンズイミド); MS m/z 402.2 (M+H)⁺, HPLC (254nm): 保持時間 2.75分(100%)。

【0217】

化合物445: 1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-4-フェニル-5-(2,3,5-トリフルオロ-フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

【化61】



10

1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミン(1mmol)及び2,3,5-トリフルオロベンズアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、2-オキソ-3-フェニル-プロピオン酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50 に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

20

分子量(g/mol): 421.38

IC₅₀ hQC(nM): 2.6

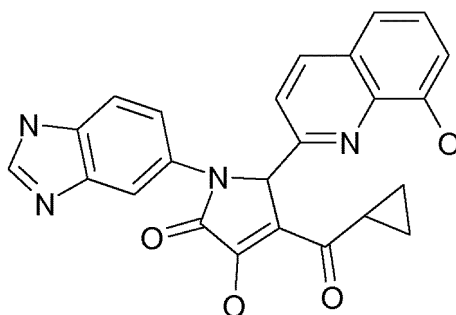
収量: 0.067g (16%); 融点: 150、¹H NMR 6.89 (s, 1H, CH-N), 7.23 (t, ³J=7.0 Hz, 1H, Ar), 7.26-7.33 (m, 1H, Ar), 7.37 (t, ³J=7.5 Hz, 2H, Ar), 7.66-7.69 (m, 3H, 2H Ar, 1H ベンズイミド), 7.78 (d, ³J=9.0 Hz, 1H, ベンズイミド), 8.00 (d, ⁴J=1.5 Hz, 1H, ベンズイミド), 9.16 (s, 1H, ベンズイミド), 10.83 (s, br., 1H, NH); MS m/z 422.1 (M+H)⁺, HPLC (254nm): 保持時間 2.6分(97%)。

30

【0218】

化合物446: 1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-シクロプロパンカルボニル-3-ヒドロキシ-5-(8-ヒドロキシキノリン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン

【化62】



40

1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミン(1mmol)及び8-ヒドロキシキノリン-2-カルボアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、3,4-シクロプロピル-2,4-ジオキソ-酪酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50 に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

分子量(g/mol): 426.44

IC₅₀ hQC(nM): 1.35

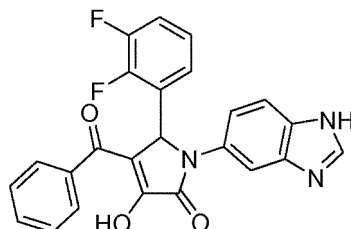
50

収量：0.174g (41%) ; 融点：155、¹H NMR 0.67-0.71 (m, 1H, CH₂), 0.77-0.85 (m, 2H, CH₂), 0.88-0.93 (m, 1H, CH₂), 2.85-2.96 (CH-CH₂), 6.39 (s, 1H, CH-N), 6.99 (dd, ³J=6.4 Hz, ⁴J=1.2 Hz, 1H, Ar), 7.22 (dd, ³J=7.0 Hz, ⁴J=1.2 Hz, 1H, Ar), 7.31 (t, ³J=7.8 Hz, 1H, Ar), 7.51 (d, ³J=8.6 Hz, 1H, Ar), 7.60 (d, ³J=9.0 Hz, 1H, ベンズイミド), 7.75 (dd, ³J=9.0 Hz, ⁴J=1.9 Hz, 1H, Ar), 8.09-8.11 (m, 2H, ベンズイミド), 9.03 (s, 1H, ベンズイミド), 9.53 (s, br., 1H, NH); MS m/z 427.0 (M+H)⁺, HPLC (254nm) : 保持時間 2.81分(100%)。

【0219】

化合物466：1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-4-ベンゾイル-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-1H-ピロール-2(5H)-オン

【化63】



1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミン(1mmol)及び2,3-ジフルオロフェニル-カルボアルデヒド(1mmol)を、エタノール(5ml)に添加した。30分後、フェニル-2,4-ジオキソ-酪酸エチルエステル(1mmol)を添加した。この反応液を50 に加熱し、24時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー法により精製した。

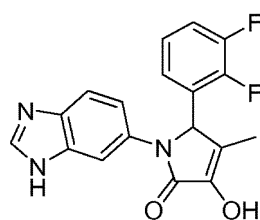
分子量(g/mol) : 431.39

Ki hQC (nM) : 3.31

【0220】

化合物467：1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-メチル-1H-ピロール-2(5H)-オン

【化64】



1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミン(1mmol)を、無水EtOH 5mLに溶解し、2,3-ジフルオロベンゾアルデヒド(1mmol)を添加した。この溶液を一晩攪拌し、その後2-オキサロプロピオン酸(propionsaure)ジエチルエステル(1mmol)を添加し、この溶液を50 で20時間攪拌した。その後この溶媒を蒸発させ、残留する油状物を、フラッシュクロマトグラフィー装置に供し、CHCl₃/MeOH勾配により精製した。精製したカルボン酸エチルエステル誘導体を、HClの10%水溶液10mL中に懸濁し、還流温度で3時間維持した。得られた沈殿を濾過し、乾燥した。

収量：0.150g(46%) ; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD), 1.78 (s, 3H, CH₃), 6.06 (s, 1H, CH-N), 6.94-7.17 (m, 3H, aro), 7.74 (s, 2H, ベンズイミド), 8.08 (s, 1H, ベンズイミド), 9.27 (s, 1H, ベンズイミド)、MS m/z 342.1 (M+H)⁺, HPLC (254nm) : 純度100%。

分子量 (g/mol) : 341.3

Ki hQC (nM) : 11.6

【0221】

化合物468：1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-5-(2,3-ジクロロフェニル)-3-ヒドロ

10

20

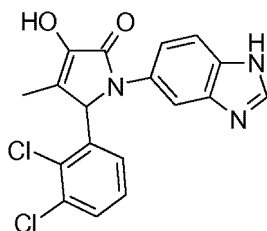
30

40

50

キシ-4-メチル-1H-ピロール-2(5H)-オン

【化 6 5】



10

1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミン(1mmol)を、無水EtOH 5mLに溶解し、2,3-ジクロロベンズアルデヒド(1mmol)を添加した。この溶液を一晩攪拌し、その後2-オキサロプロピオン酸ジエチルエステル(1mmol)を添加し、この溶液を50℃で20時間攪拌した。その後この溶媒を蒸発させ、残留する油状物を、フラッシュクロマトグラフィー装置に供し、CHCl₃/MeOH勾配により精製した。精製したカルボン酸エチルエステル誘導体を、HClの10%水溶液10mL中に懸濁し、還流温度で3時間維持した。得られた沈殿を濾過し、乾燥した。

収量：0.086g (23%) ; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-D₆, 回転異性体): 1.62, 1.66 (d, ³J=0.9 Hz, 3H, CH₃), 6.08, 6.28 (s, 1H, CH-N), 6.99, 7.69 (dd, ³J=7.9 Hz, ⁴J=1.5 Hz, 1H, Ar), 7.22, 7.39 (t, ³J=7.9 Hz, 1H, Ar), 7.33, 7.44 (dd, ³J=8.9 Hz, ⁴J=1.8 Hz, 1H, ベンズイミド), 7.50, 7.53 (dd, ³J=7.9 Hz, ⁴J=1.5 Hz, 1H, Ar), 7.63, 7.66 (d, ³J=8.0 Hz, 1H, ベンズイミド), 7.86, 7.91 (d, ⁴J=1.8 Hz, 1H, ベンズイミド), 8.92, 8.96 (s, 1H, ベンズイミド), 9.60, 9.72 (s, br., 1H, NH) ; MS m/z 374.1 (M+H)⁺、Fp. : 162-174 ; 計算値 : C: 57.77, H: 3.50, N: 11.23、実測値 : C: 50.40, H: 4.90, N: 8.31、C₁₈H₁₃Cl₂N₃O₂+1.0 H₂O+1.0 HClに相当。HPLC (254nm) : 純度94%。

20

分子量 (g/mol): 374.1

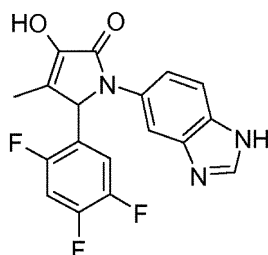
Ki hQC (nM): 14.6

【 0 2 2 2 】

化合物469 : 1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-5-(2,4,5-トリフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-メチル-1H-ピロール-2(5H)-オン

【化 6 6】

30



1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミン(1mmol)を、無水EtOH 5mLに溶解し、2,4,5-トリフルオロベンズアルデヒド(1mmol)を添加した。この溶液を一晩攪拌し、その後2-オキサロプロピオン酸ジエチルエステル(1mmol)を添加し、この溶液を50℃で20時間攪拌した。その後この溶媒を蒸発させ、残留する油状物を、フラッシュクロマトグラフィー装置に供し、CHCl₃/MeOH勾配により精製した。精製したカルボン酸エチルエステル誘導体を、HClの10%水溶液10mL中に懸濁し、還流温度で3時間維持した。得られた沈殿を濾過し、乾燥した。

40

収量 : 0.190g (53%) ; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-D₆, 回転異性体): 1.69 (s, 3H, CH₃), 6.00, 6.04 (s, 1H, CH-N), 7.48-7.55 (m, 1H, Ar), 7.61 (dd, ³J=8.5 Hz, ⁴J=1.5 Hz, 1H, ベンズイミド), 7.75, 7.80 (d, ³J=8.9 Hz, 1H, ベンズイミド), 8.02, 8.06 (d, ⁴J=1.8 Hz, 1H, ベンズイミド), 9.40 (s, 1H, ベンズイミド), 9.71 (s, br., 1H, NH) ; MS m/z 360.3 (M+H)⁺、Fp. : 184 ; 計算値 : C: 60.17, H: 3.37, N: 11.69、実測値 : C

50

: 49.16, H: 4.25, N: 8.69、 $C_{18}H_{12}F_3N_3O_2 + 2.0 H_2O + 1.0 HCl$ に相当 ; HPLC (254nm) : 純度96%。

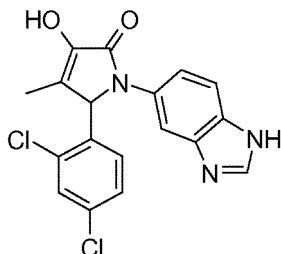
分子量 (g/mol) : 359.30

Ki hQC (nM) : 53.6

【 0 2 2 3 】

化合物470 : 1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-5-(2,4-ジクロロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-メチル-1H-ピロール-2(5H)-オン

【 化 6 7 】



10

1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミン(1mmol)を、無水EtOH 5mLに溶解し、2,4-ジクロロベンズアルデヒド(1mmol)を添加した。この溶液を一晩攪拌し、その後2-オキサロプロピオン酸ジエチルエステル(1mmol)を添加し、この溶液を50℃で20時間攪拌した。その後この溶媒を蒸発させ、残留する油状物を、フラッシュクロマトグラフィー装置に供し、 $CH_2Cl_2/MeOH$ 勾配により精製した。精製したカルボン酸エチルエステル誘導体を、HClの10%水溶液10mL中に懸濁し、還流温度で3時間維持した。得られた沈殿を濾過し、乾燥した。

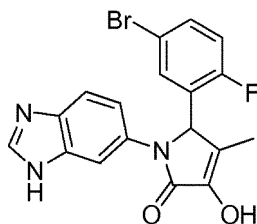
20

分子量 (g/mol) : 374.22

【 0 2 2 4 】

化合物471 : 1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-5-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-メチル-1H-ピロール-2(5H)-オン

【 化 6 8 】



30

1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミン(1mmol)を、無水EtOH 5mLに溶解し、3-ブロモ-5-フルオロベンズアルデヒド(1mmol)を添加した。この溶液を一晩攪拌し、その後2-オキサロプロピオン酸ジエチルエステル(1mmol)を添加し、この溶液を50℃で20時間攪拌した。その後この溶媒を蒸発させ、残留する油状物を、フラッシュクロマトグラフィー装置に供し、 $CH_2Cl_2/MeOH$ 勾配により精製した。精製したカルボン酸エチルエステル誘導体を、HClの10%水溶液10mL中に懸濁し、還流温度で3時間維持した。得られた沈殿を濾過し、乾燥した。

40

収量 : 0.403g (51%) ; 1H -NMR 400 MHz, CD_3OD , 1.78 (s, 3H, CH_3), 6.00 (s, 1H, $CH-N$), 6.99-7.10 (m, 1H, aro), 7.36-7.44 (m, 1H, aro) 7.69-7.81 (3H, aro, ベンズイミド), 8.10 (s, 1H, ベンズイミド), 9.28 (s, 1H, ベンズイミド) ; MS m/z 404.3 (M+H)⁺, HPLC (254nm) : 純度97%。

分子量 (g/mol) : 402.21

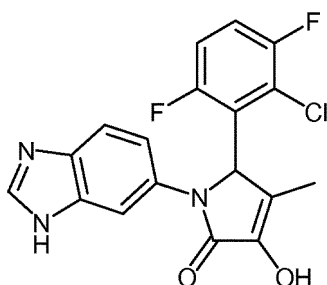
Ki hQC (nM) : 33.16

【 0 2 2 5 】

化合物472 : 1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-5-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェニル)

50

ル)-3-ヒドロキシ-4-メチル-1H-ピロール-2(5H)-オン
【化69】



10

1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミン(1mmol)を、無水EtOH 5mLに溶解し、2-クロロ-3,6-ジフルオロ-ベンズアルデヒド(1mmol)を添加した。この溶液を一晩攪拌し、その後2-オキサロ-プロピオン酸ジエチルエステル(1mmol)を添加し、この溶液を50℃で20時間攪拌した。その後この溶媒を蒸発させ、残留する油状物を、フラッシュクロマトグラフィー装置に供し、CHCl₃/MeOH勾配により精製した。精製したカルボン酸エチルエステル誘導体を、HClの10%水溶液10mL中に懸濁し、還流温度で3時間維持した。得られた沈殿を濾過し、乾燥した。

収量：0.092g (26%) ; ¹H-NMR 400 MHz, CD₃OD, δ: 1.78-1.82 (2 s, 1H+2H, CH₃), 6.35 (s, 0.4H, CH-N), 6.40 (s, 0.6H, CH-N), 6.90-7.00 (m, 0.6H, aro), 7.16-7.24 (m, 1.6H, aro) 7.68-7.79 (2H, ベンズイミド), 8.04-8.08 (2s, 0.6+0.4H, ベンズイミド), 9.28 (s, 1H, ベンズイミド) ; MS m/z 376.3 (M+H)⁺, HPLC (254nm) : 純度98%。

20

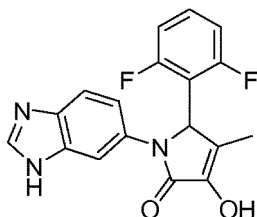
分子量 (g/mol) : 375.751

Ki: hQC (nM) : 55.79

【0226】

化合物473 : 1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-メチル-1H-ピロール-2(5H)-オン

【化70】



30

1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミン(1mmol)を、無水EtOH 5mLに溶解し、2,6-ジフルオロ-ベンズアルデヒド(1mmol)を添加した。この溶液を一晩攪拌し、その後2-オキサロ-プロピオン酸ジエチルエステル(1mmol)を添加し、この溶液を50℃で20時間攪拌した。その後この溶媒を蒸発させ、残留する油状物を、フラッシュクロマトグラフィー装置に供し、CHCl₃/MeOH勾配により精製した。精製したカルボン酸エチルエステル誘導体を、HClの10%水溶液10mL中に懸濁し、還流温度で3時間維持した。得られた沈殿を濾過し、乾燥した。

40

収量：0.098g (28%) ; ¹H-NMR 400 MHz, CD₃OD, δ: 1.81 (s, 3H, CH₃), 6.17(s, 1H, CH-N), 6.72-6.83 (m, 1H, aro), 6.93-7.08 (m, 1H, aro) 7.21-7.37 (m, 1H, aro), 7.74(m, 2H, ベンズイミド), 8.07 (s, 1H, ベンズイミド), 9.28 (s, 1H, ベンズイミド)。MS m/z 342.0 (M+H)⁺, HPLC (254nm) : 純度99%。

分子量 (g/mol) : 341.31

Ki: hQC (nM) : 29.2

【0227】

(本発明の実施例)

50

(実施例1：グルタミンシルクラーゼ活性のアッセイ)

蛍光分析

全ての測定値は、マイクロプレート用BioAssay Reader HTS-7000Plus(Perkin Elmer)により30で行った。QC活性は、H-Gln-NAを用い、蛍光測定により評価した。試料は、最終容積250 μ l中において、20mM EDTA及び適宜希釈したQCアリコートを含む0.2Mトリス/HCl(pH8.0)中の、0.2mM蛍光発生基質、0.25Uピログルタミンアミノペプチダーゼ(Unizyme、ホルシヨルム、デンマーク)からなった。励起/発光波長は、320/410nmであった。このアッセイ反応は、グルタミンシルクラーゼの添加により開始した。QC活性は、アッセイ条件下での γ -ナフチルアミンの標準曲線から決定した。1単位は、説明された条件下で、1分間にH-Gln-NAから1 μ mol pGlu-NAの形成を触媒するQC量と定義されている。

10

【0228】

第二の蛍光分析において、QC活性は、H-Gln-AMCを基質として用いて決定した。この反応は、マイクロプレート用NOVOSTARリーダー(BMG Labtechnologies社)を用い、30で行った。これらの試料は、最終容積250 μ l中において、5mM EDTA及び適宜希釈したQCアリコートを含む0.05Mトリス/HCl(pH8.0)中の、変動する濃度の蛍光発生基質、0.1Uピログルタミンアミノペプチダーゼ(Qiagen社)からなった。励起/発光波長は、380/460nmであった。このアッセイ反応は、グルタミンシルクラーゼの添加により開始した。QC活性は、アッセイ条件下での7-アミノ-4-メチルクマリンの標準曲線から決定した。この反応速度データは、GraFitソフトウェアを用いて評価した。

20

【0229】

QCの分光光度アッセイ

この新規アッセイは、ほとんどのQC基質のための反応速度パラメータを決定するために用いた。QC活性は、補助酵素として、グルタミン酸デヒドロゲナーゼを利用する、既存の非連続アッセイを適応させることにより誘導した(Bateman, R. C. J.の論文、1989 J Neurosci Methods 30, 23-28)連続法を用い、分光光度的に分析した。試料は、最終容積250 μ l中に、各QC基質、0.3mM NADH、14mM α -ケトグルタル酸及び30U/mlグルタミン酸デヒドロゲナーゼからなった。反応は、QCの添加により開始し、340nmで8~15分間吸光度の減少をモニタリングすることにより、納得した(persued)。

【0230】

最初の速度を評価し、その酵素活性を、アッセイ条件下でのアンモニアの標準曲線から決定した。全ての試料は、マイクロプレート用SPECTRAFluor Plus又はSunrise(両方ともECAN社)リーダーを用い、30で測定した。反応速度データは、GraFitソフトウェアを用いて評価した。

30

【0231】

阻害薬アッセイ

阻害薬の試験に関して、試料組成物は、推定阻害化合物を添加したこと以外は、先に説明したものと同一であった。QC-阻害に関する迅速試験について、試料は、各阻害薬4mM及び基質濃度1K_Mを含む。阻害の詳細な研究及びK_i-値の決定については、阻害薬の補助酵素に対する影響を最初に調べた。各場合において、検出されたいずれの酵素についても影響はなく、従ってQC阻害の信頼できる決定が可能であった。阻害定数は、GraFitソフトウェアを用い、プログレス曲線のセットを、競合阻害に関する一般式にフィッティングすることにより評価した。

40

【0232】

(実施例2：MALDI-TOF質量分析)

マトリクス支援レーザー脱離/イオン化質量分析を、線形時間の飛行解析装置を備えたHewlett-Packard社G2025 LD-TOFシステムを用いて行った。この装置は、337nm窒素レーザー、電位加速源(5kV)及び1.0m飛行チューブを装備していた。検出器の操作は、陽イオンモードであり、シグナルは、パーソナルコンピュータに連結されたLeCroy 9350Mデジタル記憶オシロスコープを用い、記録し、かつフィルタリングした。試料(5 μ l)は、等量のマトリクス溶液と混合した。マトリクス溶液に関して、水中1mlアセトニトリル/0.1%T

50

FA(1/1, v/v)中に、2',6'-ジヒドロキシアセトフェノン(Aldrich社)30mg及びクエン酸水素ジアンモニウム(Fluka社)44mgを溶解することにより調製した、DHAP/DAHCを使用した。少量(~1μl)のマトリックス-被検体-混合物を、プローブチップに移し、直ちに真空チャンバー(Hewlett-Packard社G2024A試料調製アクセサリ)内で蒸発させ、迅速かつ均質な試料の結晶化を確実にした。Glu¹-環化の長時間試験に関して、A₁-由来のペプチドを、0.1M酢酸ナトリウム緩衝液(pH5.2)又は0.1Mピス-トリス緩衝液(pH6.5)の100μl中で30分インキュベーションした。ペプチドを、0.5mM [A₁(3-11)a]又は0.15mM [A₁(3-21)a]の濃度で塗布し、0.2U QCを全部で24時間添加した。A₁(3-21)aの場合、このアッセイは、1% DMSOを含有した。様々な時点で、試料をアッセイチューブから採取し、ペプチドをZipTIPS(Millipore社)を製造業者の推奨に従い用いて抽出し、マトリックス溶液(1:1v/v)と混合し、引き続き質量スペクトルを記録した。陰性対照は、QCを含まないか、又は熱で失活した酵素を含むかのいずれかであった。阻害試験に関して、試料組成物は、阻害化合物(5mM又は2mMの式(1)の試験化合物)を添加したこと以外は、先に説明したものと同一であった。

10

【0233】

第一のQC阻害薬は、WO 2004/098591及びWO 2005/075436に開示されていた。当該技術分野において公知のその他の強力なQC阻害薬は、存在しない。QC阻害薬を含有する神経疾患の治療のための組み合わせ及び組成物に関しても、同じことが言える。本発明の化合物及び組み合わせは、それらが、先行技術の他の化合物よりも、例えば、より強力、より選択的、副作用がより少ない、より良い製剤特性及び安定性、より良い薬物動態特性、より多くのバイオアベイラビリティを有し、血液脳関門を通過することができかつ哺乳類の脳でより有効であり、他の薬物との組み合わせにおいてより相溶性があるかもしくは有効であり、又はより容易に合成される点で有利である。

20

【0234】

本明細書及び以下の「特許請求の範囲」を通じて、状況がそうでないことを必要としない限りは、語句「らを含む」並びに「を含む」及び「含んでいる」のような変形は、言及された整数、工程、整数の群又は工程の群を含むが、いずれか他の整数、工程、整数の群又は工程の群を除外するものではないことを暗示することは理解されるであろう。

【0235】

本発明の明細書を通じて言及された全ての特許及び特許出願は、それらの全体が引用により本明細書中に組み込まれている。

30

本発明は、先に引用された好ましい及びより好ましい群及び群の実施態様の全ての組み合わせを包含している。

【配列表】

0005379692000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 409/14	(2006.01)	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14	
A 6 1 K 31/4178	(2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
A 6 1 K 31/4184	(2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/4245	(2006.01)	A 6 1 K 31/4245	
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/428	(2006.01)	A 6 1 K 31/428	
A 6 1 K 31/433	(2006.01)	A 6 1 K 31/433	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/4709	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 P 1/14	(2006.01)	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 1/18	(2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 3/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 5/00	(2006.01)	A 6 1 P 5/00	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	1 0 1
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 35/04	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/04	
		A 6 1 P 37/00	

- (72)発明者 ミチャエル アルムステテテル
ドイツ連邦共和国 8 2 1 5 2 マルトインスリエド アム クロプフェルスピトズ 1 9 エー
オリゲニス ジーエムビーエイチ
- (72)発明者 アンドレアス トレムル
ドイツ連邦共和国 8 2 1 5 2 マルトインスリエド アム クロプフェルスピトズ 1 9 エー
オリゲニス ジーエムビーエイチ
- (72)発明者 ウルリクフ ハイセル
ドイツ連邦共和国 0 6 1 0 8 ザールラント州 ハルレ フランツ シューベルト ストラスセ
5
- (72)発明者 ミルコ ブクフホルズ
ドイツ連邦共和国 0 6 1 1 4 ザールラント州 ハルレ ブランデンブルゲル ストラスセ 6
- (72)発明者 アンドレ ジョハンネス ニエストロジェ
ドイツ連邦共和国 0 6 1 9 3 センネウイトズ トハエルマンンブラトズ 1

審査官 深谷 良範

(56)参考文献 国際公開第2 0 0 6 / 0 7 6 0 0 9 (WO, A 1)

MERCHANT, J.R. et al, Journal of Medicinal Chemistry, 1 9 7 1 年, Vol.14, No.12, p.1239-1242

MISANI, F. et al, Journal of Organic Chemistry, 1 9 4 5 年, Vol.10, p.458-463

ARNOLD,L.A. et al , Journal of Biological Chemistry , 2 0 0 5年 , Vol.280, No.52 , p.4304
8-43055

BARRECA,M.L. et al , Journal of Chemical Information and Computer Sciences , 2 0 0 4年
, Vol.44, No.4 , p.1450-1455

GUSEINOV,F.N. et al , Chemistry of Heterocyclic Compounds , 2 0 0 6年 , Vol.42, No.7 , p.
943-947

GEIN,V.L. et al , Pharmaceutical Chemistry Journal , 2 0 0 4年 , Vol.38, No.6 , p.316-318

SILINA,T.A. et al , Pharmaceutical Chemistry Journal , 2 0 0 3年 , Vol.37, No.11 , p.585-
587

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D 4 0 1 / , 4 0 3 / , 4 0 5 / , 4 0 9 / , 4 1 3 / , 4 1 7 /

A 6 1 K 3 1 /

REGISTRY/CAPLUS (STN)