

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成24年4月12日 (2012.4.12)

【公表番号】特表2010-520168(P2010-520168A)

【公表日】平成22年6月10日 (2010.6.10)

【年通号数】公開・登録公報2010-023

【出願番号】特願2009-551208(P2009-551208)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

C 0 7 D 235/08 (2006.01)

A 6 1 K 31/4184 (2006.01)

A 6 1 K 31/417 (2006.01)

A 6 1 K 31/422 (2006.01)

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 K 31/4178 (2006.01)

A 6 1 K 31/427 (2006.01)

A 6 1 K 31/433 (2006.01)

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/428 (2006.01)

A 6 1 P 1/18 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

C 0 7 D 233/61 (2006.01)

C 0 7 D 413/12 (2006.01)

C 0 7 D 403/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

C 0 7 D 405/12 (2006.01)

C 0 7 D 409/12 (2006.01)

C 0 7 D 417/12 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/00

C 0 7 D 235/08

A 6 1 K 31/4184

A 6 1 K 31/417

A 6 1 K 31/422

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 31/4178

A 6 1 K 31/427

A 6 1 K 31/433

C 0 7 D 401/12

A 6 1 K 31/428

A 6 1 P 1/18

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 25/28

C 0 7 D 233/61 1 0 2

C 0 7 D 413/12

C 0 7 D 403/12

A 6 1 K 31/5377

C 0 7 D 405/12

C 0 7 D 409/12

C 0 7 D 417/12

## 【手続補正書】

【提出日】平成24年2月21日(2012.2.21)

## 【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

軽度認知障害(MCI)、再狭窄、及び肺炎から選択される炎症性疾患又は状態の治療及び/又は予防のためのQC阻害剤。

【請求項 2】

軽度認知障害(MCI)、再狭窄、及び肺炎から選択される炎症性疾患、若しくは状態を治療し、及び/又は予防するための医薬の製造のためのQC阻害剤の使用。

【請求項 3】

前記疾患が軽度認知障害(MCI)である、請求項2記載の使用。

【請求項 4】

前記QC阻害剤が、向知性薬、神経保護薬、抗パーキンソン病薬、アミロイドタンパク質沈着阻害剤、アミロイド合成阻害剤、抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬、及び抗多発性硬化症薬からなる群から選択されるさらなる薬剤と組み合わせて投与される、請求項2又は3記載の使用。

【請求項 5】

前記疾患が再狭窄、及び肺炎から選択される、請求項2記載の使用。

【請求項 6】

前記疾患が再狭窄である、請求項2又は5記載の使用。

【請求項 7】

前記QC阻害剤がアンジオテンシン変換酵素の阻害剤(ACE)；アンジオテンシンII受容体遮断薬；利尿剤；カルシウムチャンネル遮断薬(CCB)；遮断薬；血小板凝集阻害剤；コレステロール吸収モジュレーター；HMG-Co-Aレダクターゼ阻害剤；高密度リポタンパク質(HDL)を増加させる化合物；レニン阻害剤；IL-6阻害剤；抗炎症性副腎皮質ステロイド；抗増殖薬；一酸化窒素ドナー；細胞外基質合成の阻害剤；成長因子、又はサイトカインシグナル伝達阻害剤；MCP-1アンタゴニスト、及びチロシンキナーゼ阻害剤からなる群から選択されるさらなる薬剤と組み合わせて投与される請求項2、5又は6のいずれかに記載の使用。

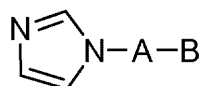
【請求項 8】

前記疾患、及び/又は状態がヒトを苦しめる、請求項2～7のいずれかに記載の使用。

【請求項 9】

前記QC阻害剤がその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び立体異性体を含む式1の化合物である、請求項2～8のいずれか1項記載の使用：

【化 1】



式 1

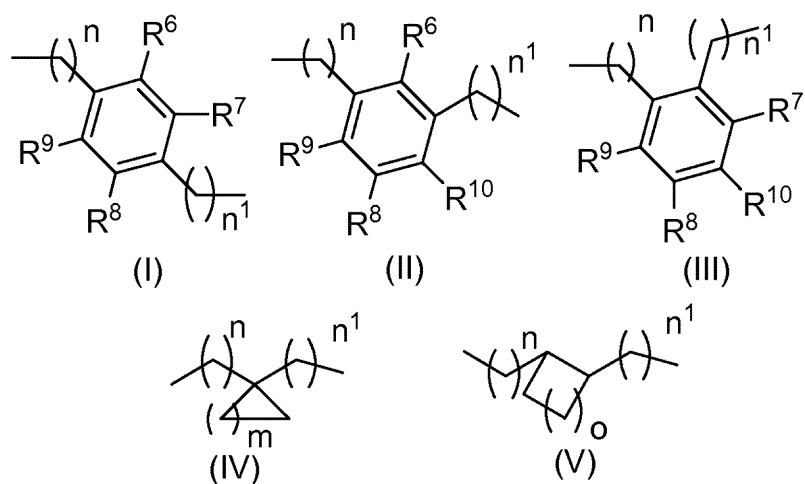
式中、

Aは：

アルキル鎖、アルケニル鎖、若しくはアルキニル鎖か；

、又はAは：

【化 2】



から選択される基であり：

式中：

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、及び $R^{10}$ は、独立してH、又はアルキル鎖、アルケニル鎖、アルキニル鎖、シクロアルキル、炭素環、アリール、ヘテロアリール、若しくは複素環であり；

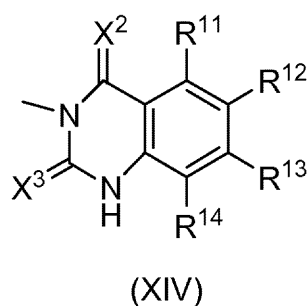
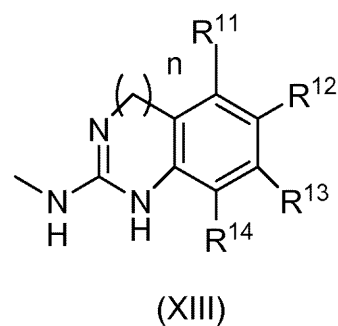
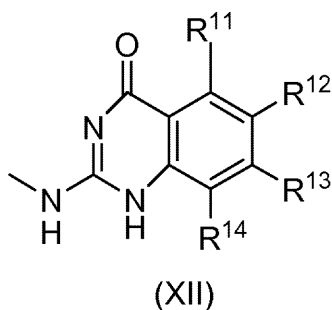
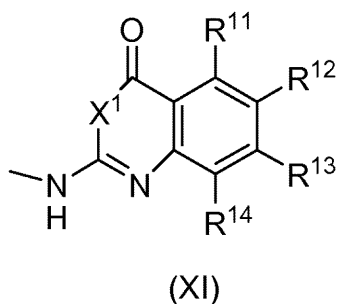
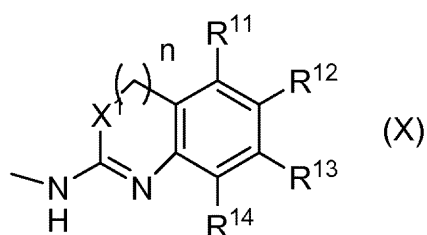
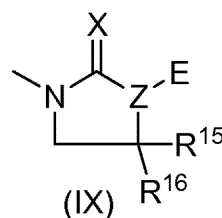
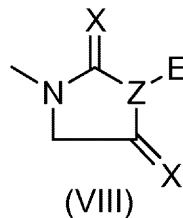
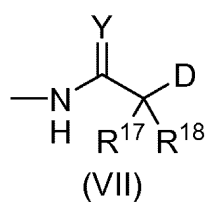
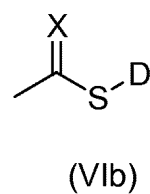
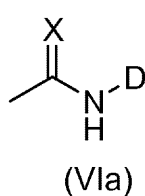
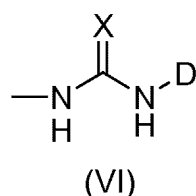
$n$ 、及び $n^1$ は、独立して1～5であり；

$m$ は、1～5であり；

$o$ は、0～4であり；

かつ、Bは：

## 【化 3】



から選択される基であり、

式中：

D、及びEは、独立してアルキル鎖、アルケニル鎖、アルキニル鎖、シクロアルキル、炭素環、アリール、-アルキルアリール、ヘテロアリール、-アルキルヘテロアリール、アシル、又は複素環を表す。

Zは、CH、又はNであり；

Xは、 $CR^{20}R^{21}$ 、O、S、 $NR^{19}$ を表し、ただし、式(VIII)、及び(IX)については、Z = CHである場合、XがO、又はSであることを条件とし；

$R^{19}$ は、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-オキシアルキル、-オキシアリール、カルボニル、アミド、ヒドロキシ、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、CNからなる群から選

択され；

$R^{20}$ 、及び $R^{21}$ は、独立してH、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、ヘテロアリール、-オキシアリル、-オキシアリール、カルボニル、アミド、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、CN、 $CF_3$ から選択され；

$X^1$ 、 $X^2$ 、及び $X^3$ は、独立してO、又はSであるが、 $X^2$ 、及び $X^3$ は、両方ともがOではないことを条件とし；

Yは、O、又はSであり、ただし、Yは、 $R^{17}$ 、及び $R^{18}$ によって形成された炭素環が該環に3員を有するときに、Oでなくてもよく；

Zは、CH、又はNであり；

$R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、及び $R^{14}$ は、独立してH、アルキル鎖、アルケニル鎖、アルキニル鎖、シクロアルキル、炭素環、アリール、ヘテロアリール、複素環、ハロ、アルコキシ-、-チオアルキル、カルボキシル、カルボン酸エステル、カルボニル、カルバミド、カルビミド、チオカルバミド、又はチオカルボニル、 $NH_2$ 、 $NO_2$ から選択することができ；

$R^{15}$ 、及び $R^{16}$ は、独立して、互いにH、又は分枝、若しくは分枝のないアルキル鎖、又は分枝、若しくは分枝のないアルケニル鎖であり；

$R^{17}$ 、及び $R^{18}$ は、H、若しくはアルキル鎖、アルケニル鎖、アルキニル鎖、炭素環、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキルから独立して選択されるか、又は6つの環原子まで炭素環を形成するように結合することができ；

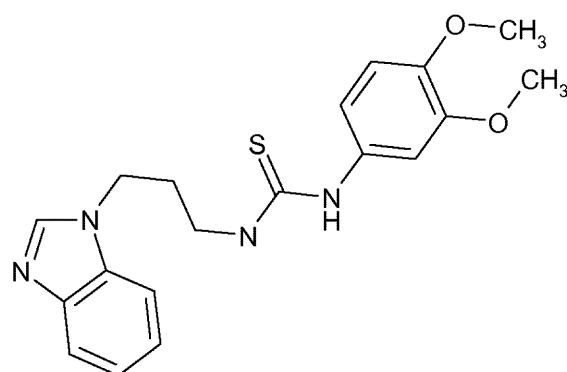
nは、0、又は1である。

#### 【請求項 10】

前記QC阻害剤、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくは立体異性体が以下から選択される、請求項2～9のいずれか1項記載の使用；

式1\*の化合物；

#### 【化 4】

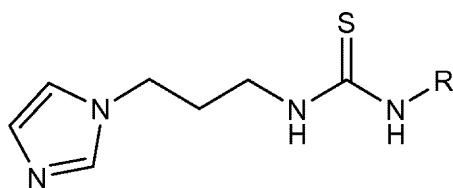


式1\*

又は

式1aの化合物、

#### 【化 5】



(1a)

式中、Rは、実施例1～53において定義してある；

【表 1】

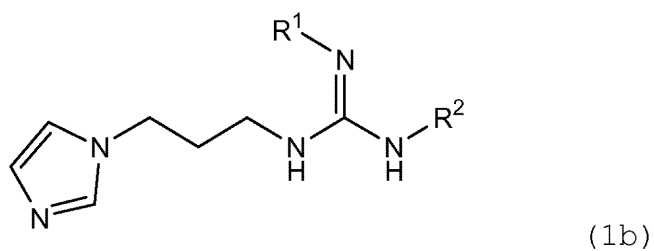
実施例	R
1	メチル
2	<i>tert</i> -ブチル
3	ベンジル
4	フェニル
5	4-(フルオロ)-フェニル
6	4-(クロロ)-フェニル
7	4-(エチル)-フェニル
8	4-(トリフルオロメチル)- フェニル
9	4-(メトキシカルボニル)- フェニル
10	4-(アセチル)-フェニル
11	4-(メトキシ)-フェニル
12	ビスクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン- 2-イル
13	3,4-(ジメトキシ)-フェニル
14	2,4-(ジメトキシ)-フェニル
15	3,5-(ジメトキシ)-フェニル
16	2-(メトキシカルボニル)- フェニル
17	4-(オキサゾール-5-yl)-フェニル
18	4-(ピラゾール-1-イル)- フェニル
19	4-(イソプロピル)-フェニル
20	4-(ピペリジン-1-スルホニル)- フェニル
21	4-(モルフォリン-4-イル)- フェニル
22	4-(シアノ)-フェニル

実施例	R
23	2,3-ジヒドロベンゾ[1,4] ジオキシシ-6-イル
24	ベンゾ[1,3]ジオキソール-5- イル
25	3,4,5(トリメトキシ)-フェニル
26	3-(メトキシ)-フェニル
27	4-(エトキシ)-フェニル
28	4-(ベンジルオキシ)-フェニル
29	4-(メトキシ)-ベンジル
30	3,4-(ジメトキシ)-ベンジル
31	2-(メトキシ-カルボニル)- チオフエン-3-イル
32	3-(エトキシ-カルボニル)- 4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b] チオフエン-2-イル
33	2-(メトキシ-カルボニル)-4- (メチル)-チオフエン-3-イル
34	ベンゾ[c][1,2,5]チアゾール-4- イル
35	ベンゾ[c][1,2,5]チアゾール-5- イル
36	5-(メチル)-3-(フェニル)- イソオキサゾール-4-イル
37	3,5-(ジメチル)- イソオキサゾール-4-イル
38	4-(ヨード)-フェニル
39	4-(ブロモ)-フェニル
40	4-(メチル)-フェニル
41	ナフタレン-1-イル
42	4-(ニトロ)-フェニル

実施例	R
43	ブチル
44	シクロオクチル
45	フラン-2-イルメチル
46	テトラヒドロフラン-2-イルメチル
47	ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル
48	2-(モルフォリン-4-イル)-エチル
49	4-(メチルスルファニル)-フェニル
50	4-(ジメチルアミノ)-フェニル
51	4-(トリフルオロメトキシ)-フェニル
52	ベンゾイル
53	ピリジン-4-イル

式1bの化合物、

【化 6】



式中、 $R^1$ 、及び $R^2$ は、実施例54～95において定義してある。

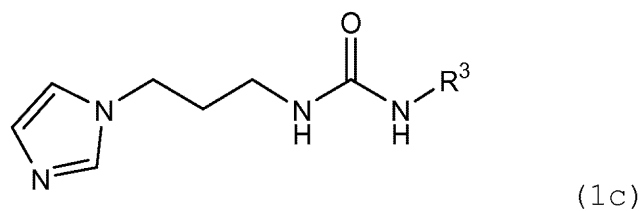


【表 2】

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
54	シアノ	メチル
55	シアノ	3,4-(ジメトキシ)-フェニル
56	シアノ	2,4-(ジメトキシ)-フェニル
57	シアノ	3,5-(ジメトキシ)-フェニル
58	シアノ	2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-7-イル
59	シアノ	ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-6-イル
60	シアノ	3,4,5-(トリメトキシ)-フェニル
61	シアノ	3-(メトキシ)-フェニル
62	シアノ	4-(エトキシ)-フェニル
63	シアノ	4-(ベンジルオキシ)-フェニル
64	シアノ	フェニル
65	シアノ	4-(メトキシ)-フェニル
66	シアノ	4-(アセチル)-フェニル
67	シアノ	4-(ニトロ)-フェニル
68	シアノ	ベンジル
69	シアノ	ナフタレン-1-イル
70	シアノ	4-(フルオロ)-フェニル
71	シアノ	4-(ヨード)-フェニル
72	シアノ	4-(ブロモ)-フェニル
73	シアノ	シクロオクチル
74	シアノ	<i>tert</i> -ブチル
75	シアノ	4-(メチル)-フェニル
76	シアノ	4-(メチルチオ)-フェニル
77	シアノ	4-(エチル)-フェニル
78	シアノ	4-(ジメチルアミノ)-フェニル
79	シアノ	ブチル

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
80	シアノ	トリチル
81	シアノ	(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-6 イル)メチル
82	シアノ	(テトラヒドロフラン-2 イル)メチ ル
83	シアノ	4-(トリフルオロメチル)-フェニル
84	シアノ	(フラン-2-イル)メチル
85	シアノ	2-(モルフォリン-4-イル)-エチル
86	シアノ	4-(オキサゾール-5 イル)-フェニ ル
87	シアノ	ピリジン-3-イル
88	シアノ	4-(シアノ)-フェニル
89	シアノ	4-(トリフルオロメトキシ)-フェニ ル
90	シアノ	4-(ピペリジノスルホニル)-フェニ ル
91	シアノ	4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニ ル
92	H	3,4-(ジメトキシ)-フェニル
93	メチル	3,4-(ジメトキシ)-フェニル
94	シアノ	2,3,4-(トリメトキシ)-フェニル
95	シアノ	シクロヘプチル

又は、  
式1cの化合物、  
【化7】



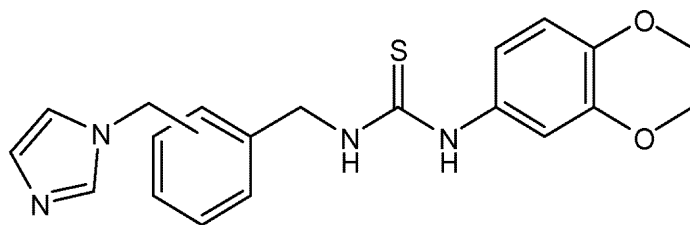
式中、R<sup>3</sup>は、実施例96～102において定義してある。

【表 3】

実施例	R <sup>3</sup>
96	エチル
97	6-フルオロ-4H-ベンゾ[d][1,3]ジオキシシ-8-イル
98	3-(シクロペンチルオキシ)-4-(メトキシ)-フェニル
99	4-(ヘプチルオキシ)-フェニル
100	3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-7-イル
101	4-(ブトキシ)-フェニル
102	3,4-(ジメトキシ)-フェニル

又は、  
式1dの化合物、

【化 8】

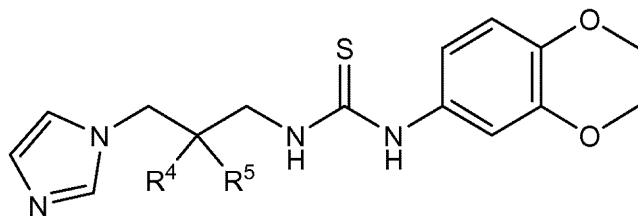


(1d)

式中、環上の位置は、実施例103～105において定義してある。

又は、  
式1eの化合物

【化 9】



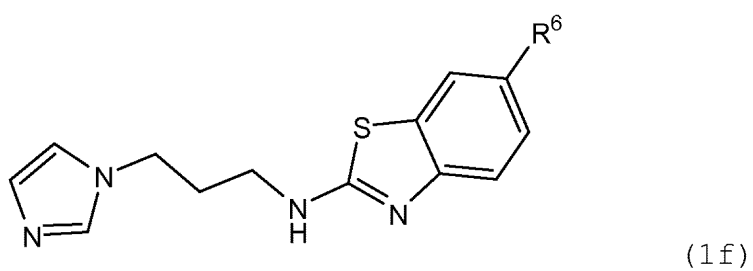
(1e)

式中、R<sup>4</sup>、及びR<sup>5</sup>は、実施例106～109において定義してある。

【表 4】

実施例	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
106 (S)	H	メチル
107 (R)	メチル	H
108	メチル	メチル
109	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	

又は、  
式1fの化合物、  
【化 1 0】

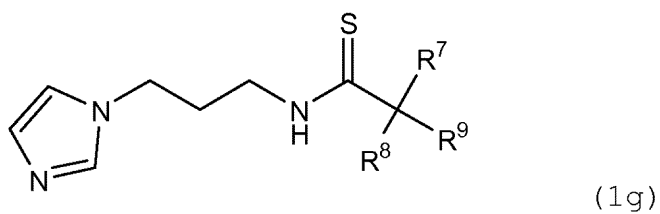


式中、R<sup>6</sup>は、実施例110～112において定義してある。

【表 5】

実施例	R <sup>6</sup>
110	H
111	クロロ
112	メトキシ

又は、  
式1gの化合物、  
【化 1 1】



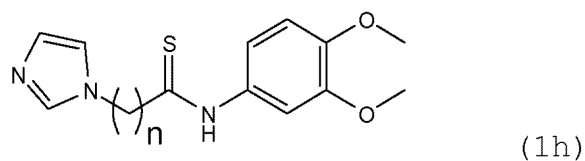
式中、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、及びR<sup>9</sup>は、実施例113～132において定義してある。

【表 6】

実施例	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>
113	フェニル	H	H
114	チオフェン-2-イル	H	H
115(R)	フェニル	メチル	H
116(S)	フェニル	H	メチル
117	フェニル	H	エチル
118	フェニル	H	フェニル
119	3,4-(ジメトキシ)- フェニル	H	H
120	3,4-(ジメトキシ)- フェニル	メチル	メチル
121	4-(クロロ)- フェニル	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
122	4-(クロロ)- フェニル	-CH <sub>2</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -	
123	4-(メトキシ)- フェニル	-CH <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> -CH <sub>2</sub> -	
124	4-(メトキシ)- フェニル	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
125	3,4-(ジメトキシ)- フェニル	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
126	3,4,5- (トリメトキシ)- フェニル	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
127	2,3,4- (トリメトキシ)- フェニル	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
128	2-(メトキシ)- フェニル	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	

実施例	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>
129	3-(メトキシ)- フェニル	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
130	2,3-(ジメトキシ)- フェニル	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
131	3,5-(ジメトキシ)- フェニル	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
132	2,5-(ジメトキシ)- フェニル	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	

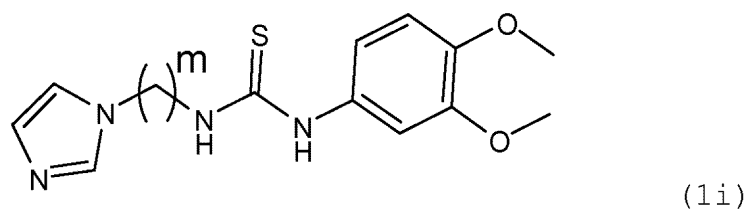
又は、  
式1hの化合物、  
【化12】



式中、nは、実施例133～135において定義してある。  
【表7】

実施例	n
133	3
134	4
135	5

又は、  
式1iの化合物、  
【化13】



式中、mは、実施例136、及び137において定義してある。

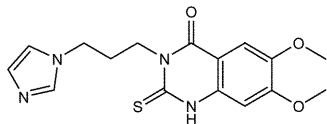
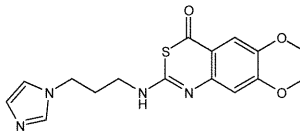
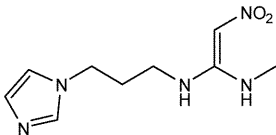
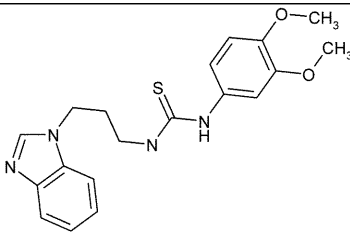
【表 8】

実施例	m
136	2
137	4

又は、

実施例138～141から選択される化合物。

【表 9】

実施例	構造
138	
139	
140	
141	

## 【請求項 1 1】

前記QC阻害剤が、塩酸1-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)チオ尿素である、請求項2～10のいずれか1項記載の使用。

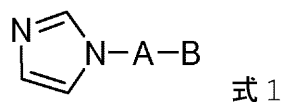
## 【請求項 1 2】

QC阻害剤を含む、診断アッセイ。

## 【請求項 1 3】

前記QC阻害剤が、その医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び立体異性体を含む式1の化合物である、請求項12記載の診断アッセイ：

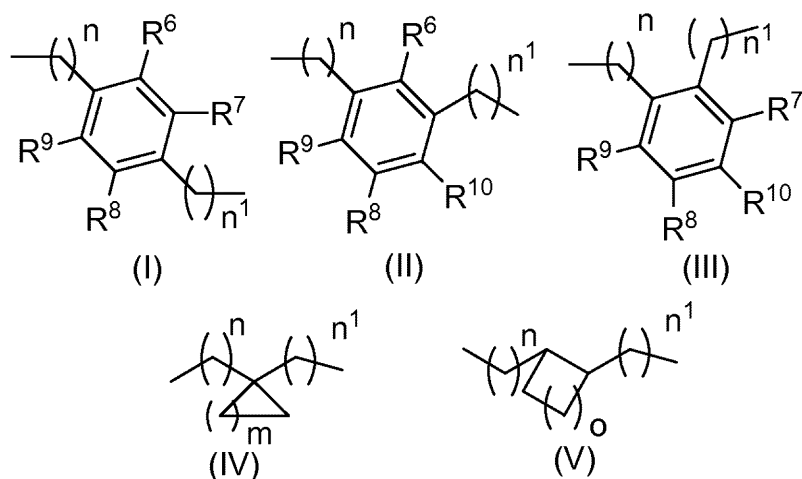
## 【化 1 4】



式中：

Aは：アルキル鎖、アルケニル鎖、若しくはアルキニル鎖か；

、又は、Aは：  
 【化 1 5】



から選択される基であり、

式中：

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、及び $R^{10}$ は、独立してH、又はアルキル鎖、アルケニル鎖、アルキニル鎖、シクロアルキル、炭素環、アリール、ヘテロアリール、若しくは複素環であり；

$n$ 、及び $n^1$ は、独立して1～5であり；

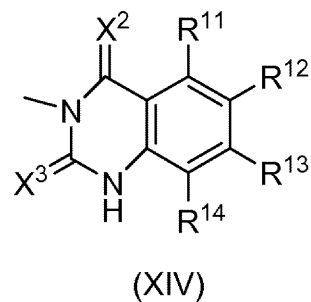
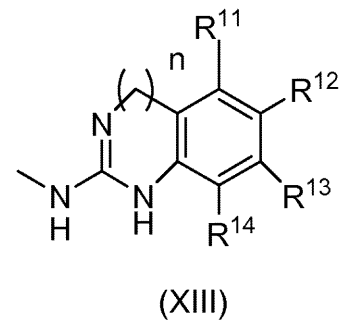
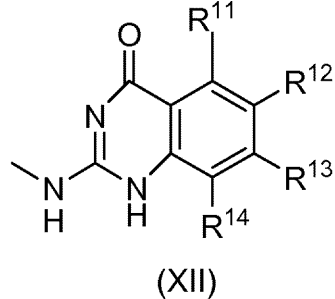
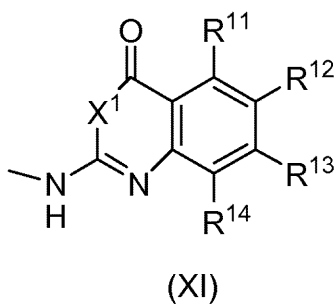
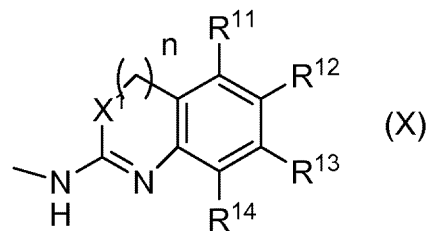
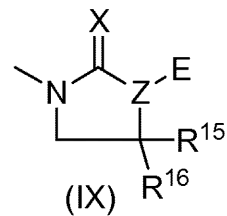
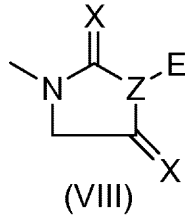
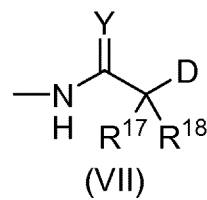
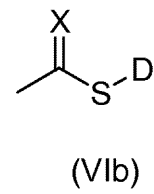
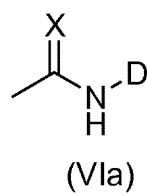
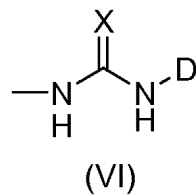
$m$ は、1～5であり；

$o$ は、0～4であり；

かつ、Bは、以下から選択される基であり：



## 【化 16】



式中：

D、及びEは、独立してアルキル鎖、アルケニル鎖、アルキニル鎖、シクロアルキル、炭素環、アリール、-アルキルアリール、ヘテロアリール、-アルキルヘテロアリール、アシル、又は複素環を表す。

Zは、CH、又はNであり；

Xは、 $CR^{20}R^{21}$ 、O、S、 $NR^{19}$ を表し、ただし、式(VIII)、及び(IX)については、Z = CHである場合、XがO、又はSであることを条件とし；

$R^{19}$ は、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-オキシアルキル、-オキシアリール、カルボニル、アミド、ヒドロキシ、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、CNからなる群から選択され；

$R^{20}$ 、及び $R^{21}$ は、独立してH、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、ヘテロアリール、-オキシャルキル、-オキシアリール、カルボニル、アミド、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、CN、 $\text{CF}_3$ から選択され；

$X^1$ 、 $X^2$ 、及び $X^3$ は、独立してO、又はSであるが、 $X^2$ 、及び $X^3$ は、両方ともがOではないことを条件とし；

Yは、O、又はSであり、ただし、Yは、 $R^{17}$ 、及び $R^{18}$ によって形成された炭素環が該環に3員を有するときに、Oでなくてもよく；

Zは、CH、又はNであり；

$R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、及び $R^{14}$ は、独立してH、アルキル鎖、アルケニル鎖、アルキニル鎖、シクロアルキル、炭素環、アリール、ヘテロアリール、複素環、ハロ、アルコキシ-、-チオアルキル、カルボキシル、カルボン酸エステル、カルボニル、カルバミド、カルビミド、チオカルバミド、又はチオカルボニル、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NO}_2$ から選択することができ；

$R^{15}$ 、及び $R^{16}$ は、独立して、互いにH、又は分枝、若しくは分枝のないアルキル鎖、又は分枝、若しくは分枝のないアルケニル鎖であり；

$R^{17}$ 、及び $R^{18}$ は、独立してH、若しくはアルキル鎖、アルケニル鎖、アルキニル鎖、炭素環、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキルから選択されるか、又は6つの環原子までで炭素環を形成するように結合することができ；

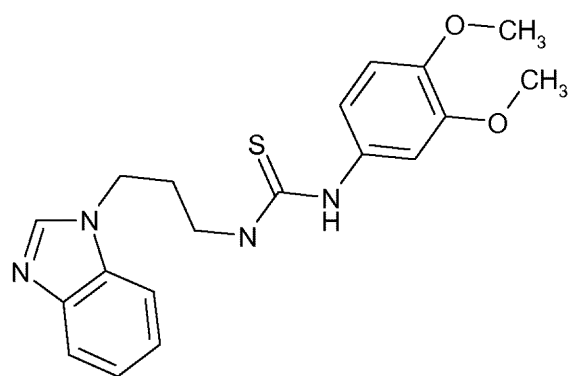
nは、0、又は1である。

【請求項14】

前記QC阻害剤、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくは立体異性体が以下から選択される、請求項12又は13記載の診断アッセイ；

式1\*の化合物；

【化17】

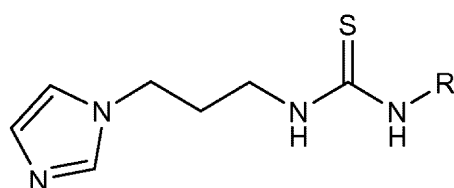


式1\*

又は、

式1aの化合物、

【化18】



(1a)

式中、Rは、実施例1～53において定義してあり；

【表 10】

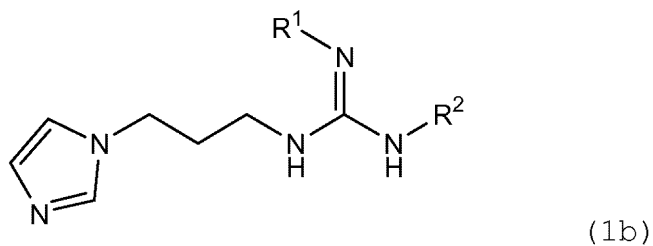
実施例	R
1	メチル
2	<i>tert</i> -ブチル
3	ベンジル
4	フェニル
5	4-(フルオロ)-フェニル
6	4-(クロロ)-フェニル
7	4-(エチル)-フェニル
8	4-(トリフルオロメチル)- フェニル
9	4-(メトキシ-カルボニル)- フェニル
10	4-(アセチル)-フェニル
11	4-(メトキシ)-フェニル
12	ビスクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン- 2-イル
13	3,4-(ジメトキシ)-フェニル
14	2,4-(ジメトキシ)-フェニル
15	3,5-(ジメトキシ)-フェニル
16	2-(メトキシ-カルボニル)- フェニル
17	4-(オキサゾール-5-yl)- フェニル
18	4-(ピラゾール-1-イル)- フェニル
19	4-(イソプロピル)-フェニル
20	4-(ピペリジン-1-スルホニル)- フェニル
21	4-(モルフォリン-4-イル)- フェニル

実施例	R
22	4-(シアノ)-フェニル
23	2,3-ジヒドロベンゾ[1,4] ジオキシン-6-イル
24	ベンゾ[1,3]ジオキサール-5- イル
25	3,4,5(トリメトキシ)- フェニル
26	3-(メトキシ)-フェニル
27	4-(エトキシ)-フェニル
28	4-(ベンジルオキシ)-フェニル
29	4-(メトキシ)-ベンジル
30	3,4-(ジメトキシ)-ベンジル
31	2-(メトキシ-カルボニル)- チオフェン-3-イル
32	3-(エトキシ-カルボニル)- 4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b] チオフェン-2-イル
33	2-(メトキシ-カルボニル)-4- (メチル)-チオフェン-3-イル
34	ベンゾ[c][1,2,5]チアゾール-4- イル
35	ベンゾ[c][1,2,5]チアゾール-5- イル
36	5-(メチル)-3-(フェニル)- イソオキサゾール-4-イル
37	3,5-(ジメチル)- イソオキサゾール-4-イル
38	4-(ヨード)-フェニル
39	4-(ブロモ)-フェニル
40	4-(メチル)-フェニル

実施例	R
41	ナフタレン-1-イル
42	4-(ニトロ)-フェニル
43	ブチル
44	シクロオクチル
45	フラン-2-イルメチル
46	テトラヒドロフラン-2-イルメチル
47	ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル
48	2-(モルフォリン-4-イル)-エチル
49	4-(メチルスルファニル)-フェニル
50	4-(ジメチルアミノ)-フェニル
51	4-(トリフルオロメトキシ)-フェニル
52	ベンゾイル
53	ピリジン-4-イル

式1bの化合物、

【化 1 9】



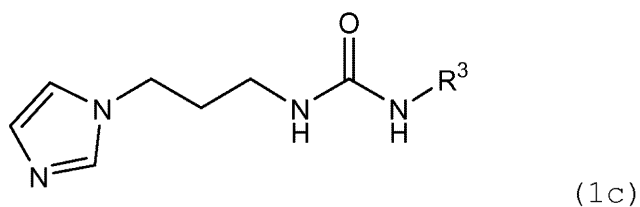
式中、 $R^1$ 、及び $R^2$ は、実施例54～95において定義してある。

【表 1 1】

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
54	シアノ	メチル
55	シアノ	3,4-(ジメトキシ)-フェニル
56	シアノ	2,4-(ジメトキシ)-フェニル
57	シアノ	3,5-(ジメトキシ)-フェニル
58	シアノ	2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-7-イル
59	シアノ	ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-6-イル
60	シアノ	3,4,5-(トリメトキシ)-フェニル
61	シアノ	3-(メトキシ)-フェニル
62	シアノ	4-(エトキシ)-フェニル
63	シアノ	4-(ベンジルオキシ)-フェニル
64	シアノ	フェニル
65	シアノ	4-(メトキシ)-フェニル
66	シアノ	4-(アセチル)-フェニル
67	シアノ	4-(ニトロ)-フェニル
68	シアノ	ベンジル
69	シアノ	ナフタレン-1-イル
70	シアノ	4-(フルオロ)-フェニル
71	シアノ	4-(ヨード)-フェニル
72	シアノ	4-(ブロモ)-フェニル
73	シアノ	シクロオクチル
74	シアノ	<i>tert</i> -ブチル
75	シアノ	4-(メチル)-フェニル
76	シアノ	4-(メチルチオ)-フェニル
77	シアノ	4-(エチル)-フェニル
78	シアノ	4-(ジメチルアミノ)-フェニル

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
79	シアノ	ブチル
80	シアノ	トリチル
81	シアノ	(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-6-イル)メチル
82	シアノ	(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル
83	シアノ	4-(トリフルオロメチル)-フェニル
84	シアノ	(フラン-2-イル)メチル
85	シアノ	2-(モルフォリン-4-イル)-エチル
86	シアノ	4-(オキサゾール-5-イル)-フェニル
87	シアノ	ピリジン-3-イル
88	シアノ	4-(シアノ)-フェニル
89	シアノ	4-(トリフルオロメトキシ)-フェニル
90	シアノ	4-(ピペリジノスルホニル)-フェニル
91	シアノ	4-(1H-ピラゾール-1-イル)-フェニル
92	H	3,4-(ジメトキシ)-フェニル
93	メチル	3,4-(ジメトキシ)-フェニル
94	シアノ	2,3,4-(トリメトキシ)-フェニル
95	シアノ	シクロヘプチル

又は、  
式1cの化合物、  
【化20】



式中、R<sup>3</sup>は、実施例96～102において定義してある。

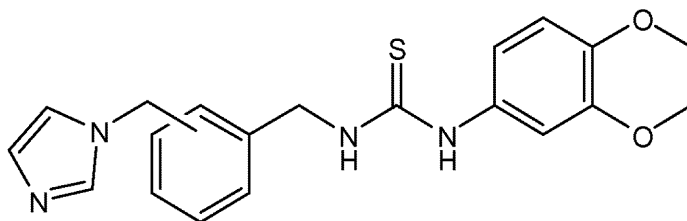
【表 1 2】

実施例	R <sup>3</sup>
96	エチル
97	6-フルオロ-4H-ベンゾ[d][1,3]ジオキシシ-8-イル
98	3-(シクロペンチルオキシ)-4-(メトキシ)-フェニル
99	4-(ヘプチルオキシ)-フェニル
100	3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-7-イル
101	4-(ブトキシ)-フェニル
102	3,4-(ジメトキシ)-フェニル

又は

式1dの化合物、

【化 2 1】

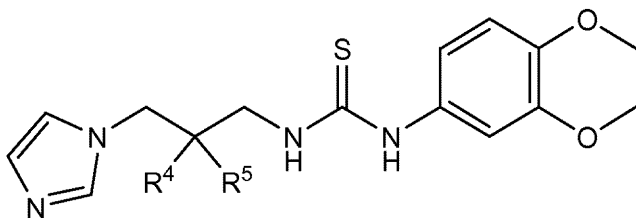


(1d)

式中、環上の位置は、実施例103～105において定義しており、  
又は、

式1eの化合物、

【化 2 2】



(1e)

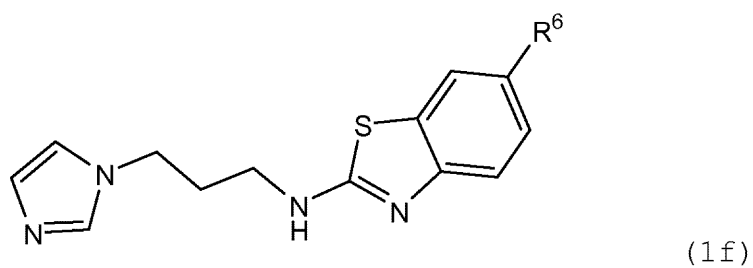
式中、R<sup>4</sup>、及びR<sup>5</sup>は、実施例106～109において定義してある。



【表 1 3】

実施例	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
106(S)	H	メチル
107(R)	メチル	H
108	メチル	メチル
109	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	

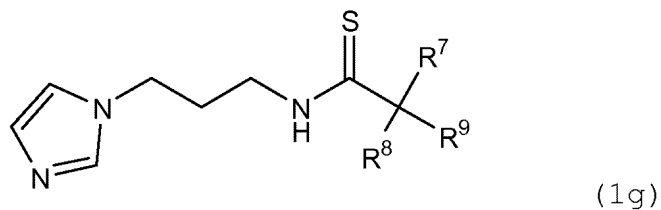
又は、  
式1fの化合物、  
【化 2 3】



式中、R<sup>6</sup>は、実施例110～112において定義してある。  
【表 1 4】

実施例	R <sup>6</sup>
110	H
111	クロロ
112	メトキシ

又は、  
式1gの化合物、  
【化 2 4】



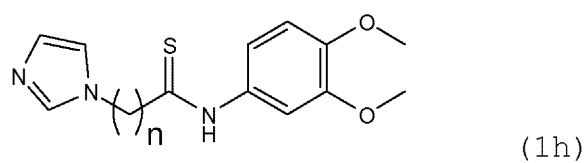
式中、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、及びR<sup>9</sup>は、実施例113～132において定義してある。

【表 15】

実施例	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>
113	フェニル	H	H
114	チオフェン-2-イル	H	H
115(R)	フェニル	メチル	H
116(S)	フェニル	H	メチル
117	フェニル	H	エチル
118	フェニル	H	フェニル
119	3,4-(ジメトキシ)-フェニル	H	H
120	3,4-(ジメトキシ)-フェニル	メチル	メチル
121	4-(クロロ)-フェニル	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
122	4-(クロロ)-フェニル	-CH <sub>2</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -	
123	4-(メトキシ)-フェニル	-CH <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> -CH <sub>2</sub> -	
124	4-(メトキシ)-フェニル	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
125	3,4-(ジメトキシ)-フェニル	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
126	3,4,5-(トリメトキシ)-フェニル	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
127	2,3,4-(トリメトキシ)-フェニル	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
128	2-(メトキシ)-フェニル	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
129	3-(メトキシ)-フェニル	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	

実施例	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>
130	2,3-(ジメトキシ)-フ エニル	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
131	3,5-(ジメトキシ)-フ エニル	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
132	2,5-(ジメトキシ)-フ エニル	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	

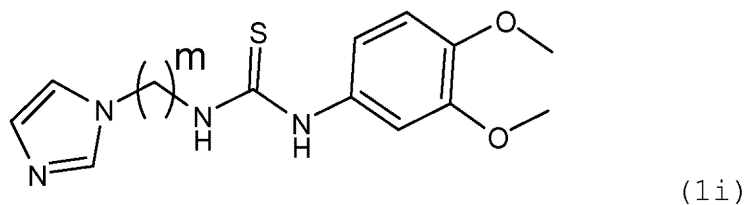
又は、  
式1hの化合物、  
【化 2 5】



式中、nは、実施例133～135において定義してある。  
【表 1 6】

実施例	n
133	3
134	4
135	5

又は、  
式1iの化合物、  
【化 2 6】



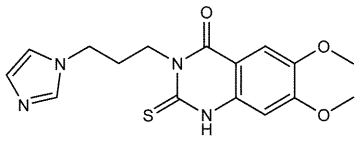
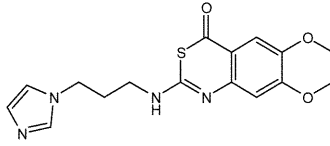
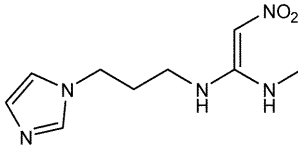
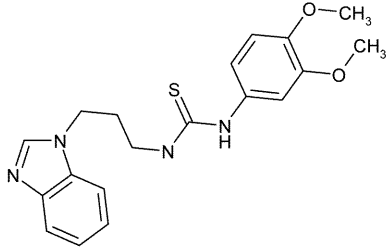
式中、mは、実施例136、及び137において定義してある。

【表 17】

実施例	m
136	2
137	4

又は、  
実施例138～141から選択される化合物。

【表 18】

実施例	構造
138	
139	
140	
141	

## 【請求項 15】

前記QC阻害剤が、塩酸1-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)チオ尿素である、請求項12～14のいずれかに記載の診断アッセイ。

## 【請求項 16】

請求項1記載のQC阻害剤を含む、軽度認知障害(MCI)、再狭窄、及び膵炎から選択される炎症性疾患又は状態の治療及び/又は予防のための医薬組成物。

## 【請求項 17】

QC阻害剤を含む、軽度認知障害(MCI)、再狭窄、及び膵炎から選択される炎症性疾患、若しくは状態を治療及び/又は予防するための医薬組成物。

## 【請求項 18】

前記疾患が軽度認知障害(MCI)である、請求項17記載の医薬組成物。

## 【請求項 19】

向知性薬、神経保護薬、抗パーキンソン病薬、アミロイドタンパク質沈着阻害剤、アミロイド合成阻害剤、抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬、及び抗多発性硬化症薬からなる

群から選択されるさらなる薬剤を含む、請求項17又は18記載の医薬組成物。

【請求項20】

前記疾患が再狭窄、及び肺炎から選択される、請求項17記載の医薬組成物。

【請求項21】

前記疾患が再狭窄である、請求項17又は20記載の医薬組成物。

【請求項22】

アンジオテンシン変換酵素の阻害剤（ACE）；アンジオテンシンII受容体遮断薬；利尿剤；カルシウムチャンネル遮断薬（CCB）；遮断薬；血小板凝集阻害剤；コレステロール吸収モジュレーター；HMG-Co-Aレダクターゼ阻害剤；高密度リポタンパク質（HDL）を増加させる化合物；レニン阻害剤；IL-6阻害剤；抗炎症性副腎皮質ステロイド；抗増殖薬；一酸化窒素ドナー；細胞外基質合成の阻害剤；成長因子、又はサイトカインシグナル伝達阻害剤；MCP-1アンタゴニスト、及びチロシンキナーゼ阻害剤からなる群から選択されるさらなる薬剤を含む、請求項17、20又は21のいずれかに記載の医薬組成物。

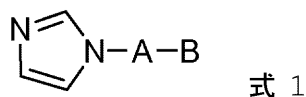
【請求項23】

前記疾患、及び／又は状態がヒトを苦しめる、請求項17～22のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項24】

前記QC阻害剤がその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び立体異性体を含む式1の化合物である、請求項17～23のいずれか1項記載の医薬組成物：

【化27】



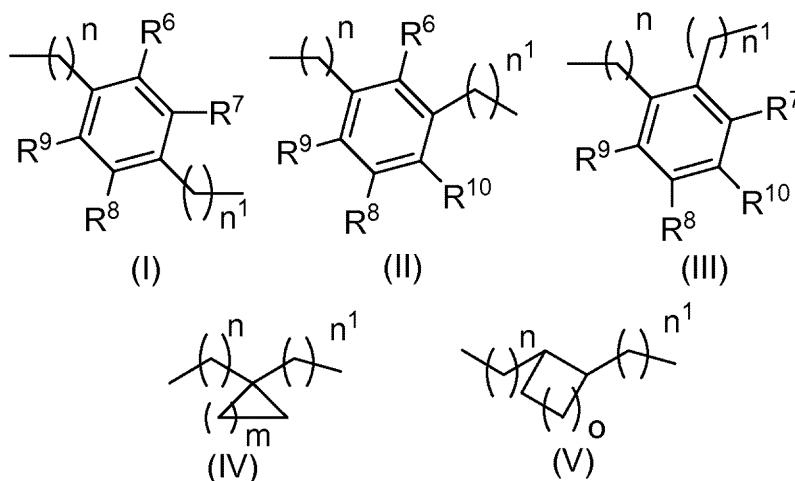
式中、

Aは：

アルキル鎖、アルケニル鎖、若しくはアルキニル鎖か；

、又はAは：

【化28】



から選択される基であり：

式中：

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、及び $R^{10}$ は、独立してH、又はアルキル鎖、アルケニル鎖、アルキニル鎖、シクロアルキル、炭素環、アリール、ヘテロアリール、若しくは複素環であり；

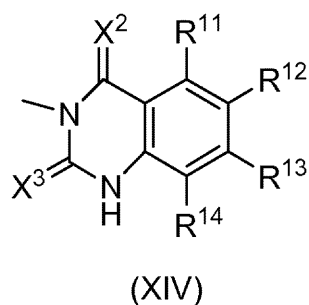
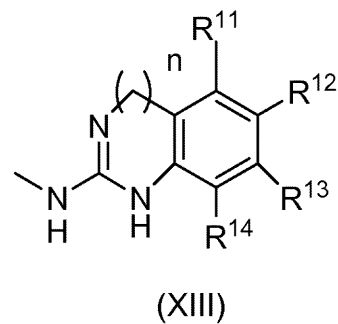
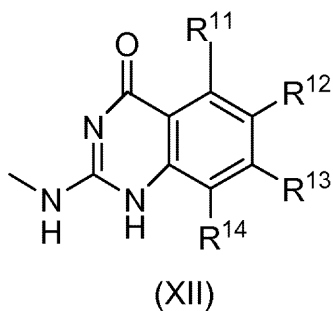
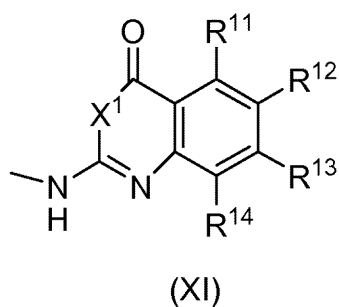
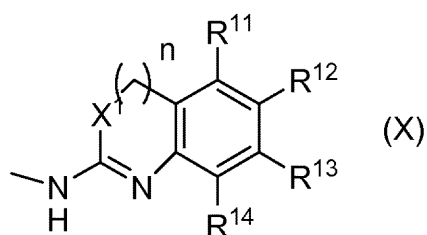
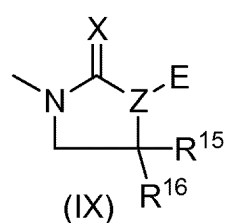
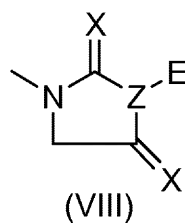
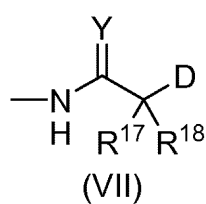
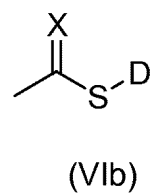
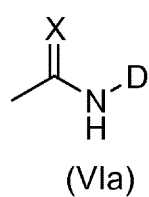
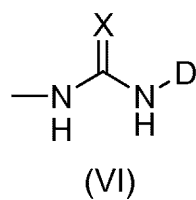
$n$ 、及び $n^1$ は、独立して1～5であり；

mは、1～5であり；

oは、0～4であり；

かつ、Bは：

【化 2 9】



から選択される基であり、

式中：

D、及びEは、独立してアルキル鎖、アルケニル鎖、アルキニル鎖、シクロアルキル、炭素環、アリール、-アルキルアリール、ヘテロアリール、-アルキルヘテロアリール、アシル、又は複素環を表す。

Zは、CH、又はNであり；

Xは、CR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>、O、S、NR<sup>19</sup>を表し、ただし、式(VIII)、及び(IX)については、Z =

CHである場合、XがO、又はSであることを条件とし；

R<sup>19</sup>は、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-オキシアルキル、-オキシアリール、カルボニル、アミド、ヒドロキシ、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、CNからなる群から選択され；

R<sup>20</sup>、及びR<sup>21</sup>は、独立してH、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、ヘテロアリール、-オキシアルキル、-オキシアリール、カルボニル、アミド、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、CN、CF<sub>3</sub>から選択され；

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、及びX<sup>3</sup>は、独立してO、又はSであるが、X<sup>2</sup>、及びX<sup>3</sup>は、両方ともがOではないことを条件とし；

Yは、O、又はSであり、ただし、Yは、R<sup>17</sup>、及びR<sup>18</sup>によって形成された炭素環が該環に3員を有するときに、Oでなくてもよく；

Zは、CH、又はNであり；

R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、及びR<sup>14</sup>は、独立してH、アルキル鎖、アルケニル鎖、アルキニル鎖、シクロアルキル、炭素環、アリール、ヘテロアリール、複素環、ハロ、アルコキシ-、-チオアルキル、カルボキシル、カルボン酸エステル、カルボニル、カルバミド、カルビミド、チオカルバミド、又はチオカルボニル、NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>から選択することができ；

R<sup>15</sup>、及びR<sup>16</sup>は、独立して、互いにH、又は分枝、若しくは分枝のないアルキル鎖、又は分枝、若しくは分枝のないアルケニル鎖であり；

R<sup>17</sup>、及びR<sup>18</sup>は、H、若しくはアルキル鎖、アルケニル鎖、アルキニル鎖、炭素環、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキルから独立して選択されるか、又は6つの環原子までで炭素環を形成するように結合することができ；

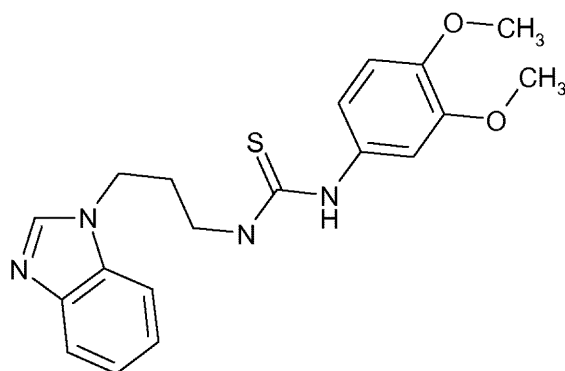
nは、0、又は1である。

#### 【請求項 25】

前記QC阻害剤、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくは立体異性体が以下から選択される、請求項17～24のいずれか1項記載の医薬組成物：

式1\*の化合物：

#### 【化 30】

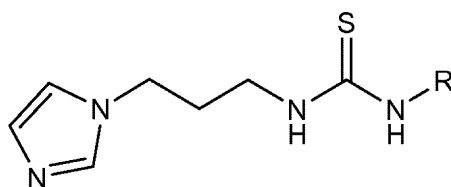


式1\*

又は

式1aの化合物、

#### 【化 31】



(1a)

式中、Rは、実施例1～53において定義してある：

【表 19】

実施例	R
1	メチル
2	<i>tert</i> -ブチル
3	ベンジル
4	フェニル
5	4-(フルオロ)-フェニル
6	4-(クロロ)-フェニル
7	4-(エチル)-フェニル
8	4-(トリフルオロメチル)- フェニル
9	4-(メトキシ-カルボニル)- フェニル
10	4-(アセチル)-フェニル
11	4-(メトキシ)-フェニル
12	ビスクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン- 2-イル
13	3,4-(ジメトキシ)-フェニル
14	2,4-(ジメトキシ)-フェニル
15	3,5-(ジメトキシ)-フェニル
16	2-(メトキシ-カルボニル)- フェニル
17	4-(オキサゾール-5-yl)-フェニル
18	4-(ピラゾール-1-イル)- フェニル
19	4-(イソプロピル)-フェニル
20	4-(ピペリジン-1-スルホニル)- フェニル
21	4-(モルフォリン-4-イル)- フェニル
22	4-(シアノ)-フェニル

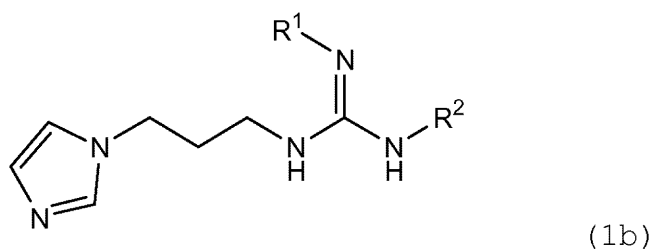


実施例	R
23	2,3-ジヒドロベンゾ[1,4] ジオキシシ-6-イル
24	ベンゾ[1,3]ジオキソール-5- イル
25	3,4,5(トリメトキシ)-フェニル
26	3-(メトキシ)-フェニル
27	4-(エトキシ)-フェニル
28	4-(ベンジルオキシ)-フェニル
29	4-(メトキシ)-ベンジル
30	3,4-(ジメトキシ)-ベンジル
31	2-(メトキシ-カルボニル)- チオフェン-3-イル
32	3-(エトキシ-カルボニル)- 4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b] チオフェン-2-イル
33	2-(メトキシ-カルボニル)-4- (メチル)-チオフェン-3-イル
34	ベンゾ[c][1,2,5]チアゾール-4- イル
35	ベンゾ[c][1,2,5]チアゾール-5- イル
36	5-(メチル)-3-(フェニル)- イソオキサゾール-4-イル
37	3,5-(ジメチル)- イソオキサゾール-4-イル
38	4-(ヨード)-フェニル
39	4-(ブロモ)-フェニル
40	4-(メチル)-フェニル
41	ナフタレン-1-イル
42	4-(ニトロ)-フェニル

実施例	R
43	ブチル
44	シクロオクチル
45	フラン-2-イルメチル
46	テトラヒドロフラン-2-イルメチル
47	ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル
48	2-(モルフォリン-4-イル)-エチル
49	4-(メチルスルファニル)-フェニル
50	4-(ジメチルアミノ)-フェニル
51	4-(トリフルオロメトキシ)-フェニル
52	ベンゾイル
53	ピリジン-4-イル

式1bの化合物、

【化 3 2】



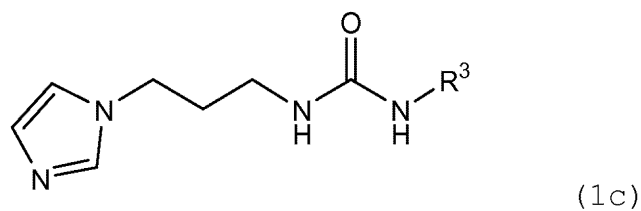
式中、 $R^1$ 、及び $R^2$ は、実施例54～95において定義してある。

【表 20】

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
54	シアノ	メチル
55	シアノ	3,4-(ジメトキシ)-フェニル
56	シアノ	2,4-(ジメトキシ)-フェニル
57	シアノ	3,5-(ジメトキシ)-フェニル
58	シアノ	2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-7-イル
59	シアノ	ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-6-イル
60	シアノ	3,4,5-(トリメトキシ)-フェニル
61	シアノ	3-(メトキシ)-フェニル
62	シアノ	4-(エトキシ)-フェニル
63	シアノ	4-(ベンジルオキシ)-フェニル
64	シアノ	フェニル
65	シアノ	4-(メトキシ)-フェニル
66	シアノ	4-(アセチル)-フェニル
67	シアノ	4-(ニトロ)-フェニル
68	シアノ	ベンジル
69	シアノ	ナフタレン-1-イル
70	シアノ	4-(フルオロ)-フェニル
71	シアノ	4-(ヨード)-フェニル
72	シアノ	4-(ブロモ)-フェニル
73	シアノ	シクロオクチル
74	シアノ	<i>tert</i> -ブチル
75	シアノ	4-(メチル)-フェニル
76	シアノ	4-(メチルチオ)-フェニル
77	シアノ	4-(エチル)-フェニル
78	シアノ	4-(ジメチルアミノ)-フェニル
79	シアノ	ブチル

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
80	シアノ	トリチル
81	シアノ	(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-6 イル)メチル
82	シアノ	(テトラヒドロフラン-2 イル)メチ ル
83	シアノ	4-(トリフルオロメチル)-フェニル
84	シアノ	(フラン-2-イル)メチル
85	シアノ	2-(モルフォリン-4-イル)-エチル
86	シアノ	4-(オキサゾール-5 イル)-フェニ ル
87	シアノ	ピリジン-3-イル
88	シアノ	4-(シアノ)-フェニル
89	シアノ	4-(トリフルオロメトキシ)-フェニ ル
90	シアノ	4-(ピペリジノスルホニル)-フェニ ル
91	シアノ	4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニ ル
92	H	3,4-(ジメトキシ)-フェニル
93	メチル	3,4-(ジメトキシ)-フェニル
94	シアノ	2,3,4-(トリメトキシ)-フェニル
95	シアノ	シクロヘプチル

又は、  
式1cの化合物、  
【化 3 3】

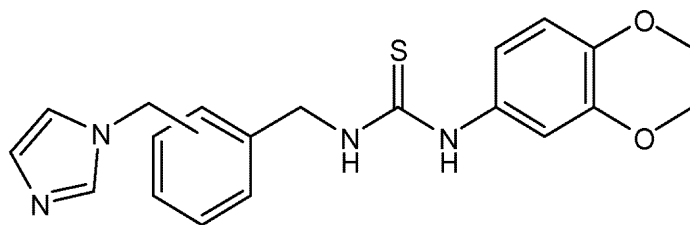


式中、R<sup>3</sup>は、実施例96～102において定義してある。

【表 2 1】

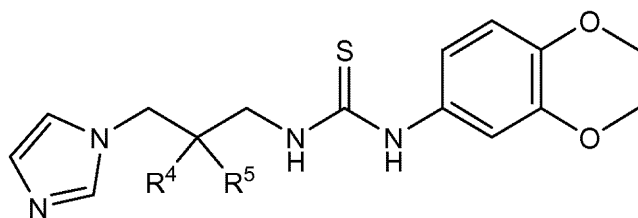
実施例	R <sup>3</sup>
96	エチル
97	6-フルオロ-4H-ベンゾ[d][1,3]ジオキシシ-8-イル
98	3-(シクロペンチルオキシ)-4-(メトキシ)-フェニル
99	4-(ヘプチルオキシ)-フェニル
100	3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-7-イル
101	4-(ブトキシ)-フェニル
102	3,4-(ジメトキシ)-フェニル

又は、  
式1dの化合物、  
【化 3 4】



(1d)

式中、環上の位置は、実施例103～105において定義してある。  
又は、  
式1eの化合物  
【化 3 5】



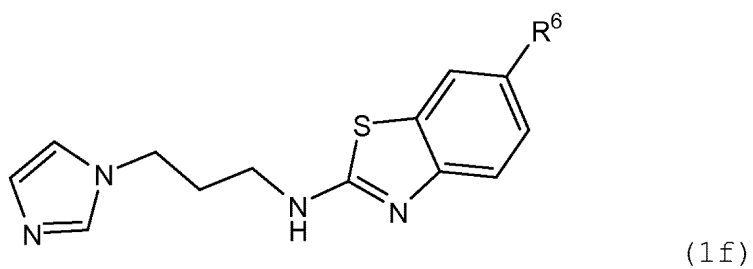
(1e)

式中、R<sup>4</sup>、及びR<sup>5</sup>は、実施例106～109において定義してある。

【表 2 2】

実施例	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
106 (S)	H	メチル
107 (R)	メチル	H
108	メチル	メチル
109	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	

又は、  
式1fの化合物、  
【化 3 6】

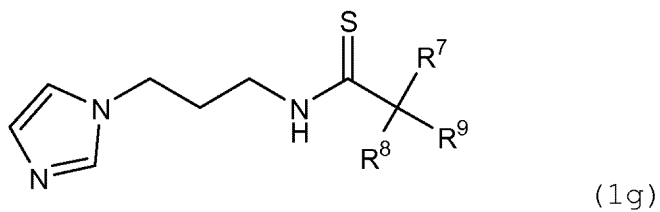


式中、R<sup>6</sup>は、実施例110～112において定義してある。

【表 2 3】

実施例	R <sup>6</sup>
110	H
111	クロロ
112	メトキシ

又は、  
式1gの化合物、  
【化 3 7】



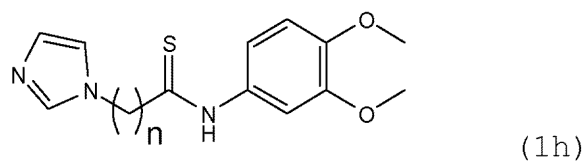
式中、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、及びR<sup>9</sup>は、実施例113～132において定義してある。

【表 2 4】

実施例	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>
113	フェニル	H	H
114	チオフェン-2-イル	H	H
115(R)	フェニル	メチル	H
116(S)	フェニル	H	メチル
117	フェニル	H	エチル
118	フェニル	H	フェニル
119	3,4-(ジメトキシ)- フェニル	H	H
120	3,4-(ジメトキシ)- フェニル	メチル	メチル
121	4-(クロロ)- フェニル	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
122	4-(クロロ)- フェニル	-CH <sub>2</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -	
123	4-(メトキシ)- フェニル	-CH <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> -CH <sub>2</sub> -	
124	4-(メトキシ)- フェニル	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
125	3,4-(ジメトキシ)- フェニル	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
126	3,4,5- (トリメトキシ)- フェニル	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
127	2,3,4- (トリメトキシ)- フェニル	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
128	2-(メトキシ)- フェニル	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	

実施例	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>
129	3-(メトキシ)- フェニル	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
130	2,3-(ジメトキシ)- フェニル	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
131	3,5-(ジメトキシ)- フェニル	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
132	2,5-(ジメトキシ)- フェニル	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	

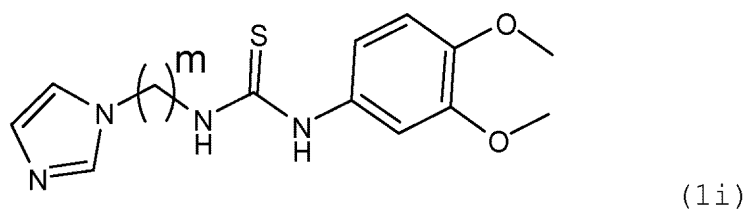
又は、  
式1hの化合物、  
【化38】



式中、nは、実施例133～135において定義してある。  
【表25】

実施例	n
133	3
134	4
135	5

又は、  
式1iの化合物、  
【化39】



式中、mは、実施例136、及び137において定義してある。



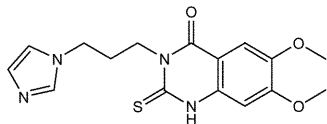
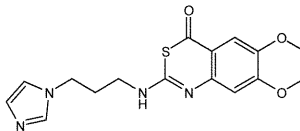
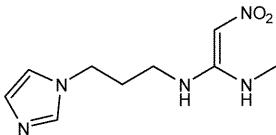
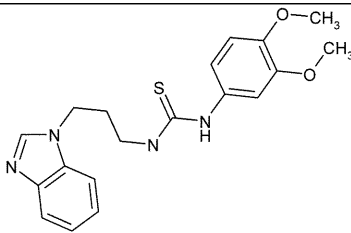
【表 2 6】

実施例	m
136	2
137	4

又は、

実施例138～141から選択される化合物。

【表 2 7】

実施例	構造
138	
139	
140	
141	

【請求項 2 6】

前記QC阻害剤が、塩酸1-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)チオ尿素である、請求項17～25のいずれか1項記載の医薬組成物。