(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2015 年 6 月 4 日(04.06.2015)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2015/080180 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/472 (2006.01) *A61K 31/5585* (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01) *A61K 45/00* (2006.01)
A61K 31/4174 (2006.01) *A61P 9/12* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 31/5578 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2014/081314

(22) 国際出願日: 2014 年 11 月 27 日(27.11.2014)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2013-247446 2013 年 11 月 29 日(29.11.2013) JP

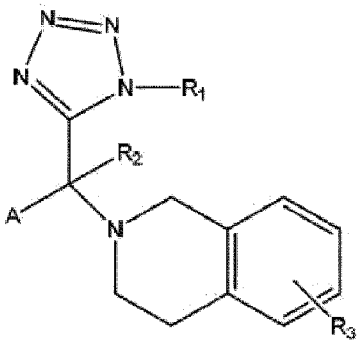
(71) 出願人: 国立大学法人 東京大学(THE UNIVERSITY OF TOKYO) [JP/JP]; 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目３番１号 Tokyo (JP). 国立大学法人岡山大学(NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION OKAYAMA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒7008530 岡山県岡山市北区津島中一丁目１番１号 Okayama (JP).

(72) 発明者: 長野 哲雄(NAGANO Tetsuo); 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目３番１号 国立大学法人東京大学内 Tokyo (JP). 岡部 隆義(OKABE Takayoshi); 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目３番１号 国立大学法人東京大学内 Tokyo (JP). 小島 宏建(KOJIMA Hirotatsu); 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目３番１号 国立大学法人東京大学内 Tokyo (JP). 鈴木 聡文(SUZUKI Akifumi); 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目３番１号 国立大学法人東京大学内 Tokyo (JP). 花岡 健二郎(HANAOKA Kenjiro); 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目３番１号 国立大学法人東京大学内 Tokyo (JP). 下西 学(SHIMONISHI Manabu); 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目３番１号 国立大学法人東京大学内 Tokyo (JP). 江頭 慎一郎(EGASHIRA Shinichiro); 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目３番１号 国立大学法人東京大学内 Tokyo (JP). 中野 浩史(NAKANO Hirofumi); 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目３番１号 国立大学法人東京大学内 Tokyo (JP). 熊谷 和夫(KUMAGAI Kazuo); 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目３番１号 国立大学法人東京大学内 Tokyo (JP). 宮地 弘幸(MIYACHI Hiroyuki); 〒7008530 岡山県岡山市北区津島中一丁目１番１号 国立大学法人岡山大学内 Okayama (JP). 松野 研司(MATSUNO Kenji); 〒7008530 岡山県岡山市北区津島中一丁目１番１号 国立大学法人岡山大学内 Okayama (JP). 脇 稔(WAKI Minoru); 〒

[続葉有]

(54) **Title**: PULMONARY HYPERTENSION TREATING AGENT

(54) 発明の名称 : 肺高血圧症治療剤



(1)

(57) **Abstract**: [Problem] The present invention addresses the problem of providing a compound that is useful for preventing or treating diseases associated with malfunctioning of PGI_2 receptors, in particular, pulmonary hypertension. [Solution] A positive allosteric regulator of a PGI_2 receptor which comprises a compound represented by formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate thereof. (1) (In the formula, R^1 is a branched chain or cyclic alkyl or alkenyl having 3 to 10 carbon atoms which may be substituted, R^2 is a hydrogen atom or an alkyl having 1 to 6 carbon atoms which may be substituted, R^3 is 1 to 4 substituents which are the same or different independently selected from the group consisting of a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl having 1 to 6 carbon atoms which may be substituted, and an alkoxy having 1 to 6 carbon atoms which may be substituted, and A is an aryl which may be substituted or a heteroaryl which may be substituted.)

(57) 要約: 【課題】ＰＧＩ$_2$受容体の機能低下に関連する疾患、特に肺高血圧症の予防又は治療に有用な化合物を提供することを課題とするものである。【解決手段】以下の式（１）で表される化合物又はその薬学上許容される塩、水和物、若しくは溶媒和物を含むＰＧＩ$_2$受容体のポジティブアロステリック制御剤。（式中、Ｒ^{1}は、置換されていてもよい分岐鎖状又は環状の炭素数３～１０のアルキル及びアルケニルを表し、Ｒ^{2}は、水素原子、又は置換されていてもよい炭素数１～６のアルキルを表し、Ｒ^{3}は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭素数１～６のアルキル、及び置換されていてもよい炭素数１～６のアルコキシよりなる群から独立に選択される１～４個の同一又は異なる置換基を表し、Ａは、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールを表す。）

WO 2015/080180 A1

7008530 岡山県岡山市北区津島中一丁目１番１号　国立大学法人岡山大学内 Okayama (JP).

(74) 代理人: 小野　誠, 外 (ONO Makoto et al.); 〒1070051 東京都港区元赤坂一丁目２番７号　赤坂Ｋタワー　アンダーソン・毛利・友常法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

明　細　書

発明の名称 ： 肺高血圧症治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、ＰＧＩ$_2$受容体の機能低下に関連する疾患、特に肺高血圧症の予防又は治療に有用な化合物に関する。

背景技術

[0002] 肺高血圧症（ｐｕｌｍｏｎａｒｙ　ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ、以下「ＰＨ」ともいう）は肺動脈の血圧が高くなる疾患の総称であり、多くが種々の心肺疾患に続発する。肺高血圧症は、いわゆる希少疾患であるが、その発症からの生命予後が平均３年であることが知られている。一般に、発症の早期段階では無症状であるが、その進行によって、労作時息切れや労作時呼吸困難などの症状が現れる。そして、さらに進行すると、右心室が肥大及び拡張して、最悪の場合には、右心不全を併発して死に至ることもある。

[0003] 一方、ＰＧＩ$_2$（プロスタサイクリン）は、Ｇタンパク質共役型受容体の一種であるＰＧＩ$_2$受容体との結合によって細胞中のｃＡＭＰ濃度を向上させる脂質分子であり、強力な血管拡張作用を有し、血小板凝集抑制作用や血管平滑筋増殖抑制作用といった薬理作用を有することが知られている。肺高血圧症患者では当該ＰＧＩ$_2$値が低いことが判明しており、近年、症状が進行した場合の肺高血圧症における治療方法としては、ＰＧＩ$_2$受容体アゴニスト、すなわちＰＧＩ$_2$及びその誘導体を静脈注射等で投与する処置が行われている（例えば、特許文献１）。しかし、既存のＰＧＩ$_2$受容体アゴニスト製剤では、生体内半減期が約５分程度と短く製剤が不安定であり、また、血中濃度を維持するため高用量を投与すると全身性低血圧や出血などの副作用の危険が生じる。それゆえ、現状のＰＧＩ$_2$製剤の投与では、連続的な静脈注入を行わざるを得ないが、患者の負担が大きくＱＯＬ（Ｑｕａｌｉｔｙ　ｏｆ　Ｌｉｆｅ）が極めて悪い。従って、安定で経口投与可能な新たな治療薬の開発や投与方法の改良が望まれている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特開平８－１０９１６２

発明の開示

発明が解決しようとする課題

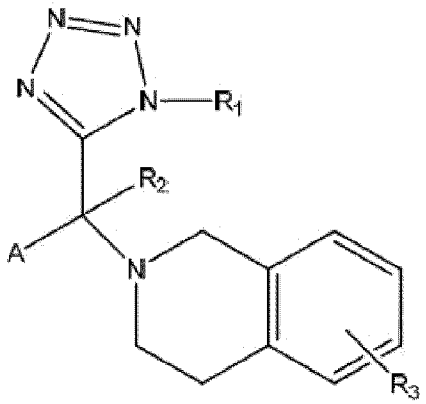
[0005] そこで、本発明は、肺高血圧症の予防又は治療に有用な化合物を提供することを課題とするものである。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、上記課題を解決するべく鋭意検討を行った結果、テトラゾール誘導体がPGI_2受容体の内在性リガンド結合部位以外のサイトに結合して、PGI_2の受容体感受性を向上させる、いわゆる正のアロステリックモジュレーター活性（ポジティブアロステリック制御活性）を示すことを新規に見出し、本発明を完成するに至った。

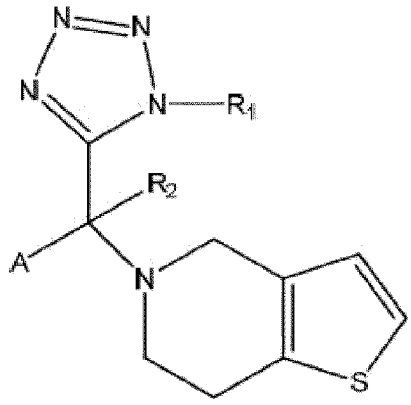
[0007] すなわち、本発明は、一態様において、以下の式（１）～（３）より選択される化合物又はその薬学上許容される塩、水和物、若しくは溶媒和物を含むPGI_2受容体のポジティブアロステリック制御剤を提供するものである。

[化1]



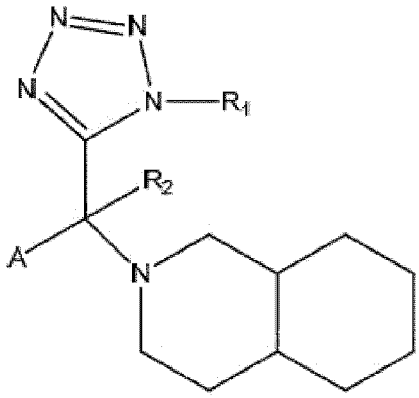
（1）

[化2]



(2)

[化3]



(3)

[0008] ここで、式中、Ｒ[1]は、置換されていてもよい分岐鎖状又は環状の炭素数３～１０のアルキル及びアルケニルを表し、Ｒ[2]は、水素原子、又は置換されていてもよい炭素数１～６のアルキルを表し、Ｒ[3]は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭素数１～６のアルキル、及び置換されていてもよい炭素数１～６のアルコキシよりなる群から独立に選択される１～４個の同一又は異なる置換基を表し、Ａは、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールを表す。

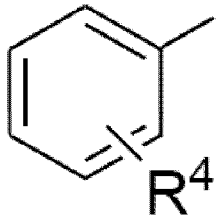
[0009] 上記式（１）～（３）において、好ましくは、Ｒ[1]が、ｔｅｒｔ－ブチル、１，１－ジメチルプロピル、１－メチルシクロペンチル、１－メチルシクロヘキシル、１－メチルシクロヘプチル、３－メチル－３－ペンチル、及びアダマンチルから選択される。より好ましくは、Ｒ[1]が、ｔｅｒｔ－ブチル、１，１－ジメチルプロピル、又は１－メチルシクロヘキシルである。

[0010] 上記式において、好ましくは、R^2及びR^3が、いずれも水素原子である。

[0011] 上記式（１）～（３）において、好ましくは、Ａが、それぞれ置換されていてもよい、フェニル、チエニル、フリル、ピロリル、インドリル、ベンゾチオフェニル、及びベンゾフラニルよりなる群から選択される。

[0012] 一つの好ましい態様において、本発明は、前記式（１）～（３）において、Ａが以下の構造を有する基である、ポジティブアロステリック制御剤を提供するものである。

[化4]



[0013] ここで、R^4は、水素原子、置換されていてもよい炭素数１～６のアルキル、置換されていてもよい炭素数１～６のアルコキシ、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよい炭素数１～６のアルキルチオ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアセチルアミノ、置換されていてもよいシリルアルキニル、置換されていてもよいベンジルオキシ、及びニトロよりなる群から独立に選択される１～５個の同一又は異なる置換基を表し；又は、２つのR^4が存在する場合、当該２つのR^4は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、ヘテロ原子を含んでいてもよい飽和又は不飽和の環構造を形成してもよい。

[0014] 上記式（２）において、好ましくは、R^4が、水素原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ベンジルオキシ基、及びアルキルチオ基よりなる群から選択される。より好ましくは、少なくとも１つのR^4が水素原子であり、少なくとも１つの他のR^4が２－ヒドロキシ基、２－アルコキシ基、２－ベンジルオキシ基、又は２－アルキルチオ基である。

[0015] また、本発明は、一態様において、PGI_2受容体のポジティブアロステリックモジュレーター活性を示す新規テトラゾール誘導体、又はその薬学上許

容される塩、水和物、若しくは溶媒和物を提供するものである。

[0016] 別の側面において、本発明は、上記ポジティブアロステリック制御剤を含む、ＰＧＩ$_2$受容体の機能低下によって惹起される疾患を治療又は予防するための医薬組成物を提供するものである。好ましくは、当該疾患は、肺高血圧症である。また、本発明は、上記ポジティブアロステリック制御剤を含む血小板凝集抑制剤を提供する。

[0017] また、本発明は、（Ａ）上記ポジティブアロステリック制御剤；及び（Ｂ）ＰＧＩ$_2$受容体アゴニストを含む、ＰＧＩ$_2$受容体の機能低下によって惹起される疾患を治療又は予防するための組み合わせ医薬を提供するものである。好ましくは、当該ＰＧＩ$_2$受容体アゴニストは、エポプロステノール、イロプロスト、シカプロスト、ベラプロスト、イブジラスト、オザグレル、イスボグレル、カルバプロスタサイクリン、クリンプロスト、アタプロスト、シプロステン、ナクサプロステン、タプロステン、ピミルプロスト、及びフタラジノールよりなる群から選択される。当該疾患は、好ましくは、肺高血圧症である。

[0018] 更なる側面において、ＰＧＩ$_2$受容体の機能低下によって惹起される疾患を治療又は予防するための医薬を製造するための、上記式（１）～（３）で表される化合物の使用を提供するものである。

発明の効果

[0019] 本発明によれば、ＰＧＩ$_2$受容体のポジティブアロステリックモジュレーター活性を有するテトラゾール誘導体を有効成分とする、肺高血圧症等のＰＧＩ$_2$受容体の機能低下に由来する疾患を予防又は治療するための新規医薬を提供することができる。かかるアロステリック作用を利用することによって、従来のＰＧＩ$_2$アゴニストとは異なる母核が取得でき、経口投与の可能性が高まることが期待され、また生体内の制御に適した血圧コントロールが可能となる。これにより、不安定なＰＧＩ$_2$製剤を投与することなく、或いはＰＧＩ$_2$製剤と併用することで当該ＰＧＩ$_2$製剤の投与量を大幅に減量することが可能となるため、望ましくない副作用の回避、病態の改善、及び投与処置にお

ける患者の負担軽減を達成することができる。より具体的には、本発明で見出したテトラゾール誘導体は、ＰＧＩ$_2$受容体に結合し、μＭレベルで作用して、当該受容体のアゴニストに対する感受性を１０倍以上向上させるという優れた効果を示した。

図面の簡単な説明

[0020] [図1]図１は、種々の濃度のテトラゾール誘導体存在下におけるエポプロステノール－ｃＡＭＰ産生曲線を示すグラフである

[図2]図２は、本発明のテトラゾール誘導体の存在下及び非存在下における血管収縮抑制を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0021] 以下、本発明の実施形態について説明する。本発明の範囲はこれらの説明に拘束されることはなく、以下の例示以外についても、本発明の趣旨を損なわない範囲で適宜変更し実施することができる。

[0022] １．定義

本明細書中において、「ポジティブアロステリック制御」又は「ポジティブアロステリックモジュレーター活性」とは、ＰＧＩ$_2$受容体のオルソステリック結合部位ではなく、アロステリック結合部位に結合して、ＰＧＩ$_2$受容体オルソステリック制御物質（ＰＧＩ$_2$受容体アゴニスト）による生体内反応を増強することを意味する。ここで、「オルソステリック結合部位」は、ＰＧＩ$_2$受容体の内在性リガンド（アゴニスト）が結合する場所であり、「アロステリック結合部位」は、受容体の内在性リガンドが結合する場所とは異なる場所で、そこに結合する物質によって受容体機能が影響を受ける場所である。そして、「ポジティブアロステリック制御剤」又は「ポジティブアロステリックモジュレーター」という語は、上記の「ポジティブアロステリック制御」又は「ポジティブアロステリックモジュレーター活性」を示す化合物及び当該化合物を含む組成物を意味する。

[0023] 本明細書中において、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を意味する。

[0024] 本明細書中において、「アルキル」は直鎖状、分枝鎖状、環状、又はそれらの組み合わせからなる脂肪族炭化水素基のいずれであってもよい。アルキル基の炭素数は特に限定されないが、例えば炭素数１～２０個（$C_{1\sim20}$）である。炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「アルキル」を意味する。例えば、$C_{1\sim8}$アルキルには、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ｎｅｏ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、イソヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチル等が含まれる。本明細書において、アルキル基は任意の置換基を1個以上有していてもよい。該置換基としては、例えば、アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、モノ若しくはジ置換アミノ基、置換シリル基、又はアシルなどを挙げることができるが、これらに限定されることはない。アルキル基が２個以上の置換基を有する場合には、それらは同一でも異なっていてもよい。アルキル部分を含む他の置換基（例えばアルコシ基、アリールアルキル基など）のアルキル部分についても同様である。

[0025] 本明細書中において、「アルケニル」は、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を有している直鎖又は分枝鎖の炭化水素基をいう。例えば、ビニル、アリル、１－プロペニル、イソプロペニル、１－ブテニル、２－ブテニル、３－ブテニル、１，３－ブタンジエニル、１－ペンテニル、２－ペンテニル、３－ペンテニル、４－ペンテニル、１，３－ペンタンジエニル、１－ヘキセニル、２－ヘキセニル、３－ヘキセニル、４－ヘキセニル、５－ヘキセニル及び１，４－ヘキサンジエニル）を含む。二重結合についてシス配座またはトランス配座のいずれであってもよい。

[0026] 本明細書中において、「アリール」は単環式又は縮合多環式の芳香族炭化水素基のいずれであってもよく、環構成原子としてヘテロ原子（例えば、酸素原子、窒素原子、又は硫黄原子など）を１個以上含む芳香族複素環であってもよい。この場合、これを「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香族」と呼ぶ場合もある。アリールが単環および縮合環のいずれである場合も、すべ

ての可能な位置で結合しうる。単環式のアリールの非限定的な例としては、フェニル基、チエニル基（２－又は３－チエニル基）、ピリジル基、フリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、ピラゾリル基、２－ピラジニル基、ピリミジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピリダジニル基、３－イソチアゾリル基、３－イソオキサゾリル基、１，２，４－オキサジアゾール－５－イル基又は１，２，４－オキサジアゾール－３－イル基等が挙げられる。縮合多環式のアリールの非限定的な例としては、１－ナフチル基、２－ナフチル基、１－インデニル基、２－インデニル基、２，３－ジヒドロインデン－１－イル基、２，３－ジヒドロインデン－２－イル基、２－アンスリル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、１，２－ジヒドロイソキノリル基、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリル基、インドリル基、イソインドリル基、フタラジニル基、キノキサリニル基、ベンゾフラニル基、２，３－ジヒドロベンゾフラン－１－イル基、２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－イル基、２，３－ジヒドロベンゾチオフェン－１－イル基、２，３－ジヒドロベンゾチオフェン－２－イル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、フルオレニル基又はチオキサンテニル基等が挙げられる。本明細書において、アリール基はその環上に任意の置換基を１個以上有していてもよい。該置換基としては、例えば、アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、モノ若しくはジ置換アミノ基、置換シリル基、又はアシルなどを挙げることができるが、これらに限定されることはない。アリール基が２個以上の置換基を有する場合には、それらは同一でも異なっていてもよい。アリール部分を含む他の置換基（例えばアリールオキシ基やアリールアルキル基など）のアリール部分についても同様である。

[0027] 本明細書中において、「アリールアルキル」は、上記アリールで置換されたアルキルを表す。アリールアルキルは、任意の置換基を１個以上有していてもよい。該置換基としては、例えば、アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、モノ若しくはジ置換アミノ基、置換シリル基、又はアシル基などを挙げることができるが、これらに限定されることはない。アシル基が２個以上

の置換基を有する場合には、それらは同一でも異なっていてもよい。アリールアルキルの非限定的な例としては、ベンジル基、２－チエニルメチル基、３－チエニルメチル基、２－ピリジルメチル基、３－ピリジルメチル基、４－ピリジルメチル基、２－フリルメチル基、３－フリルメチル基、２－チアゾリルメチル基、４－チアゾリルメチル基、５－チアゾリルメチル基、２－オキサゾリルメチル基、４－オキサゾリルメチル基、５－オキサゾリルメチル基、１－ピラゾリルメチル基、３－ピラゾリルメチル基、４－ピラゾリルメチル基、２－ピラジニルメチル基、２－ピリミジニルメチル基、４－ピリミジニルメチル基、５－ピリミジニルメチル基、１－ピロリルメチル基、２－ピロリルメチル基、３－ピロリルメチル基、１－イミダゾリルメチル基、２－イミダゾリルメチル基、４－イミダゾリルメチル基、３－ピリダジニルメチル基、４－ピリダジニルメチル基、３－イソチアゾリルメチル基、３－イソオキサゾリルメチル基、１，２，４－オキサジアゾール－５－イルメチル基又は１，２，４－オキサジアゾール－３－イルメチル基等が挙げられる。

[0028] 同様に、本明細書中において、「アリールアルケニル」は、上記アリールで置換されたアルケニルを表す。

[0029] 本明細書中において、「アルコキシ基」とは、前記アルキル基が酸素原子に結合した構造であり、例えば直鎖状、分枝状、環状又はそれらの組み合わせである飽和アルコキシ基が挙げられる。例えば、メトキシ基、エトキシ基、ｎ－プロポキシ基、イソプロポキシ基、シクロプロポキシ基、ｎ－ブトキシ基、イソブトキシ基、ｓ－ブトキシ基、ｔ－ブトキシ基、シクロブトキシ基、シクロプロピルメトキシ基、ｎ－ペンチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロプロピルエチルオキシ基、シクロブチルメチルオキシ基、ｎ－ヘキシルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロプロピルプロピルオキシ基、シクロブチルエチルオキシ基又はシクロペンチルメチルオキシ基等が好適な例として挙げられる。

[0030] 本明細書中において、「アリールオキシ基」とは、前記アリール基が酸素

原子を介して結合する基である。アリールオキシ基としては、例えば、フェノキシ基、２－チエニルオキシ基、３－チエニルオキシ基、２－ピリジルオキシ基、３－ピリジルオキシ基、４－ピリジルオキシ基、２－フリルオキシ基、３－フリルオキシ基、２－チアゾリルオキシ基、４－チアゾリルオキシ基、５－チアゾリルオキシ基、２－オキサゾリルオキシ基、４－オキサゾリルオキシ基、５－オキサゾリルオキシ基、１－ピラゾリルオキシ基、３－ピラゾリルオキシ基、４－ピラゾリルオキシ基、２－ピラジニルオキシ基、２－ピリミジニルオキシ基、４－ピリミジニルオキシ基、５－ピリミジニルオキシ基、１－ピロリルオキシ基、２－ピロリルオキシ基、３－ピロリルオキシ基、１－イミダゾリルオキシ基、２－イミダゾリルオキシ基、４－イミダゾリルオキシ基、３－ピリダジニルオキシ基、４－ピリダジニルオキシ基、３－イソチアゾリルオキシ基、３－イソオキサゾリルオキシ基、１，２，４－オキサジアゾール－５－イルオキシ基、又は１，２，４－オキサジアゾール－３－イルオキシ基等が例示される。

[0031] 本明細書中において、「アルキレン」とは、直鎖状または分枝状の飽和炭化水素からなる二価の基であり、例えば、メチレン、１－メチルメチレン、１，１－ジメチルメチレン、エチレン、１－メチルエチレン、１－エチルエチレン、１，１－ジメチルエチレン、１，２－ジメチルエチレン、１，１－ジエチルエチレン、１，２－ジエチルエチレン、１－エチル－２－メチルエチレン、トリメチレン、１－メチルトリメチレン、２－メチルトリメチレン、１，１－ジメチルトリメチレン、１，２－ジメチルトリメチレン、２，２－ジメチルトリメチレン、１－エチルトリメチレン、２－エチルトリメチレン、１，１－ジエチルトリメチレン、１，２－ジエチルトリメチレン、２，２－ジエチルトリメチレン、２－エチル－２－メチルトリメチレン、テトラメチレン、１－メチルテトラメチレン、２－メチルテトラメチレン、１，１－ジメチルテトラメチレン、１，２－ジメチルテトラメチレン、２，２－ジメチルテトラメチレン、２，２－ジ－ｎ－プロピルトリメチレン等が挙げられる。

[0032] 本明細書中において、「アルケニレン」とは、直鎖状または分枝状の少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を有している不飽和炭化水素からなる二価の基であり、例えば、エテニレン、１－メチルエテニレン、１－エチルエテニレン、１，２－ジメチルエテニレン、１，２－ジエチルエテニレン、１－エチル－２－メチルエテニレン、プロペニレン、１－メチル－２－プロペニレン、２－メチル－２－プロペニレン、１，１－ジメチル－２－プロペニレン、１，２－ジメチル－２－プロペニレン、１－エチル－２－プロペニレン、２－エチル－２－プロペニレン、１，１－ジエチル－２－プロペニレン、１，２－ジエチル－２－プロペニレン、１－ブテニレン、２－ブテニレン、１－メチル－２－ブテニレン、２－メチル－２－ブテニレン、１，１－ジメチル－２－ブテニレン、１，２－ジメチル－２－ブテニレン等が挙げられる。

[0033] 本明細書中において、「アリーレン」及び「アリールアルキレン」は、それぞれ上記「アリール」及び「アリールアルキル」に基づく二価の基を意味する。同様に、「オキシアルキレン」及び「アリーレンオキシ」は、それぞれ上記「アルコキシ」及び「アリールオキシ」に基づく二価の基を意味する。

[0034] 本明細書中において、「アルキルアミノ」及び「アリールアミノ」は、－NH_2基の水素原子が上記アルキル又はアリールの１又は２で置換されたアミノ基を意味する。例えば、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、ベンジルアミノ等が挙げられる。同様に、「アルキルチオ」及び「アリールチオ」は、－ＳＨ基の水素原子が上記アルキル又はアリールで置換された基を意味する。例えば、メチルチオ、エチルチオ、ベンジルチオ等が挙げられる。

[0035] 本明細書中において用いられる「アミド」とは、ＲＮＲ’ＣＯ－（Ｒ＝アルキルの場合、アルカミノカルボニル－）およびＲＣＯＮＲ’－（Ｒ＝アルキルの場合、アルキルカルボニルアミノ－）の両方を含む。

[0036] 本明細書中において用いられる「エステル」とは、ＲＯＣＯ－（Ｒ＝アル

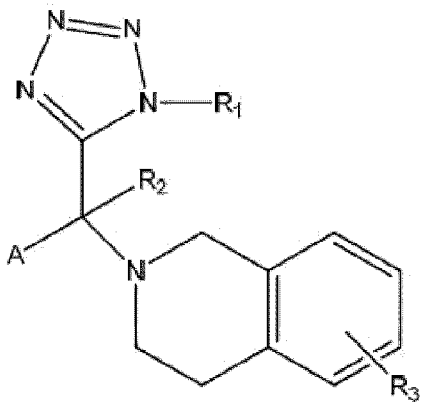
キルの場合、アルコキシカルボニルー）およびＲＣＯＯー（Ｒ＝アルキルの場合、アルキルカルボニルオキシー）の両方を含む。

[0037] 本明細書中において、「環構造」という用語は、二つの置換基の組み合わせによって形成される場合、複素環または炭素環基を意味し、そのような基は飽和、不飽和、または芳香族であることができる。例えば、シクロアルキル、フェニル、ナフチル、モルホリニル、ピペルジニル、イミダゾリル、ピロリジニル、およびピリジルなどが挙げられる。本明細書中において、置換基は、別の置換基と環構造を形成することができ、そのような置換基同士が結合する場合、当業者であれば、特定の置換、例えば水素への結合が形成されることを理解できる。従って、特定の置換基が共に環構造を形成すると記載されている場合、当業者であれば、当該環構造は通常の化学反応によって形成することができ、また容易に生成することを理解できる。かかる環構造およびそれらの形成過程はいずれも、当業者の認識範囲内である。

[0038] ２．テトラゾール誘導体

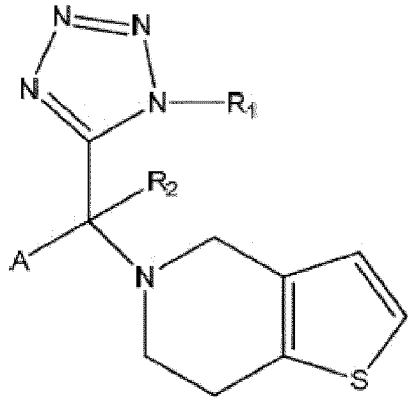
本発明のＰＧＩ$_2$受容体のポジティブアロステリック制御剤は、式（１）～（３）で表されるテトラゾール誘導体を有効成分として含むことを特徴とする。

[化5]



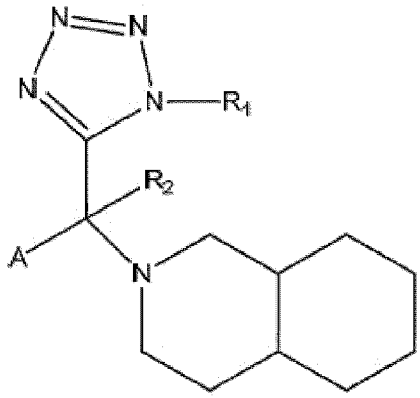
（1）

[化6]



(2)

[化7]



(3)

[0039] ここで、式中、Ｒ[1]は、置換されていてもよい分岐鎖状又は環状の炭素数３～２０、好ましくは炭素数３～１０のアルキル及びアルケニルを表し、当該アルキル及びアルケニルは任意の置換基で置換されることができる。Ｒ[1]は、好ましくは、ｔｅｒｔ－ブチル、１，１－ジメチルプロピル、１－メチルシクロペンチル、１－メチルシクロヘキシル、１－メチルシクロヘプチル、３－メチル－３－ペンチル、又はアダマンチルであり、より好ましくは、ｔｅｒｔ－ブチル、１，１－ジメチルプロピル、又は１－メチルシクロヘキシルである。Ｒ[1]は、嵩高い官能基であることが好ましい。

[0040] Ｒ[2]は、水素原子、又は置換されていてもよい炭素数１～１０、好ましくは炭素数１～６のアルキルを表し、より好ましくは水素原子である。

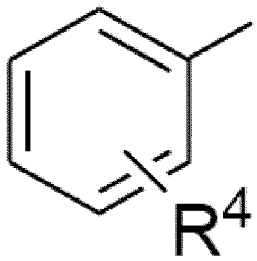
[0041] Ｒ[3]は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭素数１～１０、

好ましくは炭素数１～６のアルキル；及び、置換されていてもよい炭素数炭素数１～１０、好ましくは炭素数１～６のアルコキシよりなる群から独立に選択される１～４個の同一又は異なる置換基を表し、当該アルキル及びアルコキシは任意の置換基で置換されることができる。好ましくは、R^3は、水素原子である。　従って、R^2及びR^3は、いずれも水素原子であることが好ましい。

[0042]　Ａは、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールを表し、好ましくは、それぞれ置換されていてもよい、フェニル、チエニル、フリル、ピロリル、インドリル、ベンゾチオフェニル、及びベンゾフラニルよりなる群から選択される。

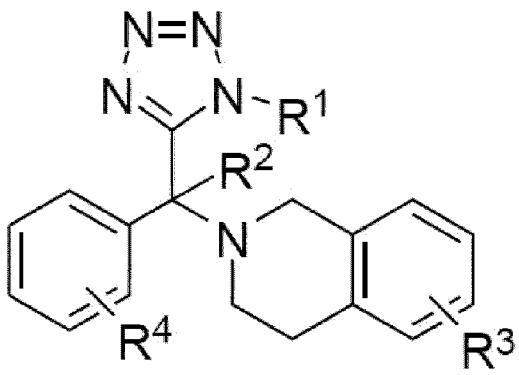
[0043]　より好ましくは、上記式（１）～（３）において、Ａは、以下の構造を有する基である。

[化8]



[0044]　具体的な例としては、上記式（１）の化合物において、Ａがフェニルである態様では、当該化合物を以下の式（４）で表すことができる。

[化9]



（4）

[0045] 式中、R^1、R^2、及びR^3は、前記と同義である。

[0046] R^4は、水素原子、置換されていてもよい炭素数１～１０、好ましくは炭素数１～６のアルキル；置換されていてもよい炭素数１～１０、好ましくは炭素数１～６のアルコキシ；ハロゲン原子；水酸基；置換されていてもよい炭素数１～１０、好ましくは炭素数１～６のアルキルチオ；置換されていてもよいアミノ；置換されていてもよいアセチルアミノ；置換されていてもよいシリルアルキニル；置換されていてもよいベンジルオキシ；及びニトロよりなる群から独立に選択される１～５個、好ましくは２個の同一又は異なる置換基を表す。R^4は、好ましくは、水素原子、ヒドロキシ基、メトキシ基、ベンジルオキシ基、又はメチルチオ基であり、より好ましくは、少なくとも１つのR^4が水素原子であり、少なくとも１つの他のR^4が２－ヒドロキシ基、２－メトキシ基、２－ベンジルオキシ基、又は２－メチルチオ基である、

[0047] R^4は、フェニル基の連結部に対してオルト位であることが好ましく、R^4が２つ以上存在する場合、少なくとも１つのR^4がオルト位であることが好ましい。当該オルト位には、アルコキシが存在することが好ましい。

[0048] また、２つ以上のR^4が存在する場合、そのうちの２つのR^4、好ましくは隣接する２つのR^4が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、ヘテロ原子を含んでいてもよい飽和又は不飽和の環構造を形成することもできる。

[0049] 本発明のポジティブアロステリック制御剤は、上記式(１)～（３）で表されるテトラゾール誘導体のみならず、その塩又はそれらの溶媒和物若しくは水和物を含むものであってもよい。塩としては、薬学的に許容される塩であれば特に限定されないが、例えば、塩基付加塩、酸付加塩、アミノ酸塩などを挙げることができる。塩基付加塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、又はトリエチルアミン塩、ピペリジン塩、モルホリン塩などの有機アミン塩を挙げることができ、酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの鉱酸塩；メタンスルホン酸、ベ

ンゼンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、酢酸、プロピオン酸塩、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、シュウ酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、ケイ皮酸、乳酸、グリコール酸、グルクロン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、サリチル酸などの有機酸塩を挙げることができる。アミノ酸塩としてはグリシン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などを例示することができる。また、アルミニウム塩等の金属塩であってもよい。

[0050] 溶媒和物を形成する溶媒の種類は特に限定されないが、例えば、エタノール、アセトン、イソプロパノールなどの溶媒を例示することができる。

[0051] また、上記式(１)～（３）で表されるテトラゾール誘導体は、特に断らない限り、その互変異性体、幾何異性体（例えば、Ｅ体、Ｚ体など）、鏡像異性体等の立体異性体も含まれる。すなわち、式（１）～（３）で表されるテトラゾール誘導体中に、１個又は２個以上の不斉炭素が含まれる場合、不斉炭素の立体化学については、それぞれ独立して（Ｒ）体又は（Ｓ）体のいずれかをとることができ、該誘導体の鏡像異性体又はジアステレオ異性体などの立体異性体として存在することがある。従って、本発明ポジティブアロステリック制御剤の有効成分としては、純粋な形態の任意の立体異性体、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体などを用いることが可能であり、いずれも本発明の範囲に包含される。

[0052] 式（１）で表されるテトラゾール誘導体の非限定的な具体例としては、以下の化合物が挙げられる。

2-((2-(benzyloxy)phenyl)(1-tert-butyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

2-((1-tert-butyl-1H-tetrazol-5-yl)(2-methoxyphenyl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline、

2-((1-tert-butyl-1H-tetrazol-5-yl)(4-isopropoxyphenyl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline、

2-((1-tert-butyl-1H-tetrazol-5-yl)(2-chlorophenyl)methyl)-1,2,3,4-tet

rahydroisoquinoline、

2-((1-tert-butyl-1H-tetrazol-5-yl)(2-fluorophenyl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline、

2-((1-tert-butyl-1H-tetrazol-5-yl)(2-methylthiophenyl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline、

2-((1-tert-butyl-1H-tetrazol-5-yl)(2-ethoxyphenyl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline、

2-((1-tert-butyl-1H-tetrazol-5-yl)(2-hydroxyphenyl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline、

2-((1-adamantyl-1H-tetrazol-5-yl)(2-methoxyphenyl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline、

2-((2-methoxyphenyl)(1-(1-methylcyclohexyl)-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline、

2-((1-tert-butyl-1H-tetrazol-5-yl)(thiophen-2-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline、

2-((1-tert-butyl-1H-tetrazol-5-yl)(thiophen-3-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline、

2-((1-tert-butyl-1H-tetrazol-5-yl)(furan-2-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline、

2-((1-tert-butyl-1H-tetrazol-5-yl)(furan-3-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline、

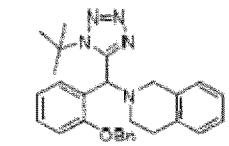
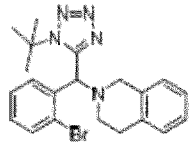
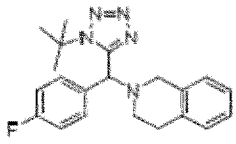
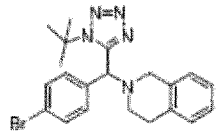
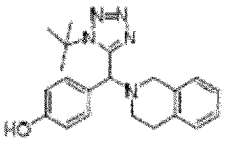
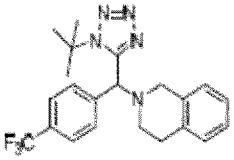
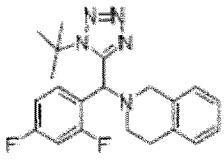
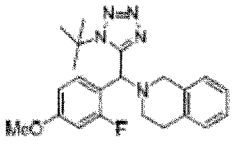
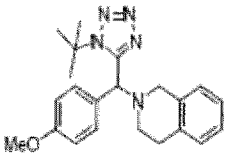
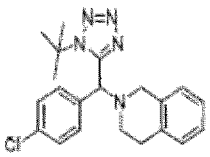
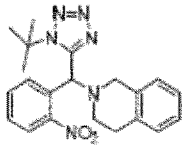
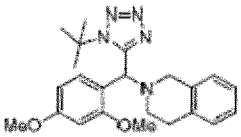
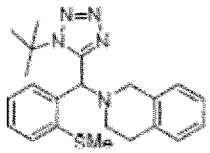
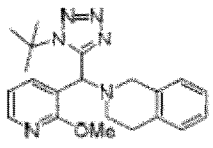
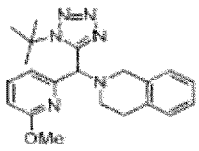
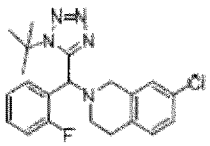
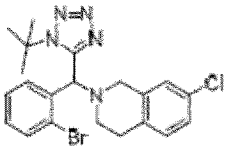
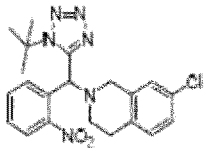
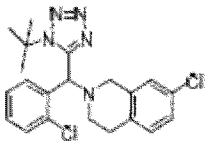
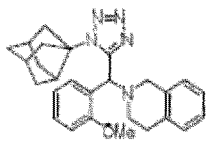
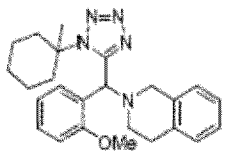
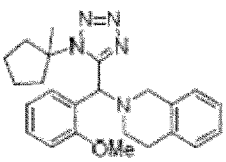
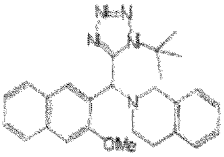
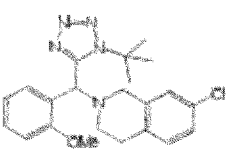
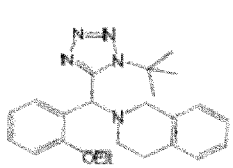
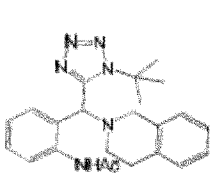
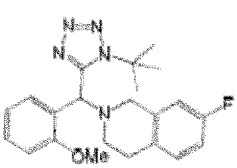
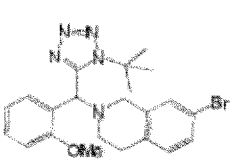
2-((1-tert-butyl-1H-tetrazol-5-yl)(1H-indol-3-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

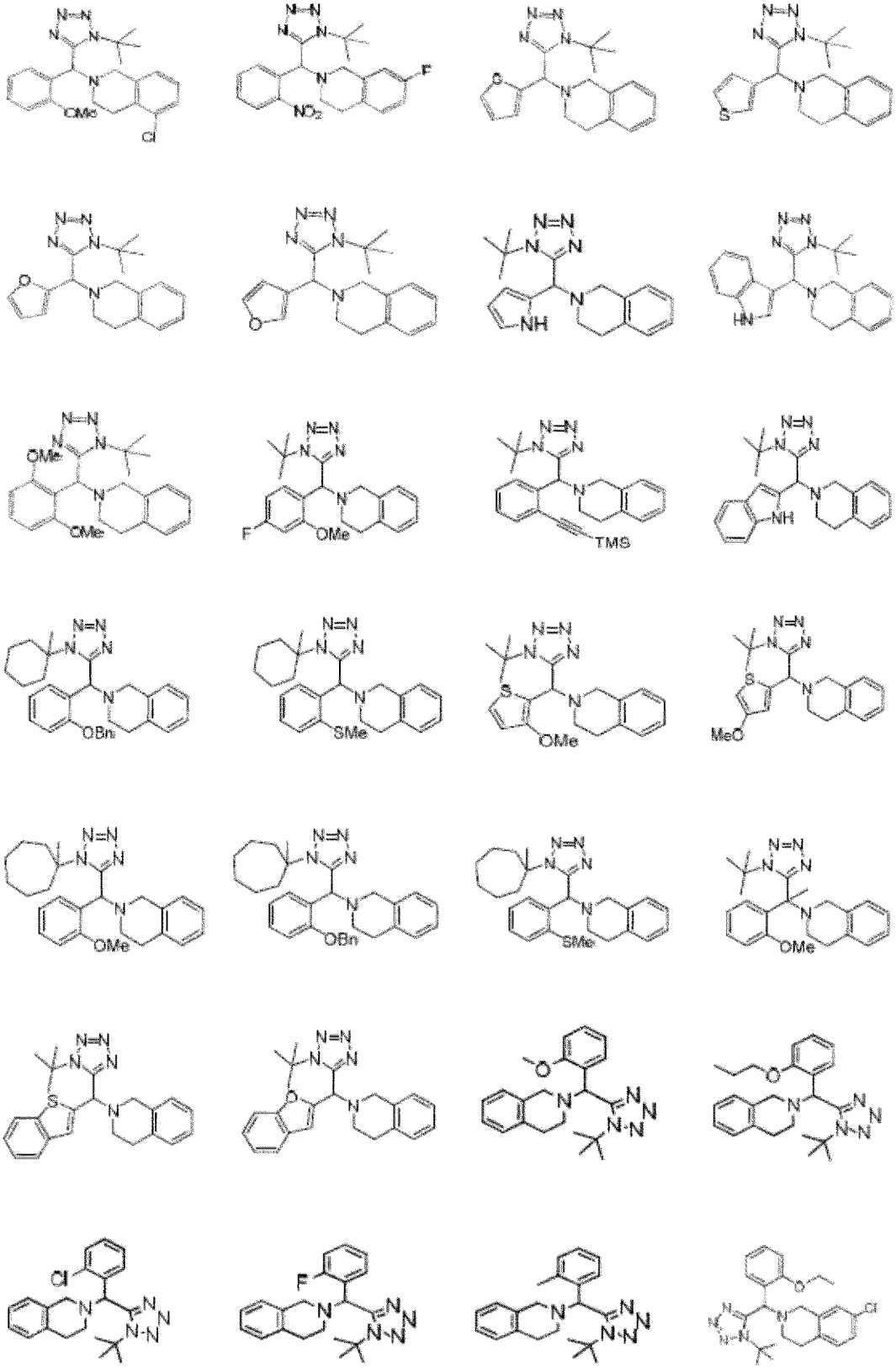
[0053] 2-((1-(tert-pentyl)-1H-tetrazol-5-yl)(phenyl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

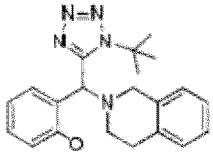
2-((2-methoxyphenyl)(1-(tert-pentyl)-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

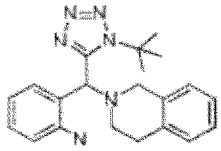
[0054]

[化10]







[0055] 本発明は、有効成分として式（１）～（３）で表されるテトラゾール誘導体又はその薬学上許容される塩、水和物、若しくは溶媒和物を含むポジティブアロステリック制御剤に加えて、当該ポジティブアロステリック制御剤を含むＰＧＩ$_2$受容体の機能低下によって惹起される疾患を治療又は予防するための医薬組成物及び血小板凝集抑制剤にも関する（以下、まとめて「本発明の医薬」という）。前記ＰＧＩ$_2$受容体の機能低下によって惹起される疾患は、好ましくは、肺高血圧症である。

[0056] 本発明の医薬は、有効成分である上記式（１）～（３）で表されるテトラゾール誘導体又はその薬学上許容される塩、水和物、若しくは溶媒和物自体を投与してもよいが、一般的には、有効成分である上記物質と１又は２以上の製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態で投与することが望ましい。医薬組成物におけるような用語「組成物」は、活性成分と、担体を構成する不活性成分（医薬的に許容される賦形剤）とを含む生成物ばかりでなく、任意の２つ以上の成分の会合、複合体化もしくは凝集の結果として、または１つ以上の成分の解離の結果として、または１つ以上の成分の別のタイプの反応もしくは相互作用の結果として、直接もしくは間接的に生ずる任意の生成物も包含する。

[0057] 本発明の医薬の有効成分としては、上記式（１）～（３）で表されるテトラゾール誘導体の２種以上を組み合わせて用いることができ、或いは、ＰＧＩ$_2$受容体の機能低下によって惹起される疾患を予防又は治療のための他の既知の有効成分を配合することも可能である。

[0058] 具体的には、（Ａ）上記テトラゾール誘導体を含むポジティブアロステリック制御剤と（Ｂ）ＰＧＩ$_2$受容体アゴニストを含む、ＰＧＩ$_2$受容体の機能低下によって惹起される疾患を治療又は予防するための組み合わせ医薬も本

発明に包含される。そのような「ＰＧＩ$_2$受容体アゴニスト」としては、当該技術分野において公知のアゴニストを用いることができるが、例えば、エポプロステノール、イロプロスト、シカプロスト、ベラプロスト、イブジラスト、オザグレル、イスボグレル、カルバプロスタサイクリン、クリンプロスト、アタプロスト、シプロステン、ナクサプロステン、タプロステン、ピミルプロスト、又はフタラジノールを挙げることができる。

[0059] 医薬組成物の種類は特に限定されず、剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、座剤、軟膏、クリーム剤、ゲル剤、貼付剤、吸入剤、注射剤等が挙げられる。これらの製剤は常法に従って調製される。なお、液体製剤にあっては、用時、水又は他の適当な溶媒に溶解又は懸濁する形であってもよい。また錠剤、顆粒剤は周知の方法でコーティングしてもよい。注射剤の場合には、本発明の化合物を水に溶解させて調製されるが、必要に応じて生理食塩水あるいはブドウ糖溶液に溶解させてもよく、また緩衝剤や保存剤を添加してもよい。経口投与用又は非経口投与用の任意の製剤形態で提供される。例えば、顆粒剤、細粒剤、散剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤又は液剤等の形態の経口投与用医薬組成物、静脈内投与用、筋肉内投与用、若しくは皮下投与用などの注射剤、点滴剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、点鼻剤、吸入剤、坐剤などの形態の非経口投与用医薬組成物として調製することができる。注射剤や点滴剤などは、凍結乾燥形態などの粉末状の剤形として調製し、用時に生理食塩水などの適宜の水性媒体に溶解して用いることもできる。また、高分子などで被覆した徐放製剤を脳内に直接投与することも可能である。

[0060] 医薬組成物の製造に用いられる製剤用添加物の種類、有効成分に対する製剤用添加物の割合、又は医薬組成物の製造方法は、組成物の形態に応じて当業者が適宜選択することが可能である。製剤用添加物としては無機又は有機物質あるいは固体又は液体の物質を用いることができ、一般的には、有効成分重量に対して１重量％から９０重量％の間で配合することができる。具体的には、その様な物質の例として乳糖、ブドウ糖、マンニット、デキストリ

ン、シクロデキストリン、デンプン、蔗糖、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルデンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、イオン交換樹脂、メチルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トラガント、ベントナイト、ビーガム、酸化チタン、ソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリン、脂肪酸グリセリンエステル、精製ラノリン、グリセロゼラチン、ポリソルベート、マクロゴール、植物油、ロウ、流動パラフィン、白色ワセリン、フルオロカーボン、非イオン性界面活性剤、プロピレングルコール、水等が挙げられる。

[0061] 経口投与用の固形製剤を製造するには、有効成分と賦形剤成分例えば乳糖、澱粉、結晶セルロース、乳酸カルシウム、無水ケイ酸などと混合して散剤とするか、さらに必要に応じて白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどの結合剤、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウムなどの崩壊剤などを加えて湿式又は乾式造粒して顆粒剤とする。錠剤を製造するには、これらの散剤及び顆粒剤をそのまま或いはステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤を加えて打錠すればよい。これらの顆粒又は錠剤はヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸－メタクリル酸メチルポリマーなどの腸溶剤基剤で被覆して腸溶剤製剤あるいはエチルセルロース、カルナウバロウ、硬化油などで被覆して持続性製剤とすることもできる。また、カプセル剤を製造するには、散剤又は顆粒剤を硬カプセルに充填するか、有効成分をそのまま或いはグリセリン、ポリエチレングリコール、ゴマ油、オリーブ油などに溶解した後ゼラチン膜で被覆し軟カプセルとすることができる。

[0062] 注射剤を製造するには、有効成分を必要に応じて塩酸、水酸化ナトリウム、乳糖、乳酸、ナトリウム、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウムなどのｐＨ調整剤、塩化ナトリウム、ブドウ糖などの等張化剤と共に注

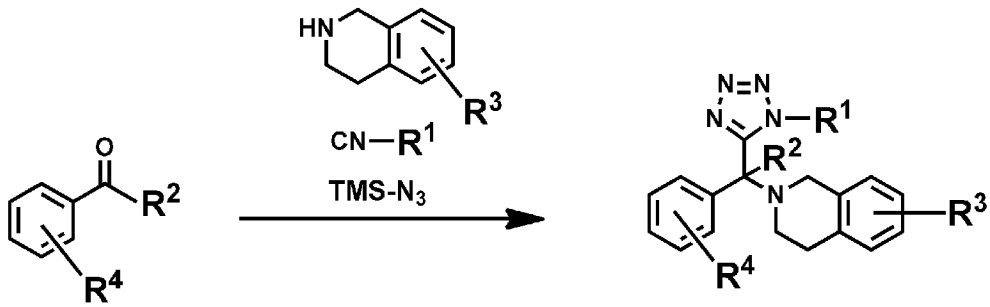
射用蒸留水に溶解し、無菌濾過してアンプルに充填するか、更にマンニトール、デキストリン、シクロデキストリン、ゼラチンなどを加えて真空凍結乾燥し、用事溶解型の注射剤としてもよい。また、有効成分にレチシン、ポリソルベート８０ 、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などを加えて水中で乳化せしめ注射剤用乳剤とすることもできる。

[0063] 本発明の医薬の投与量及び投与回数は特に限定されず、治療対象疾患の悪化・進展の防止及び／又は治療の目的、疾患の種類、患者の体重や年齢、疾患の重篤度などの条件に応じて、医師の判断により適宜選択することが可能である。一般的には、経口投与における成人一日あたりの投与量は０．０１～１０００ｍｇ（有効成分重量）程度であり、一日１回又は数回に分けて、或いは数日ごとに投与することができる。注射剤として用いる場合には、成人に対して一日量０．００１～１００ｍｇ（有効成分重量）を連続投与又は間欠投与することが望ましい。

[0064] ３．テトラゾール誘導体の製造方法

本発明に係る上記式（１）のテトラゾール誘導体は、典型的には、以下の方法により製造することができる(スキーム１)。

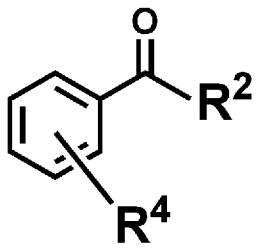
[化11]



スキーム１

[0065] すなわち、上記式（４）の化合物は、以下の：

[化12]



(a)

［式中、Ｒ[2]とＲ[4]は前記と同義である。］で表される化合物（ａ）と、以下の：

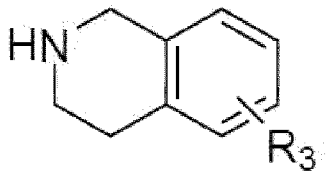
[化13]



（b）

［式中、Ｒ[1]は前記と同義である。］で表されるイソシアニド誘導体（ｂ）と、以下の：

[化14]



（c）

［式中、Ｒ[3]は前記と同義である。］で表されるテトラヒドロイソキノリン（ｃ）およびトリメチルシリルアジドを溶媒中反応させることにより合成することができる。式（１）におけるＡがフェニル基以外の場合についても同様の方法により製造することができる。また、上記式（２）及び（３）で表される化合物も同様の反応を用いて製造することができる。

[0066] 当該反応は、メタノールやエタノール、ＤＭＦ等の溶媒中にて実施する事ができる。反応温度としては－５０℃から１５０℃にて、好適には－２０℃から１００℃にて実施する事ができる。反応時間は通常１～４８時間、好ましくは４～２４時間である。ただし、溶媒や反応温度等の反応条件は、必ずしもそれらに限定されるわけではなく、当該技術分野における当業者であれ

ば、有機合成における一般的な知識に基づいてそれぞれ適宜選択可能である。

実施例

[0067] 以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

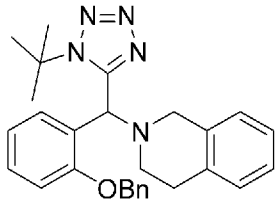
[0068] １．合成

本発明の有効成分である種々のテトラゾール誘導体の合成を以下のとおり行った。

[0069] ［実施例１］

2-((2-(benzyloxy)phenyl)(1-tert-butyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolineの合成

[化15]

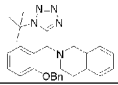
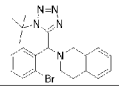
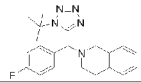
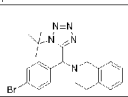
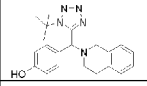
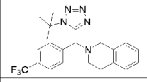
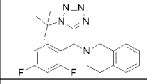
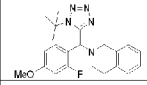
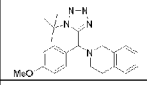
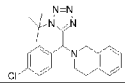
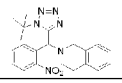
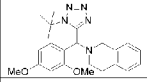
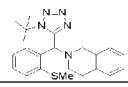
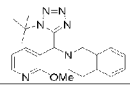
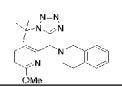


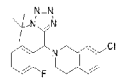
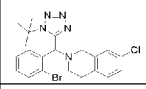
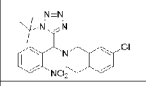
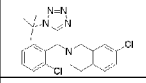
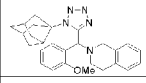
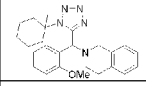
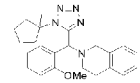
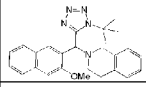
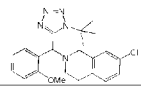
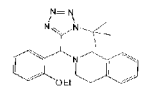
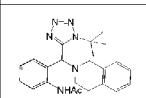
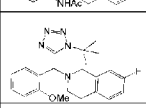
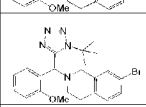
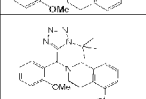
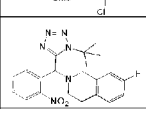
100 mlナス型フラスコに、メタノール10 mL、2-ベンジルオキシベンズアルデヒド 0.21g(1.0mmol)、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン0.28g(2.1mmol)、トリメチルシリルアジド0.24g(2.1mmol)、t-ブチルイソシアニドを加えた。室温中で15時間撹拌後、エバポレータにより濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-Hexane：AcOEt＝5：1 v/v）により精製し、目的化合物を0.45g（収率99%）得た。

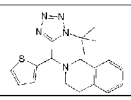
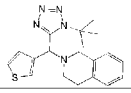
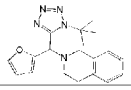
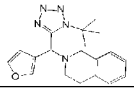
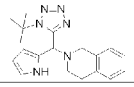
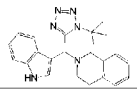
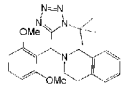
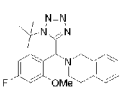
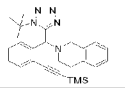
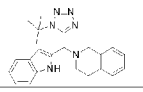
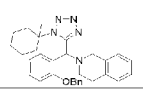
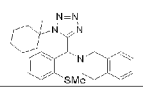
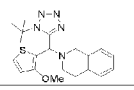
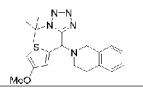
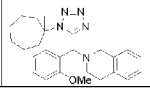
[0070] ［実施例2～５６］

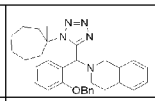
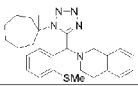
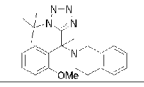
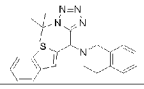
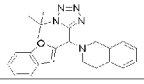
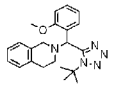
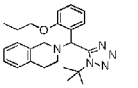
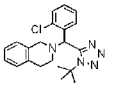
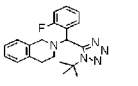
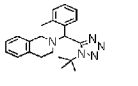
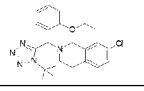
実施例1と同様にして、以下の表1で示す化合物を作成した。

[表1]

実施例番号	構　造	^{1}H NMR (300 MHz)	名前
1		1.59 (s, 9 H), 2.78-2.83 (m, 1 H), 2.81 (s, 2 H), 3.14-3.20 (m, 1 H), 3.78 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 3.91 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 5.13 (q, *J* = 12.0 Hz, 2 H), 6.21 (s, 1 H), 6.87-6.90 (m, 1 H), 6.97-7.08 (m, 5 H), 7.27-7.36 (m, 4 H), 7.41-7.44 (m, 2 H), 7.72 (dd, *J* = 1.7, 7.7 Hz, 1 H)	2-{(2-(benzyloxy)phenyl){1-*tert*-butyl-1*H*-tetrazol-5-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
2		1.72 (s, 9 H), 2.78 (q, *J* = 5.7 Hz, 2 H), 2.82 (quin, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 3.13 (quin, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 3.78 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 4.05 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 6.13-6.40 (m, 1 H), 7.02-7.09 (m, 3 H), 7.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H)	2-{(2-bromophenyl){1-*tert*-butyl-1*H*-tetrazol-5-yl)methyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
3		1.72 (s, 9 H), 2.77-2.84 (m, 1 H), 2.81 (s, 2 H), 3.00-3.06 (m, 1 H), 3.63 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 3.91 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 5.54 (s, 1 H), 6.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.03-7.11 (m, 5 H), 7.46 (dt, *J* = 3.6, 6.9 Hz, 2 H)	2-{(1-*tert*-butyl-1*H*-tetrazol-5-yl){4-fluorophenyl}methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
4		1.72 (s, 9 H), 2.76-2.83 (m, 1 H), 2.81 (s, 2 H), 3.00-3.06 (m, 1 H), 3.63 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 3.92 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 5.53 (s, 1 H), 6.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 7.04-7.11 (m, 3 H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H)	2-{(4-bromophenyl){1-*tert*-butyl-1*H*-tetrazol-5-yl)methyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
5		1.67 (s, 9 H), 2.75-2.85 (m, 3 H), 2.95-3.02 (m, 1 H), 3.62 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 3.85 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 5.37 (s, 1 H), 6.84-6.89 (m, 1 H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.00-7.07 (m, 3 H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H)	4-{(1-*tert*-butyl-1*H*-tetrazol-5-yl){3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl)methyl}phenol
6		1.74 (s, 9 H), 2.76-2.88 (m, 3 H), 3.02-3.09 (m, 1 H), 3.65 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 3.93 (d, *J* = 14.1 Hz, 1 H), 5.64 (s, 1 H), 6.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.05-7.14 (m, 3 H), 7.63 (s, 4 H)	2-{(1-*tert*-butyl-1*H*-tetrazol-5-yl){4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
7		1.75 (s, 9 H), 2.72-2.90 (m, 3 H), 3.07 (quin, *J* = 5.9 Hz, 1 H), 3.73 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 3.84 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 5.94 (s, 1 H), 6.84-6.97 (m, 3 H), 7.03-7.12 (m, 3 H), 8.00 (dt, *J* = 6.3, 8.6, 1 H)	2-{(1-*tert*-butyl-1*H*-tetrazol-5-yl){2,4-difluorophenyl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
8		1.73 (s, 9 H), 2.72-2.90 (m, 3 H), 3.01-3.13 (m, 1 H), 3.73 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.87 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 6.66 (dd, *J* = 2.4, 12.9 Hz, 1 H), 6.73 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1 H), 6.91-6.95 (m, 1 H), 7.01-7.10 (m, 3 H), 7.60 (t, *J* = 8.7 Hz, 1 H)	2-{(1-*tert*-butyl-1*H*-tetrazol-5-yl){2-fluoro-4-methoxyphenyl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
9		1.70 (s, 9 H), 2.75-2.84 (m, 1 H), 2.81 (s, 2 H), 3.01-3.06 (m, 1 H), 3.64 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.92 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 5.49 (s, 1 H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 6.85-6.92 (m, 1 H), 7.02-7.09 (m, 3 H), 7.38 (d, *J* = , 8.4, 2 H)	2-{(1-*tert*-butyl-1*H*-tetrazol-5-yl){4-methoxyphenyl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
10		1.72 (s, 9 H), 2.75-2.84 (m, 1 H), 2.81 (s, 2 H), 3.01-3.06 (m, 1 H), 3.63 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 3.92 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 5.54 (s, 1 H), 6.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 7.04-7.11 (m, 3 H), 7.34 (d, *J* = , 8.7, 2 H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H)	2-{(1-*tert*-butyl-1*H*-tetrazol-5-yl){4-chlorophenyl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
11		1.78 (s, 9 H), 2.69 (d, *J* = 4.8 Hz, 2 H), 2.72-2.80 (m, 1 H), 3.09-3.17 (m, 1 H), 3.56 (d, *J* = 14.1 Hz, 1 H), 4.04 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 7.00-7.08 (m, 3 H), 7.17 (d, *J* = 4.2 Hz, 1 H), 7.51 (dd, *J* = 4.5, 4.7 Hz, 2 H), 7.81-7.84 (m, 1 H)	2-{(1-*tert*-butyl-1*H*-tetrazol-5-yl){2-nitrophenyl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
12		1.68 (s, 9 H), 2.74-2.85 (m, 1 H), 2.81 (s, 2 H), 3.04-3.11 (m, 1 H), 3.73 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.876 (s, 3 H), 3.894 (d, *J* = 14.1 Hz, 1 H), 6.02 (s, 1 H), 6.64 (dd, *J* = 2.4, 7.2 Hz, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 6.90-6.93 (m, 1 H), 7.00-7.07 (m, 3 H), 7.62 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H)	2-{(1-*tert*-butyl-1*H*-tetrazol-5-yl){2,4-dimethoxyphenyl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
13		1.85 (s, 9 H), 2.48 (s, 3 H), 2.72-2.83 (m, 2 H), 2.89-2.97 (m, 1 H), 3.15-3.23 (m, 1 H), 3.88 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 4.21 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 6.91-6.93 (m, 1 H), 7.01-7.08 (m, 3 H), 7.10 (d, *J* = 3.9 Hz, 2 H), 7.29-7.35 (m, 1 H), 7.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H)	2-{(1-*tert*-butyl-1*H*-tetrazol-5-yl){2-(methylthio)phenyl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
14		1.75 (s, 9 H), 2.76-2.88 (m, 3 H), 2.99-3.07 (m, 1 H), 3.75 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 3.84 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 6.07 (s, 1 H), 6.92-6.98 (m, 2 H), 7.03-7.10 (m, 3 H), 8.15 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 8.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H)	2-{(1-*tert*-butyl-1*H*-tetrazol-5-yl){2-methoxypyridin-3-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
15		1.77 (s, 9 H), 2.80-2.88 (m, 3 H), 3.05-3.13 (m, 1 H), 3.80 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.94 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 5.59 (s, 1 H), 6.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 6.92 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.05-7.14 (m, 3 H), 7.43 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H)	2-{(1-*tert*-butyl-1*H*-tetrazol-5-yl){6-methoxypyridin-2-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

16		1.72 (s, 9 H), 2.74-2.82 (m, 1 H), 2.79 (s, 2 H), 3.09-3.14 (m, 1 H), 3.70 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 3.88 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 5.98 (s, 1 H), 6.95-7.10 (m, 3 H), 7.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.31-7.39 (m, 1 H), 7.84 (dt, *J* = 1.5, 7.5 Hz, 1 H)	2-{(1-*tert*-butyl-1*H*-tetrazol-5-yl)(2-fluorophenyl)methyl}-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
17		1.70 (s, 9 H), 2.67-2.77 (m, 2 H), 2.87-2.94 (m, 1 H), 3.08-3.14 (m, 1 H), 3.72 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 4.05 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 6.13 (s, 1 H), 6.93-7.07 (m, 3 H), 7.21 (dt, *J* = 1.8, 7.6 Hz, 1 H), 7.31 (dt, *J* = 1.2, 7.5 Hz, 1 H), 7.57 (dd, *J* = 1.8, 7.5 Hz, 1 H), 7.65 (dd, *J* = 1.2, 7.8 Hz, 1 H)	2-{(2-bromophenyl)(1-*tert*-butyl-1*H*-tetrazol-5-yl)methyl}-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
18		1.77 (s, 9 H), 2.60-2.66 (m, 2 H), 2.71-2.79 (m, 1 H), 3.07-3.15 (m, 1 H), 3.50 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 4.04 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.88 (d, *J* = 2.1 Hz, 2 H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz. 1 H), 7.02-7.09 (m. 1 H), 7.49-7.55 (m, 2 H), 7.81-7.84 (m, 1 H)	2-{(1-*tert*-butyl-1*H*-tetrazol-5-yl)(2-nitrophenyl)methyl}-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
19		1.71 (s, 9 H), 2.73-2.77 (m, 2 H), 2.88 (quin, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 3.12 (quin, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 3.73 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 4.00 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 6.18 (s, 1 H), 6.92-6.96 (m, 2 H), 7.04 (dd, *J* = 2.1, 8.1 Hz, 1 H), 7.25-7.32 (m, 2 H), 7.44-7.47 (m, 1 H), 7.86-7.89 (m, 1 H)	2-{(1-*tert*-butyl-1*H*-tetrazol-5-yl)(2-chlorophenyl)methyl}-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
20		1.72-1.78 (m, 6 H), 2.22 (s, 3 H), 2.25-2.32 (m, 6 H), 2.76-2.85 (m, 3 H), 3.09-3.13 (m, 1 H), 3.74 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 3.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 6.15 (s, 1 H), 6.15-6.98 (m, 3 H), 7.03-7.08 (m. 3 H), 7.29-7.31 (m, 1 H), 7.71(d, *J* = 3.9 Hz. 1 H)	2-{(1-adamantyl-1*H*-tetrazol-5-yl)(2-methoxyphenyl)methyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
21		1.15-1.19 (m, 1 H). 1.35-1.42 (m, 3 H), 1.44 (s, 3 H). 1.46-1.54 (m, 1 H), 1.58-1.61 (m, 1 H), 1.71-1.82 (m, 2 H), 2.48 (d, *J* = 6.9 Hz. 1 H), 2.63 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 2.79-2.83 (m, 3 H), 3.07-3.09 (m, 1 H). 3.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H). 3.88 (d, *J* = 6.6 Hz. 1 H). 3.89 (s, 3 H). 6.06 (s, 1 H). 6.90-6.96 (m, 3 H). 7.02-7.07 (m, 3H), 7.29 (t, *J* = 3.9 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J* = 0.9, 3.9 Hz. 1 H)	2-{(2-methoxyphenyl)(1-(1-methylcyclohexyl)-1*H*-tetrazol-5-yl)methyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
22		1.48 (s, 3 H), 1.70-1.82 (m, 4 H), 2.15 (quin, *J* = 3.3 Hz. 1 H). 2.24 (quin, *J* = 3.3 Hz. 1 H). 2.38 (dt. *J* = 3.9, 6.9 Hz. 1 H). 2.55 (dt. *J* =4.0, 6.6 Hz, 1 H), 2.77-2.86 (m, 3 H), 3.13-3.17 (m, 1 H). 3.75 (d, *J* = 7.2 Hz. 1 H). 3.91 (s. 3 H). 3.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 6.11 (s, 1 H), 6.93 (t, *J* = 4.2 Hz, 2 H). 6.96 (dt, *J* = 0.6, 3.8 Hz, 1H), 7.03-7.01 (m. 3 H), 7.30 (dd, *J* = 0.9, 3.9 Hz, 1 H), 7.83 (cd. *J* = 0.6, 3.6 Hz, 1 H)	2-{(2-methoxyphenyl)(1-(1-methylcyclopentyl)-1*H*-tetrazol-5-yl)methyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
23		1.46 (s, 9H), 2.78-3.11 (m. 4H), 3.77 (s, 3H), 3.99 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H). 4.11 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.89-7.89 (m, 9H), 8.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H)	2-{(1-*tert*-butyl-1*H*-tetrazol-5-yl)(3-methoxynaphthalen-2-yl)methyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
24		1.67 (s, 9H), 2.76-3.11 (m. 4H), 3.67-3.89 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.13 (s, 1H). 6.93-7.68 (m, 7H)	2-{(1-*tert*-butyl-1*H*-tetrazol-5-yl)(2-methoxyphenyl)methyl}-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
25		1.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). 1.68 (s, 9H). 2.75-2.78 (m, 3H). 3.12-3.18 (m, 1H), 3.71 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.06-4.18 (m, 2H), 6.18 (s.1H), 6.90 - 7.71 (m, 8H)	2-{(1-*tert*-butyl-1*H*-tetrazol-5-yl)(2-ethoxyphenyl)methyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
26		1.63 (s, 9H), 2.27 (s, 1H), 2.60 (s, 3H). 2.60-3.01 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 3.48 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 5.74 (s. 1H). 6.85-7.48 (m, 8H)	N-{2-({1-tert-butyl-1*H*-tetrazol-5-yl}(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)methyl}phenyl)acetamide
27		1.68 (s, 9H), 2.79 (s, 3H), 3.11 (m, 1H). 3.71 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H). 3.91 (s, 3H), 3.91 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.62-7.66(m,8H). 7.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H)	2-{(1-*tert*-butyl-1*H*-tetrazol-5-yl)(2-methoxyphenyl)methyl}-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
28		1.67 (s, 9H), 2.78 (m, 3H), 3.11 (m, 1H), 3.70 (d, *J* = 15.0 Hz. 1H). 3.88 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H).3.90 (s. 3H). 6.12 (s, 1H). 6.89- 7.68 (m ,7H)	7-bromo-2-{(1-*tert*-butyl-1*H*-tetrazol-5-yl)(2-methoxyphenyl)methyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
29		1.67 (s, 9H), 2.83-3.10 (m. 4H), 3.72 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H). 3.95 (d. *J* = 15.0 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.83-7.68 (m, 6H), 7.70 (d, *J* = 1.8Hz, 1H)	2-{(1-*tert*-butyl-1*H*-tetrazol-5-yl)(2-methoxyphenyl)methyl}-5-chloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
30		1.78 (s, 9H), 2.63-2.77 (m. 4H), 3.51 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 14.4Hz. 1H), 6.57-7.84 (m, 7H), 6.78 (s, 1H)	2-{(1-*tert*-butyl-1*H*-tetrazol-5-yl)(2-nitrophenyl)methyl}-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

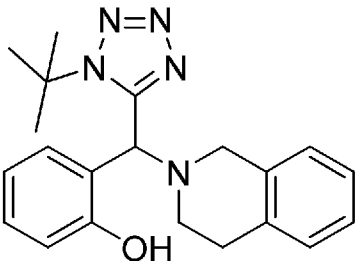
31		1.77 (s, 9H), 2.81-3.11 (m, 4H), 3.73 (d, *J* = 14.1 Hz. 1H),3.94 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.95-7.11 (m, 6H). 7.36 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H)	2-{(1-*tert*-butyl-1*H*-tetrazol-5-yl)(thiophen-2-yl)methyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
32		1.75 (s, 9H), 2.78-3.08 (m, 4H), 3.87 (d, *J* = 14.1 Hz. 1H), 3.90 (d, *J* = 14.4 Hz. 1H), 5.66 (s, 1H), 6.93-7.35 (m, 7H)	2-{(1-*tert*-butyl-1*H*-tetrazol-5-yl)(thiophen-3-yl)methyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
33		1.76 (s, 9H), 2.85-3.06 (m, 4H), 3.74-3.84 (m, 2H). 5.67 (s, 1H), 6.40-7.45 (m, 7H)	2-{(1-*tert*-butyl-1*H*-tetrazol-5-yl)(furan-2-yl)methyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
34		1.77 (s, 9H), 2.78-3.00 (m, 4H), 3.68 (d, *J* = 14.4 Hz. 1H), 3.81 (d, *J* = 14.7 Hz. 1H), 5.49 (s, 1H). 6.72-7.53 (m, 7H)	2-{(1-*tert*-butyl-1*H*-tetrazol-5-yl)(furan-3-yl)methyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
35		1.78 (s, 9H), 2.78-2.97 (m, 4H), 3.56 (d, *J* = 14.4 Hz. 1H), 3.77 (d, *J* = 14.1 Hz. 1H), 5.49 (s, 1H). 6.14-6.20 (m, 2H). 6.85-7.09 (m. 5H),9.89 (s, 1H)	2-{(1-*tert*-butyl-1*H*-tetrazol-5-yl)(1H-pyrrol-2-yl)methyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
36		1.75 (s, 9H), 2.79-2.93 (m, 4H), 3.75 (d, *J* = 14.7 Hz. 1H), 3.97 (d, *J* = 14.4 Hz. 1H), 6.00 (s, 1H), 6.90-7.43 (m, 8H). 7.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H)	2-{(1-*tert*-butyl-1H-tetrazol-5-yl)(1*H*-indol-3-yl)methyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
37		1.43 (s, 9H), 2.79-3.02 (m, 4H), 3.68 (s, 6H), 3.84 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.24 (d. *J* = 14.7 Hz, 1H). 5.98 (s, 1H), 6.57-7.32 (m, 7H)	2-{(1-*tert*-butyl-1*H*-tetrazol-5-yl)(2,6-dimethoxyphenyl)methyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
38		1.70 (s, 9 H), 2.77–2.84 (m, 1 H), 2.80 (s, 2 H), 3.06 (t, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 3.72 (d, *J* = 14.4 Hz. 1 H), 3.86 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 6.07 (s, 1 H), 6.64-6.72 (m, 2 H), 6.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 7.02-7.09 (m, 3 H), 7.78 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H)	2-{(1-(tert-butyl)-1H-tetrazol-5-yl)(4-fluoro-2-methoxyphenyl)methyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
39		0.19 (s, 9 H), 1.72 (s, 9 H), 2.74-2.81 (m. 2 H). 2.92 (quin, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 3.13 (quin, *J* = 4.1 Hz, 2 H), 3.78 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 4.05 (d, *J* = 14.7 Hz. 1 H), 6.15 (s, 1 H), 6.92-6.94 (m, 1 H). 7.03-7.09 (m, 1 H), 7.21 (dt, *J* = 1.8, 7.6 Hz, 3 H), 7.32 (dt, *J* = 1.2, 7.5 Hz. 1 H). 7.63 (dd, *J* = 1.2, 5.4Hz, 1 H). 7.66 (dd. *J* = 1.5, 5.4 Hz. 1 H)	2-{(1-(tert-butyl)-1H-tetrazol-5-yl)(2-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)methyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
40		1.81 (s, 9 H), 2.68-2.94 (m, 3 H), 2.99-3.07 (m, 1 H), 3.64 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 3.85 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 5.65 (s, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 6.91-6.95 (m. 1 H). 7.02-7.12 (m, 3H), 7.21 (t, *J* = 7.2 Hz. 1 H). 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.58 (d. *J* = 7.8 Hz, 1 H), 9.76 (s. 1 H)	2-{(1-(tert-butyl)-1H-tetrazol-5-yl)(1H-indol-2-yl)methyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
41		1.08-1.18 (m, 1 H), 1.22-1.32 (m, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.43-1.49 (m, 2 H), 1.64-1.80 (m, 2 H), 2.35-2.57 (m. 2 H), 2.82 (s, 3 H), 3.10-3.19 (m, 1 H). 3.77 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 3.89 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 5.08 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H), 5.18 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H), 6.14 (s. 1H), 6.86-6.90 (m. 1 H), 6.95-7.07 (m. 5H), 7.25-7.36 (m. 4 H), 7.41-7.46 (m, 2 H), 7.69 (dd, *J* = 1.5, 7.7 Hz, 1 H)	2-{(2-(benzyloxy)phenyl)(1-(1-methylcyclohexyl)-1H-tetrazol-5-yl)methyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
42		1.09-1.21 (m, 1 H), 1.25-1.34 (m, 1 H). 1.37-1.45 (m, 2H). 1.47 (s, 3 H), 1.57-1.74 (m, 3 H). 1.80-1.89 (m, 1 H), 2.23-2.32 (m. 1 H), 2.49 (s, 3 H). 2.54-2.61 (m, 1 H). 2.68-2.83 (m, 2 H), 2.91-2.98 (m, 1 H). 3.14-3.22 (m, 1 H), 3.68 (d, *J* = 14.7 Hz. 1 H), 4.21 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H). 6.18 (s, 1 H), 6.90-6.93 (m. 1 H), 7.01-7.15 (m, 5H). 7.28-7.34 (m. 1 H), 7.41 (d, *J* = 7.5 Hz. 1 H)	2-{(1-(1-methylcyclohexyl)-1H-tetrazol-5-yl){2-(methylthio)phenyl}methyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
43		1.76 (s, 9 H), 2.73-2.91 (m, 3 H), 2.98-3.04 (m, 1 H), 3.74 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 3.86 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 6.11 (s, 1 H), 6.84 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 6.94-6.97 (m, 1 H), 6.98-7.07 (m, 1 H). 7.26 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H)	2-{(1-(tert-butyl)-1H-tetrazol-5-yl)(3-methoxythiophen-2-yl)methyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
44		1.74 (s, 9 H), 2.80-2.95 (m, 3 H), 3.06-3.14 (m, 1 H), 3.73 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.96 (d, *J* = 14.7 Hz. 1 H), 5.72 (s, 1 H), 6.26 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 6.69 (dd. *J* = 0.6, 1.5 Hz, 1 H), 6.95-6.97 (m, 1 H), 7.05-7.12 (m, 3 H)	2-{(1-(tert-butyl)-1H-tetrazol-5-yl)(4-methoxythiophen-2-yl)methyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
45		1.39-1.46 (m, 2 H),1.52 (s, 4 H), 1.57 (s, 5 H), 1.86-2.02 (m, 2 H), 2.45-2.54 (m, 1 H), 2.64-2.73 (m. 1 H). 2.78-2.85 (m, 3 H), 3.09-3.17 (m, 1 H), 3.75 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 3.90 (s. 3 H). 3.92 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H). 6.12 (s, 1 H), 6.90-6.96 (m, 3 H), 7.01-7.07 (m. 3H), 7.26-7.33 (m. 1 H). 7.74 (dd, *J* = 1.6, 7.7 Hz, 1 H)	2-{(2-methoxyphenyl)(1-(1-methylcycloheptyl)-1H-tetrazol-5-yl}methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

46		1.22-1.34 (m, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.46 (s, 5 H), 1.76-1.94 (m, 2 H), 2.40-2.61 (m, 2 H), 2.80 (s, 3 H), 3.14-3.23 (m, 1 H), 3.76 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 3.93 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 5.07 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 5.17 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 6.19 (s, 1 H), 6.87-7.07 (m, 6 H), 7.23-7.35 (m, 4H), 7.41-7.45 (m, 2 H), 7.74 (dd, J = 1.5, 7.8 Hz, 1 H)	2-((2-(benzyloxy)phenyl)(1-(1-methylcycloheptyl)-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
47		1.35-1.45 (m, 2 H), 1.48 (s, 4 H), 1.59 (s, 5 H), 1.81-1.88 (m, 1 H), 2.00-2.05 (m, 1 H), 2.35-2.44 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.59-2.84 (m, 3 H), 2.90-2.97 (m, 1 H), 3.15-3.23 (m, 1 H), 3.67 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 4.22 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 6.18 (s, 1 H), 6.91-6.95 (m, 1 H), 7.03-7.12 (m, 5 H), 7.28-7.34 (m, 1 H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1 H)	2-((1-(1-methylcycloheptyl)-1H-tetrazol-5-yl)(2-(methylthio)phenyl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
48		1.18 (s, 9 H), 2.20 (s, 3 H), 2.60 (dt, J = 3.5, 11.1 Hz, 1 H), 2.85-2.95 (m, 2 H), 3.19-3.31 (m, 1 H), 3.35-3.43 (m, 1 H), 3.46 (s, 3 H), 3.82 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 6.81 (dd, J = 0.9, 8.1 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.02-7.11 (m, 2 H), 7.15 (d, J = 3.9 Hz, 2 H), 7.31 (dt, J = 1.5, 8.1 Hz, 1 H), 7.70 (dd, J = 1.5, 7.8 Hz, 1 H)	2-(1-(1-(tert-butyl)-1H-tetrazol-5-yl)-1-(2-methoxyphenyl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
49		1.78 (s, 9 H), 2.79-2.91 (m, 2 H), 2.99-3.06 (m, 1 H), 3.14-3.22 (m, 1 H), 3.77 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 4.08 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 5.98 (s, 1 H), 6.93-6.97 (m, 1 H), 7.04-7.12 (m, 4 H), 7.32-7.35 (m, 2 H), 7.66-7.72 (m, 1 H), 7.78-7.83 (m, 1 H)	2-(benzo[b]thiophen-2-yl(1-(tert-butyl)-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
50		1.78 (s, 9 H), 2.85-2.91 (m, 2 H), 2.95-3.03 (m, 1 H), 3.15-3.23 (m, 1 H), 3.84 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 4.01 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 5.84 (s, 1 H), 6.94-6.99 (m, 1 H), 7.02-7.11 (m, 4 H), 7.20-7.32 (m, 2 H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 6.6 Hz, 1 H)	2-(benzofuran-2-yl(1-(tert-butyl)-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
51		1.69 (9H, s), 2.86-2.78 (3H, m), 3.15-3.07 (1H, m), 3.75 (1H, d, J = 14.7 Hz), 3.90 (3H, s), 3.91 (1H, d, J = 14.7 Hz), 6.14 (1H, s), 7.09-6.90 (6H, m), 7.30 (1H, td, J = 7.7, 1.5 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 7.3, 1.5 Hz)	2-((1-(tert-butyl)-1H-tetrazol-5-yl)(2-methoxyphenyl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
52		1.14 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.60 (9H, s), 1.97-1.90 (2H, m), 3.37-3.15 (3H, m), 4.19-4.02 (4H, m), 4.50 (1H, d, J = 14.7 Hz), 4.87 (1H, d, J = 14.7 Hz), 7.19-6.95 (6H, m), 7.46-7.40 (2H, m)	2-((1-(tert-butyl)-1H-tetrazol-5-yl)(2-propoxyphenyl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
53		1.72 (9H, s), 2.93-2.74 (3H, m), 3.17-3.09 (1H, m), 3.78 (1H, d, J = 14.7 Hz), 3.99 (1H, d, J = 14.7 Hz), 6.19 (1H, s), 6.93 (1H, t, J = 4.0 Hz), 7.07 (3H, dq, J = 12.5, 4.0 Hz), 7.31-7.27 (2H, m), 7.45 (1H, td, J = 6.6 Hz, 3.7 Hz), 7.77 (1H, td, J = 6.6, 3.2 Hz)	2-((1-(tert-butyl)-1H-tetrazol-5-yl)(2-chlorophenyl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
54		1.74 (9H, s), 2.83 (3H, m), 3.17-3.10 (1H, m), 3.75 (1H, d, J = 14.7 Hz), 3.86 (1H, d, J = 14.7 Hz), 6.00 (1H, s), 6.93 (1H, dd, J = 7.7 Hz, 5.5 Hz), 7.21-7.04 (5H, m), 7.34 (1H, m), 7.92 (1H, td, J = 7.7, 1.5 Hz).	2-((1-(tert-butyl)-1H-tetrazol-5-yl)(2-fluorophenyl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
55		1.60 (9H, s), 2.53 (3H, s), 2.85-2.64 (2H, m), 3.02-2.95 (1H, m), 3.24-3.16 (1H, m), 3.69 (1H, d, J = 14.7 Hz), 4.22 (1H, d, J = 14.7 Hz), 5.89 (1H, s), 6.92-6.85 (2H, m), 7.14-7.03 (4H, m), 7.23-7.22 (2H, m)	2-((1-(tert-butyl)-1H-tetrazol-5-yl)(o-tolyl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
56		1.47 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.68 (s, 9 H), 2.73-2.80 (m, 3 H), 3.09-3.16 (m, 1 H), 3.71 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 3.89 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 4.06-4.19 (m, 2 H), 6.18 (s, 1 H), 6.90-7.05 (m, 5 H), 7.25-7.31 (m, 1 H), 7.69 (dd, J = 1.6, 7.7 Hz, 1 H)	2-((1-(tert-butyl)-1H-tetrazol-5-yl)(2-ethoxyphenyl)methyl)-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

[0071] [実施例５７]

2-((1-tert-butyl-1H-tetrazol-5-yl)(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)methyl)phenolの合成

[化16]



300ml耐圧力ガラス容器に、酢酸エチル45mL、実施例1の化合物0.45g(1.0 mmol)、パラジウム炭素0.11g(10wt%) を加えた。水素雰囲気下(0.36MPa) におい

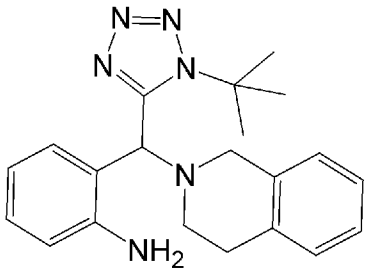
て室温中で3時間撹拌した。その後、セライトでろ過を行い、得られた溶液をエバポレータにより濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-Hexane:AcOEt＝3:1　v/v）により精製し、目的化合物を0.33g（収率89%）得た。

^{1}H-NMR （$CDCl_3$, δ）1.75 (s, 9 H), 2.88-2.95 (m, 2 H), 3.06-3.15 (m, 1 H), 3.27-3.35 (m, 1 H), 3.68 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 4.21 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 6.02 (s, 1 H), 6.24 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.75 (dt, J = 1.2, 7.5 Hz, 1 H), 6.94 (dd, J = 1.2, 8.1 Hz, 2 H), 7.08-7.16 (m, 3 H), 7.24 (dt, J = 1.2, 7.7 Hz, 1 H)

[0072] ［実施例５８］

2-((1-tert-butyl-1H-tetrazol-5-yl)(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)methyl)anilineの合成

[化17]



300ml耐圧力ガラス容器に、酢酸エチル100ml、実施例１１の化合物0.5g（1.27mmol）、パラジウム炭素0.1g（10wt%）を加えた。水素雰囲気（0.36MPa）において室温中で3時間撹拌した。その後、セライトでろ過を行い、得られた溶液をエバポレーターにより濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-Hexane:AcOEt＝2:1　v/v）により精製し、目的化合物を0.39g（収率85%）得た。

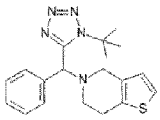
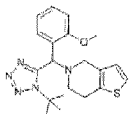
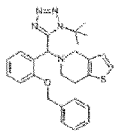
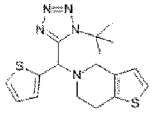
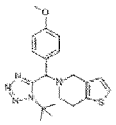
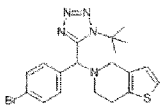
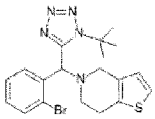
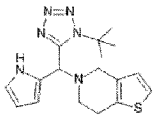
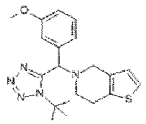
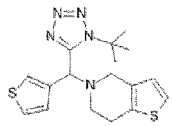
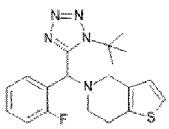
^{1}H-NMR （$CDCl_3$, δ）1.64 (s, 9H), 2.81-3.25 (m, 4H), 3.70 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 5.87 (s, 1H), 6.39-7.18 (m, 8H)

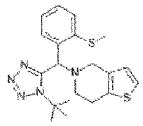
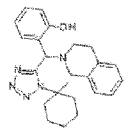
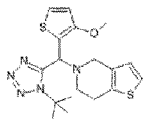
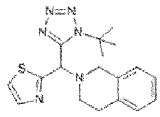
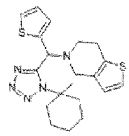
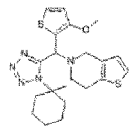
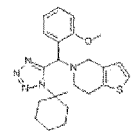
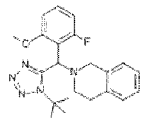
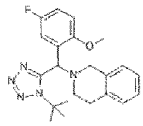
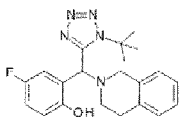
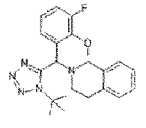
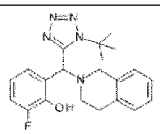
[0073] ［実施例５９～８４］

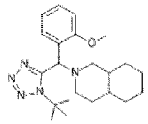
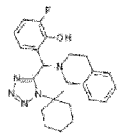
実施例1と同様にして、以下の表２で示す化合物を作成した。

[表2]

表2

実施例番号	構造	^{1}H-NMR (400MHz, CDCl3) δ	名称	MS
59		7.63(d,J=8.4Hz,2H), 7.50-7.47(m,3H), 7.43-7.32(m,3H), 7.12-7.03(m,6H), 6.91-6.85(m,2H), 5.60 (s, 1H), 5.57(s,1H), 4.06 (d,J=14.4Hz, 1H), 3.94 (d,J= 14.8Hz,1H), 3.71-3.64 (m, 2H), 3.09-3.02 (m, 3H), 2.83-2.69(m,5H),1.73(s, 9H), 1.34(s,9H)	5-((1-(tert-butyl)-1H-tetrazol-5-yl)(phenyl)methyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine	353.4
60		7.68 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.30 (dt, *J* = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.95 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.19 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.88-2.81 (m, 3H), 1.67 (s, 9H)	5-((1-(tert-butyl)-1H-tetrazol-5-yl)(2-methoxyphenyl)methyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine	384.4
61		7.66(dd,J=7.6,1.6Hz,1H), 7.43-7.40(m,2H), 7.38-7.28(m,4H), 7.04-6.96(m,3H), 6.62(d,J=5.2Hz,1H), 6.22(s,1H), 5.13(dd,J=6.5,6.0Hz,2H), 3.85(d,J=14,1H), 3.67(d,J=14,1H), 3.25-3.20(m,1H), 2.92-2.86(m,1H), 2.79(s1H), 1.57(s,9H)	5-((2-(benzyloxy)phenyl)(1-(tert-butyl)-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine	460.8
62		7.36 (dd, *J* = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.94-6.93 (m, 1H), 6.67 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.88 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.20-3.14 (m, 1H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.90-2.77 (m, 2H), 1.76 (s, 9H)	5-((1-(tert-butyl)-1H-tetrazol-5-yl)(thiophen-2-yl)methyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine	360.2
63		7.35 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.87 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.56 (d, J = 14.1 Hz, 1H) 3.09-3.16 (m, 1H), 2.85-2.91 (m, 1H), 2.79-2.84 (m, 2H), 1.68 (s, 9H)	5-((1-(tert-butyl)-1H-tetrazol-5-yl)(4-methoxyphenyl)methyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine	384.4
64		7.50(d,J=8.4Hz,2H), 7.33(d,J=8.4Hz,2H), 7.05 (d, J=5.1Hz,1H), 6.63 (d,J=5.1Hz,1H), 5.57 (s, 1H), 3.87(d,J=13.8Hz, 1H), 3.55(d,J= 13.8Hz,1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.90-2.78 (m, 3H), 1.70 (s, 9H)	5-((4-bromophenyl)(1-(tert-butyl)-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine	434.6
65		7.64(dd,J=7.8Hz,1.5Hz, 1H), 7.59(dd,J=7.8Hz,1.5Hz, 1H), 7.31 (ddd, J=7.5Hz,7.5Hz,1.2Hz,1H), 7.21 (ddd,J=7.8Hz,7.8Hz,1.8Hz,1H), 7.03(d,J=5.4Hz, 1H), 6.65(d,J=5.1Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.00 (d,J=14.1Hz, 1H), 3.67 (d,J= 13.8Hz,1H), 3.24-3.16 (m, 1H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.85-2.69(m,2H),1.71 (s, 9H)	5-((2-bromophenyl)(1-(tert-butyl)-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine	432.6
66		9.805 (s, 1H), 7.035 (d, J=5.2, 1H), 6.861-6.844 (m, 1H), 6.651 (d, J=5.2, 1H), 6.192-6.174 (m, 1H), 6.149-6.134 (m, 1H), 5.519 (s, 1H), 3.686 (d, J=14.4, 1H), 3.510 (d, J=14, 1H), 3.064-3.011 (m, 1H), 2.890-2.824 (m, 1H), 2.775-2.659 (m, 2H), 1.776 (s, 9H)	5-((1-(tert-butyl)-1H-tetrazol-5-yl)(1H-pyrrol-2-yl)methyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine	343.2
67		7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 2.8 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.89 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.58 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.92-2.88 (m, 1H), 2.82 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.69 (s, 9H)	5-((1-(tert-butyl)-1H-tetrazol-5-yl)(3-methoxyphenyl)methyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine	384.6
68		7.354-7.288 (m, 2H), 7.243-7.233 (m, 1H), 7.045 (d, J=4.8, 1H), 6.657 (d, J=5.2, 1H), 5.693 (s, 1H), 3.850 (d, J=14, 1H), 3.594 (d, J=14, 1H), 3.167-3.110 (m, 1H), 2.902-2.773 (m, 3H), 1.732 (s, 9H)	5-((1-(tert-butyl)-1H-tetrazol-5-yl)(thiophen-3-yl)methyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine	360.4
69		7.88-7.84 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.20-7.16 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.04-7.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.66-6.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.84-3.81 (d, J = 14 Hz, 1H), 3.71-3.67 (d, J = 14 Hz, 1H), 3.25-3.18 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 3H), 1.72 (s, 9H)	5-((1-(tert-butyl)-1H-tetrazol-5-yl)(2-fluorophenyl)methyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine	372.4

70		7.41-7.39 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.34-7.30 (ddd, J = 7.2, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 7.02-7.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.65-6.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.18-4.14 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.57-3.54 (d, J = 14 Hz, 1H), 3.27-3.21 (m, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.83-2.66 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.64 (s, 9H)	5-((1-(tert-butyl)-1H-tetrazol-5-yl)(2-(methylthio)phenyl)methyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine	400.4
71		7.25 (dt, J = 1.4, 7.7 Hz, 1H), 7.16-7.07 (m, 3H), 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.19 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 14.4 Hz,1H), 3.32-3.24 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.94-2.87 (m, 2H), 2.55-2.48 (m,1H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.68-1.65 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.50-1.46 (m, 4H).	2-((3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)(1-(1-methylcyclohexyl)-1H-tetrazol-5-yl)methyl)phenol	403.2
72		7.28 (d, J = 5.6 Hz,1H), 7.01 (d, J = 5.1 Hz,1H), 6.85 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 14.3 Hz,1H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.95-2.83 (m, 2H), 2.79-2.72 (m,1H),1.76 (s, 9H).	5-((1-(tert-butyl)-1H-tetrazol-5-yl)(3-methoxythiophen-2-yl)methyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine	390.0
73		7.78 (d, J = 3.3 Hz,1H), 7.46 (d, J = 3.0 Hz,1H), 7.11-7.04 (m, 3H), 6.97-6.94 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.85 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.97-2.75 (m, 3H), 1.80 (s, 9H).	2-((1-(tert-butyl)-1H-tetrazol-5-yl)(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)methyl)thiazole	354.6
74		7.35 (dd, J = 2.2, 4.1 Hz,1H), 7.03 (d, J = 5.2 Hz,1H), 6.97-6.96 (m, 2H), 6.65 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.86 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 14.0 Hz,1H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.85-2.76 (m, 2H), 2.73-2.55 (m,1H),2.49-2.42 (m, 1H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.62-1.51 (m, 5H), 1.50-1.38 (m, 4H).	5-((1-(1-methylcyclohexyl)-1H-tetrazol-5-yl)(thiophen-2-yl)methyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine	399.6
75		7.27 (d,J = 5.7 Hz,1H), 7.01 (d, J = 5.1 Hz,1H),6.84 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (d,J = 14.4 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 14.1 Hz,1H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.79-2.56 (m,3H),1.89-1.81 (m, 2H), 1.60-1.51 (m,5H), 1.48-1.40 (m, 4H).	5-((3-methoxythiophen-2-yl)(1-(1-methylcyclohexyl)-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine	429.8
76		7.63 (dd, J = 1.7, 7.6 Hz, 1H), 7.30 (dt, J = 1.7, 7.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.98-6.92 (m, 2H), 6.63 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.22-3.15 (m, 1H), 2.92-2.81 (m, 3H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.49-2.42 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 3H), 1.61-1.49 (m, 2H), 1.43-1.37 (m, 6H).	5-((2-methoxyphenyl)(1-(1-methylcyclohexyl)-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine	424.0
77		1H NMR (300MHz, CDCl3) δ 7.36-7.28(m, 2H), 7.08-6.73(m, 6H), 6.04(s, 1H), 3.86(s, 5H), 3.42-3.39(m, 1H), 2.96-2.82(m, 3H), 1,56(s, 9H)	2-((1-(tert-butyl)-1H-tetrazol-5-yl)(2-fluoro-6-methoxyphenyl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline	396.8
78		7.63-7.59(m, 1H), 7.09-6.85(m, 7H), 6.13(s, 1H), 3.90-3.85(m, 3H), 3.74(d, J = 14.1Hz, 1H), 3.11-3.09(m, 1H), 2.85-2.78(m, 3H), 1.73(s, 9H)	2-((1-(tert-butyl)-1H-tetrazol-5-yl)(5-fluoro-2-methoxyphenyl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline	397.0
79		7.14-6.90(m, 7H), 5.98(s, 1H), 4.20(d, J = 15Hz, 1H), 3.66(d, J = 15Hz, 1H), 3.40-2.91(m, 4H), 1.76(s, 9H)	2-((1-(tert-butyl)-1H-tetrazol-5-yl)(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)methyl)-4-fluorophenol	383.0
80		7.37-6.93(m, 7H), 6.21(s, 1H), 4.06-4.00(m, 4H), 3.74(d, J = 15Hz, 1H), 2.93-2.80(m, 4H), 1.70(s, 9H)	2-((1-(tert-butyl)-1H-tetrazol-5-yl)(3-fluoro-2-methoxyphenyl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline	396.8
81		7.16-6.66(m, 7H), 6.05(s, 2H), 4.21(d, J = 15Hz, 1H), 3.69(d, J = 15Hz, 1H), 3.35-2.91(m, 4H), 1.76(s, 9H)	2-((1-(tert-butyl)-1H-tetrazol-5-yl)(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)methyl)-6-fluorophenol	383.0

82		7.70-7.66(m, 1H), 7.29-7.25(m, 1H), 6.95-6.89(m, 2H), 5.88(d, J = 12.0Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.87-2.66(m, 2H), 2.36-0.82(m, 23H)	2-((1-(tert-butyl)-1H-tetrazol-5-yl)(2-methoxyphenyl)methyl)decahydroisoquinoline	383.8
83		7.16-6.66(m, 7H), 6.05(s, 1H), 4.21(d, J = 15Hz, 1H), 3.69(d, J = 15Hz, 1H), 3.35-2.86(m, 2H), 2.57-2.02(m, 3H), 1.88-1.60(m, 13H)	2-((3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)(1-(1-methylcyclohexyl)-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-6-fluorophenol	421.5

[0074] ２．薬理活性評価

以下の試験例１～４（Ｍｅｔｈｏｄ　Ａ～Ｄ）及び試験例５（マグヌス試験）に示す通り、本発明の有効成分であるテトラゾール誘導体のＰＧＩ$_2$受容体（ＩＰ）に対するポジティブアロステリック制御活性の評価を行った。

[0075] ［試験例１（Ｍｅｔｈｏｄ　Ａ）］

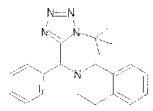
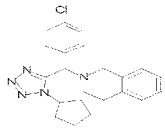
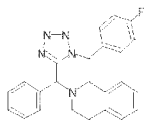
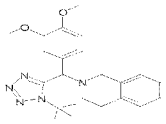
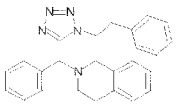
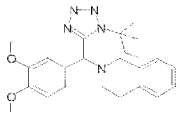
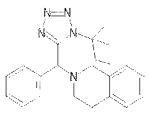
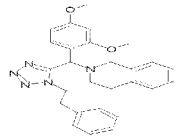
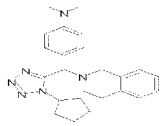
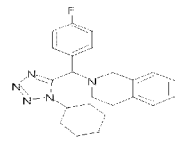
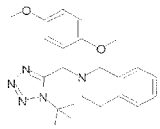
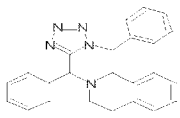
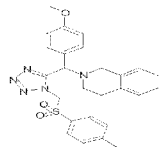
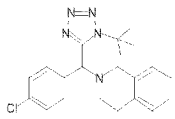
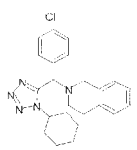
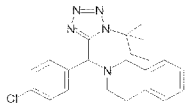
PGI$_2$受容体ポジティブアロステリックモジュレーター活性の評価

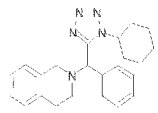
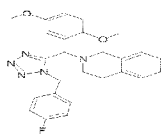
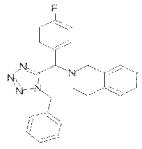
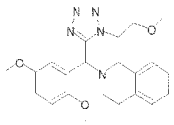
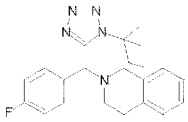
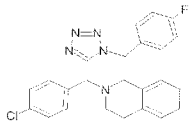
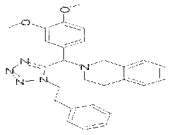
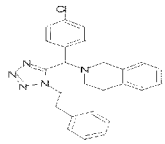
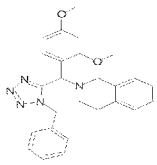
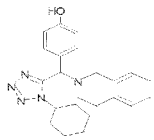
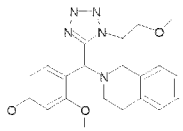
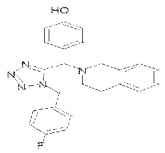
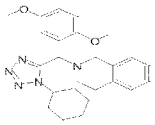
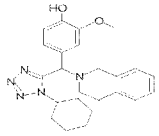
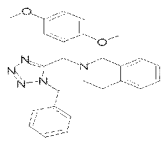
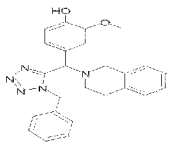
ヒトPGI$_2$受容体（hIP）を安定的に発現させたCHO-K1細胞(CHO/hIP細胞)を用いて、IPアゴニストであるイロプロスト(Iloprost、CAYMAN CHEMICAL社製)100pM存在下、被検化合物のポジティブアロステリックモジュレーター活性を細胞内cAMP（cyclic AMP）量の変化として測定した。

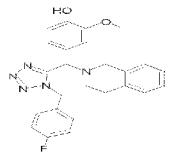
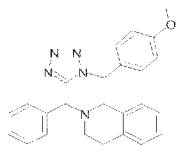
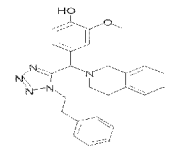
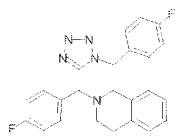
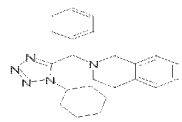
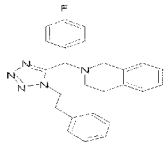
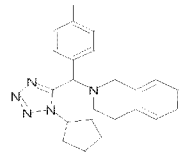
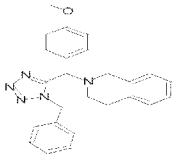
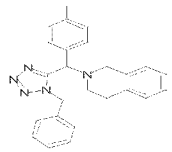
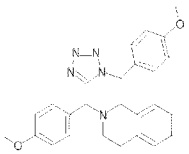
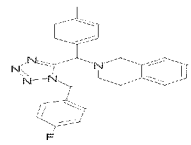
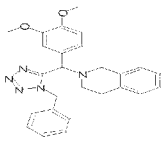
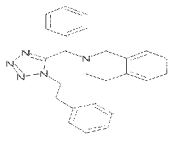
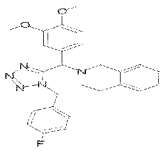
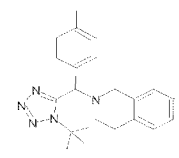
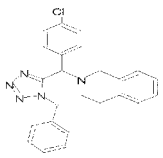
DMSOに溶解したイロプロストとDMSOに溶解した被検化合物の混合物（0.1%BSAを含むF-12培地(GIBCO社製)で希釈）5uLを予め384穴黒色マイクロプレートに分注し、これに0.1%BSAを含むF-12培地中に縣濁した1.6×10^{6}細胞/mlのCHO/hIP細胞5uLを添加した。室温で40分間インキュベーション後、cAMP アッセイキット(cAMP HiRange、Cisbio Bioassays社製)を用いてcAMP量を測定した。即ち、キット中のcAMP-d2液(細胞溶解液含む)5uLを添加して反応を停止、続いてキット中の蛍光標識cAMP抗体液5uLを加え、室温で1時間インキュベーションしたのち、プレートリーダーPherastar（BMG社製）のHTRF（登録商標） モードで蛍光測定した。標準サンプルを用いたcAMPの検量線より、各ウエルのcAMP量を算出し、被検化合物の活性はイロプロスト100pM単独でのcAMP量を基準としたT/C(%)で表記した。結果を表3に示す。本表に記載の化合物は全てAsinex社から購入したものである。

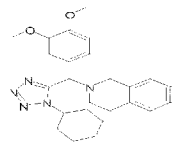
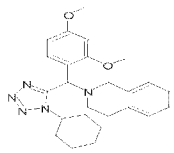
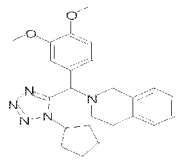
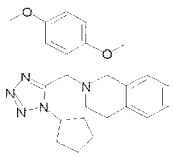
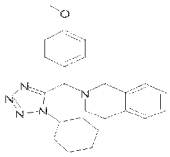
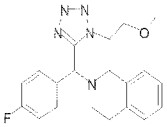
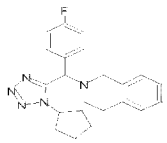
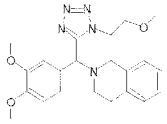
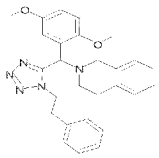
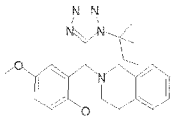
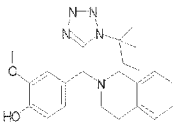
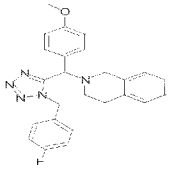
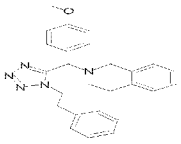
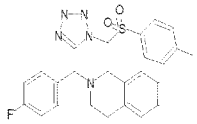
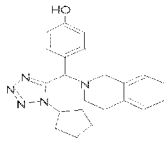
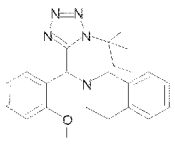
[表3]

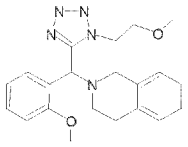
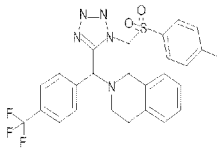
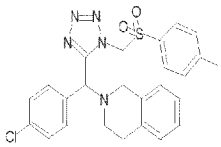
表3

化合物	試験方法	T/C%	試験濃度	化合物	試験方法	T/C%	試験濃度
	Method A	143	5 uM		Method A	110	10 uM
	Method A	117	10 uM		Method A	103	10 uM
	Method A	128	10 uM		Method A	103	10 uM
	Method A	202	10 uM		Method A	106	10 uM
	Method A	103	10 uM		Method A	104	10 uM
	Method A	100	10 uM		Method A	112	10 uM
	Method A	101	10 uM		Method A	113	5 uM
	Method A	100	10 uM		Method A	148	10 uM

	Method A	112	10 uM		Method A	91	10 uM
	Method A	112	10 uM		Method A	90	10 uM
	Method A	155	10 uM		Method A	109	10 uM
	Method A	106	10 uM		Method A	108	10 uM
	Method A	103	10 uM		Method A	104	10 uM
	Method A	97	10 uM		Method A	113	10 uM
	Method A	82	10 uM		Method A	97	10 uM
	Method A	90	10 uM		Method A	94	10 uM

	Method A	91	10 uM		Method A	104	10 uM
	Method A	91	10 uM		Method A	106	10 uM
	Method A	98	10 uM		Method A	103	10 uM
	Method A	105	10 uM		Method A	110	10 uM
	Method A	102	10 uM		Method A	105	10 uM
	Method A	117	10 uM		Method A	90	5 uM
	Method A	111	10 uM		Method A	96	10 uM
	Method A	112	5 uM		Method A	103	10 uM

	Method A	87	10 uM		Method A	113	10 uM
	Method A	93	10 uM		Method A	92	10 uM
	Method A	111	10 uM		Method A	96	10 uM
	Method A	108	10 uM		Method A	98	10 uM
	Method A	78	10 uM		Method A	100	10 uM
	Method A	122	10 uM		Method A	112	10 uM
	Method A	114	10 uM		Method A	93	10 uM
	Method A	105	10 uM		Method A	215	10 uM

	Method A	107	10 uM
	Method A	102	10 uM
	Method A	104	5 uM

[0076] ［試験例２（Ｍｅｔｈｏｄ　Ｂ）］

PGI_2受容体ポジティブアロステリックモジュレーター活性の評価

ヒトPGI_2受容体（hIP）を安定的に発現させたCHO-K1細胞(CHO/hIP細胞)を用いて、IPアゴニストであるエポプロステノール(Epoprostenol、GlaxoSmithKline社製）1nM存在下、被検化合物のポジティブアロステリックモジュレーター活性を細胞内cAMP（cyclic AMP）量の変化として測定した。

DMSOに溶解したエポプロステノールとDMSOに溶解した被検化合物の混合物（0.1%BSAを含むF-12培地(GIBCO社製)培地で希釈）5uLを予め384穴黒色マイクロプレートに分注し、これに0.1%BSAを含むF-12培地中に懸濁した1.4×10^6細胞/mlのCHO/hIP細胞5uLを添加した。室温で40分間インキュベーション後、cAMP アッセイキット(cAMP HiRange、Cisbio Bioassays社製)を用いてcAMP量を測定した。即ち、キット中のcAMP-d2液(細胞溶解液含む)5uLを添加して反応を停止、続いてキット中の蛍光標識cAMP抗体液5uLを加え、室温で1時間インキュベーションしたのち、プレートリーダーPherastar（BMG社製）のHTRF（登録商標） モードで蛍光測定した。標準サンプルを用いたcAMPの検量線より、各ウエルのcAMP量を算出し、被検化合物の活性はエポプロステノール1nM単独でのcAMP量を基準としたT/C(%)で表記した。結果を表4に示す。

[0077] ［試験例３（Ｍｅｔｈｏｄ　Ｃ）］

PGI_2受容体ポジティブアロステリックモジュレーター活性の評価

ヒトPGI_2受容体（hIP）を安定的に発現させたCHO-K1細胞(CHO/hIP細胞)を用いて、被検化合物が、IPアゴニストであるエポプロステノール(Epoprostenol、GlaxoSmithKline社製)-cAMP産生曲線に及ぼす効果を調べた。

DMSOに溶解したエポプロステノールとDMSOに溶解した被検化合物の混合物（0.1%BSAを含むF-12培地(GIBCO社製)培地で希釈）5uLを予め384穴黒色マイクロプレートに分注し、これに0.1%BSAを含むF-12培地中に縣濁した1.4×10^6細胞/mlのCHO/hIP細胞5uLを添加した。室温で40分間インキュベーション後、cAMP アッセイキット(cAMP HiRange、Cisbio Bioassays社製)を用いてcAMP量を測定した。即ち、キット中のcAMP-d2液(細胞溶解液含む)5uLを添加して反応を停止、続いてキット中の蛍光標識cAMP抗体液5uLを加え、室温で1時間インキュベーションしたのち、プレートリーダーPherastar（BMG社製）のHTRF（登録商標） モードで蛍光測定した。標準サンプルを用いたcAMPの検量線より、各ウエルのcAMP量を算出し、種々濃度の被検化合物存在下でのエポプロステノール-cAMP産生曲線を作成した。この曲線より、エポプロステノールのEC50値（最大産生cAMP量の50%を産生するエポプロステノールの濃度）をエポプロステノール単独の場合に比べ、2分の1の濃度にする被検化合物濃度を求め、「左シフト値」とした。実施例化合物番号２２存在下でのエポプロステノール-cAMP産生曲線を図1に示す。結果を表4及び表5に示す（表中の「ＮＤ」は、左シフト値が算出できなかったことを示している。）。

[表4]

表4

実施例化合物番号	試験方法	T/C%及び 左シフト値(uM)	試験濃度
1	Method B Method C	151.7 24.9	10 uM
2	Method B Method C	152.5 15.5	10 uM
3	Method B Method C	100.6 71.4	5 uM
4	Method B Method C	100.1 35.7	5 uM
5	Method B Method C	156.4 10.9	10 uM
6	Method B Method C	93.7 ND	10 uM
7	Method B Method C	127.6 24.1	10 uM
8	Method B Method C	184.2 7.2	10 uM
9	Method B Method C	153.2 13.4	10 uM
10	Method B Method C	117.0 110.9	10 uM
11	Method B Method C	95 ND	10 uM
12	Method B Method C	155.2 10.4	10 uM
13	Method B Method C	218.3 3.1	10 uM
14	Method B Method C	132.1 17.7	10 uM
15	Method B Method C	122.4 32.4	10 uM
16	Method B Method C	104.6 232.2	10 uM
17	Method B Method C	87 ND	5 uM
18	Method B Method C	94.1 ND	10 uM
19	Method B Method C	90 ND	5 uM
20	Method B Method C	126.3 11.1	5 uM
21	Method B Method C	229.7 2.0	10 uM
22	Method B Method C	149.6 8.3	10 uM
23	Method B Method C	106.4 119.6	10 uM
24	Method B Method C	116.3 61.25	10 uM
25	Method B Method C	177.2 5.5	10 uM
26	Method B Method C	105.5 163.7	10 uM
27	Method B Method C	99.8 15.2	5 uM

28	Method B Method C	99.1 62.5	5 uM
29	Method B Method C	135.5 15.2	10 uM
30	Method B Method C	100.4 269.8	10 uM
31	Method B Method C	186.2 3.5	10 uM
32	Method B Method C	153.8 8.4	10 uM
33	Method B Method C	119.7 38.4	10 uM
34	Method B Method C	145.9 11.7	10 uM
35	Method B Method C	121.8 28.5	10 uM
36	Method B Method C	172.6 5.7	10 uM
37	Method B Method C	104.9 71.1	10 uM
38	Method B Method C	147.0 15.1	10 uM
39	Method B Method C	144.4 12.3	10 uM
40	Method B Method C	89.3 ND	10 uM
41	Method B Method C	116.3 ND	5 uM
42	Method B Method C	142.5 14.5	10 uM
43	Method B Method C	267.8 1.2	10 uM
44	Method B Method C	143.8 7.7	5 uM
45	Method B Method C	144.3 5.7	5 uM
46	Method B Method C	106.2 267.0	10 uM
47	Method B Method C	121.9 25.4	10 uM
48	Method B Method C	72.3 ND	10 uM
49	Method B Method C	104.7 ND	10 uM
50	Method B Method C	105.0 ND	10 uM
51	Method C	4.3	
52	Method C	4.3	
53	Method C	7.2	
54	Method C	4.7	
55	Method C	35	
56	Method B Method C	101.0 117.3	10 uM

57	Method B Method C	256.5 1.4	10 uM
58	Method B Method C	102.7 78.3	10 uM

[表5]

表5

実施例化合物番号	試験方法	左シフト値(uM)	試験濃度
59	Method C	16.1	
60	Method C	10.5	
61	Method C	1.5	
62	Method C	12.2	
63	Method C	34.9	
64	Method C	55.7	
65	Method C	66.2	
66	Method C	84.5	
67	Method C	32.4	
68	Method C	15.5	
69	Method C	20.6	
70	Method C	14.8	
71	Method C	2.3	
72	Method C	3.2	
73	Method C	44.6	
74	Method C	8.6	
75	Method C	2.1	
76	Method C	7.2	
77	Method C	16.3	
78	Method C	21.0	
79	Method C	12.3	
80	Method C	26.5	
81	Method C	8.3	
82	Method C	6.2	
83	Method C	25.0	

[0078] ［試験例４（Ｍｅｔｈｏｄ　Ｄ）］

ヒト大動脈血管平滑筋細胞でのcAMP産生に及ぼす作用

ヒトPGI_2受容体（hIP）を発現していることが知られているヒト大動脈血管平滑筋細胞を用いて、被検化合物が、IPアゴニストであるエポプロステノール(Epoprostenol、GlaxoSmithKline社製)-cAMP産生曲線に及ぼす効果を調べた。

DMSOに溶解したエポプロステノールとDMSOに溶解した被検化合物の混合物

（0.1%BSAを含むF-12培地(GIBCO社製)培地で希釈）5uLを予め384穴黒色マイクロプレートに分注し、これに0.1%BSAを含むF-12培地中に縣濁した1.4×10^6細胞/mlの血管平滑筋細胞5uLを添加した。室温で40分間インキュベーション後、cAMP アッセイキット(cAMP HiRange、Cisbio Bioassays社製)を用いてcAMP量を測定した。即ち、キット中のcAMP-d2液(細胞溶解液含む)5uLを添加して反応を停止、続いてキット中の蛍光標識cAMP抗体液5uLを加え、室温で1時間インキュベーションしたのち、プレートリーダーPherastar（BMG社製）のHTRF（登録商標） モードで蛍光測定した。標準サンプルを用いたcAMPの検量線より、各ウエルのcAMP量を算出し、種々濃度の被検化合物存在下でのエポプロステノール-cAMP産生曲線を作成した。この曲線より、エポプロステノールのEC_{50}値（最大産生cAMP量の50%を産生するエポプロステノールの濃度）をエポプロステノール単独の場合に比べ、2分の1の濃度にする被検化合物濃度を求め、「左シフト値」とした。結果を表6に示す。

[表6]

表6

実施例化合物番号	試験方法	左シフト値(uM)
51	Method D	3.9
54	Method D	2.9

[0079] ［試験例５］

モルモット摘出血管を用いたマグヌス試験

モルモット（slc/Hartley、雄、11-12週齢）より麻酔下、胸部を切開し胸部大動脈を摘出した。糸を用いて血管内皮を除去後、血管を約2 mm幅に輪切りにしてステンレスフックまたは糸により固定棒に固定し、37° Cに保温、95%O2/5%CO2混合ガスで飽和した10 mLマグヌス管内に入れて1 gの張力を掛けた。標本の張力が安定したところで、フェニレフリン（Phenylephrine hydrochloride、PHE、シグマ アルドリッチ ジャパン社製、最終濃度3×10^{-6} mol/L）

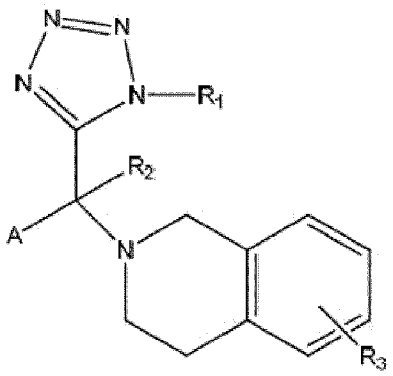
を添加して収縮させ、収縮が安定したところで被検化合物または溶媒を添加し、15分後にIPアゴニストであるベラプロスト（Beraprost sodium、Cayman Chemical 社製）を最終濃度1nM～1000nMまで累積添加して弛緩反応の変化を記録した。

対照（DMSO添加）の収縮率を100%としたときの各データの収縮抑制率を算出した。ベラプロストの50%血管収縮抑制濃度（ED_{50}値）は20uMの実施例化合物番号５１存在下および非存在下でそれぞれ18.3uM、32.1uMであった。結果を図２に示す。即ちIPアゴニストであるベラプロストに対する、血管収縮抑制(血管弛緩)増強作用が認められた。

請求の範囲

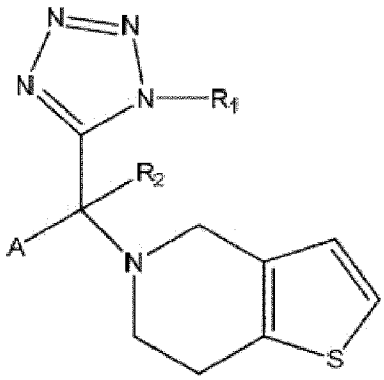
[請求項1] 以下の式（１）～（３）より選択される化合物又はその薬学上許容される塩、水和物、若しくは溶媒和物を含むＰＧＩ$_2$受容体のポジティブアロステリック制御剤。

[化1]



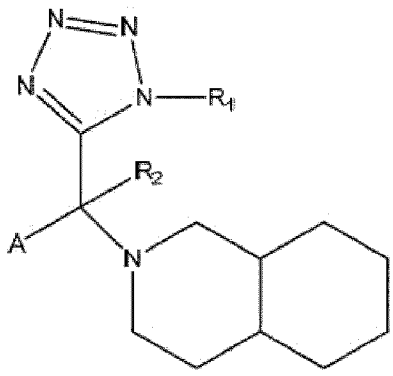
（1）

[化2]



（2）

[化3]



（3）

（式中、Ｒ^{1}は、置換されていてもよい分岐鎖状又は環状の炭素数３

～１０のアルキル及びアルケニルを表し、

R^2は、水素原子、又は置換されていてもよい炭素数１～６のアルキルを表し、

R^3は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭素数１～６のアルキル、及び置換されていてもよい炭素数１～６のアルコキシよりなる群から独立に選択される１～４個の同一又は異なる置換基を表し、

Ａは、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールを表す。）

[請求項2] R^1が、ｔｅｒｔ－ブチル、１，１－ジメチルプロピル、１－メチルシクロペンチル、１－メチルシクロヘキシル、１－メチルシクロヘプチル、３－メチル－３－ペンチル、及びアダマンチルから選択される、請求項１に記載のポジティブアロステリック制御剤。

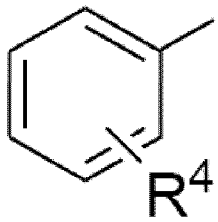
[請求項3] R^1が、ｔｅｒｔ－ブチル、１，１－ジメチルプロピル、又は１－メチルシクロヘキシルである、請求項２に記載のポジティブアロステリック制御剤。

[請求項4] R^2及びR^3が、いずれも水素原子である、請求項１～３のいずれか１項に記載のポジティブアロステリック制御剤。

[請求項5] Ａが、それぞれ置換されていてもよい、フェニル、チエニル、フリル、ピロリル、インドリル、ベンゾチオフェニル、及びベンゾフラニルよりなる群から選択される、請求項１～４のいずれか１項に記載のポジティブアロステリック制御剤。

[請求項6] Ａが以下の構造を有する基である、請求項１～４のいずれか１項に記載のポジティブアロステリック制御剤。

[化4]



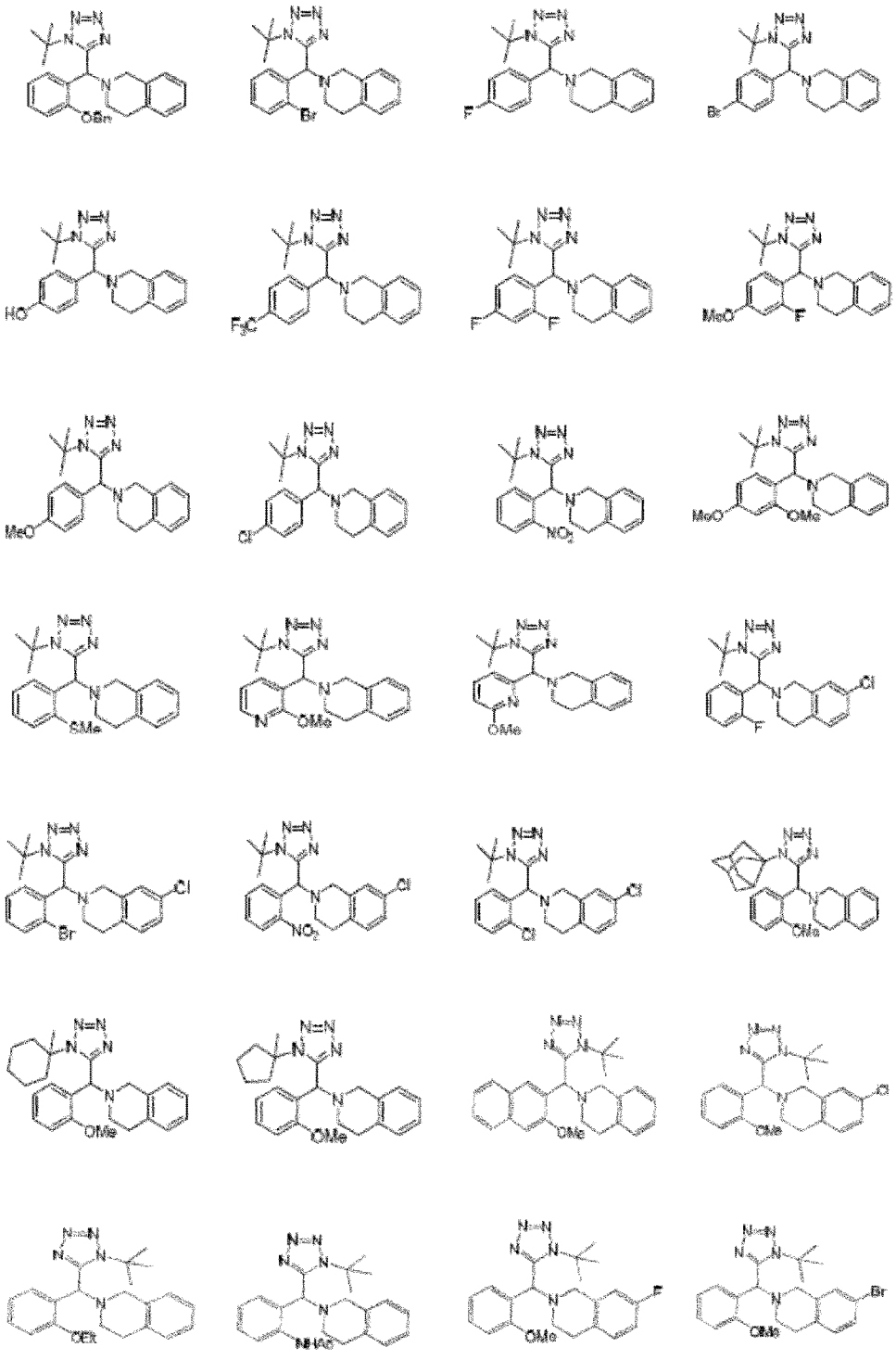
（ここで、Ｒ[4]は、水素原子、置換されていてもよい炭素数１～６のアルキル、置換されていてもよい炭素数１～６のアルコキシ、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよい炭素数１～６のアルキルチオ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアセチルアミノ、置換されていてもよいシリルアルキニル、置換されていてもよいベンジルオキシ、及びニトロよりなる群から独立に選択される１～５個の同一又は異なる置換基を表し；又は、２つのＲ[4]が存在する場合、当該２つのＲ[4]は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、ヘテロ原子を含んでいてもよい飽和又は不飽和の環構造を形成してもよい。）

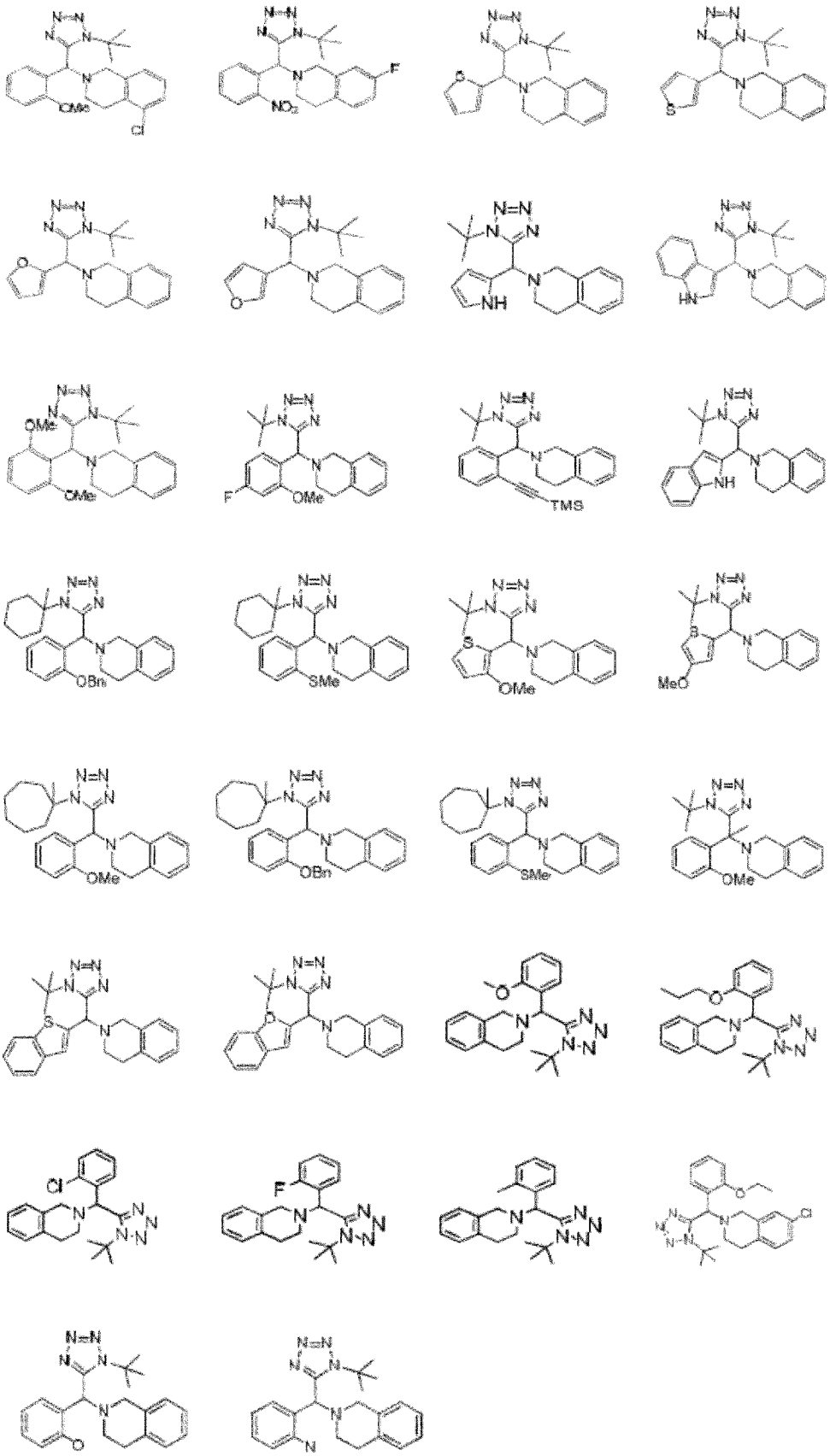
[請求項7] Ｒ[4]が、水素原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ベンジルオキシ基、及びアルキルチオ基よりなる群から選択される、請求項６に記載のポジティブアロステリック制御剤。

[請求項8] 少なくとも１つのＲ[4]が水素原子であり、少なくとも１つの他のＲ[4]が２－ヒドロキシ基、２－アルコキシ基、２－ベンジルオキシ基、又は２－アルキルチオ基である、請求項７に記載のポジティブアロステリック制御剤。

[請求項9] 以下の化合物群より選択されるテトラゾール誘導体、又はその薬学上許容される塩、水和物、若しくは溶媒和物。

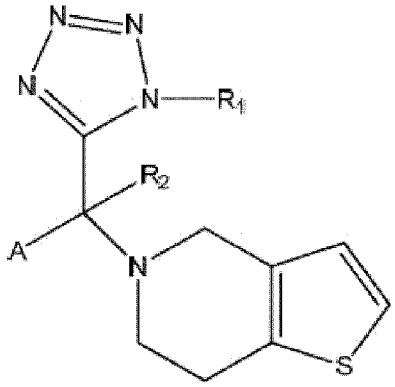
[化5]





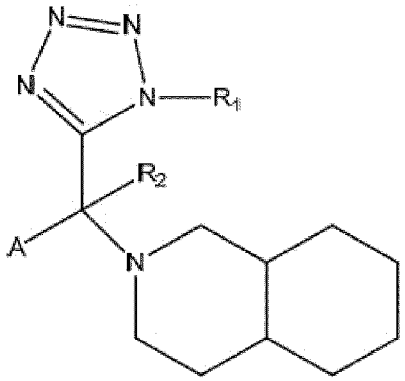
[請求項10] 以下の式（２）又は（３）で表される化合物又はその薬学上許容される塩、水和物、若しくは溶媒和物。

[化6]



（2）

[化7]



（3）

（式中、Ｒ[1]は、置換されていてもよい分岐鎖状又は環状の炭素数３～１０のアルキル及びアルケニルを表し、

Ｒ[2]は、水素原子、又は置換されていてもよい炭素数１～６のアルキルを表し、

Ａは、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールを表す。）

[請求項11] 請求項９又は１０に記載の化合物又はその薬学上許容される塩、水和物、若しくは溶媒和物を含むＰＧＩ$_2$受容体のポジティブアロステリック制御剤。

[請求項12] 請求項１～８、又は請求項１１に記載のポジティブアロステリック制

御剤を含む、ＰＧＩ$_2$受容体の機能低下によって惹起される疾患を治療又は予防するための医薬組成物。

[請求項13] 前記ＰＧＩ$_2$受容体の機能低下によって惹起される疾患が、肺高血圧症である、請求項１２に記載の医薬組成物。

[請求項14] 請求項１～８、又は請求項１１に記載のポジティブアロステリック制御剤を含む、血小板凝集抑制剤。

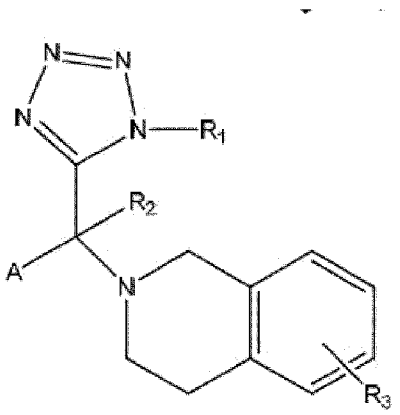
[請求項15] （Ａ）請求項１～８、又は請求項１１に記載のポジティブアロステリック制御剤；及び（Ｂ）ＰＧＩ$_2$受容体アゴニストを含む、ＰＧＩ$_2$受容体の機能低下によって惹起される疾患を治療又は予防するための組み合わせ医薬。

[請求項16] ＰＧＩ$_2$受容体アゴニストが、エポプロステノール、イロプロスト、シカプロスト、ベラプロスト、イブジラスト、オザグレル、イスボグレル、カルバプロスタサイクリン、クリンプロスト、アタプロスト、シプロステン、ナクサプロステン、タプロステン、ピミルプロスト、及びフタラジノールよりなる群から選択される、請求項１５に記載の組み合わせ医薬。

[請求項17] 前記ＰＧＩ$_2$受容体の機能低下によって惹起される疾患が、肺高血圧症である、請求項１５又は１６に記載の組み合わせ医薬。

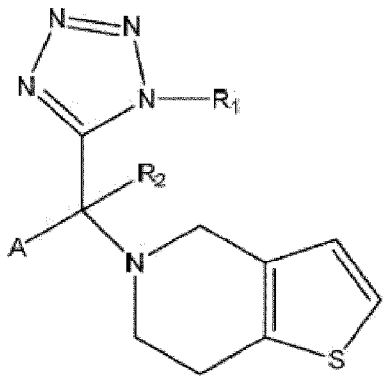
[請求項18] ＰＧＩ$_2$受容体の機能低下によって惹起される疾患を治療又は予防するための医薬を製造するための、以下の式（１）～（３）より選択される化合物の使用。

[化8]



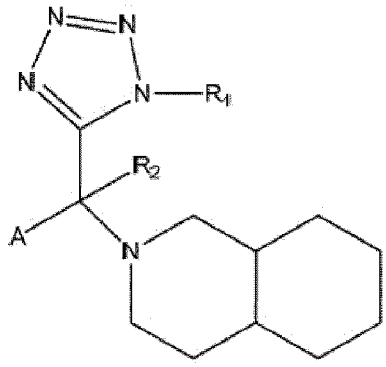
（1）

[化9]



(2)

[化10]



(3)

（式中、Ｒ[1]は、置換されていてもよい分岐鎖状又は環状の炭素数３～１０のアルキル及びアルケニルを表し、

Ｒ[2]は、水素原子、又は置換されていてもよい炭素数１～６のアルキルを表し、

Ｒ[3]は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭素数１～６のアルキル、及び置換されていてもよい炭素数１～６のアルコキシよりなる群から独立に選択される１～４個の同一又は異なる置換基を表し、

Ａは、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールを表す。）

[図1]

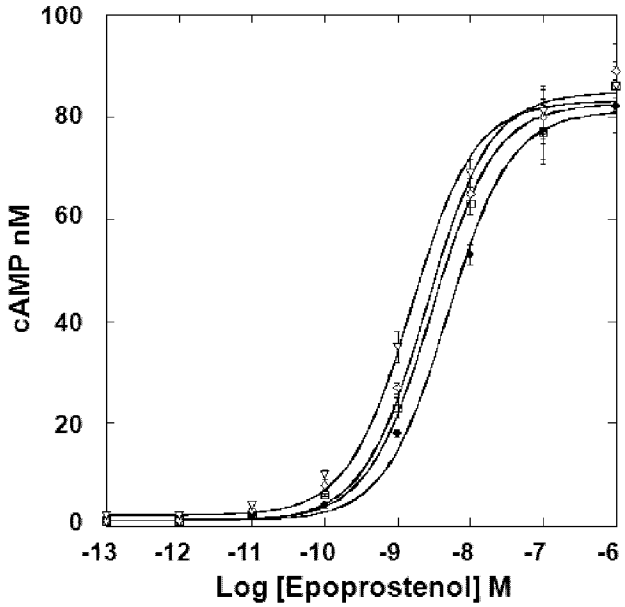
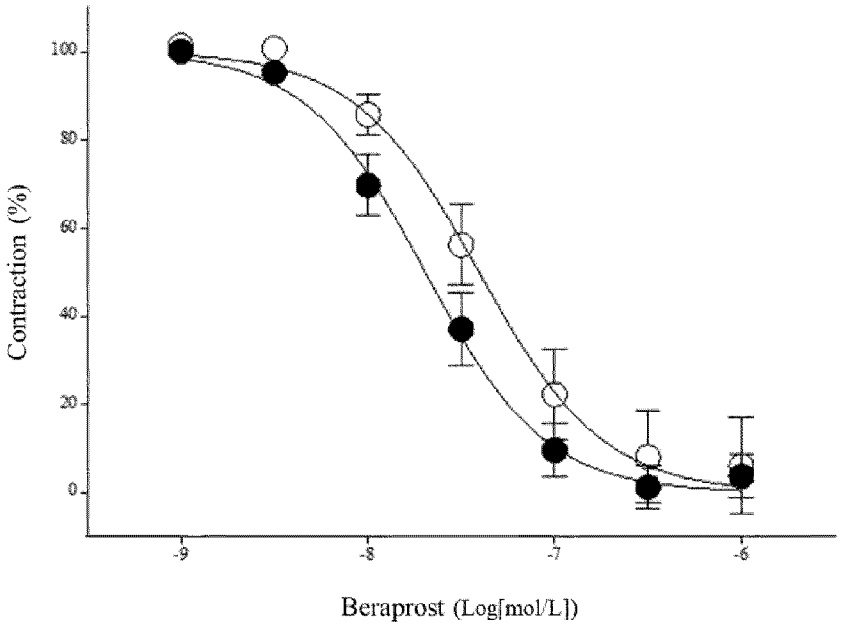


図１．　種々の濃度の実施例化合物番号２２存在下でのエポプロステノール-cAMP 産生曲線

（●）DMSO（□）5 μM（◇）10 μM（▽）20 μM

[図2]



【図２】　20uM 実施例化合物番号５１存在下および非存在下での血管収縮抑制

（●）実施例化合物番号５１　（○）DMSO

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2014/081314

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/472(2006.01)i, *A61K31/343*(2006.01)i, *A61K31/4174*(2006.01)i, *A61K31/437*(2006.01)i, *A61K31/5578*(2006.01)i, *A61K31/5585*(2006.01)i, *A61K45/00*(2006.01)i, *A61P9/12*(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K31/472, A61K31/343, A61K31/4174, A61K31/437, A61K31/5578, A61K31/5585, A61K45/00, A61P9/12, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2015 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2015

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN),
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2010/0210836 A1 (Nunzio BOTTINI), 19 August 2010 (19.08.2010), page 18, compound 37; page 19, compound 39 (Family: none)	1-18
A	DATABASE REGISTRY (STN) [on line],REGISTRY NO. 1052523-18-8,2008.09.25,Retrieved on 2015-01-05	1-18
A	DATABASE REGISTRY (STN) [on line],REGISTRY NO. 841231-73-0,2005.03.03,Retrieved on 2015-01-05	1-18
A	DATABASE REGISTRY (STN) [on line],REGISTRY NO. 841231-72-9,2005.03.03,Retrieved on 2015-01-05	1-18
A	DATABASE REGISTRY (STN) [on line],REGISTRY NO. 841231-71-8,2005.03.03,Retrieved on 2015-01-05	1-18

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
05 January 2015 (05.01.15)	20 January 2015 (20.01.15)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2014/081314

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE REGISTRY (STN) [on line],REGISTRY NO. 838860-86-9,2005.02.28,Retrieved on 2015-01-05	1-18
A	DATABASE REGISTRY (STN) [on line],REGISTRY NO. 823194-09-8,2005.01.31,Retrieved on 2015-01-05	1-18
A	Akifumi SUZUKI et al., "Hai Koketsuatsusho Chiryoyaku Kaihatsu o Mezashita Tansaku Kenkyu", Abstracts of Annual Meeting of Pharmaceutical Society of Japan, 05 March 2011 (05.03.2011), vol.131st, no.2, page 78	1-18

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１４／０８１３１４

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/472(2006.01)i, A61K31/343(2006.01)i, A61K31/4174(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61K31/5578(2006.01)i, A61K31/5585(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/472, A61K31/343, A61K31/4174, A61K31/437, A61K31/5578, A61K31/5585, A61K45/00, A61P9/12, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１５年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１５年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１５年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamⅢ)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	US 2010/0210836 A1(Nunzio BOTTINI) 2010.08.19, p．１８の化合物３７, p．１９の化合物３９など（ファミリーなし）	１－１８
A	DATABASE REGISTRY (STN) [on line], REGISTRY NO. 1052523-18-8, 2008.09.25, Retrieved on 2015-01-05	１－１８
A	DATABASE REGISTRY (STN) [on line], REGISTRY NO. 841231-73-0, 2005.03.03, Retrieved on 2015-01-05	１－１８

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
０５．０１．２０１５	２０．０１．２０１５

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）	４Ｃ	９７３４
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	近藤　政克 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２		

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	DATABASE REGISTRY (STN) [on line], REGISTRY NO. 841231-72-9, 2005.03.03, Retrieved on 2015-01-05	１－１８
A	DATABASE REGISTRY (STN) [on line], REGISTRY NO. 841231-71-8, 2005.03.03, Retrieved on 2015-01-05	１－１８
A	DATABASE REGISTRY (STN) [on line], REGISTRY NO. 838860-86-9, 2005.02.28, Retrieved on 2015-01-05	１－１８
A	DATABASE REGISTRY (STN) [on line], REGISTRY NO. 823194-09-8, 2005.01.31, Retrieved on 2015-01-05	１－１８
A	鈴木聡文　外３名, 肺高血圧症治療薬開発を目指した探索研究, 日本薬学会年会要旨集, 2011.03.05, Vol.131st, No.2, Page.78	１－１８