

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6419085号
(P6419085)

(45) 発行日 平成30年11月7日 (2018. 11. 7)

(24) 登録日 平成30年10月19日 (2018. 10. 19)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/4725 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4725

A 6 1 K 31/5585 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5585

A 6 1 K 31/5578 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5578

A 6 1 K 31/416 (2006. 01)

A 6 1 K 31/416

A 6 1 K 31/4174 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4174

請求項の数 18 (全 44 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-550974 (P2015-550974)
 (86) (22) 出願日 平成26年11月27日 (2014. 11. 27)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2014/081314
 (87) 国際公開番号 W02015/080180
 (87) 国際公開日 平成27年6月4日 (2015. 6. 4)
 審査請求日 平成29年10月18日 (2017. 10. 18)
 (31) 優先権主張番号 特願2013-247446 (P2013-247446)
 (32) 優先日 平成25年11月29日 (2013. 11. 29)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 504137912
 国立大学法人 東京大学
 東京都文京区本郷七丁目3番1号
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100119253
 弁理士 金山 賢教
 (74) 代理人 100124855
 弁理士 坪倉 道明
 (74) 代理人 100129713
 弁理士 重森 一輝
 (74) 代理人 100146318
 弁理士 岩瀬 吉和
 (74) 代理人 100127812
 弁理士 城山 康文

最終頁に続く

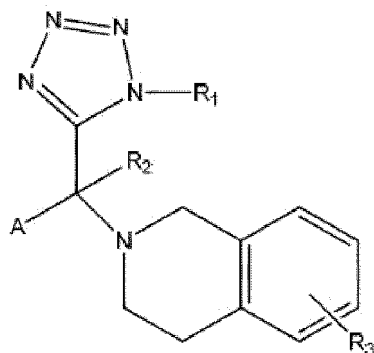
(54) 【発明の名称】 肺高血圧症治療剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

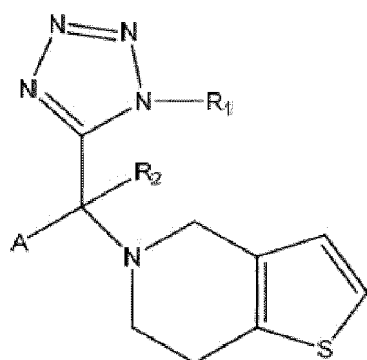
以下の式 (1) ~ (3) より選択される化合物又はその薬学上許容される塩、水和物、若しくは溶媒和物を含む P G I₂ 受容体のポジティブアロステリック制御剤。

【化 1】



(1)

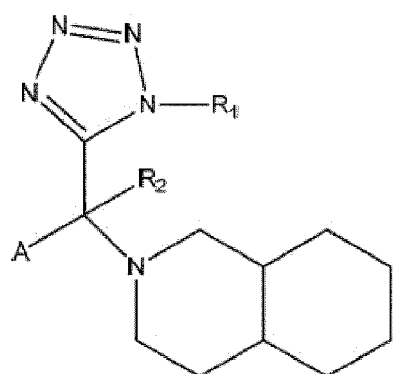
【化 2】



(2)

10

【化 3】



(3)

20

(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。
)

30

【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。

40

【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。

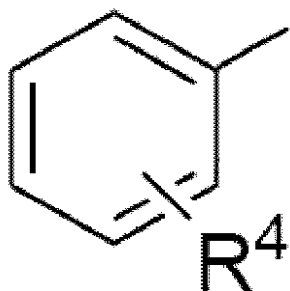
【請求項 6】

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

50

ステリック制御剤。

【化 4】



10

(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あって、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。)

20

【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。

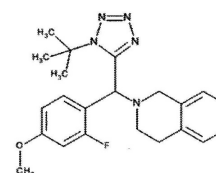
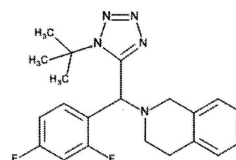
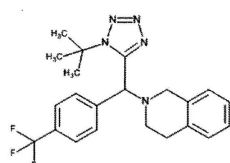
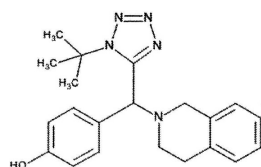
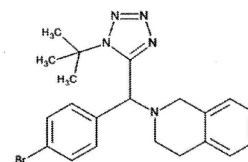
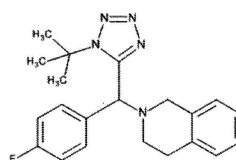
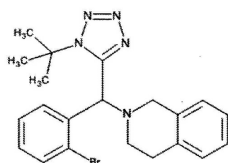
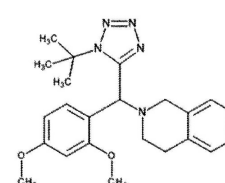
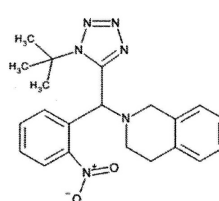
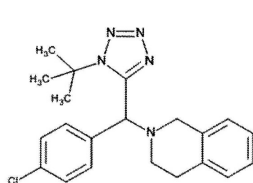
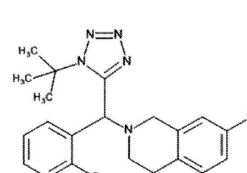
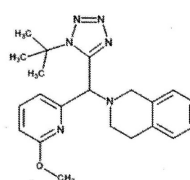
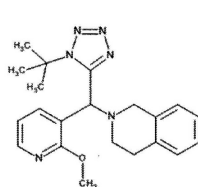
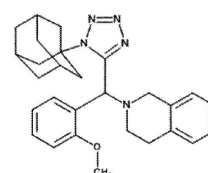
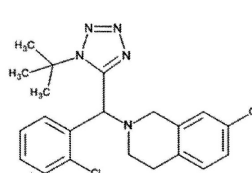
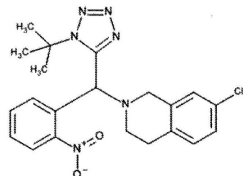
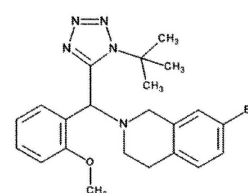
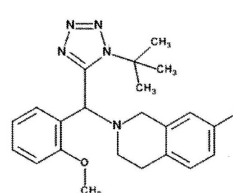
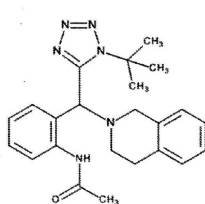
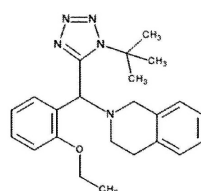
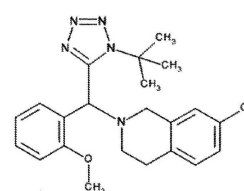
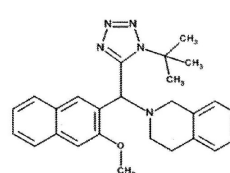
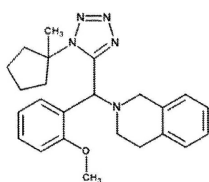
【請求項 8】

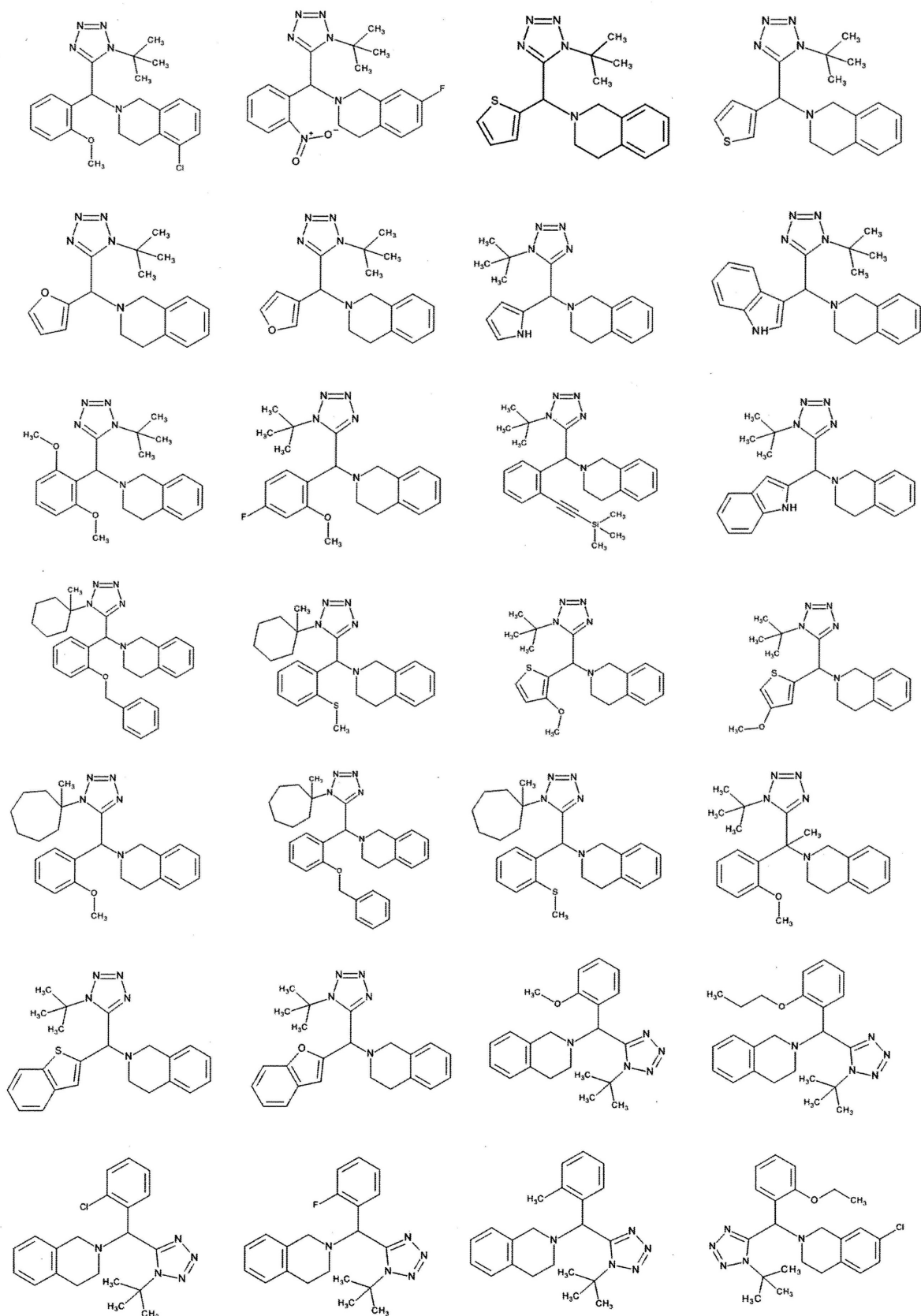
少なくとも 1 つの R^4 が水素原子であり、少なくとも 1 つの他の R^4 が 2-ヒドロキシ基、2-アルコキシ基、2-ベンジルオキシ基、又は 2-アルキルチオ基である、請求項 7 に記載のポジティブアロステリック制御剤。

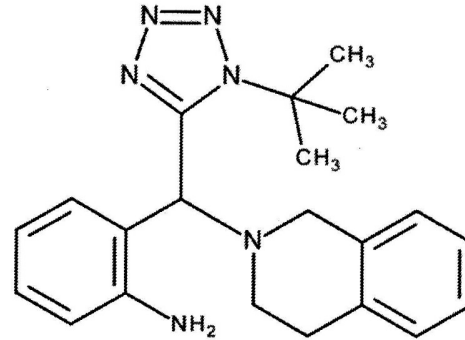
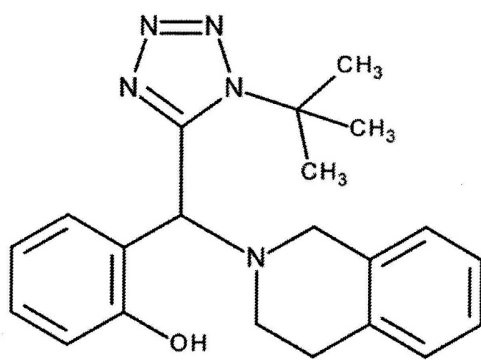
【請求項 9】

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。

30

CN1C=NC2=C1C(=C(C=C2)C3=CC=CC=C3OCC4=CC=CC=C4)N5C6=CC=CC=C6CCN5CC1(C)C2=NN=C(C1Cc3ccc(OCC)cc3)N2c4ccc5ccccc45CN1C=NC2=C1C(=C(C=C2)C3=CC=CC=C3SC)N4C=CC=CC=C4Cc1c(C)c(C)n2c1ncn2C(c1ccccc1Br)N1CCc2ccc(Cl)cc2CC1CN1C=NC2=C1C(=C(C=C2)C3=CC=CC=C3OC)C4=CC=CC=C4N5C6=CC=CC=C6CC5



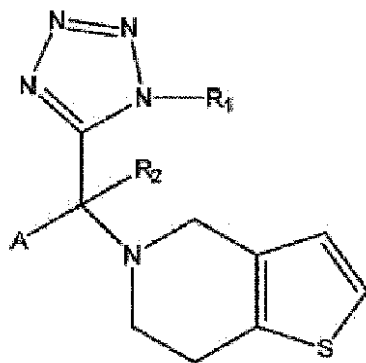


10

【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】

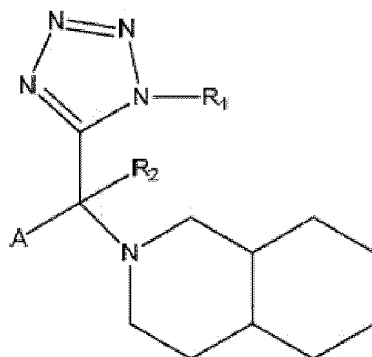


20

(2)

【化 7】

30



(3)

40

（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 PGI₂ 受容体のポジティブアロステリック制御剤。

50

【請求項 1 2】

請求項 1～8、又は請求項 1 1 に記載のポジティブアロステリック制御剤を含む、P G I₂ 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 1 3】

前記 P G I₂ 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 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

請求項 1～8、又は請求項 1 1 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 1 5】

10

(A) 請求項 1～8、又は請求項 1 1 に記載のポジティブアロステリック制御剤；及び (B) P G I₂ 受容体アゴニストを含む、P G I₂ 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 1 6】

P G I₂ 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、タブロステン、ピミルプロスト、及びフトラジノールよりなる群から選択される、請求項 1 5 に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 1 7】

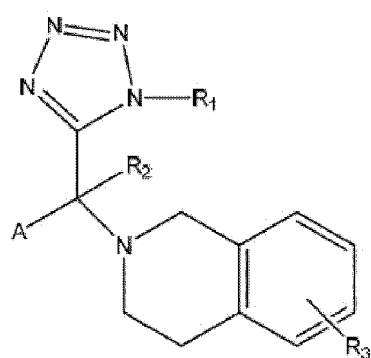
20

前記 P G I₂ 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 1 5 又は 1 6 に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 1 8】

P G I₂ 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。

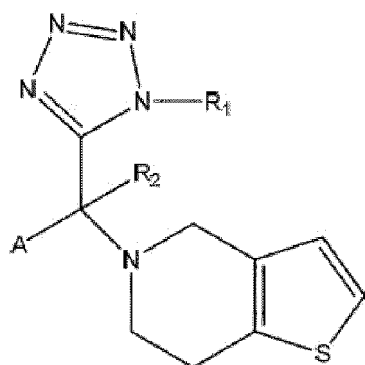
【化 8】



(1)

30

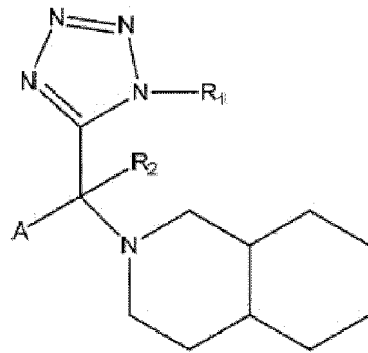
【化 9】



(2)

40

【化 10】



(3)

10

(式中、R¹ 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、

R² 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、

R³ 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。

)

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、PGI₂ 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。

30

【0003】

一方、PGI₂ (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 PGI₂ 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 PGI₂ 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、PGI₂ 受容体アゴニスト、すなわち PGI₂ 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 PGI₂ 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 PGI₂ 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。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献 1】特開平 8-109162

50

【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】

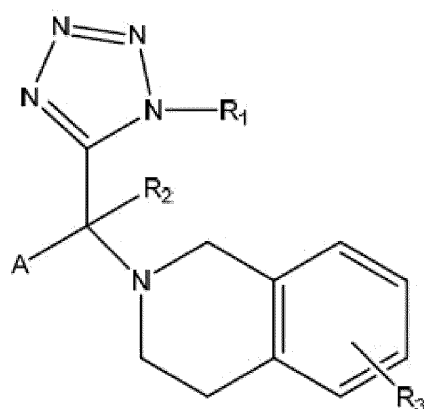
本発明者らは、上記課題を解決するべく鋭意検討を行った結果、テトラゾール誘導体が PGI_2 受容体の内在性リガンド結合部位以外のサイトに結合して、 PGI_2 の受容体感受性を向上させる、いわゆる正のアロステリックモジュレーター活性（ポジティブアロステリック制御活性）を示すことを新規に見出し、本発明を完成するに至った。

10

【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】

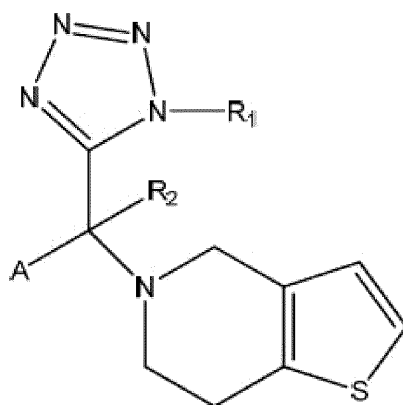


20

(1)

30

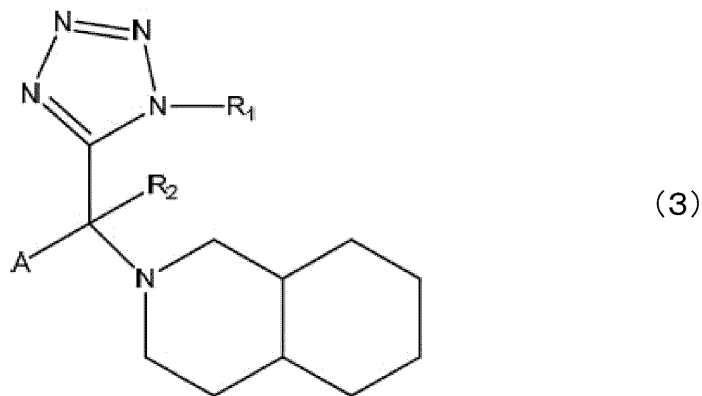
【化2】



(2)

40

【化 3】



10

【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。

20

【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】

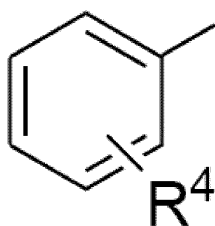
上記式 (1)～(3) において、好ましくは、A が、それぞれ置換されていてもよい、フェニル、チエニル、フリル、ピロリル、インドリル、ベンゾチオフェニル、及びベンゾフラニルよりなる群から選択される。

30

【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】



40

【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

50

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あって、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prost、シカprost、ベラprost、イブジラスト、オザグレル、イスボグレル、カルバprostサイクリン、クリンprost、アタprost、シprost、ナクサprost、タprost、ピミルprost、及びフト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（ $C_1 \sim C_{20}$ ）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、 $C_1 \sim C_8$ 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もよい。アルキル部分を含む他の置換基（例えばアルコキシ基、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-ヘキサレンジエニルを含む。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

ー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ト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。

10

【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。

20

30

【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。

40

【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、

50

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、-NH₂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、 $\text{ROCO}-$ ($\text{R}=\text{アルキル}$ の場合、 アルコキシカルボニル) および $\text{RCOO}-$ ($\text{R}=\text{アルキル}$ の場合、 アルキルカルボニル オキシ) 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。

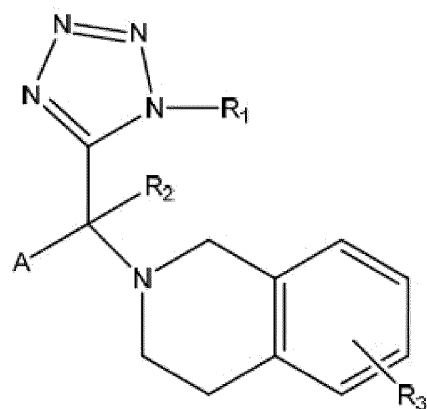
10

【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】

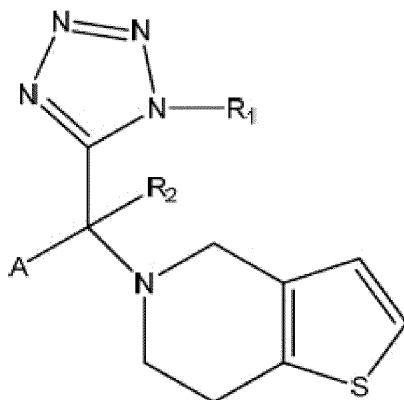


(1)

20

30

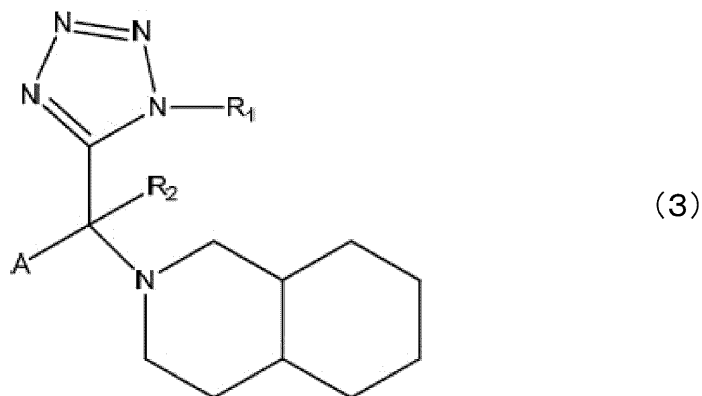
【化6】



(2)

40

【化 7】



10

【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。

20

【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。

30

【0042】

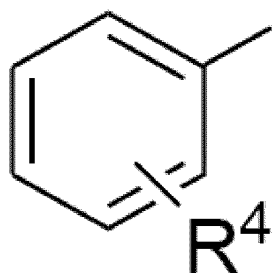
A は、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールを表し、好ましくは、それぞれ置換されていてもよい、フェニル、チエニル、フリル、ピロリル、インドリル、ベンゾチオフェニル、及びベンゾフラニルよりなる群から選択される。

【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。

40

【化 8】

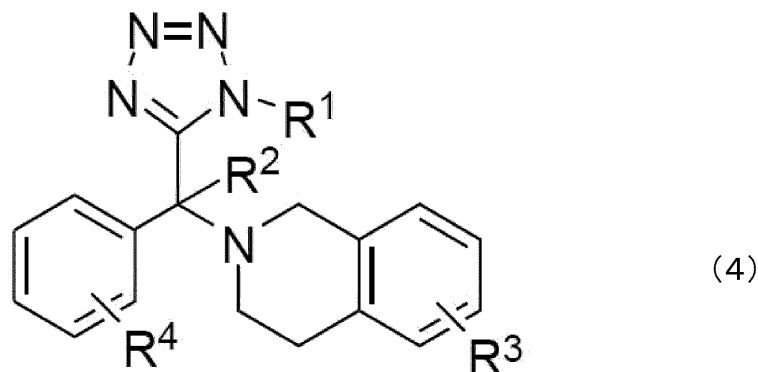


50

【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】



10

【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、

20

【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。

30

【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あって、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

40

50

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-tetrahydroisoquinoline、

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-tetrahydro

10

20

30

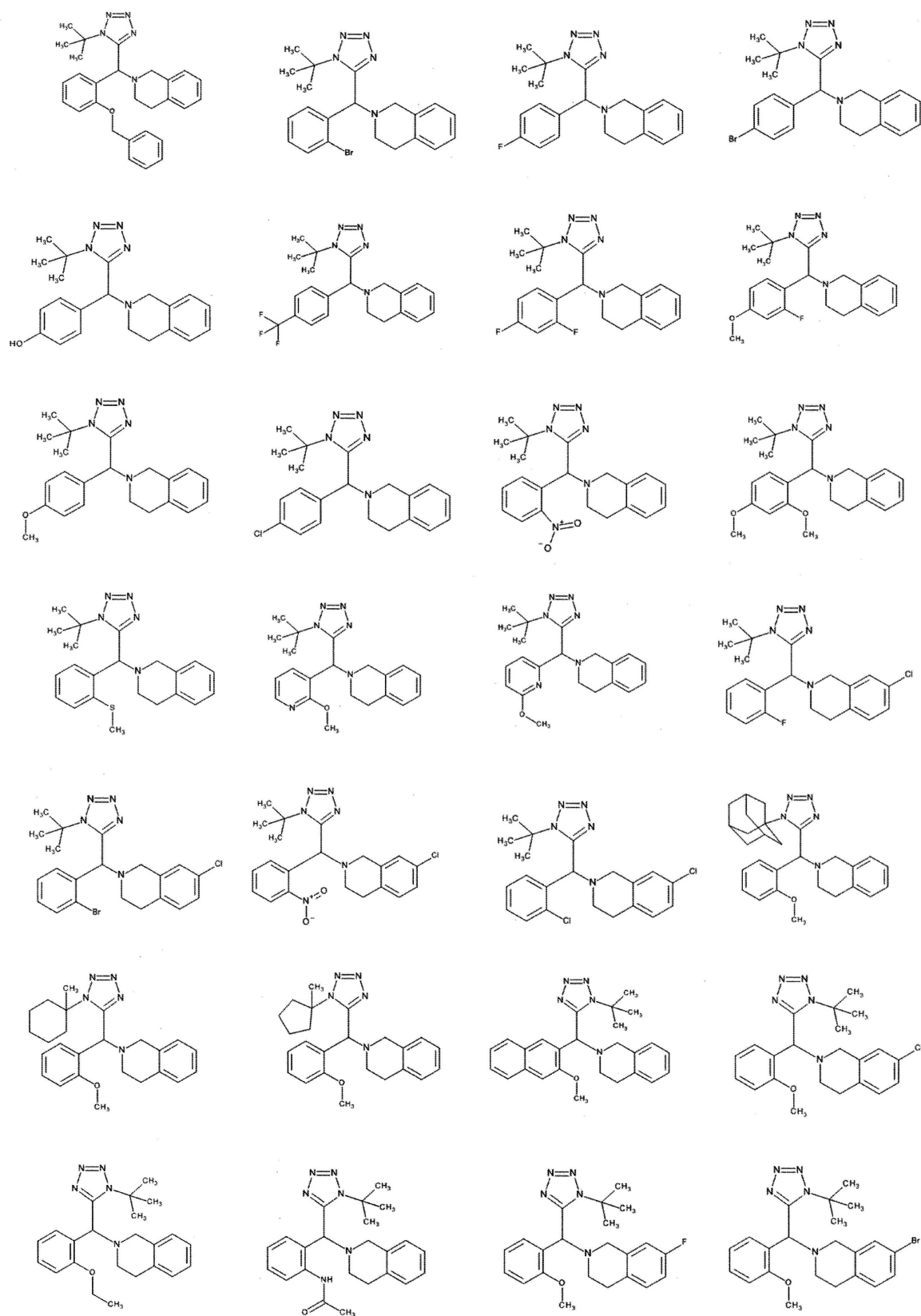
40

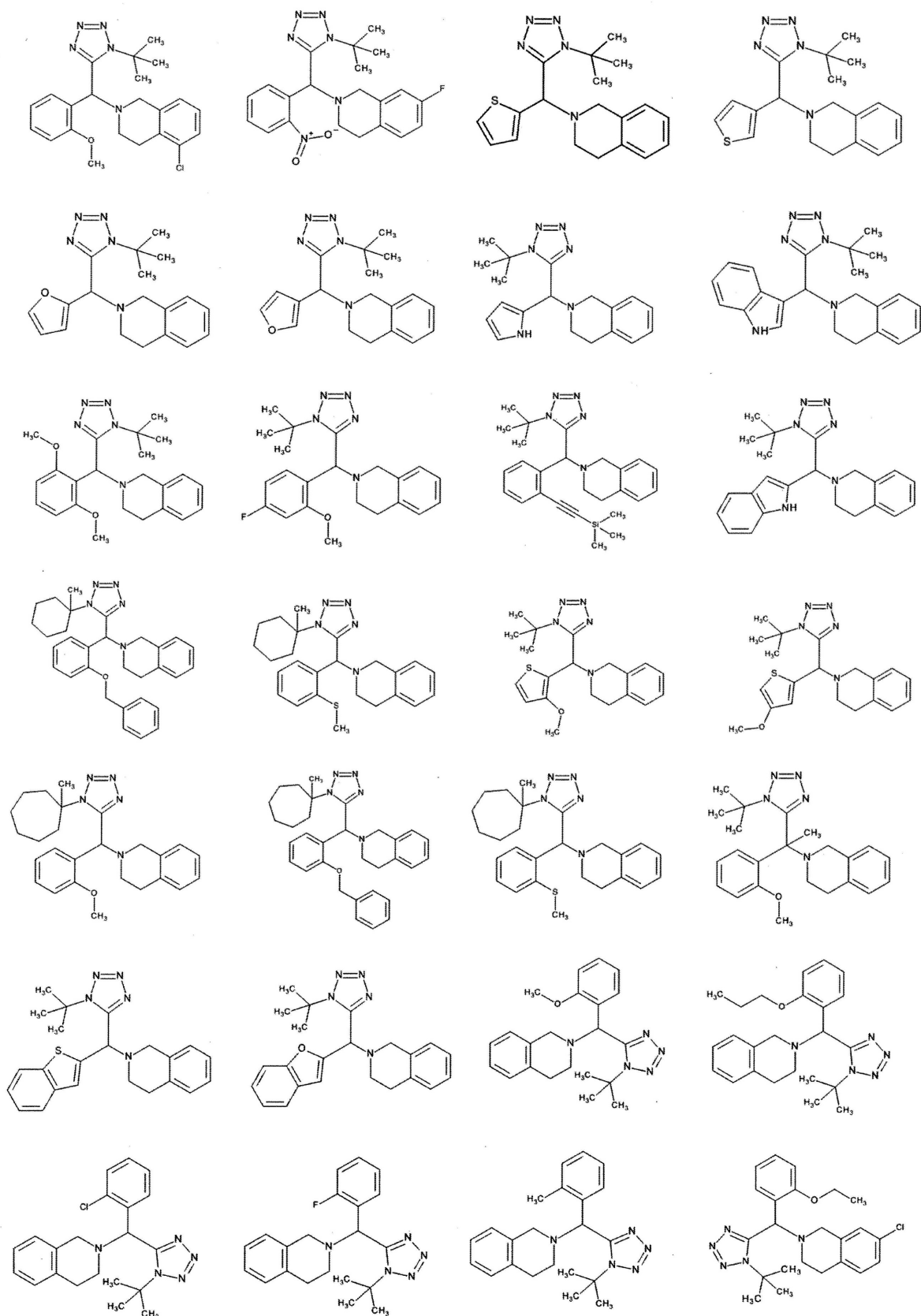
50

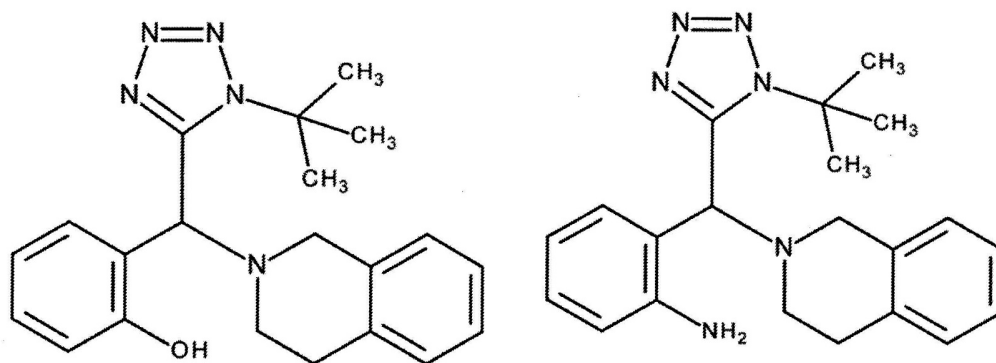
isoquinoline

【0054】

【化10】







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PGI₂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PGI₂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】

20

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る用いることができ、或いは、PGI₂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。

30

【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)PGI₂受容体アゴニストを含む、PGI₂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「PGI₂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prost、シカprost、ベラprost、イブジラスト、オザグレル、イスボグレル、カルバprostサイクリン、クリンprost、アタprost、シprost、ナクサprost、タprost、ピミルprost、又はフタラジノールを挙げることができる。

40

【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、液体製剤にあつては、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

50

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溶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、無菌濾過してアンブルに充填するか、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

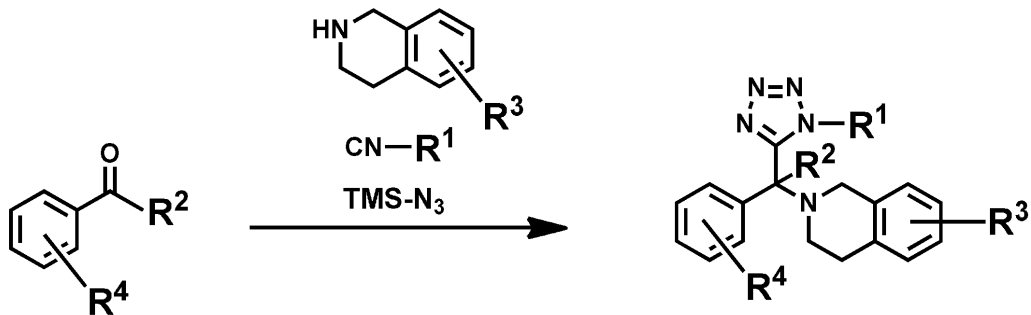
には、成人に対して一日量 0.001～100mg（有効成分重量）を連続投与又は間欠投与することが望ましい。

【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】



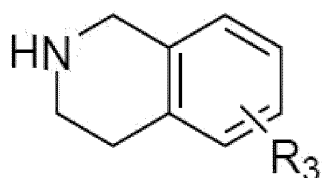
〔式中、 R^2 と R^4 は前記と同義である。〕で表される化合物（a）と、以下の：

【化13】



〔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 1 4】



(c)

〔式中、R³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

【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

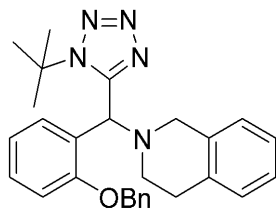
本発明の有効成分である種々のテトラゾール誘導体の合成を以下のとおり行った。

【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 1 5】



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時間攪拌後、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】

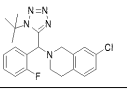
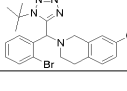
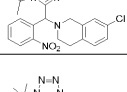
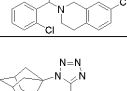
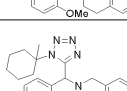
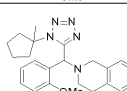
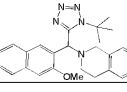
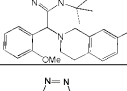
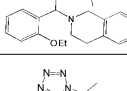
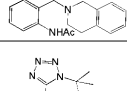
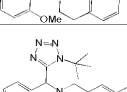
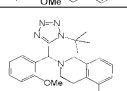
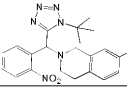
実施例番号	構 造	¹ H NMR (300 MHz)	名 前
1		1.59 (s, 9 H), 2.78-2.83 (m, 1 H), 2.81 (s, 2 H), 3.14-3.20 (m, 1 H), 3.76 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 3.91 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 5.13 (q, J = 12.0 Hz, 2 H), 6.21 (s, 1 H), 6.87-6.90 (m, 1 H), 6.97-7.08 (m, 5 H), 7.27-7.36 (m, 4 H), 7.41-7.44 (m, 2 H), 7.72 (dd, J = 1.7, 7.7 Hz, 1 H)	2-((2-(benzyloxy)phenyl)(1-tert-butyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
2		1.72 (s, 9 H), 2.78 (q, J = 5.7 Hz, 2 H), 2.92 (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, 1 H), 7.64 (t, J = 6.3 Hz, 2 H)	2-((2-(bromophenyl)(1-tert-butyl-1H-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-1H-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 = 6.9 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-1H-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-1H-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 = 14.7 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-1H-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-1H-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), 5.88 (s, 1 H), 6.66 (dd, J = 2.4, 12.0 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), 7.80 (t, J = 8.7 Hz, 1 H)	2-((1-tert-butyl-1H-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-1H-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 = 6.9 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-1H-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 = 6.8 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-1H-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), 3.884 (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-1H-tetrazol-5-yl)(2,4-dimethoxyphenyl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
13		1.65 (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), 3.68 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 4.21 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 6.19 (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-1H-tetrazol-5-yl)(2-(methylthio)phenyl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
14		1.75 (s, 9 H), 2.76-2.86 (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-1H-tetrazol-5-yl)(2-methoxypyridin-3-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
15		1.77 (s, 9 H), 2.80-2.98 (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-1H-tetrazol-5-yl)(6-methoxypyridin-2-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

10

20

30

40

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- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -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- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -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- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -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), 6.92-6.98 (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), 7.66-7.69 (m, 1 H)	2-((1- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -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 <i>H</i> -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, 3 H), 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 <i>H</i> -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, 1 H), 7.03-7.01 (m, 3 H), 7.30 (dd, J = 0.9, 3.9 Hz, 1 H), 7.83 (dd, J = 0.6, 3.6 Hz, 1 H)	2-((2-methoxyphenyl)(1-(1-methylcyclopentyl)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
23		1.46 (s, 9 H), 2.78-3.11 (m, 4 H), 3.77 (s, 3 H), 3.99 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 4.11 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 6.89-7.89 (m, 9 H), 8.68 (d, J = 8.7 Hz, 1 H)	2-((1- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl)(3-methoxynaphthalen-2-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
24		1.67 (s, 9 H), 2.76-3.11 (m, 4 H), 3.67-3.89 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 6.13 (s, 1 H), 6.93-7.68 (m, 7 H)	2-((1- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl)(2-methoxyphenyl)methyl)-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
25		1.47 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.68 (s, 9 H), 2.75-2.78 (m, 3 H), 3.12-3.18 (m, 1 H), 3.71 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 3.89 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 4.06-4.18 (m, 2 H), 6.18 (s, 1 H), 6.90-7.71 (m, 8 H)	2-((1- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl)(2-ethoxyphenyl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
26		1.63 (s, 9 H), 2.27 (s, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 2.60-3.01 (m, 4 H), 3.00 (s, 3 H), 3.48 (d, J = 15.3 Hz, 1 H), 4.68 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 5.74 (s, 1 H), 6.85-7.48 (m, 8 H)	N-(2-((1- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl)(3,4-dihydroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-yl)methyl)phenyl)acetamide
27		1.68 (s, 9 H), 2.79 (s, 3 H), 3.11 (m, 1 H), 3.71 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.91 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 6.13 (s, 1 H), 6.62-7.66 (m, 6 H), 7.68 (d, J = 1.5 Hz, 1 H)	2-((1- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl)(2-methoxyphenyl)methyl)-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
28		1.67 (s, 9 H), 2.78 (m, 3 H), 3.11 (m, 1 H), 3.70 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 3.88 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 6.12 (s, 1 H), 6.89-7.68 (m, 7 H)	7-bromo-2-((1- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl)(2-methoxyphenyl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
29		1.67 (s, 9 H), 2.83-3.10 (m, 4 H), 3.72 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.95 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 6.83-7.68 (m, 6 H), 7.70 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)	2-((1- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl)(2-methoxyphenyl)methyl)-5-chloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
30		1.78 (s, 9 H), 2.63-2.77 (m, 4 H), 3.51 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 4.05 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 6.57-7.84 (m, 7 H), 6.78 (s, 1 H)	2-((1- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl)(2-nitrophenyl)methyl)-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

10

20

30

40

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- <i>tert</i> -butyl-1H-tetrazol-5-yl)(thiophen-2-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
32		1.75 (s, 9H), 2.78-3.08 (m, 4H), 3.67 (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- <i>tert</i> -butyl-1H-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- <i>tert</i> -butyl-1H-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- <i>tert</i> -butyl-1H-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- <i>tert</i> -butyl-1H-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- <i>tert</i> -butyl-1H-tetrazol-5-yl)(1H-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- <i>tert</i> -butyl-1H-tetrazol-5-yl)(2,6-dimethoxyphenyl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
38		1.70 (s, 9H), 2.77-2.84 (m, 1H), 2.80 (s, 2H), 3.06 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 6.07 (s, 1H), 6.64-6.72 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.02-7.09 (m, 3H), 7.78 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H)	2-((1- <i>tert</i> -butyl-1H-tetrazol-5-yl)(4-fluoro-2-methoxyphenyl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
39		0.19 (s, 9H), 1.72 (s, 9H), 2.74-2.81 (m, 2H), 2.92 (quin, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.13 (quin, $J = 4.1$ Hz, 2H), 3.78 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.92-6.94 (m, 1H), 7.03-7.09 (m, 1H), 7.21 (dt, $J = 1.8, 7.6$ Hz, 3H), 7.32 (dt, $J = 1.2, 7.5$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 1.2, 5.4$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 1.5, 5.4$ Hz, 1H)	2-((1- <i>tert</i> -butyl-1H-tetrazol-5-yl)(2-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
40		1.81 (s, 9H), 2.68-2.94 (m, 3H), 2.99-3.07 (m, 1H), 3.64 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.91-6.95 (m, 1H), 7.02-7.12 (m, 3H), 7.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 9.76 (s, 1H)	2-((1- <i>tert</i> -butyl-1H-tetrazol-5-yl)(1H-indol-2-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
41		1.08-1.18 (m, 1H), 1.22-1.32 (m, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.43-1.49 (m, 2H), 1.64-1.80 (m, 2H), 2.35-2.57 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 3.10-3.19 (m, 1H), 3.77 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.86-6.90 (m, 1H), 6.95-7.07 (m, 5H), 7.25-7.36 (m, 4H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.69 (dd, $J = 1.5, 7.7$ Hz, 1H)	2-((2-(benzyloxy)phenyl)(1-(1-methylcyclohexyl)-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
42		1.09-1.21 (m, 1H), 1.25-1.34 (m, 1H), 1.37-1.45 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.57-1.74 (m, 3H), 1.80-1.89 (m, 1H), 2.23-2.32 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.54-2.61 (m, 1H), 2.68-2.83 (m, 2H), 2.91-2.98 (m, 1H), 3.14-3.22 (m, 1H), 3.68 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.90-6.93 (m, 1H), 7.01-7.15 (m, 5H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)	2-((1-(1-methylcyclohexyl)-1H-tetrazol-5-yl)(2-(methylthio)phenyl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
43		1.76 (s, 9H), 2.73-2.91 (m, 3H), 2.98-3.04 (m, 1H), 3.74 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 6.11 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.94-6.97 (m, 1H), 6.98-7.07 (m, 1H), 7.26 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H)	2-((1- <i>tert</i> -butyl-1H-tetrazol-5-yl)(3-methoxythiophen-2-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
44		1.74 (s, 9H), 2.80-2.95 (m, 3H), 3.06-3.14 (m, 1H), 3.73 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.96 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 6.26 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 0.6, 1.5$ Hz, 1H), 6.95-6.97 (m, 1H), 7.05-7.12 (m, 3H)	2-((1- <i>tert</i> -butyl-1H-tetrazol-5-yl)(4-methoxythiophen-2-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
45		1.39-1.46 (m, 2H), 1.52 (s, 4H), 1.57 (s, 5H), 1.86-2.02 (m, 2H), 2.45-2.54 (m, 1H), 2.64-2.73 (m, 1H), 2.78-2.85 (m, 3H), 3.09-3.17 (m, 1H), 3.75 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.90-6.98 (m, 3H), 7.01-7.07 (m, 3H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.74 (dd, $J = 1.6, 7.7$ Hz, 1H)	2-((2-methoxyphenyl)(1-(1-methylcycloheptyl)-1H-tetrazol-5-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

10

20

30

40

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, 4 H), 7.41-7.45 (m, 2 H), 7.74 (dd, J = 1.6, 7.8 Hz, 1 H)	2-((2-benzoyloxy)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)methyl)-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), 3.88 (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

10

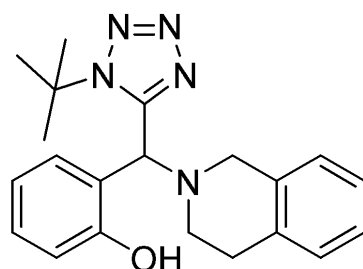
20

【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】



40

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時間攪拌した。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。

¹H-NMR (CDCl₃, δ) 1.75 (s, 9 H), 2.88-2.95 (m, 2 H), 3.06-3.15 (m, 1 H), 3.27

50

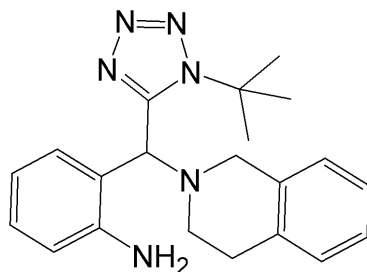
-3.35 (m, 1 H), 3.68 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 4.21 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 6.02 (s, 1 H), 6.24 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.75 (dt, J = 1.2, 7.5 Hz, 1 H), 6.94 (dd, J = 1.2, 8.1 Hz, 2 H), 7.08-7.16 (m, 3 H), 7.24 (dt, J = 1.2, 7.7 Hz, 1 H)

【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】



10

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時間攪拌した。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。

20

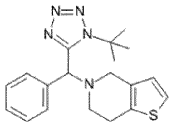
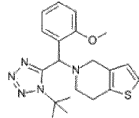
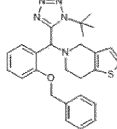
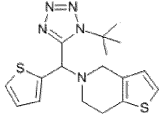
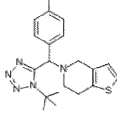
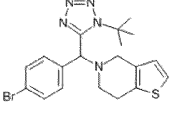
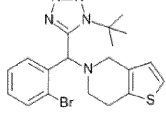
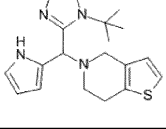
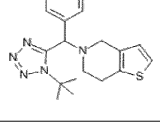
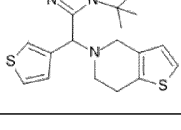
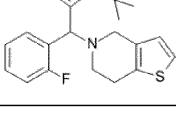
¹H-NMR (CDCl₃, δ) 1.64 (s, 9H), 2.81-3.25 (m, 4H), 3.70 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 5.87 (s, 1H), 6.39-7.18 (m, 8H)

【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, CDCl ₃) 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(s,1H), 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

10

20

30

40

50

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		¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) 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 = 14.1 Hz, 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

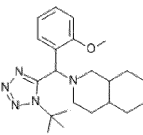
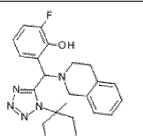
10

20

30

40

50

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】

10

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PGI₂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)]

PGI₂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PGI₂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prost(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。

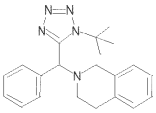
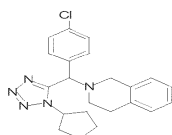
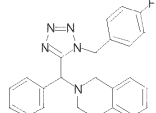
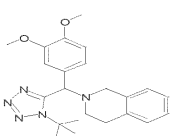
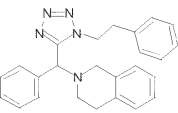
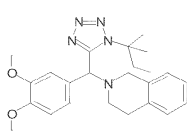
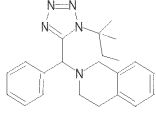
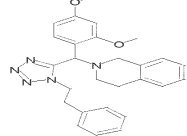
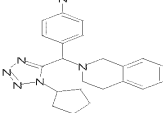
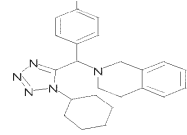
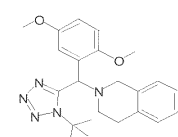
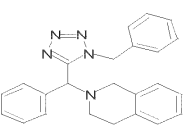
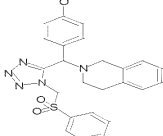
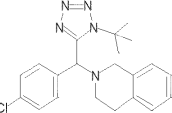
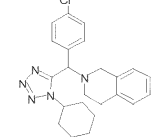
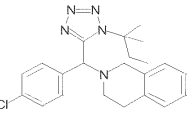
20

DMSOに溶解したイロprost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培地中に懸濁した1.6×10⁶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prost100pM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。

30

【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 μ M		Method A	110	10 μ M
	Method A	117	10 μ M		Method A	103	10 μ M
	Method A	128	10 μ M		Method A	103	10 μ M
	Method A	202	10 μ M		Method A	106	10 μ M
	Method A	103	10 μ M		Method A	104	10 μ M
	Method A	100	10 μ M		Method A	112	10 μ M
	Method A	101	10 μ M		Method A	113	5 μ M
	Method A	100	10 μ M		Method A	148	10 μ M

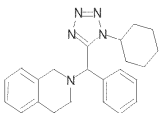
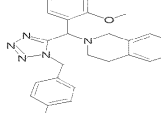
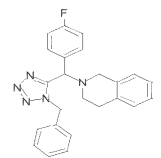
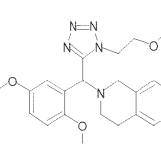
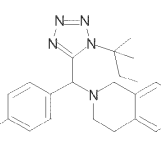
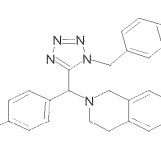
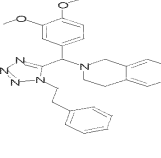
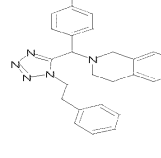
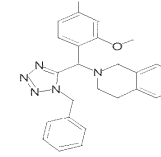
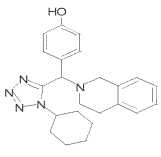
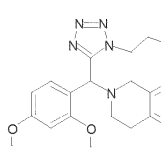
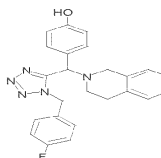
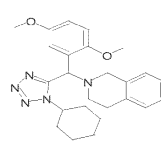
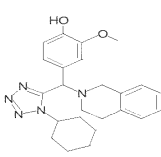
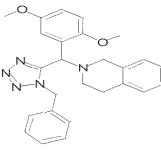
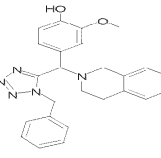
10

20

30

40

50

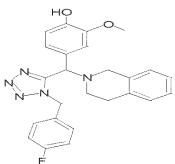
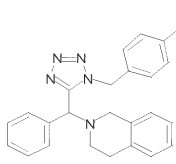
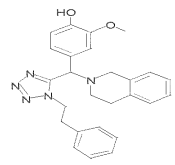
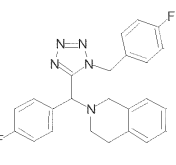
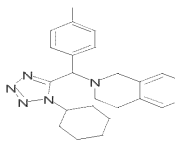
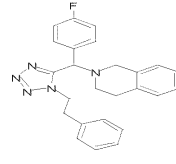
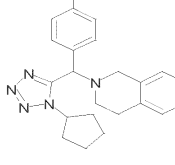
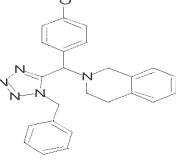
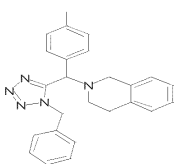
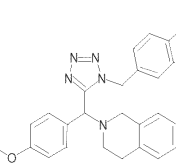
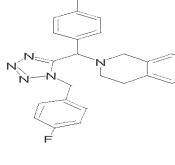
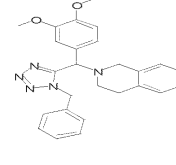
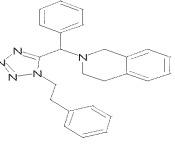
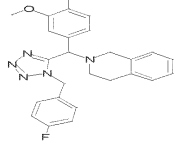
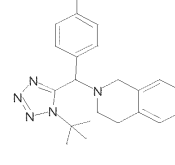
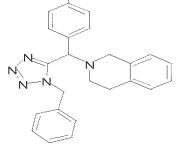
	Method A	112	10 μ M		Method A	91	10 μ M
	Method A	112	10 μ M		Method A	90	10 μ M
	Method A	155	10 μ M		Method A	109	10 μ M
	Method A	106	10 μ M		Method A	108	10 μ M
	Method A	103	10 μ M		Method A	104	10 μ M
	Method A	97	10 μ M		Method A	113	10 μ M
	Method A	82	10 μ M		Method A	97	10 μ M
	Method A	90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

10

20

30

40

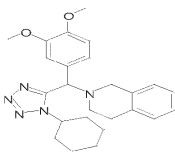
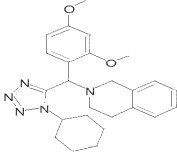
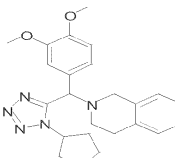
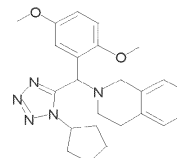
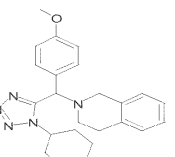
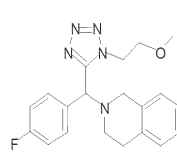
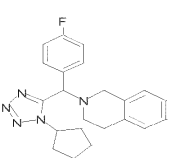
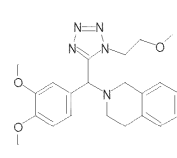
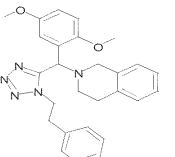
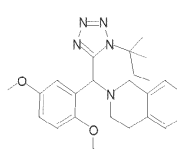
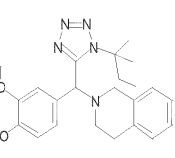
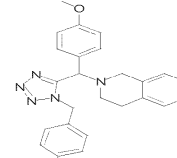
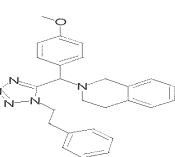
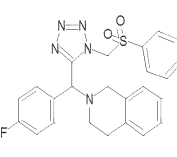
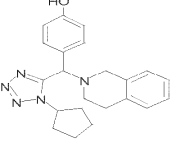
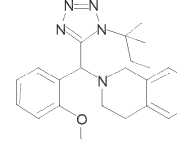
	Method A	91	10 μ M		Method A	104	10 μ M
	Method A	91	10 μ M		Method A	106	10 μ M
	Method A	98	10 μ M		Method A	103	10 μ M
	Method A	105	10 μ M		Method A	110	10 μ M
	Method A	102	10 μ M		Method A	105	10 μ M
	Method A	117	10 μ M		Method A	90	5 μ M
	Method A	111	10 μ M		Method A	96	10 μ M
	Method A	112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

10

20

30

40

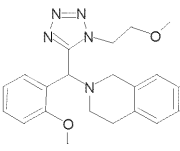
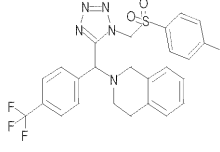
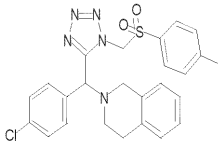
	Method A	87	10 μ M		Method A	113	10 μ M
	Method A	93	10 μ M		Method A	92	10 μ M
	Method A	111	10 μ M		Method A	96	10 μ M
	Method A	108	10 μ M		Method A	98	10 μ M
	Method A	78	10 μ M		Method A	100	10 μ M
	Method A	122	10 μ M		Method A	112	10 μ M
	Method A	114	10 μ M		Method A	93	10 μ M
	Method A	105	10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

10

20

30

40

	Method A	107	10 μ M
	Method A	102	10 μ M
	Method A	104	5 μ M

10

【0076】

20

〔試験例2 (Method B)〕

PGI₂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PGI₂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) 5 μ L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5 μ L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) 5 μ L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5 μ L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。

30

【0077】

〔試験例3 (Method C)〕

PGI₂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PGI₂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。

40

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) 5 μ L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5 μ L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) 5 μ L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5 μ L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

50

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

10

20

30

40

50

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

10

20

30

40

50

57	Method B Method C	256.5 1.4	10 μ M
58	Method B Method C	102.7 78.3	10 μ M

【表 5】

10

表5

実施例化合物番号	試験方法	左シフト値 (μ M)	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	

20

30

40

【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PGI₂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、Glaxo SmithKline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) 5 μ L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 x 10⁶細胞/mlの血管平滑筋細胞5 μ Lを添加

50

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。結果を表6に示す。

【表 6】

10

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

20

【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、胸部を開き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 (ED₅₀ 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。

30

【図 1】

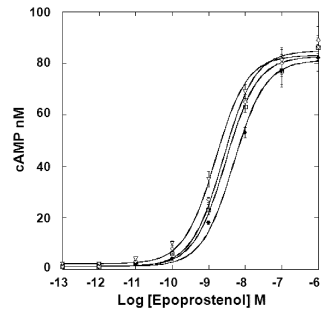
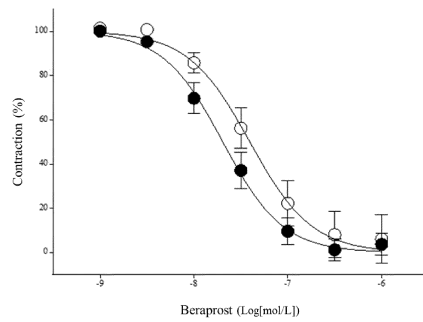


図 1. 種々の濃度の実施例化合物番号 2 存在下でのエポプロステノール-
cAMP 産生曲線

(●) DMSO (□) 5 μ M (◇) 10 μ M (▽) 20 μ M

【図 2】



【図 2】 20 μ M 実施例化合物番号 5 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 5 (○) DMSO

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 2
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 K	31/4365 (2006.01)	A 6 1 K	31/4365
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
C 0 7 D	401/06 (2006.01)	C 0 7 D	401/06
C 0 7 D	495/04 (2006.01)	C 0 7 D	495/04 1 0 5 A

(72)発明者 長野 哲雄
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

(72)発明者 岡部 隆義
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

(72)発明者 小島 宏建
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

(72)発明者 鈴木 聡文
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

(72)発明者 花岡 健二郎
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

(72)発明者 下西 学
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

(72)発明者 江頭 慎一郎
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

(72)発明者 中野 浩史
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

(72)発明者 熊谷 和夫
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

(72)発明者 宮地 弘幸
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

(72)発明者 松野 研司
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

(72)発明者 脇 稔
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

審査官 石井 裕美子

(56)参考文献 米国特許出願公開第2010/0210836 (US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31/00-33/44

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 1/00-43/00

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

Caplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)