【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成19年8月30日(2007.8.30)

【公表番号】特表2007-500684(P2007-500684A)
【公表日】平成19年1月18日(2007.1.18)
【年通号数】公開・登録公報2007-002
【出願番号】特願2006-521571(P2006-521571)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｄ 235/20 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 403/10 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 257/04 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 409/06 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4178 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4184 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/41 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 7/02 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 29/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 1/16 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/04 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/10 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/12 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 13/12 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 45/00 (2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｄ 235/20
Ｃ０７Ｄ 403/10 ＣＳＰ
Ｃ０７Ｄ 257/04 Ｅ
Ｃ０７Ｄ 409/06
Ａ６１Ｋ 31/4178
Ａ６１Ｋ 31/4184
Ａ６１Ｋ 31/41
Ａ６１Ｐ 7/02
Ａ６１Ｐ 29/00
Ａ６１Ｐ 1/16
Ａ６１Ｐ 9/00
Ａ６１Ｐ 9/04
Ａ６１Ｐ 9/10
Ａ６１Ｐ 9/10 １０１
Ａ６１Ｐ 9/10 １０３
Ａ６１Ｐ 9/12
Ａ６１Ｐ 13/12
Ａ６１Ｋ 45/00

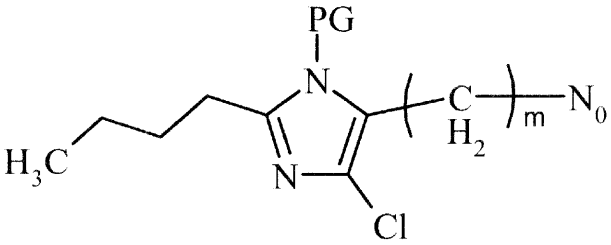
【手続補正書】
【提出日】平成19年7月10日(2007.7.10)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】請求項４

【補正方法】変更
【補正の内容】
【請求項４】
医薬として使用される、請求項1～3のいずれか１つに記載の一般式(I)の化合物またはその塩もしくは立体異性体。
【手続補正２】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】請求項５
【補正方法】変更
【補正の内容】
【請求項５】
医薬的に許容される担体および請求項1～3のいずれか１つに記載の一般式(I)の化合物またはその塩もしくは立体異性体の医薬的有効量を含む医薬組成物。
【手続補正３】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】請求項６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【請求項６】
医薬組成物が抗炎症、抗血栓および抗血小板用である、請求項5に記載の医薬組成物。
【手続補正４】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】請求項７
【補正方法】変更
【補正の内容】
【請求項７】
医薬組成物が心臓血管性、腎性および慢性の肝臓疾患、炎症性プロセスおよび代謝性症候群の治療または予防用である、請求項5に記載の医薬組成物。
【手続補正５】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】請求項８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【請求項８】
医薬組成物が、心不全、心筋梗塞、虚血性発作、アテローム性動脈硬化、高眼圧、肺高血圧、高血圧、糖尿病性腎障害、末梢血管疾患、左心室不全および肥大、肝線維症および門脈圧亢進の治療または予防用である、請求項7に記載の医薬組成物。
【手続補正６】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】請求項９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【請求項９】
経口、非経口、直腸、局所および経皮投与用、吸入スプレーまたは噴霧もしくはイオン導入装置に適した形態にある、請求項5に記載の医薬組成物。
【手続補正７】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】請求項１０
【補正方法】変更
【補正の内容】

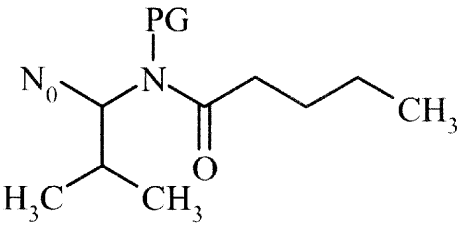
【請求項１０】
腸溶コーティングされていてもよい錠剤、カプセル剤および丸剤、散剤、顆粒剤、ゲル剤、乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤、注射可能な形態、坐剤、経皮パッチまたはリポソームの形態にある、経口、非経口、直腸、局所および経皮投与用または吸入用の、液体または固体の請求項9に記載の医薬組成物。
【手続補正８】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００５０
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００５０】
式(XV)の化合物は、式(XVII)：

R_8-(Y-Hal)　　(XVII)

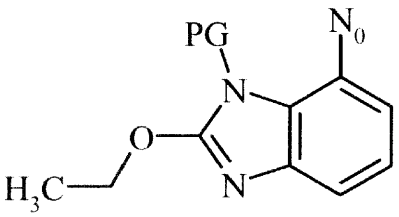
[式中、R_8は式(IIa.1)、(IIb.1)または(IIc.1)：
【化５２】



(IIa.1)



(IIb.1)



(IIc.1)

（式中、PGはBOCまたはトリチルのようなN-保護基である）
の残基である]
の化合物を、既に記載したように$AgNO_3$と反応させることにより、そしてN-保護基を任意に加水分解することにより得ることができる。
化合物(XVII)（ここで、R_8は、m=1でN_0=-OCO-である(IIa.1)である）は、既に記載したように、式(VI)または(VII)の化合物との反応により、対応するアルコールから得ることができる。
【手続補正９】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００６２
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００６２】
2-ブチル-4-クロロ-1-[[2'-(1-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル]-1H-イミダゾール-5-メタノール　4-ブロモブタン酸エステル(1.2 g, 1.47 mmol)をCH_3CN(20 ml)に溶解し、暗所、窒素下で$AgNO_3$(0.475 g, 2.8 mmol)を加えた。混合物を60℃で8時間撹拌した。次いで、EtOAcおよびリン酸緩衝液(pH=3, 40 ml)

の間で分配した。有機相をリン酸緩衝液(pH=3, 2×25 ml)、食塩水(3×25 ml)、Na_2SO_4で乾燥し、濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(n-ヘキサン/AcOEt 7:3)で精製して、2-ブチル-4-クロロ-1-[[2'-(1-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル]-1H-イミダゾール-5-メタノール　4-ニトロオキシブタン酸エステル(0.819 g, 収率70%)を泡状物として得た。

【手続補正１０】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００８２
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００８２】

緊張低下剤に対する応答は、残留収縮のパーセントで表わされ、試験化合物の濃度に対してプロットされた。IC_{50}値（ここで、IC_{50}は、最大緊張低下の50%を生じる試験化合物の濃度である）は、これらのプロットから内挿された。試験期間中、NAで得られたプラトーは、大動脈輪における有意な自発性の収縮の損失を起こさず、安定であった。これらの試験条件下、ARBのロサルタンは、試験された濃度のいずれにおいても緊張低下を起こさず、その曲線は、媒体だけの存在で得られたものと異なっていなかった。

表1に示されたように、本発明のニトロ誘導体は、濃度依存的に緊張低下を誘発することができた。さらに、ODQ(10μM)の存在下に行なわれた試験において、試験化合物の緊張低下の応答は阻害された。