

【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23年1月20日 (2011.1.20)

【公表番号】特表2010-511632(P2010-511632A)

【公表日】平成22年4月15日 (2010.4.15)

【年通号数】公開・登録公報2010-015

【出願番号】特願2009-539527(P2009-539527)

【国際特許分類】

C 0 7 D 209/30 (2006.01)

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 25/30 (2006.01)

A 6 1 P 11/08 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/06 (2006.01)

A 6 1 P 25/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/04 (2006.01)

A 6 1 P 13/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 403/14 (2006.01)

C 0 7 D 403/12 (2006.01)

C 0 7 D 493/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/405 (2006.01)

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/501 (2006.01)

A 6 1 K 31/34 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/10 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 33/02 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 209/30 C S P

A 6 1 K	45/06	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	25/30	
A 6 1 P	11/08	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	25/02	1 0 1
A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
C 0 7 D	401/14	
C 0 7 D	403/14	
C 0 7 D	403/12	
C 0 7 D	493/04	1 0 1 E
A 6 1 K	31/405	
A 6 1 K	31/444	
A 6 1 K	31/501	
A 6 1 K	31/34	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/10	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	33/02	

## 【手続補正書】

【提出日】平成22年11月22日(2010.11.22)

## 【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

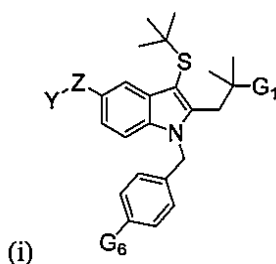
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

NOモジュレーター、FLAPインヒビター、ならびに医薬として許容される希釈剤、医薬と

して許容される賦形剤、および医薬として許容される担体から選択される少なくとも1種の医薬として許容される不活性成分を含んでいる医薬組成物であって、該NOモジュレーターが、以下：ニトロプルシド、ニトログリセリン、イソソルビド硝酸、イソソルビド二硝酸、アルギニン、ホモアルギニン、N-ヒドロキシ-アルギニン、ニトロソ化アルギニン、ニトロシル化アルギニン、ニトロソ化N-ヒドロキシ-アルギニン、ニトロシル化N-ヒドロキシ-アルギニン、ニトロソ化ホモアルギニン、ニトロシル化ホモアルギニン、シトルリン、オルニチン、グルタミン、リシン、N-ヒドロキシ-L-アルギニン、2(S)-アミノ-6-ボロノヘキサン酸、アデノシン、ブラジキニン、カルレチキュリン、ビスアコジル、フェノールフタレン、モルシドミン、3-モルホリノシドノニミン(SIN-1)、1,2,3,4-オキサトリアゾリウム、5-アミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-クロリド(GEA 3162)、1,2,3,4-オキサトリアゾリウム、5-アミノ-3-(3-クロロ-2-メチルフェニル)クロリド(GEA502-4)、1,2,3,4-オキサトリアゾリウム、3-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-5-[[[シアノメチルアミノ-]カルボニル]アミノ]-ヒドロキシド内塩(GEA 5583)；S-ニトロソ-N-アセチル-D,L-ペニシラミン(SNAP)；グリコ-SNAP-1；グリコ-SNAP-2,2,2'-(ヒドロキシニトロソヒドラゾノ)ビス-エタナミン(NOC-18)および(+/-)-(E)-4-エチル-2-[(E)-ヒドロキシイミノ]-5-ニトロ-3-ヘキセンアミド(NOR-3)；1-[(4',5'-ビス(カルボキシメトキシ)-2'-ニトロフェニル)メトキシ]-2-オキソ-3,3-ジエチル-1-トリアゼン ニカリウム塩(CNO-4)；[1-(4',5'-ビス(カルボキシメトキシ)-2'-ニトロフェニル)メトキシ]-2-オキソ-3,3-ジエチル-1-トリアジン ジアセトキシメチルエステル(CNO-5)；b ジエチルアミン-NO(DEA/NO)、IPA/NO、スペルミン-NO(SPER/NO)、亜硫酸-NO(SULFI/NO)、OXI/NO、DETA/NO；シクレタニン；GEA 3268、(1,2,3,4-オキサトリアゾリウム、3-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-5-[[[(4-メトキシフェニル)-スルホニル]アミノ]-、ヒドロキシド内塩)；GEA 5145、(1,2,3,4-オキサトリアゾリウム、3-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-5-[(メチルスルホニル)アミノ]-、ヒドロキシド内塩)；スルホンアミド GEA 3175；S-ニトロソチオール；亜硝酸；硝酸、N-オキソ-N-ニトロソアミン、SPM 3672、SPM 5185、およびSPM 5186から選択され、また該FLAP Pインヒビターが、FLAP化合物(i)：

【化1】



式中、

Zは $[C(R_2)_2]_n C(R_1)_2 O$ 、ここで

$R_1$ はそれぞれ独立してH、 $-CF_3$ 、もしくは場合によって置換された低級アルキルであり；または同一の炭素上の2つの $R_1$ 基が結合してオキソ(=O)を形成してもよく； $R_2$ はそれぞれ独立してH、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-CF_3$ 、もしくは場合によって置換された低級アルキルであり、または同一の炭素上の2つの $R_2$ 基が結合してオキソ(=O)を形成してもよく；nは0、1、2、もしくは3であり；

Yは-(置換もしくは非置換アリール)；または-(置換もしくは非置換ヘテロアリール)であり；ここでYもしくはZ上の各置換基は $-L_s R_s$ であり、ここで $L_s$ はそれぞれ独立して以下：結合、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $S(=O)_2NH-$ 、 $-NH S(=O)_2-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)O-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、置換もしくは非置換 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_1-C_6$ フルオロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルから選択され；そして $R_s$ はそれぞれ独立して以下：H、ハロゲン、 $-N(R_4)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $N_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、置換もしくは非置換低級アルキル、置換もしくは非置換

換低級シクロアルキル、 $-C_1-C_6$ フルオロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、または置換もしくは非置換ヘテロアルキルから選択され；

$G_1$ はH、テトラゾリル、 $-NHS(=O)_2R_8$ 、 $S(=O)_2N(R_9)_2$ 、 $-OR_9$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(O)NHS(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2NHC(O)R_9$ 、CN、 $N(R_9)_2$ 、 $-N(R_9)C(O)R_9$ 、 $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$ 、 $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$ 、 $-NR_9C(=CHR_{10})N(R_9)_2$ 、 $-C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$ 、 $-C(O)NR_9C(=CHR_{10})N(R_9)_2$ 、 $-CO_2R_9$ 、 $-C(O)R_9$ 、 $-CON(R_9)_2$ 、 $-SR_8$ 、 $-S(=O)R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、 $-L_5$ - (置換もしくは非置換アルキル)、 $-L_5$ - (置換もしくは非置換アルケニル)、 $-L_5$ - (置換もしくは非置換ヘテロアリール)、または $-L_5$ - (置換もしくは非置換アリール)であり、ここで $L_5$ は $-OC(=O)O-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)O-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)O-$ 、もしくは $-OC(=O)-$ であり；

または $G_1$ はW- $G_5$ であって、ここでWは置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、そして $G_5$ はH、テトラゾリル、 $-NHS(=O)_2R_8$ 、 $S(=O)_2N(R_9)_2$ 、OH、 $-OR_8$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(O)NHS(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2NHC(O)R_9$ 、 $-CN$ 、 $N(R_9)_2$ 、 $-N(R_9)C(O)R_9$ 、 $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$ 、 $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$ 、 $-NR_9C(=CHR_{10})N(R_9)_2$ 、 $-C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$ 、 $-C(O)NR_9C(=CHR_{10})N(R_9)_2$ 、 $-CO_2R_9$ 、 $-C(=O)R_9$ 、 $-CON(R_9)_2$ 、 $-SR_8$ 、 $-S(=O)R_8$ 、もしくは $-S(=O)_2R_8$ であり；

$R_8$ はそれぞれ独立して以下：置換もしくは非置換低級アルキル、置換もしくは非置換低級シクロアルキル、置換もしくは非置換フェニルまたは置換もしくは非置換ベンジルから選択され；

$R_9$ はそれぞれ独立して以下：H、置換もしくは非置換低級アルキル、置換もしくは非置換低級シクロアルキル、置換もしくは非置換フェニルまたは置換もしくは非置換ベンジルから選択され；あるいは

2つの $R_9$ 基が連携して5-、6-、7-、もしくは8員ヘテロ環を形成してもよく；あるいは $R_8$ と $R_9$ が連携して5-、6-、7-、もしくは8員ヘテロ環を形成してもよく；

$R_{10}$ はそれぞれ独立して以下：H、 $-S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-C(O)R_8$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ヘテロアリール、もしくはヘテロアルキルから選択され；

$G_6$ はW- $G_7$ 、ここでWは(置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル)、(置換もしくは非置換アリール)または(置換もしくは非置換ヘテロアリール)であり；そして

$G_7$ はH、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $N_3$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3-C_6$ シクロアルキル、 $-C_1-C_6$ フルオロアルキル、テトラゾリル、 $-NHS(=O)_2R_8$ 、 $S(=O)_2N(R_9)_2$ 、OH、 $-OR_8$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(O)NHS(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2NHC(O)R_9$ 、CN、 $-N(R_9)_2$ 、 $-N(R_9)C(O)R_9$ 、 $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$ 、 $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$ 、 $-NR_9C(=CHR_{10})N(R_9)_2$ 、 $-C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$ 、 $-C(O)NR_9C(=CHR_{10})N(R_9)_2$ 、 $-CO_2R_9$ 、 $-C(=O)R_9$ 、 $-CON(R_9)_2$ 、 $-SR_8$ 、 $-S(=O)R_8$ 、もしくは $-S(=O)_2R_8$ 、 $-L_5$ - (置換もしくは非置換アルキル)、 $-L_5$ - (置換もしくは非置換アルケニル)、 $-L_5$ - (置換もしくは非置換ヘテロアルキル)、 $-L_5$ - (置換もしくは非置換ヘテロアリール)、 $-L_5$ - (置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル)、または $-L_5$ - (置換もしくは非置換アリール)、ここで $L_5$ は結合、 $-O-$ 、 $C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(=O)O-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)O-$ 、もしくは $-OC(=O)-$ である；

またはこれらの溶媒和物、または医薬として許容される塩、または医薬として許容されるプロドラッグの構造を持つ、前記医薬組成物。

#### 【請求項2】

NOモジュレーターとFLAPインヒビターが化学的に連結している、請求項1に請求される医薬組成物。

#### 【請求項3】

NOモジュレーターとFLAPインヒビターが化学的に連結して、式(1)の化合物を形成している、請求項2に請求される医薬組成物：

$A_x-L-B$

式(1)

式中、

Aは、a) A'の形態でNOモジュレーターである部分であって、A'はA-X、A-H、A<sup>-</sup>、もしくは

は $A^+$ であり；Xは $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $OH$ 、 $NH_2$ 、ハロゲン、 $SH$ 、もしくは $CH_3$ であり；

b) 活性化/反応時に $NO$ を産生する部分；または

c)  $-NO_2$ および $-ONO_2$ から選択される部分であって、

xは0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、17、19、もしくは20であり；

Lは結合またはA部分とB部分を化学的に連結している部分であって、単一ステップもしくは複数ステップで、化学的、酵素的、生物学的、光化学的、電気化学的、または音響化学的手段によって、*in vivo*で開裂して、 $-L'-A$ と $-B'$ 、 $-L'-B$ と $-A'$ 、または $-L'$ 、 $-A'$ および $-B'$ を産生し；

Bは、 $B'$ の形態でFLAP化合物(i)の構造を持つFLAPインヒビターである部分であって、 $B'$ は $B-X$ 、 $B-H$ 、 $B^-$ 、もしくは $B^+$ であり；Xは $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、ハロゲン、 $-SH$ 、 $-CH_3$ もしくは $-CH_2OH$ である。

【請求項4】

$NO$ モジュレーターが $NO$ 放出物質または $NO$ 誘導物質である、請求項1または請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項5】

ヒトのNSAID誘発胃病変もしくは高血圧の治療において使用するための、請求項1～4のいずれか1項に請求される医薬組成物。

【請求項6】

疾病、障害もしくは病態の少なくとも1種の症候が患者の $NO$ レベルの結果である、疾病、障害もしくは病態を持つ患者の治療において使用するための請求項1に請求される医薬組成物であって、ここでFLAPインヒビターと $NO$ モジュレーターを時間的に離して、または同時に投与する、前記医薬組成物。

【請求項7】

$NO$ モジュレーターの患者への投与から生起する少なくとも1種の有害作用の改善または排除において使用するための請求項1に請求される医薬組成物であって、ここで少なくとも1種の有害作用がロイコトリエン依存性であるか、ロイコトリエンでモジュレートされるものであり、ここでFLAPインヒビターを $NO$ モジュレーターの投与前、同時またはその後に投与する、前記医薬組成物。

【請求項8】

患者へのロイコトリエン療法の少なくとも1種の有害作用の改善または排除において使用するための請求項1に請求される医薬組成物であって、ここで少なくとも1種の有害作用が $NO$ 依存性であるか、または $NO$ でモジュレートされるものであり、ここで $NO$ モジュレーターをFLAPインヒビターの投与前、同時またはその後に投与する、前記医薬組成物。

【請求項9】

患者の抗炎症薬の有効性の改善において使用するための請求項1～4のいずれか1項に記載の医薬組成物であって、ここで、抗炎症薬は1以上の天然/合成/半合成グルココルチコイド、ロイコトリエン合成インヒビター、ロイコトリエン受容体ブロッカー、抗ヒスタミンから選択されるものであり、ここでFLAPインヒビターおよび $NO$ モジュレーターを抗炎症薬の投与前、同時またはその後に投与する、前記医薬組成物。

【請求項10】

喘息、COPD、嚢胞性線維症、肺炎、外傷性傷害、吸引もしくは吸入傷害、肺脂肪塞栓症、アシドーシス、肺炎症、成人呼吸器不調症候群、急性高山病、心臓手術後の急性肺高血圧、新生児の持続性肺高血圧、周産期吸引症候群、ヒアリン膜疾病、急性肺血栓塞栓症、急性肺浮腫、ヘパリン-プロタミン反応、敗血症、低酸素症からなる群から選択される肺もしくは血管感染および臨床性病態を持つ患者の抗生物質の有効性の改善において使用するための請求項1～4のいずれか1項に記載の医薬組成物であって、ここでFLAPインヒビターおよび $NO$ モジュレーターを抗生物質の投与前、同時またはその後に投与する、前記医薬組成物。

【請求項11】

抗生物質が以下の1以上から選定される、請求項10に記載の医薬組成物：抗細菌薬、抗真菌薬、抗原虫薬、または抗ウイルス薬。

【請求項12】

抗生物質が以下の1以上から選定される、請求項11に記載の医薬組成物：天然/合成/半合成アミノグリコシド、ベータ-ラクタム、セファロsporin、免疫モジュレーターもしくは免疫刺激剤、ケトライド、マクロライド、オキサゾリジオン、ペニシリン、キノロン、テイコプラニンもしくはクリンダマイシンもしくはストレプトマイシンもしくはバンコマイシンもしくはオリトパンシン、およびデフォルミラーゼインヒビター、およびリボソームインヒビター、およびクオラムセンシング(quorum sensing)インヒビター、またはこれらの類似体。

【請求項13】

疾病、障害もしくは病態の少なくとも1種の症候が5-リボキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)の活性の結果である、疾病、障害もしくは病態を持つ患者の治療において使用するための請求項1に記載の医薬組成物であって、ここでFLAPインヒビターとNOモジュレーターを時間的に離して、または同時に投与する、前記医薬組成物。

【請求項14】

式(I)の構造を持つ化合物：

$A_x-L-B$

式(I)

式中、

Aは、a) A'の形態でNOモジュレーターである部分であって、A'はA-X、A-H、A<sup>-</sup>、もしくはA<sup>+</sup>であり；XはCOOH、CONH<sub>2</sub>、OH、NH<sub>2</sub>、ハロゲン、SH、もしくはCH<sub>3</sub>であり；

b) 活性化/反応時にNOを産生する部分；または

c) -NO<sub>2</sub>および-ONO<sub>2</sub>から選択される部分であって、

xは0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、17、19、もしくは20であり；

Lは結合またはA部分とB部分を化学的に連結している部分であって、単一ステップもしくは複数ステップで、化学的、酵素的、生物学的、光化学的、電気化学的、または音響化学的手段によって、in vivoで開裂して、-L'-Aと-B'、-L'-Bと-A'、または-L'、-A'および-B'を産生し；

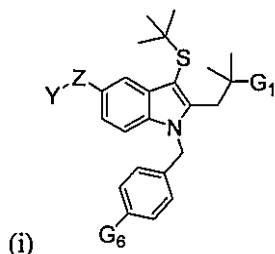
Bは、B'の形態でFLAPインヒビターである部分であって、B'はB-X、B-H、B<sup>-</sup>、もしくはB<sup>+</sup>であり；Xは-CO<sub>2</sub>H、-CONH<sub>2</sub>、-OH、-NH<sub>2</sub>、ハロゲン、-SH、-CH<sub>3</sub>もしくは-CH<sub>2</sub>OHであり；

ここで、A'が以下：ニトロプルシド、ニトログリセリン、イソソルビド-硝酸、イソソルビド二硝酸、アルギニン、ホモアルギニン、N-ヒドロキシ-アルギニン、ニトロソ化アルギニン、ニトロシル化アルギニン、ニトロソ化N-ヒドロキシ-アルギニン、ニトロシル化N-ヒドロキシ-アルギニン、ニトロソ化ホモアルギニン、ニトロシル化ホモアルギニン、シトルリン、オルニチン、グルタミン、リシン、N-ヒドロキシ-L-アルギニン、2(S)-アミノ-6-ボロノヘキサン酸、アデノシン、ブラジキニン、カルレチキュリン、ビスアコジル、フェノールフタレン、モルシドミン、3-モルホリノシドノニミン(SIN-1)、1,2,3,4-オキサトリアゾリウム、5-アミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-クロリド(GEA 3162)、1,2,3,4-オキサトリアゾリウム、5-アミノ-3-(3-クロロ-2-メチル-フェニル)クロリド(GEA50 2-4)、1,2,3,4-オキサトリアゾリウム、3-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-5-[[[シアノメチルアミノ-]カルボニル]アミノ]-ヒドロキシド内塩(GEA 5583)；S-ニトロソ-N-アセチル-D,L-ペニシラミン(SNAP)；グリコ-SNAP-1；グリコ-SNAP-2,2,2'-(ヒドロキシニトロソヒドラゾノ)ビス-エタナミン(NOC-18)および(+/-)-(E)-4-エチル-2-[(E)-ヒドロキシイミノ]-5-ニトロ-3-ヘキセンアミド(NOR-3)；1-[(4',5'-ビス(カルボキシメトキシ)-2'-ニトロフェニル)メトキシ]-2-オキソ-3,3,ジエチル-1-トリアゼン ニカリウム塩(CNO-4)；[1-(4',5'-ビス(カルボキシメトキシ)-2'-ニトロフェニル)メトキシ]-2-オキソ-3,3-ジエチル-1-トリアジン ジアセトキシメチルエステル(CNO-5)；b ジエチルアミン-NO(DEA/NO)、IPA/NO、スベルミン-NO(SPER/NO)、亜硫酸-NO(SULFI/NO)、OXI/NO、DETA/NO；シクレタニン；

GEA 3268、(1,2,3,4-オキサトリアゾリウム、3-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-5-[[ (4-メトキシフェニル)-スルホニル]アミノ]-、ヒドロキシド内塩); GEA 5145、(1,2,3,4-オキサトリアゾリウム、3-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-5-[(メチルスルホニル)アミノ]-、ヒドロキシド内塩); スルホンアミド GEA 3175; S-ニトロソチオール; 亜硝酸; 硝酸、N-オキシ-N-ニトロソアミン、SPM 3672、SPM 5185、およびSPM 5186から選択され; そして

B' がFLAP化合物(i):

【化2】



式中、

Zは $[C(R_2)_2]_n C(R_1)_2 O$ 、ここで

$R_1$ はそれぞれ独立してH、 $-CF_3$ 、もしくは場合によって置換された低級アルキルであり; または同一の炭素上の2つの $R_1$ 基が結合してオキシ(=O)を形成してもよく;  $R_2$ はそれぞれ独立してH、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-CF_3$ 、もしくは場合によって置換された低級アルキルであり、または同一の炭素上の2つの $R_2$ 基が結合してオキシ(=O)を形成してもよく; nは0、1、2、もしくは3であり;

Yは-(置換もしくは非置換アリール)であり; または-(置換もしくは非置換ヘテロアリール)であり; ここでYもしくはZ上の各置換基は $-L_5 R_5$ であり、ここで $L_5$ はそれぞれ独立して以下: 結合、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $S(=O)_2 NH-$ 、 $-NHS(=O)_2$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)O-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、置換もしくは非置換 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_1-C_6$ フルオロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルから選択され; そして $R_5$ はそれぞれ独立して以下: H、ハロゲン、 $-N(R_4)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $N_3$ 、 $-S(=O)_2 NH_2$ 、置換もしくは非置換低級アルキル、置換もしくは非置換低級シクロアルキル、 $-C_1-C_6$ フルオロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、または置換もしくは非置換ヘテロアルキルから選択され;

$G_1$ はH、テトラゾリル、 $-NHS(=O)_2 R_8$ 、 $S(=O)_2 N(R_9)_2$ 、 $-OR_9$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(O)NHS(=O)_2 R_8$ 、 $-S(=O)_2 NHC(O)R_9$ 、 $CN$ 、 $N(R_9)_2$ 、 $-N(R_9)C(O)R_9$ 、 $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$ 、 $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$ 、 $-NR_9C(=CHR_{10})N(R_9)_2$ 、 $-C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$ 、 $-C(O)NR_9C(=CHR_{10})N(R_9)_2$ 、 $-CO_2R_9$ 、 $-C(O)R_9$ 、 $-CON(R_9)_2$ 、 $-SR_8$ 、 $-S(=O)R_8$ 、 $-S(=O)_2 R_8$ 、 $-L_5$ -(置換もしくは非置換アルキル)、 $-L_5$ -(置換もしくは非置換アルケニル)、 $-L_5$ -(置換もしくは非置換ヘテロアリール)、または $-L_5$ -(置換もしくは非置換アリール)であり、ここで $L_5$ は $-OC(=O)O-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)O-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)O-$ 、もしくは $-OC(=O)-$ であり;

または $G_1$ は $W-G_5$ であって、ここでWは置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、そして $G_5$ はH、テトラゾリル、 $-NHS(=O)_2 R_8$ 、 $S(=O)_2 N(R_9)_2$ 、 $OH$ 、 $-OR_8$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(O)NHS(=O)_2 R_8$ 、 $-S(=O)_2 NHC(O)R_9$ 、 $-CN$ 、 $-N(R_9)_2$ 、 $-N(R_9)C(O)R_9$ 、 $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$ 、 $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$ 、 $-NR_9C(=CHR_{10})N(R_9)_2$ 、 $-C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$ 、 $-C(O)NR_9C(=CHR_{10})N(R_9)_2$ 、 $-CO_2R_9$ 、 $-C(=O)R_9$ 、 $-CON(R_9)_2$ 、 $-SR_8$ 、 $-S(=O)R_8$ 、もしくは $-S(=O)_2 R_8$ ;

$R_8$ はそれぞれ独立して以下: 置換もしくは非置換低級アルキル、置換もしくは非置換低級シクロアルキル、置換もしくは非置換フェニルまたは置換もしくは非置換ベンジルから選択され;

$R_9$ はそれぞれ独立して以下：H、置換もしくは非置換低級アルキル、置換もしくは非置換低級シクロアルキル、置換もしくは非置換フェニルまたは置換もしくは非置換ベンジルから選択され；あるいは

2つの $R_9$ 基が連携して5-、6-、7-、もしくは8員ヘテロ環を形成してもよく；あるいは

$R_8$ と $R_9$ が連携して5-、6-、7-、もしくは8員ヘテロ環を形成してもよく；

$R_{10}$ はそれぞれ独立して以下：H、 $-S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-C(O)R_8$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ヘテロアリール、もしくはヘテロアルキルから選択され；

$G_6$ は $W-G_7$ 、ここで $W$ は(置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル)、(置換もしくは非置換アリール)または(置換もしくは非置換ヘテロアリール)；そして

$G_7$ はH、ハロゲン、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $N_3$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3-C_6$ シクロアルキル、 $-C_1-C_6$ フルオロアルキル、テトラゾリル、 $-NHS(=O)_2R_8$ 、 $S(=O)_2N(R_9)_2$ 、 $OH$ 、 $-OR_8$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(O)NHS(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2NHC(O)R_9$ 、 $CN$ 、 $N(R_9)_2$ 、 $-N(R_9)C(O)R_9$ 、 $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$ 、 $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$ 、 $-NR_9C(=CHR_{10})N(R_9)_2$ 、 $-C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$ 、 $-C(O)NR_9C(=CHR_{10})N(R_9)_2$ 、 $-CO_2R_9$ 、 $-C(=O)R_9$ 、 $-CON(R_9)_2$ 、 $-SR_8$ 、 $-S(=O)R_8$ 、もしくは $-S(=O)_2R_8$ 、 $-L_5$ -(置換もしくは非置換アルキル)、 $-L_5$ -(置換もしくは非置換アルケニル)、 $-L_5$ -(置換もしくは非置換ヘテロアルキル)、 $-L_5$ -(置換もしくは非置換ヘテロアリール)、 $-L_5$ -(置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル)、または $-L_5$ -(置換もしくは非置換アリール)、ここで $L_5$ は結合、 $-O-$ 、 $C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(=O)O-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)O-$ 、もしくは $-OC(=O)-$ である；

あるいはこれらの溶媒和物、または医薬として許容される塩、または医薬として許容されるプロドラッグの構造を持つ。

#### 【請求項15】

患者の気管支拡張薬の有効性の改善において使用するための請求項14に請求される化合物であって、ここで、該化合物を気管支拡張薬の投与前、同時またはその後に投与する、前記化合物。