

【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18年12月21日(2006.12.21)

【公表番号】特表2002-528495(P2002-528495A)

【公表日】平成14年9月3日(2002.9.3)

【出願番号】特願2000-579217(P2000-579217)

【国際特許分類】

**C 0 7 C 327/12 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/216 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/235 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/27 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/357 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/397 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/405 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/421 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/445 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/4468 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/495 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/496 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/4965 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/505 (2006.01)**  
**A 6 1 P 1/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 1/04 (2006.01)**  
**A 6 1 P 1/16 (2006.01)**  
**A 6 1 P 1/18 (2006.01)**  
**A 6 1 P 3/10 (2006.01)**  
**A 6 1 P 7/02 (2006.01)**  
**A 6 1 P 7/04 (2006.01)**  
**A 6 1 P 9/10 (2006.01)**  
**A 6 1 P 9/12 (2006.01)**  
**A 6 1 P 11/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 11/06 (2006.01)**  
**A 6 1 P 13/12 (2006.01)**  
**A 6 1 P 15/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 17/02 (2006.01)**  
**A 6 1 P 17/06 (2006.01)**  
**A 6 1 P 19/02 (2006.01)**  
**A 6 1 P 25/28 (2006.01)**  
**A 6 1 P 27/06 (2006.01)**  
**A 6 1 P 29/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 31/16 (2006.01)**  
**A 6 1 P 35/00 (2006.01)**  
**C 0 7 C 381/00 (2006.01)**  
**C 0 7 D 207/08 (2006.01)**  
**C 0 7 D 209/28 (2006.01)**  
**C 0 7 D 211/24 (2006.01)**  
**C 0 7 D 211/54 (2006.01)**  
**C 0 7 D 211/58 (2006.01)**  
**C 0 7 D 211/64 (2006.01)**

**C 0 7 D 239/38 (2006.01)**  
**C 0 7 D 241/18 (2006.01)**  
**C 0 7 D 263/04 (2006.01)**  
**C 0 7 D 295/12 (2006.01)**  
**C 0 7 D 319/12 (2006.01)**  
**C 0 7 D 401/12 (2006.01)**  
**C 0 7 F 9/40 (2006.01)**

## 【 F I 】

C 0 7 C 327/12  
 A 6 1 K 31/216  
 A 6 1 K 31/235  
 A 6 1 K 31/27  
 A 6 1 K 31/357  
 A 6 1 K 31/397  
 A 6 1 K 31/405  
 A 6 1 K 31/421  
 A 6 1 K 31/445  
 A 6 1 K 31/4468  
 A 6 1 K 31/495  
 A 6 1 K 31/496  
 A 6 1 K 31/4965  
 A 6 1 K 31/505  
 A 6 1 P 1/00  
 A 6 1 P 1/04  
 A 6 1 P 1/16  
 A 6 1 P 1/18  
 A 6 1 P 3/10  
 A 6 1 P 7/02  
 A 6 1 P 7/04  
 A 6 1 P 9/10  
 A 6 1 P 9/12  
 A 6 1 P 11/00  
 A 6 1 P 11/06  
 A 6 1 P 13/12  
 A 6 1 P 15/00  
 A 6 1 P 17/02  
 A 6 1 P 17/06  
 A 6 1 P 19/02  
 A 6 1 P 25/28  
 A 6 1 P 27/06  
 A 6 1 P 29/00  
 A 6 1 P 29/00  
 A 6 1 P 31/16  
 A 6 1 P 35/00  
 C 0 7 C 381/00  
 C 0 7 D 207/08  
 C 0 7 D 209/28  
 C 0 7 D 211/24  
 C 0 7 D 211/54  
 C 0 7 D 211/58

1 0 1

C 0 7 D 211/64  
 C 0 7 D 239/38  
 C 0 7 D 241/18  
 C 0 7 D 263/04  
 C 0 7 D 295/12           A  
 C 0 7 D 319/12  
 C 0 7 D 401/12  
 C 0 7 F     9/40           Z

## 【手続補正書】

【提出日】平成18年10月24日(2006.10.24)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

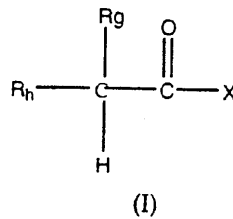
【補正の内容】

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の式(I)、式(II)、式(III)又は式(IV)で表される化合物：

式(I)の化合物：

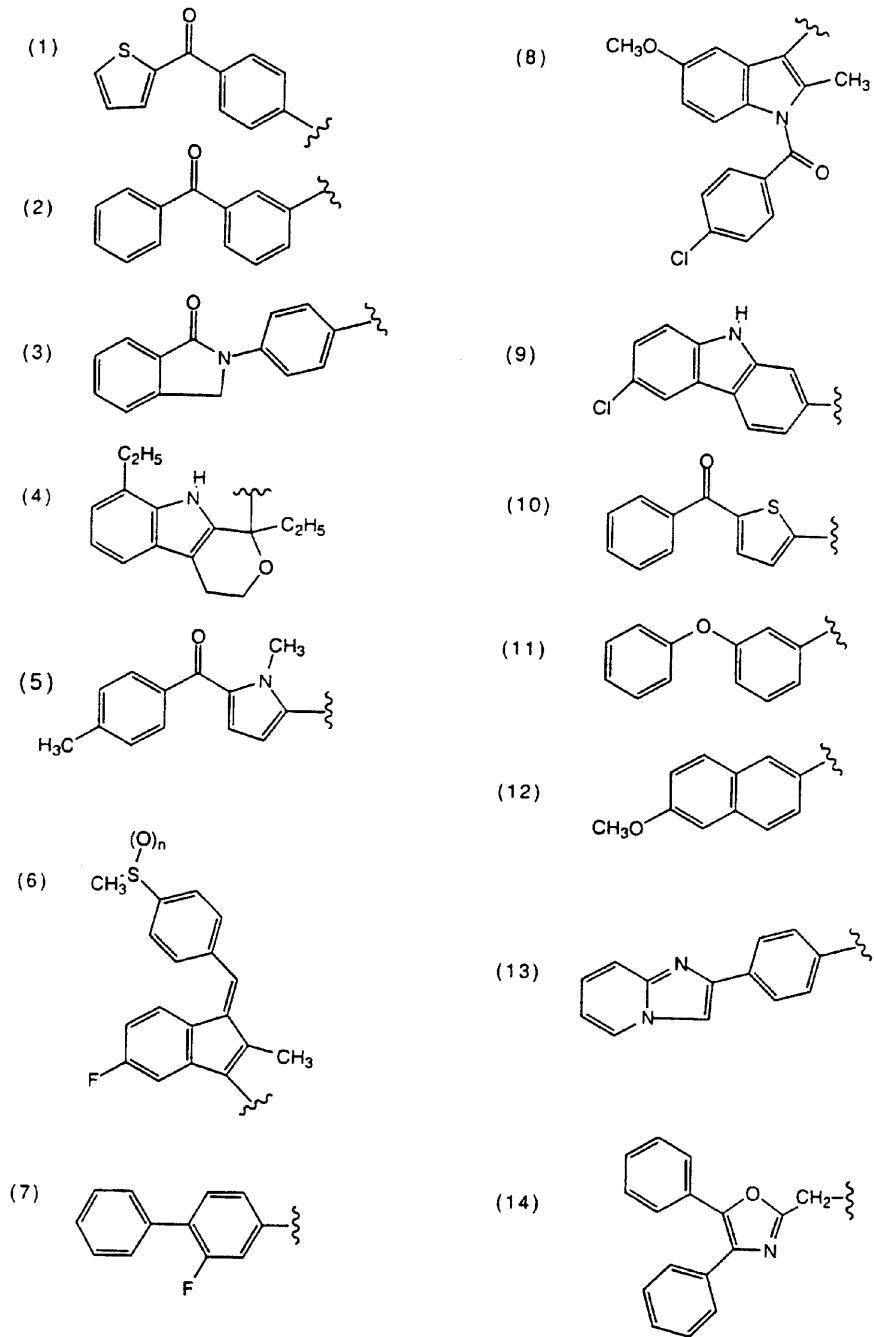
【化1】

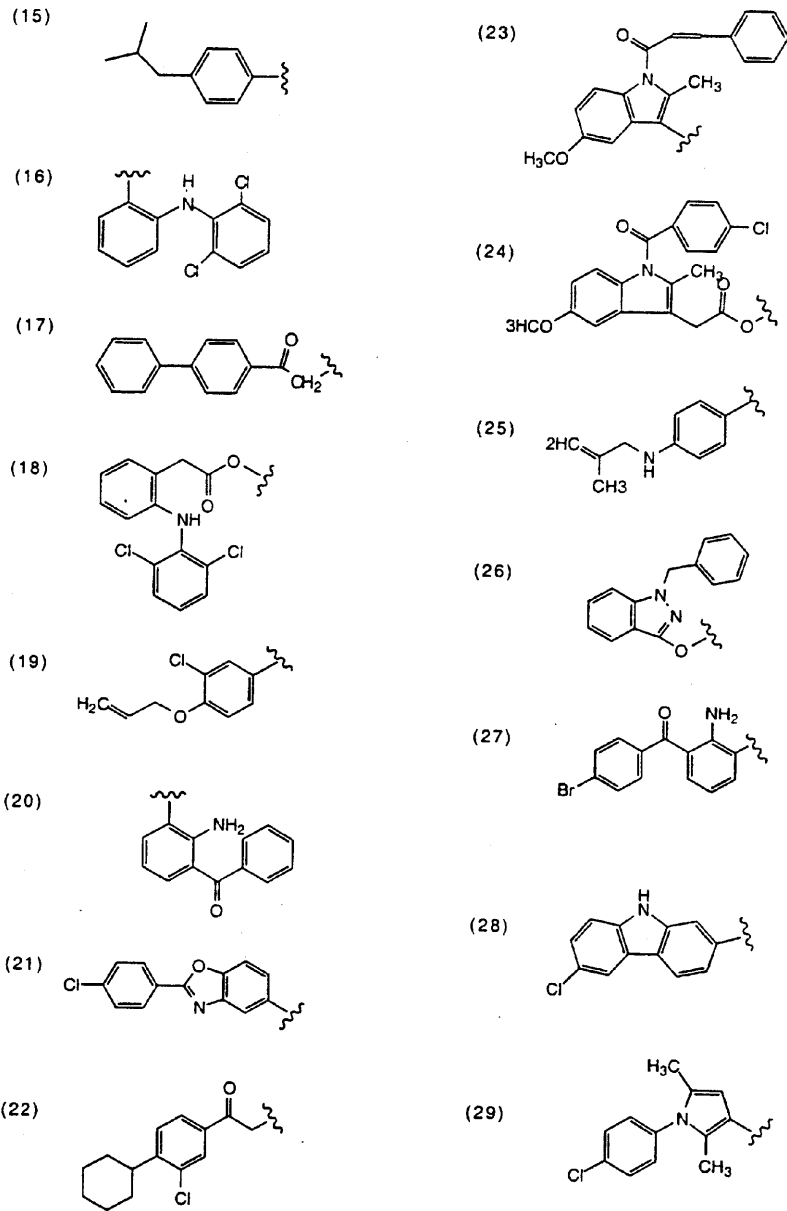


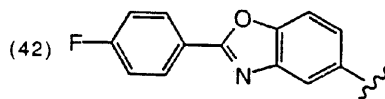
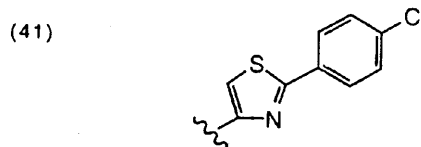
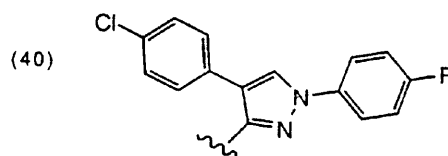
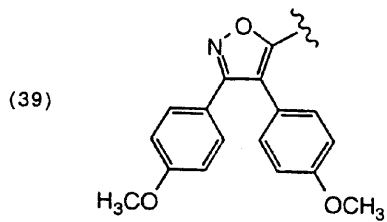
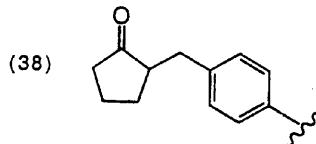
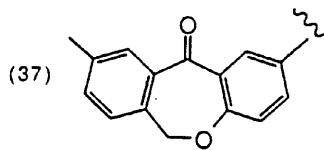
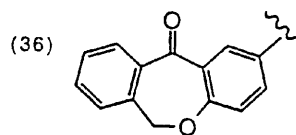
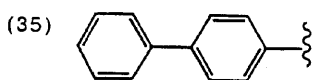
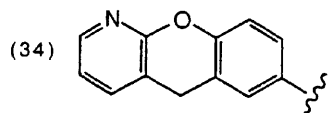
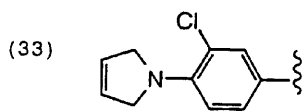
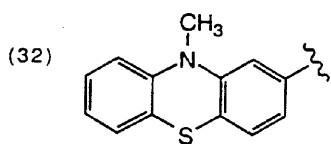
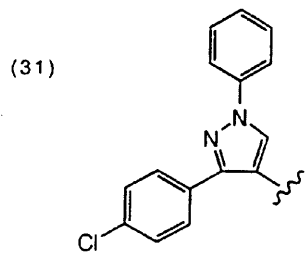
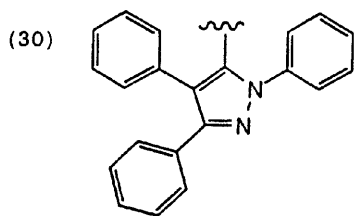
ここで

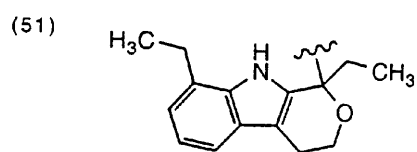
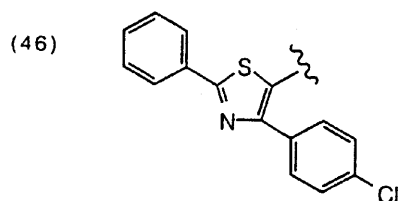
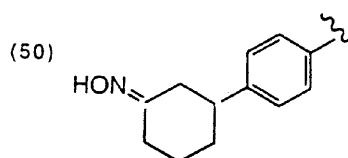
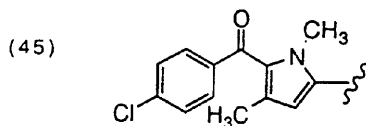
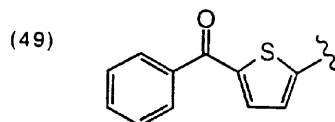
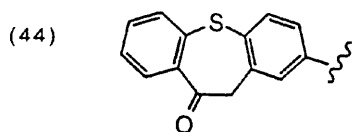
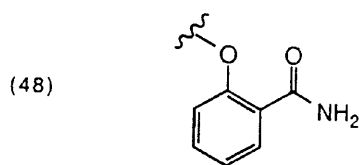
R<sub>g</sub> は水素原子または低級アルキル基であり；R<sub>h</sub> は次のものであり；

【化2】

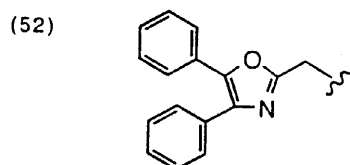
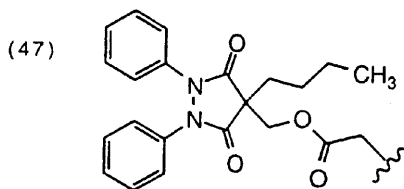








or



$n$  は 0 又は 1 の整数であり；

$X$  は次のものであり；

(i)  $-T-B_1-W-B_t-T-NO_s$ ；

(ii)  $-T-B_1-L_y-B_x-T-NO_s$ ；

(iii)  $-T-B_1-W-B_t-W_x-B_k-T-NO_s$ ；

(iv)  $-T-B_1-(C(R_b)(R_c))_p-E_x-T-NO_s$ ；

(v)  $-T-B_1-G-B_t-W_z-B_k-G_x-B_r-T-NO_s$ ；

(viii)  $-T-B_1-J-E_x-T-NO_s$ ；又は

(ix)  $-T-B_1-C(R_e)=N-E_z-T-NO_s$ ；

ここで、

$s$  は 1 又は 2 の整数であり；

$T$  はその都度独立して共有結合、カルボニル、酸素、 $-S-(O)_o-$  又は  $-N(R_a)$

)  $R_i-$  であり；

$o$  は 0 から 2 の整数であり；

$R_a$  は孤立電子対、水素又はアルキル基であり；

$R_i$  は水素、アルキル、アリール、アルキルカルボン酸、アリールカルボン酸、アルキルカルボン酸エステル、アリールカルボン酸エステル、アルキルカルボキサミド、アリールカルボキサミド、アルキルアリール、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、ア

リールスルフィニル、アリアルスルホニル、スルホンアミド、カルボキサミド、カルボン酸エステル、アミノアルキル、アミノアリアル、 $-CH_2-C(T-Q)(R_e)(R_f)$ 、または $-(N_2O_2)^- \cdot M^+$ （ここで、 $M^+$ は有機または無機のカチオン）であり；

Lはその都度独立して $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-T-$ 、ヘテロサイクリック環、アリアル基、アルケニル基、アルキニル基、アリアルヘテロサイクリック環、又は $-(CH_2CH_2O)_q$ であり；

qは1から5の整数であり；

Bはその都度独立してアルキル基、アリアル基、又は $-(C(R_e)(R_f))_p-$ 、ヘテロサイクリック環、アリアルヘテロサイクリック環、又は $-(CH_2CH_2O)_q$ であり；

pは1から10の整数であり；

$R_e$ および $R_f$ はそれぞれ独立して、水素、アルキル、シクロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アリアルヘテロサイクリック環、アルキルアリアル、シクロアルキルアルキル、ヘテロサイクリックアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリアルアミノ、ジアリアルアミノ、アルキルアリアルアミノ、アルコキシハロアルキル、ハロアルコキシ、スルホン酸、アルキルスルホン酸、アリアルスルホン酸、アリアルアルコキシ、アルキルチオ、アリアルチオ、シアノ、アミノアルキル、アミノアリアル、アルコキシ、アリアル、アリアルアルキル、アルキルアリアル、カルボキサミド、アルキルカルボキサミド、アリアルカルボキサミド、アミジル、カルボキシル、カルバモイル、アルキルカルボン酸、アリアルカルボン酸、エステル、カルボン酸エステル、アルキルカルボン酸エステル、アリアルカルボン酸エステル、ハロアルコキシ、スルホンアミド、アルキルスルホンアミド、アリアルスルホンアミド、ウレア、ニトロ、 $-T-NO_s$ 、または $[C(R_e)(R_f)]_k-T-NO_s$ であるか、または、 $R_e$ および $R_f$ が共に結合して、ヘテロサイクリック環、シクロアルキル基または橋かけ結合のあるシクロアルキル基であり；

$R_b$ と $R_c$ はそれぞれ独立してハロアルキル、アルケニル基、アルキニル基、橋かけ結合のあるシクロアルキル基、ヘテロサイクリック環、シクロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アリアルヘテロサイクリック環、アルキルアリアル、シクロアルキルアルキル、ヘテロサイクリックアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリアルアミノ、ジアリアルアミノ、アルキルアリアルアミノ、アルコキシハロアルキル、ハロアルコキシ、スルホン酸、アルキルスルホン酸、アリアルスルホン酸、アリアルアルコキシ、アルキルチオ、アリアルチオ、シアノ、アミノアルキル、アミノアリアル、アルコキシ、アリアルアルキル、アルキルアリアル、カルボキサミド、アルキルカルボキサミド、アリアルカルボキサミド、アミジル、カルボキシル、カルバモイル、アルキルカルボン酸、アリアルカルボン酸、エステル、カルボン酸エステル、アルキルカルボン酸エステル、アリアルカルボン酸エステル、ハロアルコキシ、スルホンアミド、アルキルスルホンアミド、アリアルスルホンアミド、ウレア、ニトロ、 $-T-NO_s$ 、又は $(C(R_e)(R_f))_k-T-NO_s$ であるか、または、 $R_b$ および $R_c$ が共に結合して、カルボニル、メタンチアール、ヘテロサイクリック環、シクロアルキル基または橋かけ結合のあるシクロアルキル基であり；

Gは共有結合、 $-T-C(O)-$ 、 $-C(O)-T-$ 又はTであり；

Jはカルボニル、ホスホリル又はシリルであり；

k、l、t及びzはそれぞれ独立して1から3の整数であり；

yは1から3の整数であり；

xとrはそれぞれ独立して0から3の整数であり；

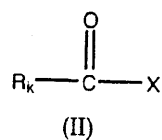
Eはその都度独立して $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-T-$ 、 $-(C(R_e)(R_f))_p-$ 、アルキル基、アリアル基、ヘテロサイクリック環、アリアルヘテロサイクリック環、又は $-(CH_2CH_2O)_q$ であり；

Wは酸素、 $-S(O)_0-$ 、 $-N(R_a)R_1-$ 、カルボニル又はメタンチアルであり；

ただし、 $R_i$ が $-CH_2-C(T-NO_s)(R_e)(R_f)$ または $-(N_2O_2)^- \cdot M^+$ であるか、又は $R_b$ 、 $R_c$ 、 $R_e$ 又は $R_f$ が $-T-NO_s$ 又は $(C(R_e)(R_f))_k-T-NO_s$ の場合には、X中で「 $-T-NO_s$ 」で表されるサブグループは水素、アルキル、アルコキシ、アルコシアルキル、アミノアルキル、ヒドロキシル、ヘテロサイクリック環またはアリアル基であってよい。

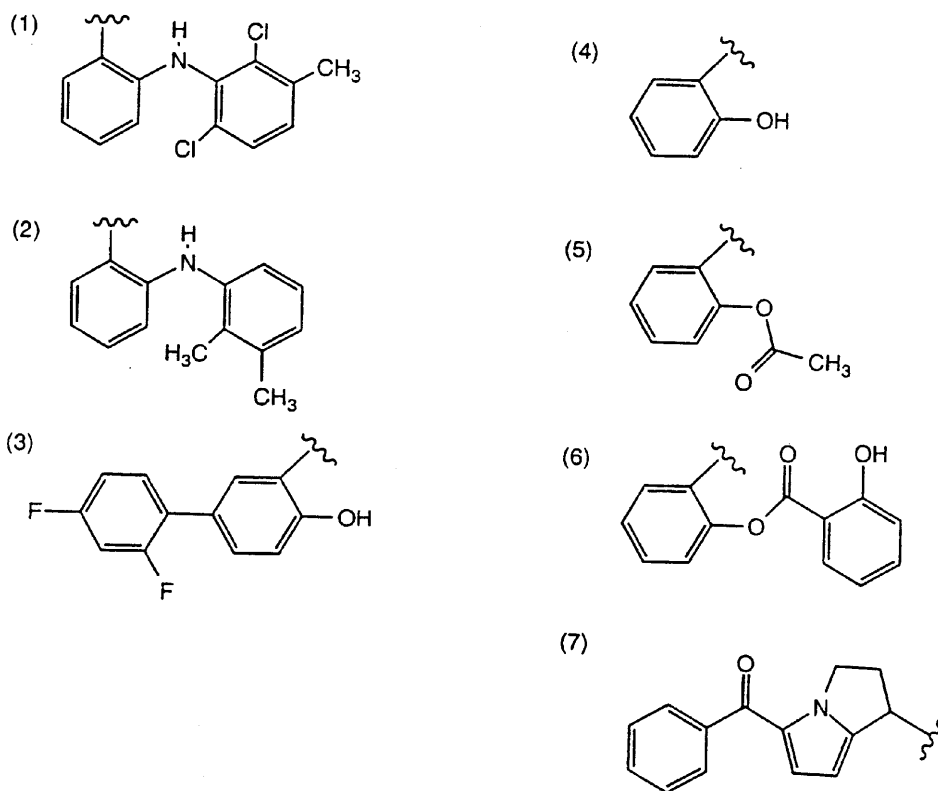
式(II)の化合物：

【化6】

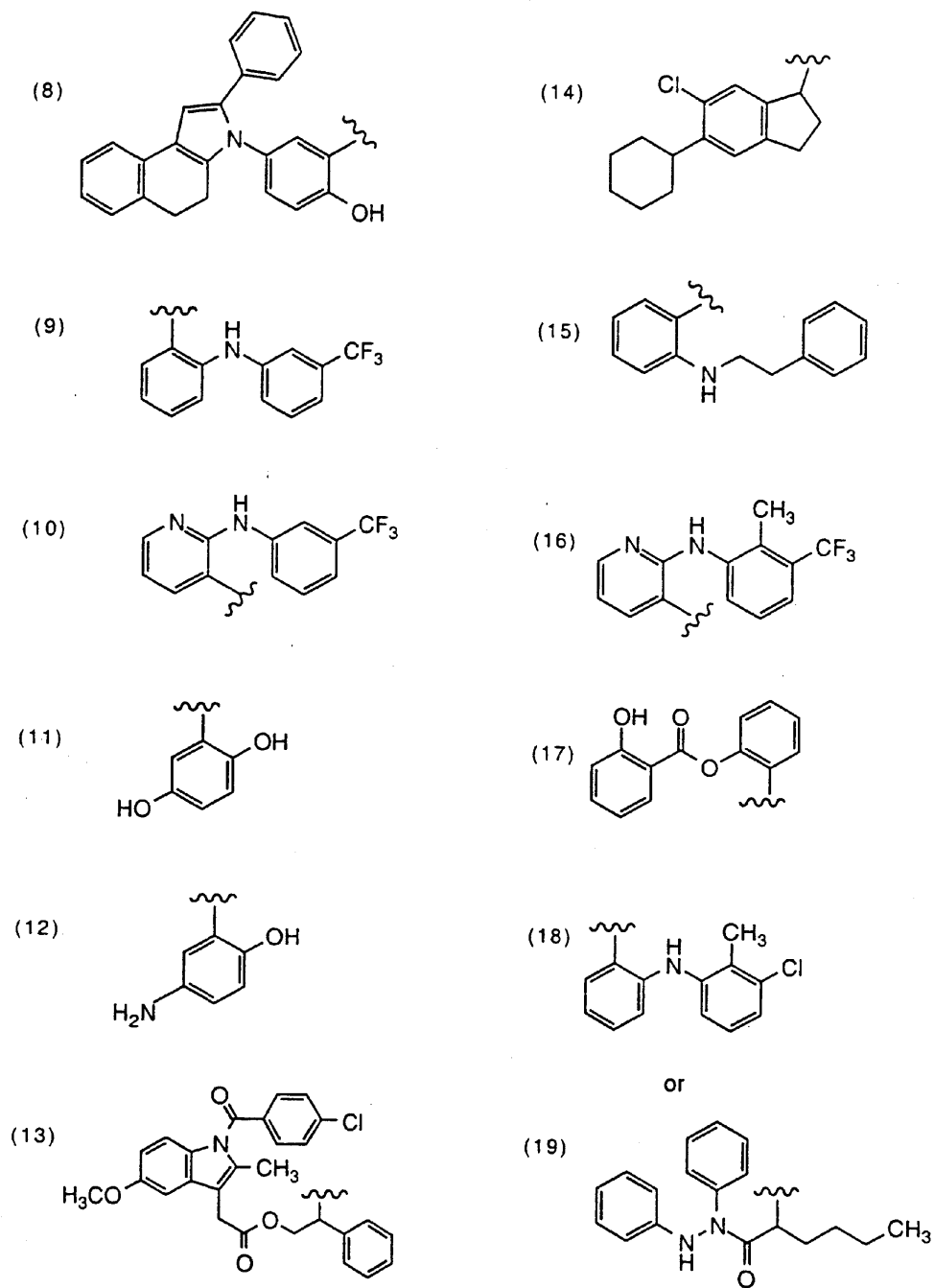


ここで $R_k$ は次のものであり；

【化7】



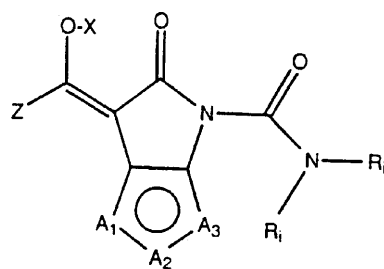
【化8】



そして、Xは本明細書において定義されたものである。

式(III)の化合物：

【化9】



(III)

ここで、Xは本明細書において定義されたものであり；

$R_i$ はその都度独立して $R_i$ であり、ここで $R_i$ は本明細書において定義されたものであり；

Zはアリアル基であり；そして

$A_1$ 、 $A_2$ 及び $A_3$ は5-又は6-員単環芳香環の他のサブユニットを含み、各 $A_1$ 、 $A_2$ 及び $A_3$ は独立して次のものである；

(1) C- $R_o$ 、ここで $R_o$ はその都度独立して水素、アルキル、アルコキシアリル、ハロゲン又はニトロ基である；

(2) N- $R_p$ 、ここで $R_p$ はその都度独立して環に芳香性を付与するために隣接する環原子に結合した共有結合、水素、アルキル、アリアルアルキル、アリアル又はヘテロアリアル基である；

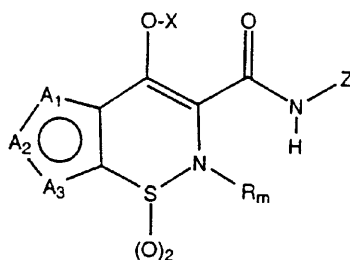
(3) 硫黄原子；

(4) 酸素原子；又は

(5)  $B_a = B_b$ 、ここで $B_a$ 及び $B_b$ はそれぞれ独立して窒素原子又はC- $R_o$ であり、その際 $R_o$ は本明細書において定義されたものである。

式(IV)の化合物；

【化10】



(IV)

ここで、

$R_m$ はアルキル基又はアリアル基であり；そして、X、 $A_1$ 、 $A_2$ 及び $A_3$ は本明細書において定義されたものである。

【請求項2】化合物がニトロソ化及び/又はニトロシル化されたアリアルプロピオン酸化合物、ニトロソ化及び/又はニトロシル化されたアリアル酢酸化合物、ニトロソ化及び/又はニトロシル化されたエノール型アニリド、又はニトロソ化及び/又はニトロシル化されたオキシカム化合物である請求項1に記載された化合物。

【請求項3】ニトロソ化及び/又はニトロシル化されたアリアル酢酸又はアリアルブ

ロピオン酸化合物が、アセクロフェナック、アルコフェナック、アムフェナック、プロフェナック、ジクロフェナック、エトダック、フェルピナック、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、フェンブフェン、イブプロフェン、インドメタシン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ロナゾラック、ロキソプロフェン、モフェゾラック、ミロプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピルプロフェン、スリンダック、チアプロフェン又はトルメチンであり；ニトロソ化及び/又はニトロシル化されたアリール酸化合物がアスピリン、アセメタシン、カルプロフェナック、ジフルニザル、エトフェナメイト、フルフェナミック、フルフェナック、ケトロラック、メクロフェナミック、メフェナミック又はトルフェナミックであり；ニトロソ化及び/又はニトロシル化されたエノール型アニリドがテニダップであり；ニトロソ化及び/又はニトロシル化されたオキシカム化合物がドロキシカム、ピロキシカム、イソキシカム、ロルノキシカム又はアムピロキシカムである請求項2に記載された化合物。

【請求項4】請求項1に記載された化合物と薬剤学的に許容される担体を含有する組成物。

【請求項5】請求項1に記載された化合物の少なくとも1種と、酸化窒素を供与、転移または放出するか、内因性の酸化窒素または内皮由来弛緩因子の産生を誘導するか、または酸化窒素シンターゼの基質である化合物の少なくとも1種とを含む組成物。

【請求項6】酸化窒素を供与、転移または放出するか、内因性の酸化窒素または内皮由来弛緩因子の産生を誘導するか、または酸化窒素シンターゼの基質である化合物がS-ニトロソチオールである、請求項5に記載された組成物。

【請求項7】S-ニトロソチオールが、S-ニトロソ-N-アセチルシステイン、S-ニトロソ-カプトプリル、S-ニトロソ-N-アセチルペニシラミン、S-ニトロソ-ホモシステイン、S-ニトロソ-システイン、またはS-ニトロソ-グルタチオンである、請求項6に記載された組成物。

【請求項8】S-ニトロソチオールが、

(i)  $HS(C(R_e)(R_f))_mSNO$ ；

(ii)  $ONS(C(R_e)(R_f))_mR_e$ ；及び

(iii)  $H_2N-CH(CO_2H)-(CH_2)_m-C(O)NH-CH(CH_2SNO)-C(O)NH-CH_2-CO_2H$ であり；

ここで、mは2から20の整数であり； $R_e$ および $R_f$ はそれぞれ独立して、水素、アルキル、シクロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アリールヘテロサイクリック環、アルキルアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロサイクリックアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アルキルアリールアミノ、アルコキシハロアルキル、ハロアルコキシ、スルホン酸、アルキルスルホン酸、アリールスルホン酸、アリールアルコキシ、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、アミノアルキル、アミノアリール、アルコキシ、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、カルボキサミド、アルキルカルボキサミド、アリールカルボキサミド、アミジル、カルボキシル、カルバモイル、アルキルカルボン酸、アリールカルボン酸、エステル、カルボン酸エステル、アルキルカルボン酸エステル、アリールカルボン酸エステル、ハロアルコキシ、スルホンアミド、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、ウレア、ニトロ、または-T-Qであるか；または、 $R_e$ と $R_f$ が互いに結合して、カルボニル、メタンチアル、ヘテロサイクリック環、シクロアルキル基または橋かけ結合のあるシクロアルキル基であり；Qは-NOまたは-NO<sub>2</sub>であり；そしてTは、独立して共有結合、カルボニル、酸素、-S(O)<sub>0</sub>-または-N(R<sub>a</sub>)R<sub>i</sub>-であり、ここでoは0から2の整数であり、R<sub>a</sub>は孤立電子対、水素又はアルキル基であり；R<sub>i</sub>は水素、アルキル、アリール、アルキルカルボン酸、アリールカルボン酸、アルキルカルボン酸エステル、アリールカルボン酸エステル、アルキルカルボキサミド、アリールカルボキサミド、アルキルアリール、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、スルホンアミド、カルボキサミド、カルボン酸エステル、アミノアルキル、アミノ

アリール、 $-CH_2-C(T-Q)(R_e)(R_f)$ 、または $-(N_2O_2)^- \cdot M^+$ であって、ここで $M^+$ は有機または無機カチオンであるが；ただし、 $R_i$ が $-CH_2-C(T-Q)(R_e)(R_f)$ または $-(N_2O_2)^- \cdot M^+$ の場合には、「 $-T-Q$ 」は水素、アルキル基、アルコキシアルキル基、アミノアルキル基、ヒドロキシル基またはアリール基であってよい、請求項6に記載された組成物。

【請求項9】 酸化窒素を供与、転移または放出するか、内因性の酸化窒素または内皮由来弛緩因子の産生を誘導するか、または酸化窒素シンターゼの基質である化合物が、L-アルギニン、L-ホモアルギニン、N-ヒドロキシ-L-アルギニン、ニトロソ化L-アルギニン、ニトロシル化L-アルギニン、ニトロソ化N-ヒドロキシ-L-アルギニン、ニトロシル化N-ヒドロキシ-L-アルギニン、シトルリン、オルニチンまたはグルタミンである、請求項5に記載された組成物。

【請求項10】 酸化窒素を供与、転移または放出するか、内因性の酸化窒素または内皮由来弛緩因子の産生を誘導するか、または酸化窒素シンターゼの基質である化合物が、

- (i) 少なくとも一つのON-O-、ON-N-またはON-C-基を含む化合物、
- (ii) 少なくとも一つのO<sub>2</sub>N-O-、O<sub>2</sub>N-N-、O<sub>2</sub>N-S-またはO<sub>2</sub>N-C-基を含む化合物、
- (iii)  $R^1 R^2 - N(O-M^+) - NO$ の式で表されるN-オキソ-N-ニトロソアミンであって、

ここで $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ独立して、ポリペプチド、アミノ酸、糖、オリゴヌクレオチド、直鎖状または分岐状、飽和または不飽和、脂肪族または芳香族、置換または非置換の炭化水素、またはヘテロサイクリック基であり、そして $M^+$ は有機または無機カチオンである、又は

- (iv)  $R^1 - (S) - NO_2$ の式で表されるチオ硝酸エステルであって、ここで $R^1$ は、ポリペプチド、アミノ酸、糖、オリゴヌクレオチド、直鎖状または分岐状、飽和または不飽和、脂肪族または芳香族、置換または非置換の炭化水素、またはヘテロサイクリック基である、請求項5に記載された組成物。

【請求項11】 少なくとも一つのON-O-、ON-N-またはON-C-基を有する化合物が、ON-O-ポリペプチド、ON-N-ポリペプチド、ON-C-ポリペプチド、ON-O-アミノ酸、ON-N-アミノ酸、ON-C-アミノ酸、ON-O-糖、ON-N-糖、ON-C-糖、ON-O-オリゴヌクレオチド、ON-N-オリゴヌクレオチド、ON-C-オリゴヌクレオチド、直鎖状または分岐状、飽和または不飽和、置換または非置換、脂肪族または芳香族のON-O-炭化水素、直鎖状または分岐状、飽和または不飽和、置換または非置換、脂肪族または芳香族のON-N-炭化水素、直鎖状または分岐状、飽和または不飽和、置換または非置換、脂肪族または芳香族のON-C-炭化水素、ON-O-ヘテロサイクリック化合物、ON-N-ヘテロサイクリック化合物、またはON-C-ヘテロサイクリック化合物である、請求項10に記載された組成物。

【請求項12】 少なくとも一つのO<sub>2</sub>N-O-、O<sub>2</sub>N-N-、O<sub>2</sub>N-S-またはO<sub>2</sub>N-C-基を有する化合物が、O<sub>2</sub>N-O-ポリペプチド、O<sub>2</sub>N-N-ポリペプチド、O<sub>2</sub>N-S-ポリペプチド、O<sub>2</sub>N-C-ポリペプチド、O<sub>2</sub>N-O-アミノ酸、O<sub>2</sub>N-N-アミノ酸、O<sub>2</sub>N-S-アミノ酸、O<sub>2</sub>N-C-アミノ酸、O<sub>2</sub>N-O-糖、O<sub>2</sub>N-N-糖、O<sub>2</sub>N-S-糖、O<sub>2</sub>N-C-糖、O<sub>2</sub>N-O-オリゴヌクレオチド、O<sub>2</sub>N-N-オリゴヌクレオチド、O<sub>2</sub>N-S-オリゴヌクレオチド、O<sub>2</sub>N-C-オリゴヌクレオチド、直鎖状または分岐状、飽和または不飽和、脂肪族または芳香族、置換または非置換のO<sub>2</sub>N-O-炭化水素、直鎖状または分岐状、飽和または不飽和、脂肪族または芳香族、置換または非置換のO<sub>2</sub>N-N-炭化水素、直鎖状または分岐状、飽和または不飽和、脂肪族または芳香族、置換または非置換のO<sub>2</sub>N-S-炭化水素、直鎖状または分岐状、飽和または不飽和、脂肪族または芳香族、置換または非置換のO<sub>2</sub>N-C-炭化水素、O<sub>2</sub>N-O-ヘテロサイクリック化合物、O<sub>2</sub>N-N-ヘテロサイクリック化合物、O<sub>2</sub>N-S-ヘテロサイクリック化合物、またはO<sub>2</sub>N-C-ヘテロサイクリック

化合物である、請求項 10 に記載された組成物。

【請求項 13】請求項 1 に記載された化合物の少なくとも 1 種を含むキット。

【請求項 14】請求項 1 に記載された化合物の少なくとも 1 種と、酸化窒素を供与、転移または放出するか、内因性の酸化窒素または内皮由来弛緩因子の産生を誘導するか、または酸化窒素シンターゼの基質である化合物の少なくとも 1 種とを含むキット。

【請求項 15】酸化窒素を供与、転移または放出するか、内因性の酸化窒素または内皮由来弛緩因子の産生を誘導するか、または酸化窒素シンターゼの基質である化合物が S - ニトロソチオールである、請求項 14 に記載されたキット。

【請求項 16】S - ニトロソチオールが、S - ニトロソ - N - アセチルシステイン、S - ニトロソ - カプトプリル、S - ニトロソ - N - アセチルペニシラミン、S - ニトロソ - ホモシステイン、S - ニトロソ - システイン、または S - ニトロソ - グルタチオンである、請求項 15 に記載されたキット。

【請求項 17】S - ニトロソチオールが、

(i)  $HS(C(R_e)(R_f))_mSNO$  ;

(ii)  $ONS(C(R_e)(R_f))_mR_e$  ; 及び

(iii)  $H_2N-CH(CO_2H)-(CH_2)_m-C(O)NH-CH(CH_2SNO)-C(O)NH-CH_2-CO_2H$  であり ;

ここで、m は 2 から 20 の整数であり ;  $R_e$  および  $R_f$  はそれぞれ独立して、水素、アルキル、シクロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシルアルキル、アルコキシルアルキル、アリールヘテロサイクリック環、アルキルアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロサイクリックアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アルキルアリールアミノ、アルコキシハロアルキル、ハロアルコキシ、スルホン酸、アルキルスルホン酸、アリールスルホン酸、アリールアルコキシ、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、アミノアルキル、アミノアリール、アルコキシ、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、カルボキサミド、アルキルカルボキサミド、アリールカルボキサミド、アミジル、カルボキシル、カルバモイル、アルキルカルボン酸、アリールカルボン酸、エステル、カルボン酸エステル、アルキルカルボン酸エステル、アリールカルボン酸エステル、ハロアルコキシ、スルホンアミド、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、ウレア、ニトロ、または - T - Q であるか ; または、 $R_e$  と  $R_f$  が互いに結合して、カルボニル、メタンチアル、ヘテロサイクリック環、シクロアルキル基または橋かけ結合のあるシクロアルキル基であり ; Q は - NO または - NO<sub>2</sub> であり ; そして T は、独立して共有結合、カルボニル、酸素、- S(O)<sub>o</sub>、または - N(R<sub>a</sub>)R<sub>i</sub> - であり、ここで o は 0 から 2 の整数であり、R<sub>a</sub> は孤立電子対、水素又はアルキル基であり ; R<sub>i</sub> は水素、アルキル、アリール、アルキルカルボン酸、アリールカルボン酸、アルキルカルボン酸エステル、アリールカルボン酸エステル、アルキルカルボキサミド、アリールカルボキサミド、アルキルアリール、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、スルホンアミド、カルボキサミド、カルボン酸エステル、アミノアルキル、アミノアリール、- CH<sub>2</sub> - C(T - Q)(R<sub>e</sub>)(R<sub>f</sub>)、または - (N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)<sup>-</sup> · M<sup>+</sup> であって、ここで M<sup>+</sup> は有機または無機カチオンであるが ; ただし、R<sub>i</sub> が - CH<sub>2</sub> - C(T - Q)(R<sub>e</sub>)(R<sub>f</sub>) または - (N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)<sup>-</sup> · M<sup>+</sup> の場合には、「- T - Q」は水素、アルキル基、アルコキシルアルキル基、アミノアルキル基、ヒドロキシル基またはアリール基であってよい、請求項 15 に記載されたキット。

【請求項 18】酸化窒素を供与、転移または放出するか、内因性の酸化窒素または内皮由来弛緩因子の産生を誘導するか、または酸化窒素シンターゼの基質である化合物が、L - アルギニン、L - ホモアルギニン、N - ヒドロキシ - L - アルギニン、ニトロソ化 L - アルギニン、ニトロシル化 L - アルギニン、ニトロソ化 N - ヒドロキシ - L - アルギニン、ニトロシル化 N - ヒドロキシ - L - アルギニン、シトルリン、オルニチンまたはグルタミンである、請求項 14 に記載されたキット。

【請求項 19】酸化窒素を供与、転移または放出するか、内因性の酸化窒素または

内皮由来弛緩因子の産生を誘導するか、または酸化窒素シンターゼの基質である化合物が

(i) 少なくとも一つのON-O-、ON-N-またはON-C-基を含む化合物、  
 (ii) 少なくとも一つのO<sub>2</sub>N-O-、O<sub>2</sub>N-N-、O<sub>2</sub>N-S-またはO<sub>2</sub>N-C-基を含む化合物、  
 (iii) R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>-N(O-M<sup>+</sup>)-NOの式で表されるN-オキソ-N-ニトロソアミンであって、

ここでR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ独立して、ポリペプチド、アミノ酸、糖、オリゴヌクレオチド、直鎖状または分岐状、飽和または不飽和、脂肪族または芳香族、置換または非置換の炭化水素、またはヘテロサイクリック基であり、そしてM<sup>+</sup>は有機または無機カチオンである、又は

(iv) R<sup>1</sup>-(S)-NO<sub>2</sub>の式で表されるチオ硝酸エステルであって、ここでR<sup>1</sup>は、ポリペプチド、アミノ酸、糖、オリゴヌクレオチド、直鎖状または分岐状、飽和または不飽和、脂肪族または芳香族、置換または非置換の炭化水素、またはヘテロサイクリック基である、請求項14に記載されたキット。

【請求項20】 少なくとも一つのON-O-、ON-N-またはON-C-基を有する化合物が、ON-O-ポリペプチド、ON-N-ポリペプチド、ON-C-ポリペプチド、ON-O-アミノ酸、ON-N-アミノ酸、ON-C-アミノ酸、ON-O-糖、ON-N-糖、ON-C-糖、ON-O-オリゴヌクレオチド、ON-N-オリゴヌクレオチド、ON-C-オリゴヌクレオチド、直鎖状または分岐状、飽和または不飽和、置換または非置換、脂肪族または芳香族のON-O-炭化水素、直鎖状または分岐状、飽和または不飽和、置換または非置換、脂肪族または芳香族のON-N-炭化水素、直鎖状または分岐状、飽和または不飽和、置換または非置換、脂肪族または芳香族のON-C-炭化水素、ON-O-ヘテロサイクリック化合物、ON-N-ヘテロサイクリック化合物、またはON-C-ヘテロサイクリック化合物である、請求項19に記載されたキット。

【請求項21】 少なくとも一つのO<sub>2</sub>N-O-、O<sub>2</sub>N-N-、O<sub>2</sub>N-S-またはO<sub>2</sub>N-C-基を有する化合物が、O<sub>2</sub>N-O-ポリペプチド、O<sub>2</sub>N-N-ポリペプチド、O<sub>2</sub>N-S-ポリペプチド、O<sub>2</sub>N-C-ポリペプチド、O<sub>2</sub>N-O-アミノ酸、O<sub>2</sub>N-N-アミノ酸、O<sub>2</sub>N-S-アミノ酸、O<sub>2</sub>N-C-アミノ酸、O<sub>2</sub>N-O-糖、O<sub>2</sub>N-N-糖、O<sub>2</sub>N-S-糖、O<sub>2</sub>N-C-糖、O<sub>2</sub>N-O-オリゴヌクレオチド、O<sub>2</sub>N-N-オリゴヌクレオチド、O<sub>2</sub>N-S-オリゴヌクレオチド、O<sub>2</sub>N-C-オリゴヌクレオチド、直鎖状または分岐状、飽和または不飽和、脂肪族または芳香族、置換または非置換のO<sub>2</sub>N-O-炭化水素、直鎖状または分岐状、飽和または不飽和、脂肪族または芳香族、置換または非置換のO<sub>2</sub>N-N-炭化水素、直鎖状または分岐状、飽和または不飽和、脂肪族または芳香族、置換または非置換のO<sub>2</sub>N-S-炭化水素、直鎖状または分岐状、飽和または不飽和、脂肪族または芳香族、置換または非置換のO<sub>2</sub>N-C-炭化水素、O<sub>2</sub>N-O-ヘテロサイクリック化合物、O<sub>2</sub>N-N-ヘテロサイクリック化合物、O<sub>2</sub>N-S-ヘテロサイクリック化合物、またはO<sub>2</sub>N-C-ヘテロサイクリック化合物である、請求項19に記載されたキット。

【請求項22】 2-[4-メチル-4-(ニトロソチオ)ピペリジル]エチル2-{2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]フェニル}アセテートヒドロクロライド; 2-(メチル{[(ニトロソチオ)シクロヘキシル]メチル}アミノ)エチル2-{2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]フェニル}アセテートヒドロクロライド; 2-(メチル{[(ニトロソチオ)シクロヘキシル]メチル}アミノ)エチル(2S)-2-(6-メトキシ(2-ナフチル))プロパノエートヒドロクロライド; 3-(メチル{[(ニトロソチオ)シクロヘキシル]メチル}アミノ)プロピル2-{2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]フェニル}アセテート; 4-({メチル[2-メチル-2-(ニトロソチオ)プロピル]アミノ}メチル)フェニル(2S)-2-(6-メトキシ(2-ナフチル))プロパノエートヒドロクロライド; 2-{4-(ニトロソチオ)-4-ピペリジル}エチル2-{2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]フェニル}アセテートヒドロクロライド; 2-{2-

( 2 - { 2 - [ ( 2 , 6 - ジクロロフェニル) アミノ ] フェニル } アセトキシ ) エトキシ ) エチル 3 - ( N - { [ ( ニトロソチオ) シクロヘキシル ] メチル } - N - ベンジルカルバモイル ) プロパノエート ; 2 - { 4 - [ 2 - メチル - 2 - ( ニトロソチオ) プロピル ] ピペラジニル } エチル 2 - { 2 - [ ( 2 , 6 - ジクロロフェニル) アミノ ] フェニル } アセテートシトレート ; 2 - [ 2 - tert - ブチル ] - 5 - ( ニトロソチオ) - 1 , 3 - ジオキサソ - 5 - イル } エチル ( 2 S ) - 2 - ( 6 - メトキシ ( 2 - ナフチル ) ) プロパノエート ; 5 - ( ビス { [ ( ニトロソチオ) シクロヘキシル ] メチル } アミノ ) ベンチル ( 2 S ) - 2 - ( 6 - メトキシ ( 2 - ナフチル ) ) プロパノエート ; 2 - ( { 3 - [ ( 2 S ) - 2 - ( 6 - メチル ( 2 - ナフチル ) ) プロパノイルオキシ ] プロピル } { [ ( ニトロソチオ) シクロヘキシル ] メチル } アミノ ) 酢酸 ; 3 - ( メチル { [ 1 - メチル - 4 - ( ニトロソチオ) ( 4 - ピペリジル ) ] メチル } アミノ ) プロピル 2 - { 2 - [ ( 2 , 6 - ジクロロフェニル) アミノ ] フェニル } アセテート ; 2 - [ 1 - メチル - 4 - ( ニトロソチオ) - 4 - ピペリジル ] エチル 2 - { 2 - [ ( 2 , 6 - ジクロロフェニル) アミノ ] フェニル } アセテートシトレート ; 2 - [ 1 - メチル - 4 - ( ニトロソチオ) - 4 - ピペリジル ] エチル 2 - [ 4 - ( 2 - メチルプロピル ) フェニル ] プロパノエートシトレート ; 2 - [ 1 - メチル - 4 - ( ニトロソチオ) - 4 - ピペリジル ] エチル ( 2 S ) - 2 - ( 6 - メトキシ ( 2 - ナフチル ) ) プロパノエートシトレート ; 2 - [ 1 - メチル - 4 - ( ニトロソチオ) - 4 - ピペリジル ] エチル 2 - [ 3 - ( フェニルカルボニル ) フェニル ] プロパノエートシトレート ; 2 - [ 1 - メチル - 4 - ( ニトロソチオ) - 4 - ピペリジル ] エチル 2 - { 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) カルボニル ] - 5 - メトキシ - 2 - メチルインドール - 3 - イル } アセテートシトレート ; 2 - ( メチル { 2 - メチル { [ ( ニトロソチオール) シクロヘキシル ] メチル } アミノ ) エチル 2 - { 2 - [ ( 2 , 6 - ジクロロフェニル) アミノ ] フェニル } アセテートビス硝酸塩 ; 2 - ( メチル { 2 - メチル { [ ( ニトロソチオール) シクロヘキシル ] メチル } アミノ ) エチル 2 - { 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) カルボニル ] - 5 - メトキシ - 2 - メチルインドール - 3 - イル } アセテート ; 2 - { [ ( ジメチルアミノ ) エチル ] { [ ( ニトロソチオ) シクロヘキシル ] メチル } アミノ ) エチル 2 - { 2 - [ ( 2 , 6 - ジクロロフェニル) アミノ ] フェニル } アセテート ; 2 - [ 4 - メチル - 4 - ( ニトロソチオ) ピペリジル ] エチル ( 2 S ) - 2 - ( 6 - メトキシ ( 2 - ナフチル ) ) プロパノエート ; 2 - ( メチル { [ 1 - メチル - 4 - ( ニトロソチオ) ( 4 - ピペリジル ) ] メチル } アミノ ) エチル ( 2 S ) - 2 - ( 6 - メトキシ ( 2 - ナフチル ) ) プロパノエートヒドロクロライド ; 3 - [ 4 - メチル - 4 - ( ニトロソチオ) ピペリジル ] プロピル 2 - { 2 - [ ( 2 , 6 - ジクロロフェニル) アミノ ] フェニル } アセテート ; 3 - [ 4 - メチル - 4 - ( ニトロソチオ) ピペリジル ] プロピル ( 2 S ) - 2 - ( 6 - メトキシ ( 2 - ナフチル ) ) プロパノエート ; 2 - [ 2 - ( { N - [ 2 - メチル - 2 - ( ニトロソチオ) プロピル ] カルバモイル } メトキシ ) アセチルアミノ ) エチル 2 - { 2 - [ ( 2 , 6 - ジクロロフェニル) アミノ ] フェニル } アセテート ; [ 2 - ( { N - [ 2 - メチル - 2 - ( ニトロソチオ) プロピル ] カルバモイル } メトキシ ) アセチルオキシ ] メチル 2 - { 2 - [ ( 2 , 6 - ジクロロフェニル) アミノ ] フェニル } アセテート ; 2 - [ 4 - ( ニトロソチオ) - 4 - ピペリジル ] エチル ( 2 S ) - 2 - ( 6 - メトキシ ( 2 - ナフチル ) ) プロパノエートヒドロクロライド ; { [ 3 - ( メチル { [ ( ニトロソチオ) シクロヘキシル ] メチル } アミノ ) プロピル ] オキシカルボニル } メチル 2 - { 2 - [ ( 2 , 6 - ジクロロフェニル) アミノ ] フェニル } アセテート ; 2 - { 4 - [ 3 - メチル - 3 - ( ニトロソチオ) ブタノイル ] ピペラジニル } エチル 2 - { 2 - [ ( 2 , 6 - ジクロロフェニル) メチル ] フェニル } アセテート ; { 4 - [ ジシクロプロピル ( ニトロソチオ) メチル ] - 1 - メチル - 4 - ピペリジル } メチル ( 2 S ) - 2 - ( 6 - メトキシ ( 2 - ナフチル ) ) プロパノエート ; 2 - { 2 - [ ( 2 , 6 - ジクロロフェニル) アミノ ] フェニル } - 1 - ( 2 - { メチル { 2 - メチル - 2 - ( ニトロソチオ) プロピル } アミノ } エチルチオ ) エタン - 1 - オンヒドロクロライド ; 2 - { 2 - [ ( 2 , 6 - ジクロロフェニル) アミノ ] フェニル } - 1 - [ 2 - ( メチル { [ ( ニトロソチオ) シクロヘキシル ] メチル } アミノ ) エチルチオ ] エタン - 1 - オン ; 4 - ( { エチル { 2 - メチル - 2 - ( ニトロソチオ) プロピル } アミノ } メチル ) フェニル 2 - { 2 - [ ( 2 , 6 - ジクロロフェニル) アミノ ] フェニル } アセテート ; ( 2 R , 3 R ) - 2 , 3 - ジヒドロキシ -

3 - {N - [ 2 - メチル - 2 - (ニトロソチオ)プロピル ] カルバモイル } プロピル 2 - { 2 - [ ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) アミノ ] フェニル } アセテート ; 2 - { 1 - [ 2 - メチル - 2 - (ニトロソチオ)プロピル ] - 4 - ピペリジル } エチル 2 - { 2 - [ ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) アミノ ] フェニル } アセテート ; { ( 2 S ) - 1 - [ 2 - メチル - 2 - (ニトロソチオ)プロピル ] ピロリジン - 2 イル } メチル 2 - { 2 - [ ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) アミノ ] フェニル } アセテート ; 2 - ( { 4 - [ 2 - メチル - 2 - (ニトロソチオ)プロピル ] ピペラジニル } エトキシ ) エチル 2 - { 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) カルボニル ] - 5 - メトキシ - 2 - メチルインドール - 3 - イル } アセテート ; 2 - ( 2 - { 4 - [ 2 - メチル - 2 - (ニトロソチオ)プロピル ] ピペラジニル } エトキシ ) エチル ( 2 S ) - 2 - ( 6 - メトキシ ( 2 - ナフチル ) ) プロパノエート ; 4 - ( { 4 - [ 2 - メチル - 2 - (ニトロソチオ)プロピル ] ピペラジニル } メチル ) フェニル 2 - { 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) カルボニル ] - 5 - メトキシ - 2 - メチルインドール - 3 - イル } アセテート ; 5 - ( { 4 - [ 2 - メチル - 2 - (ニトロソチオ)プロピル ] ピペラジニル } カルボニル ) - 2 ピリジル 2 - { 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) カルボニル ] - 5 - メトキシ - 2 - メチルインドール - 3 - イル } アセテート ; 5 - ( { 4 - [ 2 - メチル - 2 - (ニトロソチオ)プロピル ] ピペラジニル } カルボニル ) - 2 ピリジル 2 - { 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) カルボニル ] - 5 - メトキシ - 2 - メチルインドール - 3 - イル } アセテート ; 2 - ( { 2 - ( 2 - { 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) カルボニル ] - 5 - メトキシ - 2 - メチルインドール - 3 - イル } アセチルオキシ ) エチル } { [ ( ニトロソチオ ) シクロヘキシル ] メチル } アミノ } 酢酸 ; 2 - ( メチル { 1 - [ 2 - メチル - 2 - (ニトロソチオ)プロピル ] ( 4 - ピペリジル ) } アミノ ) エチル ( 2 S ) - 2 - ( 6 - メトキシ ( 2 - ナフチル ) ) プロパノエート ; 3 - { ( 4 S ) - 4 - [ 1 - メチル - 1 - (ニトロソチオ)エチル ] - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル } プロピル ( 2 S ) - 2 - ( 6 - メトキシ ( 2 - ナフチル ) ) プロパノエート ; { エトキシ [ 3 - メチル - 3 - (ニトロソチオ)プトキシ ] ホスホニル } メチル ( 2 S ) - 2 - ( 6 - メトキシ ( 2 - ナフチル ) ) プロパノエート ; 6 - ( 4 - { [ 2 - メチル - 2 - (ニトロソチオ)プロピル ] アミノ } ピリミジン - 2 - イルチオ ) ヘキシル ( 2 S ) - 2 - ( 6 - メトキシ ( 2 - ナフチル ) ) プロパノエート ; { ( 2 S , 5 S ) - 5 - [ 1 - メチル - 1 - (ニトロソチオ)エチル ] - 3 , 6 - ジオキソピペラジン - 2 - イル } メチル ( 2 S ) - 2 - ( 6 - メトキシ ( 2 - ナフチル ) ) プロパノエート ; 2 - ( N - メチル { 1 - [ 2 - メチル - 2 - (ニトロソチオ)プロピル ] ( 4 - ピペリジル ) } カルボニルアミノ ) エチル ( 2 S ) - 2 - ( 6 - メトキシ ( 2 - ナフチル ) ) プロパノエート ; 4 - ( { 4 - [ 2 - メチル - 2 - (ニトロソチオ)プロピル ] ピペラジニル } カルボニル ) フェニル 2 - { 2 - [ ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) アミノ ] フェニル } アセテート ; 及び 3 - [ ( 2 S ) - 2 - ( 6 - メトキシ ( 2 - ナフチル ) ) プロパノイルオキシ ] - 2 - オキソプロピル - 3 - メチル - 3 - (ニトロソチオ)プタノエート、からなる群から選択された化合物。

【請求項 2 3】請求項 2 2 に記載された化合物の少なくとも 1 種と薬剤学的に許容される担体を含む組成物。