

【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10月19日(2006.10.19)

【公表番号】特表2002-523449(P2002-523449A)

【公表日】平成14年7月30日(2002.7.30)

【出願番号】特願2000-567193(P2000-567193)

【国際特許分類】

C 0 7 C	313/08	(2006.01)
A 6 1 K	31/131	(2006.01)
A 6 1 K	31/133	(2006.01)
A 6 1 K	31/137	(2006.01)
A 6 1 K	31/138	(2006.01)
A 6 1 K	31/145	(2006.01)
A 6 1 K	31/16	(2006.01)
A 6 1 K	31/198	(2006.01)
A 6 1 K	31/235	(2006.01)
A 6 1 K	31/404	(2006.01)
A 6 1 K	31/4164	(2006.01)
A 6 1 K	31/4168	(2006.01)
A 6 1 K	31/417	(2006.01)
A 6 1 K	31/4174	(2006.01)
A 6 1 K	31/4375	(2006.01)
A 6 1 K	31/438	(2006.01)
A 6 1 K	31/445	(2006.01)
A 6 1 K	31/495	(2006.01)
A 6 1 K	31/496	(2006.01)
A 6 1 K	31/506	(2006.01)
A 6 1 K	31/517	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/12	(2006.01)
A 6 1 P	13/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/08	(2006.01)
A 6 1 P	13/10	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
C 0 7 D	211/62	(2006.01)
C 0 7 D	233/24	(2006.01)
C 0 7 D	295/08	(2006.01)
C 0 7 D	407/04	(2006.01)
C 0 7 D	487/04	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)

【F I】

C 0 7 C	313/08
A 6 1 K	31/131
A 6 1 K	31/133
A 6 1 K	31/137
A 6 1 K	31/138
A 6 1 K	31/145

A 6 1 K 31/16  
A 6 1 K 31/198  
A 6 1 K 31/235  
A 6 1 K 31/404  
A 6 1 K 31/4164  
A 6 1 K 31/4168  
A 6 1 K 31/417  
A 6 1 K 31/4174  
A 6 1 K 31/4375  
A 6 1 K 31/438  
A 6 1 K 31/445  
A 6 1 K 31/495  
A 6 1 K 31/496  
A 6 1 K 31/506  
A 6 1 K 31/517  
A 6 1 P 9/00  
A 6 1 P 9/04  
A 6 1 P 9/12  
A 6 1 P 13/00  
A 6 1 P 13/08  
A 6 1 P 13/10  
A 6 1 P 25/28  
A 6 1 P 27/02  
C 0 7 D 211/62  
C 0 7 D 233/24  
C 0 7 D 295/08 A  
C 0 7 D 407/04  
C 0 7 D 487/04 1 4 0  
A 6 1 K 37/02

【手続補正書】

【提出日】平成18年8月29日(2006.8.29)

【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

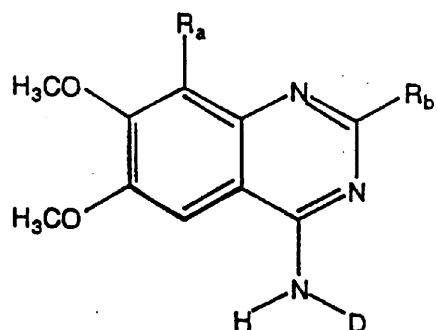
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】次の式(I),式(II),式(III),式(IV),式(V),  
式(VI),式(VII),式(VIII)で表される化合物,又はその薬剤学的に許容  
される塩:

式(I)の化合物:

【化1】

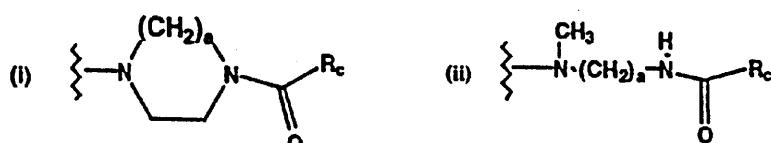


ここで

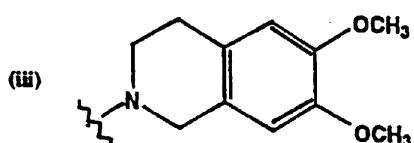
$R_a$  は水素またはアルコキシであり；

$R_b$  は次のものであり；

【化2】



または



$a$  は整数であって 2 または 3 であり；

$R_c$  はヘテロサイクリック基、低級アルキル基、ヒドロキシアルキル基、またはアリールヘテロサイクリック環であり；

$D$  は

(i) - P - Z - (G - (C (R<sub>e</sub>) (R<sub>f</sub>))<sub>q</sub> - T - Q)<sub>p</sub> ;  
 (ii) - P - B<sub>1</sub> - V - B<sub>t</sub> - K<sub>r</sub> - E<sub>s</sub> - [C (R<sub>e</sub>) (R<sub>f</sub>)]<sub>w</sub> ;  
 w - E<sub>c</sub> - [C (R<sub>e</sub>) (R<sub>f</sub>)]<sub>x</sub> - K<sub>d</sub> - [C (R<sub>e</sub>) (R<sub>f</sub>)]<sub>y</sub> ;  
 y - K<sub>i</sub> - E<sub>j</sub> - K<sub>g</sub> - [C (R<sub>e</sub>) (R<sub>f</sub>)]<sub>z</sub> - T - Q ; または  
 (iii) P - F<sub>n</sub> - K<sub>r</sub> - E<sub>s</sub> - [C (R<sub>e</sub>) (R<sub>f</sub>)]<sub>w</sub> - E<sub>c</sub> ;  
 - [C (R<sub>e</sub>) (R<sub>f</sub>)]<sub>x</sub> - K<sub>d</sub> - [C (R<sub>e</sub>) (R<sub>f</sub>)]<sub>y</sub> - K<sub>i</sub> ;  
 - E<sub>j</sub> - K<sub>g</sub> - [C (R<sub>e</sub>) (R<sub>f</sub>)]<sub>z</sub> - T - Q ;

ここで、

$R_d$  は水素、低級アルキル、シクロアルキル、アリールまたはアリールアルキルであり；

Yは酸素、S(O)。、低級アルキルまたはNR<sub>i</sub>であり；  
oは整数であって0から2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、-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>-)·M<sup>+</sup>(ここで、M<sup>+</sup>は有機または無機のカチオン)であり；

R<sub>e</sub>およびR<sub>f</sub>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、カルボキシリル、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、-T-Q、または[C(R<sub>e</sub>)(R<sub>f</sub>)]<sub>k</sub>-T-Qであるか、または、R<sub>e</sub>およびR<sub>f</sub>が共に結合して、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もつシクロアルキル基であり；

kは整数であって1から3であり；

pは整数であって1から10であり；

Tは独立して、共有結合、酸素、S(O)。またはNR<sub>i</sub>であり；

Zは共有結合、アルキル、アリール、アルキルアリール、アリールアルキル、ヘテロアルキルまたは(C(R<sub>e</sub>)(R<sub>f</sub>))<sub>q</sub>であり；

Qは-NOまたは-NO<sub>2</sub>であり；

Gは共有結合、-T-C(O)-、-C(O)-TまたはTであり；

q'は整数であって0から5であり；

Pはカルボニル、ホスホリルまたはシリルであり；

lおよびtはそれぞれ独立して整数であって、1から3であり；

r、s、c、d、g、iおよびjはそれぞれ独立して整数であって、0から3であり；

w、x、yおよびzはそれぞれ独立して整数であって、0から10であり；

Bはその都度独立して、アルキル、アリール、または[C(R<sub>e</sub>)(R<sub>f</sub>)]<sub>p</sub>であり；

Eはその都度独立して、-T-、アルキル、アリール、または-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>であり；

Kはその都度独立して、-C(O)-、-C(S)-、-T-、ヘテロサイクリック環、アリール、アルケニル、アルキニル、アリールヘテロサイクリック環、または-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>であり；

qは整数であって、1から5であり；

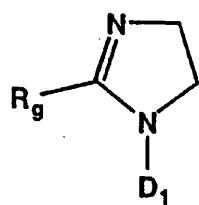
Vは酸素、S(O)。またはNR<sub>i</sub>であり；

F'はその都度独立して、Bまたはカルボニルであり；

nは整数であって、2から5であるが；

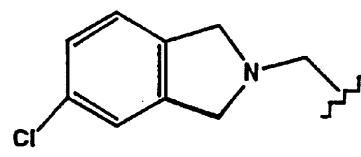
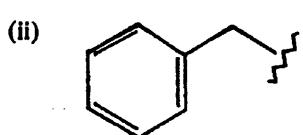
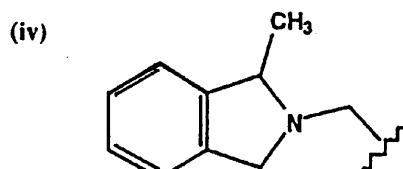
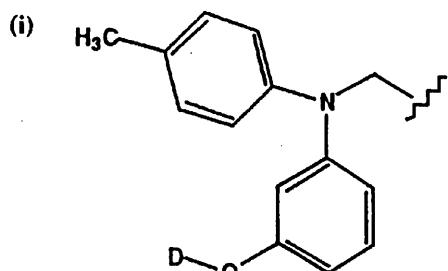
ただし、R<sub>i</sub>が-CH<sub>2</sub>-C(T-Q)(R<sub>e</sub>)(R<sub>f</sub>)または-(N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-)·M<sup>+</sup>、あるいはR<sub>e</sub>またはR<sub>f</sub>がT-Qまたは[C(R<sub>e</sub>)(R<sub>f</sub>)]<sub>k</sub>-T-Qの時は、Dで指定された「-T-Q」基は水素、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミノアルキル、ヒドロキシ、またはアリールであってよい。

式(II)の化合物：  
【化3】

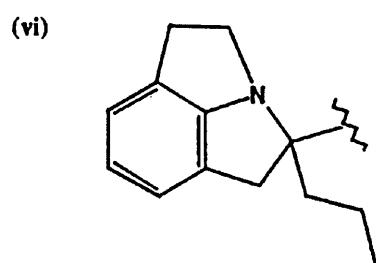
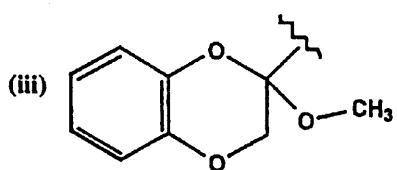


II

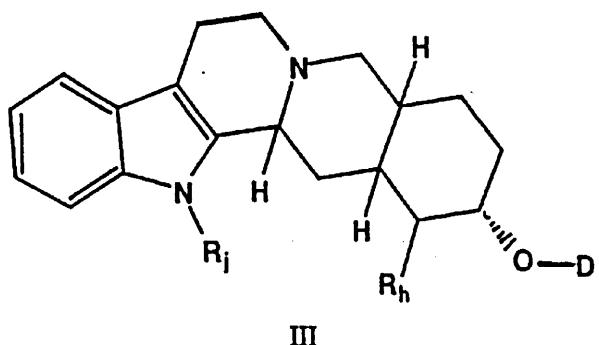
ここで  $R_g$  は次のものであり；  
【化4】



または



ここで  $D_1$  は水素またはDであって、このDは本明細書において定義されたものであるが、ただし、化合物の中に他にDが存在しない時には  $D_1$  はDでなければならない。  
式(III)の化合物：  
【化5】



ここで、

$R_h$  は水素、 $-C(O)-OR_k$  または $-C(O)-X$  であり；

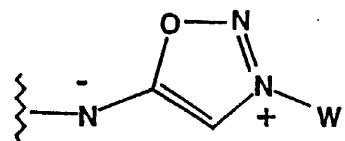
$R_k$  は水素または低級アルキルであり；

$X$  は

(1)  $-Y-(C(R_e)(R_f))_p-G_1-(C(R_e)(R_f))$   
 $_p-T-Q$  または

(2) 次のものであり；

【化6】



ここで、

$G_1$  は共有結合、 $-T-C(O)-$ 、 $-C(O)-T-$ 、または $-C(Y-C(O)-R_m)-$ であり；

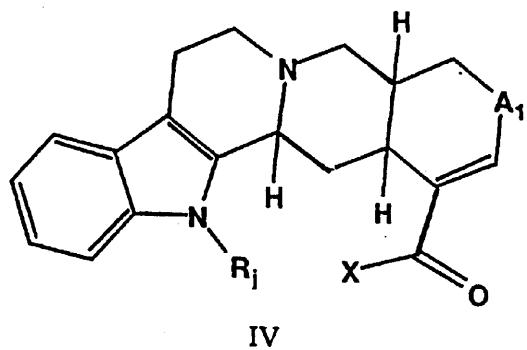
$R_m$  はヘテロサイクリック環であり；そして

$W$  はヘテロサイクリック環または $NR_qR'q$  であって、ここで $R_q$  および $R'q$  はそれぞれ独立して、低級アルキル、アリールまたはアルケニルであり、また $R_j$  は水素、 $-D$  または $-(O)CR_d$  であり；そして

ここで、 $Y$ 、 $R_e$ 、 $R_f$ 、 $p$ 、 $Q$ 、 $D$ 、 $T$  および $R_d$  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：

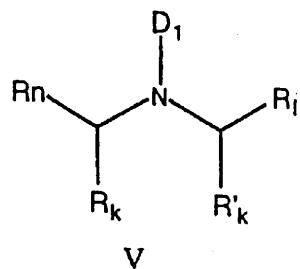
【化7】



ここで A<sub>1</sub> は酸素またはメチレンであり、X および R<sub>j</sub> は本明細書において定義されたものであるただし R<sub>j</sub> はDでなければならない。

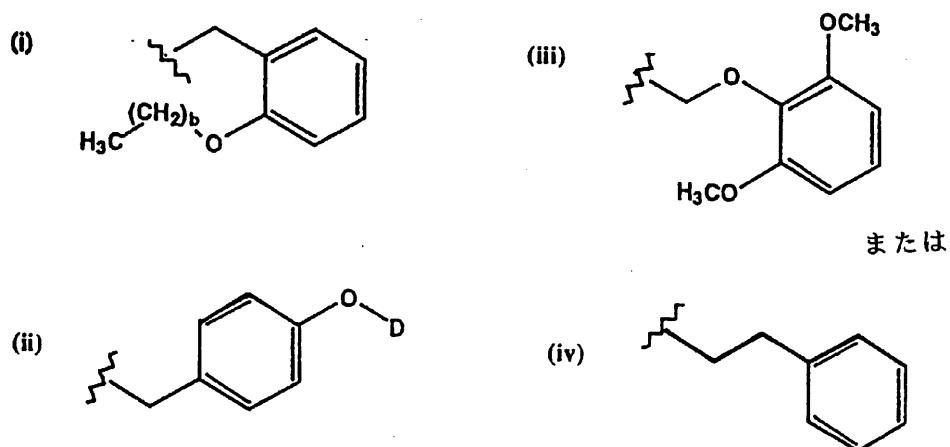
### 式 (V) の化合物 :

【化 8】



ここで  $R_1$  は次のものであり；

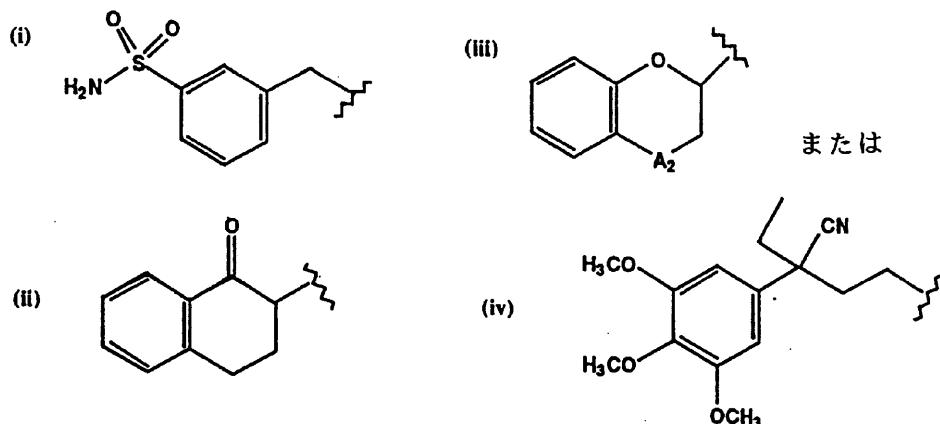
【化 9】



$b$  は整数であって、0 または 1 であり；

$R_n$  は次のものであり；

【化10】

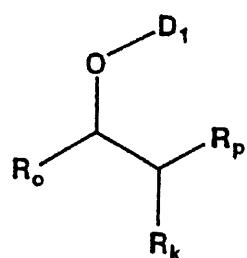


または

ここで  $A_2$  は酸素または硫黄であり、 $R'_{k'}$  はそれぞれ独立して  $R_k$  および  $R_{k'}$  から選ばれ、 $D$  および  $D_1$  は本明細書において定義されたものであるが、ただし、化合物の中に他に  $D$  が存在しない時には  $D_1$  は  $D$  でなければならない。

式(VI)の化合物：

【化11】

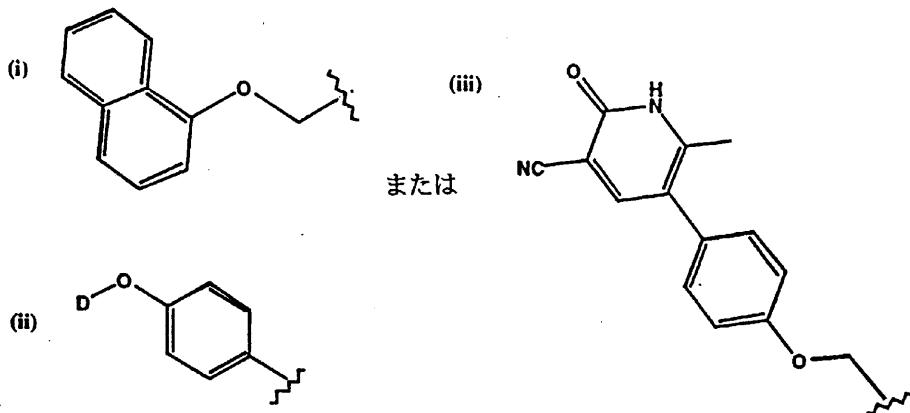


VI

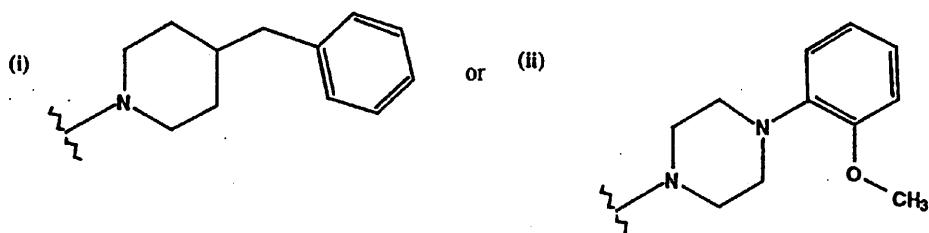
ここで

$R_o$  は次のものであり；

【化12】



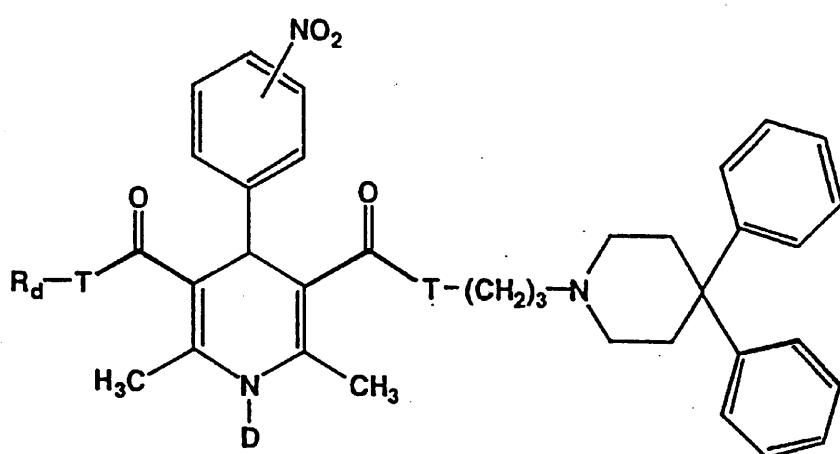
R<sub>k</sub>は次のものであり：



ここでR<sub>k</sub>、D<sub>1</sub>およびDは本明細書において定義されたものであるが、ただし、化合物の中に他にDが存在しない時にはD<sub>1</sub>はDでなければならない。

式(VII)の化合物：

【化13】

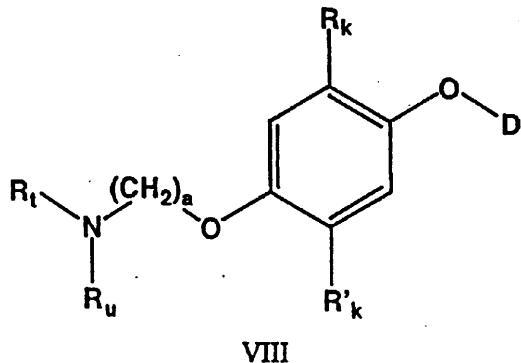


VII

ここで、R<sub>d</sub>、TおよびDは本明細書において定義されたものである。

式(VIII)の化合物：

【化14】



ここで  $R_t$  および  $R_u$  はそれぞれ独立して、水素、低級アルキル、シクロアルキル、アリールであるか、共に結合している時はヘテロサイクリック環であり；  $R_k$  、  $R'k$  および D は本明細書において定義されたものである。

【請求項 2】 化合物がイミダゾリン、キナゾリン、インドール誘導体、アルコール、アルカロイド、アミン、モキシシリート、またはニグルジピンである、請求項 1 に記載された化合物。

【請求項 3】 イミダゾリンがフェントラミン、トラゾリン、イダゾキサン、デリグリドール、R X 8 2 1 0 0 2、B R L 4 4 4 0 8 または B R L 4 4 4 0 9 であり；キナゾリンがプラゾシン、テラゾシン、ドキサゾシン、アルフゾシン、ブナゾシン、ケタンセリン、トリマゾシンまたはアバノキルであり；アルコールがラベタロールまたはイフェンプロジルであり；アルカロイドがラウォルシン、コリナチン、ラウバスシン、アポヨヒンビン、-ヨヒンビン、ヨヒンボール、シュードヨヒンビン、エピ-3-ヨヒンビン、10-ヒドロキシ-ヨヒンビンまたは11-ヒドロキシ-ヨヒンビンであり；そして、アミンがタムスロシン、ベノキサチアン、アチバメゾール、B E 2 2 5 4、W B 4 1 0 1 または H U - 7 2 3 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および薬剤学的に許容される担体を含む組成物。

【請求項 5】 さらに少なくとも 1 種の血管作用性薬剤または薬剤学的に許容されるその塩を含む、請求項 4 に記載された組成物。

【請求項 6】 血管作用性薬剤が、カリウムチャンネル活性化剤、カルシウム遮断薬、-遮断薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、アデノシン、麦角アルカロイド、血管作動性腸管ペプチド、ドーパミン作動薬、オピオイド拮抗薬、プロスタグラランジン、エンドセリン拮抗薬、またはそれらの混合物である、請求項 5 に記載された組成物。

【請求項 7】 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产生を誘導するか、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 8】 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产生を誘導するか、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 7 に記載された組成物。

【請求項 9】 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 8 に記載された組成物。

【請求項 10】 S-ニトロソチオールが、  
 (i)  $H S (C(R_e)(R_f))_m S N O$  ;  
 (ii)  $O N S (C(R_e)(R_f))_m R_e$  ; または  
 (iii)  $H_2 N - C H (C O, H) - (C H_2)_m - C(O) N H - C H$

$(\text{CH}_2 - \text{SNO}) - \text{C}(\text{O})\text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CO}_2 \text{H}$  であり；

ここで、 $m$  は整数で 2 から 20 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、カルボキシリル、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  $-\text{NO}$  または  $-\text{NO}_2$  であり； そして  $T$  は、独立して共有結合、酸素、 $\text{S}(\text{O})$ 。 または  $\text{NR}_j$  であり、ここで  $j$  は整数で 0 から 2 であり、そして  $R_j$  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、スルホンアミド、カルボキサミド、 $-\text{CH}_2 - \text{C}(\text{T}-\text{Q})(\text{R}_e)(\text{R}_f)$ 、または  $-(\text{N}_2\text{O}_2 -) \cdot \text{M}^+$  であって、ここで  $\text{M}^+$  は有機または無機カチオンであるが； ただし、 $R_j$  が  $-\text{CH}_2 - \text{C}(\text{T}-\text{Q})(\text{R}_e)(\text{R}_f)$  または  $-(\text{N}_2\text{O}_2 -) \cdot \text{M}^+$  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、ヒドロキシリル基またはアリール基であってよい、請求項 8 に記載された組成物。

【請求項 11】 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產生を誘導するか、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 7 に記載された組成物。

【請求項 12】 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產生を誘導するか、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  $\text{ON-O-}$ 、 $\text{ON-N-}$  または  $\text{ON-C-}$  基を含む化合物、  
 (ii) 少なくとも一つの  $\text{O}_2\text{N-O-}$ 、 $\text{O}_2\text{N-N-}$ 、 $\text{O}_2\text{N-S-}$  または  $\text{O}_2\text{N-C-}$  基を含む化合物、または  
 (iii)  $\text{R}^1\text{R}^2 - \text{N}(\text{O-M}^+)$  -  $\text{NO}$  の式で表される  $\text{N-}\text{O}\text{KSO}_3\text{N-}\text{N}$  二トロソアミンであって、

ここで  $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  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  $\text{M}^+$  は有機または無機カチオンである、請求項 7 に記載された組成物。

【請求項 13】 少なくとも一つの  $\text{ON-O-}$ 、 $\text{ON-N-}$  または  $\text{ON-C-}$  基を有する化合物が、 $\text{ON-O-}$  ポリペプチド、 $\text{ON-N-}$  ポリペプチド、 $\text{ON-C-}$  ポリペプチド、 $\text{ON-O-}$  アミノ酸、 $\text{ON-N-}$  アミノ酸、 $\text{ON-C-}$  アミノ酸、 $\text{ON-O-}$  糖、 $\text{ON-N-}$  糖、 $\text{ON-C-}$  糖、 $\text{ON-O-}$  オリゴヌクレオチド、 $\text{ON-N-}$  オリゴヌクレオチド、 $\text{ON-C-}$  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  $\text{ON-O-}$  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12に記載された組成物。

【請求項14】少なくとも一つのO, N-O-, O, N-N-, O, N-S-またはO, N-C-基を有する化合物が、O, N-O-ポリペプチド、O, N-N-ポリペプチド、O, N-S-ポリペプチド、O, N-C-ポリペプチド、O, N-O-アミノ酸、O, N-N-アミノ酸、O, N-S-アミノ酸、O, N-C-アミノ酸、O, N-O-糖、O, N-N-糖、O, N-S-糖、O, N-C-糖、O, N-O-オリゴヌクレオチド、O, N-N-オリゴヌクレオチド、O, N-S-オリゴヌクレオチド、O, 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, 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, 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, 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, N-C-炭化水素、O, N-O-ヘテロサイクリック化合物、O, N-N-ヘテロサイクリック化合物、O, N-S-ヘテロサイクリック化合物、またはO, N-C-ヘテロサイクリック化合物である、請求項12に記載された組成物。

【請求項15】さらに少なくとも1種の血管作用性薬剤または薬剤学的に許容されるその塩を含む、請求項7に記載された組成物。

【請求項16】血管作用性薬剤が、カリウムチャンネル活性化剤、カルシウム遮断薬、-遮断薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、アデノシン、麦角アルカロイド、血管作動性腸管ペプチド、ドーパミン作動薬、オピオイド拮抗薬、プロスタグランジン、エンドセリン拮抗薬、またはそれらの混合物である、請求項15に記載された組成物。

【請求項17】トラゾドン、ダピプロゾール、エファロキサン、Recordati 115/2739、SNAP1069、SNAP5089、SNAP5272、RS17053、SL89.0591、KMD3213、スピペロン、AH11110A、クロロエチルクロニジン、BMY7378、10-ヒドロキシ-ヨヒンビン、および11-ヒドロキシヨヒンビンからなる群より選ばれた、-アドレナリン受容体拮抗薬または薬剤学的に許容されるその塩の少なくとも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S-ニトロソチオールである、請求項17に記載された組成物。

【請求項19】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-カブトプリル、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18に記載された組成物。

【請求項20】S-ニトロソチオールが、  
(i) HS(C(R<sub>e</sub>)(R<sub>f</sub>))<sub>m</sub>SNO;  
(ii) ONS(C(R<sub>e</sub>)(R<sub>f</sub>))<sub>m</sub>R<sub>e</sub>; または  
(iii) H<sub>2</sub>N-CH(CO<sub>2</sub>H)-CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)NH-CH<sub>2</sub>(SNO)-C(O)NH-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Hであり;  
ここで、mは整数で2から20であり; R<sub>e</sub>およびR<sub>f</sub>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、カルボキシリ、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<sub>e</sub>とR<sub>f</sub>が互いに結合して、カルボニル、メタニチアル、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、酸素、S(O)。またはNR<sub>i</sub>であり、ここでoは整数で0から2であり、そして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、-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>-)·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>-)·M<sup>+</sup>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、ヒドロキシリまたはアリール基であってよい、請求項18に記載された組成物。

【請求項21】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17に記載された組成物。

【請求項22】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、または  
(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-二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、請求項17に記載された組成物。

【請求項23】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22に記載された組成物。

【請求項24】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 22  
 に記載された組成物。

【請求項 25】さらに少なくとも 1 種の血管作用性薬剤または薬剤学的に許容され  
 るその塩を含む、請求項 17 に記載された組成物。

【請求項 26】血管作用性薬剤が、カリウムチャンネル活性化剤、カルシウム遮断  
 薬、- 遮断薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、アデノシン、麦角アルカロイド、血管作  
 動性腸管ペプチド、ドーパミン作動薬、オピオイド拮抗薬、プロスタグランジン、エンド  
 セリン拮抗薬、またはそれらの混合物である、請求項 25 に記載された組成物。

【請求項 27】- アドレナリン受容体拮抗薬の少なくとも 1 種および、血管作用  
 性薬剤または薬剤学的に許容されるその塩の少なくとも 1 種を含む組成物。

【請求項 28】血管作用性薬剤が、カリウムチャンネル活性化剤、カルシウム遮断  
 薬、- 遮断薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、アデノシン、麦角アルカロイド、血管作  
 動性腸管ペプチド、ドーパミン作動薬、オピオイド拮抗薬、プロスタグランジン、エンド  
 セリン拮抗薬、またはそれらの混合物である、請求項 27 に記載された組成物。

【請求項 29】- アドレナリン受容体拮抗薬が、ハロアルキルアミン、イミダゾ  
 リン、キナゾリン、インドール誘導体、フェノキシプロパノールアミン、アルコール、アル  
 カロイド、アミン、ピペラジン、ピペリジン、アミド、モキシリート、トラゾドン、  
 ダピプロゾール、エファロキサン、Recordati 15 / 2739, SNAP 106  
 9, SNAP 5089, SNAP 5272, RS 17053, SL 89.0591, KM  
 D 3213, スピペロン、AH 11110A、クロロエチルクロニジン、BMY 7378  
 、およびニグルジピンである、請求項 27 に記載された組成物。

【請求項 30】ハロアルキルアミンがフェノキシベンザミンまたはジベナミンであ  
 り；イミダゾリンがフェントラミン、トラゾリン、イダゾキサン、デリグリドール、RX  
 821002、BRL 44408 または BRL 44409 であり；キナゾリンがプラゾシ  
 ン、テラゾシン、ドキサゾシン、アルフゾシン、ブナゾシン、ケタンセリン、トリマゾシ  
 ンまたはアバノキルであり；インドール誘導体がカルヴェティロールまたはBAM 130  
 3 であり；アルコールがラベタロールまたはイフェンプロジルであり；アルカロイドがエル  
 ゴトキシン、エルゴコニン、エルゴクリスチン、エルゴクリップチン、ラウォルシン、コ  
 リナチン、ラウバスシン、テトラヒドロアルストニン、アポヨヒンビン、アクアミグニイ  
 、- ヨヒンビン、ヨヒンボール、シュードヨヒンビン、エピ-3 - ヨヒンビン、10  
 - ヒドロキシ - ヨヒンビンまたは11 - ヒドロキシ - ヨヒンビンであり；アミンがタムス  
 ロシン、ベノキサチアン、アチパメゾール、テジサミル、ミルタジピン、セチプチリン、  
 レボキシチン、デレクアミン、クロロプロマジン、フェノチアジン、BE 2254、WB  
 4101 または HU - 723 であり；ピペラジンがナフトピル、サテリノン、ウラピジル  
 、5 - メチルウラピジル、マナテピル、SL 89.0591 または ARC 239 であり；  
 ピペリジンがハロピペリドールであり；そしてアミドがインドラミンまたはSB 2164  
 69 である、請求項 29 に記載された組成物。

【請求項 31】請求項 1 に記載された化合物または薬剤学的に許容されるその塩の  
 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32】 請求項1に記載された化合物または薬剤学的に許容されるその塩および、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種が、キットの中で別個な成分となっているかまたは組成物の形になっている、請求項31に記載されたキット。

【請求項33】 さらに少なくとも1種の血管作用性薬剤または薬剤学的に許容されるその塩を含む、請求項31に記載されたキット。

【請求項34】 -アドレナリン受容体拮抗薬がアミドである、少なくとも一つの-N<sub>0</sub>および/または-N<sub>0</sub><sub>2</sub>基を含む -アドレナリン受容体拮抗薬化合物。

【請求項35】 アミドがインドラミンまたはSB216469である、請求項34に記載された -アドレナリン受容体拮抗薬化合物。

【請求項36】 請求項34に記載された -アドレナリン受容体拮抗薬、および、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を含む組成物。

【請求項37】 さらに少なくとも1種の血管作用性薬剤または薬剤学的に許容されるその塩を含む、請求項36に記載された組成物。

【請求項38】 -アドレナリン受容体拮抗薬がテジサミル、ミルタジピン、セチプチリン、レボキシチン、デレクアミン、ウラピジル、5-メチルウラピジル、マナティビル、SL89.0591またはARC239である、少なくとも一つの-N<sub>0</sub>および/または-N<sub>0</sub><sub>2</sub>基を含む -アドレナリン受容体拮抗薬化合物。

【請求項39】 請求項38に記載された -アドレナリン受容体拮抗薬、および、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を含む組成物。

【請求項40】 さらに少なくとも1種の血管作用性薬剤または薬剤学的に許容されるその塩を含む、請求項39に記載された組成物。