

【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29年4月20日(2017.4.20)

【公表番号】特表2016-516068(P2016-516068A)

【公表日】平成28年6月2日(2016.6.2)

【年通号数】公開・登録公報2016-034

【出願番号】特願2016-503207(P2016-503207)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/198	(2006.01)
A 6 1 K	31/18	(2006.01)
A 6 1 K	47/50	(2017.01)
A 6 1 K	31/427	(2006.01)
A 6 1 K	31/426	(2006.01)
A 6 1 K	31/506	(2006.01)
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)
A 6 1 K	31/497	(2006.01)
A 6 1 K	31/433	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
C 1 2 N	9/99	(2006.01)
C 1 2 N	9/12	(2006.01)
C 1 2 N	9/16	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/198	
A 6 1 K	31/18	
A 6 1 K	47/48	
A 6 1 K	31/427	
A 6 1 K	31/426	
A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/497	
A 6 1 K	31/433	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	35/00	
C 1 2 N	9/99	
C 1 2 N	9/12	Z N A
C 1 2 N	9/16	B

【手続補正書】

【提出日】平成29年3月13日(2017.3.13)

【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】**

症状の処置を必要とする対象において症状を処置するための組成物であって、該組成物が、治療有効量の T i e - 2 を活性化する化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、および該 T i e - 2 を活性化する化合物、またはその薬学的に許容され得る塩の溶解性を該薬剤が不存在下における溶解性と比較して増加させる薬剤を含む、組成物。

【請求項 2】

前記 T i e - 2 を活性化する化合物またはその薬学的に許容され得る塩が、 H P T P - ベータを阻害する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記 T i e - 2 を活性化する化合物またはその薬学的に許容され得る塩の水溶解性を改良する薬剤が、シクロデキストリン部位を含む、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記 T i e - 2 を活性化する化合物またはその薬学的に許容され得る塩の水溶解性を改良する薬剤が、2 - ヒドロキシプロピル - - シクロデキストリン部位を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5】

前記 T i e - 2 を活性化する化合物またはその薬学的に許容され得る塩の溶解性を増加させる薬剤が、5 、霧圏気温度、および 50 の各々において、少なくとも 10 % だけ、水溶解性を増加させる、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6】

前記 T i e - 2 を活性化する化合物またはその薬学的に許容され得る塩の溶解性を増加させる薬剤が、少なくとも 25 % だけ、水溶解性を増加させる、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記治療有効量が約 0 . 5 m g ~ 約 30 m g である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記組成物が、単位投与形態である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記単位投与形態が皮下投与されることを特徴とする、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記単位投与形態が眼に投与されることを特徴とする、請求項 9 または 10 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記症状が眼症状である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 12】

前記症状が糖尿病性黄斑浮腫である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 13】

前記症状が糖尿病性網膜症である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 14】

前記症状が黄斑変性である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 15】

前記症状が血管漏出である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 16】

前記症状が緑内障である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の組成物。

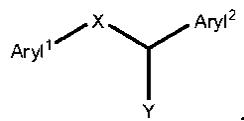
【請求項 17】

前記対象がヒトである、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 18】

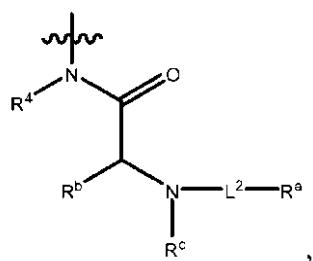
前記 T i e - 2 を活性化する化合物が式 :

【化401】



[式中、Aryl¹は置換されたまたは置換されていないアリール基であり；Aryl²は置換されたまたは置換されていないアリール基であり；Xは、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、エーテル連結、アミン連結、アミド連結、エステル連結、チオエーテル連結、カルバメート連結、カルボネート連結、ウレタン連結、スルホン連結であり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない、または化学結合であり；およびYはH、アリール、ヘテロアリール、NH(アリール)、NH(ヘテロアリール)、NHSO₂R^g、またはNHCOR^gであり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない、あるいは

【化402】



(式中、

L²はアルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンであり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない、あるいはLが結合している窒素原子と一緒にになって、アミド連結、カルバメート連結、ウレタン連結、またはスルホンアミド連結、または化学結合を形成するか、あるいはR^a、R^b、R^c、およびR^dのいずれかと一緒にになって、置換されたまたは置換されていない環を形成し；

R^aはH、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない、あるいはL²、R^b、R^c、およびR^dのいずれかと一緒にになって、置換されたまたは置換されていない環を形成し；

R^bはH、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない、あるいはL²、R^a、R^c、およびR^dのいずれかと一緒にになって、置換されたまたは置換されていない環を形成し；

R^cはH、または置換されたもしくは置換されていないアルキルであるか、またはL²、R^a、R^b、およびR^dのいずれかと一緒にになって、置換されたまたは置換されていない環を形成し；

R^dはH、または置換されたもしくは置換されていないアルキルであるか、またはL²、R^a、R^b、およびR^cのいずれかと一緒にになって、置換されたまたは置換されていない環を形成し；および

R^gはH、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない]である]

の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、互変異性体、または双性イオンである、

請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 19】

Aryl¹ が置換されたまたは置換されていないフェニルであり；
Aryl² が置換されたまたは置換されていないヘテロアリールであり；および
X がアルキレンである、請求項 18 に記載の組成物。

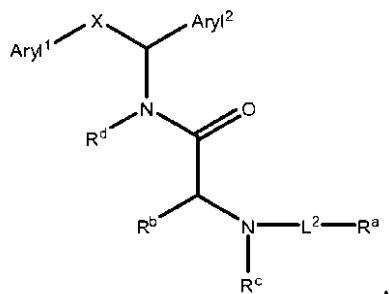
【請求項 20】

Aryl¹ が置換されたフェニルであり；
Aryl² が置換されたヘテロアリールであり；および
X がメチレンである、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記 Tie - 2 を活性化する化合物が、式：

【化 403】



[式中、

Aryl¹ はパラ置換されたフェニルであり；
Aryl² は置換されたヘテロアリールであり；
X はメチレンであり；

L² は、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンであり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない、あるいは L が結合している窒素原子と一緒にになって、アミド連結、カルバメート連結、ウレタン連結、またはスルホンアミド連結、または化学結合を形成し；

R^a は H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない；

R^b は H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない；

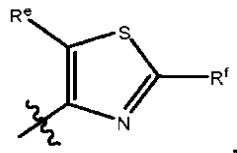
R^c は H、または置換されたまたは置換されていないアルキルであり；および

R^d は H、または置換されたまたは置換されていないアルキルである] の化合物である、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 22】

Aryl¹ がパラ置換されたフェニルであり；
Aryl² が

【化 404】



[式中、

R^e は H、OH、F、Cl、Br、I、CN、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ基、エーテル基、カルボン酸基、カルボキシアルデヒド基、エステル基、アミン基、アミド基、カルボネート基、カルバメート基、ウレタン基、チオエーテル基、チオエステル基、チオ酸基、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない；および

R^f は H、OH、F、Cl、Br、I、CN、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ基、エーテル基、カルボン酸基、カルボキシアルデヒド基、エステル基、アミン基、アミド基、カルボネート基、カルバメート基、ウレタン基、チオエーテル基、チオエステル基、チオ酸基、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない】

であり；

X がメチレンであり；

L² が、L が結合している窒素原子と一緒にになって、カルバメート連結を形成し；

R^a が置換されたまたは置換されていないアルキルであり；

R^b が置換されたまたは置換されていないアリールアルキルであり；

R^c が H であり；および

R^d が H である、請求項 2_1 に記載の組成物。

【請求項 2_3】

R^e が H、OH、F、Cl、Br、I、アルキル、アルコキシ基、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない；および

R^f が H、OH、F、Cl、Br、I、アルキル、アルコキシ基、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない、請求項 2_2 に記載の組成物。

【請求項 2_4】

R^e が H、OH、F、Cl、Br、I、アルキル、またはアルコキシ基であり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない；および

R^f がアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない、請求項 2_2 に記載の組成物。

【請求項 2_5】

Aryl¹ が 4 - フェニルスルファミン酸であり；

R^a が置換されたまたは置換されていないアルキルであり；

R^b が置換されたまたは置換されていないアリールアルキルであり；

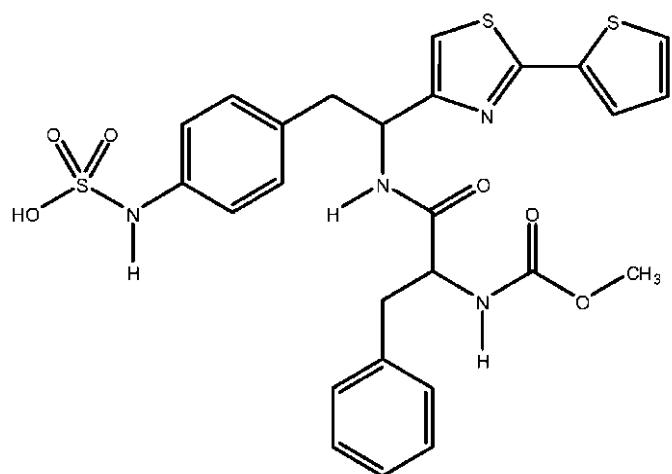
R^c が H であり；および

R^f がヘテロアリールである、請求項 2_2 に記載の組成物。

【請求項 2_6】

前記化合物が：

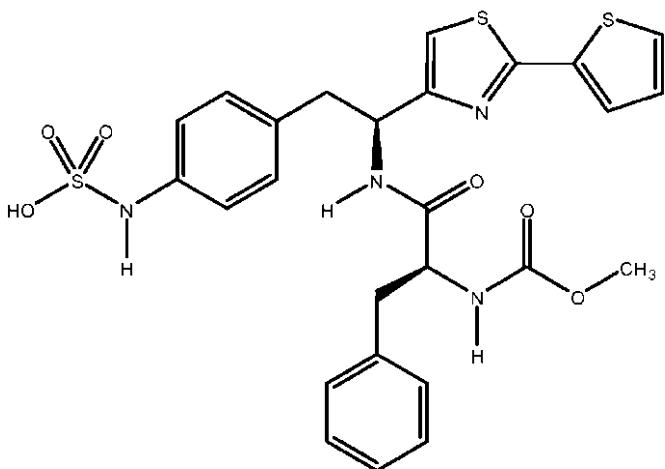
【化405】

である、請求項1_8に記載の組成物。

【請求項27】

前記化合物が：

【化406】

である、請求項1_8に記載の組成物。

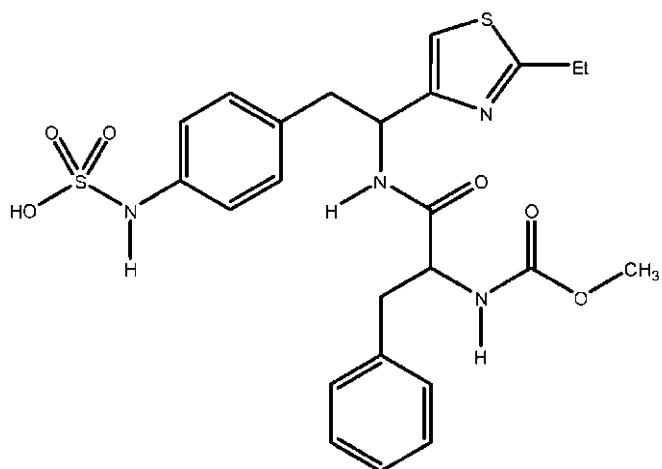
【請求項28】

Aryl¹が4-フェニルスルファミン酸であり；R^aが置換されたまたは置換されていないアルキルであり；R^bが置換されたまたは置換されていないアリールアルキルであり；R^eがHであり；およびR^fがアルキルである、請求項2_2に記載の組成物。

【請求項29】

前記化合物が：

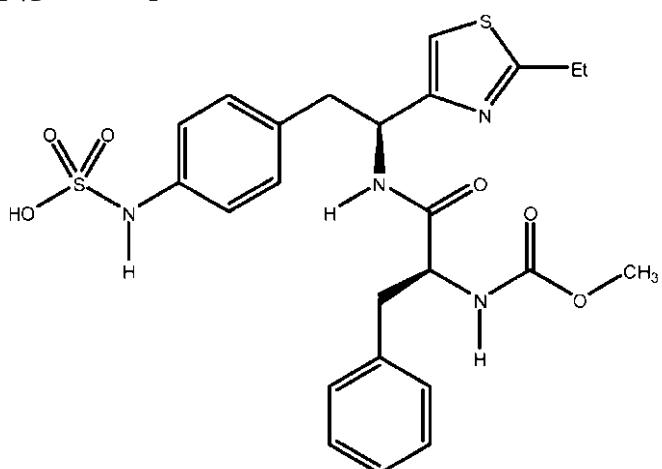
【化407】

である、請求項1_8に記載の組成物。

【請求項30】

前記化合物が：

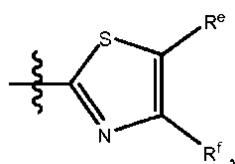
【化408】

である、請求項2_0に記載の組成物。

【請求項31】

Aryl²が：

【化409】



[式中、R^eはH、OH、F、Cl、Br、I、CN、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ基、エーテル基、カルボン酸基、カルボキシアルデヒド基、エステル基、アミン基、アミド基、カルボネート基、カルバメート基、ウレタン基、チオエーテル基、チオエステル基、チオ酸基、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない；および

R^f は H、OH、F、Cl、Br、I、CN、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ基、エーテル基、カルボン酸基、カルボキシアルデヒド基、エステル基、アミン基、アミド基、カルボネート基、カルバメート基、ウレタン基、チオエーテル基、チオエスチル基、チオ酸基、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない】

である、請求項2_2に記載の組成物。

【請求項 3_2】

R^e が H、OH、F、Cl、Br、I、アルキル、アルコキシ基、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない；および

R^f が H、OH、F、Cl、Br、I、アルキル、アルコキシ基、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない、請求項3_1に記載の組成物。

【請求項 3_3】

R^e が H、OH、F、Cl、Br、I、アルキル、またはアルコキシ基であり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない；および

R^f がアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない、請求項3_1に記載の組成物。

【請求項 3_4】

$Aryl^1$ が 4 - フェニルスルファミン酸であり；

R^a が置換されたまたは置換されていないアルキルであり；

R^b が置換されたまたは置換されていないアリールアルキルであり；

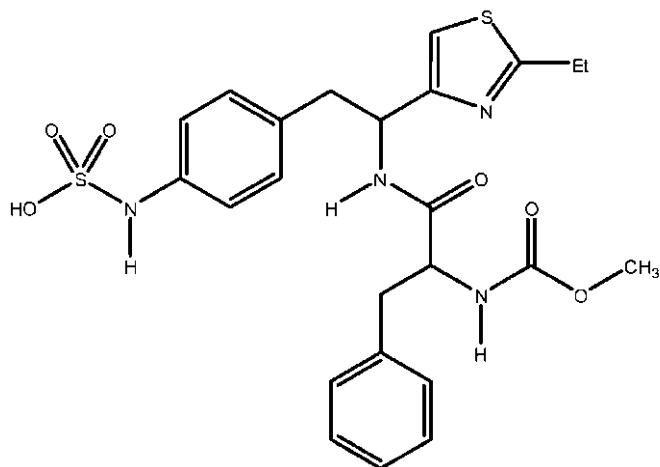
R^e が H であり；および

R^f がヘテロアリールである、請求項3_1に記載の組成物。

【請求項 3_5】

前記化合物が：

【化 4_0_7】

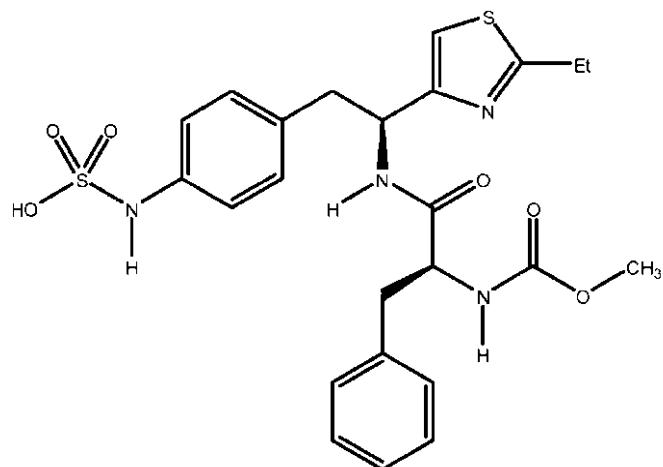


である、請求項1_8に記載の組成物。

【請求項 3_6】

前記化合物が：

【化408】



である、請求項18に記載の組成物。

【請求項37】

症状の処置を必要とする対象において症状を処置するための医薬の製造における組成物の使用であって、該組成物が、治療有効量のTie-2を活性化する化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、および該Tie-2を活性化する化合物、またはその薬学的に許容され得る塩の溶解性を該薬剤が不存在下における溶解性と比較して増加させる薬剤を含む、使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0012

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0012】

いくつかの実施形態において、本発明は、症状を処置する方法であって、前記方法が、症状の処置を必要とする対象に：治療有効量のa) Tie-2活性剤、またはその薬学的に許容され得る塩；およびb) チャネルを含む分子を含む複合体を投与することを含み、ここに、前記Tie-2を活性化する化合物、またはその薬学的に許容され得る塩は、非共有結合相互作用によって前記分子のチャネルに保持される方法を提供する。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

症状の処置を必要とする対象において症状を処置する方法であって、該方法が、該対象に、治療有効量のTie-2を活性化する化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、および該Tie-2を活性化する化合物、またはその薬学的に許容され得る塩の溶解性を該薬剤が不存在下における溶解性と比較して増加させる薬剤を投与することを含む、方法。

(項目2)

前記Tie-2を活性化する化合物またはその薬学的に許容され得る塩が、HPTP-ペータに結合する、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記Tie-2を活性化する化合物またはその薬学的に許容され得る塩が、HPTP-ペータを阻害する、項目1に記載の方法。

(項目4)

前記Tie-2を活性化する化合物またはその薬学的に許容され得る塩が、ホスフェート模倣物である、項目1に記載の方法。

(項目5)

前記Tie-2を活性化する化合物が、アミノ酸骨格を含む、項目1に記載の方法。

(項目6)

前記Tie-2を活性化する化合物が、スルファミン酸を含む、項目1に記載の方法。

(項目7)

前記Tie-2を活性化する化合物またはその薬学的に許容され得る塩の水溶解性を改良する薬剤が、ポリマーを含む、項目1に記載の方法。

(項目8)

前記Tie-2を活性化する化合物またはその薬学的に許容され得る塩の水溶解性を改良する薬剤が、ポリエチレングリコール部位を含む、項目1に記載の方法。

(項目9)

前記Tie-2を活性化する化合物またはその薬学的に許容され得る塩の水溶解性を改良する薬剤が、シクロデキストリン部位を含む、項目1に記載の方法。

(項目10)

前記Tie-2を活性化する化合物またはその薬学的に許容され得る塩の水溶解性を改良する薬剤が、2-ヒドロキシプロピル-シクロデキストリン部位を含む、項目1に記載の方法。

(項目11)

前記Tie-2を活性化する化合物またはその薬学的に許容され得る塩の水溶解性を改良する薬剤が、スルホブチルエーテル-シクロデキストリン部位を含む、項目1に記載の方法。

(項目12)

前記Tie-2を活性化する化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、および前記Tie-2を活性化する化合物またはその薬学的に許容され得る塩の水溶解性を改良する薬剤が、非共有結合相互作用によって、複合体に保持される、項目1に記載の方法。

(項目13)

前記Tie-2を活性化する化合物またはその薬学的に許容され得る塩の水溶解性を改良する薬剤が、界面活性剤部位を含む、項目1に記載の方法。

(項目14)

前記Tie-2を活性化する化合物またはその薬学的に許容され得る塩の溶解性を増加させる薬剤が、5、霧囲気温度、および50の各々において、少なくとも10%だけ、水溶解性を増加させる、項目1に記載の方法。

(項目15)

前記Tie-2を活性化する化合物またはその薬学的に許容され得る塩の溶解性を増加させる薬剤が、少なくとも25%だけ、水溶解性を増加させる、項目1に記載の方法。

(項目16)

前記Tie-2を活性化する化合物またはその薬学的に許容され得る塩の溶解性を増加させる活性化させる該薬剤が、少なくとも50%だけ、水溶解性を増加させる、項目1に記載の方法。

(項目17)

前記治療有効量が約0.1mg～約100mgである、項目1に記載の方法。

(項目18)

前記治療有効量が約0.5mg～約30mgである、項目1に記載の方法。

(項目19)

前記Tie-2を活性化する化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、および前記Tie-2を活性化する化合物またはその薬学的に許容され得る塩の水溶解性を改良する薬剤が、単位投与形態で共投与される、項目1に記載の方法。

(項目20)

前記単位投与形態が皮下投与される、項目19に記載の方法。

(項目21)

前記単位投与形態が眼に投与される、項目19に記載の方法。

(項目22)

前記症状が眼症状である、項目1に記載の方法。

(項目23)

前記症状が糖尿病性黄斑浮腫である、項目1に記載の方法。

(項目24)

前記症状が糖尿病性網膜症である、項目1に記載の方法。

(項目25)

前記症状が黄斑変性である、項目1に記載の方法。

(項目26)

前記症状が血管漏出である、項目1に記載の方法。

(項目27)

前記症状が癌である、項目1に記載の方法。

(項目28)

前記対象がヒトである、項目1に記載の方法。

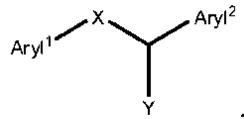
(項目29)

前記対象の視力が少なくとも5文字だけ改良される、項目1に記載の方法。

(項目30)

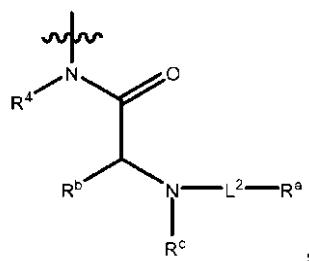
前記Tie-2を活性化する化合物が式:

【化401】



[式中、Aryl¹は置換されたまたは置換されていないアリール基であり；Aryl²は置換されたまたは置換されていないアリール基であり；Xは、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、エーテル連結、アミン連結、アミド連結、エステル連結、チオエーテル連結、カルバメート連結、カルボネート連結、ウレタン連結、スルホン連結であり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない、または化学結合であり；およびYはH、アリール、ヘテロアリール、NH(アリール)、NH(ヘテロアリール)、NH₂R^g、またはNHCOR^gであり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない、あるいは

【化402】



(式中、L²はアルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンであり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない、あるいはLが結合している窒素原子と一緒にになって、アミド連結、カルバメート連結、ウレタン連結、またはスルホンアミド連結、または化学結合を形成するか、あるいはR^a、R^b、R^c、およびR^dのいずれかと一緒にになって、置換されたまたは置換されていない環を形成し；R^aはH、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテ

ロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない、あるいはL²、R^b、R^c、およびR^dのいずれかと一緒にになって、置換されたまたは置換されていない環を形成し；

R^bはH、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない、あるいはL²、R^a、R^c、およびR^dのいずれかと一緒にになって、置換されたまたは置換されていない環を形成し；

R^cはH、または置換されたもしくは置換されていないアルキルであるか、またはL²、R^a、R^b、およびR^dのいずれかと一緒にになって、置換されたまたは置換されていない環を形成し；

R^dはH、または置換されたもしくは置換されていないアルキルであるか、またはL²、R^a、R^b、およびR^cのいずれかと一緒にになって、置換されたまたは置換されていない環を形成し；および

R^gはH、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない）

である】

の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、互変異性体、または双性イオンである、項目1に記載の方法。

(項目31)

Aryl¹が置換されたまたは置換されていないフェニルであり；

Aryl²が置換されたまたは置換されていないヘテロアリールであり；および

Xがアルキレンである、項目30に記載の方法。

(項目32)

Aryl¹が置換されたフェニルであり；

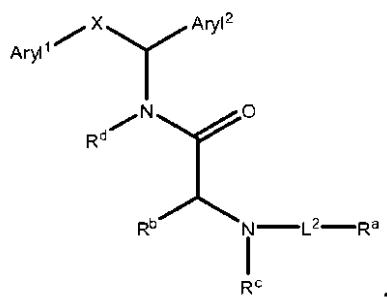
Aryl²が置換されたヘテロアリールであり；および

Xがメチレンである、項目31に記載の方法。

(項目33)

前記Tie-2を活性化する化合物が、式：

【化403】



[式中、Aryl¹はパラ置換されたフェニルであり；

Aryl²は置換されたヘテロアリールであり；

Xはメチレンであり；

L²は、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンであり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない、あるいはLが結合している窒素原子と一緒にになって、アミド連結、カルバメート連結、ウレタン連結、またはスルホニアミド連結、または化学結合を形成し；

R^aはH、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない；

R^b は H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない；

R^c は H、または置換されたまたは置換されていないアルキルであり；および

R^d は H、または置換されたまたは置換されていないアルキルである】の化合物である、項目 3 2 に記載の方法。

(項目 3 4)

Aryl¹ がパラ置換されたフェニルであり；

Aryl² が置換されたチアゾール部位であり；

X がメチレンであり；

L² が、L¹ が結合している窒素原子と一緒にになって、カルバメート連結を形成し；

R^a が置換されたまたは置換されていないアルキルであり；

R^b が置換されたまたは置換されていないアリールアルキルであり；

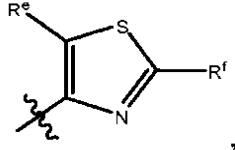
R^c が H であり；および

R^d が H である、項目 3 3 に記載の方法。

(項目 3 5)

Aryl² が：

【化 404】



[式中、

R^e は H、O H、F、C l、B r、I、C N、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ基、エーテル基、カルボン酸基、カルボキシアルデヒド基、エステル基、アミン基、アミド基、カルボネート基、カルバメート基、ウレタン基、チオエーテル基、チオエステル基、チオ酸基、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない；および

R^f は H、O H、F、C l、B r、I、C N、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ基、エーテル基、カルボン酸基、カルボキシアルデヒド基、エステル基、アミン基、アミド基、カルボネート基、カルバメート基、ウレタン基、チオエーテル基、チオエステル基、チオ酸基、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない】

である、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 3 6)

R^e が H、O H、F、C l、B r、I、アルキル、アルコキシ基、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない；および

R^f が H、O H、F、C l、B r、I、アルキル、アルコキシ基、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 3 7)

R^e が H、O H、F、C l、B r、I、アルキル、またはアルコキシ基であり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない；および

R^f がアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり、そのいず

れも置換されたまたは置換されていない、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 38)

Aryl¹ が 4 - フェニルスルファミン酸であり；

R^a が置換されたまたは置換されていないアルキルであり；

R^b が置換されたまたは置換されていないアリールアルキルであり；

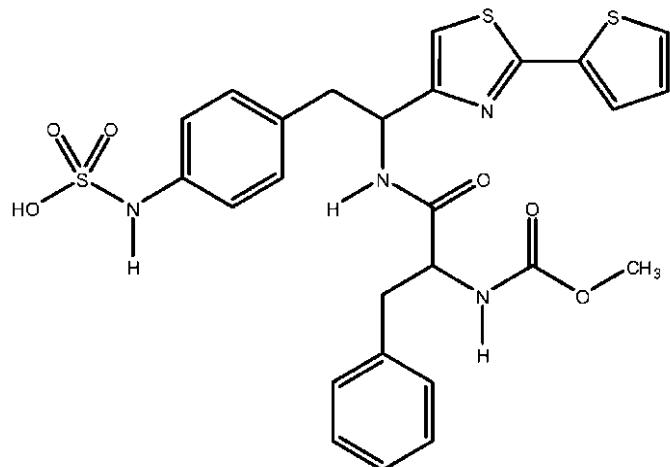
R^e が H であり；および

R^f がヘテロアリールである、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 39)

前記化合物が：

【化 405】

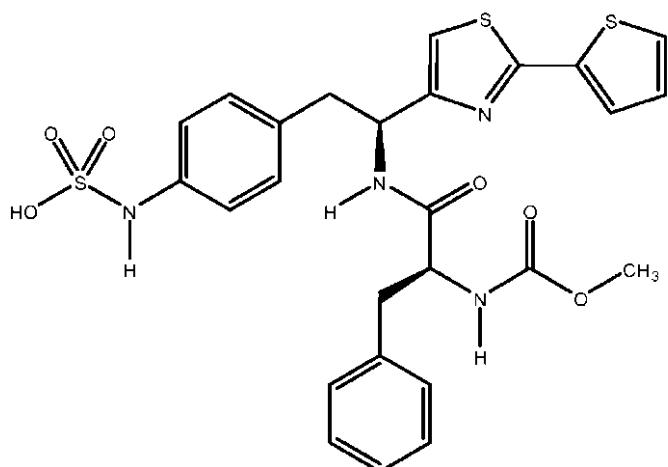


である、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 40)

前記化合物が：

【化 406】



である、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 41)

Aryl¹ が 4 - フェニルスルファミン酸であり；

R^a が置換されたまたは置換されていないアルキルであり；

R^b が置換されたまたは置換されていないアリールアルキルであり；

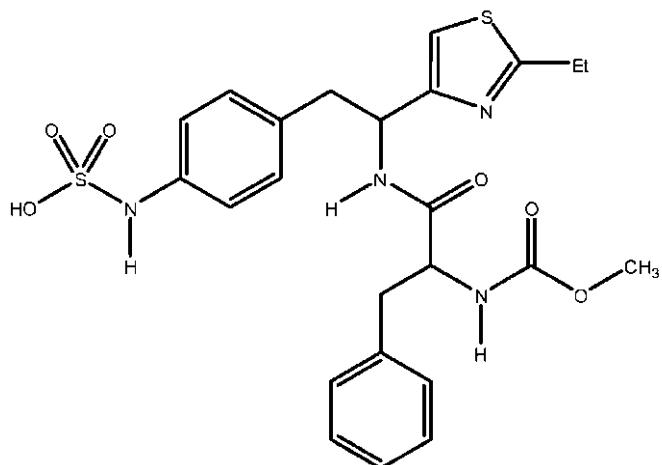
R^e が H であり；および

R^f がアルキルである、項目 3 5 に記載の方法。

(項目42)

前記化合物が：

【化407】

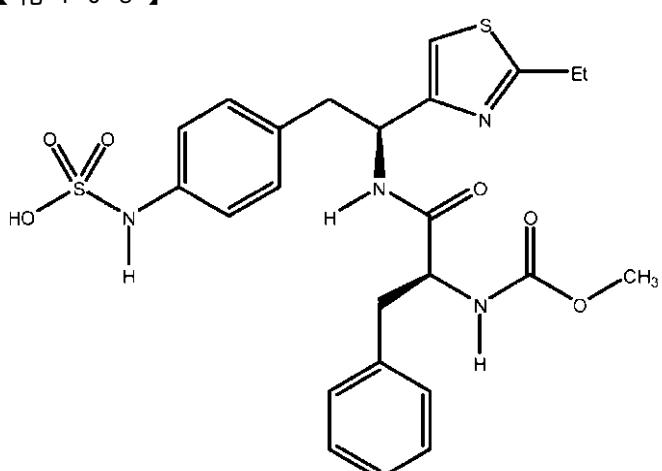


である、項目30に記載の方法。

(項目43)

前記化合物が：

【化408】

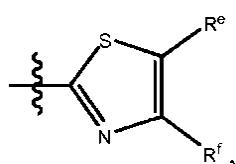


である、項目32に記載の方法。

(項目44)

Aryl²が：

【化409】



[式中、 R^e はH、OH、F、Cl、Br、I、CN、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ基、エーテル基、カルボン酸基、カルボキシアルデヒド基、エステル基、アミン基、アミド基、カルボネート基、カルバメート基、ウレタン基、チオエーテル基、チオエステル基、チオ酸基、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシク

リルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない；および

R^f は H、O H、F、C l、B r、I、C N、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ基、エーテル基、カルボン酸基、カルボキシアルデヒド基、エステル基、アミン基、アミド基、カルボネート基、カルバメート基、ウレタン基、チオエーテル基、チオエステル基、チオ酸基、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない】

である、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 4 5)

R^e が H、O H、F、C l、B r、I、アルキル、アルコキシ基、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない；および

R^f が H、O H、F、C l、B r、I、アルキル、アルコキシ基、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 6)

R^e が H、O H、F、C l、B r、I、アルキル、またはアルコキシ基であり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない；および

R^f がアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり、そのいずれも置換されたまたは置換されていない、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 7)

A r y l¹ が 4 - フェニルスルファミン酸であり；

R^a が置換されたまたは置換されていないアルキルであり；

R^b が置換されたまたは置換されていないアリールアルキルであり；

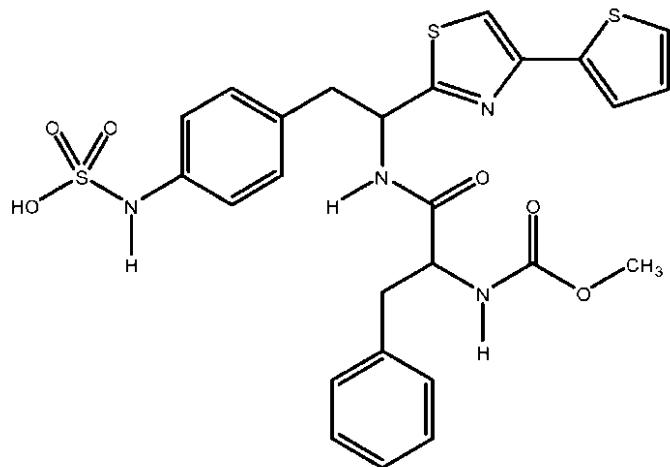
R^e が H であり；および

R^f がヘテロアリールである、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 8)

前記化合物が：

【化 4 1 0】

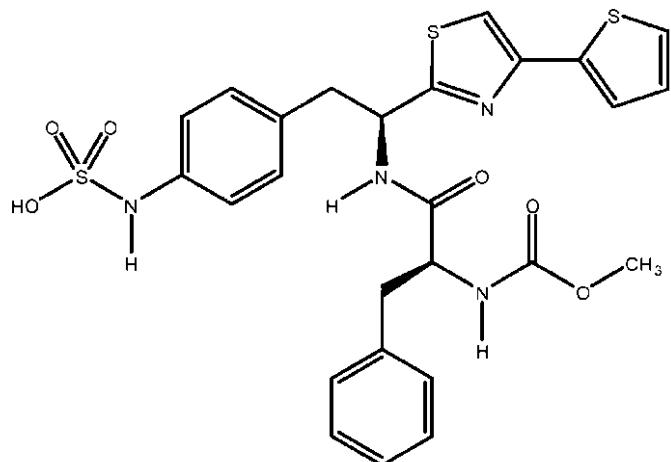


である、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 4 9)

前記化合物が：

【化411】

である、項目30に記載の方法。

(項目50)

前記Tie-2を活性化する化合物またはその薬学的に許容され得る塩の水溶解性を改良する薬剤が、2-ヒドロキシプロピル-シクロデキストリン部位を含む、項目40に記載の方法。

(項目51)

前記症状が糖尿病性黄斑浮腫である、項目50に記載の方法。

(項目52)

前記Tie-2を活性化する化合物またはその薬学的に許容され得る塩の前記対象における血漿中濃度が、投与から約0.25時間後に、500ng/mL以下である、項目51に記載の方法。

(項目53)

前記Tie-2を活性化する化合物またはその薬学的に許容され得る塩の前記対象における血漿中濃度が、投与から約0.25時間後に、約50ng/mL～約350ng/mLであり；投与から約1時間後に、約30ng/mL～約350ng/mLであり；投与から約2時間後に、約10ng/mL～約200ng/mLであり；および投与から約4時間後に、約0ng/mL～約50ng/mLである、項目51に記載の方法。

(項目54)

前記Tie-2を活性化する化合物またはその薬学的に許容され得る塩の前記対象における血漿中濃度が：a) 約5mgの用量の投与では、投与から約0.25時間後に、約50ng/mL～約100ng/mLであり；投与から約1時間後に、約30ng/mL～約80ng/mLであり；投与から約2時間後に、約10ng/mL～約50ng/mLであり；および投与から約4時間後に、約0ng/mL～約30ng/mLであり；b) 約15mgの用量の投与では、投与から約0.25時間後に、約120ng/mL～約180ng/mLであり；投与から約1時間後に、約70ng/mL～約130ng/mLであり；投与から約2時間後に、約20ng/mL～約70ng/mLであり；および投与から約4時間後に、約0ng/mL～約40ng/mLであり；c) 約22.5mgの用量の投与では、投与から約0.25時間後に、約190ng/mL～約250ng/mLであり；投与から約1時間後に、約170ng/mL～約240ng/mLであり；投与から約2時間後に、約70ng/mL～約120ng/mLであり；および投与から約4時間後に、約10ng/mL～約60ng/mLであり；およびd) 約30mgの用量の投与では、投与から約0.25時間後に、約250ng/mL～約330ng/mLであり；投与から約1時間後に、約270ng/mL～約330ng/mLであり；

g / mL であり；投与から約2時間後に、約130ng / mL ~ 約180ng / mL であり；および投与から約4時間後に、約25ng / mL ~ 約75ng / mL である、項目5
1に記載の方法。