

【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 、雰囲気温度、および 5 0 の各々において、少なくとも 1 0 % 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 2 5 % 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 3 0 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 1 0 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 ～ 1 0 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 ～ 1 1 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 ～ 1 1 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 ～ 1 1 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 ～ 1 1 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 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の組成物。

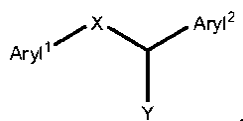
## 【請求項 17】

前記対象がヒトである、請求項 1 ～ 1 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

## 【請求項 18】

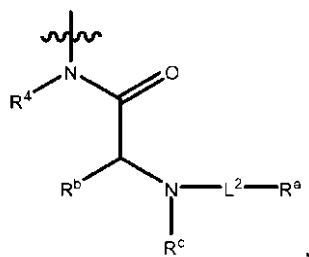
前記 T i e - 2 を活性化する化合物が式：

## 【化 4 0 1】



[ 式中、A r y l <sup>1</sup> 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；A r y l <sup>2</sup> 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）、NH S O <sub>2</sub> R <sup>g</sup>、またはNH C O R <sup>g</sup> 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 4 0 2】



( 式中、

L <sup>2</sup> 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あって、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 <sup>a</sup>、R <sup>b</sup>、R <sup>c</sup>、およびR <sup>d</sup> のいずれかと一緒にあって、置換されたまたは置換されていない環を形成し；

R <sup>a</sup> 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L <sup>2</sup>、R <sup>b</sup>、R <sup>c</sup>、およびR <sup>d</sup> のいずれかと一緒にあって、置換されたまたは置換されていない環を形成し；

R <sup>b</sup> 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L <sup>2</sup>、R <sup>a</sup>、R <sup>c</sup>、およびR <sup>d</sup> のいずれかと一緒にあって、置換されたまたは置換されていない環を形成し；

R <sup>c</sup> 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L <sup>2</sup>、R <sup>a</sup>、R <sup>b</sup>、およびR <sup>d</sup> のいずれかと一緒にあって、置換されたまたは置換されていない環を形成し；

R <sup>d</sup> 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L <sup>2</sup>、R <sup>a</sup>、R <sup>b</sup>、およびR <sup>c</sup> のいずれかと一緒にあって、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 <sup>g</sup> 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】

Aryl<sup>1</sup> が置換されたまたは置換されていないフェニルであり；

Aryl<sup>2</sup> 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】

Aryl<sup>1</sup> が置換されたフェニルであり；

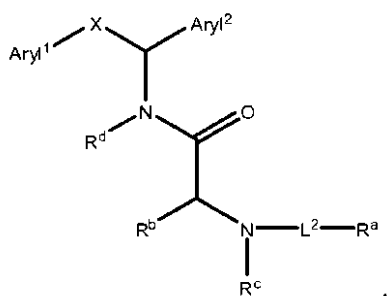
Aryl<sup>2</sup> が置換されたヘテロアリールであり；および

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、

Aryl<sup>1</sup> はパラ置換されたフェニルであり；

Aryl<sup>2</sup> 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；

L<sup>2</sup> 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、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<sup>a</sup> 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<sup>b</sup> 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<sup>c</sup> 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<sup>d</sup> 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 ]

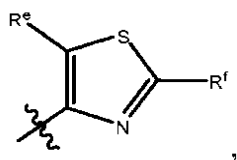
の化合物である、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 22】

Aryl<sup>1</sup> がパラ置換されたフェニルであり；

Aryl<sup>2</sup> 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；

$L^2$  が、L が結合している窒素原子と一緒にあって、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】

$Ar y l^1$  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；

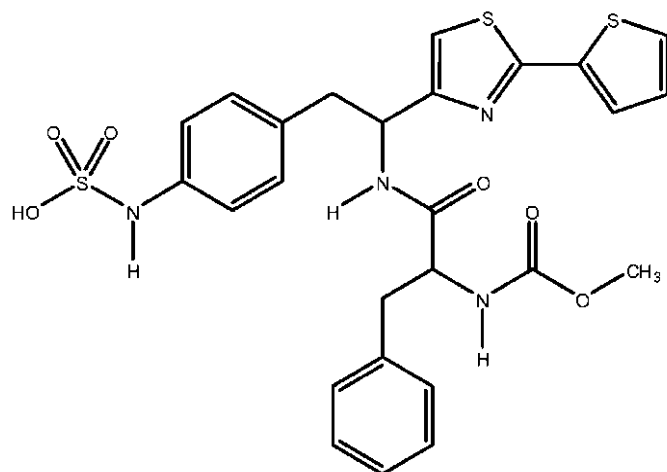
$R^e$  が H であり；および

$R^f$  がヘテロアリールである、請求項 2 2 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記化合物が：

【化 4 0 5】

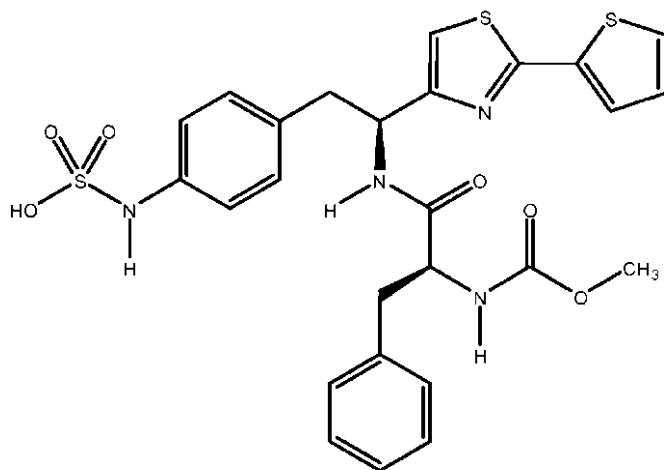


である、請求項 1 8 に記載の組成物。

【請求項 2 7】

前記化合物が：

【化 4 0 6】



である、請求項 1 8 に記載の組成物。

【請求項 2 8】

A r y l <sup>1</sup> が 4 - フェニルスルファミン酸であり；

R <sup>a</sup> 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 <sup>b</sup> 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；

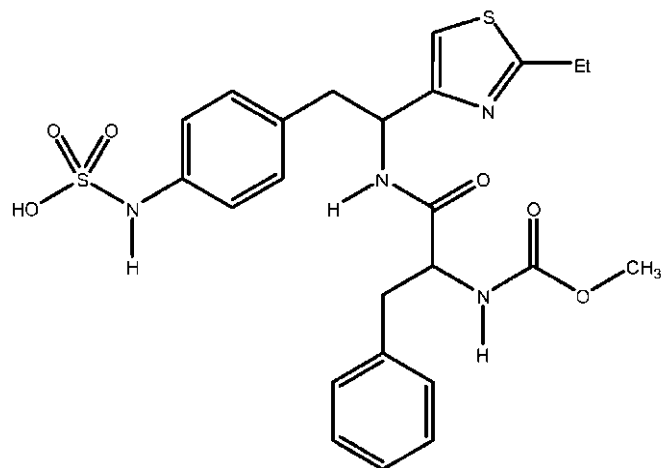
R <sup>e</sup> が H であり；および

R <sup>f</sup> がアルキルである、請求項 2 2 に記載の組成物。

【請求項 2 9】

前記化合物が：

【化 4 0 7】

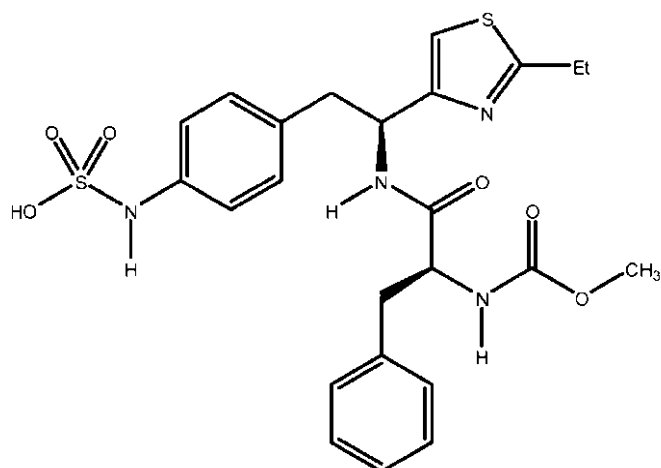


である、請求項 1 8 に記載の組成物。

【請求項 3 0】

前記化合物が：

【化 4 0 8】

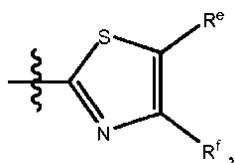


である、請求項 2 0 に記載の組成物。

【請求項 3 1】

A r y l <sup>2</sup> が：

【化 4 0 9】



[ 式中、R <sup>e</sup> 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】

$Ar y l^1$  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；

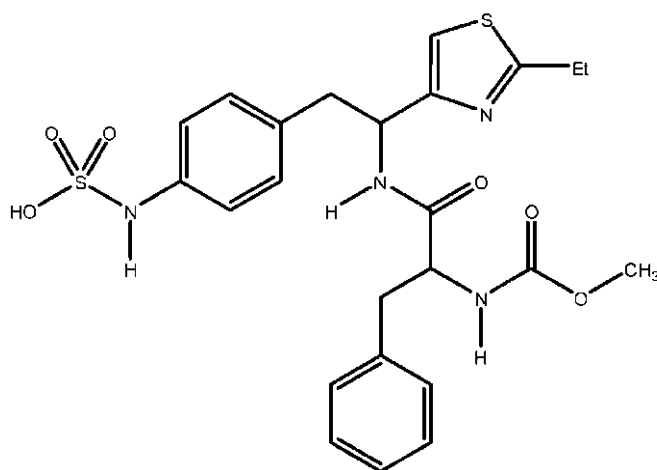
$R^e$  が H であり；および

$R^f$  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】



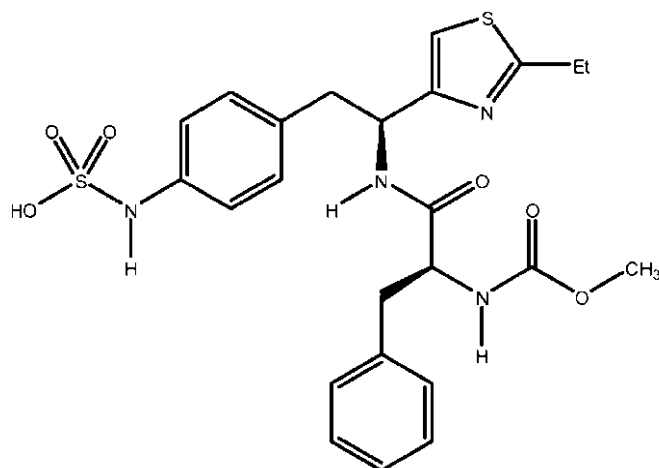
である、請求項 1 8 に記載の 組成物。

【請求項 3 6】

前記化合物が：



## 【化 4 0 8】



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 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、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) T i e - 2 活性剤、またはその薬学的に許容され得る塩；および b) チャン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 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は、非共有結合相互作用によって前記分子のチャン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 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投与することを含む、方法。

## (項目 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、HPTP - ベータに結合する、項目 1 に記載の方法。

## (項目 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が、HPTP - ベータを阻害する、項目 1 に記載の方法。

## (項目 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 T i e - 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 T i e - 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 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、ポリマーを含む、項目 1 に記載の方法。

( 項目 8 )

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、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 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、項目 1 に記載の方法。

( 項目 1 0 )

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、項目 1 に記載の方法。

( 項目 1 1 )

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、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 1 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、および前記 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、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 1 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、界面活性剤部位を含む、項目 1 に記載の方法。

( 項目 1 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溶解性を増加させる薬剤が、5 、雰囲気温度、および 5 0 の各々において、少なくとも 1 0 % だけ、水溶解性を増加させる、項目 1 に記載の方法。

( 項目 1 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、少なくとも 2 5 % だけ、水溶解性を増加させる、項目 1 に記載の方法。

( 項目 1 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活性化させる該薬剤が、少なくとも 5 0 % だけ、水溶解性を増加させる、項目 1 に記載の方法。

( 項目 1 7 )

前記治療有効量が約 0 . 1 m g ~ 約 1 0 0 m g である、項目 1 に記載の方法。

( 項目 1 8 )

前記治療有効量が約 0 . 5 m g ~ 約 3 0 m g である、項目 1 に記載の方法。

( 項目 1 9 )

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、および前記 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、単位投与形態で共投与される、項目 1 に記載の方法。

( 項目 2 0 )

前記単位投与形態が皮下投与される、項目 1 9 に記載の方法。

( 項目 2 1 )

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。

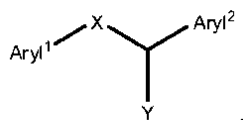
(項目 29)

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)

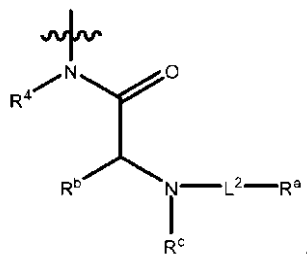
前記 Tie - 2 を活性化する化合物が式：

【化 401】



[式中、 $\text{Aryl}^1$  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； $\text{Aryl}^2$  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)、 $\text{NH SO}_2 \text{R}^g$ 、または  $\text{NH CO R}^g$  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、 $\text{L}^2$  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あって、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  $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$ 、および  $\text{R}^d$  のいずれかと一緒にあって、置換されたまたは置換されていない環を形成し； $\text{R}^a$  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、あるいは  $L^2$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、および  $R^d$  のいずれかと一緒になって、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  $L^2$ 、 $R^a$ 、 $R^c$ 、および  $R^d$  のいずれかと一緒になって、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  $L^2$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、および  $R^d$  のいずれかと一緒になって、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  $L^2$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、および  $R^c$  のいずれかと一緒になって、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 3 1)

$Aryl^1$  が置換されたまたは置換されていないフェニルであり；

$Aryl^2$  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 3 0 に記載の方法。

(項目 3 2)

$Aryl^1$  が置換されたフェニルであり；

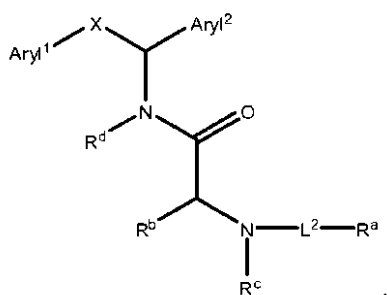
$Aryl^2$  が置換されたヘテロアリールであり；および

X がメチレンである、項目 3 1 に記載の方法。

(項目 3 3)

前記 Tie - 2 を活性化する化合物が、式：

【化 4 0 3】



[ 式中、 $Aryl^1$  はパラ置換されたフェニルであり；

$Aryl^2$  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；

$L^2$  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、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<sup>b</sup> 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<sup>c</sup> 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<sup>d</sup> 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 )

A r y l<sup>1</sup> がパラ置換されたフェニルであり；

A r y l<sup>2</sup> 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；

L<sup>2</sup> が、L が結合している窒素原子と一緒にあって、カルバメート連結を形成し；

R<sup>a</sup> 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<sup>b</sup> 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；

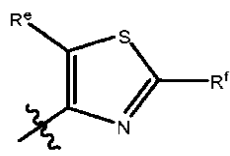
R<sup>c</sup> が H であり；および

R<sup>d</sup> が H である、項目 3 3 に記載の方法。

( 項目 3 5 )

A r y l<sup>2</sup> が：

**【化 4 0 4】**



[ 式中、

R<sup>e</sup> 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<sup>f</sup> 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 ]

である、項目 3 4 に記載の方法。

( 項目 3 6 )

R<sup>e</sup> 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<sup>f</sup> 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、項目 3 5 に記載の方法。

( 項目 3 7 )

R<sup>e</sup> 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<sup>f</sup> 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

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 8 )

$\text{Ar y l}^1$  が 4 - フェニルスルファミン酸であり；

$\text{R}^a$  が置換されたまたは置換されていないアルキルであり；

$\text{R}^b$  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；

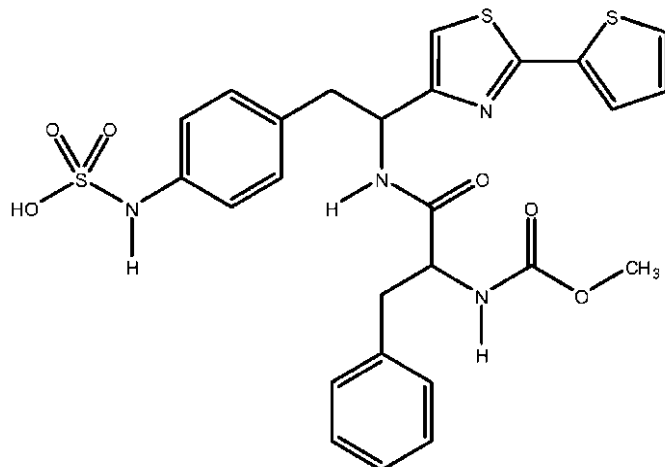
$\text{R}^e$  が H であり；および

$\text{R}^f$  がヘテロアリールである、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 3 9 )

前記化合物が：

【化 4 0 5】

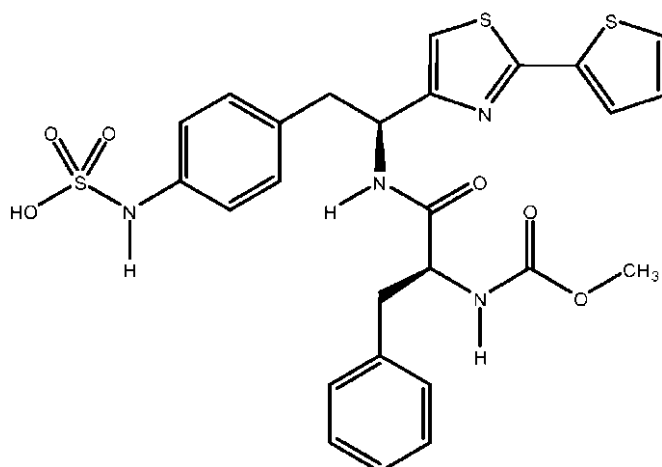


である、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 4 0 )

前記化合物が：

【化 4 0 6】



である、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 4 1 )

$\text{Ar y l}^1$  が 4 - フェニルスルファミン酸であり；

$\text{R}^a$  が置換されたまたは置換されていないアルキルであり；

$\text{R}^b$  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；

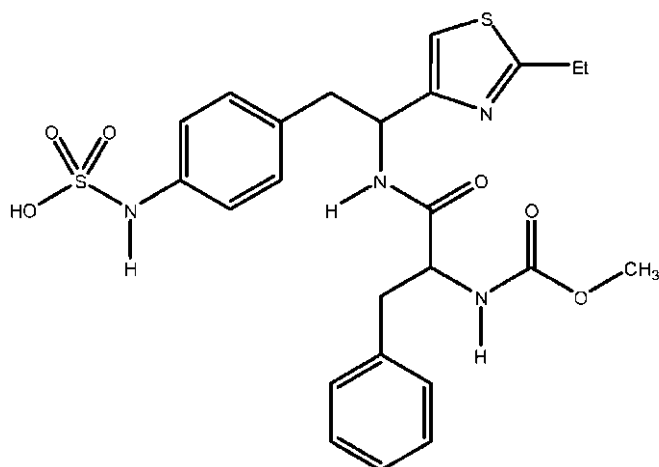
$\text{R}^e$  が H であり；および

$\text{R}^f$  がアルキルである、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 4 2 )

前記化合物が：

【化 4 0 7】

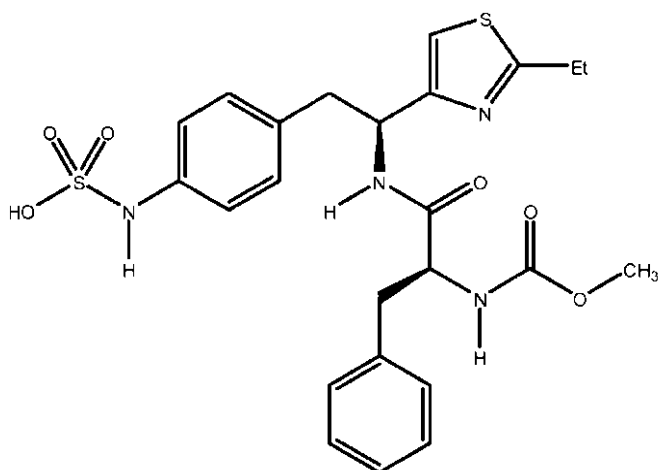


である、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 4 3 )

前記化合物が：

【化 4 0 8】

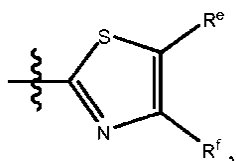


である、項目 3 2 に記載の方法。

(項目 4 4 )

A r y l <sup>2</sup> が：

【化 4 0 9】



[ 式中、R<sup>e</sup> 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<sup>f</sup> 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]

である、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 4 5)

R<sup>e</sup> 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<sup>f</sup> 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、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 6)

R<sup>e</sup> 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<sup>f</sup> 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)

Ar y l<sup>1</sup> が 4 - フェニルスルファミン酸であり；

R<sup>a</sup> 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<sup>b</sup> 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；

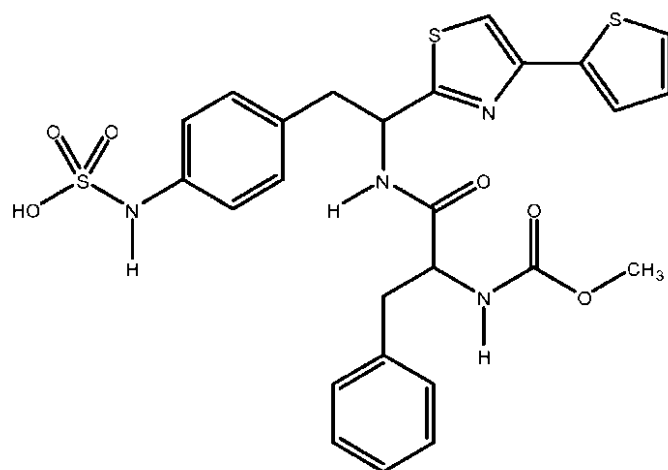
R<sup>e</sup> が H であり；および

R<sup>f</sup> 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】



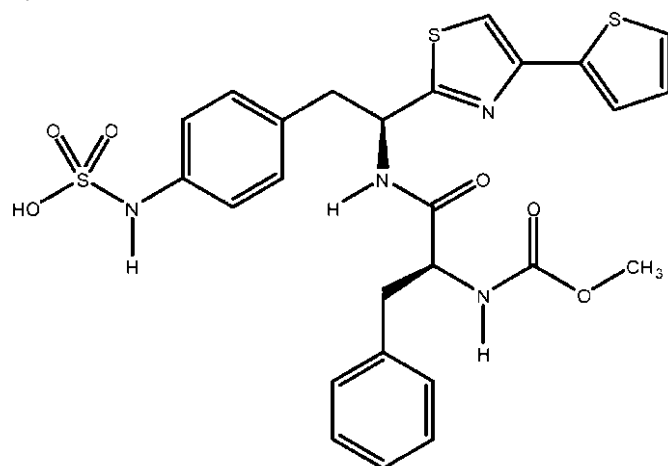
である、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 4 9)

前記化合物が：



## 【化 4 1 1】



である、項目 3 0 に記載の方法。

( 項目 5 0 )

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、項目 4 0 に記載の方法。

( 項目 5 1 )

前記症状が糖尿病性黄斑浮腫である、項目 5 0 に記載の方法。

( 項目 5 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の前記対象における血漿中濃度が、投与から約 0 . 2 5 時間後に、5 0 0 n g / m L 以下である、項目 5 1 に記載の方法。

( 項目 5 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前記対象における血漿中濃度が、投与から約 0 . 2 5 時間後に、約 5 0 n g / m L ~ 約 3 5 0 n g / m L であり；投与から約 1 時間後に、約 3 0 n g / m L ~ 約 3 5 0 n g / m L であり；投与から約 2 時間後に、約 1 0 n g / m L ~ 約 2 0 0 n g / m L であり；および投与から約 4 時間後に、約 0 n g / m L ~ 約 5 0 n g / m L である、項目 5 1 に記載の方法。

( 項目 5 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前記対象における血漿中濃度が：

a ) 約 5 m g の用量の投与では、投与から約 0 . 2 5 時間後に、約 5 0 n g / m L ~ 約 1 0 0 n g / m L であり；投与から約 1 時間後に、約 3 0 n g / m L ~ 約 8 0 n g / m L であり；投与から約 2 時間後に、約 1 0 n g / m L ~ 約 5 0 n g / m L であり；および投与から約 4 時間後に、約 0 n g / m L ~ 約 3 0 n g / m L であり；

b ) 約 1 5 m g の用量の投与では、投与から約 0 . 2 5 時間後に、約 1 2 0 n g / m L ~ 約 1 8 0 n g / m L であり；投与から約 1 時間後に、約 7 0 n g / m L ~ 約 1 3 0 n g / m L であり；投与から約 2 時間後に、約 2 0 n g / m L ~ 約 7 0 n g / m L であり；および投与から約 4 時間後に、約 0 n g / m L ~ 約 4 0 n g / m L であり；

c ) 約 2 2 . 5 m g の用量の投与では、投与から約 0 . 2 5 時間後に、約 1 9 0 n g / m L ~ 約 2 5 0 n g / m L であり；投与から約 1 時間後に、約 1 7 0 n g / m L ~ 約 2 4 0 n g / m L であり；投与から約 2 時間後に、約 7 0 n g / m L ~ 約 1 2 0 n g / m L であり；および投与から約 4 時間後に、約 1 0 n g / m L ~ 約 6 0 n g / m L であり；および

d ) 約 3 0 m g の用量の投与では、投与から約 0 . 2 5 時間後に、約 2 5 0 n g / m L ~ 約 3 3 0 n g / m L であり；投与から約 1 時間後に、約 2 7 0 n g / m L ~ 約 3 3 0 n

g / m L であり ; 投与から約 2 時間後に、約 1 3 0 n g / m L ~ 約 1 8 0 n g / m L であり ; および投与から約 4 時間後に、約 2 5 n g / m L ~ 約 7 5 n g / m L である、項目 5 1 に記載の方法。