

【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20年12月25日(2008.12.25)

【公表番号】特表2008-531470(P2008-531470A)

【公表日】平成20年8月14日(2008.8.14)

【年通号数】公開・登録公報2008-032

【出願番号】特願2007-547106(P2007-547106)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/517 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

C 1 2 Q 1/25 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

C 0 7 D 409/14 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 14/705 (2006.01)

C 0 7 K 7/06 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00 Z N A

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 31/517

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/02

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 43/00 1 1 6

C 1 2 Q 1/02

C 1 2 Q 1/25

G 0 1 N 33/50 Z

G 0 1 N 33/15 Z

C 0 7 D 409/14

C 1 2 N 15/00 A

C 0 7 K 14/705

C 0 7 K 7/06

【手続補正書】

【提出日】平成20年11月7日(2008.11.7)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

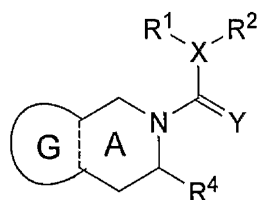
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0011】

任意のAT₂受容体アンタゴニストを本発明の組成物および方法において用いることがで

きる。いくつかの態様において、AT₂受容体アンタゴニストは、式(I)で表される化合物、およびそれらの薬学的に適合性の塩から選択される：



(I)

式中：

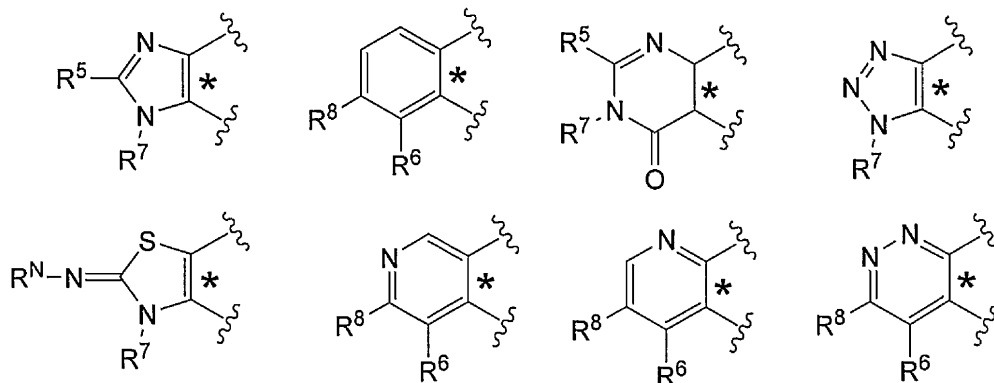
R¹およびR²は、R¹およびR²の両方が水素であることとはないとの条件で、H、ベンジル、置換ベンジル、フェニル、置換フェニル、C₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、置換C₃₋₆シクロアルキル、およびヘテロアリールから独立に選択され、

R⁴は、カルボキシレート、カルボン酸、サルフェート、ホスフェート、スルホンアミド、ホスホンアミドまたはアミドから選択され、

Xは、Xが硫黄または酸素であるとき、R¹またはR²の一方は存在しないとの条件で、CH、窒素、硫黄または酸素から選択され、

Yは硫黄、酸素またはN-R^Nから選択され、ここでR^NはH、C₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、C₁₋₄アルキルアリール、置換C₁₋₄アルキルアリール、OH、またはNH₂から選択され、

Gは、下記の環系を含むが、それらに限定されるわけではない、5または6員、ホモ芳香族または不飽和、置換または無置換、複素環であり：



ここで、記号「*」は縮合環「A」と「G」との間で共有される結合を示し、

R⁵はH、C₁₋₆アルキル、フェニル、置換フェニル、置換C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、または置換C₁₋₆アルコキシから選択され、

R⁶およびR⁸は、R⁶またはR⁸の一方が水素ではないとの条件で、H、C₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、置換C₁₋₆アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルアミノ、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルオキシ、置換ビフェニルオキシ、ナブチル(naphthyl)、置換ナブチルから独立に選択され、かつ

R⁷はフェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルメチレン、置換ビフェニルメチレン、ナブチル、置換ナブチル、ナブチルメチレン、および置換ナブチルメチレンから選択される。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

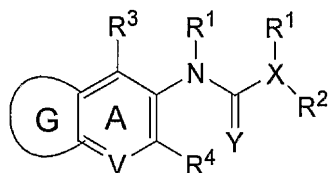
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0013】

さらに他の態様において、AT₂受容体アンタゴニストは、式(III)で表される化合物、お

よびそれらの薬学的に適合性の塩から選択される：



(III)

式中：

R^1 、 R^2 および R^3 は、 R^1 または R^2 の少なくとも一つが水素ではないとの条件で、H、フェニル、置換フェニル、ベンジル置換ベンジル、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキルから独立に選択され、

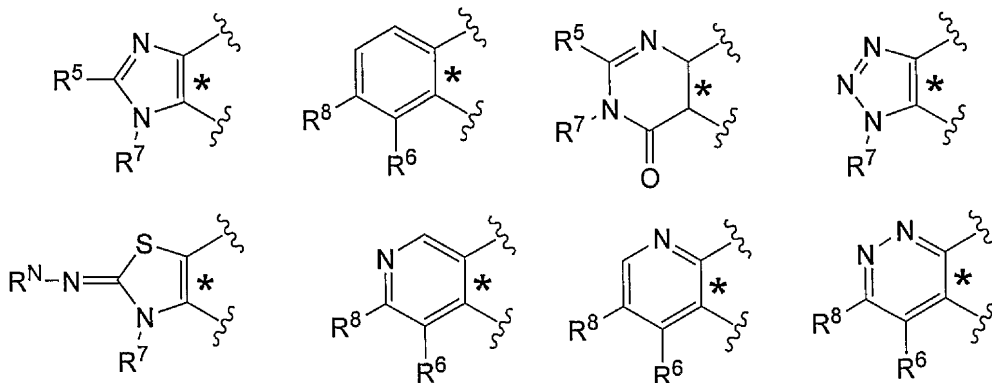
Xは、Xが硫黄もしくは酸素であるとき、 R^1 もしくは R^2 の一方は存在しないとの条件で、CH、窒素、硫黄もしくは酸素から選択されるか、または R^1 および R^2 の両方が存在しないとの条件で、アリールもしくはヘテロアリールであり、

VはCHまたは窒素原子から選択され、

Yは硫黄、酸素またはN- R^N から選択され、ここで R^N はH、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、 C_{1-4} アルキルアリール、置換 C_{1-4} アルキルアリール、OH、または NH_2 から選択され、

R^4 はカルボキシレート、カルボン酸、サルフェート、ホスフェート、スルホンアミド、ホスホンアミド、またはアミドから選択され、

Gは、下記の環系を含むが、それらに限定されるわけではない、5または6員、ホモ芳香族または不飽和、置換または無置換、複素環であり：



ここで、記号「*」は縮合環「A」と「G」との間で共有される結合を示し、

R^5 はH、 C_{1-6} アルキル、フェニル、置換フェニル、置換 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシから選択され、

R^6 および R^8 は、 R^6 または R^8 の一方が水素ではないとの条件で、H、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、置換 C_{1-6} アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルアミノ、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルオキシ、置換ビフェニルオキシ、ナブチル、置換ナブチルから独立に選択され、かつ

R^7 はフェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルメチレン、置換ビフェニルメチレン、ナブチル、置換ナブチル、ナブチルメチレン、および置換ナブチルメチレンから選択される。

【手続補正3】

【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】

被験者の神経障害状態の治療または予防のための方法であって、被験者にAT₂受容体ア

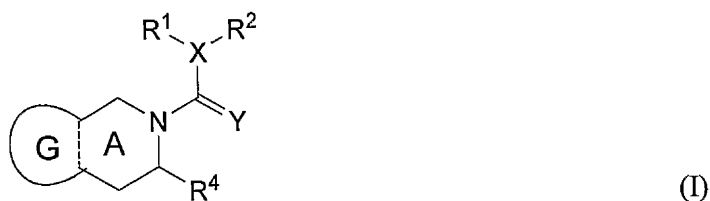
ンタゴニストの有効量を投与する段階を含む方法。

【請求項 2】

AT₂受容体アンタゴニストが小分子、核酸、ペプチド、ポリペプチドおよびペプチド模倣薬から選択される、請求項1記載の方法。

【請求項 3】

AT₂受容体アンタゴニストが式(I)で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選択される、請求項1記載の方法：



式中：

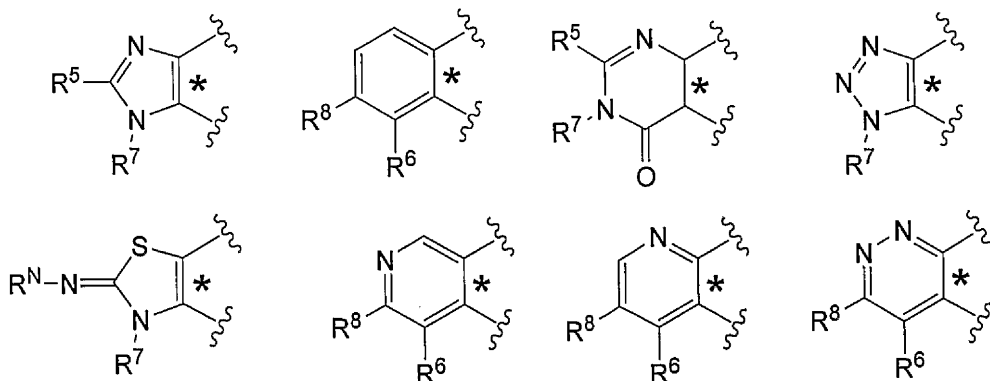
R¹およびR²は、R¹およびR²の両方が水素であることとはしないとの条件で、H、ベンジル、置換ベンジル、フェニル、置換フェニル、C₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、置換C₃₋₆シクロアルキル、およびヘテロアリールから独立に選択され、

R⁴は、カルボキシレート、カルボン酸、サルフェート、ホスフェート、スルホンアミド、ホスホンアミドまたはアミドから選択され、

Xは、Xが硫黄または酸素であるとき、R¹またはR²の一方は存在しないとの条件で、CH、窒素、硫黄または酸素から選択され、

Yは硫黄、酸素またはN-R^Nから選択され、ここでR^NはH、C₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、C₁₋₄アルキルアリール、置換C₁₋₄アルキルアリール、OH、またはNH₂から選択され、

Gは、下記の環系を含むが、それらに限定されるわけではない、5または6員、ホモ芳香族または不飽和、置換または無置換、複素環であり：



ここで、記号「*」は縮合環「A」と「G」との間で共有される結合を示し、

R⁵はH、C₁₋₆アルキル、フェニル、置換フェニル、置換C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、または置換C₁₋₆アルコキシから選択され、

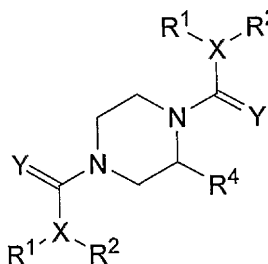
R⁶およびR⁸は、R⁶またはR⁸の一方が水素ではないとの条件で、H、C₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、置換C₁₋₆アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルアミノ、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルオキシ、置換ビフェニルオキシ、ナブチル(naphthyl)、置換ナブチルから独立に選択され、かつ

R⁷はフェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルメチレン、置換ビフェニルメチレン、ナブチル、置換ナブチル、ナブチルメチレン、および置換ナブチルメチレンから選択される。

【請求項 4】

AT₂受容体アンタゴニストが式(II)で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩

から選択される、請求項1記載の方法：



(II)

式中：

R^1 および R^2 は、 R^1 または R^2 の一方が水素ではないとの条件で、H、フェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリール、置換ビフェニルメチレンならびに飽和および不飽和置換ビフェニルメチレンから独立に選択され、

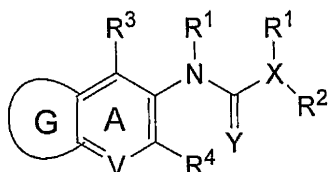
R^4 はカルボキシレート、カルボン酸、サルフェート、ホスフェート、スルホンアミド、ホスホンアミドまたはアミドから選択され、

Xは、Xが硫黄または酸素であるとき、 R^1 または R^2 の一方は存在しないとの条件で、CH、窒素、硫黄または酸素から選択され、かつ

Yは硫黄、酸素またはN- R^N から選択され、ここで R^N はH、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、 C_{1-4} アルキルアリール、置換 C_{1-4} アルキルアリール、OH、または NH_2 から選択される。

【請求項5】

AT2受容体アンタゴニストが式(III)で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選択される、請求項1記載の方法：



(III)

式中：

R^1 、 R^2 および R^3 は、 R^1 または R^2 の少なくとも一つが水素ではないとの条件で、H、フェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキルから独立に選択され、

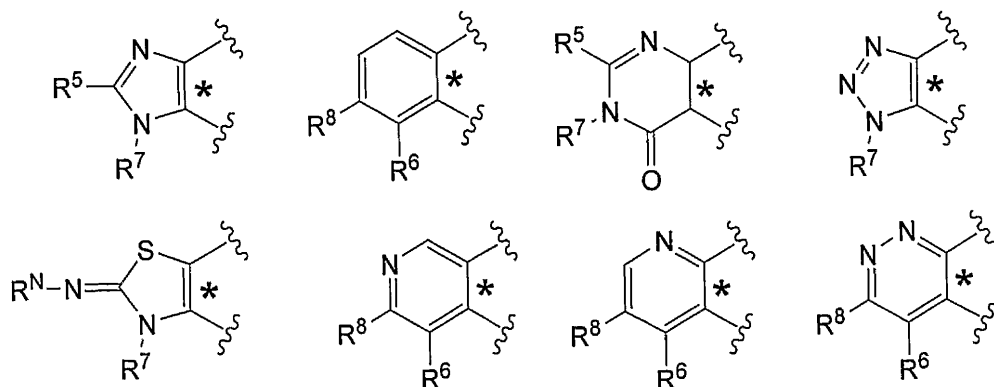
Xは、Xが硫黄もしくは酸素であるとき、 R^1 もしくは R^2 の一方は存在しないとの条件で、CH、窒素、硫黄もしくは酸素から選択されるか、または R^1 および R^2 の両方が存在しないとの条件で、アリールもしくはヘテロアリールであり、

VはCHまたは窒素原子から選択され、

Yは硫黄、酸素またはN- R^N から選択され、ここで R^N はH、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、 C_{1-4} アルキルアリール、置換 C_{1-4} アルキルアリール、OH、または NH_2 から選択され、

R^4 はカルボキシレート、カルボン酸、サルフェート、ホスフェート、スルホンアミド、ホスホンアミド、またはアミドから選択され、

Gは、下記の環系を含むが、それらに限定されるわけではない、5または6員、ホモ芳香族または不飽和、置換または無置換、複素環であり：



ここで、記号「*」は縮合環「A」と「G」との間で共有される結合を示し、

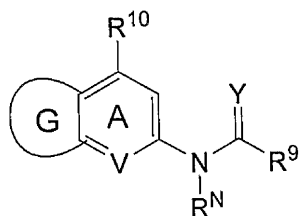
R^5 はH、 C_{1-6} アルキル、フェニル、置換フェニル、置換 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシから選択され、

R^6 および R^8 は、 R^6 または R^8 の一方が水素ではないとの条件で、H、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、置換 C_{1-6} アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルアミノ、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルオキシ、置換ビフェニルオキシ、ナブチル、置換ナブチルから独立に選択され、かつ

R^7 はフェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルメチレン、置換ビフェニルメチレン、ナブチル、置換ナブチル、ナブチルメチレン、および置換ナブチルメチレンから選択される。

【請求項6】

AT2受容体アンタゴニストが式(IV)で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選択される、請求項1記載の方法：

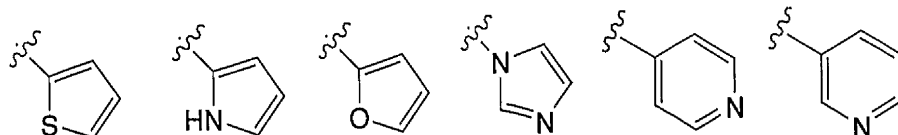


(IV)

式中：

R^{10} はH、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、フェニル、置換フェニル、置換 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシから選択され、

R^9 は $-NR^{13}R^{14}$ から選択され、ここで R^{13} および R^{14} は C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、 C_{1-4} アルキルアリール、置換 C_{1-4} アルキルアリール、OH、または NH_2 ；下記を含むが、それらに限定されるわけではない、5または6員、飽和または不飽和、置換または無置換、炭素環または複素環：

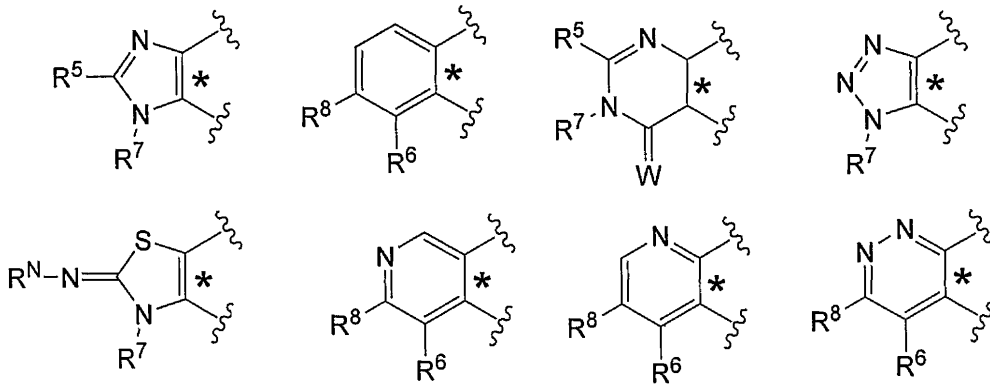


から独立に選択され、

VはCHまたは窒素原子から選択され、

Yは硫黄、酸素または $N-R^N$ から選択され、ここで R^N はH、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、 C_{1-4} アルキルアリール、置換 C_{1-4} アルキルアリール、OH、または NH_2 から選択され、

Gは、下記の環系を含むが、それらに限定されるわけではない、5または6員、ホモ芳香族または複素環式、不飽和、置換環であり：



ここで、記号「*」は縮合環「A」と「G」との間で共有される結合を示し、

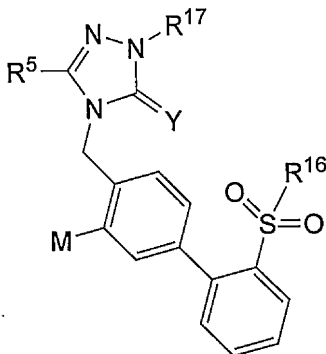
R^5 は C_{1-6} アルキル、フェニル、置換フェニル、置換 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシから選択され、

R^6 および R^8 は、 R^6 または R^8 の一方が水素ではないとの条件で、H、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、置換 C_{1-6} アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルアミノ、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルオキシ、置換ビフェニルオキシ、ナブチル、置換ナブチルから独立に選択され、かつ

R^7 はフェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルメチレン、置換ビフェニルメチレン、ナブチル、置換ナブチル、ナブチルメチレン、および置換ナブチルメチレンから選択される。

【請求項7】

AT2受容体アンタゴニストが式(V)で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選択される、請求項1記載の方法：



(V)

式中：

MはHまたはハロゲン(フルオロ、プロモ、ヨード、クロロ)であり、

R^5 は C_{1-6} アルキル、フェニル、置換フェニル、置換 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシから選択され、

R^{16} は C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} ジアルキルアミノ、置換 C_{1-6} アルキルアミノ、置換ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、置換アリールアミノ、置換ジアリールアミノ、アルキルアリールアミノ、ジアルキルアリールアミノ、置換アルキルアリールアミノ、置換ジアルキルアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、置換ヘテロアリールアミノ、シクロアルキルアミノ、ジシクロアルキルアミノ、ジヘテロアリールアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルキルアリールカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノから選択され、かつ

R^{17} は C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、フェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルメチレン、置換ビフェニルメチレン、ナブチル、置換ナブチル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールから選択される。

【請求項8】

AT2受容体アンタゴニストが式(VIII)で表されるペプチド化合物、またはその薬学的に

適合性の塩から選択される、請求項1記載の方法：

R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 -Pro- R_7 (VIII)

式中：

R_1 は存在しないか、あるいは水素、スクシニル、L-アスパルチル、サルコシル、L-セリル、スクシナミル、L-プロピル、グリシル、L-チロシル、N-ニコチノイル-チロシル、またはD-もしくはL-アスパラギルから選択され；

R_2 はアルギニルまたはN-ベンゾイルカルボニルアルギニルから選択され；

R_3 は存在しないか、またはバリルであり；

R_4 は存在しないか、またはL-フェニルアラニルもしくはL-チロシルから選択され；

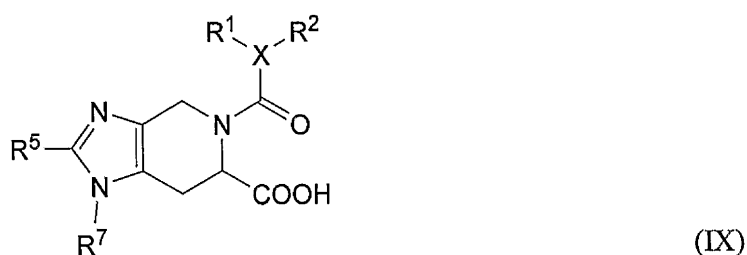
R_5 はバリル、L-イソロイシル、L-アラニルまたはL-リシルから選択され；

R_6 はL-ヒスチジル、L-イソロイシル、L-チロシルまたはp-アミノフェニルアラニルから選択され；かつ

R_7 はL-アラニン、L-チロシン、L-もしくはD-ロイシン、グリシン、L-イソロイシンまたは-アラニン残基から選択される。

【請求項9】

AT₂受容体アンタゴニストが式(IX)で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選択される、請求項3記載の方法：



式中：

XはCHまたは窒素から選択され、

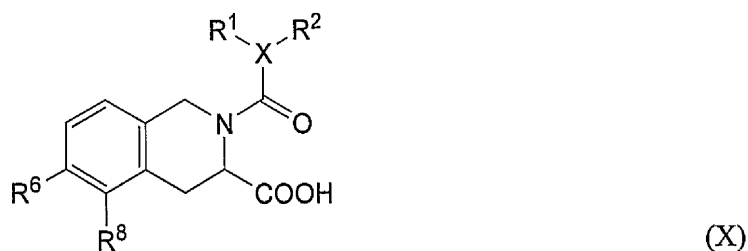
R^1 および R^2 は、フェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、およびヘテロアリールから独立に選択され、

R^5 は水素、 C_{1-6} アルキル、フェニル、置換フェニル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、および置換 C_{1-6} アルコキシから選択され、かつ

R^7 はフェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルメチレン、置換ビフェニルメチレン、ナブチル、置換ナブチル、ナブチルメチレン、および置換ナブチルメチレンから選択される。

【請求項10】

AT₂受容体アンタゴニストが式(X)で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選択される、請求項3記載の方法：



式中：

XはCHまたは窒素から選択され、

R^1 および R^2 は、フェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、およびヘテロアリールから独立に選択され、かつ

R^6 および R^8 は、 R^6 または R^8 の一方が水素ではないとの条件で、H、 C_{1-6} アルキル、置換C

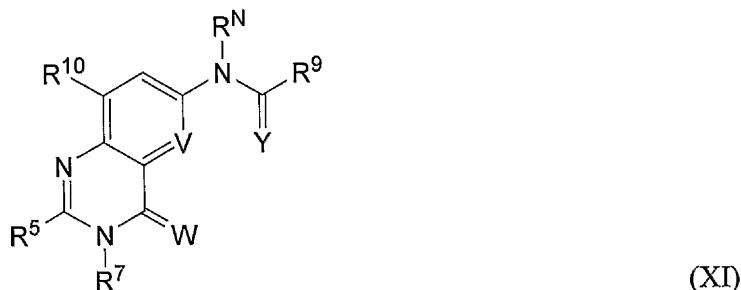
C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、置換、 C_{1-6} アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルアミノ、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルオキシ、置換ビフェニルオキシ、ナブチル、置換ナブチルから独立に選択される。

【請求項 1 1】

AT2受容体アンタゴニストが、 R^1 および R^2 は、フェニルまたは置換フェニル、 C_{1-6} アルキル、置換ビフェニルメチレンから独立に選択され、XはCHまたは窒素から選択され、かつ R^4 はカルボン酸である、式(II)で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選択される、請求項4記載の方法。

【請求項 1 2】

AT2受容体アンタゴニストが式(XI)で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選択される、請求項6記載の方法：



式中：

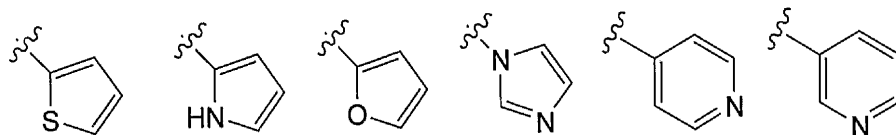
VはCHまたは窒素原子から選択され、

YおよびWは硫黄、酸素または $N-R^N$ から独立に選択され、ここで R^N はH、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、 C_{1-4} アルキルアリール、置換 C_{1-4} アルキルアリール、OH、または NH_2 から選択され、

R^5 は C_{1-6} アルキル、フェニル、置換フェニル、置換 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシから選択され、

R^7 はフェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルメチレン、置換ビフェニルメチレン、ナブチル、置換ナブチル、ナブチルメチレン、および置換ナブチルメチレンから選択され、

R^9 は $-NR^{13}R^{14}$ から選択され、ここで R^{13} および R^{14} は C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、 C_{1-4} アルキルアリール、置換 C_{1-4} アルキルアリール、OH、または NH_2 ；下記を含むが、それらに限定されるわけではない、5または6員、飽和または不飽和、置換または無置換、炭素環または複素環：



から独立に選択され、かつ

R^{10} はH、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、フェニル、置換フェニル、置換 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシから選択される。

【請求項 1 3】

AT2受容体アンタゴニストが、 R^1 および R^2 はフェニルであり、XはCHであり、 R^5 は水素または C_{1-4} アルキルであり、かつ R^7 は置換ベンジルから選択される、式(IX)で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選択される、請求項3または9のいずれか一項記載の方法。

【請求項 1 4】

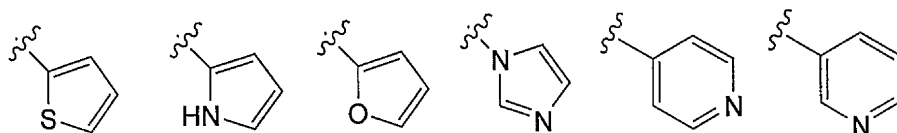
AT2受容体アンタゴニストが、 R^5 は水素であり、かつ R^7 は4-(N,N-ジメチルアミノ)-3-メチルベンジル、4-メトキシ-3-メチルベンジル、4-アミノ-3-メチルベンジルから選択される、式(IX)で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選択される、請求項3、9または13のいずれか一項記載の方法。

【請求項 15】

AT2受容体アンタゴニストが、 R^1 および R^2 はフェニルまたは置換フェニルから独立に選択され、 X はCHであり、 R^4 はカルボン酸であり、 R^6 は C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、置換 C_{1-6} アルコキシ、フェニル、フェニルオキシから選択され、かつ R^8 はH、フェニル、フェニルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルアミノ、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルオキシ、置換ビフェニルオキシ、ナブチル、および置換ナブチルから選択される、式(X)で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選択される、請求項10記載の方法。

【請求項 16】

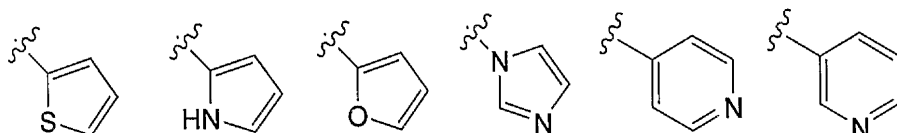
AT2受容体アンタゴニストが、 V はCHであり、 Y および W は酸素であり、 R^5 は C_{1-6} アルキル、フェニル、置換フェニル、置換 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシから選択され、 R^7 はビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルメチレン、置換ビフェニルメチレン、ナブチル、置換ナブチル、ナブチルメチレン、および置換ナブチルメチレンから選択され、 R^N はH、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリール、置換アリール、 C_{1-4} アルキルアリール、置換 C_{1-4} アルキルアリール、OH、または NH_2 から選択され、 R^9 は $-NR^{13}R^{14}$ から選択され、ここで R^{13} および R^{14} は C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、 C_{1-4} アルキルアリール、置換 C_{1-4} アルキルアリール、OH、または NH_2 ；下記を含むが、それらに限定されるわけではない、5または6員、飽和または不飽和、置換または無置換、炭素環または複素環：



から独立に選択され、かつ R^{10} はH、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、フェニル、置換フェニル、置換 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシから選択される、式(XI)で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選択される、請求項12記載の方法。

【請求項 17】

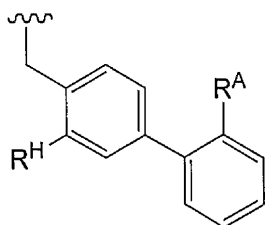
AT2受容体アンタゴニストが、 V はCHであり、 Y および W は酸素であり、 R^5 は C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシから選択され、 R^7 はビフェニルメチレン、置換ビフェニルメチレン、ナブチルメチレン、および置換ナブチルメチレンから選択され、 R^N はH、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリール、置換アリール、 C_{1-4} アルキルアリール、置換 C_{1-4} アルキルアリールから選択され、 R^9 は $-NR^{13}R^{14}$ から選択され、ここで R^{13} および R^{14} は C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、 C_{1-4} アルキルアリール、置換 C_{1-4} アルキルアリール；下記を含むが、それらに限定されるわけではない、5または6員、飽和または不飽和、置換または無置換、炭素環または複素環：



から独立に選択され、かつ R^{10} はHである、式(XI)で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選択される、請求項12または16のいずれか一項記載の方法。

【請求項 18】

AT2受容体アンタゴニストが、 R^7 は式(XII)で表される置換ビフェニルメチレン基から選択される、式(XI)で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選択される、請求項12、16、または17のいずれか一項記載の方法：



(XII)

式中：

R^H は水素、-OH、-SH、-HN₂、ニトリル、CF₃、ハロ(F、Cl、Br、I)、-NO₂、C₁-C₄アルキルアミノ、C₁-C₄ジアルキルアミノから選択され、かつ

R^A はC₁-C₁₀アルキル、C₃-C₁₀アルケニル、C₃-C₁₀アルキニル、アリール、-(C₁-C₄アルキル)アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、C₃-C₇-シクロアルキル、C₁-C₄-過フルオロアルキル、-OH、-SH、-HN₂、ニトリル、C₁-C₁₀-アルコキシ、ハロC₁₋₄アルキル、ヒドロキシC₁₋₄アルキル、C₁-C₁₀-アルキルチオ、-CF₃、ハロ(F、Cl、Br、I)、-NO₂、-CO₂R²³、-NH₂、C₁-C₄アルキルアミノ、C₁-C₄ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アリールC₁₋₄アルキルアミノ、アリールC₁₋₄ジアルキルアミノ、アリールオキシ、アリールC₁₋₄アルキルオキシ、ホルミル、C₁₋₁₀アルキルカルボニルおよびC₁₋₁₀アルコキシカルボニル、-PO₃H₂、-CO₂H、-CONHSO₂R²¹、-CONHSO₂NHR²⁰、-NHCONHSO₂R²¹、-NHSO₂R²¹、-NHSO₂NHCOR²¹、-SO₂NHR²⁰、-SO₂NHCOR²¹、-SO₂NHCONHR²⁰、-SO₂NHCO₂R²¹、テトラゾリル、-CHO、-CONH₂、-NHCHO、-CO-(C₁-C₆過フルオロアルキル)、-S(O)_r-(C₁-C₆過フルオロアルキル)から選択され、ここでR²⁰はH、C₁-C₅-アルキル、アリール、-(C₁-C₄-アルキル)-アリール、ヘテロアリールであり；R²¹は、アリール、ヘテロアリール、-OH、-SH、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₄アルキルチオ、-CF₃、ハロ、-NO₂、-CO₂R²³、-NH₂、C₁-C₄-アルキルアミノ、C₁-C₄-ジアルキルアミノ、-PO₃H₂、またはヘテロアリールからなる群より選択される置換基で置換されていてもよいアリール、C₃-C₇-シクロアルキル、C₁-C₄-過フルオロアルキル、C₁-C₄アルキルであり；かつR²²はC₁-C₆-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、アリール、-(C₁-C₅-アルキル)-アリール、またはヘテロアリールから選択される。

【請求項 19】

AT₂受容体アンタゴニストがAT₂受容体ポリペプチドと免疫相互作用性である抗原結合分子である、請求項1記載の方法。

【請求項 20】

AT₂受容体アンタゴニストがAT₂遺伝子の発現産物のレベルまたは機能活性を阻害、または他の様式で低下させる核酸分子である、請求項1記載の方法。

【請求項 21】

AT₂受容体アンタゴニストがアンチセンス分子である、請求項20記載の方法。

【請求項 22】

AT₂受容体アンタゴニストがリボザイムである、請求項20記載の方法。

【請求項 23】

AT₂受容体アンタゴニストがRNAi分子である、請求項20記載の方法。

【請求項 24】

AT₂受容体アンタゴニストが、薬学的に許容される担体または希釈剤を含む組成物の形で投与される、請求項1記載の方法。

【請求項 25】

前記組成物を注射、局所適用、または経口経路から選択される経路により、神経障害状態を治療または予防するのに有効である期間および量で投与する、請求項24記載の方法。

【請求項 26】

神経障害状態が原発性神経障害である、請求項1記載の方法。

【請求項 27】

神経障害状態が続発性神経障害である、請求項1記載の方法。

【請求項 28】

神経障害状態が末梢神経障害状態である、請求項1記載の方法。

【請求項 29】

神経障害状態が機械的神経損傷または生化学的神経損傷から引き起こされる、請求項28記載の方法。

【請求項 30】

神経障害状態が疼痛性糖尿病性神経障害(PDN)または関連状態である、請求項18記載の方法。

【請求項 31】

被験者の神経障害性疼痛を予防または軽減する方法であって、任意で薬学的に許容される担体および/または希釈剤を含む組成物の形である、AT₂受容体アンタゴニストの有効量を被験者に投与する段階を含む方法。

【請求項 32】

神経障害状態を有する、または神経障害状態を発症するリスクが高い被験者において鎮痛をもたらす方法であって、任意で薬学的に許容される担体および/または希釈剤を含む組成物の形である、AT₂受容体アンタゴニストの有効量を被験者に投与する段階を含む方法。

【請求項 33】

神経障害状態を有する、または神経障害状態を発症するリスクが高い被験者において鎮痛をもたらす医用薬剤の製造における、AT₂受容体アンタゴニストの使用。

【請求項 34】

AT₂受容体に拮抗する薬剤を同定する方法であって、調製物を試験薬剤と接触させる段階(ここで調製物は(i)AT₂受容体ポリペプチドの少なくとも生物活性断片、またはその変異体もしくは誘導体に対応するアミノ酸配列を含むポリペプチド;あるいは(ii)AT₂受容体ポリペプチドをコードする遺伝子の発現を調節する遺伝子配列の少なくとも一部を含むポリヌクレオチドであって、レポーター遺伝子に機能的に連結されているポリヌクレオチドを含む)と、AT₂受容体ポリペプチドまたはレポーター遺伝子の発現産物のレベルまたは機能活性における低下を、試験薬剤非存在下での通常または基準のレベルまたは機能活性と比べて検出する段階(この低下は、薬剤がAT₂受容体アンタゴニストであることを示す)とを含む方法。

【請求項 35】

AT₂受容体を発現する細胞の第一試料をAT₂受容体リガンドと接触させて、マーカーを測定する段階と;AT₂受容体を発現する細胞の第二試料を薬剤およびリガンドと接触させて、マーカーを測定する段階と;細胞の第一試料のマーカーを細胞の第二試料のマーカーと比較する段階とを含む、請求項34記載の方法。

【請求項 36】

AT₂受容体の活性化または細胞の増殖もしくは分化に関連する一つまたは複数のマーカー、あるいはマーカーの組み合わせを測定する段階を含む、請求項34記載の方法。

【請求項 37】

一つまたは複数のマーカーがZfh₁発現、酸化窒素レベルまたは酸化窒素シンターゼレベルから選択される、請求項36記載の方法。

【請求項 38】

一つまたは複数のマーカーがZfh₁発現、酸化窒素レベルまたは酸化窒素シンターゼレベルから選択され、Zfh₁発現または酸化窒素レベルまたは酸化窒素シンターゼのレベルもしくは機能活性または細胞の分化の任意の一つまたは複数に阻害または他の様式で低下させる場合に、薬剤が陽性と評価される、請求項36記載の方法。

【請求項 39】

神経障害状態を有する、または神経障害状態を発症するリスクが高い被験者において鎮痛をもたらすための薬剤の製造法であって、請求項34記載のAT₂受容体に拮抗すると予想される薬剤を試験する段階と;拮抗作用について陽性と評価されることに基づいて薬剤を

合成する段階とを含む方法。

【請求項 40】

神経障害状態を治療または予防するための薬剤の効果を改善するために、薬剤を誘導体化する段階と、誘導体化した薬剤を薬学的に許容される担体または希釈剤と共に任意に製剤化する段階とをさらに含む、請求項39記載の方法。