

【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24年4月26日(2012.4.26)

【公表番号】特表2011-513484(P2011-513484A)

【公表日】平成23年4月28日(2011.4.28)

【年通号数】公開・登録公報2011-017

【出願番号】特願2010-550687(P2010-550687)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 17/04 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/06

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 17/04

A 6 1 P 29/00

【手続補正書】

【提出日】平成24年3月8日(2012.3.8)

【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】

患者における疼痛または搔痒を治療する方法であって、該患者に、

(i) 侵害受容器または搔痒受容器上に存在するチャンネル形成受容体を活性化する第1の化合物、

(ii) 1以上の電位依存性イオンチャンネルの内側に適用した場合に該チャンネルを阻害するが、該チャンネルの外側に適用した場合には該チャンネルを実質的に阻害しない第2の化合物であって、前記チャンネル形成受容体が活性化された場合に該受容体を通じて侵害受容器または搔痒受容器に進入することができる、前記第2の化合物、および、

(iii) 1以上の電位依存性イオンチャンネルを阻害する第3の化合物であって、膜透過性である、前記第3の化合物、

を投与することを含む、前記方法。

【請求項2】

前記第1の化合物が、TRPV1、P2X(2/3)、TRPA1、およびTRPM8からなる群より選択されるチャンネル形成受容体を活性化する、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記第1の化合物が、カプサイシン、ジヒドロカプサイシンおよびノルジヒドロカプサイシン、リドカイン、アルチカイン、プロカイン、テトラカイン、メピビカイン、ブピビカイン、オイグノール、樟脑、クロトリマゾール、アルバニル(N-アラキドノイルバニルアミン)、アナンダミド、2-アミノエトキシジフェニルボレート(2APB)、AM404、レシニフェラトキシン、ホルボール12-フェニルアセテート13-アセテート20-ホモバニレート(PPAHV)、オルバニル(NE 19550)、OLDA(N-オレオイルドーパミン)、N-アラキドニルドーパミン(NADA)、6'-ヨードレシニフェラトキシン(6'-IRTX)、C18 N-アシリエタノールアミン、12-ヒドロペルオキシエイコサテトラエン酸などのリポキシゲナーゼ誘導

体、ノニバミド、テトラヒドロイソキノリンの脂肪酸アシルアミド、インヒビターシステインノット(ICK)ペプチド(バニロトキシン)、ピペリン、MSK195(N-[2-(3,4-ジメチルベンジル)-3-(ピバロイルオキシ)プロピル]-2-[4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシフェニル]アセトアミド)、JYL79(N-[2-(3,4-ジメチルベンジル)-3-(ピバロイルオキシ)プロピル]-N'-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)チオウレア)、ヒドロキシ- -サンショオール、2-アミノエトキシジフェニルボレート、10-ショーガオール、オレイルジングロール、オレイルショーガオール、SU200(N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)チオウレア)、アプリンジン、ベンゾカイン、ブタカイン、コカイン、ジブカイン、エンカイニド、メキシレチン、オキセタカイン、ブリロカイン、プロバラカイン、プロカイナミド、n-アセチルプロカイナミド、クロロプロカイン、ジクロニン、エチドカイン、レボブピバカイン、ロピバカイン、シクロメチカイン、ジメトカイン、プロポキシカイン、トリメカイン、およびシンポカインからなる群より選択されるTRPV1受容体のアクチベーターである、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

前記第1の化合物が、シンナムアルデヒド、アリル-イソチオシナネット、ジアリルジルフィド、イチリン、シナモンオイル、ウィンターグリーンオイル、クローブオイル、アクロレイン、ヒドロキシ- -サンショオール、2-アミノエトキシジフェニルボレート、4-ヒドロキシノネナール、メチルp-ヒドロキシベンゾエート、マスターDオイル、3'-カルバモイルビフェニル-3-イルシクロヘキシルカルバメート(URB597)、およびファルネシルチオサリチル酸からなる群より選択されるTRPA1受容体のアクチベーターである、請求項2に記載の方法。

【請求項5】

前記第1の化合物が、ATP、2-メチルチオ-ATP、2'および3'-O-(4-ベンゾイルベンゾイル)-ATP、およびATP5'-O-(3-チオトリホスフェート)からなる群より選択されるP2X受容体のアクチベーターである、請求項2に記載の方法。

【請求項6】

前記第1の化合物が、メントール、イシクリン、ユーカリプトール、リナロール、ゲラニオール、およびヒドロキシシトロネラールからなる群より選択されるTRPM8受容体のアクチベーターである、請求項2に記載の方法。

【請求項7】

前記第2の化合物が電位依存性ナトリウムチャンネルを阻害する、請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項8】

前記第2の化合物が、QX-314、N-メチル-プロカイン、QX-222、N-オクチル-グアニジン、9-アミノアクリジン、パンクロニウム、または細胞の内側に存在する場合に電位依存性ナトリウムチャンネルを阻害する他の低分子量の荷電分子である、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

前記第2の化合物が電位依存性カルシウムチャンネルを阻害する、請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項10】

前記化合物がD-890(第四級メトキシベラパミル)、CERM 11888(第四級ベブリジル)、または細胞の内側に存在する場合に電位依存性カルシウムチャンネルを阻害する他の低分子量の荷電分子である、請求項9に記載の方法。

【請求項11】

前記第2の化合物が、リルゾール、メキシリチン、フェニトイン、カルバマゼピン、プロカイン、トカイニド、ブリロカイン、アルチカイン、ブピビカイン、メピビシン、ジイソビラミド、ベンシクラン、キニジン、ブレチリウム、リファリジン、ラモトリジン、フルナリジン、およびフルスピリレンからなる群より選択される化合物の第四級アミン誘導体または他の荷電誘導体である、請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記第3の化合物が、1以上の電位依存性イオンチャネルを阻害し、且つ膜透過性である、請求項1～11のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記第3の化合物が、リドカイン、アルチカイン、テトラカイン、ブピビカイン、プロカイン、およびメピビカインからなる群より選択される、請求項12に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記第1の化合物がカプサイシンであり、前記第2の化合物がQX-314であり、前記第3の化合物がリドカインである、請求項1に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記疼痛が神経障害性疼痛である、請求項1～14のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記疼痛が炎症性疼痛である、請求項1～14のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記疼痛が侵害性疼痛である、請求項1～14のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記疼痛が処置性疼痛である、請求項1～14のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記疼痛が、食道癌、過敏性腸症候群(IBS)、または特発性神経障害により引き起こされる、請求項1～14のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 2 0】

(i)TRPV1受容体のアクチベーターである第1の化合物であって、ジヒドロカプサイシン、ノルジヒドロカプサイシン、リドカイン、アルチカイン、プロカイン、テトラカイン、メピビカイン、ブピビカイン、樟脑、クロトリマゾール、テトラヒドロイソキノリンの脂肪酸アシルアミド、アプリンジン、ベンゾカイン、ブタカイン、コカイン、ジブカイン、エンカイニド、メキシレチン、オキセタカイン(オキセタザイン)、ブリロカイン、プロパラカイン、プロカイナミド、n-アセチルプロカイナミド、クロロプロロカイン(ネサカイン、ネスカイン)、ジクロニン、エチドカイン、レボブピバカイン、ロピバカイン、シクロメチカイン、ジメトカイン(ラロカイン)、プロポキシカイン、トリメカイン、およびシンポカインから選択される、前記第1の化合物、および、

(ii)1以上の電位依存性イオンチャネルの内側に適用した場合に該チャネルを阻害するが、該チャネルの外側に適用した場合には該チャネルを実質的に阻害しない第2の化合物であって、チャネル形成受容体が活性化された場合に該受容体を通じて侵害受容器または搔痒受容器に進入することができる、前記第2の化合物、を含む組成物。

【請求項 2 1】

(i)侵害受容器または搔痒受容器上に存在するチャネル形成受容体を活性化する第1の化合物、

(ii)1以上の電位依存性イオンチャネルの内側に適用した場合に該チャネルを阻害するが、該チャネルの外側に適用した場合には該チャネルを実質的に阻害しない第2の化合物であって、前記チャネル形成受容体が活性化された場合に該受容体を通じて侵害受容器または搔痒受容器に進入することができる、前記第2の化合物、および、

(iii)1以上の電位依存性イオンチャネルを阻害する第3の化合物であって、膜透過性である、前記第3の化合物、を含む組成物。

【請求項 2 2】

前記第1の化合物がTRPV1、P2X(2/3)、TRPA1、およびTRPM8から選択される受容体を活性化する、請求項21に記載の組成物。

【請求項 2 3】

TRPV1受容体のアクチベーターが、カプサイシン、ジヒドロカプサイシンおよびノルジ

ヒドロカプサイシン、リドカイン、アルチカイン、プロカイン、テトラカイン、メビビカイン、ブピビカイン、オイゲノール、樟腦、クロトリマゾール、アルバニル (N-アラキドノイルバニルアミン)、アナンダミド、2-アミノエトキシジフェニルボレート (2APB)、AM404、レシニフェラトキシン、ホルボール12-フェニルアセテート13-アセテート20-ホモバニレート (PPAHV)、オルバニル (NE 19550)、OLDA (N-オレオイルドーパミン)、N-アラキドニルドーパミン (NADA)、6'-ヨードレシニフェラトキシン (6'-IRTX)、C18 N-アシルエタノールアミン、リポキシゲナーゼ誘導体、インヒビターシステインノット (IC K) ペプチド (バニロトキシン)、ビペリン、MSK195 (N-[2-(3,4-ジメチルベンジル)-3-(ピバロイルオキシ)プロピル]-2-[4-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシフェニル]アセトアミド)、JYL79 (N-[2-(3,4-ジメチルベンジル)-3-(ピバロイルオキシ)プロピル]-N'-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)チオウレア)、ヒドロキシ- -サンショオール、2-アミノエトキシジフェニルボレート、10-ショーガオール、オレイルジングロール、オレイルショーガオール、SU200 (N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)チオウレア)、ノニバミド、テトラヒドロイソキノリンの脂肪酸アシルアミド、アブリジン、ベンゾカイン、ブタカイン、コカイン、ジブカイン、エンカイニド、メキシレチン、オキセタカイン(オキセタザイン)、プリロカイン、プロパラカイン、プロカイナミド、n-アセチルプロカイナミド、クロロプロカイン(ネサカイン、ネスカイン)、ジクロニン、エチドカイン、レボブピバカイン、ロピバカイン、シクロメチカイン、ジメトカイン(ラロカイン)、プロポキシカイン、トリメカイン、およびシンボカインから選択されるか、または、

TRPA1受容体のアクチベーターが、シンナムアルデヒド、アリル-イソチオシナネット、ジアリルジスルフィド、イチリン、シナモンオイル、ウィンターグリーンオイル、クローブオイル、アクロレイン、ヒドロキシ- -サンショオール、2-アミノエトキシジフェニルボレート、4-ヒドロキシノネナール、メチルp-ヒドロキシベンゾエート、マスターードオイル、3'-カルバモイルビフェニル-3-イルシクロヘキシルカルバメート (URB597)、およびファルネシルチオサリチル酸から選択されるか、または、

P2X受容体のアクチベーターが、2-メチルチオ-ATP、2'および3'-O-(4-ベンゾイルベンゾイル)-ATP、およびATP5'-O-(3-チオトリホスフェート)から選択されるか、または、

TRPM8受容体のアクチベーターが、メントール、イシクリン、ユーカリプトール、リナロール、ゲラニオール、およびヒドロキシトロネラールから選択される、

請求項 2 2 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

経口、非経口(例えば静脈内、筋肉内)、直腸、皮膚、皮下、局所、経皮、舌下、鼻内、膣内、くも膜下、硬膜外、もしくは眼内投与、または注射、吸入による投与、または鼻もしくは口腔粘膜との直接的接触のために製剤化されたものである、請求項 2 0 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 5】

細胞において1以上の電位依存性イオンチャネルを阻害する方法であって、該細胞を、

(i) 侵害受容器または搔痒受容器上に存在するチャネル形成受容体を活性化する第1の化合物、および、

(ii) 1以上の電位依存性イオンチャネルの内側に適用した場合に該チャネルを阻害するが、該チャネルの外側に適用した場合には該チャネルを実質的に阻害しない第2の化合物であって、前記チャネル形成受容体が活性化された場合に該受容体を通じて侵害受容器または搔痒受容器に進入することができる、前記第2の化合物、と接触させることを含む、前記方法。

【請求項 2 6】

細胞において1以上の電位依存性イオンチャネルを阻害する方法であって、該細胞を、

(i) 侵害受容器または搔痒受容器上に存在するチャネル形成受容体を活性化する第1の

化合物、

(ii)1以上の電位依存性イオンチャンネルの内側に適用した場合に該チャンネルを阻害するが、該チャンネルの外側に適用した場合には該チャンネルを実質的に阻害しない第2の化合物であって、前記チャンネル形成受容体が活性化された場合に該受容体を通じて侵害受容器または搔痒受容器に進入することができる、前記第2の化合物、および、

(iii)1以上の電位依存性イオンチャンネルを阻害する第3の化合物であって、膜透過性である、前記第3の化合物、
と接触させることを含む、前記方法。

【請求項27】

前記第1の化合物がTRPV1、P2X(2/3)、TRPA1、およびTRPM8からなる群より選択される受容体を活性化する、請求項25または26に記載の方法。

【請求項28】

化合物が疼痛または搔痒の治療に有用であると同定するための方法であって、

(a)TRPV1、TRPA1、TRPM8、またはP2X(2/3)発現ニューロンの外側を、

(i)TRPV1、TRPA1、TRPM8またはP2X(2/3)受容体を活性化する第1の化合物、

(ii)1以上の電位依存性イオンチャンネルの内側に適用した場合に該チャンネルを阻害するが、該チャンネルの外側に適用した場合には該チャンネルを実質的に阻害しない第2の化合物、

(iii)1以上の電位依存性イオンチャンネルを阻害する第3の化合物であって、膜透過性である、前記第3の化合物、

と接触させる工程、および、

(b)該第2の化合物が該ニューロンにおいて該電位依存性イオンチャンネルを阻害するか否かを決定する工程、

を含み、該第2の化合物による該電位依存性イオンチャンネルの阻害により、該第2の化合物を疼痛または搔痒の治療に有用な化合物として同定する、前記方法。