

【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掻痒を治療する方法であって、該患者に、

(i) 侵害受容器または掻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掻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、メピピカイン、プビピカイン、オイゲノール、樟脳、クロトリマゾール、アルバニル(N-アラキドニールバニルアミン)、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-アラキドニールドーパミン(NADA)、6'-ヨードレシニフェラトキシシン(6'-IRTX)、C18 N-アシルエタノールアミン、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(パニコトキシン)、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、オレイルジンゲロール、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、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、ジクロニン、エチドカイン、レボプピバカイン、ロピバカイン、シクロメチカイン、ジメトカイン、プロボキシカイン、トリメカイン、およびシンボ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-イソチオシナネート、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、マスタードオイル、3'-カルバモイルピフェニル-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ナ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(第四級ベプリジル)、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、プリロカイン、アルチカイン、プピビカイン、メビピシン、ジイソピラミド、ベンシ克蘭、キニジン、プレチリウム、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ンネルを阻害し、且つ膜透過性である、請求項 1 ~ 1 1 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、ブピピカイン、プロカイン、およびメピピカインからなる群より選択される、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記第1の化合物がカブサイシンであり、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 ~ 1 4 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 ~ 1 4 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 ~ 1 4 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 ~ 1 4 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 ~ 1 4 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、ジヒドロカブサイシン、ノルジヒドロカブサイシン、リドカイン、アルチカイン、プロカイン、テトラカイン、メピピカイン、ブピピカイン、樟脳、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)、プリロカイン、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(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)、プロボキシカイン、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、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、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 2 1 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、カブサイシン、ジヒドロカブサイシンおよびノルジ

ヒドロカブサイシン、リドカイン、アルチカイン、プロカイン、テトラカイン、メピピカイン、プピピカイン、オイゲノール、樟脳、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シン(6'-IRTX)、C18 N-アシルエタノールアミン、リボキシゲナーゼ誘導体、インヒビターシステインノット(ICK)ペプチド(パニロトキシシン)、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、オレイルジンゲロール、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)、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、レボプピバカイン、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)、プロボキシカイン、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-イソチオシナネート、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、マスタードオイル、3'-カルバモイルピフェニル-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、およびヒドロキシシトロネラールから選択される、請求項22に記載の組成物。

【請求項24】

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、腔内、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20~23のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項25】

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

(i)侵害受容器または掻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、および、

(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掻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26】

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

(i)侵害受容器または掻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、
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どうかを決定する工程、

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。