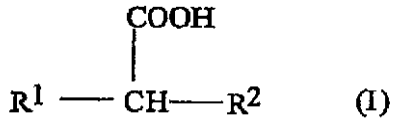
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成17年12月22日(2005.12.22)

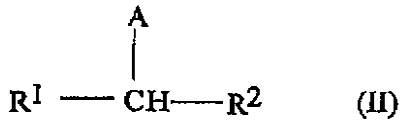
【公表番号】特表2005-500305(P2005-500305A)
【公表日】平成17年1月6日(2005.1.6)
【年通号数】公開・登録公報2005-001
【出願番号】特願2003-506619(P2003-506619)
【国際特許分類第７版】
Ａ６１Ｋ　31/19
Ａ６１Ｋ　31/16
Ａ６１Ｋ　31/22
Ａ６１Ｋ　31/661
Ａ６１Ｋ　31/685
Ａ６１Ｋ　38/00
Ａ６１Ｐ　25/04
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　31/19
Ａ６１Ｋ　31/16
Ａ６１Ｋ　31/22
Ａ６１Ｋ　31/661
Ａ６１Ｋ　31/685
Ａ６１Ｐ　25/04
Ａ６１Ｋ　37/22

【手続補正書】
【提出日】平成17年3月30日(2005.3.30)
【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】
哺乳動物における痛みを処置、軽減または防ぐ医薬を製造するための化合物の使用であって、該化合物は一般式Ｉ：



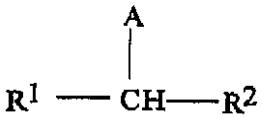
（式中、
R_1は１～１８個の炭素鎖長を有する飽和または不飽和鎖であり；および
R_2は１～１８個の炭素鎖長を有する飽和または不飽和鎖である；
ただし、R_1およびR_2は両方ともにプロピルであることはない）
で表わされる化合物またはその医薬として許容される塩である、上記使用。
【請求項２】
哺乳動物における痛みを処置、軽減または防ぐ医薬を製造するための化合物の使用であ

って、該化合物は一般式ＩＩ：



（式中、
　R_1は１～１８個の炭素鎖長を有する飽和または不飽和鎖であり；
　R_2は１～１８個の炭素鎖長を有する飽和または不飽和鎖であり；および
　ＡはPO_4－Ｘ、ＣＯＯＬおよびＣＯＮＲ'－Ｒ''からなる群から選択され、ここでＸは水素または塩素であり、Ｌはグリセロール、C_{3-20}脂肪酸モノグリセライド、C_{3-20}脂肪酸ジグリセライド、C_{3-20}脂肪酸のヒドロキシ－C_{2-6}－アルキルエステル、リソホスファチジン酸のヒドロキシ－C_{2-6}－アルキルエステル、リソプラスマロゲン、リソホスホリピド、リソホスファチジン酸アミド、グリセロリン酸、スフィンゴリピド、リソホスファチジルエタノールアミンおよびそのアミンのＮ－モノ－（C_{1-4}）アルキルおよびＮ，Ｎ－ジ－（C_{1-4}）アルキルおよび四級誘導体からなる群から選択される脂質分子であり；またＲ'およびＲ''はそれぞれ独立し、水素および炭素原子１～５個を有する低級アルキル基からなる群から選択される。）
で表わされる化合物またはその医薬として許容される塩である、上記使用。
【請求項３】
　痛みを受けている哺乳動物がヒトである、請求項１または２に記載の使用。
【請求項４】
　痛みが慢性の痛み、急性の痛み、および神経障害性痛みから選ばれる、請求項１または２に記載の使用。
【請求項５】
　急性の痛みが、手術後の痛み、労働による痛み、火傷による痛み、歯痛、筋肉痛および心筋梗塞に付随する痛みから選択される、請求項４に記載の使用。
【請求項６】
　神経障害性痛みが、ヘルペス後の神経痛、糖尿病性神経障害、三叉神経神経痛および神経虚血性損傷、神経圧迫、脱髄および切断による痛みから選択される、請求項４に記載の使用。
【請求項７】
　痛みが病的状態または病気状態に付随する痛みである、請求項１または２に記載の使用。
【請求項８】
　病的状態または病気状態が、発作、脊髄損傷、末梢神経損傷、炎症状態、癌、三叉神経神経痛、関節炎、鎌状赤血球血症、血友病、糖尿病、帯状疱疹、ＨＩＶ感染および頭痛からなる群から選択される、請求項７に記載の使用。
【請求項９】
　一般式Ｉで表わされる化合物が、
　２－ペンチルヘプタン酸；
　２－プロピルドデカン酸；
　２－プロピルノナン酸；および
　２－ヘプチルノナン酸；
からなる群から選択される、請求項１に記載の使用。
【請求項１０】
　一般式ＩＩで表わされる化合物が、
　１－Ｏ－ステアロイル－２－プロピルノナイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン、
　１－Ｏ－ステアロイル－２－ペンチルヘプトナイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリ

ン、
１－Ｏ－ステアロイル－２－ヘプチルノナイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン、
１－Ｏ－ステアロイル－２－プロピルドデカノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン、
８－ペンタデカニルホスフェート、および
８－ペンタデカニルホスホコリン、
からなる群から選択される、請求項２に記載の使用。
【請求項１１】
医薬は、経口、静脈内または局所投与するための医薬である、請求項１または２に記載の使用。
【請求項１２】
下記一般式：



（式中、
R_1は６～１８個の炭素鎖長を有する飽和または不飽和鎖であり；
R_2は１～１８個の炭素鎖長を有する飽和または不飽和鎖であり；および
ＡはPO_4－Ｘ、ＣＯＯＬおよびＣＯＮＲ'－Ｒ''からなる群から選択され、ここでＸは水素または塩素であり、Ｌはグリセロール、C_{3-20}脂肪酸モノグリセライド、C_{3-20}脂肪酸ジグリセライド、C_{3-20}脂肪酸のヒドロキシ－C_{2-6}－アルキルエステル、リソホスファチジン酸のヒドロキシ－C_{2-6}－アルキルエステル、リソプラスマロゲン、リソホスホリピド、リソホスファチジン酸アミド、グリセロリン酸、スフィンゴリピド、リソホスファチジルエタノールアミンおよびそのアミンのＮ－モノ－（C_{1-4}）アルキルおよびＮ，Ｎ－ジ－（C_{1-4}）アルキルおよび四級誘導体からなる群から選択される脂質分子であり；またＲ'およびＲ''はそれぞれ独立し、水素および炭素原子１～５個を有する低級アルキル基からなる群から選択される。）
で表される化合物またはその医薬として許容される塩。
【請求項１３】
Ａがホスホコリンである、請求項１２に記載の化合物。
【請求項１４】
８－ペンタデカニルホスフェートまたは８－ペンタデカニルホスホコリンである、請求項１２に記載の化合物。
【請求項１５】
請求項１２記載の化合物またはその医薬として許容される塩の治療有効量を含む医薬組成物。
【請求項１６】
哺乳動物における痛みを処置、軽減または防ぐための請求項１５に記載の医薬組成物。
【請求項１７】
Ｌがホスホリピドである、請求項１５に記載の医薬組成物。
【請求項１８】
化合物が、１－Ｏ－ステアロイル－２－ヘプチルノナイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリンである、請求項１５に記載の医薬組成物。
【請求項１９】
化合物が、８－ペンタデカニルホスホコリンである、請求項１５に記載の医薬組成物。

【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００２０
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００２０】
現時点で好適な態様において、有用な化合物は：
２－ペンチルヘプタン酸［Ｍ（５，５）］、
２－プロピルドデカン酸［Ｍ（３，１０）］、
２－プロピルノナン酸［Ｍ（３，７）］、
２－ヘプチルノナン酸［Ｍ（７，７）］、
１－Ｏ－ステアロイル－２－プロピルノナイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン［ＤＰ－Ｍ－（３，７）］、
１－Ｏ－ステアロイル－２－ペンチルヘプトナイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン［ＤＰ－Ｍ－（５，５）］、
１－Ｏ－ステアロイル－２－ヘプチルノナイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン［ＤＰ－Ｍ－（７，７）］、
１－Ｏ－ステアロイル－２－プロピルドデカノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン［ＤＰ－Ｍ－（３，１０）］、
８－ペンデカニルホスフェート［（７，７）－PO_4］、および
８－ペンタデカニルホスホコリン［（７，７）－Ｐ－コリン］
からなる群から選択される。
【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００２３
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００２３】
好適態様の一つにおいて、本発明による化合物は、位置Ａにホスホリピド分子を含有する化合物である。位置Ａにリソ－ホスファチジルコリン分子を有する化合物は、さらに好適である。現時点で最も好適で有用な本発明による化合物は、１－Ｏ－ステアロイル－２－ペンチルヘプトナイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン［ＤＰ－Ｍ（５，５）］である。
もう一つの態様において、本発明による化合物は位置Ａにホスフェートまたはホスホコリンを含有する。この種の現時点で最も好適な化合物は、８－ペンタデカニルホスホコリン［（７，７）－Ｐ－コリン］である。
【手続補正４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００３３
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００３３】
別種の好適で有用な化合物は、ＢＦＡの誘導体（＝ＤＰ－ＢＦＡ）であり、この場合、ＢＦＡのカルボキシル基の水素原子は脂質分子、好ましくは極性脂質、さらに好ましくはホスホリピドにより置き換えられている。従って、本発明の好適態様は、下記ＤＰ－ＢＦＡ化合物の使用を包含する：
１－Ｏ－ステアロイル－２－プロピルノナイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン［ＤＰ－Ｍ（３，７）］、
１－Ｏ－ステアロイル－２－プロピルドデカノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン［ＤＰ－Ｍ（３，１０）］、

１－Ｏ－ステアロイル－２－ペンチルヘプトナイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスフホコリン［ＤＰ－Ｍ（５，５）］、および
１－Ｏ－ステアロイル－２－ヘプチルノナイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン［ＤＰ－Ｍ（７，７）］。
【手続補正５】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００３４
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００３４】
別種の好適で有用な化合物は、ＤＰ－ＢＦＡホスホ誘導体、８－ペンデカニルホスフェート［（７，７）－PO_4］および８－ペンタデカニルホスホコリン［（７，７）－Ｐ－コリン］である。
式Ｉおよび式ＩＩの両方の好適一員中で、現時点で最も好適な化合物は、２－ペンチルヘプタン酸［Ｍ（５，５）］、１－Ｏ－ステアロイル－２－ペンチルヘプトナイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン［ＤＰ－Ｍ（５，５）］および８－ペンタデカニルホスホコリン［（７，７）－Ｐ－コリン］である。
一般式ＩＩで表されるＤＰ－ＢＦＡ分子がＡ位置にグリセロール基本基を含有する場合、その分枝状脂肪分子は、ｓｎ－１、ｓｎ－２またはｓｎ－３位置のいずれかでグリセロール基本基に結合することができる、すなわちリソ－ホスホリピド分子に結合したＢＦＡは、本発明に従い好適である。
【手続補正６】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００４９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００４９】
例２：１－Ｏ－ステアロイル－２－Ｏ－プロピルノナイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン［ＤＰ－Ｍ（３，７）－エステル］の合成
１－Ｏ－ステアロイル－２－Ｏ－プロピルノナイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン［ＤＰ－Ｍ（３，７）］の合成は、二工程法である。第一工程は無水２－プロピルノナン酸の製造である。第二工程はこのＢＦＡへの脂質分子（この場合、リソ－レシチン）の結合および最終生成物の単離である。
【手続補正７】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００５１
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００５１】
工程ＩＩ：１－Ｏ－ステアロイル－２－Ｏ－２－プロピルノナイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリンの合成
リソ－レシチン（１－ステアロイル－ｓｎ－グリセロ－ホスホコリン；２ｇ，３．８２ｍＭ）、バルプロ酸のナトリウム塩（０．７ｇ，４．２ｍＭ）および無水２－プロピル－ノナン酸（２０ｍｌ）を、逆流コンデンサー（水冷）および磁気撹拌機を備えた丸底単頚フラスコ（５００ｍｌ）にアルゴン雰囲気下に導入した。この反応混合物を、溶液中のリソ－レシチンが消失するまで（ＴＬＣ監視）、油浴（８０－１００℃）中で加熱した（約３時間の加熱）。未反応の無水バルプロ酸を次いで、減圧（約０．１ｍｍＨｇ）において加熱（１１０－１２０℃）することによって反応フラスコから蒸留した。この残留物をクロロホルムに溶解し、バルプロ酸のナトリウム塩の沈殿を、遠心分離によって溶液から分離した。

【手続補正８】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００５４
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００５４】
数種の特定のＤＰ－ＢＦＡ分子にかかわる分析データを下記に挙げる。
１－Ｏ－ステアロイル－２－プロピルノナイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン［ＤＰ－Ｍ（３，７）］
元素分析：Ｍ・２H_2O（計算値／実測値％）：Ｃ＝６１．５４／６２．１８±０．５１、Ｈ＝１０．７９／１０．４０±０．１５、Ｎ＝１．８９／１．７１±０．０５、Ｐ＝４．１８／４．０４。ＭＳ（ＥＳ、陽イオンモード）＝７０６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。ＴＬＣ：アルミニウムシート上のシリカゲル６０Ｆ２５４。溶出液はクロロホルム－メタノール－水の混合物（６４：２５：４）である。１個のスポット。R_f＝０．６８。
ＮＭＲ（$CDCl_3$）、δ（ｐｐｍ）：０．８４（ｍ，９Ｈ）、１．２５－１．３７（４０Ｈ）、１．４１（ｍ，２Ｈ）、１．４９－１．５９（ｍ，４Ｈ）、２．２５－２．３５（３Ｈ）、３．３７（９Ｈ）、３．３８－４．４８（８Ｈ）、５．２（ｍ，Ｈ）。
【手続補正９】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００５５
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００５５】
１－Ｏ－ステアロイル－２－ペンチルヘプトナイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン［ＤＰ－Ｍ（５，５）］
元素分析：Ｍ・２H_2O（計算値／実測値％）：Ｃ＝６１．５４／６１．３６±０．０５、Ｈ＝１０．７９／９．９１±０．３４、Ｎ＝１．８１／１．７５±０．０４、Ｐ＝４．１８／３．６５。ＭＳ（ＥＳ、陽イオンモード）＝７０６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
ＴＬＣ：アルミニウムシート上のシリカゲル６０Ｆ２５４。溶出液はクロロホルム－メタノール－水の混合物（６４：２５：４）である。１個のスポット。R_f＝０．６７。
ＮＭＲ（$CDCl_3$）、δ（ｐｐｍ）：０．８４（ｍ，９Ｈ）、１．２５－１．３７（４０Ｈ）、１．４１（ｍ，２Ｈ）、１．４９－１．５９（ｍ，４Ｈ）、２．２５－２．３５（３Ｈ）、３．３７（９Ｈ）、３．３８－４．４８（８Ｈ）、５．２（ｍ，Ｈ）。
【手続補正１０】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００５６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００５６】
１－Ｏ－ステアロイル－２－ヘプチルノナイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン［ＤＰ－Ｍ（７，７）］
元素分析：Ｍ・１H_2O（計算値／実測値％）：Ｃ＝６４．７０／６４．０５±０．０８、Ｈ＝１１．０４／１１．２１±０．１３、Ｎ＝１．８０／１．８１±０．０３、Ｐ＝４．０／３．０２。ＭＳ（ＥＳ、陽イオンモード）＝７６２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
ＴＬＣ：アルミニウムシート上のシリカゲル６０Ｆ２５４。溶出液はクロロホルム－メタノール－水の混合物（６４：２５：４）である。１個のスポット。R_f＝０．７３。
ＮＭＲ（$CDCl_3$）、δ（ｐｐｍ）：０．８４（ｍ，９Ｈ）、１．２５－１．３７（４８Ｈ）、１．４１（ｍ，２Ｈ）、１．４９－１．５９（ｍ，４Ｈ）、２．２７－２．３５（３Ｈ）、３．２２（９Ｈ）、３．３８－４．４８（８Ｈ）、５．２（ｍ，Ｈ）。
【手続補正１１】

【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００５７
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００５７】
１－Ｏ－ステアロイル－２－プロピルドデカノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン［ＤＰ－Ｍ（３，１０）］
元素分析：Ｍ・２H_2O（計算値／実測値％）：Ｃ＝６３．５６／６３．５２±０．１２、Ｈ＝１１．２４／１０．３３±０．０３、Ｎ＝１．８０／１．６５±０．０４、Ｐ＝４．００／４．２８。ＭＳ（ＥＳ、陽イオンモード）＝７４９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
ＴＬＣ：アルミニウムシート上のシリカゲル６０Ｆ２５４。溶出液はクロロホルム－メタノール－水の混合物（６４：２５：４）である。１個のスポット。R_f＝０．７１。
ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）、δ（ｐｐｍ）：０．８４（ｍ，９Ｈ）、１．２８－１．３５（４６Ｈ）、１．４１（ｍ，２Ｈ）、１．４９－１．５９（ｍ，４Ｈ）、２．２７－２．３３（３Ｈ）、３．２２（９Ｈ）、３．３８－４．４８（８Ｈ）、５．２（ｍ，Ｈ）。
【手続補正１２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００７５
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００７５】
表１に示されているように、動物の痛み閾値の増加を示す停止潜伏期間の統計学的に有意の増加が、相違する量のＢＦＡおよびＤＰ－ＢＦＡ分子を用いて見出すことができる。この試験における最大の鎮痛効果は、８－ペンタデカニルホスホコリン［（７，７）－Ｐ－コリン］、１－Ｏ－ステアロイル－２－ペンチルヘプトナイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン［ＤＰ－Ｍ（５，５）］、２－ペンチルヘプタン酸［Ｍ（５，５）］および２－プロピルドテカン酸［Ｍ（３，１０）］の場合に証明された。
一般に、ＤＰ－ＢＦＡ誘導体は、対応するＢＦＡ分子に比較し、モルベースで約３－４倍、さらに強力であった。
最も強力な医薬は、（７，７）－Ｐ－コリンであった。