

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5020451号  
(P5020451)

(45) 発行日 平成24年9月5日(2012.9.5)

(24) 登録日 平成24年6月22日(2012.6.22)

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/04	(2006.01)	A 6 1 K 47/04
A 6 1 K 47/08	(2006.01)	A 6 1 K 47/08
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14

請求項の数 8 (全 39 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2001-521353 (P2001-521353)
(86) (22) 出願日	平成12年9月8日(2000.9.8)
(65) 公表番号	特表2003-508498 (P2003-508498A)
(43) 公表日	平成15年3月4日(2003.3.4)
(86) 国際出願番号	PCT/US2000/024712
(87) 国際公開番号	W02001/017565
(87) 国際公開日	平成13年3月15日(2001.3.15)
審査請求日	平成19年8月9日(2007.8.9)
(31) 優先権主張番号	60/153,418
(32) 優先日	平成11年9月10日(1999.9.10)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	590005058
	ザ プロクター アンド ギャンブル カンパニー
	アメリカ合衆国オハイオ州, シンシナティ
	ー, ワン プロクター アンド ギャンブル プラザ (番地なし)
(74) 代理人	100075812
	弁理士 吉武 賢次
(74) 代理人	100091487
	弁理士 中村 行孝
(74) 代理人	100094640
	弁理士 紺野 昭男
(74) 代理人	100107342
	弁理士 横田 修孝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 酵素インヒビター

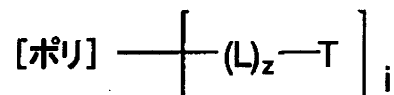
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

吸収性物品において使用される非水性組成物であって、

a) 1種以上のタンパク質分解酵素を阻害しうる、0.01重量%以上の、下記式で表される1種以上のポリマー複合体と、

【化1】



〔上記式中、

Tはヘテロ環式単位であり、

Lは連結基であり、

[ポリ]はポリマー単位であり、

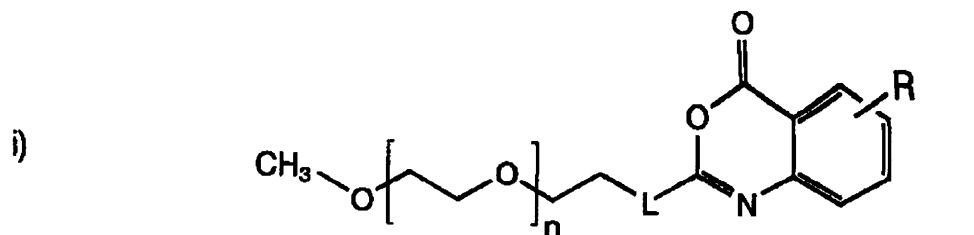
iは上記の複合体を構成する上記ヘテロ環式単位の数を示し、1~100の値を有してなり、

zは0または1である。〕、および

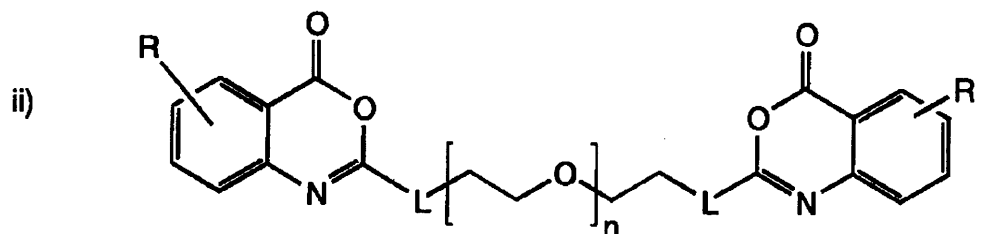
b) 残部のキャリアと、および補助成分とを含んでなり、

前記ポリマー複合体が、

## 【化2】



10



〔上記式中、

Rは水素、C<sub>1</sub> C<sub>8</sub>直鎖非置換アルキルおよびそれらの混合物であり、

Lは a) O b) NH c) C(O) d) C(O)NH e) C(O)NHC(O) f) NHC(O) g) NHC(O)NH および h) それらの混合物からなる群より選択される連結基であり、

nは30~180である。〕

20

iii)およびそれらの混合物からなる群より選択されてなり、

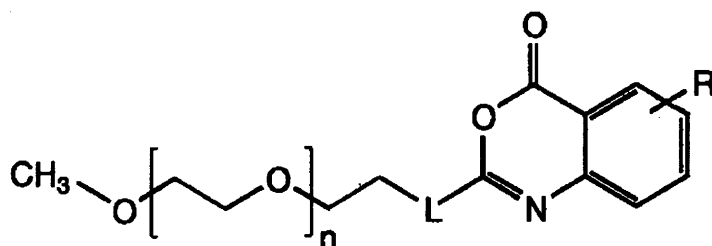
前記補助成分が、石油ベース皮膚軟化剤、スクロースエステル脂肪酸、ポリエチレングリコールおよびその誘導体、保湿剤、脂肪酸エステル、アルキルエトキシレート、脂肪酸エステルエトキシレート、脂肪アルコール、ポリシロキサン、プロピレングリコールおよびその誘導体、グリセリン、グリセリド、アセトグリセリドおよびC<sub>1-2</sub> C<sub>2-2</sub>脂肪酸のエトキシ化グリセリド、トリエチレングリコールおよびその誘導体、ロウ、脂肪酸、脂肪アルコールエーテル、プロポキシ化脂肪アルコール、ポリヒドロキシアルコールの脂肪エステル、ラノリン、カオリンおよびそれらの混合物からなる群より選択されてなる組成物。

30

## 【請求項2】

下記式で表されるものを有してなる、請求項1に記載の組成物。

## 【化3】



40

〔上記式中、

LはO、NHおよびそれらの混合物であり、

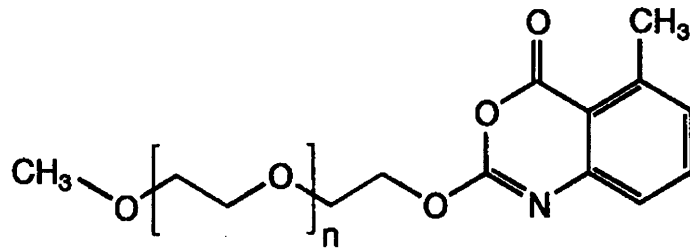
nは45~160である。〕

## 【請求項3】

下記式で表されるものを有している、請求項1又は2に記載の組成物。

50

## 【化4】



10

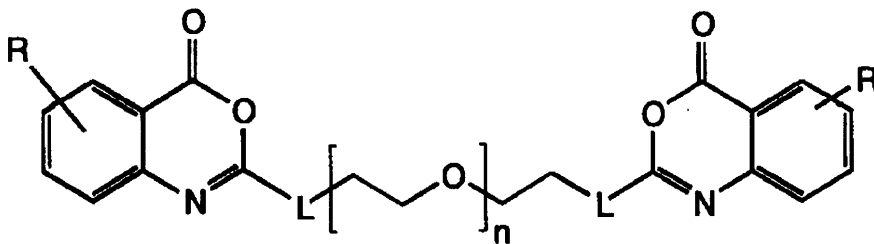
〔上記式中、

nは、ポリマー成分が2000ドルトンの平均分子量を有するMPEGから誘導される値である。〕

## 【請求項4】

下記式で表されるものを有している、請求項1～3の何れか一項に記載の組成物。

## 【化5】



20

〔上記式中、

LはO、NHおよびそれらの混合物であり、

nは30～180である。〕

## 【請求項5】

前記ポリマー複合体が0.5～10重量%の量で含まれてなる、請求項1～4の何れか一項に記載の組成物。

30

## 【請求項6】

0.01重量%以上の、補助生物活性成分を更に含んでなる、請求項1～5の何れか一項に記載の組成物。

## 【請求項7】

吸収性物品において使用される非水性組成物であって、

a) 0.01重量%以上の1種以上のポリマー複合体と、

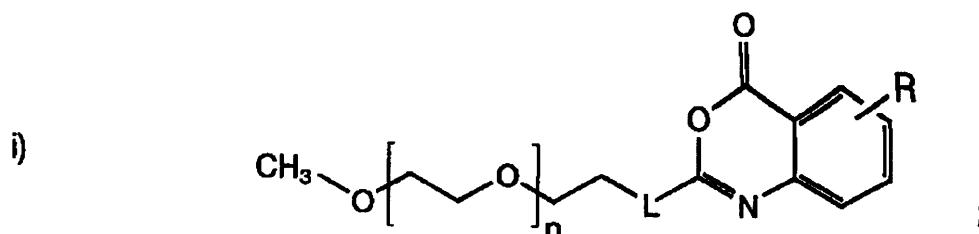
b) 0.01重量%以上の補助生物活性成分と、

c) 残部のキャリアと、および補助成分とを含んでなり、

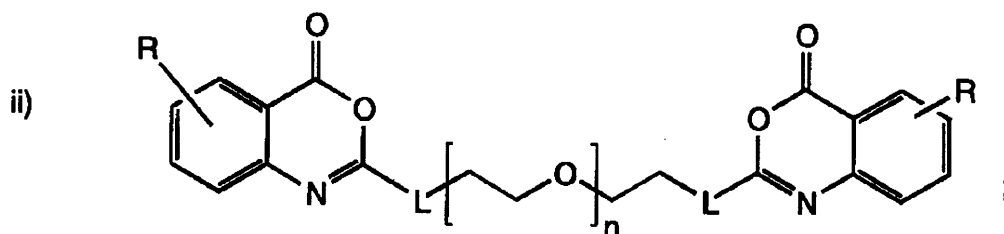
前記ポリマー複合体が、

40

## 【化6】



10



〔上記式中、

Rは水素、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>直鎖非置換アルキルおよびそれらの混合物であり、LはO、NHおよびそれらの混合物からなる群より選択される連結基であり、nは30または180である。〕 20

iii)および、それらの混合物からなる群より選択されてなる、組成物。

## 【請求項8】

補助生物活性成分がヘキサミジンである、請求項6又は7に記載の組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の分野】

本発明は、1種以上のタンパク質分解および/または脂肪分解酵素を阻害する、新規な機能性ポリマー複合体に関する。ここで記載されたポリマー複合体は、タンパク質分解および/または脂肪分解酵素の阻害、特におむつかぶれの処置が必要な状況下において、使用に適している。 30

## 【0002】

## 【発明の背景】

おむつかぶれはありふれている。皮膚を尿と接触させるとおむつかぶれを起こすとかつては思われていたが、しかしながら、“おむつかぶれ”で現れる組織の刺激は、主に、内生タンパク質分解および/または脂肪分解酵素、特にヒトの糞便に含まれるトリプシン、キモトリプシン、エラスターゼ、膵リパーゼに起因していると、今では理解されている。しかしながら、皮膚刺激は糞便に含まれる酵素に限らず、例えば月経液、鼻液、人工肛門液、ふけ、創傷治癒のすべてが刺激を生じる酵素源をもたらさう。 40

## 【0003】

タンパク質分解および脂肪分解酵素インヒビターが知られている。有効なインヒビターの例は、標的酵素の活性部位と不可逆的に反応して、機能しうる酵素の能力を壊してしまう“自殺インヒビター”である。可逆性酵素インヒビターは、標的酵素を永続的には不活性化しないが、望ましくない酵素暴露の効果を阻止する上では十分有効とみなされている。低分子量酵素インヒビターの1つの欠点は、皮膚組織から容易に吸収されて、ヒト細胞中へ入り、正常細胞異化代謝が妨げられやすいことである。

ヒト皮膚を刺激するように作用する有害な酵素、特におむつかぶれを生じる酵素に対するバリアをもうける必要性が、ずっと感じられてきた。

## 【0004】

## 【発明の要旨】

50

本発明は、タンパク質分解および/または脂肪分解酵素インヒビターがヒト皮膚へ有効にデリバリーされて、その際に該インヒビターが酵素活性のバリアとして働き、おむつかぶれを防ぐことが、意外にもわかったという点で、上記の必要性を満たしている。本発明の酵素インヒビターは、酵素インヒビター成分および機能性ポリマー成分を有したポリマー複合体である。

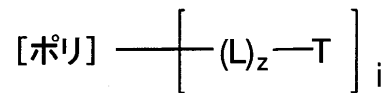
酵素インヒビター成分はヘテロ環式環鑄型および酵素標的単位を含んでなる。機能性ポリマー成分は、ヒト皮膚へ複合体分子をデリバリーするための手段をもたらずと同時に、1以上の酵素インヒビターのためのアンカー鑄型として作用する部分を含んでなる。酵素インヒビター成分は、場合により、但し好ましくは、連結基により機能性ポリマー成分へ連結されている。

10

【0005】

本発明の第一面は、下記式を有する、1種以上のタンパク質分解酵素を阻害しうる酵素阻害ポリマー複合体に関する：

【化16】



上記式中Tはヘテロ環式単位である；Lは連結基である；〔ポリ〕はポリマー単位である；iは上記の複合体を構成する上記ヘテロ環式単位の数を示し、1～100の値を有する；zは0または1である。

20

本発明はタンパク質分解および/または脂肪分解酵素の存在に起因する皮膚刺激の発生を防ぐための方法に更に関し、その方法は以下で記載されているようなポリマー複合体の有効量をヒト皮膚と接触させるステップからなる。

【0006】

これらおよび他の目的、特徴および利点は、以下の具体的な説明および添付された請求の範囲から、当業者に明らかとなるであろう。ここですべてのパーセンテージ、比率および割合は、別記されないかぎり重量による。すべての温度は別記されないかぎり摂氏度( )である。引用されたすべての文献は、関連箇所を参考のためここに組み込まれる。

30

【0007】

【発明の具体的な説明】

本発明は、タンパク質分解および/または脂肪分解酵素と皮膚との接触により引き起こされる、有害なおよび他の望ましくない皮膚症状、特にかぶれ、刺激の防止に関する。本発明が改善しようとしている症状の中には、おむつかぶれがある。本発明は、上記の望ましくない皮膚症状の原因である1種以上の酵素の活性を阻害するポリマー複合体を、十分な量で、適切な手段により皮膚へ適用することにより、望ましい成果をあげている。

【0008】

本発明のポリマー複合体は、酵素インヒビター成分および機能性ポリマー成分を含んでなる。酵素インヒビター成分はヘテロ環式環鑄型および酵素標的単位を含んでなる。酵素インヒビターの有効性にとり重要なことは、修飾された“酵素特異的単位”をインヒビターが含んでなる、という事実である。

40

酵素インヒビター成分は、特定の酵素へ特異性を示す役割を有しているか、または標的酵素を不活性化する上で役立つ単位からなる。

本発明の複合体は、ヒト皮膚へ複合体分子をつなぎとめるための手段をもたらずと同時に、1以上の酵素インヒビターのためのデリバリー鑄型として作用する、機能性ポリマー成分を更を含んでなる。機能性ポリマー成分は典型的には両親媒性ポリマーであって、これは酵素インヒビター成分へ直接結合されうるか、または連結単位によりそれへ結合されうる。ポリマー成分は、皮膚組織中への酵素インヒビターの吸収を阻止するように作用する分子量増加源も、複合体にもたらず。しかも、ポリマー成分は、キャリア中への酵素イン

50

ヒビターの処方促すように働き、あるいは皮膚への直接的な、または特に複合体が適用される基材、おむつトップシートを介した複合体の付着を促す。

【0009】

本発明の複合体は、複合体の酵素インヒビター部分をポリマー成分へつなぎとめるのに役立つ連結単位も場合により含んでなる。そのポリマーは酵素阻害ヘテロサイクルへ直接結合させてもよいが、好ましくは連結基がポリマーの作製およびそれへの結合を促すために存在する。

【0010】

本発明のポリマー複合体は、有効量で利用される。本発明の目的にとり、“有効量”という用語は、少くとも1つの阻害アッセイで、酵素活性の低下をもたらすために必要な量として、ここでは定義される。ここで記載されている好ましいアッセイは、特に“糞便プロテアーゼ阻害アッセイ”、“IL-1 産生の阻害の皮膚試験”である。適切な試験として、上記の酵素インヒビターの特異性を識別する、例えば上記インヒビターにより阻止される具体的なプロテアーゼを識別する試験もある。

10

【0011】

ポリマー複合体

酵素インヒビター成分

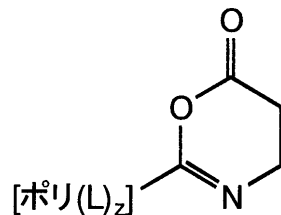
本発明の酵素インヒビター成分は、ここでT単位と称される1以上のヘテロ環式部分を含んでなる。ヘテロ環式部分は、1種以上のプロテアーゼまたはリパーゼ酵素と相互作用する単位(酵素モジュレーター)を含んでいるという点で、更に特徴づけられる。上記のヘテロ環式部分は、1以上の酵素識別単位Rも場合により更に含んでなる。

20

【0012】

本発明のヘテロ環式部分は2つの縮合環：すべての複合体に共通した“A環”および以下で更に記載されている様々な“B環”を含んでなる。A環は下記式を有している：

【化17】



30

これは、好ましくは任意の連結基または直接にポリマー成分へ結合されている環である。アシル化により標的酵素と可逆的に反応しうるのは、この環である。本ヘテロ環式部分のアシル化単位は、従来のアシル化単位と異なる配置を有している。要点は、本発明がアシル化単位自体では連結されていない複合体を提供し、二次的にアシル化単位が環へ裏結合されるという事実である。この重要な構造的差異が、酵素または加水分解剤、特に水、尿、体液との相互作用に際して、アシル化剤の放出を妨げている。

【0013】

本発明は、複合体の早すぎる加水分解による有害作用を克服している。例えば、酵素インヒビター成分がポリマー成分から早く離脱しすぎるならば、インヒビターは健常皮膚組織中へ拡散することがある。これは2つの即時的な影響、即ち活性基質の喪失および皮膚細胞中への望ましくない活性剤の注入可能性を有している。ポリマー成分からインヒビター成分の離脱に関するこの問題は、アシル化単位を環へ裏結合させることにより克服された。

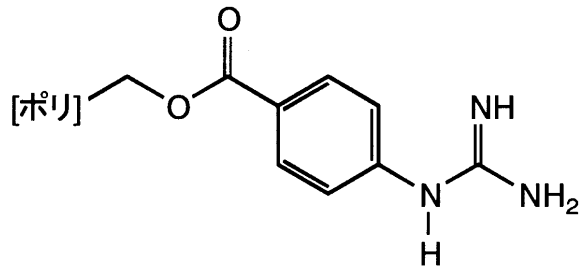
40

【0014】

本発明の好ましいアシル化剤はエステルカルボキシル単位である。エステルカルボキシル単位を介して酵素インヒビターへ連結された従来のポリマー複合体は、下記式を有している：

50

## 【化 18】



10

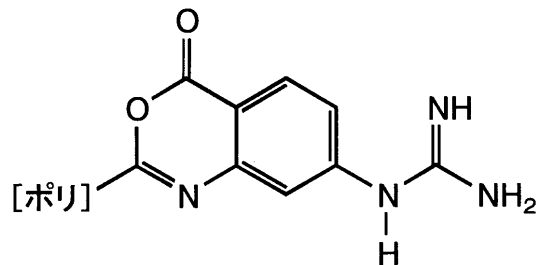
上記の複合体は、トリプシン酵素活性部位セリンヒドロキシル単位と反応して、ポリマー成分として本発明に相当する〔ポリ〕 $\text{CH}_2\text{O}$  単位を解離しうる。この反応の効果は、酵素活性部位セリンヒドロキシル部分のアシル化である。セリンヒドロキシル単位による攻撃には特異的であるが、このエステル結合は他の加水分解単位によっても攻撃される可能性がある。望ましい酵素による攻撃に先立ちポリマー成分から上記の従来インヒビター成分を加水分解してしまうことは、酵素から酵素インヒビターを早く放出させすぎる有害作用を有する。実際に、酵素阻害が可逆的に生じるならば、インヒビターは酵素から遊離し、ヒト皮膚組織中へ拡散して、有害な副作用を生じることがある。

## 【0015】

4 グアニジノベンジル単位が本発明のポリマー複合体中へ組み込まれたとき、これは下記一般式を有する複合体をもたらす：

20

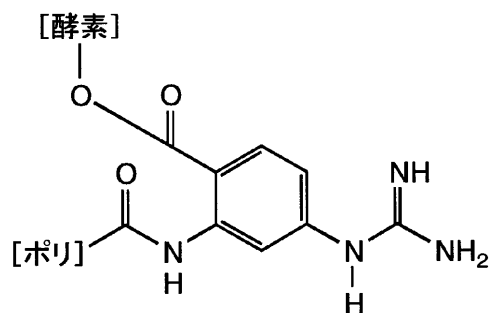
## 【化 19】



30

これはポリマー複合体からインヒビター成分の分断に対する抵抗性をもたせると同時に、アシル単位を介して酵素活性部位へ効果的に酵素インヒビター成分をデリバリーさせる。理論に拘束されたくはないが、酵素が複合体アシル化単位と相互作用したとき、残されたものは以下で提示された式を有するようになる：

## 【化 20】



40

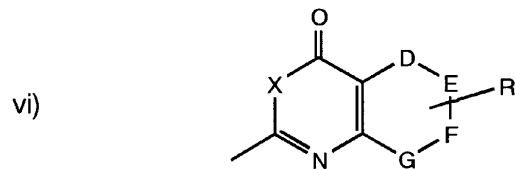
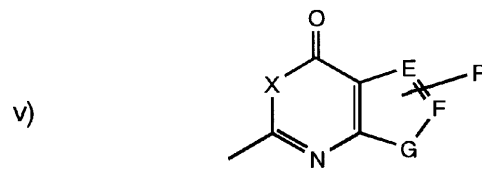
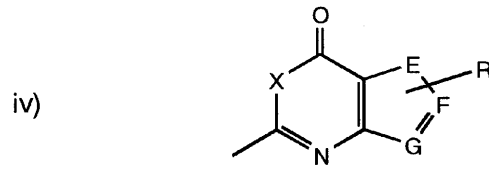
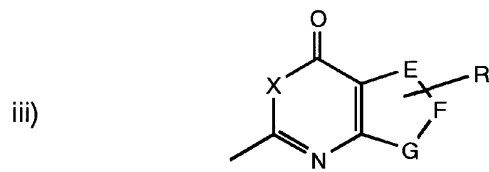
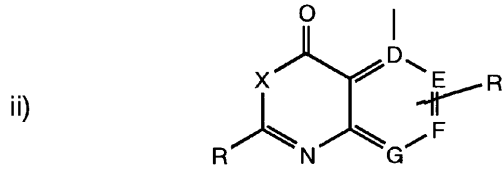
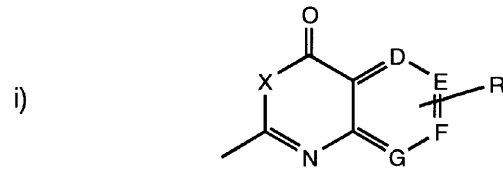
その1つの利点は、ポリマー成分が酵素インヒビター成分へ結合されたままであることである。酵素相互作用が可逆性であるならば、得られる高分子量基質はヒト皮膚組織へ拡散しえないであろう。このように、連結単位、特に環系の不可分な部分である連結単位は、インヒビターおよび標的酵素の相互作用を弱めるように作用しうる。

50

【 0 0 1 6 】

本発明のヘテロ環式単位には、下記からなる群より選択される式を有した単位がある：

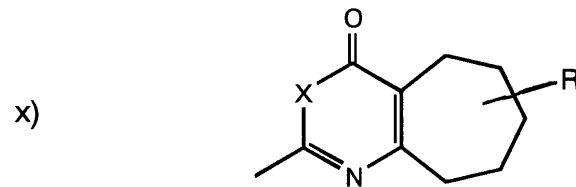
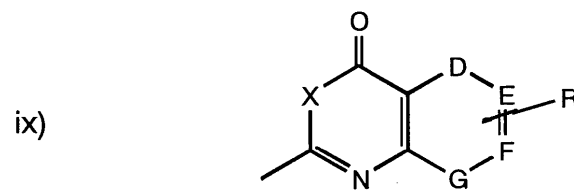
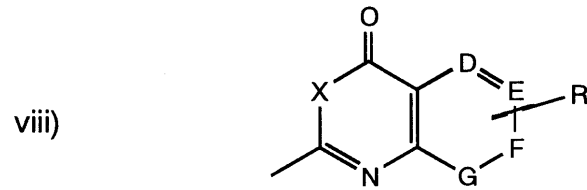
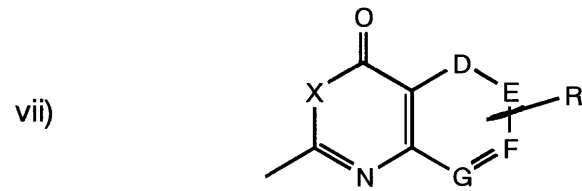
【 化 2 1 】



10

20

30



xi) およびそれらの混合物

上記式中 X は  $\text{CH}_2$ 、 $\text{NH}$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{CF}_2$  およびそれらの混合物からなる群より選択される；各 D、E、F および G は独立して  $\text{CH}$ 、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{N}$ 、 $\text{NH}$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{CF}_2$  およびそれらの混合物からなる群より選択される。

【0017】

好ましいヘテロ環式単位は、下記からなる群より選択される：

【化22】

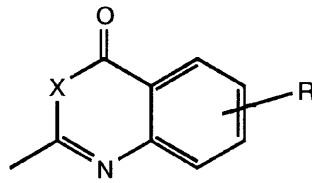
10

20

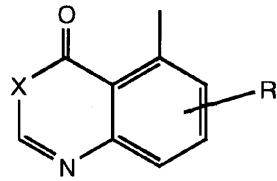
30

40

i)

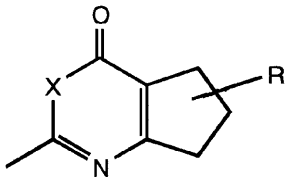


ii)



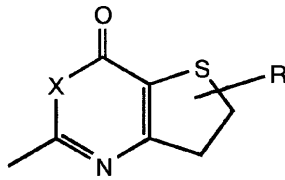
10

iii)

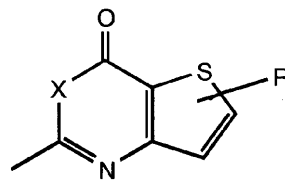


20

iv)

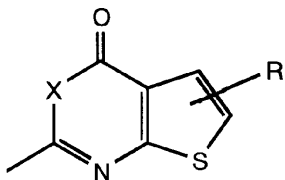


v)

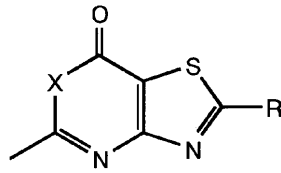


30

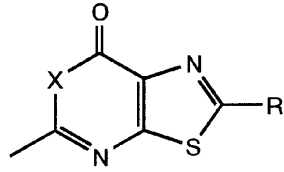
vi)



vii)

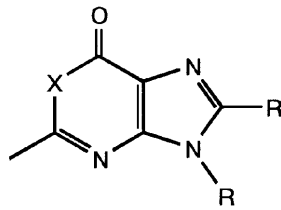


viii)



10

ix)

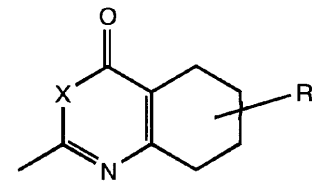


x)



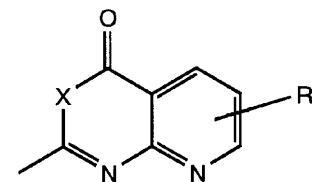
20

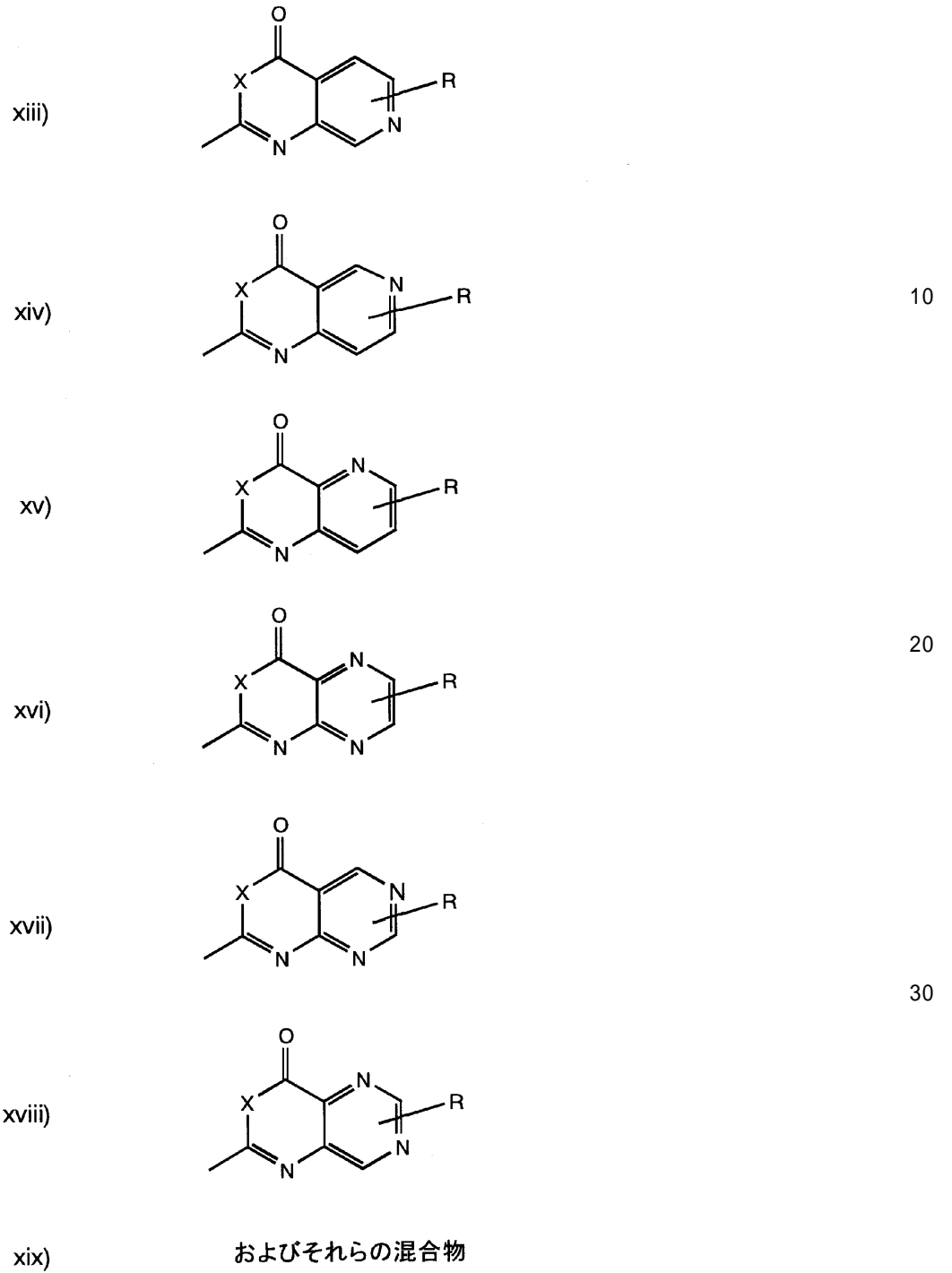
xi)



30

xii)





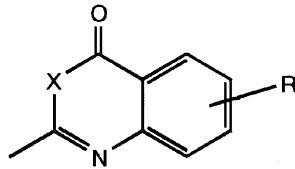
【 0 0 1 8 】

本発明の好ましいヘテロサイクルは、下記式を有する単位である：

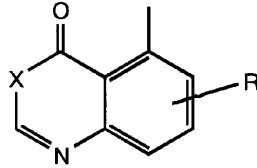
【 化 2 3 】

40

i)

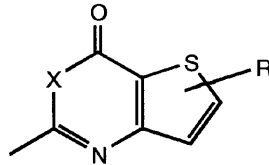


ii)

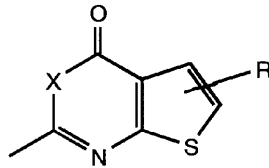


10

iii)

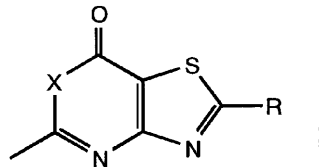


iv)

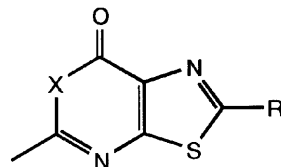


20

v)



vi)

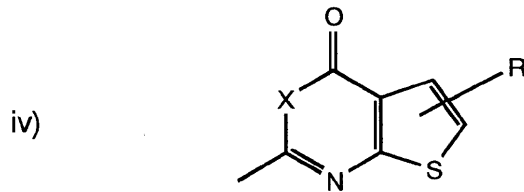
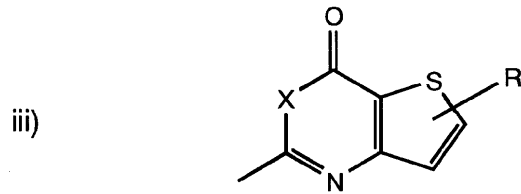
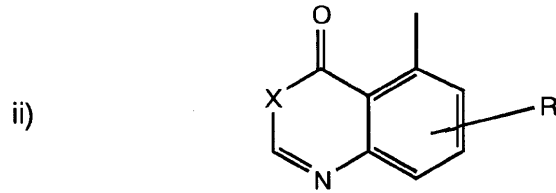
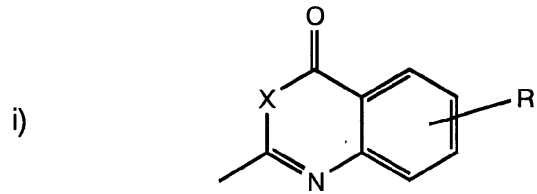


30

【 0 0 1 9 】

更に好ましい単位は、下記式を有している：

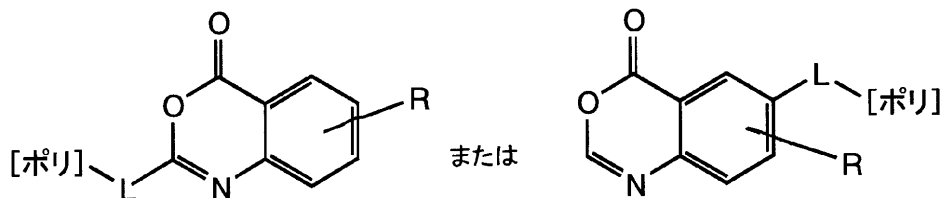
【 化 2 4 】



## 【0020】

最も好ましい単位は、下記式を有する4H<sup>3,1</sup>ベンゾオキサジン4オンヘテロサイクルである：

## 【化25】



これは好ましくは2、5または6環位でポリマー成分へ連結される。連結単位の環外部分のみは上記のヘテロ環式環系から区別されることが、業者であればわかるであろう。上記の例は安息香酸様インヒビター、特に4-グアニジノベンゾエートを有効にデリバリーでき、連結基の一部はベンゾオキサジン4オン環系の一部として組み込まれている。連結基の環外成分のみが以下で概説されているが、プロテアーゼおよび/またはリパーゼインヒビターを適切にデリバリーする他のヘテロサイクルを形成する上で、そのどの部分を用いるかについて、業者は制限をうけない。

## 【0021】

酵素阻害成分は、1以上の酵素識別単位Rを更に含んでなる。R単位は、例えば、ポリマー複合体と標的酵素との相互作用に二次的な影響をもたらすことで、インヒビター/標的酵素相互作用を弱めるように働く。R単位は以下である：

a) 水素；

b) C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> 置換または非置換、直鎖または分岐アルキル；好ましくは C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> 直鎖非置換アルキル、特に酵素インヒビター成分がベンゾオキサジン 4-オン部分を含んでなるときには、とりわけメチルおよびエチル；

c) C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> 置換または非置換シクロアルキル；好ましくは C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> 非置換シクロアルキル；

d) C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> 置換または非置換、直鎖または分岐アルケニル；好ましくは、テルペン類または他のイソプレン誘導単位から誘導される C<sub>10</sub> および C<sub>15</sub> 分岐アルケニル単位；

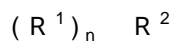
e) C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> 置換または非置換、直鎖または分岐アルキニル；

f) C<sub>6</sub> - C<sub>8</sub> 置換または非置換アリール；好ましくは、フェニル、ビフェニル、ナフチルなど；

g) C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> 置換または非置換ヘテロ環式アルキル；

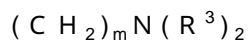
h) C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> 置換または非置換ヘテロ環式アルケニル；

i) 下記式を有するアルキレンアリール：



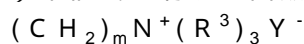
上記式中 R<sup>1</sup> は C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub> 直鎖または分岐アルキレン、C<sub>2</sub> - C<sub>12</sub> 直鎖または分岐アルケニレンまたはそれらの混合物である；R<sup>2</sup> は C<sub>6</sub> - C<sub>8</sub> 置換または非置換アリール、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ヘテロアリールまたはそれらの混合物である；n は 1 ~ 16 である；好ましいアルキレンアリール単位は置換ベンジル単位からなる；

j) 下記式を有するアミノ単位：



上記式中各 R<sup>3</sup> は独立して水素、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> 置換または非置換、直鎖、環式または分岐アルキルである；m は 0 ~ 10 である；

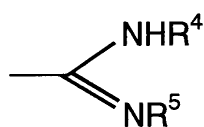
k) 下記式を有する四級アンモニウム単位：



上記式中各 R<sup>3</sup> は独立して水素、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> 置換または非置換、直鎖、環式または分岐アルキルである；Y は電気的中性をもたらすために十分な電荷のアニオンである；m は 0 ~ 10 である；

l) 下記式を有する単位：

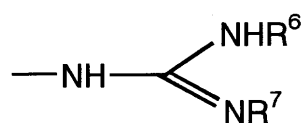
【化 2 6】



上記式中 R<sup>4</sup> は水素、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルまたはそれらの混合物である；R<sup>5</sup> は水素、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルまたはそれらの混合物である；R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は一緒に結合して、3 ~ 5 の炭素原子を有するヘテロ環式環を形成しうる；アミジンが好ましい；

m) 下記式を有する単位：

【化 2 7】



上記式中 R<sup>6</sup> は水素、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルまたはそれらの混合物である；R<sup>7</sup> は水素、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルまたはそれらの混合物である；R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は一緒に結合して、3 ~ 5 の炭素原子を有するヘテロ環式環を形成しうる；グアニジン単位および環式単位、特にイミダゾリニルが好ましい；

10

20

30

40

50

n) 下記式を有する単位：



上記式中  $R^8$  は以下である：

i)  $(CH_2)_p$  ( $p$  は 0 ~ 12 である)；

ii)  $C(O)$ ；

iii)  $C(X)NR^{10}$  ( $R^{10}$  は水素、 $C_1$  ~  $C_4$  アルキルまたはそれらの混合物である； $X$  は酸素、イオウ、 $NR^{10}$  およびそれらの混合物である)；

iv)  $C(X)R^{11}C(X)$  ( $R^{11}$  は  $C_1$  ~  $C_{12}$  アルキレン、置換もしくは非置換フェニレンまたはそれらの混合物である； $X$  は酸素、イオウ、 $NR^{10}$  およびそれらの混合物である)；

v)  $C(X)NR^{10}C(X)$  ( $R^{10}$  は水素、 $C_1$  ~  $C_4$  アルキルまたはそれらの混合物である； $X$  は酸素、イオウ、 $NR^{10}$  およびそれらの混合物である)；

vi)  $C(X)NR^{10}R^{11}NR^{10}C(X)$  ( $R^{10}$  は水素、 $C_1$  ~  $C_4$  アルキルまたはそれらの混合物である； $R^{11}$  は  $C_1$  ~  $C_{12}$  アルキレン、置換もしくは非置換フェニレンまたはそれらの混合物である； $X$  は酸素、イオウ、 $NR^{10}$  およびそれらの混合物である)；

vii)  $NR^{10}C(X)$  ( $R^{10}$  は水素、 $C_1$  ~  $C_4$  アルキルまたはそれらの混合物である； $X$  は酸素、イオウ、 $NR^{10}$  およびそれらの混合物である)；

viii)  $NR^{10}C(X)NR^{10}$  ( $R^{10}$  は水素、 $C_1$  ~  $C_4$  アルキルまたはそれらの混合物である； $X$  は酸素、イオウ、 $NR^{10}$  およびそれらの混合物である)；

ix)  $NR^{10}C(X)R^{11}NR^{10}$  ( $R^{10}$  は水素、 $C_1$  ~  $C_4$  アルキルまたはそれらの混合物である； $R^{11}$  は  $C_1$  ~  $C_{12}$  アルキレン、置換もしくは非置換フェニレンまたはそれらの混合物である； $X$  は酸素、イオウ、 $NR^{10}$  およびそれらの混合物である)；

x)  $NR^{10}R^{11}C(X)NR^{10}$  ( $R^{10}$  は水素、 $C_1$  ~  $C_4$  アルキルまたはそれらの混合物である； $R^{11}$  は  $C_1$  ~  $C_{12}$  アルキレン、置換もしくは非置換フェニレンまたはそれらの混合物である； $X$  は酸素、イオウ、 $NR^{10}$  およびそれらの混合物である)；

xi)  $NR^{10}C(X)R^{11}C(X)O$  ( $R^{10}$  は水素、 $C_1$  ~  $C_4$  アルキルまたはそれらの混合物である； $R^{11}$  は  $C_1$  ~  $C_{12}$  アルキレン、置換もしくは非置換フェニレンまたはそれらの混合物である； $X$  は酸素、イオウ、 $NR^{10}$  およびそれらの混合物である)；

xii)  $OC(X)R^{11}C(X)NR^{10}$  ( $R^{10}$  は水素、 $C_1$  ~  $C_4$  アルキルまたはそれらの混合物である； $R^{11}$  は  $C_1$  ~  $C_{12}$  アルキレン、置換もしくは非置換フェニレンまたはそれらの混合物である； $X$  は酸素、イオウ、 $NR^{10}$  およびそれらの混合物である)；

xiii)  $NR^{10}C(X)NR^{10}R^{11}$  ( $R^{10}$  は水素、 $C_1$  ~  $C_4$  アルキルまたはそれらの混合物である； $R^{11}$  は  $C_1$  ~  $C_{12}$  アルキレン、置換もしくは非置換フェニレンまたはそれらの混合物である； $X$  は酸素、イオウ、 $NR^{10}$  およびそれらの混合物である)；

xiv)  $R^{11}NR^{10}C(X)NR^{10}$  ( $R^{10}$  は水素、 $C_1$  ~  $C_4$  アルキルまたはそれらの混合物である； $R^{11}$  は  $C_1$  ~  $C_{12}$  アルキレン、置換もしくは非置換フェニレンまたはそれらの混合物である； $X$  は酸素、イオウ、 $NR^{10}$  およびそれらの混合物である)；

xv)  $R^{11}NR^{10}C(X)NR^{10}R^{11}$  ( $R^{10}$  は水素、 $C_1$  ~  $C_4$  アルキルまたはそれらの混合物である； $R^{11}$  は  $C_1$  ~  $C_{12}$  アルキレン、置換もしくは非置換フェニレンまたはそれらの混合物である； $X$  は酸素、イオウ、 $NR^{10}$  およびそれらの混合物である)；

xvi)  $NR^{10}$  ( $R^{10}$  は水素、 $C_1$  ~  $C_4$  アルキルまたはそれらの混合物である)；

xvii)  $O$ ；

10

20

30

40

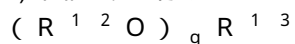
50

xviii)  $(R^{11})_t C(X) (R^{11})_t$  ( $R^{11}$ は $C_1$   $C_{12}$ アルキレン、置換もしくは非置換フェニレンまたはそれらの混合物である； $t$ は0または1である； $X$ は酸素、イオウ、 $NR^{10}$ およびそれらの混合物である)；

xix)  $(R^{11})_t OC(O) (R^{11})_t$  ( $R^{11}$ は $C_1$   $C_{12}$ アルキレン、置換もしくは非置換フェニレンまたはそれらの混合物である； $t$ は0または1である)；

xx)  $(R^{11})_t C(O)O (R^{11})_t$  ( $R^{11}$ は $C_1$   $C_{12}$ アルキレン、置換もしくは非置換フェニレンまたはそれらの混合物である； $t$ は0または1である)；

xxi) 下記式を有するアルキレンオキシアルキレン：



上記式中 $R^{12}$ は $C_2$   $C_6$ 直鎖または分岐アルキレン、置換または非置換フェニレンである； $R^{13}$ は $(CH_2)_p$ であり、ここで $p$ は0~12である； $q$ は1~4である；

xxii) S；

xxiii)  $(R^{11})_t S (R^{11})_t$  ( $R^{11}$ は $C_1$   $C_{12}$ アルキレン、置換もしくは非置換フェニレンまたはそれらの混合物である； $t$ は0または1である)；

xxiv)  $(R^{11})_t S(O) (R^{11})_t$  ( $R^{11}$ は $C_1$   $C_{12}$ アルキレン、置換もしくは非置換フェニレンまたはそれらの混合物である； $t$ は0または1である)；

xxv)  $(R^{11})_t SO_2 (R^{11})_t$  ( $R^{11}$ は $C_1$   $C_{12}$ アルキレン、置換もしくは非置換フェニレンまたはそれらの混合物である； $t$ は0または1である)；

xxvi) またはそれらの混合物；

$R^9$ は以下である：

i) 水素；

ii)  $C_1$   $C_{18}$ 置換または非置換、直鎖または分岐アルキル；

iii)  $C_3$   $C_{18}$ 置換または非置換、直鎖または分岐シクロアルキル；

iv)  $C_2$   $C_{18}$ 置換または非置換、直鎖または分岐アルケニル；

v)  $C_2$   $C_{18}$ 置換または非置換、直鎖または分岐アルキニル；

vi)  $C_6$   $C_{18}$ 置換または非置換アリール；

vii)  $C_2$   $C_{18}$ 置換または非置換ヘテロ環式アルキル；

viii)  $C_3$   $C_{18}$ 置換または非置換ヘテロ環式アルケニル；

ix) OH；

x)  $SO_3M$ ；

xi)  $OSO_3M$ ；

xii)  $NO_2$ ；

xiii) フッ素、塩素、臭素、ヨウ素またはそれらの混合物から選択されるハロゲン；

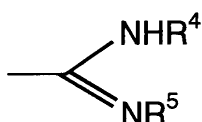
xiv)  $C(Hal)_3$  (各Halはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素またはそれらの混合物である)；

xv)  $COR^{14}$  ( $R^{14}$ は水素、OH、 $C_1$   $C_{12}$ アルキル、 $C_1$   $C_{12}$ アルコキシまたはそれらの混合物である)； $N(R^{15})_2$  またはそれらの混合物 (各 $R^{15}$ は独立して水素、OH、 $C_1$   $C_4$ アルキルまたはそれらの混合物である)；

xvi)  $CH(OR^{14})_2$  ( $R^{14}$ は水素、 $C_1$   $C_{12}$ アルキルであるか、または2つの $R^{14}$ 単位は一緒に結合して、3~5の炭素原子を有する環を形成しうるか、またはそれらの混合物である)；

xvii) 下記式を有する単位：

【化28】



上記式中 $R^4$ は水素、 $C_1$   $C_4$ アルキルまたはそれらの混合物である； $R^5$ は水素、C

10

20

30

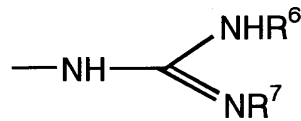
40

50

$C_4$  アルキルまたはそれらの混合物である； $R^4$  および  $R^5$  は一緒に結合して、3～5の炭素原子を有するヘテロ環式環を形成しうる；

xviii) 下記式を有する単位：

【化29】



10

上記式中  $R^6$  は水素、 $C_1$ ～ $C_4$  アルキルまたはそれらの混合物である； $R^7$  は水素、 $C_1$ ～ $C_4$  アルキルまたはそれらの混合物である； $R^6$  および  $R^7$  は一緒に結合して、3～5の炭素原子を有するヘテロ環式環を形成しうる；

xix)  $\text{NHOR}^{16}$  ( $R^{16}$  は水素、 $C_1$ ～ $C_{12}$  直鎖または分岐アルキル、式  $\text{COR}^{17}$  を有するアシル ( $R^{17}$  は  $C_1$ ～ $C_4$  アルキルである) またはそれらの混合物である)；

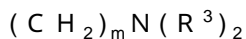
xx) 下記式を有する単位：



上記式中  $R^{16}$  は水素、 $C_1$ ～ $C_{12}$  直鎖または分岐アルキル、 $C_7$ ～ $C_{22}$  直鎖または分岐アルキレンアリアル、式  $\text{COR}^{17}$  を有するアシル ( $R^{17}$  は  $C_1$ ～ $C_4$  アルキルである) またはそれらの混合物である；

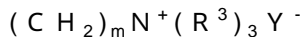
20

xxi) 下記式を有するアミノ単位：



上記式中各  $R^3$  は独立して  $C_1$ ～ $C_{18}$  置換または非置換、直鎖または分岐アルキルである； $m$  は0～10である；

xxii) 下記式を有する四級アンモニウム単位：



上記式中各  $R^3$  は独立して  $C_1$ ～ $C_{18}$  置換または非置換、直鎖または分岐アルキルである； $\text{Y}$  は電気的中性をもたらすために十分な電荷のアニオンである； $m$  は0～10である；

30

o) 同一炭素原子上の2つのR単位は、一緒に結合して、カルボニル単位またはカルボニル単位相当物、特に  $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{C}=\text{NH}$  を形成しうる；および

p) それらの混合物。

【0022】

本発明による好ましいR単位には以下がある：

a) 水素；

b)  $C_1$ ～ $C_8$  直鎖非置換アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $n$  ブチル、 $t$  ブチル、 $n$  ペンチル、イソペンチル、 $n$  ヘキシル、2-メチルヘキシル、2-エチルヘキシル (酵素インヒビター成分がベンゾオキサジン-4-オン部分を含んでなるときには、メチルおよびエチルが特に好ましい)；

40

c)  $C_6$ ～ $C_{10}$  非置換シクロアルキル、例えばシクロヘキシル、4-メチルシクロヘキシル、4-イソプロピルシクロヘキシル；

d) テルペン類または他のイソプレン誘導単位から誘導される  $C_{10}$  および  $C_{15}$  分岐アルケニル単位、例えば3,7-ジメチル-6-オクテン-1-イル、3,7-ジメチル-2,6-オクタジエン-1-イル、3,7-ジメチル-1,6-オクタジエン-3-イル；

f) フェニル、ナフチル、4-メトキシフェニル、4-ニトロフェニル、4-( $C_1$ ～ $C_4$  アルキル)フェニル；

g)  $C_4$ ～ $C_6$  置換または非置換ヘテロ環式アルキル；その非制限例には、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-

50

ピペラジニル、N ピペリジニル、2 ピペリジニル、3 ピペリジニル、4 ピペリジニル、N モルホリニルおよびそれらの混合物がある；

h)  $C_3 - C_{18}$  置換または非置換ヘテロ環式アルケニル；2 ピロリル、3 ピロリル；

i) 下記式を有するアルキレンアリール：



上記式中  $R^2$  はフェニル、置換フェニル、ピリジニル、置換ピリジニル；

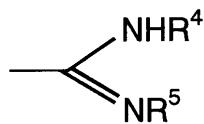
j) 下記式を有するアミノ単位：



上記式中各  $R^3$  は独立して水素、メチル、エチル、2 ヒドロキシエチル、シクロプロピル、例えばメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジシクロプロピルである；

l) 下記式を有する単位：

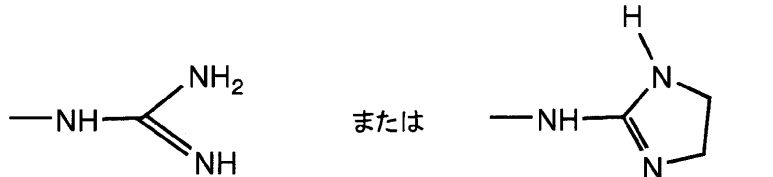
【化 3 0】



上記式中  $R^4$  および  $R^5$  は各々水素であり、 $R^4$  および  $R^5$  は一緒に結合して、3 ~ 5 の炭素原子を有するヘテロ環式環、好ましくはアミジン、2 ピリジニル、ピリミジニル、イミダゾリルを形成しうる；

m) 下記式を有する単位：

【化 3 1】



n) 下記式を有する単位：



上記式中  $R^8$  は以下である：

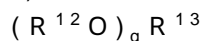
i)  $(CH_2)_p$  ( $p$  は 0 ~ 12 である)；

ii)  $C(O)$ ；

xvi)  $NR^{10}$  ( $R^{10}$  は水素、 $C_1 - C_4$  アルキルまたはそれらの混合物である)；

xvii)  $O$ ；

xxi) 下記式を有するアルキレンオキシアルキレン：



上記式中  $R^{12}$  は  $C_2 - C_6$  直鎖または分岐アルキレン、置換または非置換フェニレンである； $R^{13}$  は  $(CH_2)_p$  であり、ここで  $p$  は 0 ~ 12 である； $q$  は 1 ~ 4 である；

xxii)  $S$ ；

xxvi) またはそれらの混合物；

$R^9$  は以下である：

i) メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $n$  ブチル、イソブチル、好ましくはメチル ( $R^8$  が  $O$  であるとき)；

ii) シクロペンチル、シクロヘキシル、4 メチルシクロヘキシル、2, 5 ジメチルシクロペンチル；

10

20

30

40

50

v) フェニル、4 メトキシフェニル、4 ニトロフェニル、3 クロロフェニル、4 クロロフェニル、3, 5 ジクロロフェニル、4 アミノベンジル、4 グアニジノベンジル;

vi) N アジリジニル、2 ピロリジニル、3 ピロリジニル、2 ピペリジニル、3 ピペリジニル、4 ピペリジニル;

viii) OH (インデックス p が 1 ~ 4 であるとき、好ましくは p が 1 であるとき);

ix) SO<sub>3</sub>M (インデックス p が 1 ~ 4 であるとき、好ましくは p が 1 であるとき);

x) OSO<sub>3</sub>M (インデックス p が 2 ~ 4 であるとき、好ましくは p が 2 であるとき);

xi) NO<sub>2</sub>;

xii) 塩素、臭素またはそれらの混合物、更に好ましくは塩素;

xiii) CF<sub>3</sub>;

xiv) CO<sub>2</sub>R<sup>1 4</sup> (R<sup>1 4</sup> は水素、NH<sub>2</sub>、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> またはそれらの混合物である);

xvii) NHOR<sup>1 6</sup> (R<sup>1 6</sup> は水素、C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub> 直鎖または分岐アルキル、式 CO R<sup>1 7</sup> を有するアシル (R<sup>1 7</sup> は C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルである) またはそれらの混合物である);

xviii) 下記式を有する単位:



上記式中 R<sup>1 6</sup> は水素またはメチルである; および

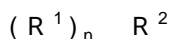
p) それらの混合物。

#### 【0023】

本発明の目的にとり、“置換または非置換、直鎖または分岐”という用語は、ここでは次のように定義される。例えば C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub> アルキル単位からなるアルキル鎖は、直線形で配列されたかまたは 1 以上の分岐鎖をもつ炭素原子の組合せを有しており、炭素の総数が 1 ~ 18 の炭素原子である。“置換”という用語は、直鎖または分岐鎖の水素原子を適切に置き換えた単位を意味し、その非制限例にはハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、シアノ、CO<sub>2</sub>M、SO<sub>3</sub>M、OSO<sub>3</sub>M があり、ここで M は水溶性カチオンである。アルケニル単位の場合、1 以上の二重結合が存在してもよく、その結合は共役してもまたは非共役でもよい。アルケニル単位にはアレン類も含む。アリール単位の場合、置換基にはアルキル単位およびハロゲンなどがある。

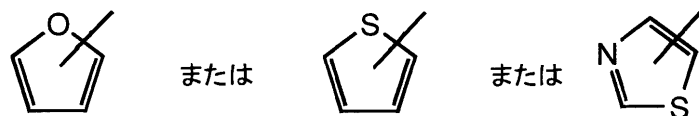
#### 【0024】

R 単位は、T 単位の酵素阻害性を調節する、いかなる形をとってもよい。例えば、上記 (i) の R 単位は、下記式を有するアルキレンアリールである:



上記式中 R<sup>1</sup> は C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub> 直鎖または分岐アルキレン、C<sub>2</sub> - C<sub>12</sub> 直鎖または分岐アルケニレンまたはそれらの混合物である; R<sup>2</sup> は C<sub>6</sub> - C<sub>18</sub> 置換または非置換アリール、C<sub>3</sub> - C<sub>18</sub> ヘテロアリールまたはそれらの混合物である; n は 1 ~ 16 である。適切なヘテロアリール単位の非制限例は、下記式を有する 5 員環:

#### 【化32】



または下記式を有する 6 員環である:

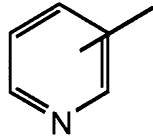
#### 【化33】

10

20

30

40



上記単位はどの炭素原子で結合されてもよい。

【0025】

本発明で使用に適したヘテロ環式単位の非制限例には、チエニル、フリル、ピロリル、ピリジニル、ピラジニル、チアゾリル、ピリミジニル、キノリニル、チアゾリル、テトラゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフリル、インドリル、インデニル、アズレニル、フルオレニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イソトリアゾリル、イミダゾリル、ピラキソリル、オキサジアゾリル、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、プリニル、キノリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニルおよびそれらの混合物がある。ヘテロ環式環は、例えば2-ピリジンカルボン酸（ピコリニル）のように、置換されてもよい。ヘテロ環式環はいかなる形で、例えば2-ピリジニル単位（ピコリル）として組み込んでも、または例えばN-アジリジニル、N-ピロリジニルのように、ヘテロ原子へ結合してもよい。

10

【0026】

塩または塩形成化合物である本発明の複合体は、好ましくは、デリバリーまたは処方を促す対イオンを有する。例えば、好ましいカチオンには、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、アルキルアンモニウムなどがある。好ましいアニオンには八口ゲン、好ましくは塩素、メチルサルフェートなどがある。しかしながら、二塩基酸、特にシュウ酸、フマル酸、コハク酸も、デリバリーしうる塩を形成するために用いてよい。

20

【0027】

ポリマー成分

本発明のポリマー成分は、所要基質への酵素インヒビターのデリバリーを促す1以上の性質を、ここで記載された複合体へもたらす単位を含んでなる。

〔ポリ〕で表わされる本発明のポリマー単位は、酵素阻害成分へ直接結合させても、または連結単位を介して結合させてもよい。

30

【0028】

本発明のポリマー物質は以下を含んでなる：

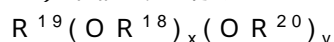
i) 下記式を有するポリアルキレンオキシ単位：



上記式中  $R^{18}$  は  $C_2 - C_{12}$  直鎖アルキレン、 $C_3 - C_{12}$  分岐アルキレン、フェニレン、 $C_7 - C_{12}$  アルキレンアリーレンおよびそれらの混合物である； $R^{19}$  は水素、 $C_1 - C_{18}$  置換または非置換、直鎖または分岐アルキル、 $C_3 - C_{18}$  置換または非置換、直鎖または分岐シクロアルキル、 $C_2 - C_{18}$  置換または非置換、直鎖または分岐アルケニル、 $C_2 - C_{18}$  置換または非置換、直鎖または分岐アルキニル、 $C_6 - C_{18}$  置換または非置換アリーールおよびそれらの混合物である。インデックス  $x$  は約10～約500の値を有する。ポリアルキレンオキシ単位には、ホモポリマー（例えば、すべてエチレンオキシ単位）、コポリマー（例えば、エチレンオキシおよびプロピレンオキシ単位の混合物）またはブロックコポリマーがある。本発明によるポリアルキレンオキシポリマー単位の平均分子量は、約400ドルトン、好ましくは約1500ドルトン、更に好ましくは約3400ドルトン～約35,000ドルトン、好ましくは約20,000ドルトン、更に好ましくは約10,000ドルトン、最も好ましくは約8000ドルトンである。

40

ii) 下記式を有するコポリマーポリアルキレンオキシ単位：



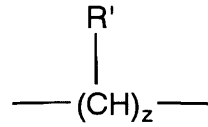
上記式中  $R^{18}$  は  $C_2 - C_{12}$  直鎖アルキレン、 $C_3 - C_{12}$  分岐アルキレン、フェニレン、 $C_7 - C_{12}$  アルキレンアリーレンおよびそれらの混合物である； $R^{19}$  は水素、 $C$

50

$C_{1-8}$  置換または非置換、直鎖または分岐アルキル、 $C_3-C_{1-8}$  置換または非置換、直鎖または分岐シクロアルキル、 $C_2-C_{1-8}$  置換または非置換、直鎖または分岐アルケニル、 $C_2-C_{1-8}$  置換または非置換、直鎖または分岐アルキニル、 $C_6-C_{1-8}$  置換または非置換アリールおよびそれらの混合物である。R<sup>20</sup> は下記から選択される単位である：

a) 下記式を有する単位：

【化34】



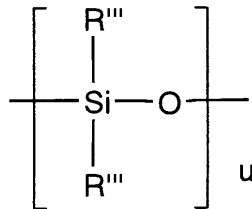
10

上記式中 R は水素、メチル、アリル、ヒドロキシル、次のようなポリマー成分へ酵素阻害成分を連結させる連結基 L； $(\text{CH}_2)_z$  J である；ここで J は水素、 $\text{CO}_2\text{M}$ 、 $\text{OSO}_3\text{M}$ 、 $\text{SO}_3\text{M}$ 、 $\text{OPO}_3\text{M}$ 、 $\text{PO}_3\text{M}$ 、 $\text{N}(\text{R})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $\text{CCl}_3$ 、 $\text{CF}_3$  およびそれらの混合物からなる群より選択される；R は水素、 $C_1-C_4$  アルキルまたはそれらの混合物である；M は水溶性カチオン、好ましくはアンモニウム、ナトリウムまたはカリウムである；z は 1~12、z は 0~6 である；z+z は好ましくは 7 未満である。インデックス x は約 10~約 500 の値を有する。インデックス y は約 10~約 100 の値を有する。

20

b) 下記式を有する単位：

【化35】



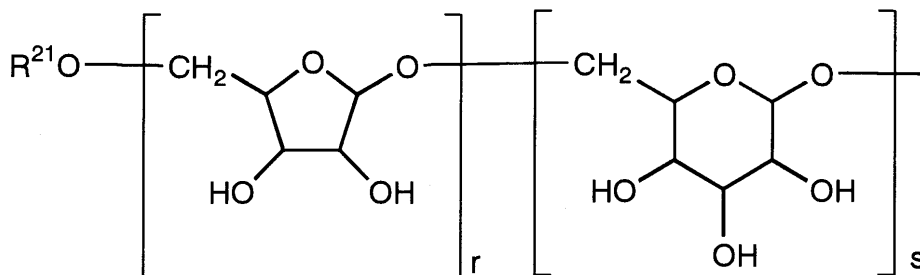
30

上記式中 R は  $C_1-C_4$  アルキル、 $C_1-C_4$  アルコキシ、フェニル、分岐による鎖の連続部分またはそれらの混合物である；u は約 3~100 の値を有する。コポリマーポリアルキレンオキシ単位からなるポリマー成分の分子量は、全分子で望まれる粘度および溶解度が業者のニーズを満たすような程度である。例えば、1 以上の連結単位を含む (a) から酵素阻害成分へかけての単位には、最終複合体ポリマーの溶解度を増すために、鎖中へ 1 以上の親水性単位を組み込んでよい。しかしながら、ここで記載されたポリマーは、ランダムコポリマーでもまたはブロックコポリマーでもよい。

【0029】

iii) 下記式を有する多糖単位：

【化36】



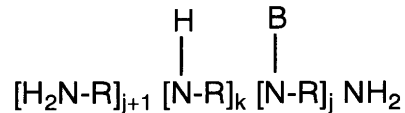
50

上記式中  $R^{21}$  は水素、 $C_1$  -  $C_4$  アルキルおよびそれらの混合物である；インデックス  $r$  および  $s$  は各々独立して  $0 \sim 100$  である。本発明の多糖単位は、5 および 6 員環糖単位、特にスクロース、グルコース、マンノース、フルクトースのいかなる混合物でもよい。

【0030】

iii) 下記式を有するポリアミン単位：

【化37】



10

$R$  は  $C_2$  -  $C_{12}$  直鎖アルキレン、 $C_3$  -  $C_{12}$  分岐アルキレンおよびそれらの混合物である；好ましくは  $R$  はエチレン、1,3-プロピレンおよび1,6-ヘキシレン、更に好ましくはエチレンである。インデックス  $j$  および  $k$  は、上記ポリアミンの分子量が約30,000ドルトンを超えないような程度である。例えば、約600ドルトンの分子量を有する全体的に直鎖のポリエチレンイミンの場合、インデックス  $k$  は13であり、 $j$  は0である。約600ドルトンの分子量を有する全体的に分岐したポリエチレンイミンの場合、インデックス  $j$  は7である（インデックスのこの組合せは、約646ドルトンの平均分子量を有する物質をもたらす、これは本発明の目的からみて低分子量のポリアルキレンイミンである）。酵素阻害成分は、いずれの主鎖窒素単位へ連結しても、または直接結合してもよい。

20

【0031】

本発明のポリマー成分は、上記されたポリマー単位の1以上の混合物でもよい。加えて、業者は、所要数の酵素阻害成分をデリバリーする上で必要とされるだけ多くの連結単位を、ポリマー複合体のポリマー成分へ結合させてよい。異なる成分の混合物の1つの好ましい構造体は、“Synthesis of Star-Shaped Poly(ethyleneoxide)”, Y. Gnanou, et al., *Macromolecular Chemistry*, Vol. 189 (1988) pp. 2885-2892、1997年7月15日付で発行されたDesaiらのUS 5,648,506で記載されているようなスターポリマーであり、

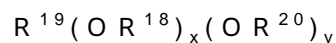
30

【0032】

本発明の好ましいポリマーまたはコポリマー単位〔ポリ〕は、下記式を有するポリアルキレンオキシ単位：

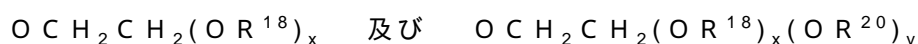


および下記式を有するコポリマーポリアルキレンオキシ単位：

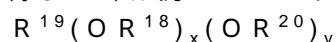


である；上記式中  $R^{19}$  は、1つの酵素インヒビター成分を含む複合体の場合に、好ましくはメチルであり、 $R^{19}$  は、2つの酵素インヒビター成分を含む複合体の場合に、好ましくはヒドロキシエチルである。後者の場合、好ましい〔ポリ〕単位は下記式を有している：

40

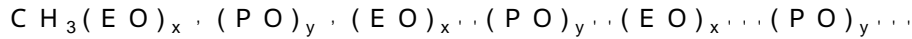


$R^{18}$  は好ましくはエチレンであり、 $R^{20}$  は好ましくは2-プロピレンであり、 $R^{18}$ 、 $OR^{19}$  および  $OR^{20}$  が一緒に結合しているとき、〔ポリ〕単位は、約500ドルトン、好ましくは約1000ドルトン、更に好ましくは約2000ドルトン、最も好ましくは約3000ドルトン～約10,000ドルトン、好ましくは約8000ドルトン、更に好ましくは約7500ドルトンの分子量を有する。好ましい



単位は、ランダムポリマー単位を有するコポリマー、例えばエチレンオキシについてEO、プロピレンオキシについてPOを用いると、下記式を有する単位である：

50

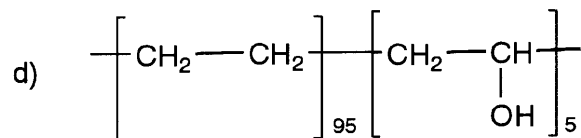
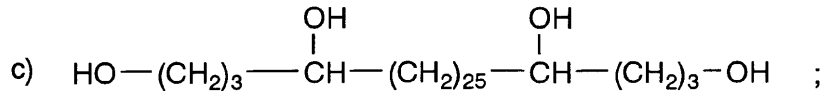
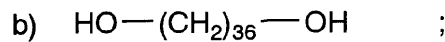
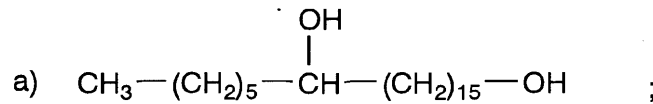


上記式中  $x + x + x + y + y + y$  は約 500 ドルトン、好ましくは約 1000 ドルトン、更に好ましくは約 2000 ドルトン、最も好ましくは約 3000 ドルトン～約 10,000 ドルトン、好ましくは約 8000 ドルトン、更に好ましくは約 7500 ドルトンの分子量を有するコポリマーを表わす。

【0033】

本発明で使用に適したポリアルキレンオキシポリマーの非制限例には、1500 ドルトン (PEG1500)、4000 ドルトン (PEG4000) の平均分子量を有するポリエチレングリコール、5000 ドルトンの平均分子量を有するポリエチレングリコール (PEG5000)、1500 ドルトンの平均分子量を有するポリエチレングリコールメチルエーテル (MPEG1500)、4000 ドルトンの平均分子量を有するポリエチレングリコールメチルエーテル (MPEG4000)、5000 ドルトンの平均分子量を有するポリエチレングリコールメチルエーテル (MPEG5000)、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールのブロックコポリマー (EO/PO コポリマー; 該 PO 単位は 1,2-プロピレン、1,3-プロピレンまたはそれらの混合物である)、EO/PO/EO および PO/EO/PO コポリマー、例えば BASF 市販の Pluronic<sup>®</sup> がある。本発明の 1 つの重要な態様は、多数の酵素インヒビター成分を含んでなる複合体に関する。これは、複合体の重量ベース当たりでインヒビターの相対量を増やすために、または複合体当たり多数のインヒビターをデリバリーするために、業者により行える。以下は、この態様に適したポリヒドロキシ単位の非制限例である。

【化 38】



【0034】

連結単位

本発明の酵素阻害ポリマー複合体は、場合により、但し好ましくは、1 以上の連結単位 L を含んでなる。ポリマー成分が 2 以上の酵素阻害単位へ結合されるとき、複合体は 2 以上の連結単位を含んでよい。加えて、2 タイプ以上の連結単位が存在してもよい。例えば、1 タイプの連結単位は 1 つの特定インヒビター成分にとり都合よく、その一方で第二の単位は第二タイプのヘテロ環式酵素阻害単位とより適合する。

【0035】

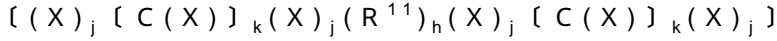
本発明の連結単位は、酵素インヒビター成分をポリマー主鎖へ連結させうる、どのような単位であってもよい。主鎖がランダム共重合により形成されるならば、連結単位が含まれてもよい。連結基はポリマー主鎖へ“グラフト化”で結合させてよい。連結単位としてうまく働く単位は、カルボキシル末端およびアミン末端を有した、ポリマー単位 (ペプチド) へ容易に組み立てうるアミノ酸である。一緒に結合された 1 以上のアミノ酸が、ポリマ

一単位および酵素インヒビター単位を連結させるために好ましい手段である。

【0036】

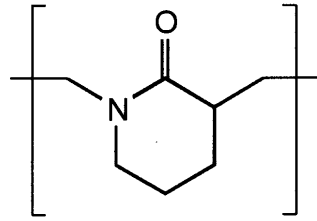
本発明の好ましい連結単位は下記式を有している：

$(R^{11})_h [ (X)_j [ C(X) ]_k (X)_j (R^{11})_h (X)_j [ C(X) ]_k (X)_j ]_f (R^{11})_h$  上記において下記式を有する単位：

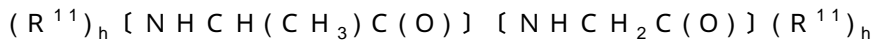


は好ましくは繰返し単位、特にアミノ酸、二酸である； $R^{11}$ は $C_1$ 、 $C_{1-2}$ 置換または非置換アルキレン、 $C_2$ 、 $C_{1-2}$ 置換または非置換アルケニレン、 $C_3$ 、 $C_{1-2}$ シクロアルキレン、置換または非置換芳香族、特に1,2-フェニレン、5-スルホ-1,3-フェニレン、1,4-フェニレン、置換または非置換ヘテロ環式（その非制限例には、ベンゾイミダゾール、ベンゾイミダゾリン、ピリジン、ピペラジン、ピロリン、イミダゾリン、イミダゾール、モルホリン、オキサゾール、テトラゾール、1H-インデンジオン、オキサゾリン、キノリン、イソキノリン、チアジン、チアゾール、ベンゾチオフェンがある）であり、それらすべてが炭素原子またはヘテロ原子を介して連結しうる。 $R^{11}$ 単位は上記 $R^8$ 、 $R^9$ 単位のいずれで置換されても、または非置換でもよい。Xは酸素、イオウ、 $NR^{10}$ であり、ここで $R^{10}$ は水素、 $C_1$ 、 $C_4$ アルキル、フェニルであるか、または $R^{10}$ は連結基で別の部分と結合された環の一部として存在してもよく、例えば下記式の場合のように窒素および $R^{11}$ で環を形成するプロピレン単位でもよい：

【化39】

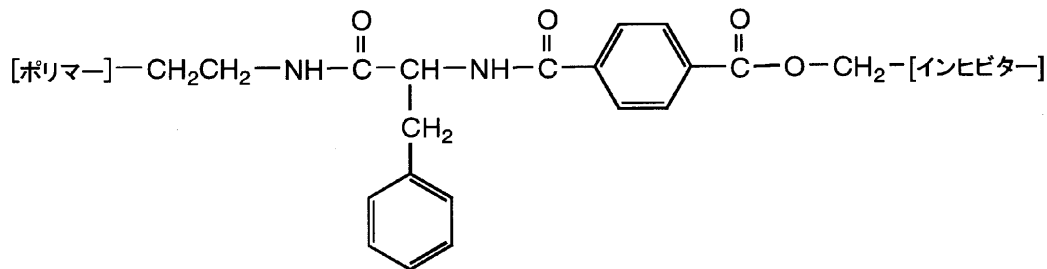


インデックスh、jおよびkは各々独立して0または1である。上記のように、アミノ酸が、単独で、他のアミノ酸または他の $R^{11}$ 単位と組み合わせられて、連結単位の適切で好ましい種類である。インデックスfは0~10の値を有する。インデックスfが1より大きな繰返し単位（アミノ酸）を含んでなる連結単位の例は、下記一般式を有した連結単位である：



第一の繰返し単位はアラニン残基であり、第二の繰返し単位はグリシン残基である。しかしながら、インデックスfの値に応じて、繰返し単位のいかなる組合せも一緒に結合して、連結単位、例えば下記式を有する連結単位を形成してよい：

【化40】



【0037】

本発明の好ましい連結単位は、下記からなる群より選択される1以上の単位を含んでなる：

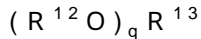
- i)  $(CH_2)_p$  (pは0~12である)；
- ii)  $C(O)$ ；

- iii)  $C(X)NR^{10}$  ( $R^{10}$  は水素、 $C_1$   $C_4$  アルキルまたはそれらの混合物である； $X$  は酸素、イオウ、 $NR^{10}$  およびそれらの混合物である)；
- iv)  $C(X)R^{11}C(X)$  ( $R^{11}$  は $C_1$   $C_{12}$  アルキレン、置換もしくは非置換フェニレンまたはそれらの混合物である； $X$  は酸素、イオウ、 $NR^{10}$  およびそれらの混合物である)；
- v)  $C(X)NR^{10}C(X)$  ( $R^{10}$  は水素、 $C_1$   $C_4$  アルキルまたはそれらの混合物である； $X$  は酸素、イオウ、 $NR^{10}$  およびそれらの混合物である)；
- vi)  $C(X)NR^{10}R^{11}NR^{10}C(X)$  ( $R^{10}$  は水素、 $C_1$   $C_4$  アルキルまたはそれらの混合物である； $R^{11}$  は $C_1$   $C_{12}$  アルキレン、置換もしくは非置換フェニレンまたはそれらの混合物である； $X$  は酸素、イオウ、 $NR^{10}$  およびそれらの混合物である)；
- vii)  $NR^{10}C(X)$  ( $R^{10}$  は水素、 $C_1$   $C_4$  アルキルまたはそれらの混合物である； $X$  は酸素、イオウ、 $NR^{10}$  およびそれらの混合物である)；
- viii)  $NR^{10}C(X)NR^{10}$  ( $R^{10}$  は水素、 $C_1$   $C_4$  アルキルまたはそれらの混合物である； $X$  は酸素、イオウ、 $NR^{10}$  およびそれらの混合物である)；
- ix)  $NR^{10}C(X)R^{11}NR^{10}$  ( $R^{10}$  は水素、 $C_1$   $C_4$  アルキルまたはそれらの混合物である； $R^{11}$  は $C_1$   $C_{12}$  アルキレン、置換もしくは非置換フェニレンまたはそれらの混合物である； $X$  は酸素、イオウ、 $NR^{10}$  およびそれらの混合物である)；
- x)  $NR^{10}R^{11}C(X)NR^{10}$  ( $R^{10}$  は水素、 $C_1$   $C_4$  アルキルまたはそれらの混合物である； $R^{11}$  は $C_1$   $C_{12}$  アルキレン、置換もしくは非置換フェニレンまたはそれらの混合物である； $X$  は酸素、イオウ、 $NR^{10}$  およびそれらの混合物である)；
- xi)  $NR^{10}C(X)R^{11}C(X)O$  ( $R^{10}$  は水素、 $C_1$   $C_4$  アルキルまたはそれらの混合物である； $R^{11}$  は $C_1$   $C_{12}$  アルキレン、置換もしくは非置換フェニレンまたはそれらの混合物である； $X$  は酸素、イオウ、 $NR^{10}$  およびそれらの混合物である)；
- xii)  $OC(X)R^{11}C(X)NR^{10}$  ( $R^{10}$  は水素、 $C_1$   $C_4$  アルキルまたはそれらの混合物である； $R^{11}$  は $C_1$   $C_{12}$  アルキレン、置換もしくは非置換フェニレンまたはそれらの混合物である； $X$  は酸素、イオウ、 $NR^{10}$  およびそれらの混合物である)；
- xiii)  $NR^{10}C(X)NR^{10}R^{11}$  ( $R^{10}$  は水素、 $C_1$   $C_4$  アルキルまたはそれらの混合物である； $R^{11}$  は $C_1$   $C_{12}$  アルキレン、置換もしくは非置換フェニレンまたはそれらの混合物である； $X$  は酸素、イオウ、 $NR^{10}$  およびそれらの混合物である)；
- xiv)  $R^{11}NR^{10}C(X)NR^{10}$  ( $R^{10}$  は水素、 $C_1$   $C_4$  アルキルまたはそれらの混合物である； $R^{11}$  は $C_1$   $C_{12}$  アルキレン、置換もしくは非置換フェニレンまたはそれらの混合物である； $X$  は酸素、イオウ、 $NR^{10}$  およびそれらの混合物である)；
- xv)  $R^{11}NR^{10}C(X)NR^{10}R^{11}$  ( $R^{10}$  は水素、 $C_1$   $C_4$  アルキルまたはそれらの混合物である； $R^{11}$  は $C_1$   $C_{12}$  アルキレン、置換もしくは非置換フェニレンまたはそれらの混合物である； $X$  は酸素、イオウ、 $NR^{10}$  およびそれらの混合物である)；
- xvi)  $NR^{10}$  ( $R^{10}$  は水素、 $C_1$   $C_4$  アルキルまたはそれらの混合物である)；
- xvii)  $O$ ；
- xviii)  $(R^{11})_t C(X) (R^{11})_t$  ( $R^{11}$  は $C_1$   $C_{12}$  アルキレン、置換もしくは非置換フェニレンまたはそれらの混合物である； $t$  は0または1である； $X$  は酸素、イオウ、 $NR^{10}$  およびそれらの混合物である)；
- xix)  $(R^{11})_t OC(O) (R^{11})_t$  ( $R^{11}$  は $C_1$   $C_{12}$  アルキレン、置換もしくは非置換フェニレンまたはそれらの混合物である； $t$  は0または1である)；

xx)  $(R^{11})_t C(O)O(R^{11})_t$  ( $R^{11}$ は $C_1$   $C_{12}$ アルキレン、置換もしくは非置換フェニレンまたはそれらの混合物である； $t$ は0または1である)；

xxi)  $(R^{11})_t OC(O)O(R^{11})_t$  ( $t$ は0または1である)；

xxii) 下記式を有するアルキレンオキシアルキレン：



上記式中 $R^{12}$ は $C_2$   $C_6$ 直鎖または分岐アルキレン、置換または非置換フェニレンである； $R^{13}$ は $(CH_2)_p$ であり、ここで $p$ は0~12である； $q$ は1または2である；

xxiii) S ；

xxiv)  $(R^{11})_t S(R^{11})_t$  ( $R^{11}$ は $C_1$   $C_{12}$ アルキレン、置換もしくは非置換フェニレンまたはそれらの混合物である； $t$ は0または1である)；

xxv)  $(R^{11})_t S(O)(R^{11})_t$  ( $R^{11}$ は $C_1$   $C_{12}$ アルキレン、置換もしくは非置換フェニレンまたはそれらの混合物である； $t$ は0または1である)；

xxvi)  $(R^{11})_t SO_2(R^{11})_t$  ( $R^{11}$ は $C_1$   $C_{12}$ アルキレン、置換もしくは非置換フェニレンまたはそれらの混合物である； $t$ は0または1である)；

xxvii) またはそれらの混合物。

#### 【0038】

本発明による更に好ましいL単位には：

i)  $C(O)$  ；

ii)  $C(O)NH$  ；

iii)  $C(O)R^{11}C(O)$  ( $R^{11}$ はメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンまたはそれらの混合物である)；

iv)  $C(O)NHC(O)$  ；

v)  $C(O)NHR^{11}NHC(O)$  ( $R^{11}$ はメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンまたはそれらの混合物である)；

vi)  $NHC(O)$  ；

vii)  $NHC(O)NH$  ；

viii)  $C(O)R^{11}NH$  ( $R^{11}$ は $C_1$   $C_{12}$ アルキレン、置換もしくは非置換フェニレンまたはそれらの混合物である)；

ix)  $NHR^{11}C(O)$  ( $R^{11}$ は $C_1$   $C_{12}$ アルキレン、置換もしくは非置換フェニレンまたはそれらの混合物である)；

x)  $NH$  ；

xi)  $O$  ；

xii)  $R^{11}OC(O)R^{11}$  ( $R^{11}$ はメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンまたはそれらの混合物である)；

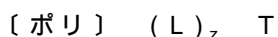
xiii)  $R^{11}C(O)OR^{11}$  ( $R^{11}$ はメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンまたはそれらの混合物である)；

xiv) またはそれらの混合物がある。

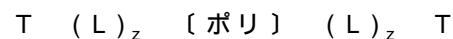
#### 【0039】

以下は、本発明によるポリマー複合体の非制限例である。

本発明による好ましいポリマー複合体は、下記一般式を有するモノインヒビター：



および下記一般式を有するビスインヒビター：



である。

#### 【0040】

好ましいモノインヒビターの非制限例には以下がある：

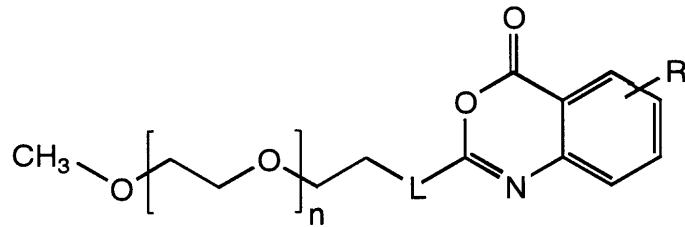
#### 【化41】

10

20

30

40



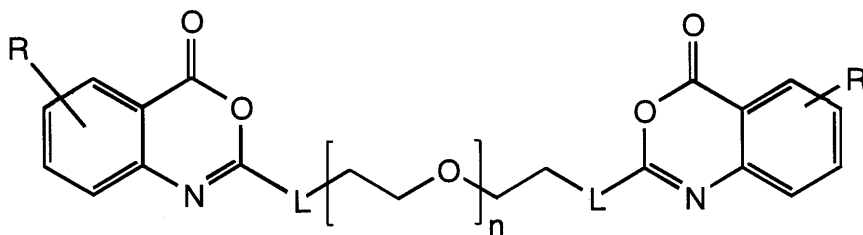
上記式中LはO、NHまたはそれらの混合物であり、インデックスnはポリマー成分が2000ドルトン、5000ドルトン、7000ドルトンの平均分子量を有するMPEGおよびそれらの混合物から誘導されるような値を有している。

10

【0041】

好ましいビスインヒビターの非制限例には以下がある：

【化42】



20

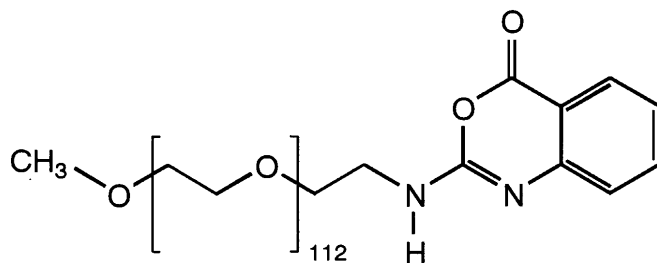
上記式中LはOまたはNHであり、インデックスnはポリマー成分が1500ドルトン、3400ドルトン、8000ドルトンの平均分子量を有するPEGおよびそれらの混合物から誘導されるような値を有している。

【0042】

好ましいポリマー複合体は、約5000ドルトンの平均分子量を有するポリエチレングリコールポリマー成分へ、エチレンイミン単位により連結された、各R単位が水素である4Hベンゾオキサジン4オンヘテロ環式単位からなり、下記式を有する：

30

【化43】

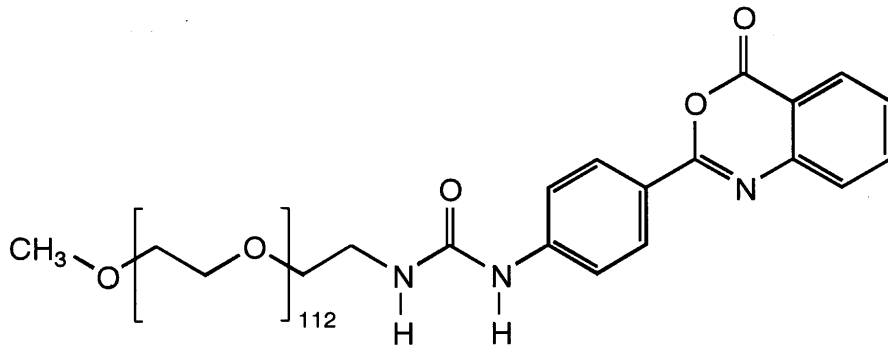


【0043】

40

別の好ましいポリマー複合体は、約5000ドルトンの平均分子量を有するポリエチレングリコールポリマー成分へ、NエチレンNフェニレン尿素単位により連結された、各R単位が水素である4Hベンゾオキサジン4オンヘテロ環式単位からなり、下記式を有する：

【化44】

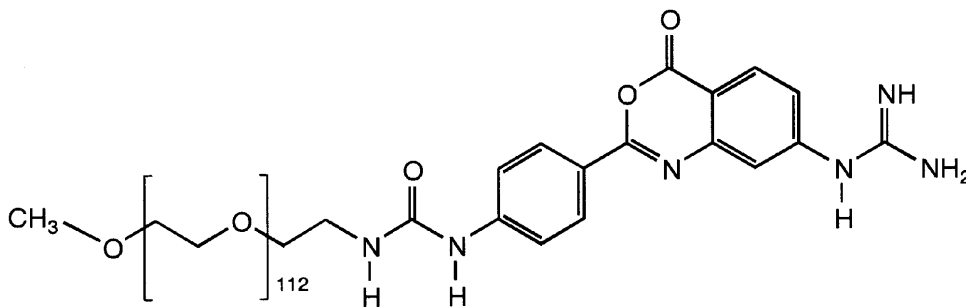


10

## 【0044】

別の好ましいポリマー複合体は、約5000ドルトンの平均分子量を有するポリエチレングリコールポリマー成分へ、N-エチレン-N-フェニレン尿素単位により連結された、1つのR単位がグアニジニルである4H-ベンゾオキサジン-4-オンヘテロ環式単位からなり、下記式を有する：

## 【化45】

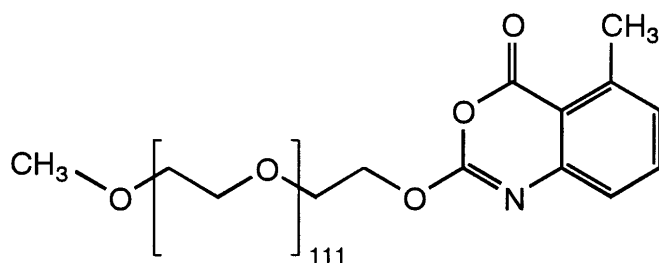


20

## 【0045】

別の好ましいポリマー複合体は、約5000ドルトンの平均分子量を有するポリエチレングリコールポリマー成分へ直接連結された、1つのR単位がメチルである4H-ベンゾオキサジン-4-オンヘテロ環式単位からなり、下記式を有する：

## 【化46】

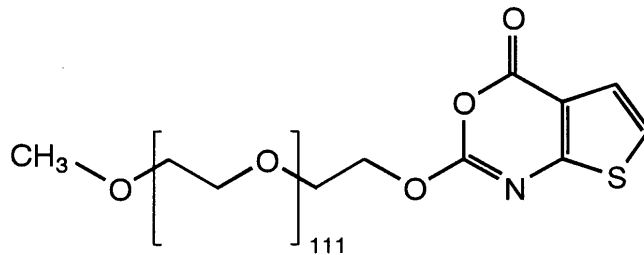


40

## 【0046】

別の好ましいポリマー複合体は、約5000ドルトンの平均分子量を有するポリエチレングリコールポリマー成分へ直接連結された、1つのR単位がメチルであるチエノ〔3,2-d〕〔1,3〕オキサジン-4-オンヘテロ環式単位からなり、下記式を有する：

## 【化47】



## 【0047】

以下は、本発明によるポリマー複合体の非制限例である。

## 例1

ジクロロメタン中における 2 (MPEG5000) 5 メチル 4H 3, 1 ベンゾオキサジン 4 オンの合成

約5000ドルトンの平均分子量を有するメトキシポリエチレングリコール(MPEG5000)(50g, 0.01モル)を反応器へ入れ、ジクロロメタン(125ml)に溶解させる。不活性雰囲気下で、トルエン中ホスゲンの溶液(5.7ml, 1.93M)を水中で冷却しながら加える。添加後に氷浴を取除き、反応混合液を不活性雰囲気下で12~18時間攪拌して、MPEG5000クロロホルメートを形成させる。別のフラスコで、2 アミノ 6 メチル安息香酸(1.66g, 0.011モル)を30 に加熱されたジクロロメタン(100ml)に溶解させる。熱源を取除き、まだ温かいうちに、ポリ(N ビニルピリジン)(10.23g, 0.09モル)を溶媒へ加える。激しく攪拌しながら、MPEG5000クロロホルメートを混合液へ滴下する。この反応混合液を12~24時間攪拌し、次いでエチルクロロホルメート(9.6ml, 0.1モル)を室温で加え、更に12~24時間攪拌する。溶液を濾過してポリ(N ビニルピリジン)を除去して、溶液を3.5Lのジエチルエーテルで沈澱させる。沈澱物を窒素下で濾過して、白色固体物(33.3g, 67%)として2 (MPEG5000) 5 メチル 4H 3, 1 ベンゾオキサジン 4 オンを得、真空下で乾燥させる。

## 【0048】

## 例2

トルエン中における 2 (MPEG5000) 5 メチル 4H 3, 1 ベンゾオキサジン 4 オンの合成

約5000ドルトンの平均分子量を有するメトキシポリエチレングリコール(MPEG5000)(13.7g, 2.75mmol)を反応器へ入れ、48 でトルエン(100ml)に溶解させる。不活性雰囲気下で、トルエン中ホスゲンの溶液(1.6ml, 1.93M)を水中で冷却しながら加える。添加後に反応混合液を48 で不活性雰囲気下12~18時間攪拌して、MPEG5000クロロホルメートを形成させる。別のフラスコで、2 アミノ 6 メチル安息香酸(457mg, 3.025mmol)を75 に加熱されたトルエン(70ml)に溶解させる。ポリ(N ビニルピリジン)(3.75g, 0.033モル)を溶液へ加える。MPEG5000クロロホルメートをアントラニレート混合液へ滴下する。反応混合液を12~24時間攪拌し、次いで温度を80 へ上昇させ、エチルクロロホルメート(2.6ml, 27.5mmol)を加えて、反応混合液を更に12~24時間攪拌する。溶液を濾過してポリ(N ビニルピリジン)を除去して、溶液を3.5Lのジエチルエーテルで沈澱させる。沈澱物を窒素下で濾過して、白色固体物(12.4g, 90%)として2 (MPEG5000) 5 メチル 4H 3, 1 ベンゾオキサジン 4 オンを得、真空下で乾燥させる。

## 【0049】

## 例3

ビス 2 (PEG4000) 5 メチル 4H 3, 1 ベンゾオキサジン 4 オンの合成

10

20

30

40

50

約4000ドルトンの平均分子量を有するポリエチレングリコール(PEG4000)(5g, 1.25mmol)を反応器へ入れ、48でジクロロメタン(16ml)に溶解させる。不活性雰囲気下で、トルエン中ホスゲンの溶液(1.6ml, 1.93M)を加える。添加後に反応混合液を12~18時間攪拌して、PEG4000ビスクロロホルメートを形成させる。別のフラスコで、2アミノ6メチル安息香酸(416mg, 2.75mmol)を30に加温されたジクロロメタン(25ml)に溶解させる。熱源を取除き、まだ温かいうちに、ポリ(Nビニルピリジン)(2.13g, 18.75mmol)をアントラニレート溶液へ加える。MPEGビスクロロホルメートをアントラニレート混合液へ滴下し、反応混合液を12~24時間攪拌し、エチルクロロホルメート(1.8ml, 18.75mmol)を室温で加える。反応混合液を12~24時間攪拌する。溶液を濾過してポリ(Nビニルピリジン)を除去して、溶液を3.5Lのジエチルエーテルで沈澱させる。沈澱物を窒素下で濾過して、白色固体物(4.3g, 86%)としてビス2(PEG4000)5メチル4H3,1ベンゾオキサジン4オンを得、真空下で乾燥させる。

10

【0050】

## 例4

2N(PEG5000)アミノ4H3,1ベンゾオキサジン4オンの製造  
2イソシアナト安息香酸メチル(0.135g, 0.76mmol)をジクロロメタン(5ml)中でPEG5000アミン(2.5g, 0.5mmol)と混合して、室温で18時間攪拌する。反応混合液をジエチルエーテル(200ml)で希釈して、得られた尿素的沈澱物を濾去する。

20

ステップ1からのPEG5000尿素(2.2g, 0.41mol)を濃硫酸(4ml)で処理して、4時間放置する。反応混合液を過剰の飽和重炭酸ナトリウムで希釈して、0に保つ。ジクロロメタンによる抽出で、約5000ドルトンの平均分子量を有するポリエチレングリコールポリマー成分へNエチレンNフェニレン尿素部分により連結された4Hベンゾオキサジン4オンを得る。

【0051】

## 例5

N4(7グアニジニル4H3,1ベンゾオキサジン4オン2イル)フェニレンNPEG5000尿素的製造

30

2(4アミノ)フェニル7ビス(Boc)グアニジノ4H3,1ベンゾオキサジン4オン(0.05g, 0.101mmol)をTHF(5ml)中Nメチルモルホリン(0.011ml, 0.1mmol)と混合する。THF(ml)中4ニトロフェニルクロロホルメート(0.02g, 0.1mmol)の溶液を滴下して、溶液を4時間攪拌する。PEG5000アミン(0.25g)をTHF(3ml)に溶解して、反応混合液へ加え、次いで一夜放置する。反応液をジエチルエーテル(100ml)で希釈して、得られた沈澱物を濾取する。

上記からのN7ビス(Boc)グアニジノ2(4アミノ)フェニル4H3,1ベンゾオキサジン4オン2イルNPEG5000尿素(0.5g, 0.1mmol)を氷酢酸(4ml)に溶解して、15分間還流する。溶媒を減圧下で除去して、N4(7グアニジニル4H3,1ベンゾオキサジン4オン2イル)フェニレンNPEG5000尿素的を得る。

40

【0052】

## 例6

2PEG50005メチル4H3,1ベンゾオキサジン4オンの製造  
PEG5000(1g, 0.2mmol)をジクロロメタン(25ml)へ溶解して、トルエン中12.5%ホスゲンの溶液(93.3ml, 6.37mmol)を室温で滴下する。30分間後に溶液をジエチルエーテルで希釈して、PEG5000クロロホルメート沈澱物を濾取する。

6メチルアントラニル酸(0.15g, 1mmol)を1%重炭酸ナトリウム(2.5ml

50

)およびTHF(0.5ml)の混合液に溶解させる。上記からのPEG5000クロロホルム(1g, 0.2mmol)をTHFへ溶解し、反応溶液へ滴下して、18時間攪拌する。反応溶液をジクロロメタンで抽出し、抽出液を合わせ、溶媒を減圧下で除去して、PEG5000/ベンゾオキサジンカルバメートを得る。

上記からのカルバメート(0.05g, 0.01mmol)をピリジン(3ml)に溶解し、エチルクロロホルム(0.004ml, 4.0mmol)、次いで活性化モレキュラーシーブを加える。18時間の攪拌後に、溶媒を減圧下で除去して、望ましい生成物を得る。

【0053】

#### 例7

#### 2 PEG5000 [2, 3 d]チエノ[1, 3]オキサジン 4 オンの製造

2 アミノ 3 チオフェンカルボン酸(0.129g, 1mmol)を1%重炭酸ナトリウム(2.5ml)およびTHF(0.5ml)へ溶解する。上記からのPEG5000クロロホルム(1g, 0.2mmol)をTHFへ溶解し、反応溶液へ滴下して、18時間攪拌する。反応溶液をジクロロメタンで抽出し、抽出液を合わせ、溶媒を減圧下で除去して、チオフェンカルボン酸カルバメートを得る。

トリフルオロ酢酸(1ml)および無水トリフルオロ酢酸(0.0147g, 0.07mmol)の混合物を合わせ、0 に冷却し、チオフェンカルボン酸カルバメート(0.25g, 0.05mmol)を30分間かけて少しずつ加える。90分間後に溶液をジエチルエーテルで希釈し、得られた2 PEG5000 [2, 3 d]チエノ[1, 3]オキサジン 4 オン沈殿物を濾取する。

【0054】

本発明のポリマー複合体は、酵素と皮膚との接触から生じる刺激、特におむつかぶれを含めた、1以上の皮膚症状を治療および/または防止する上で有効である。皮膚へ安定な複合体をデリバリーするために有効な1つの手段は、製品、好ましくは“吸収性物品”による。吸収性物品の非制限例には、生理用ナプキン、パンティライナー、おむつ、失禁用ブリーフ、トレーニングブリーフがある。

【0055】

典型的には、本発明のポリマー複合体は、皮膚表面へ酵素インヒビターの均一なデリバリーのためのビヒクルをもたらすことに加えて、複合体を溶解させる上で役立つ、皮膚適合性キャリア中へ処方される。本発明の酵素阻害複合体を用いる製品の業者は、いかなる形態もとりうるが、特に水性、非水性、乾燥粉末をとるビヒクルを考えるであろう。

【0056】

処方物中に存在するポリマー複合体の量は、業者により選択される態様に依存する。一部の場合には、複合体のポリマー成分自体が、ビヒクルの必要性なしに複合体の直接適用を行える性質を有することがある。しかしながら、組成物の一部として配合されるときは、その複合体はデリバリービヒクルの約0.01%、好ましくは約1%~約20%、好ましくは約10重量%である。

以下は、本発明のポリマー複合体の有効レベルを調べるために用いられるアッセイの非制限例である。

【0057】

#### 糞便プロテアーゼ阻害アッセイ

実例として、糞便プロテアーゼ阻害化合物の活性を調べるために、本発明の化合物は、次のようにプロテアーゼ活性について、標準酵素アッセイで試験される：

尿の混入がないように幼児の糞便を集め、水と混合して、重量/重量(w/w)混合物(例えば1:4w/w)を得る。次いでこの混合液を均質化または音波処理でよく混合して、均質な懸濁液を得る。次いで糞便を下記のような反応用緩衝液で希釈して、プロテアーゼ基質へ加えられたときにその基質を5~60分間かけて加水分解しうる糞便濃度を得る。このような方法を用いて、例えば、糞便トリプシン活性は、試験される組成物0.3mMを含有した20mM CaCl<sub>2</sub>入り50nMトリスHCl緩衝液中pH8.2で；糞便キモトリプシン活性は、試験される組成物0.05mMを含有した20mM CaCl<sub>2</sub>

10

20

30

40

50

入り50mMトリスHCl緩衝液中pH7.6;および糞便ロイシンアミノペプチダーゼ活性は、試験される組成物を含有した50mMリン酸ナトリウム中pH7.2で調べられる。組成物の効力を試験するために、いくつか異なる濃度の推定上の各阻害組成物が同一の糞便含有反応用緩衝液へ加えられ、酵素活性の阻害が測定される。100μM以下のIC<sub>50</sub>を有する化合物が、本発明の好ましい化合物である。100μM以下のIC<sub>50</sub>~IC<sub>90</sub>、最も好ましくはIC<sub>80</sub>~IC<sub>90</sub>を有する化合物が更に好ましい。

【0058】

#### IL 1 産生の阻害に関するインビトロ皮膚試験

糞便および糞便酵素に対する皮膚の前炎症応答を防止する上で、本発明の化合物の効力を調べるためのインビトロ方法は、次のように行われる:

ヒト角化細胞を表皮組織から得て、それらが集密化するまで、ナイロンメッシュ表面を含有したプラスチック培養器中無血清培地で培養する。次いで、インビボでみられるものと類似した多層構成層、例えば明確な角質層バリアの形成および分化を促すために、メッシュ表面を液体空気界面まで持ち上げる。記載されているような角化細胞の増殖および分化を促すいかなる細胞培養系も用いる。使用に適した市販細胞培養系はEpiderm<sup>R</sup> (MatTek Corporation)である。

【0059】

尿の混入がないように幼児の糞便を集め、リン酸緩衝液(PBS)(pH7.2~7.4)で希釈する。次いでこの混合液を均質化または音波処理でよく混合して、均質な懸濁液を得る。糞便酵素活性によるIL 1 産生についてアッセイするために、ホモゲネートの一部をPBSで希釈し、培養器中でコントロール培養物の表面へ加える。プロテアーゼ活性によるIL 1 産生の阻害についてアッセイするために、既定量の推定上のインヒビター(化合物)をホモゲネートの別な同一希釈液へ加えてから、それを試験培養物の表面へ加える。培養物を制御された雰囲気下でインキュベートする。選択された時間に、コントロール培養物およびインヒビター処理試験培養物、および下層培地を採取する。培地を公知の方法でIL 1 の存在についてアッセイする。例えば、IL 1 について適切なアッセイは、R & D SystemsからQuantikine<sup>R</sup>として市販されている酵素結合免疫アブゾーベント法である。

【0060】

化合物(インヒビター)の存在によるIL 1 産生の減少率は、次のように計算される:

$$\text{減少\%} = \left[ \left( \text{コントロール培養物からのIL 1} \right) - \left( \text{試験培養物からのIL 1} \right) \right] / \left( \text{コントロール培養物からのIL 1} \right) \times 100$$

【0061】

本発明のポリマー複合体は、酵素と皮膚との接触から生じる刺激、特におむつかぶれを含めた、1以上の皮膚症状を治療および/または防止する上で有効である。皮膚へ安定な複合体をデリバリーするために有効な1つの手段は、製品、好ましくは“吸収性物品”による。吸収性物品の非制限例には、生理用ナプキン、パンティライナー、おむつ、失禁用ブリーフ、トレーニングブリーフがある。

【0062】

#### 補助生物活性成分

業者は、組成物の性質を調整するか、または助剤として働く、特に皮膚治療の場合には酵素阻害を強める、1種以上の“補助生物活性成分”を本発明の組成物へ加えることができる。

生物活性補助成分の非制限例は、ヘキサミジン、即ち4,4-[1,6ヘキサンジールビス(オキシ)]ビスベンゼンカルボキシミドアミドである。ヘキサミジンは本発明のポリマー複合体へ補助剤として好ましい。理論または用途に限定されることなく、ヘキサミジンは、特に局所防腐剤: Bordeaux Med., M.J.Fenelon, 3,867(1970); 抗菌剤: J.Int.Med.Res., G.Micheal et al., 14,205(1986)として、多くの性質を有している。ヘキサミジンは、好ましくは、Rhone-Poulenc市販のElestab HP 100<sup>R</sup>のようなジイセチオネートと

10

20

30

40

50

して、特に R F 2 5 3 5、Desomedine、Esoomedine、Hexomedine、Ophtamedineとして流通している。

【 0 0 6 3 】

処方

表皮向け局所投与の場合、本発明の複合体は、製品、特におむつ、顔用ティッシュから直接適用またはデリバリーしうる、軟膏、クリーム、ローションなどとして処方しうる。軟膏およびクリームは、例えば、適切な増粘および/またはゲル化剤を加えて、水性または油性基剤で処方される。ローションは水性または油性基剤で処方され、1種以上の乳化剤、安定剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、保存剤、皮膚軟化剤、皮膚コンディショニング剤または着色剤も通常含有する。

10

【 0 0 6 4 】

典型的には、本発明のポリマー複合体は、皮膚表面へ酵素インヒビターの均一なデリバリーのためにビヒクルをもたらすことに加えて、複合体を溶解させる上で役立つ、皮膚適合性キャリア中へ処方される。本発明の酵素阻害複合体を用いる製品の業者は、いかなる形態もとらうるが、特に水性、非水性、乾燥粉末をとるビヒクルを考えるであろう。

【 0 0 6 5 】

処方物中に存在するポリマー複合体の量は、業者により選択される態様に依存する。一部の場合には、複合体のポリマー成分自体が、ビヒクルの必要性なしに複合体の直接適用を行える性質を有することがある。しかしながら、組成物の一部として配合されるときは、その複合体は典型的にはデリバリービヒクルの約 0 . 0 1 %、好ましくは約 1 % ~ 約 2 0 %、好ましくは約 1 0 重量 % である。

20

【 0 0 6 6 】

本発明の組成物は、好ましくは、キャリアを含めた1種以上の補助成分を含む。本発明の目的の場合、“キャリア”という用語は、“皮膚軟化剤”、“ローション基剤”などの用語と互換的に用いられる。業者であれば、あるキャリアが皮膚軟化性を有するか、または2以上の機能を発揮しうることをわかるであろう。本発明の組成物は、約1%、好ましくは約5%、更に好ましくは約10%~約99%、好ましくは約95%、更に好ましくは約80%、最も好ましくは約50重量%の1種以上のキャリアを含んでなる。キャリアの非制限例には、石油ベース皮膚軟化剤、スクロースエステル脂肪酸、ポリエチレングリコールおよびその誘導体、保湿剤、脂肪酸エステルタイプ、アルキルエトキシレートタイプ、脂肪酸エステルエトキシレート、脂肪アルコールタイプ、ポリシロキサントタイプ、プロピレングリコールおよびその誘導体、グリセリンおよびその誘導体、例えばグリセリド、アセトグリセリドおよびC<sub>12</sub> C<sub>22</sub>脂肪酸のエトキシ化グリセリド、トリエチレングリコールおよびその誘導体、鯨ロウまたは他のロウ、脂肪酸、脂肪アルコールエーテル、プロポキシ化脂肪アルコール、ポリヒドロキシアルコールの他の脂肪エステル、ラノリン、カオリン、連邦規格の市販スキンケアがある。適切な石油ベース皮膚軟化剤には、パラフィンを含めたC<sub>16</sub> C<sub>32</sub>炭化水素、鉱油およびワセリン(“鉱ロウ”、“石油ゼリー”および“ミネラルゼリー”としても知られている)がある。

30

【 0 0 6 7 】

本発明の組成物の残部として、典型的には、キャリア以外に、他の補助成分を含んでなる。他の好ましい補助成分の非制限例には、水、粘度調整剤、香料、消毒抗菌活性剤、抗ウイルス剤、ビタミン、医薬活性剤、皮膜形成剤、脱臭剤、不透明剤、収斂剤、溶媒、保存剤、粘度調整剤およびそれらの混合物がある。加えて、セルロース誘導体、タンパク質、レシチン、酸化防止剤および金属イオン封鎖剤のような安定剤も組成物の貯蔵寿命を高めるために加えてよい。

40

【 0 0 6 8 】

水ベーススキンケアキャリアおよび組成物は、場合により保存剤を含んでもよく、その非制限例にはプロピルパラベン、メチルパラベン、ブチルパラベン、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム、三塩基性リン酸カルシウム、BHT、または酸、例えばクエン酸、酒石酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、安息香酸、サリチル酸およびそれらの混合物が

50

ある。

【0069】

本発明のポリマー複合体の好ましい使用は、おむつかぶれに関連するような、ヒト糞便への暴露による皮膚刺激の治療または防止、およびヒト排泄物を取りこむために用いられる他の製品に関する。本発明のポリマー複合体は、内因性または外因性にかかわらず、タンパク質分解および/または脂肪分解酵素を阻害する。したがって、業者は、上記酵素への暴露作用を調整または防止する目的を有したいずれかの態様で、本発明の複合体を用いる。しかしながら、業者は様々な他の使用法も有しており、その非制限例として、綿棒へ組成物を適用して、酵素活性が阻害または調整されるべき部位（即ち、鼻管、のど）へ組成物が適用されるか、顔用ティッシュまたはふきとり用品へ組成物を適用して、皮膚表面または穴、特に鼻道、眼領域へ適用する。

10

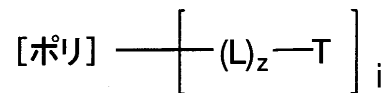
【0070】

以下は、本発明による組成物の非制限例である：

ヒト皮膚で酵素を阻害するための組成物は：

a) 約0.01%、好ましくは約0.5%、更に好ましくは約1%、最も好ましくは約1.5%～約10%、好ましくは約7.5%、更に好ましくは約5重量%の、下記式を有する、1種以上のタンパク質分解酵素を阻害しうる、1種以上のポリマー複合体：

【化48】



20

上記式中Tはヘテロ環式単位である；Lは連結基である；〔ポリ〕はポリマー単位である；iは上記の複合体を構成する上記ヘテロ環式単位の数を示し、1～100の値を有する；zは0または1である；および

b) 残部のキャリアおよび補助成分を含んでなる。

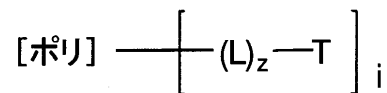
【0071】

ヒト皮膚適用向け組成物；ヒト皮膚でタンパク質分解および/または脂肪分解酵素を阻害する該組成物は：

30

a) 約0.01%、好ましくは約0.5%、更に好ましくは約1%、最も好ましくは約1.5%～約10%、好ましくは約7.5%、更に好ましくは約5重量%の、下記式を有する、1種以上のタンパク質分解酵素を阻害しうる、1種以上のポリマー複合体単位：

【化49】



上記式中Tはヘテロ環式単位である；Lは連結基である；〔ポリ〕はポリマー単位である；iは上記の複合体を構成する上記ヘテロ環式単位の数を示し、1～100の値を有する；zは0または1である；および

40

b) 約0.01%、好ましくは約0.05%、更に好ましくは約0.1%～約5%、好ましくは約2%、更に好ましくは約1重量%の補助生物活性成分、好ましくはヘキサミン；および

c) 残部のキャリアおよび補助成分を含んでなる。

【0072】

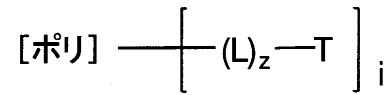
ヒト皮膚適用向け組成物；ヒト皮膚でタンパク質分解および/または脂肪分解酵素を阻害する該組成物は：

a) 約0.01%、好ましくは約0.5%、更に好ましくは約1%、最も好ましくは約1

50

. 5% ~ 約 10%、好ましくは約 7.5%、更に好ましくは約 5 重量%の、下記式を有する 1 種以上のポリマー複合体：

【化 5 0】



上記式中 T は 1 種以上のタンパク質分解酵素を阻害しうるヘテロ環式単位である；L は連結基である；〔ポリ〕はポリマー単位である；i は上記の複合体を構成する上記ヘテロ環式単位の数を示し、1 ~ 100 の値を有する；z は 0 または 1 である；および

b) 約 0.01%、好ましくは約 0.05%、更に好ましくは約 0.1% ~ 約 5%、好ましくは約 2%、更に好ましくは約 1 重量%のヘキサミン；

c) 約 0.01 重量%以上のキャリアアルコール、好ましくは C<sub>10</sub> ~ C<sub>20</sub> 直鎖または分岐、飽和または不飽和アルキルアルコール；

d) 約 0.01 重量%以上の、好ましくはビタミン、日焼け剤、脱毛剤、乾燥剤、収斂剤およびそれらの混合物からなる群より選択される二次有益剤；

e) 約 0.01 重量%以上のエステチック剤；該エステチック剤は香料、フレグランス、染料、着色料およびそれらの混合物からなる群より選択される；および

f) 残部のキャリアおよび皮膚軟化剤；該補助成分は石油ベース皮膚軟化剤、スクロースエステル脂肪酸、ポリエチレングリコールおよびその誘導体、保湿剤、脂肪酸エステル、アルキルエトキシレート、脂肪酸エステルエトキシレート、脂肪アルコール、ポリシロキサン、プロピレングリコールおよびその誘導体、グリセリン、グリセリド、アセトグリセリドおよび C<sub>12</sub> ~ C<sub>22</sub> 脂肪酸のエトキシル化グリセリド、トリエチレングリコールおよびその誘導体、ロウ、脂肪酸、脂肪アルコールエーテル、プロポキシ化脂肪アルコール、ポリヒドロキシアルコールの脂肪エステル、ラノリン、カオリンおよびそれらの混合物からなる群より選択される；

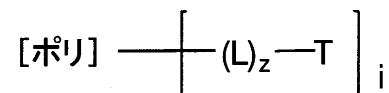
を含んでなる。

【0073】

ヒト皮膚で酵素を阻害するための組成物は：

a) 約 0.01%、好ましくは約 1% ~ 約 20%、好ましくは約 10 重量%の、下記式を有する、1 種以上のタンパク質分解酵素を阻害しうる、1 種以上のポリマー複合体：

【化 5 1】



上記式中 T はヘテロ環式単位である；L は連結基である；〔ポリ〕はポリマー単位である；i は上記の複合体を構成する上記ヘテロ環式単位の数を示し、1 ~ 100 の値を有する；z は 0 または 1 である；および

b) 残部のデリバリービヒクルを含んでなる。

【0074】

以下は、吸収性物品で使用に適した、本発明によるポリマー複合体を含んでなる組成物の非制限例である。

例 8

10

20

30

40

成分	%
ペトロラタム <sup>1</sup>	52.2
ステアリルアルコール <sup>2</sup>	36.9
アロエ <sup>3</sup>	0.9
ポリマー複合体 <sup>4</sup>	10.0
キャリア	残部

1. Witco市販のWhite Protopet<sup>R</sup>  
 2. Procter & Gamble市販のCO1897  
 3. Madis Botanicals市販Kaydol中のVeragel Lipid  
 4. 例1による酵素インヒビター  
 【0075】

10

表 1

成分	重量%	
	9	10
ペトロラタム <sup>1</sup>	71.2	58.9
ベヘニルアルコール	17.4	2.4
Behentih-10	6.3	1.2
ヒュームドシリカ, NF	2.0	3.6
ポリマー複合体 <sup>2</sup>	1.0	1.0
ヘキサミジンジイセチオネート	0.1	0.1
トコフェロールアセテート	0.5	0.1
カモミール	0.5	0.1
アロエ	0.5	0.1
ラノリン	0.5	0.1
キャリア	残部	残部

20

1. Witco市販のWhite Protopet<sup>R</sup>  
 2. 例1による酵素インヒビター  
 【0076】

本発明の組成物は、他の主要効果を発揮する組成物を介して、皮膚へデリバリーしてもよい。以下は、本発明の酵素阻害ポリマー複合体を配合しうる組成物について開示しており、各々参考のためここに組み込まれる。

30

#### スキנקレンザー

1997年6月24日付で発行されたLinaresらのUS5,641,479; 1997年2月4日付で発行されたWivellらのUS5,599,549; 1996年12月17日付で発行されたHaらのUS5,585,104; 1996年7月30日付で発行されたKefaverらのUS5,540,852; 1996年4月23日付で発行されたDunbarらのUS5,510,050

#### 顔用アクネ製剤

1997年3月18日付で発行されたGuang LinらのUS5,612,324; 1996年12月24日付で発行されたWarrenらのUS5,587,176; 1996年8月27日付で発行されたVenkateswaranのUS5,549,888; 1995年11月28日付で発行されたCorlessらのUS5,470,884

40

#### シャワーゲル

1997年7月22日付で発行されたGordonらのUS5,650,384; 1997年3月4日付で発行されたMooreらのUS5,607,678

#### 化粧品

1997年6月24日付で発行されたDateらのUS5,641,493; 1997年2月25日付で発行されたBlankらのUS5,605,894; 1996年12月17日付で発行されたYoshiokaらのUS5,585,090

#### ハンド、フェースおよびボディローション

50

1990年7月3日付で発行されたCheneyらのUS4,939,179; 1997年3月4日付で発行されたMcAteeらのUS5,607,980

化粧品およびクレンジングふきとり用品

1977年8月30日付で発行されたRichterらのUS4,045,364; 1994年10月12日付で公開されたTouchetらの欧州特許出願EP0,619,074; 1990年12月4日付で発行されたBrown-SkrobotらのUS特許4,975,217; 1991年8月27日付で発行されたPuchalskiらのUS5,043,155; 1997年7月15日付で発行されたBliesznerらのUS5,648,083

【0077】

使用方法

本発明は、ヒト皮膚と体排出物との長期接触により生じるおむつかぶれおよびおむつ皮膚炎の治療および防止のための方法にも関する。本発明は、望ましくないプロテアーゼまたはリパーゼ酵素に対するバリヤをもうけることにより、上記皮膚刺激を改善して、その発生を防止する予防手段として働く。

本発明の方法は：

a) 有効量、好ましくは約0.1重量%以上、更に好ましくは約1%以上の、本発明によるポリマー複合体；および

b) 残部のキャリアおよび補助成分

を含んでなる組成物とヒト皮膚を接触させるステップからなり、該組成物は場合により、但し好ましくは基材、特におむつトップシート、生理用ナプキンへ適用される。本発明の方法は、ユーザーの皮膚と適合しうるpHで行われる。

好ましくは、本発明の方法は、ユーザーへ追加の効果をもたらす、特に露出皮膚へコンディショニングをもたらす成分と、ヒト皮膚を接触させる。

通常、本発明の方法は、選択された酵素インヒビターの最少阻害濃度である、組成物の“有効量”を皮膚へデリバリーする。しかしながら、本発明の方法を行うための処方および手段に応じて、いかなる量が業者によりデリバリーされてもよい。

10

20

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/34	(2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/42	(2006.01)	A 6 1 K 47/42
A 6 1 K 47/44	(2006.01)	A 6 1 K 47/44
A 6 1 K 47/48	(2006.01)	A 6 1 K 47/48
A 6 1 K 31/33	(2006.01)	A 6 1 K 31/33
A 6 1 K 31/155	(2006.01)	A 6 1 K 31/155
A 6 1 K 31/536	(2006.01)	A 6 1 K 31/536
A 6 1 K 31/5365	(2006.01)	A 6 1 K 31/5365
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (72)発明者 スコット、エドワード、オズボーン  
 アメリカ合衆国オハイオ州、ミドルタウン、ウィルヘルミナ、ドライブ、7 0 7 1
- (72)発明者 トッド、ローレンス、アンドリナー  
 アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、サイラー、ドライブ、6 2 6 2

審査官 瀬下 浩一

- (56)参考文献 特開平03-169822(JP,A)  
 特開平04-182423(JP,A)  
 特開平09-176033(JP,A)  
 特表平11-502228(JP,A)  
 国際公開第98/030682(WO,A1)  
 特開昭50-042087(JP,A)  
 国際公開第99/033483(WO,A1)  
 国際公開第99/034786(WO,A1)  
 特表2002-505916(JP,A)  
 特表2002-505917(JP,A)  
 特表2002-506099(JP,A)  
 特表2003-509538(JP,A)  
 Richard L. Jarvest et al., Potent selective thienoxazinone inhibitors of herpes proteases, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1997年 7月 8日, Vol. 7, No. 13, pp. 1733-1738  
 Ivan L. Pinto et al., Inhibition of human cytomegalovirus protease by enedione derivatives of thieno[2,3-d]oxazinones through a novel dual acylation/alkylation mechanism, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1999年 2月 8日, Vol. 9, No. 3, pp. 449-452

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
 A61K 47/00-47/48  
 A61K 31/00-33/44  
 A61P 17/00-43/00  
 CAplus/REGISTRY(STN)