

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5276443号
(P5276443)

(45) 発行日 平成25年8月28日(2013.8.28)

(24) 登録日 平成25年5月24日(2013.5.24)

(51) Int. Cl. F I
 CO8G 69/26 (2006.01) CO8G 69/26
 CO8G 18/32 (2006.01) CO8G 18/32

請求項の数 7 (全 37 頁)

(21) 出願番号	特願2008-533140 (P2008-533140)	(73) 特許権者	000125369
(86) (22) 出願日	平成19年8月31日 (2007.8.31)		学校法人東海大学
(86) 国際出願番号	PCT/JP2007/067061		東京都渋谷区富ヶ谷2丁目28番4号
(87) 国際公開番号	W02008/029744	(73) 特許権者	504179255
(87) 国際公開日	平成20年3月13日 (2008.3.13)		国立大学法人 東京医科歯科大学
審査請求日	平成22年8月11日 (2010.8.11)		東京都文京区湯島1-5-45
(31) 優先権主張番号	特願2006-237802 (P2006-237802)	(74) 代理人	110001070
(32) 優先日	平成18年9月1日 (2006.9.1)		特許業務法人 S S I N P A T
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(74) 代理人	100103218
(31) 優先権主張番号	特願2007-36552 (P2007-36552)		弁理士 牧村 浩次
(32) 優先日	平成19年2月16日 (2007.2.16)	(74) 代理人	100115392
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		弁理士 八本 佳子
		(74) 代理人	100126642
			弁理士 竹澤 誠

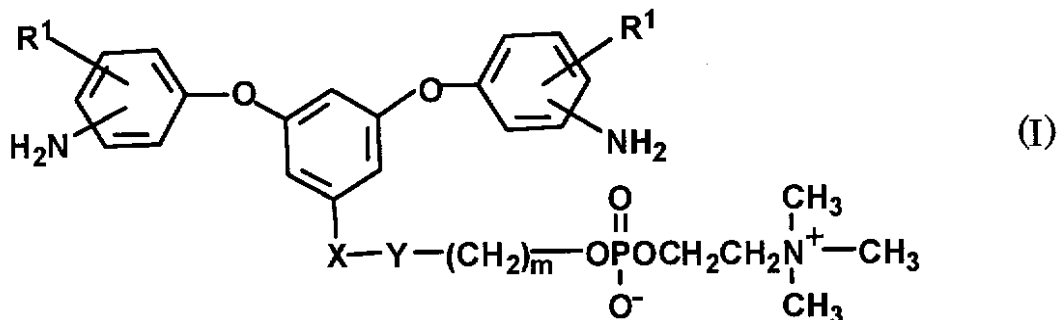
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ホスホリルコリン基を有するジアミン化合物、その重合体ならびに製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) で示される、ホスホリルコリン基を有するジアミン化合物；
【化 2 6】

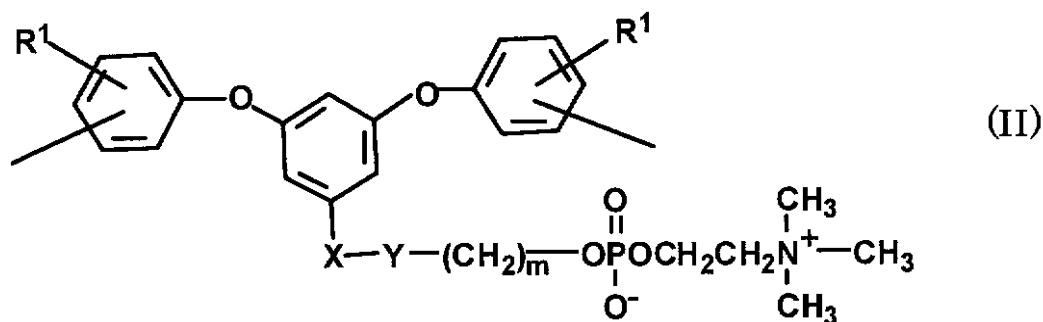


式中、2つのR¹は同一でも異なってよく、水素原子または炭素数1～6のアルキル基を表し、Xは単結合、酸素原子、あるいは-COO-、-OOC-、-CONH-、-NH-、-NHCO-、-NR²-または-CH₂O-で示されるいずれかの基を表し、Yは単結合、炭素数1～6のアルキレン基、またはオリゴオキシアルキレン基を表し、R²は炭素数1～6のアルキル基を表し、mは1～6の整数を表す。

【請求項 2】

下記式(II)で示される、ホスホリルコリン基を有する構造単位を少なくとも1モル%含有し、数平均分子量が5,000以上である重合体；

【化27】



10

式中、2つのR¹は同一でも異なってもよく、水素原子または炭素数1～6のアルキル基を表し、Xは単結合、酸素原子、あるいは-COO-、-OOC-、-CONH-、-NH-、-NHCO-、-NR²-または-CH₂O-で示されるいずれかの基を表し、Yは単結合、炭素数1～6のアルキレン基、またはオリゴオキシアルキレン基を表し、R²は炭素数1～6のアルキル基を表し、mは1～6の整数を表す。

【請求項3】

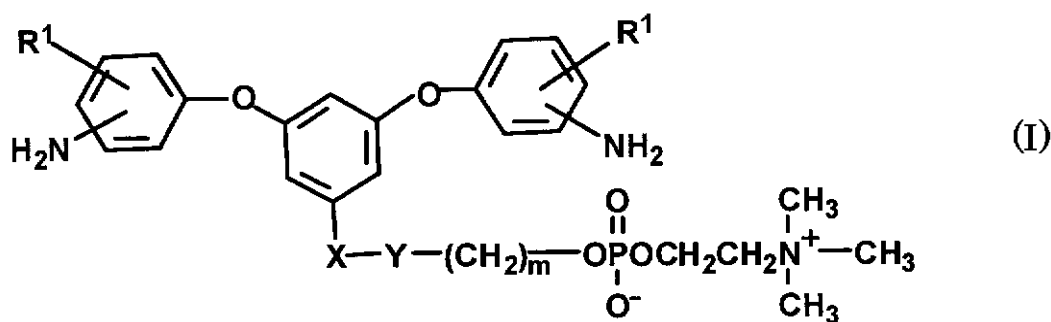
前記重合体が、その主鎖骨格にアミド結合、ウレタン結合、ウレア結合またはイミド結合を有することを特徴とする請求項2に記載の重合体。

20

【請求項4】

下記式(I)で示される、ホスホリルコリン基を有するジアミン化合物と、他の重合性モノマーとを、重縮合または重付加反応させるか、あるいは、該ホスホリルコリン基を有するジアミン化合物と、これと反応し得る官能基末端含有予備重合体とを反応させることを特徴とする請求項2に記載された重合体の製造方法；

【化28】



30

式中、2つのR¹は同一でも異なってもよく、水素原子または炭素数1～6のアルキル基を表し、Xは単結合、酸素原子、あるいは-COO-、-OOC-、-CONH-、-NH-、-NHCO-、-NR²-または-CH₂O-で示されるいずれかの基を表し、Yは単結合、炭素数1～6のアルキレン基、またはオリゴオキシアルキレン基を表し、R²は炭素数1～6のアルキル基を表し、mは1～6の整数を表す。

40

【請求項5】

前記他の重合性モノマーが、ジカルボン酸およびその誘導体、テトラカルボン酸二無水物、ジイソシアナート化合物から選ばれる少なくとも1種であることを特徴とする請求項4に記載の重合体の製造方法。

【請求項6】

前記官能基末端含有予備重合体が、ジイソシアナート化合物と、ジオール化合物とを反応させて得られる、イソシアナート基末端含有ウレタン予備重合体であることを特徴とする請求項4に記載の重合体の製造方法。

50

【請求項7】

前記ホスホリルコリン基を有するジアミン化合物と、前記他の重合性モノマーとを、重縮合または重付加反応させるとき、あるいは、前記ホスホリルコリン基を有するジアミン化合物と、前記官能基末端含有予備重合体とを反応させるときに、

ホスホリルコリン基を有さないジアミン化合物を共存させることを特徴とする請求項4～6のいずれかに記載の重合体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ホスホリルコリン基を有するジアミン化合物、該化合物を原料として用いて重合反応を行うことにより得られる、ホスホリルコリン基を側鎖に有する重合体およびその製造方法に関する。なお、本発明の重合体は優れた抗血栓性を有し、タンパク質などの生体成分の吸着性が低い生体適合性材料として有用である。

10

【背景技術】

【0002】

人工臓器や医療用デバイスを生体と接触させた状態で使用すると、生体の自己防御反応により、血液凝固、炎症、カプセル化などの生体に対する顕著な影響が現れることが知られている。これは、人工臓器や医療用デバイスを構成する材料へのタンパク質の吸着現象に起因する一連の生体活性化反応の結果である。したがって、このような人工臓器や医療用デバイスを用いた治療を行う場合には、ヘパリンなどの抗血液凝固剤や免疫抑制剤のよ

20

【0003】

しかしながら、治療期間が長期にわたり、さらに患者の高齢化が進むに連れ、これら薬剤の影響が副作用として現れてくるとい問題が指摘されてきている。

【0004】

このような問題を解決すべく、生体適合性材料という一連の医療用材料が開発されてきており、これらの中でも特に顕著な生体適合性を示す材料として、生体膜表面の構造に着目して、リン脂質極性基であるホスホリルコリン基を担持させたポリマーである、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(MPC)から誘導される構成単位を含有するポリマー(以下、単に「MPCポリマー」ともいう。)が開発されている(非特許文献1参照)。

30

【0005】

MPCはメタクリル酸エステルであり、その単独重合体は水溶性であるが、さまざまなビニルモノマーと共重合させることにより、医療用デバイス表面を処理するのに好適な構造を有する、非水溶性MPCポリマーを製造することができる。この非水溶性MPCポリマーを材料表面に被覆することで、抗血液凝固剤を使用しない場合でも血液凝固を抑えることができ、さらに皮下への埋植試験でも極めて高い生体適合性を示すことが知られている(非特許文献2参照)。非水溶性MPCポリマーはこの特長を生かして、すでに臨床応用されている医療用デバイスの表面被覆剤として欧米で使用されているほか、国内でもデバイスの認可がなされてきており、今後の医療におけるデバイスの有効性を飛躍的に向上させ、さら

40

【0006】

しかしながら、MPC自体が親水性であること、また前記のようにMPCとビニルモノマーとの共重合体にした場合においても柔軟な主鎖構造の影響があり、機械的強度、耐水性、オートクレーブ滅菌に耐えうる耐熱性の点でいまだ完全とはいえず、上記MPCポリマーの優れた生体適合性および加工性を維持しつつ、機械的強度、耐水性、耐熱性を改善した材料の出現が望まれていた。

【0007】

本発明者らは、以前、ホスホリルコリン基を有する特定のジアミン化合物、該化合物を原料の1つとして重合反応を行うことにより得られる、耐水性、耐熱性、生体適合性に優

50

れた重合体に関して報告した（特許文献1参照）。

【非特許文献1】石原ら、Polymer Journal誌、22巻、355頁、1990年

【非特許文献2】石原ら、外科、61巻、132頁、1999年

【特許文献1】国際公開第2004/074298号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

しかしながら、該ジアミン化合物は重合反応性が比較的良かったことから、より高い重合反応性を持ち、ホスホリルコリン基を有する新規なジアミン化合物（以下、「ホスホリルコリン基含有高重合反応性ジアミン化合物」ともいう。）の開発が望まれていた。そのようなホスホリルコリン基含有高重合反応性ジアミン化合物ができれば、得られる重合体の分子量を引き上げることが容易で、該重合体の機械的強度、耐水性、耐熱性、生体適合性を向上させ、材料としての実用性が高められると期待される。

【0009】

したがって、本発明は、ホスホリルコリン基含有高重合反応性ジアミン化合物、ならびに該ホスホリルコリン基含有高重合反応性ジアミン化合物を出発原料の1つとし、上記のMPCポリマーの優れた生体適合性および加工性を維持し、かつ機械的強度、耐水性、耐熱性をより改善した高分子量の重合体およびその製造方法を提供することを課題としている。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者らは、このような状況に鑑み、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、特定の構造を有するジアミン化合物を合成し、該化合物を原料の1つとして重合反応を行うことにより、機械的強度、耐水性、耐熱性、生体適合性をより向上させた重合体を得ることができることを見出し、本発明を完成させるに至った。

【0011】

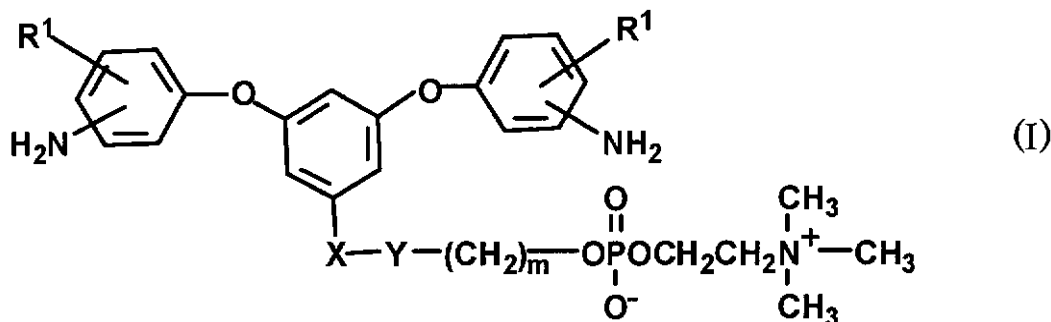
すなわち、本発明は以下の事項に関する。

【0012】

本発明に係るジアミン化合物は、下記式（I）で示される、ホスホリルコリン基を有するジアミン化合物である。

【0013】

【化1】



式中、2つのR¹は同一でも異なってよく、水素原子または炭素数1～6のアルキル基を表し、Xは単結合、酸素原子、あるいは-COO-、-OOC-、-CONH-、-NH-、-NHCO-、-NR²-または-CH₂O-で示されるいずれかの基を表し、Yは単結合、炭素数1～6のアルキレン基、またはオリゴオキシアルキレン基を表し、R²は炭素数1～6のアルキル基を表し、mは1～6の整数を表す。

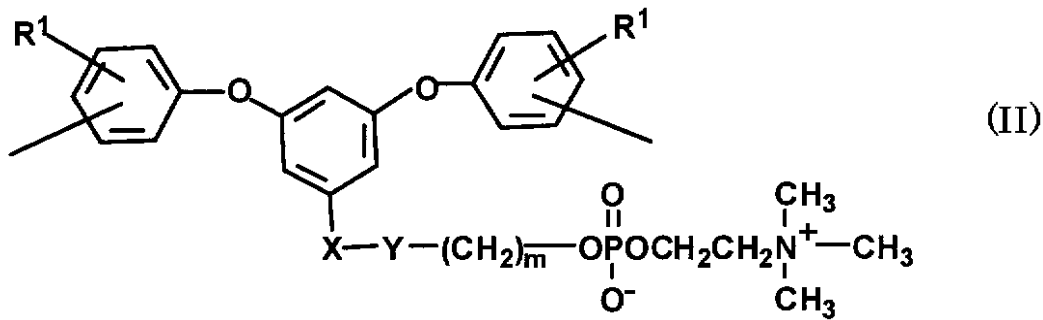
【0014】

本発明に係る重合体は、下記式（II）で示される、側鎖にホスホリルコリン基を有する構造単位を少なくとも1モル%含有し、数平均分子量が5,000以上であることを特徴とし

ている。

【0015】

【化2】



10

式中、2つの R^1 は同一でも異なってもよく、水素原子または炭素数1～6のアルキル基を表し、Xは単結合、酸素原子、あるいは $-COO-$ 、 $-OOC-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NR^2-$ または $-CH_2O-$ で示されるいずれかの基を表し、Yは単結合、炭素数1～6のアルキレン基、またはオリゴオキシアルキレン基を表し、 R^2 は炭素数1～6のアルキル基を表し、mは1～6の整数を表す。

【0016】

前記重合体は、その主鎖骨格にアミド結合、ウレタン結合、ウレア結合またはイミド結合を有する重合体であることが好ましい。

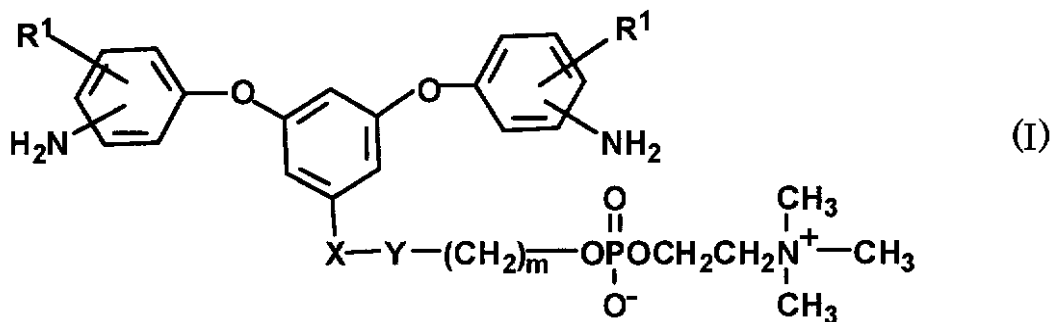
20

【0017】

本発明に係る重合体の製造方法は、下記式(I)で示される、ホスホリルコリン基を有するジアミン化合物と、他の重合性モノマーとを、重縮合または重付加反応させるかあるいは、該ホスホリルコリン基を有するジアミン化合物と、これと反応し得る官能基末端含有予備重合体とを反応させることを特徴としている。

【0018】

【化3】



30

式中、2つの R^1 は同一でも異なってもよく、水素原子または炭素数1～6のアルキル基を表し、Xは単結合、酸素原子、あるいは $-COO-$ 、 $-OOC-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NR^2-$ または $-CH_2O-$ で示されるいずれかの基を表し、Yは単結合、炭素数1～6のアルキレン基、またはオリゴオキシアルキレン基を表し、 R^2 は炭素数1～6のアルキル基を表し、mは1～6の整数を表す。

40

【0019】

前記他の重合性モノマーは、ジカルボン酸およびその誘導体、テトラカルボン酸二無水物、ジイソシアナート化合物から選ばれる少なくとも1種であることが好ましい。

【0020】

また、前記官能基末端含有予備重合体は、ジイソシアナート化合物と、ジオール化合物とを反応させて得られる、イソシアナート基末端含有ウレタン予備重合体であることが好ましい。

50

【 0 0 2 1 】

さらに、前記重合体の製造方法では、前記ホスホリルコリン基を有するジアミン化合物と、前記他の重合性モノマーとを、重縮合または重付加反応させるとき、あるいは、前記ホスホリルコリン基を有するジアミン化合物と、前記官能基末端含有予備重合体とを反応させるときに、ホスホリルコリン基を有さないジアミン化合物を共存させることが好ましい。

【発明の効果】

【 0 0 2 2 】

本発明のジアミン化合物は、高い重合反応性を示すことから、ホスホリルコリン基を側鎖に有する高分子量の重合体を容易に合成できる。また本発明の重合体は、良好な成形加工性を有すると共に優れた機械的強度、耐水性、耐熱性および生体適合性を示す。したがって、該重合体を材料として用いることにより、機械的強度、耐水性、耐熱性および生体適合性に優れた人工血管などの人工臓器や各種医療用デバイスを作製することが可能となる。

10

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 3 】

【図 1】セグメント化ポリウレタン - ウレアフィルムの応力 - 歪曲線

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 2 4 】

以下、本発明について具体的に説明する。

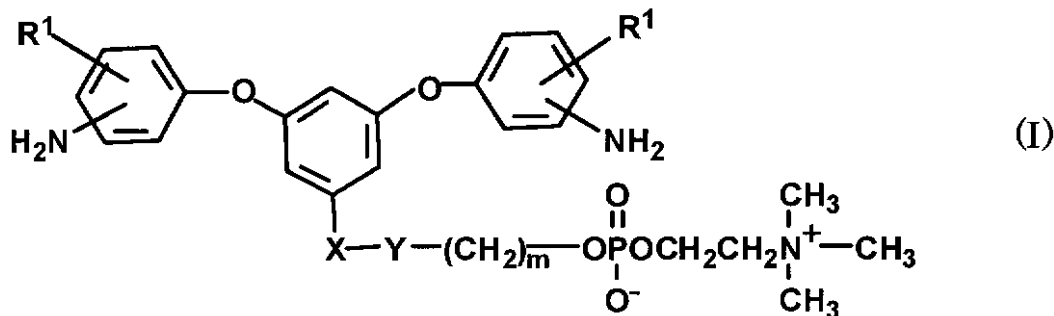
20

< ジアミン化合物 >

本発明に係るジアミン化合物は、下記式 (I) で示される、ホスホリルコリン基を有するジアミン化合物である。

【 0 0 2 5 】

【化 4】



30

式中、2つのR¹は同一でも異なってよく、水素原子または炭素数1～6のアルキル基を表し、Xは単結合、酸素原子、あるいは-COO-、-OOC-、-CONH-、-NH-、-NHCO-、-NR²-または-CH₂O-で示されるいずれかの基を表し、Yは単結合、炭素数1～6のアルキレン基、またはオリゴオキシアルキレン基を表し、R²は炭素数1～6のアルキル基を表し、mは1～6の整数を表す。

40

【 0 0 2 6 】

前記式 (I) 中、R¹で表される炭素数1～6のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などが挙げられる。

【 0 0 2 7 】

また、前記式 (I) 中、Yで表される炭素数1～6のアルキレン基とは、-(CH₂)_x- (x は1～6の整数) で表される基であり、オリゴオキシアルキレン基とは、炭素数2～12および酸素数1～3のオキシアルキレン基、具体的には、-(CH₂CH₂O)_y-、-(CH₂CH₂CH₂O)_y-、または-(CH₂CH₂CH₂CH₂O)_y- (y はいずれも1～3の整数) を意味する。

【 0 0 2 8 】

50

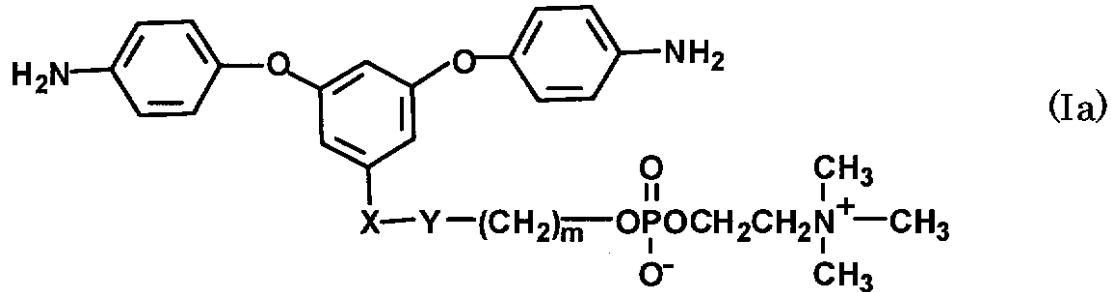
さらに、前記式 (I) 中、X が $-NR^2-$ で表される基の場合、 R^2 で表される炭素数 1 ~ 6 のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec - ブチル基、tert - ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などが挙げられる。

【 0 0 2 9 】

前記式 (I) で示されるジアミン化合物として、より具体的には、たとえば、式 (I) 中の 2 つの R^1 が同一で水素原子を表す、下記式 (I a) で示される化合物が好ましく挙げられる。

【 0 0 3 0 】

【 化 5 】



10

なお、式 (I a) 中、X、Y、m の定義は、式 (I) と同じである。

【 0 0 3 1 】

《ジアミン化合物の製造》

前記式 (I) で示されるホスホリルコリン基を有するジアミン化合物は、具体的には、たとえば、以下に述べる方法により製造することができる。

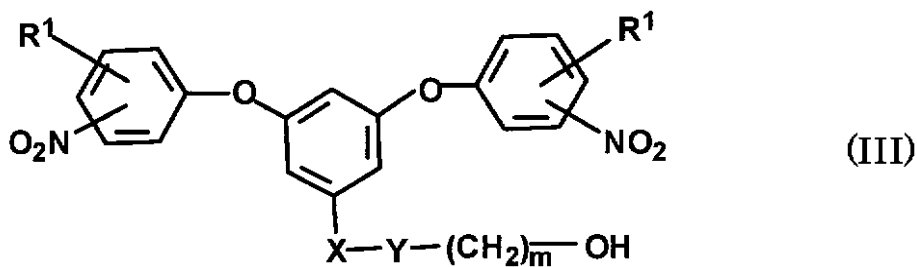
20

【 0 0 3 2 】

すなわち、下記式 (III) で示されるヒドロキシル基を有するジニトロ化合物と、2 - クロロ - 2 - オキソ - 1, 3, 2 - ジオキサホスホラン (以下、COPともいう。) とを反応させ、

【 0 0 3 3 】

【 化 6 】

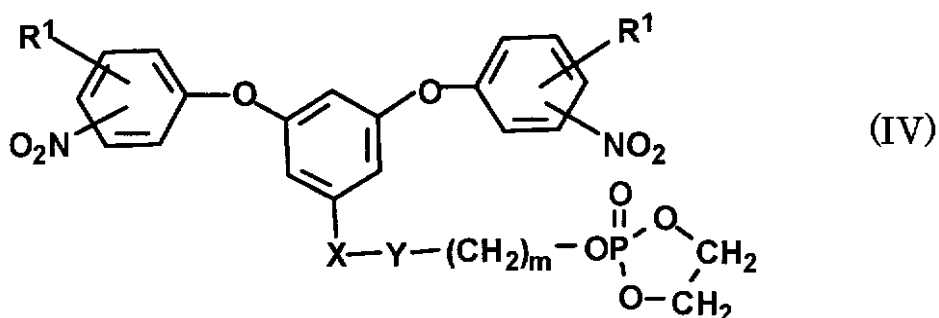


30

下記式 (IV) で示されるホスホリル基を有するジニトロ化合物を合成し、

【 0 0 3 4 】

【 化 7 】



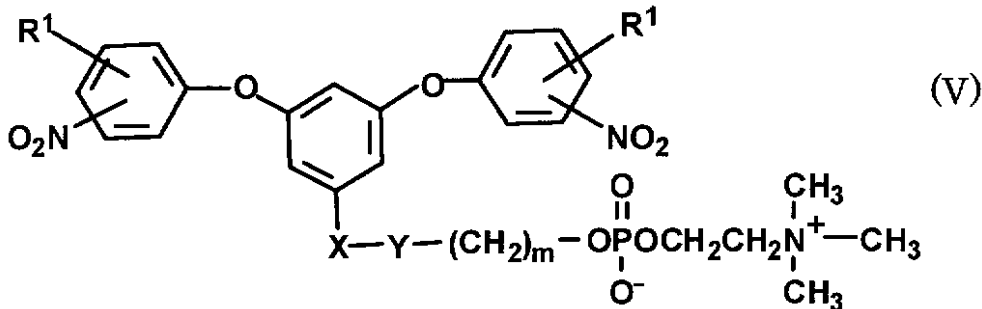
40

50

このジニトロ化合物(IV)をトリメチルアミンと反応させ、下記式(V)で示されるホスホリルコリン基を有するジニトロ化合物を合成し、

【0035】

【化8】



10

次に、この式(V)の化合物のニトロ基を還元することにより、前記式(I)で示されるホスホリルコリン基を有するジアミン化合物を合成することができる。

【0036】

なお、前記式(III)~(V)中、R¹、X、Y、mの定義は式(I)と同じである。

【0037】

ここで、前記式(III)で示されるヒドロキシル基を有するジニトロ化合物は、後述する実施例1に示す方法などにより市販の化合物から公知の反応を用いて容易に合成することができる。

20

【0038】

前記式(III)のジニトロ化合物(ジニトロ化合物(III))とCOPとの反応は、該ジニトロ化合物(III):COPが1:1~1:5モルとなるように仕込み、発生する塩化水素をトラップするためにトリエチルアミンなどの第3級アミンの存在下で行うか、不活性ガスを反応系内に吹き込み、塩化水素を系外に除去しながら行うことが好ましい。

【0039】

次の式(IV)のジニトロ化合物(ジニトロ化合物(IV))とトリメチルアミン(以下、TMAともいう。)との開環付加反応では、該ジニトロ化合物(IV):TMAが1:1~1:5モルとなるように仕込むことが好ましい。

30

【0040】

その後の式(V)のジニトロ化合物(ジニトロ化合物(V))のニトロ基の還元反応は、ジボラン、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化ジアルコキシアルミニウムナトリウム、水素化ジエチルアルミニウムナトリウムなど、通常、用いられる還元剤とジニトロ化合物(V)とを反応させることにより容易に進行する。なお、この場合、塩化錫などの触媒存在下で行うことにより反応は好適に進行する。また、水素ガス雰囲気下でニッケル、白金、パラジウム、ロジウムなどの金属を触媒とした接触還元を行うことも可能である。

【0041】

40

上記いずれの反応も常圧または加圧下で適当な溶媒中で行うことが望ましく、溶媒としては反応に関与しないものであればいずれでもよく、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン、ベンゼン、トルエンなどを例示することができる。反応温度は、-100~150、好ましくは-50~100の範囲である。

【0042】

<重合体およびその製造方法>

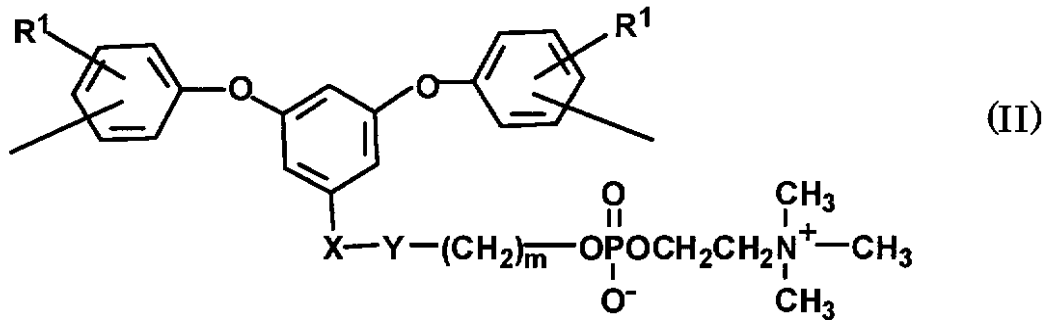
《ホスホリルコリン基を側鎖に有する重合体》

本発明に係る重合体は、下記式(II)で示される、ホスホリルコリン基を有する構造単位を少なくとも1モル%含有し、数平均分子量が5,000以上であることを特徴としている

50

。【0043】

【化9】



10

式(II)中、 R^1 、X、Y、mの定義は式(I)と同じである。

【0044】

前記重合体の数平均分子量は、通常5,000以上であり、好ましくは10,000以上、より好ましくは10,000~500,000の範囲であることが、機械的強度や加工性、耐熱性、安定性の点で望ましい。該数平均分子量は、ポリスチレンを標準物質とした、ゲルパーミエーションクロマトグラフィー(以下、「GPC」ともいう。)により測定できる。

【0045】

20

また、前記重合体は、前記式(II)で示されるホスホリルコリン基を有する構造単位を少なくとも1モル%含有することが生体適合性を発現させるために必要であり、用途によってさらに優れた生体適合性の付与が必要な場合には、5モル%以上、より好ましくは10モル%以上の量で含有することが望ましい。

【0046】

前記重合体における、前記式(II)で示されるホスホリルコリン基を有する構造単位の含有率は、後述する重合反応において原料モノマーの1つとして用いる前記式(I)で示されるジアミン化合物の仕込み比(他の使用原料に対するモル比)を調節することで容易にコントロールできる。

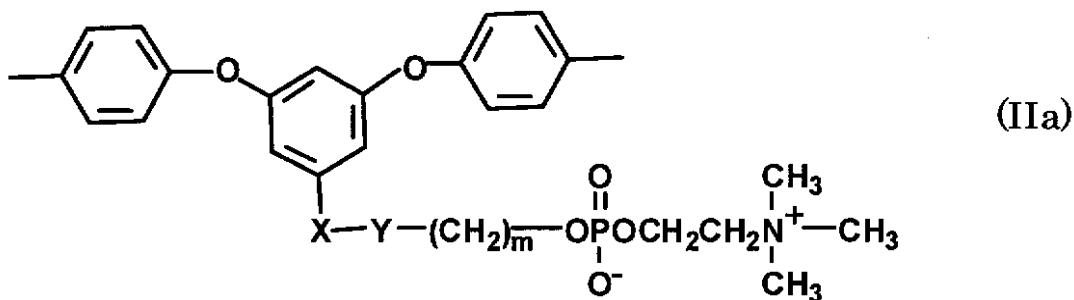
【0047】

30

前記式(II)で示される構造単位として、より具体的には、たとえば、式(II)中の2つの R^1 が同一でかつ、水素原子を表す、下記式(IIa)で示される構造単位が好ましい例として挙げられる。

【0048】

【化10】



40

なお、式(IIa)中、X、Y、mの定義は、式(I)と同じである。

【0049】

さらに、前記式(II)で示される構造単位を有する重合体は、その主鎖骨格にアミド結合、ウレタン結合、ウレア結合またはイミド結合を有することが好ましい。

【0050】

《重合体の製造方法》

本発明に係る重合体は、前述した製造方法により得られる前記式(I)で示されるホス

50

ホルリコリン基を有するジアミン化合物を原料モノマーの1つとして、他の重合性モノマーと共に通常重縮合または重付加反応を行うことにより、あるいは、該ホスホルリコリン基を有するジアミン化合物と、これと反応し得る官能基末端含有予備重合体とを反応させることにより、製造することができる。なお、本明細書中「他の重合性モノマー」とは、前記式(I)で示されるホスホルリコリン基を有するジアミン化合物以外のモノマーであって、これと重合可能なモノマーを意味する。

【0051】

すなわち、上記の重縮合または重付加反応において、式(I)で示される本発明のジアミン化合物を用いた場合、他の重合性モノマーとして、ジカルボン酸およびその誘導体を用いれば、主鎖骨格にアミド結合を有するポリアミドが得られ、テトラカルボン酸二無水物を用いてポリアミド酸を得た後、化学的処理あるいは加熱処理によりイミド化反応を行えば、主鎖骨格にイミド結合を有するポリイミドが得られ、ジイソシアナート化合物を用いれば、主鎖骨格にウレア結合を有するポリウレアが得られる。

10

【0052】

なお、この重縮合または重付加反応は、本発明のジアミン化合物以外の公知のジアミン化合物(以下、「他のジアミン化合物」ともいう。)、好ましくは、ホスホルリコリン基を有さないジアミン化合物の共存下で行うことが、得られる重合体の機械的強度や耐水性、耐熱性を高める点で好ましい。このような公知のジアミン化合物の具体例としては、1,4-フェニレンジアミン、1,3-フェニレンジアミン、2,5-ジアミノトルエン、2,6-ジアミノトルエン、4,4'-ジアミノビフェニル、3,3'-ジメチル-4,4'-ジアミノビフェニル、3,3'-ジメトキシ-4,4'-ジアミノビフェニル、4,4'-ジアミノジフェニルメタン、4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジフェニルメタン、4,4'-ジアミノジフェニルエーテル、2,2-ビス(4-アミノフェニル)プロパン、4,4'-ジアミノジフェニルスルホン、4,4'-ジアミノベンゾフェノン、1,4-ビス(4-アミノフェニル)ベンゼン、1,4-ビス(4-アミノフェニルオキシ)ベンゼン、4,4'-ビス(4-アミノフェニルオキシ)ジフェニルスルホン、2,2-ビス[4-(4-アミノフェニルオキシ)フェニル]プロパン、ビス(4-アミノシクロヘキシル)メタン、ピペラジン、2-メチルピペラジン、エチレンジアミン、1,3-ジアミノプロパン、テトラメチレンジアミン、ペンタメチレンジアミン、ヘキサメチレンジアミン、ヘプタメチレンジアミン、オクタメチレンジアミン、ノナメチレンジアミン、デカメチレンジアミン、ドデカメチレンジアミンなどを例示できる。これらは1種単独でまたは2種以上混合して使用することができる。この場合には、本発明のジアミン化合物の量が、ジアミン化合物全量に対して1モル%以上、好ましくは5モル%以上、より好ましくは5~50モル%の範囲となるように、他のジアミン化合物と混合して用いることが重合体の生体適合性を発現させる点から望ましい。

20

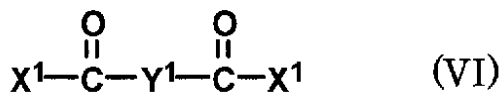
30

【0053】

前記他の重合性モノマーとして用いられるジカルボン酸およびその誘導体は、下記式(VI)

【0054】

【化11】

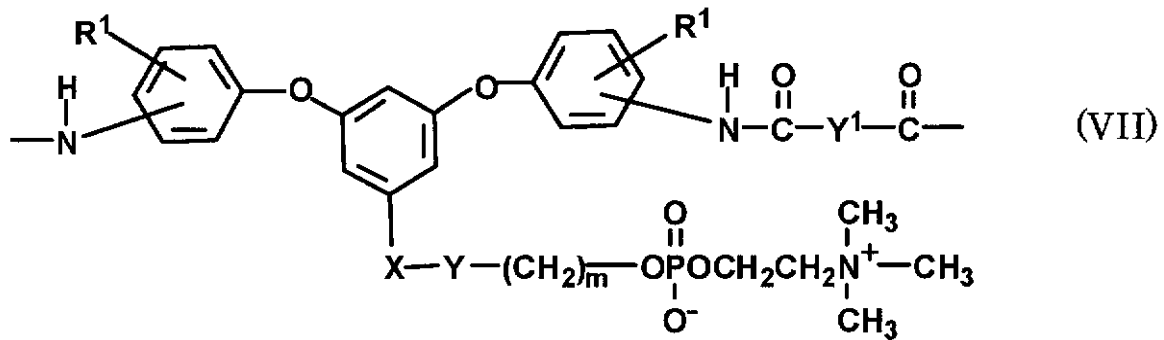


40

(式中、Y¹は2価の有機基、好ましくはジカルボン酸残基である2価の有機基を表し、X¹は水酸基、ハロゲン原子またはアルコキシ基を表す。)で示される化合物である。したがって、この場合、得られるポリアミドの繰り返し単位、すなわち本発明の重合体において前記式(II)で示される構造単位を含む繰り返し単位は、下記式(VII)

【0055】

【化 1 2】



10

(式中、 Y^1 は2価の有機基、好ましくはジカルボン酸残基である2価の有機基を表し、 R^1 、 X 、 Y 、 m の定義は式(II)と同じである。)で示される繰り返し単位となる。

【0056】

前記式(VI)で示されるジカルボン酸およびその誘導体の具体例としては、フタル酸、テレフタル酸、イソフタル酸、2,6-ナフタレンジカルボン酸、1,6-ナフタレンジカルボン酸、2,6-アントラセンジカルボン酸、1,6-アントラセンジカルボン酸、4,4'-ビフェニルジカルボン酸、4,4'-ジフェニルメタンジカルボン酸、4,4'-ジフェニルエーテルジカルボン酸、2,2-ビス(4-カルボキシフェニル)プロパン、2,2-ビス[4-(4-カルボキシフェニルフェノキシ)フェニル]プロパン、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸、セバシン酸、1,9-ノナンジカルボン酸、1,10-デカンジカルボン酸などのジカルボン酸およびこれらの酸ハロゲン化物ならびにアルキルエステル化物などが挙げられる。これらは1種単独でまたは2種以上混合して使用することができる。

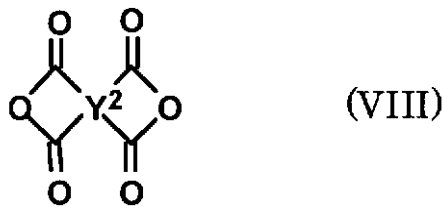
20

【0057】

前記他の重合性モノマーとして用いられるテトラカルボン酸二無水物は、下記式(VII I)

【0058】

【化 1 3】



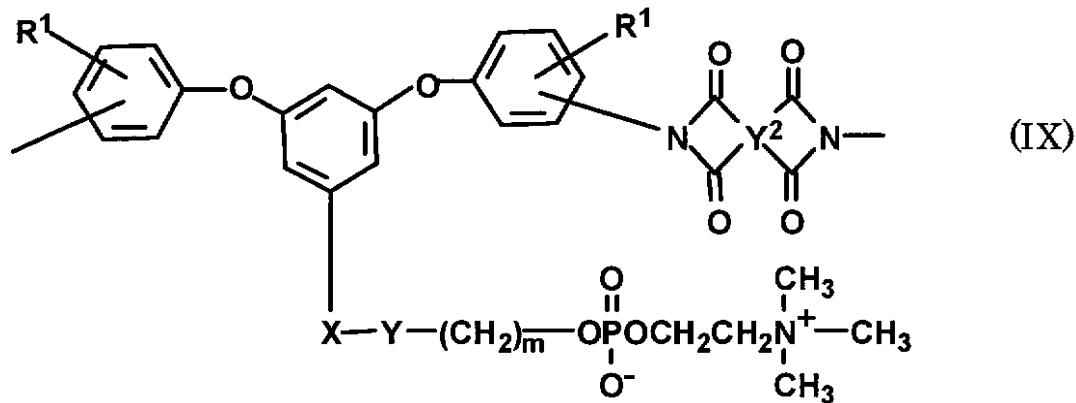
30

(式中、 Y^2 は4価の有機基、好ましくはテトラカルボン酸残基である4価の有機基を表す。)で示される化合物である。したがって、この場合には、一旦、ポリアミド酸を得て、該ポリアミド酸に公知の化学的処理または加熱処理を施してポリイミドを得ることができるが、得られるポリイミドの繰り返し単位、すなわち本発明の重合体において前記式(II)で示される構造単位を含む繰り返し単位は、下記式(IX)

40

【0059】

【化14】



(式中、 Y^2 は4価の有機基、好ましくはテトラカルボン酸残基である4価の有機基を表し、 R^1 、 X 、 Y 、 m の定義は式(II)と同じである。)で示される繰り返し単位となる。

【0060】

前記式(VIII)で示されるテトラカルボン酸二無水物としては、たとえば、ピロメリット酸二無水物、2,3,6,7-ナフタレントトラカルボン酸二無水物、1,2,5,6-ナフタレントトラカルボン酸二無水物、1,4,5,8-ナフタレントトラカルボン酸二無水物、2,3,6,7-アントラセンテトラカルボン酸二無水物、1,2,5,6-アントラセンテトラカルボン酸二無水物、3,3',4,4'-ジフェニルテトラカルボン酸二無水物、ビス(3,4-ジカルボキシフェニル)エーテル二無水物、3,3',4,4'-ベンゾフェノントトラカルボン酸二無水物、ビス(3,4-ジカルボキシフェニル)スルホン二無水物、ビス(3,4-ジカルボキシフェニル)メタン二無水物、2,2-ビス(3,4-ジカルボキシフェニル)プロパン二無水物、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2,2-ビス(3,4-ジカルボキシフェニル)プロパン二無水物、ビス(3,4-ジカルボキシフェニル)ジメチルシラン二無水物、ビス(3,4-ジカルボキシフェニル)ジフェニルシラン二無水物、2,3,5,6-ピリジントトラカルボン酸二無水物、2,6-ビス(3,4-ジカルボキシフェノキシ)ピリジン二無水物、シクロブタントトラカルボン酸二無水物、シクロペンタントトラカルボン酸二無水物、シクロヘキサントトラカルボン酸二無水物、3,4-ジカルボキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレンコハク酸テトラカルボン酸二無水物などが挙げられる。これらは1種単独でまたは2種以上混合して使用することができる。

【0061】

前記他の重合性モノマーとして用いられるジイソシアナート化合物は、下記式(X)

【0062】

【化15】



(式中、 Y^3 は2価の有機基、好ましくはジイソシアナート化合物残基である2価の有機基を表す。)で示される化合物である。したがって、この場合、得られるポリウレアの繰り返し単位、すなわち本発明の重合体において前記式(II)で示される構造単位を含む繰り返し単位は、下記式(XI)

【0063】

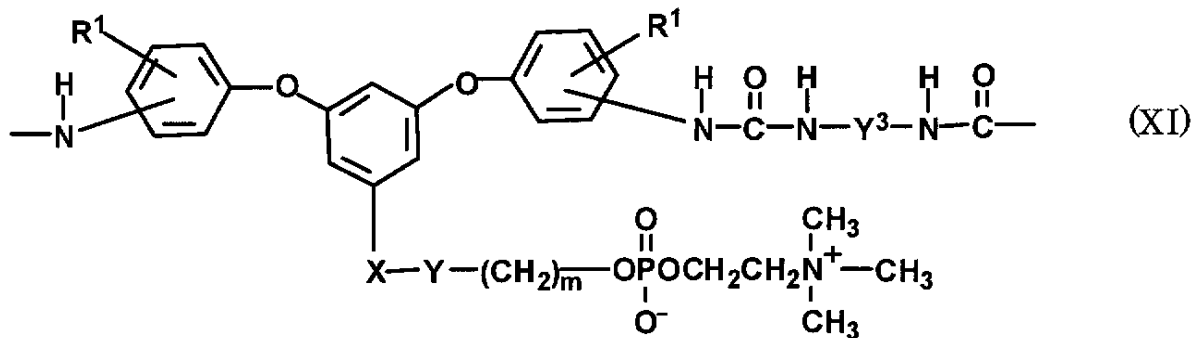
10

20

30

40

【化16】



(式中、 Y^3 は2価の有機基、好ましくはジイソシアナート化合物残基である2価の有機基を表し、 R^1 、 X 、 Y 、 m の定義は式(II)と同じである。)で示される繰り返し単位となる。

【0064】

前記式(X)で示されるジイソシアナート化合物の具体例としては、1,4-フェニレンジイソシアナート、1,3-フェニレンジイソシアナート、1,4-キシリレンジイソシアナート、1,3-キシリレンジイソシアナート、2,4-トルイレンジイソシアナート、2,5-トルイレンジイソシアナート、4,4'-ビフェニレンジイソシアナート、4,4'-ジフェニルエーテルジイソシアナート、4,4'-ジフェニルメタンジイソシアナート、4,4'-(2,2-ジフェニルプロパン)ジイソシアナート、テトラメチレンジイソシアナート、ペンタメチレンジイソシアナート、ヘキサメチレンジイソシアナート、ヘプタメチレンジイソシアナート、オクタメチレンジイソシアナートなどが挙げられる。これらは1種単独でまたは2種以上混合して使用することができる。

【0065】

前記式(I)で示される、ホスホリルコリン基を有するジアミン化合物と、他の重合性モノマーを用いた重縮合または重付加反応は、文献既知の方法(たとえば、J. A. Moore編, "Macromolecular Synthesis", John Wiley & Sons, New York, 1997年、S. R. Sandler, W. Karo編, "Polymer Syntheses", Academic Press, Inc., Boston, 1992年、高分子学会編、新高分子実験学、第3巻、高分子の合成反応(2) - 縮合系高分子の合成、共立出版、1996年など参照)を採用することができる。

【0066】

また、機械的強度や耐水性、耐熱性を高めた重合体を得るための他の手段として、前記式(I)で示される、ホスホリルコリン基を有するジアミン化合物と、これと反応し得る官能基末端含有予備重合体とを反応させる方法が挙げられる。ここで「官能基末端含有予備重合体」とは、本発明のジアミン化合物と反応し得る官能基、とくにそのアミノ基と反応し得る官能基を、主鎖末端または側鎖末端あるいはその双方に有する予備重合体を意味する。

【0067】

前記官能基末端含有予備重合体としては、過剰量のジイソシアナート化合物と、ジオール化合物とを公知の方法で反応させて得られる、イソシアナート基末端含有ウレタン予備重合体が好ましく挙げられる。より具体的には、たとえば、過剰量のジイソシアナート化合物と、ジオール化合物とを重合させて、イソシアナート基を末端に有するウレタン予備重合体を得た後、本発明のジアミン化合物を加えて反応させることにより、主鎖骨格にウレタン結合とウレア結合とを有するポリ(ウレタン-ウレア)を製造することが可能である。

【0068】

ここで使用できるジオール化合物の具体例としては、ヒドロキノン、1,3-フェニレンジオール、1,4-キシリレンジオール、1,3-キシリレンジオール、2,4-トルイレンジオール、2,5-トルイレンジオール、4,4'-ビフェニレンジオール、4,4'-ジフェニルエーテルジオール、4,4'-ジフェニルメタンジオール、ビスフェノ

10

20

30

40

50

ールA、エチレングリコール、プロピレングリコール、テトラメチレングリコール、ペンタメチレングリコール、ヘキサメチレングリコール、ヘプタメチレングリコール、オクタメチレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリテトラエチレンオキッド、
 $\text{HO(CH}_2\text{)}_n\text{OH}$ - ビス(ヒドロキシプロピル)ポリジメチルシロキサン、
 $\text{HO(CH}_2\text{)}_n\text{OH}$ - ビス(ヒドロキシエトキシプロピル)ポリジメチルシロキサンなどが挙げられる。これらは1種単独でまたは2種以上混合して使用することができる。

【0069】

この場合においても、前記官能基末端含有予備重合体と本発明のジアミン化合物との反応は、他のジアミン化合物、好ましくは、ホスホリルコリン基を有さないジアミン化合物の共存下で行うことが、得られる重合体の機械的強度や耐水性、耐熱性を高める点で好ましい。なお、他のジアミン化合物を使用する場合には、本発明のジアミン化合物の量がジアミン化合物全量に対して1モル%以上、好ましくは5モル%以上、より好ましくは5~50モル%の範囲となるように、他のジアミン化合物と混合して用いることが重合体の生体適合性を発現させる点から望ましい。

10

【0070】

[実施例]

以下、実施例および比較例に基づいて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0071】

なお、以下の例中、重合体の分子量測定は、下記の測定条件に従ったGPCにより行った。

20

【0072】

<GPC測定条件>

送液ポンプ：東ソー製CCPD

カラムオープン：東ソー製CO-8010

分離カラム：東ソー製TSKgel Multipore H_{XL}-M 5本直列

検出器：東ソー製RI-8010(示差屈折計)

カラム温度：45

移動相：ジメチルホルムアミド

移動速度：1.0 ml/分

試料濃度：0.5 重量%

試料注入量：100 μl

標準物質：単分散ポリスチレン

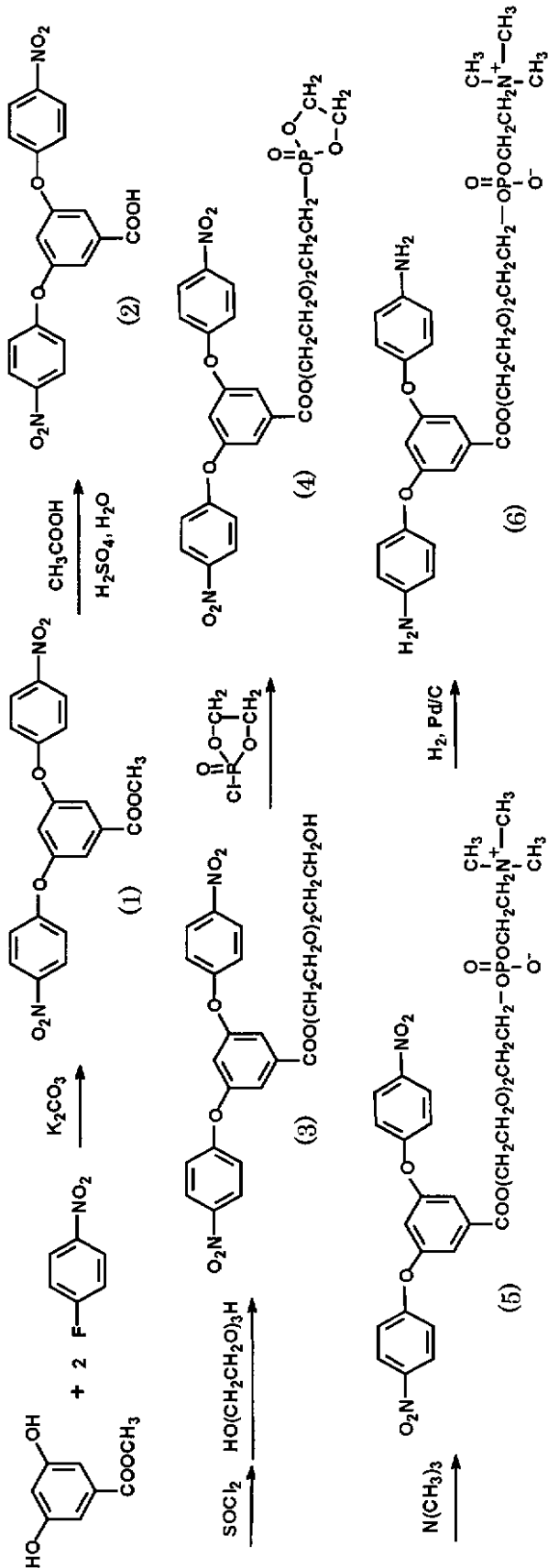
30

[実施例1]

本発明のジアミン化合物の合成1

【0073】

【化17】



< 化合物 (1) の合成 >

ナスフラスコ中で3,5 - ジヒドロキシ安息香酸メチル(5.00 g, 29.7 mmol)をジメチルアセトアミド(50 ml)に溶解し、得られた溶液に4 - フルオロニトロベンゼン(8.39 g, 59.5 mmol)と炭酸カリウム(8.22 g, 59.5 mmol)を加え、85 で5時間反応させた。反応終

10

20

30

40

50

了後、溶液を過剰の蒸留水に注ぎ込み、生じた沈殿物を吸引濾過して、その後、熱真空乾燥させることで化合物(1)を白色固体として得た(収量:10.4 g、収率:85.4%)。なお、この化合物の構造は下記の¹H-NMRおよびIRスペクトルから確認した。

【0074】

¹H-NMR, (400 MHz, DMSO - d₆, ppm): 8.28 (4H, m), 7.53 (2H, s), 7.32 (1H, s), 7.27 (4H, m), 3.85 (3H, s) .

IR, (KBr, cm⁻¹): 3120, 3082, 1709 (C=O), 1604, 1582, 1520, 1508, 1489 (-NO₂), 1441, 1352 (-NO₂), 1308, 1232, 1220 (C-O-C), 1167, 1126, 1105, 1005, 993, 851, 773, 750 .

<化合物(2)の合成>

ナスフラスコ中に上記の反応で得られた化合物(1)(10.4 g, 25.4 mmol)、酢酸(75 ml)、硫酸(30 ml)および蒸留水(20 ml)を加えて混合し、120 °Cで6時間反応させた。反応終了後、溶液を過剰の蒸留水に注ぎ込み、生じた沈殿物を吸引濾過して、その後、熱真空乾燥させることで化合物(2)を白色固体として得た(収量:9.28 g、収率:92.3%)。なお、この化合物の構造は下記の¹H-NMRおよびIRスペクトルから確認した。

【0075】

¹H-NMR, (400 MHz, DMSO - d₆, ppm): 12.2 (1H, bs), 8.28 (4H, m), 7.51 (2H, s), 7.29 (1H, s), 7.26 (4H, m) .

IR, (KBr, cm⁻¹): 3110, 3080, 2960 (COOH), 2845, 1693 (C=O), 1578, 1514, 1487 (-NO₂), 1423, 1340 (-NO₂), 1305, 1221 (C-O-C), 1170, 1111, 995, 947, 891, 858, 754 .

<化合物(3)の合成>

アルゴン気流の下、三口フラスコに上記と同じ反応で得られた化合物(2)(12.9 g, 32.6 mmol)、塩化チオニル(100 ml)およびジメチルホルムアミド(0.2 ml)を加えて混合し、6時間還流させた。その後、溶媒を留去し、白色固体を得た。さらに、アルゴン雰囲気下、トリエチレングリコール(43.3 ml, 326 mmol)、乾燥テトラヒドロフラン(250 ml)、乾燥トリエチルアミン(9.05 ml, 65.2 mmol)を三口フラスコ中で混合して得られた溶液に、得られた白色固体を乾燥テトラヒドロフラン(110 ml)に溶解させた溶液を、氷水浴中でゆっくり滴下した。滴下終了後、室温で一晩攪拌し、その後、反応溶液をクロロホルムで抽出し、蒸留水で水洗した後、有機相を硫酸ナトリウムで脱水後、ろ過し、溶媒を減圧下で留去した。次に、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン/酢酸エチル=1:2(体積比))にて精製を行い、上記式(3)で表されるアルコール化合物を黄色液体として得た(収量:15.1 g、収率:87.9%)。なお、この化合物の構造は下記の¹H-NMRおよびIRスペクトルから確認した。

【0076】

¹H-NMR, (400 MHz, DMSO - d₆, ppm): 8.28 (4H, m), 7.55 (2H, s), 7.32 (1H, s), 7.28 (4H, m), 4.55 (1H, s), 4.40 (2H, s), 3.75 (2H, t, J=4.64 Hz), 3.57 (2H, t, J=1.34 Hz), 3.52 (4H, m), 3.40 (2H, t, J=2.81 Hz) .

IR, (KBr, cm⁻¹): 3377 (-OH), 3150, 3084, 2980, 2940, 1728 (C=O), 1580, 1514, 1489 (-NO₂), 1448, 1348 (-NO₂), 1300, 1230, 1215 (C-O-C), 1163, 1113, 1074, 1011, 968, 893, 851, 750 .

<化合物(4)の合成>

アルゴン雰囲気下、上記の反応で得られた化合物(3)(14.5 g, 27.4 mmol)、乾燥テトラヒドロフラン(140 ml)および乾燥トリエチルアミン(15.2 g, 110 mmol)を三口フラスコ中で混合し、氷水浴中で攪拌しながら2-クロロ-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホラン(5.04 ml, 54.9 mmol)をゆっくりと滴下した。滴下終了後、室温で2時間攪拌し、反応溶液をクロロホルムで抽出し、蒸留水で水洗した後、有機相を硫酸ナトリウムで脱水後、ろ過し、溶媒を減圧下で留去して、上記式(4)で表されるホスホラン化合物を褐色液体として得た(収量:17.4 g、収率:94.0%)。なお、この化合物の構造は下記の¹H-NMRおよびIRスペクトルから確認した。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 7 】

^1H -NMR, (400 MHz, DMSO - d_6 , ppm) : 8.28 (4H, m), 7.55 (2H, s), 7.32 (1H, s), 7.28 (4H, m), 4.40(6H, m), 3.75 (2H, t, $J = 4.64$ Hz), 3.58 (8H, m).

IR, (KBr, cm^{-1}) : 3120, 3080, 2910, 2874, 1724 (C=O), 1580, 1518, 1489 (-NO₂), 1443, 1344 (-NO₂), 1300, 1235 (P=O), 1209 (C-O-C), 1111, 1032, 999, 968, 860, 750.

< 化合物 (5) の合成 >

アルゴン雰囲気下、上記の反応で得られた化合物 (4) (17.0 g, 26.9 mmol) をナスフラスコ中で乾燥アセトニトリル (170 ml) に溶解し、この溶液に氷水浴上でトリメチルアミン (4.77 ml, 53.9 mmol) を加え、容器を密封し 60 で一晩加熱することにより反応させた。次に、溶媒を減圧下で留去し、上記式 (5) で表されるホスホリルコリン基を有するジニトロ化合物を白色固体として得た (収量 : 18.6 g、収率 : 93.3 %)。なお、この化合物の構造は下記の ^1H -NMR および IR スペクトルから確認した。

【 0 0 7 8 】

^1H -NMR, (400 MHz, DMSO - d_6 , ppm) : 8.29 (4H, m), 7.55 (2H, s), 7.32 (1H, s), 7.29 (4H, m), 4.40 (2H, t, $J = 4.27$ Hz), 4.09 (2H, t, $J = 6.59$ Hz), 3.75 (4H, m), 3.56 (8H, m), 3.17 (9H, s).

IR, (KBr, cm^{-1}) : 3120, 3080, 2940, 2895, 1722 (C=O), 1580, 1520, 1489 (-NO₂), 1445, 1382 (-NO₂), 1302, 1235 (P=O), 1209 (C-O-C), 1167, 1100, 1059, 999, 966, 860, 750.

< 化合物 (6) の合成 >

上記の反応で得られた化合物 (5) (34.8 g, 50.2 mmol) をナスフラスコ中でメタノール (630 ml) に溶解し、この溶液に 5% パラジウム - カーボン粉末 (2.13 g, 1.00 mmol) を加え、アセトン・ドライアイス浴で約 -80 に冷却し、系内を水素置換した後、室温で一晩保つことにより反応させた。反応溶液をセライトを通してろ過し、ろ液を減圧下で半分程度の量になるまで溶媒を留去し、ジエチルエーテルに注ぎ込むと沈殿物を生じた。これを吸引ろ過し、減圧下で乾燥させることで、上記式 (6) で表されるホスホリルコリン基を有するジアミン化合物を黄色固体として得た (収量 : 26.9 g、収率 : 84.7 %)。なお、この化合物の構造は下記の ^1H -NMR および IR スペクトルから確認した。

【 0 0 7 9 】

^1H -NMR, (400 MHz, DMSO - d_6 , ppm) : 6.97 (2H, s), 6.78 (4H, m), 6.67 (1H, s), 6.65 (4H, m), 4.30 (2H, t, $J = 4.27$ Hz), 4.11 (4H, s), 3.77 (6H, m), 3.67 (8H, m), 3.16 (9H, s).

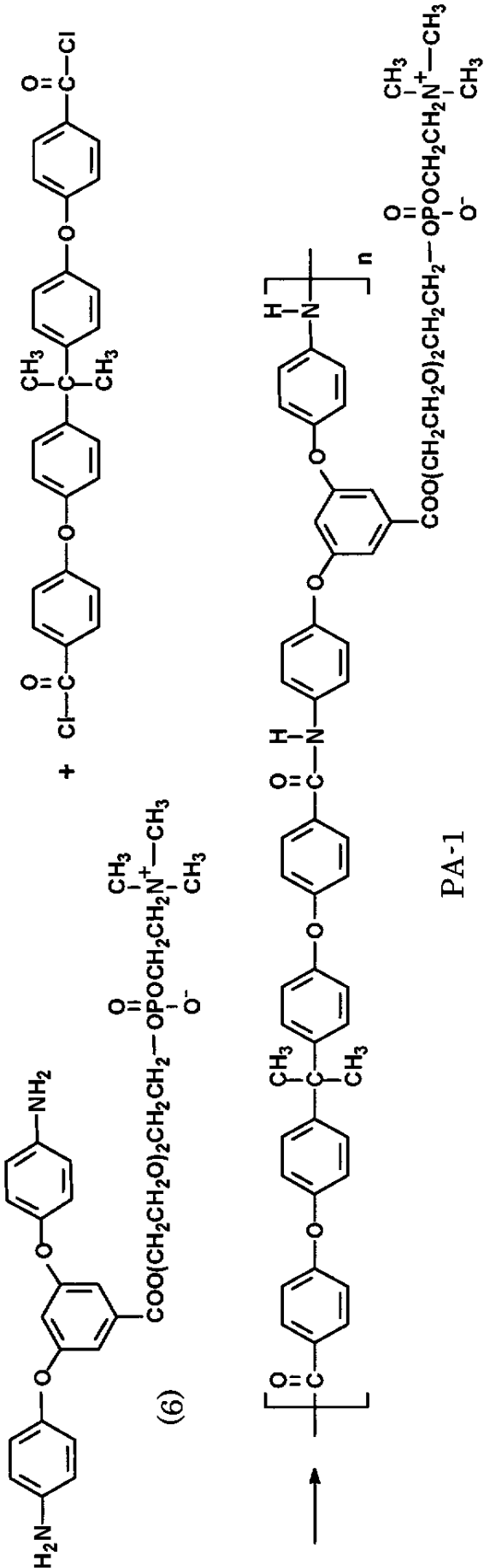
IR, (KBr, cm^{-1}) : 3221 (-NH₂), 2955, 2883, 1720 (C=O), 1595, 1508, 1436, 1308, 1265 (P=O), 1209 (C-O-C), 1122, 1090, 1059, 1003, 959, 839, 768.

[実施例 2]

本発明の重合体 (単独重合体) の合成 1

【 0 0 8 0 】

【化 1 8】



10

20

30

40

アルゴン雰囲気下、三口フラスコ中で、実施例 1 で得られた化合物 (6) (0.500 g, 0.7 50

89 mmol)および炭酸水素ナトリウム(0.133 g, 1.58 mmol)を蒸留水(2.63 ml)に溶解し、この溶液に2, 2 - ビス[(4 - (4 - クロロカルボニルフェニルオキシ) フェニル] プロパン (0.400 g, 0.789 mmol)をクロロホルム(2.63 ml)に溶解させた溶液を20~30秒間かけて滴下し、界面重縮合を行った。生成した沈殿をメタノールで十分に洗浄し、吸引る過後、減圧下で乾燥し、上記式PA - 1で表されるホスホリルコリン基を有するポリアミドを褐色固体として得た(収量:0.619 g、収率:73.4%)。なお、その構造は下記のIRスペクトルから確認した。

【 0 0 8 1 】

IR, (KBr, cm^{-1}): 3422 (N-H), 2959, 1653 (C=O), 1499, 1437, 1406, 1242 (P=O), 1207 (C-O-C), 1169, 1115, 1010, 947, 840, 760 .

PA - 1の分子量を、上述の条件に従い、GPCにより測定したところ、数平均分子量および重量平均分子量はそれぞれ 2.91×10^5 および 4.58×10^5 であり、PA - 1は高分子量体であることが確認された。また、示差走査熱量測定により求めたPA - 1のガラス転移温度(軟化温度)は0 ~ 200 の範囲では観察されず、十分な耐熱性を示した。

【 0 0 8 2 】

得られた重合体PA - 1は、N - メチルピロリジノンに溶解し、またジメチルホルムアミドには一部溶解したが、水、メタノール、エタノール、クロロホルム、アセトン、テトラヒドロフラン、アセトニトリルに不溶であった。このようなPA - 1の溶解性は、特定の溶媒に可溶であることからコーティングや中空系化などの材料化のための成形加工を行う際に有利であり、その他の多くの溶媒に不溶であることから材料化した後には、耐久性に優れたデバイスとなりうる点で有利である。

【 0 0 8 3 】

さらに、PA - 1をN - メチルピロリジノンに溶解して、その溶液をテフロン(登録商標)基板上に流延し100 にて溶媒を蒸発させたところ、強靱なフィルムが作製できた。

【 0 0 8 4 】

[実施例 3]

本発明の重合体(共重合体)の合成2

【 0 0 8 5 】

10

20

アルゴン雰囲気下、三口フラスコ中で、実施例1で得られた化合物(6)(0.167 g, 0.263 mmol)、ヘキサメチレンジアミン(0.275 g, 2.37 mmol)および炭酸水素ナトリウム(0.442 g, 5.26 mmol)を蒸留水(8.77 ml)に溶解し、この溶液にイソフタル酸クロリド(0.534 g, 2.63 mmol)をクロロホルム(8.77 ml)に溶解させた溶液を、20~30秒間かけて滴下し、界面重縮合を行った。生成した沈殿をメタノールで十分に洗浄し、吸引ろ過後、減圧下で乾燥し、上記式CPA-1で表されるホスホリルコリン基を有するポリアミド共重合体を黄色固体として得た(収量:0.697 g、収率:88.9%)。なお、その構造は下記のIRスペクトルから確認した。また、¹H-NMRスペクトルから求めたCPA-1の共重合組成比(モル比)x/yは90/10であった。

【0086】

IR, (KBr, cm⁻¹): 3329 (N-H), 3070, 2936, 2860, 1719, 1630 (C=O), 1581, 1560, 1528, 1467, 1439, 1302, 1240 (P=O), 1200 (C-O-C), 1098, 1000, 960, 910, 824, 687.

CPA-1の分子量を、上述の条件に従い、GPCにより測定したところ、数平均分子量および重量平均分子量はそれぞれ 22×10^5 および 3.85×10^5 であった。また、示差走査熱量測定により求めたCPA-1のガラス転移温度(軟化温度)は0~200の範囲では観察されず、十分な耐熱性を示した。

< CPA-2の合成 >

アルゴン雰囲気下、三口フラスコ中で、実施例1で得られた化合物(6)(0.500 g, 0.789 mmol)、ヘキサメチレンジアミン(0.214 g, 1.84 mmol)および炭酸水素ナトリウム(0.133 g, 1.58 mmol)を蒸留水(2.63 ml)に溶解し、この溶液にイソフタル酸クロリド(0.534 g, 2.63 mmol)をクロロホルム(2.63 ml)に溶解させた溶液を、20~30秒間かけて滴下し、界面重縮合を行った。生成した沈殿をメタノールで十分に洗浄し、吸引ろ過後、減圧下で乾燥し、上記式CPA-2で表されるホスホリルコリン基を有するポリアミド共重合体を褐色固体として得た(収量:0.913 g、収率:86.5%)。CPA-2のIRスペクトルはCPA-1の場合と同様であった。また、¹H-NMRスペクトルから求めたCPA-2の共重合組成比(モル比)x/yは72/28であった。

【0087】

CPA-2の分子量を、上述した条件に従い、GPCにより測定したところ、数平均分子量および重量平均分子量はそれぞれ 2.91×10^5 および 4.58×10^5 であった。また、示差走査熱量測定により求めたCPA-2のガラス転移温度(軟化温度)は0~200の範囲では観察されず、十分な耐熱性を示した。

< CPA-3の合成 >

アルゴン雰囲気下、三口フラスコ中で、実施例1で得られた化合物(6)(0.833 g, 1.32 mmol)、ヘキサメチレンジアミン(0.153 g, 1.32 mmol)、炭酸水素ナトリウム(0.442 g, 5.26 mmol)を蒸留水(8.77 ml)に溶解し、この溶液にイソフタル酸クロリド(0.534 g, 2.63 mmol)をクロロホルム(8.77 ml)に溶解させた溶液を、20~30秒間かけて滴下し、界面重縮合を行った。生成した沈殿をメタノールで十分に洗浄し、吸引ろ過後、減圧下で乾燥し、上記式CPA-3で表されるホスホリルコリン基を有するポリアミドを褐色固体として得た(収量:1.22 g、収率:91.8%)。CPA-3のIRスペクトルはCPA-1の場合と同様であった。また、¹H-NMRスペクトルから求めたCPA-3の共重合組成比(モル比)x/yは52/48であった。

【0088】

CPA-3の分子量を、上述した条件に従い、GPCにより測定したところ、数平均分子量および重量平均分子量はそれぞれ 1.95×10^5 および 3.31×10^5 であった。また、示差走査熱量測定により求めたCPA-3のガラス転移温度(軟化温度)は0~200の範囲では観察されず、十分な耐熱性を示した。

【0089】

ここで得られた共重合体CPA-1、CPA-2およびCPA-3は、いずれも、N-メチルピロリジノンに溶解し、またジメチルホルムアミドには一部溶解したが、水、メタ

10

20

30

40

50

ノール、エタノール、クロロホルム、アセトン、テトラヒドロフラン、アセトニトリルに不溶であった。このようなこれら共重合体の溶解性は、特定の溶媒に可溶であることからコーティングや中空糸化などの材料化のための成形加工を行う際に有利であり、その他の多くの溶媒に不溶であることから材料化した後には、耐久性に優れたデバイスとなりうる点で有利である。

【 0 0 9 0 】

さらに、CPA - 1、CPA - 2およびCPA - 3をそれぞれN - メチルピロリジノンに溶解して、それらの溶液をそれぞれテフロン（登録商標）基板上に流延し100℃にて溶媒を蒸発させたところ、いずれの共重合体溶液からも強靱なフィルムが作製できた。

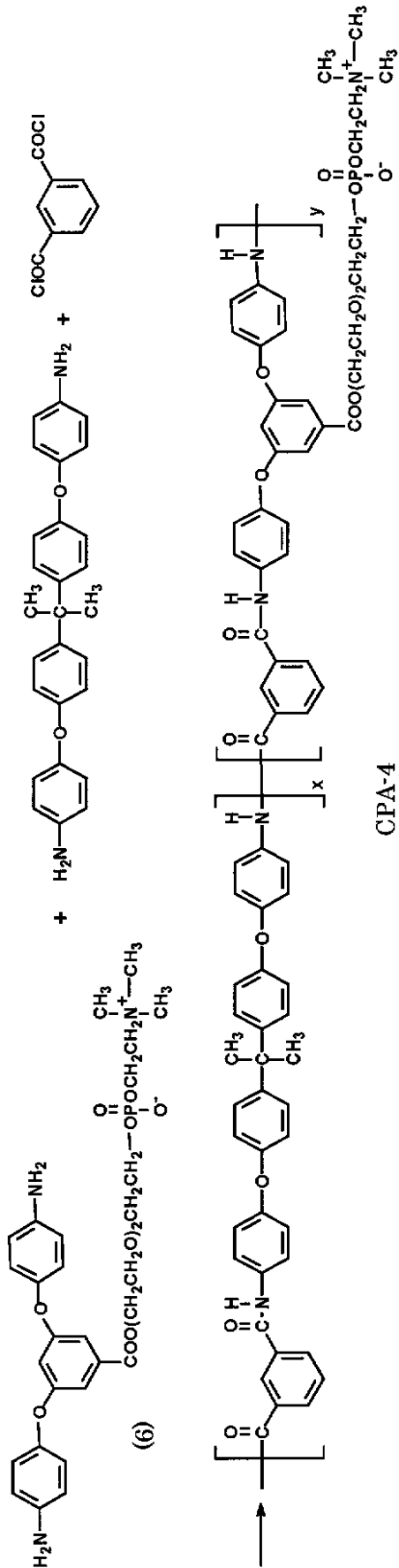
【 0 0 9 1 】

[実施例 4]

本発明の重合体（共重合体）の合成 3

【 0 0 9 2 】

【化 2 0】



10

20

30

40

< CPA - 4 の合成 >

アルゴン雰囲気下、三口フラスコ中で、実施例 1 で得られた化合物 (6) (0.500 g, 0.7 50

89 mmol)、2,2-ビス[(4-(4-アミノフェニルオキシ)フェニル)プロパン(0.756 g, 1.84 mmol)およびイソフタル酸クロリド(0.534 g, 2.63 mmol)を混合し、この混合物を-78℃に冷却した後、N-メチルピロリジノン(3.50 ml)をゆっくりと加え、室温まで昇温してその後2時間攪拌した。得られた重合体溶液を過剰のメタノールに注ぎ込み、生成した沈殿を吸引ろ過後、減圧下で乾燥し、上記式CPA-4で表されるホスホリルコリン基を有するポリアミド共重合体を黄色固体として得た(収量:1.55 g、収率:97.1%)。なお、その構造は下記のIRスペクトルから確認した。また、¹H-NMRスペクトルから求めたCPA-4の共重合組成比(モル比)x/yは72/28であった。

【0093】

IR, (KBr, cm⁻¹): 3280 (N-H), 3030, 2950, 2872, 1719, 1653 (C=O), 1609, 1499, 1406, 1306, 1232 (P=O), 1203 (C-O-C), 1171, 1013, 831, 720.

10

CPA-1の分子量を、上述した条件に従い、GPCにより測定したところ、数平均分子量および重量平均分子量はそれぞれ 1.13×10^5 および 3.54×10^5 であった。また、示差走査熱量測定により求めたCPA-4のガラス転移温度(軟化温度)は0~200℃の範囲では観察されず、十分な耐熱性を示した。

【0094】

得られた重合体CPA-4は、N-メチルピロリジノン、ジメチルホルムアミドおよびジメチルスルホキシドには溶解したが、水、メタノール、エタノール、クロロホルム、アセトン、テトラヒドロフラン、アセトニトリルに不溶であった。このようなCPA-4の溶解性は、特定の溶媒に可溶であることからコーティングや中空系化などの材料化のための成形加工を行う際に有利であり、その他の多くの溶媒に不溶であることから材料化した後には、耐久性に優れたデバイスとなりうる点で有利である。

20

【0095】

さらに、CPA-4をN-メチルピロリジノンに溶解して、その溶液をテフロン(登録商標)基板上に流延し100℃にて溶媒を蒸発させたところ、強靱なフィルムが作製できた。

【0096】

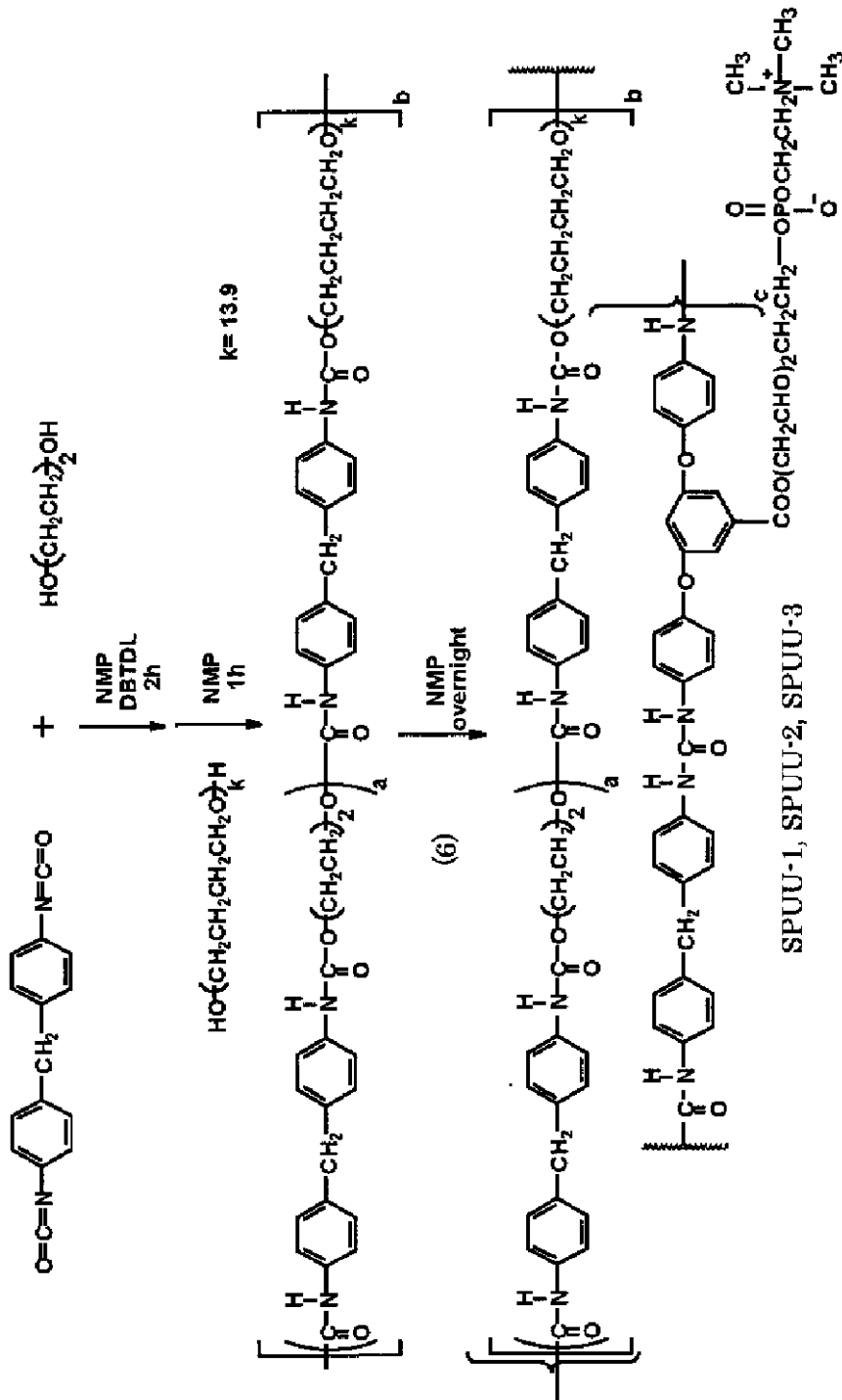
[実施例5]

本発明の重合体(共重合体)の合成4

【0097】

30

【化 2 1】



< S P U U - 1 の合成 >

アルゴン雰囲気下、三口フラスコ中に1,4-ブタンジオール(0.350 ml, 4.00 mmol)とジブチル錫ジラウレート(DBTDL)(0.2 ml)をN-メチルピロリジノン(NMP)(8.00 ml)で溶解させ、その溶液に4,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート(2.00 g, 7.99 mmol)をN-メチルピロリジノン(8.00 ml)に溶解させた溶液を室温でゆっくり滴下した。滴下終了後、その溶液を50℃で2時間反応させた。反応終了後、実施例1で得られた化合物(6)(0.844 g, 1.33 mmol)をN-メチルピロリジノン(1.50 ml)に溶解させた溶液を0℃でゆっくり滴下した。滴下終了後、その溶液を0℃で0.5時間反応させた。反応終了後、ポリテトラメチレングリコール(2.66 g, 2.66 mmol)をN-メチルピロリジノン(3.00 ml)に溶解させた溶液を0℃でゆっくり滴下した。滴下終了後、その溶液を50℃で一晩反応させた。反応終了後、反応溶液を過剰の混合溶媒(メタノール：ジエチルエーテル=1：1

10

20

30

40

50

(体積比))に注ぎ込み、生成した沈殿物を吸引ろ過後、減圧下で乾燥し、上記式SPUU-1で表されるホスホリルコリン基を有するセグメント化ポリウレタン-ウレアを白色固体として得た(収量:4.81 g、収率:82.1%)。なお、その構造は下記のIRスペクトルから確認した。また、¹H-NMRスペクトルから求めたSPUU-1のホスホリルコリン基含有量は14.9 mol%であった。

IR, (KBr, cm⁻¹): 3325 (N-H), 3190, 2943, 2860, 2797, 1701 (C=O), 1599, 1533, 1506, 1413, 1310, 1230 (P=O), 1204 (C-O-C), 1065, 1016, 962, 816, 770.

SPUU-1の分子量を、上記した条件に従い、GPCにより測定したところ、2ピークを観察することができ、一方のピークの数平均分子量および重量平均分子量はそれぞれ210×10⁵および242×10⁵であり、もう一方のピークの数平均分子量および重量平均分子量はそれぞれ0.22×10⁵および0.38×10⁵であった。また、示差走査熱量測定により求めたSPUU-1のガラス転移温度(軟化温度)は0~200の範囲では観察されず、十分な耐熱性を示した。

【0098】

得られたSPUU-1は、N-メチルピロリジノン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドおよびテトラヒドロフランには溶解したが、水、メタノール、エタノール、アセトン、クロロホルム、アセトニトリルに不溶であった。このようなSPUU-1の溶解性は、特定の溶媒に可溶であることからコーティングや中空糸化などの材料化のための成形加工を行う際に有利であり、その他の多くの溶媒に不溶であることから材料化した後には、耐久性に優れたデバイスとなりうる点で有利である。

【0099】

さらに、SPUU-1をN-メチルピロリジノンに溶解して、その溶液をテフロン(登録商標)板上に流延し100にて溶媒を蒸発させたところ、強靱なフィルムが作製できた。

。

<SPUU-2の合成>

アルゴン雰囲気下、三口フラスコ中に1,4-ブタンジオール(0.240 g, 2.66 mmol)とジブチル錫ジラウレート(0.2 ml)をN-メチルピロリジノン(7.00 ml)で溶解させ、その溶液に4,4'-ジフェニルメタンジイソシアナート(2.00 g, 7.99 mmol)をN-メチルピロリジノン(7.00 ml)に溶解させた溶液を室温でゆっくり滴下した。滴下終了後、その溶液を50で2時間反応させた。反応終了後、実施例1で得られた化合物(6)(1.69 g, 2.66 mmol)をN-メチルピロリジノン(3.00 ml)に溶解させた溶液を0でゆっくり滴下した。滴下終了後、その溶液を0で0.5時間反応させた。反応終了後、ポリテトラメチレングリコール(2.66 g, 2.66 mmol)をN-メチルピロリジノン(3.00 ml)に溶解させた溶液を0でゆっくり滴下し滴下した。滴下終了後、その溶液を50で一晩反応させた。反応終了後、反応溶液を過剰の混合溶媒(メタノール:ジエチルエーテル=1:1(体積比))に注ぎ込み、生成した沈殿物を吸引ろ過後、減圧下で乾燥し、上記式SPUU-2で表されるホスホリルコリン基を有するセグメント化ポリウレタン-ウレアを褐色固体として得た(収量:5.09 g、収率:77.2%)。なお、その構造は下記のIRスペクトルから確認した。また、¹H-NMRスペクトルから求めたSPUU-2のホスホリルコリン基含有量は19.7 mol%であった。

【0100】

SPUU-2の分子量を、上記した条件に従い、GPCにより測定したところ、2ピークを観察することができ、一方のピークの数平均分子量および重量平均分子量はそれぞれ120×10⁵および189×10⁵であり、もう一方のピークの数平均分子量および重量平均分子量はそれぞれ0.29×10⁵および0.47×10⁵であった。また、示差走査熱量測定により求めたSPUU-2のガラス転移温度(軟化温度)は0~200の範囲では観察されず、十分な耐熱性を示した。

【0101】

得られたSPUU-2は、N-メチルピロリジノン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドおよびテトラヒドロフランには溶解したが、水、メタノール、エタノール、

アセトン、クロロホルム、アセトニトリルに不溶であった。このようなSPUU-2の溶解性は、特定の溶媒に可溶であることからコーティングや中空糸化などの材料化のための成形加工を行う際に有利であり、その他の多くの溶媒に不溶であることから材料化した後には、耐久性に優れたデバイスとなりうる点で有利である。

【0102】

さらに、SPUU-2をN-メチルピロリジノンに溶解して、その溶液をテフロン（登録商標）基板上に流延し100℃にて溶媒を蒸発させたところ、強靱なフィルムが作製できた。

<SPUU-3の合成>

アルゴン雰囲気下、三口フラスコ中に1,4-ブタンジオール(0.120 g, 1.33 mmol)とジブチル錫ジラウレート(0.2 ml)をN-メチルピロリジノン(6.50 ml)で溶解させ、その溶液に4,4'-ジフェニルメタンジイソシアナート(2.00 g, 7.99 mmol)をN-メチルピロリジノン(6.50 ml)に溶解させた溶液を室温でゆっくり滴下した。滴下終了後、その溶液を50℃で2時間反応させた。反応終了後、実施例1で得られた化合物(6)(2.53 g, 4.00 mmol)をN-メチルピロリジノン(4.00 ml)に溶解させた溶液を0℃でゆっくり滴下した。滴下終了後、その溶液を0℃で0.5時間反応させた。反応終了後、ポリテトラメチレングリコール(2.66 g, 2.66 mmol)をN-メチルピロリジノン(3.00 ml)に溶解させた溶液を0℃でゆっくり滴下し滴下した。滴下終了後、その溶液を50℃で一晩反応させた。反応終了後、反応溶液を過剰の混合溶媒(メタノール：ジエチルエーテル=1：1(体積比))に注ぎ込み、生成した沈殿物を吸引ろ過後、減圧下で乾燥し、上記式SPUU-3で表されるホスホリルコリン基を有するセグメント化ポリウレタン-ウレアを褐色固体として得た(収量：4.72 g、収率：64.6%)。なお、その構造は下記のIRスペクトルから確認した。また、¹H-NMRスペクトルから求めたSPUU-3のホスホリルコリン基含有量は38.7 mol%であった。

【0103】

SPUU-3の分子量を、上記した条件に従い、GPCにより測定したところ、2ピークを観察することができ、一方のピークの数平均分子量および重量平均分子量はそれぞれ 227×10^5 および 255×10^5 であり、もう一方のピークの数平均分子量および重量平均分子量はそれぞれ 0.14×10^5 および 0.20×10^5 であった。また、示差走査熱量測定により求めたSPUU-3のガラス転移温度(軟化温度)は0～200℃の範囲では観察されず、十分な耐熱性を示した。

【0104】

得られたSPUU-3は、N-メチルピロリジノン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドおよびテトラヒドロフランには溶解したが、水、メタノール、エタノール、アセトン、クロロホルム、アセトニトリルに不溶であった。このようなSPUU-3の溶解性は、特定の溶媒に可溶であることからコーティングや中空糸化などの材料化のための成形加工を行う際に有利であり、その他の多くの溶媒に不溶であることから材料化した後には、耐久性に優れたデバイスとなりうる点で有利である。

【0105】

さらに、SPUU-3をN-メチルピロリジノンに溶解して、その溶液をテフロン（登録商標）基板上に流延し100℃にて溶媒を蒸発させたところ、強靱なフィルムが作製できた。

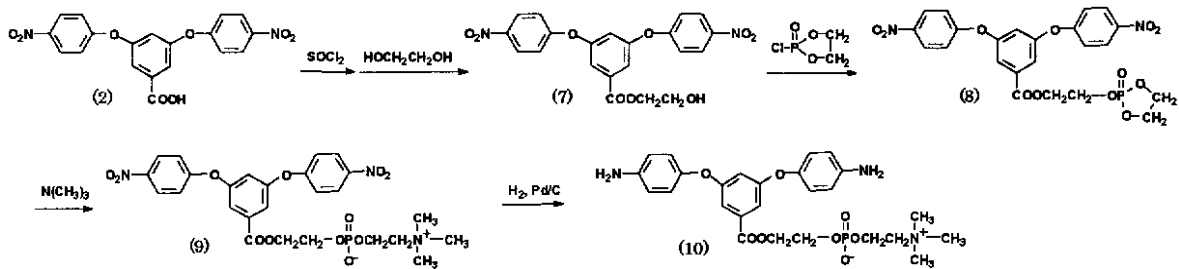
【0106】

[実施例6]

本発明のジアミン化合物の合成2

【0107】

【化22】



< 化合物 (7) の合成 >

アルゴン気流の下、三口フラスコに実施例1で述べた反応から得られた化合物(2) (14.7 g, 37.1 mmol)、塩化チオニル(100 ml)およびジメチルホルムアミド(0.2 ml)を加えて混合し、6時間還流させた。その後、溶媒を留去し、白色固体を得た。さらに、アルゴン雰囲気下、エチレングリコール(20.6 ml, 371 mmol)、乾燥テトラヒドロフラン(290 ml)、乾燥トリエチルアミン(10.3 ml, 74.2 mmol)を三口フラスコ中で混合して得られた溶液に、得られた白色固体を乾燥テトラヒドロフラン(130 ml)に溶解させた溶液を、氷水浴中でゆっくり滴下した。滴下終了後、室温で一晩攪拌し、その後、反応溶液をクロロホルムで抽出し、蒸留水で水洗した後、有機相を硫酸ナトリウムで脱水後、ろ過し、溶媒を減圧下で留去した。次に、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン/酢酸エチル = 1 : 2 (体積比))にて精製を行い、上記式(7)で表されるアルコール化合物を黄色液体として得た(収量: 9.18 g、収率: 56.0%)。なお、この化合物の構造は下記の $^1\text{H-NMR}$ およびIRスペクトルから確認した。

【0108】

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, DMSO-d_6 , ppm): 8.27 (4H, d, $J = 9.27$ Hz), 7.63 (2H, d, $J = 1.95$ Hz), 7.29 (1H, s), 7.26 (4H, d, $J = 9.27$ Hz), 4.93 (1H, t, $J = 5.61$ Hz), 4.29 (2H, t, $J = 4.63$ Hz), 3.70 (2H, q, $J = 5.04$ Hz) .

IR, (KBr , cm^{-1}): 3385 (-OH), 3100, 3082, 2985, 2939, 1728 (C=O), 1581, 1514, 1489 (- NO_2), 1447, 1350 (- NO_2), 1300, 1234, 1215 (C-O-C), 1165, 1113, 1076, 1011, 968, 895, 851, 750 .

< 化合物 (8) の合成 >

アルゴン雰囲気下、上記の反応で得られた化合物(7) (9.00 g, 20.4 mmol)、乾燥テトラヒドロフラン(110 ml)および乾燥トリエチルアミン(11.3 g, 81.7 mmol)を三口フラスコ中で混合し、氷水浴中で攪拌しながら2-クロロ-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホラン(3.75 ml, 40.9 mmol)をゆっくりと滴下した。滴下終了後、室温で2時間攪拌し、反応溶液をクロロホルムで抽出し、蒸留水で水洗した後、有機相を硫酸ナトリウムで脱水後、ろ過し、溶媒を減圧下で留去して、上記式(8)で表されるホスホラン化合物を褐色液体として得た(収量: 10.9 g、収率: 97.7%)。なお、この化合物の構造は下記の $^1\text{H-NMR}$ から確認した。

【0109】

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, DMSO-d_6 , ppm): 8.28 (4H, d, $J = 9.27$ Hz), 7.60 (2H, s), 7.27 (1H, s), 7.25 (4H, m), 4.47(2, d, $J = 4.89$ Hz), 4.36 (6H, m) .

< 化合物 (9) の合成 >

アルゴン雰囲気下、上記の反応で得られた化合物(8) (10.9 g, 20.0 mmol)をナスフラスコ中で乾燥アセトニトリル(130 ml)に溶解し、この溶液に氷水浴上でトリメチルアミン(3.54 ml, 39.9 mmol)を加え、容器を密封し60 で一晩加熱することにより反応させた。次に、溶媒を減圧下で留去し、上記式(9)で表されるホスホリルコリン基を有するジニトロ化合物を白色固体として得た(収量: 11.3 g、収率: 93.1%)。なお、この化合物の構造は下記の $^1\text{H-NMR}$ およびIRスペクトルから確認した。

【0110】

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, DMSO-d_6 , ppm): 8.27 (4H, d, $J = 9.27$ Hz), 7.58 (2H, d, J

10

20

30

40

50

= 2.44 Hz), 7.27 (4H, d, J = 9.27 Hz), 7.22 (1H, m), 4.42 (2H, s), 4.10 (2H, s), 4.01 (2H, s), 3.59 (2H, s), 3.16 (9H, s).

IR, (KBr, cm^{-1}): 3120, 3080, 2950, 2855, 1719 (C=O), 1580, 1518, 1489 (-NO₂), 1445, 1344 (-NO₂), 1304, 1238 (P=O), 1211 (C-O-C), 1167, 1078, 999, 968, 860, 750.

< 化合物 (10) の合成 >

上記の反応で得られた化合物 (9) (11.3 g, 18.6 mmol) をナスフラスコ中で混合溶媒 (メタノール : テトラヒドロフラン = 1 : 1 (体積比)) (203 ml) に溶解し、この溶液に 5% パラジウム - カーボン粉末 (0.787 g, 0.372 mmol) を加え、アセトン・ドライアイス浴で約 -80 に冷却し、系内を水素置換した後、室温に一晩保つことにより反応させた。反応溶液をセライトを通してろ過し、ろ液を減圧下で半分程度の量になるまで溶媒を留去し、ジエチルエーテルに注ぎ込むと沈殿物を生じた。これを吸引ろ過し、減圧下で乾燥させることで、上記式 (10) で表されるホスホリルコリン基を有するジアミン化合物を黄色固体として得た (収量 : 3.72 g, 収率 : 36.7%)。なお、この化合物の構造は下記の ¹H-NMR および IR スペクトルから確認した。

【 0 1 1 1 】

¹H-NMR, (400 MHz, DMSO - d₆, ppm): 7.02 (2H, d, J = 1.95 Hz), 6.78 (4H, d, J = 8.78 Hz), 6.61 (1H, s), 6.58 (4H, m), 4.33 (2H, t, J = 4.88 Hz), 4.06 (2H, s), 3.94 (2H, t, J = 5.12 Hz), 3.52 (2H, t, J = 4.63 Hz), 3.15 (9H, s).

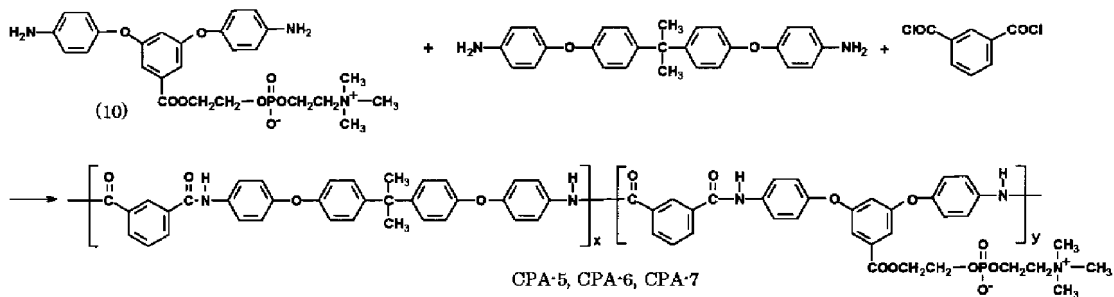
IR, (KBr, cm^{-1}): 3219 (-NH₂), 2972, 2885, 1717 (C=O), 1595, 1506, 1443, 1308, 1240 (P=O), 1209 (C-O-C), 1124, 1086, 1003, 953, 839, 768.

[実施例 7]

本発明の重合体 (共重合体) の合成 5

【 0 1 1 2 】

【 化 2 3 】



< CPA - 5 の合成 >

アルゴン雰囲気下、三口フラスコ中に実施例 6 で得られた化合物 (10) (0.403 g, 0.739 mmol)、2, 2 - ビス [(4 - (4 - アミノフェニルオキシ) フェニル) プロパン] (0.706 g, 1.72 mmol) およびイソフタル酸クロリド (0.500 g, 2.46 mmol) を混合し、この混合物を -78 に冷却した後、N - メチルピロリジノン (3.28 ml) をゆっくりと加え、室温まで昇温してその後一晩攪拌した。得られた重合体溶液を過剰のメタノールに注ぎ込み、生成した沈殿を吸引ろ過後、減圧下で乾燥し、上記式 CPA - 5 で表されるホスホリルコリン基を有するポリアミド共重合体を黄色固体として得た (収量 : 1.31 g, 収率 : 91.8%)。なお、その構造は下記の IR スペクトルから確認した。また、¹H-NMR スペクトルから求めた CPA - 5 の共重合組成比 (モル比) x / y は 76 / 24 であった。

【 0 1 1 3 】

IR, (KBr, cm^{-1}): 3308 (N-H), 3130, 2970, 2872, 1725, 1655 (C=O), 1603, 1499, 1406, 1308, 1229 (P=O), 1208 (C-O-C), 1172, 1013, 831, 723.

CPA - 5 の分子量を、上記した条件に従い、GPC により測定したところ、数平均分子量および重量平均分子量はそれぞれ 1.8×10^5 および 7.4×10^5 であった。また、示差走査熱量測定により求めた CPA - 5 のガラス転移温度 (軟化温度) は 0 ~ 200 の範囲では観察されず、十分な耐熱性を示した。

10

20

30

40

50

【0114】

得られた重合体C P A - 5は、N - メチルピロリジノン、ジメチルホルムアミドおよびジメチルスルホキシドには溶解し、またテトラヒドロフラン、クロロホルムには一部可溶であったが、水、メタノール、エタノール、アセトン、アセトニトリルに不溶であった。このようなC P A - 5の溶解性は、特定の溶媒に可溶であることからコーティングや中空糸化などの材料化のための成形加工を行う際に有利であり、その他の多くの溶媒に不溶であることから材料化した後には、耐久性に優れたデバイスとなりうる点で有利である。

【0115】

さらに、C P A - 5をN - メチルピロリジノンに溶解して、その溶液をテフロン（登録商標）基板上に流延し100 にて溶媒を蒸発させたところ、強靱なフィルムが作製できた

10

< C P A - 6の合成 >

アルゴン雰囲気下、三口フラスコ中に実施例6で得られた化合物(10)(0.670 g, 1.23 mmol)、2, 2 - ビス[(4 - (4 - アミノフェニルオキシ)フェニル)プロパン(0.505 g, 1.23 mmol)およびイソフタル酸クロリド(0.500 g, 2.46 mmol)を混合し、この混合物を-78 に冷却した後、N - メチルピロリジノン(4.46 ml)をゆっくりと加え、室温まで昇温してその後一晩攪拌した。得られた重合体溶液を過剰のメタノールに注ぎ込み、生成した沈殿を吸引る過後、減圧下で乾燥し、上記式C P A - 6で表されるホスホリルコリン基を有するポリアミド共重合体を黄色固体として得た(収量: 1.34 g, 収率: 89.7%)。なお、その構造は下記のIRスペクトルから確認した。また、¹H-NMRスペクトルから求めたC P A - 6の共重合組成比(モル比)x / yは54 / 46であった。

20

【0116】

C P A - 6の分子量を、上記した条件に従い、GPCにより測定したところ、数平均分子量および重量平均分子量はそれぞれ 5.8×10^5 および 12×10^5 であった。また、示差走査熱量測定により求めたC P A - 6のガラス転移温度(軟化温度)は0 ~ 200 の範囲では観察されず、十分な耐熱性を示した。

【0117】

得られた重合体C P A - 6は、N - メチルピロリジノン、ジメチルホルムアミドおよびジメチルスルホキシドには溶解し、またテトラヒドロフラン、クロロホルムには一部可溶であったが、水、メタノール、エタノール、アセトン、アセトニトリルに不溶であった。このようなC P A - 6の溶解性は、特定の溶媒に可溶であることからコーティングや中空糸化などの材料化のための成形加工を行う際に有利であり、その他の多くの溶媒に不溶であることから材料化した後には、耐久性に優れたデバイスとなりうる点で有利である。

30

【0118】

さらに、C P A - 6をN - メチルピロリジノンに溶解して、その溶液をテフロン（登録商標）板上に流延し100 にて溶媒を蒸発させたところ、強靱なフィルムが作製できた。

< C P A - 7の合成 >

アルゴン雰囲気下、三口フラスコ中に実施例6で得られた化合物(10)(0.753 g, 1.38 mmol)、2, 2 - ビス[(4 - (4 - アミノフェニルオキシ)フェニル)プロパン(0.243 g, 0.590 mmol)およびイソフタル酸クロリド(0.400 g, 1.97 mmol)を混合し、この混合物を-78 に冷却した後、N - メチルピロリジノン(3.58 ml)をゆっくりと加え、室温まで昇温してその後一晩攪拌した。得られた重合体溶液を過剰のメタノールに注ぎ込み、生成した沈殿を吸引る過後、減圧下で乾燥し、上記式C P A - 7で表されるホスホリルコリン基を有するポリアミド共重合体を黄色固体として得た(収量: 0.680 g, 収率: 54.5%)。なお、その構造は下記のIRスペクトルから確認した。また、¹H-NMRスペクトルから求めたC P A - 7の共重合組成比(モル比)x / yは46 / 54であった。

40

【0119】

C P A - 7の分子量を、上記した条件に従い、GPCにより測定したところ、数平均分子量および重量平均分子量はそれぞれ 5.9×10^5 および 12×10^5 であった。また、示差走査熱量測定により求めたC P A - 7のガラス転移温度(軟化温度)は0 ~ 200 の範囲では

50

観察されず、十分な耐熱性を示した。

【0120】

得られた重合体CPA-7は、N-メチルピロリジノン、ジメチルホルムアミドおよびジメチルスルホキシドには溶解し、またテトラヒドロフラン、クロロホルムには一部可溶であったが、水、メタノール、エタノール、アセトン、アセトニトリルに不溶であった。このようなCPA-7の溶解性は、特定の溶媒に可溶であることからコーティングや中空系化などの材料化のための成形加工を行う際に有利であり、その他の多くの溶媒に不溶であることから材料化した後には、耐久性に優れたデバイスとなりうる点で有利である。

【0121】

さらに、CPA-7をN-メチルピロリジノンに溶解して、その溶液をテフロン（登録商標）基板上に流延し100℃にて溶媒を蒸発させたところ、強靱なフィルムが作製できた。

【0122】

[試験例1]

ポリマー薄膜の血液接触試験

実施例2、3、4および7で得られたPA-1、CPA-1、CPA-2、CPA-3、CPA-4、CPA-5、CPA-6およびCPA-7をそれぞれ濃度0.5重量%となるようにN-メチルピロリジノンに溶解させ、それぞれのポリマー溶液を作製した。

【0123】

これらの溶液に、ポリエチレンテレフタレート（PET）円形基板（直径：14 mm、厚さ：0.2 mm）を浸漬し、その後、湿潤環境の下60℃にて2時間コーティングを行った。この操作を2度繰り返し行うことで、PET基板表面に各々のポリマー薄膜を形成させた試験片を得た。

【0124】

さらに実施例5で得られたSPUU-1、SPUU-2およびSPUU-3のN-メチルピロリジノン溶液（濃度：2.0重量%）から溶媒キャスト法により膜を形成させ、これを円形（直径：14 mm、厚さ：0.2 mm）に切り抜き、各々のポリマー膜による試験片を得た。

【0125】

次に、この試験片を、リン酸緩衝液（pH=7.4）に室温で24時間浸漬した後、リン酸緩衝液を抜き取り、さらにヒトの血液より採取したヒト血小板多血漿（PRP）700 μlに37℃で1時間浸漬した。その後、該試験片のポリマー薄膜表面を、リン酸緩衝液（pH=7.4）にて5回洗浄した。ついで、該試験片をTriton水溶液（非イオン性界面活性剤）に浸漬し1時間静置することで、該試験片のポリマー薄膜表面に吸着したPRPを溶液中に脱離させた。

【0126】

得られた溶液にLDH（乳酸脱水素酵素）-細胞毒性テスト試薬を加えることでデヒドロゲナーゼ（脱水素酵素）と反応させた後、マイクロプレートリーダーで570 nmの吸光度を測定した。

【0127】

さらに、上記で使用したのと同じPRPと、該PRPをリン酸緩衝液（pH=7.4）で段階的に希釈したものの血小板濃度を細胞計数装置（コールターカウンター）（MULTISIZER II, Beckman Counter, CA）で計測し、さらにこれらを上記と同様の操作で吸光度を測定することにより検量線を作成した。この検量線に基づき、試験片のポリマー薄膜上に吸着した血小板量を算出した。

【0128】

その結果、PA-1、CPA-1、CPA-2、CPA-3、CPA-4、CPA-5、CPA-6、CPA-7、SPUU-1、SPUU-2およびSPUU-3薄膜表面に吸着した血小板量はそれぞれ 7.06×10^4 (cells/cm²)、 1.70×10^4 (cells/cm²)、 2.57×10^4 (cells/cm²)、 1.65×10^4 (cells/cm²)、 5.74×10^4 (cells/cm²)、 2.20×10^4 (cells/cm

10

20

30

40

50

²)、 1.53×10^4 (cells/cm²)、 1.13×10^4 (cells/cm²)、 0.290×10^4 (cells/cm²)、 0.172×10^4 (cells/cm²)および 0.0925×10^4 (cells/cm²)であった。

【0129】

[試験例2]

セグメント化ポリウレタン-ウレアフィルムの機械的強度の測定

実施例5で得られたSPUU-1、SPUU-2およびSPUU-3のN-メチルピロリジノン溶液(濃度:2.0重量%)から上記と同様に溶媒キャスト法によって膜を形成させ、これを長方形(長さ:50mm、幅:15mm、厚さ:0.2mm)に切り抜き、各々のポリマーフィルムの試験片を得た。この試験片をそれぞれ東京試験機製LSC-1/300-SS-120S-L型引張り試験装置に装着し、12mm/minの引張り速度で延伸して図1に示す応力-歪曲線を得た。

10

図1から算出されるSPUU-1、SPUU-2およびSPUU-3の引張り弾性率はそれぞれ31.6MPa、82.0MPa、267MPaであり、破断強度はそれぞれ29.6MPa、19.8MPa、21.8MPaであり、最大伸び率はそれぞれ645%、442%、255%であった。したがって、これらのセグメント化ポリウレタンウレアから機械的強度に優れた強靱なフィルムを形成できることが確認できた。

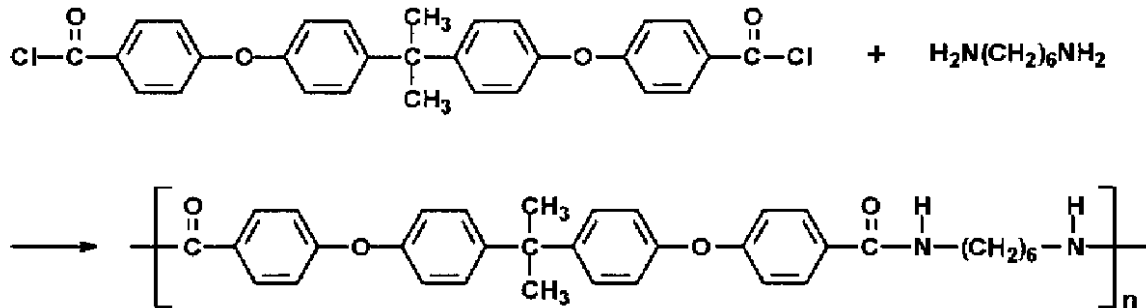
【0130】

[比較例1]

ホスホリルコリン基を有しないポリアミドの合成および血液接触試験

【0131】

【化24】



20

30

PA-2

<PA-2の合成>

アルゴン雰囲気下、三口フラスコ中で、ヘキサメチレンジアミン(0.230g, 1.98mmol)および炭酸水素ナトリウム(0.333g, 3.98mmol)を蒸留水(6.60ml)に溶解し、この溶液に2,2-ビス[(4-(4-クロロカルボニルフェニル)オキシ)フェニル]プロパン(1.00g, 1.98mmol)をクロロホルム(6.60ml)で溶解させた溶液を、20~30秒間かけて滴下し、界面重縮合を行った。生成した沈殿をメタノールで十分に洗浄し、吸引ろ過後、減圧下で乾燥し、上記式PA-2で表されるポリアミドを白色固体として得た(収量:0.756g、収率:61.4%)。なお、その構造は下記のIRスペクトルから確認した。

【0132】

IR, (KBr, cm⁻¹): 3327 (N-H), 3070, 3035, 2972, 2930, 2856, 1718, 1638 (C=O), 1597, 1545, 1491, 1236, 1169, 1100, 1080, 1013, 875, 833, 764.

40

PA-2の分子量を、上述した条件に従い、GPCにより測定したところ、数平均分子量および重量平均分子量はそれぞれ 5.45×10^4 および 1.23×10^5 であった。また、示差走査熱量測定により求めたPA-2のガラス転移温度(軟化温度)は0~200の範囲では観察されなかった。

【0133】

得られた重合体PA-2は、N-メチルピロリジノン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン系極性溶媒に可溶、またアセトンに一部可溶であり、水、メタノール、エタノール、クロロホルム、テトラヒドロフラン、アセトニトリルに不溶

50

であった。

< ポリマー薄膜の血液接触試験 >

比較例1で得られたPA-2を用いて、上記試験例で述べた方法と同様な方法で、PET円形基板上にポリマー薄膜を形成させた試験片を作製し、PRPを接触させて、該試験片のポリマー薄膜上に吸着した血小板量を定量した。

【0134】

その結果、PA-2薄膜表面に吸着した血小板量は 8.48×10^5 (cells/cm²)であった。

【0135】

これは、PA-1、CPA-1、CPA-2、CPA-3、CPA-4、CPA-5、CPA-6、CPA-7、SPUU-1、SPUU-2およびSPUU-3に比べて10倍以上の量の血小板がPA-2薄膜上に吸着していたことを示す。したがって、ホスホリルコリン基を有する、PA-1、CPA-1、CPA-2、CPA-3、CPA-4、CPA-5、CPA-6、CPA-7、SPUU-1、SPUU-2およびSPUU-3は、ホスホリルコリン基を有さないPA-2と比較して、優れた抗血栓性を発現したことが分かった。

10

【0136】

[比較例2]

ホスホリルコリン基を有する、異なる構造のポリアミドの合成

【0137】

【 0 1 3 8 】

^1H -NMR, (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 9.23 (1H, m), 9.21 (2H, m), 4.63 (2H, t, $J = 4.39$ Hz), 3.90 (2H, t, $J = 4.39$ Hz), 3.73 (6H, m), 3.63 (2H, t, $J = 6.35$ Hz), 2.42 (1H, bs).

IR, (KBr, cm^{-1}): 3223 (-OH), 3047, 2885, 1717 (C=O), 1628, 1595, 1540, 1490 (-NO₂), 1331, 1172, 1079, 845, 723.

< 化合物 (12) の合成 >

アルゴン雰囲気下、上記の反応で得られた化合物 (11) (4.75 g, 13.8 mmol)、乾燥テトラヒドロフラン (65 ml)、乾燥トリエチルアミン (2.90 ml) を三口フラスコ中で混合し、氷水浴中で攪拌しながら 2 - クロロ - 2 - オキソ - 1, 3, 2 - ジオキサホスホラン (1.90 ml, 20.7 mmol) をゆっくりと滴下した。滴下終了後、室温で 2 時間攪拌し、反応溶液をクロロホルムで抽出し、蒸留水で水洗した後、有機相を硫酸ナトリウムで脱水後、ろ過し、溶媒を減圧下で留去して、上記式 (12) で表されるホスホラン化合物を褐色液体として得た (収量: 4.85 g, 収率: 78.1 %)。なお、この化合物の構造は下記の ^1H -NMR および IR スペクトルから確認した。

【 0 1 3 9 】

^1H -NMR, (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 9.23 (1H, d, $J = 2.22$ Hz), 8.96 (2H, d, $J = 2.20$ Hz), 4.61 (2H, m), 4.45-4.29 (4H, m), 4.16 (2H, m), 3.91 (2H, m), 3.73 (6H, m).

IR, (KBr, cm^{-1}): 3100, 2975, 2882, 1732 (C=O), 1630, 1598, 1549, 1462 (-NO₂), 1346 (-NO₂), 1281, 1250 (P=O), 1030, 928, 845, 758.

< 化合物 (13) の合成 >

アルゴン雰囲気下、上記の反応で得られた化合物 (12) (4.85 g, 10.8 mmol) をナスフラスコ中で乾燥アセトニトリル (30 ml) に溶解させ、この溶液に氷水浴上でトリメチルアミン (1.90 ml, 21.5 mmol) を加え、容器を密封し 60 で一晩加熱することにより反応させた。次に、溶媒を減圧下で留去させ、上記式 (13) で表されるホスホリルコリン基を有するジニトロ化合物を褐色液体として得た (収量: 4.48 g, 収率: 81.6 %)。なお、この化合物の構造は下記の ^1H -NMR および IR スペクトルから確認した。

【 0 1 4 0 】

^1H -NMR, (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): 9.08 (1H, t, $J = 1.95$ Hz), 8.97 (2H, d, $J = 2.19$ Hz), 4.55 (2H, m), 4.11 (2H, m), 3.84 (2H, m), 3.77 (2H, m), 3.64 (2H, m), 3.53-3.59 (6H, m), 3.18 (9H, s).

IR, (KBr, cm^{-1}): 3101, 2940, 2883, 1734 (C=O), 1629, 1544, 1490 (-NO₂), 1458, 1348 (-NO₂), 1283, 1245 (P=O), 1173, 1090, 964, 924, 773.

< 化合物 (14) の合成 >

上記の反応で得られた化合物 (13) (4.45 g, 8.73 mmol) をナスフラスコ中でエタノール (60 ml) に溶解し、この溶液に 5% パラジウム - カーボン 粉末 (0.450 g, 0.190 mmol) を加え、アセトン・ドライアイス浴で約 - 80 に冷却し、系内を水素置換した後、室温に一晩保つことにより反応させた。反応溶液をセライトを通してろ過し、ろ液を減圧下で半分程度の量になるまで溶媒を留去し、ジエチルエーテルに注ぎ込むと沈殿物を生じたのでこれを吸引ろ過し、減圧下で乾燥させることで、上記式 (14) で表されるホスホリルコリン基を有するジアミン化合物を黄色固体として得た (収量: 2.12 g, 収率: 54.1 %)。なお、この化合物の構造は下記の ^1H -NMR および IR スペクトルから確認した。

【 0 1 4 1 】

^1H -NMR, (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): 8.00 (1H, m), 7.79 (2H, m), 4.45 (2H, m), 4.35 (4H, s), 4.10 (2H, m), 3.77 (4H, m), 3.53-3.61 (8H, m), 3.15 (9H, s).

IR, (KBr, cm^{-1}): 3198 (-NH₂), 2950, 2887, 1722 (C=O), 1535, 1458, 1352, 1302, 1229 (P=O), 1059, 964, 775.

< P A - 3 の合成 >

アルゴン雰囲気下、三口フラスコ中で、比較例 2 で得られた化合物 (14) (0.890 g, 1. 50

98 mmol)および炭酸水素ナトリウム(0.335 g, 3.98 mmol)を蒸留水(6.59 ml)に溶解し、この溶液に2, 2 - ビス[(4 - (4 - クロロカルボニルフェニルオキシ) フェニル) プロパン (1.00 g, 1.98 mmol)をクロロホルム(6.59 ml)に溶解させた溶液を、20~30秒間かけて滴下し、界面重縮合を行った。生成した沈殿をアセトンで十分に洗浄し、吸引ろ過後、減圧下で乾燥し、上記式PA-3で表されるホスホリルコリン基を有するポリアミドを褐色固体として得た(収量:0.892 g、収率:47.2%)。なお、その構造は下記のIRスペクトルから確認した。

【0142】

IR, (KBr, cm^{-1}): 3414 (N-H), 2914, 1650 (C=O), 1624, 1541, 1452, 1354, 1296, 1236 (P=O), 1167, 1100, 1047, 966, 833, 791.

10

得られた共重合体PA-3の分子量を、上述した条件に従い、GPCにより測定したところ、数平均分子量および重量平均分子量はそれぞれ 6.09×10^3 および 2.01×10^4 であった。

【0143】

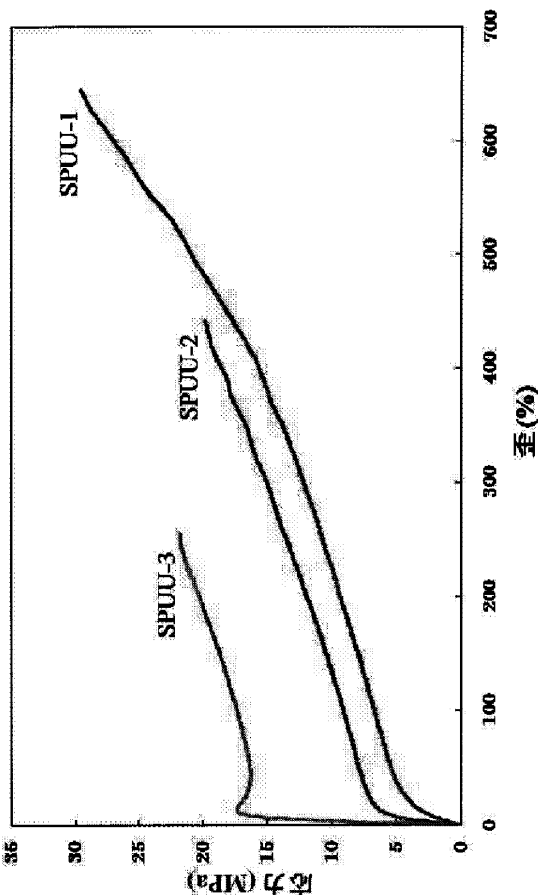
また、得られた共重合体PA-3は、N-メチルピロリジノン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン系極性溶媒、さらに水、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒に可溶で、アセトン、アセトニトリルには一部溶解し、テトラヒドロフラン、クロロホルムには不溶であった。

【0144】

該共重合体PA-3は、実施例2で得られた共重合体PA-1に比べ分子量が大幅に低く薄膜の形成が困難であった上に、水に可溶であったため、上記試験例で示したような血液接触試験を行うことはできなかった。

20

【図1】



フロントページの続き

- (72)発明者 長瀬 裕
神奈川県平塚市北金目1117 東海大学内
- (72)発明者 下山田 直矢
神奈川県平塚市北金目1117 東海大学内
- (72)発明者 岩崎 泰彦
東京都文京区湯島一丁目5番45号 国立大学法人東京医科歯科大学内
- (72)発明者 石原 一彦
東京都三鷹市井口五丁目8番17号

審査官 井上 政志

- (56)参考文献 国際公開第2004/074298(WO, A1)
特開平08-000723(JP, A)
特開2002-069178(JP, A)
特開平10-176021(JP, A)
特開2001-302745(JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C08G69/00-69/50
A61L27/00
A61L33/00
C07F9/09
C08G18/32
C08G73/10