

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6027972号
(P6027972)

(45) 発行日 平成28年11月16日(2016.11.16)

(24) 登録日 平成28年10月21日(2016.10.21)

(51) Int.Cl.		F I		
C07D 279/18	(2006.01)	C07D	279/18	CSP
C08G 65/334	(2006.01)	C08G	65/334	
C08F 20/38	(2006.01)	C08F	20/38	
C08F 299/02	(2006.01)	C08F	299/02	

請求項の数 6 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2013-530364 (P2013-530364)	(73) 特許権者	516106184
(86) (22) 出願日	平成23年9月23日 (2011.9.23)		アセンシア・ダイアベティス・ケア・ホールディングス・アーゲー
(65) 公表番号	特表2013-540756 (P2013-540756A)		Ascensia Diabetes Care Holdings AG
(43) 公表日	平成25年11月7日 (2013.11.7)		スイス国、4052 バーゼル、ペーター
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/053027		ーメリアン-シュトラッセ 90
(87) 国際公開番号	W02012/040599	(74) 代理人	100099623
(87) 国際公開日	平成24年3月29日 (2012.3.29)		弁理士 奥山 尚一
審査請求日	平成26年8月12日 (2014.8.12)	(74) 代理人	100096769
(31) 優先権主張番号	61/385,737		弁理士 有原 幸一
(32) 優先日	平成22年9月23日 (2010.9.23)	(74) 代理人	100107319
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 松島 鉄男
		(74) 代理人	100114591
			弁理士 河村 英文

最終頁に続く

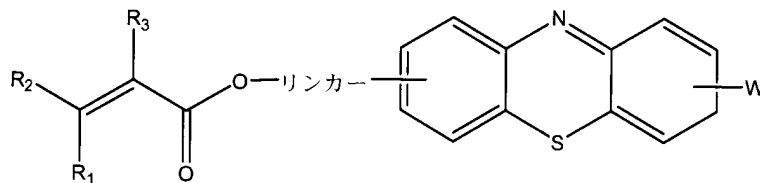
(54) 【発明の名称】 化合物、ポリマー、フィルムコーティング、および医療デバイス

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下式

【化1】

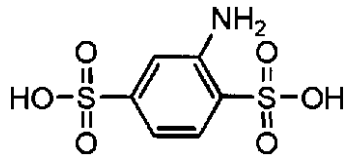


(式中、 R_1 、 R_2 および R_3 は、H、OH、F、Cl、Br、I、O-R および 1~4 個の間の炭素原子を有する置換または非置換の低級アルキル基からなる群から独立に選択され、前記アルキル基は、1つまたは複数のヒドロキシル基またはハロゲン化物基で置換されていてもよく、

R は、H または 1~4 個の間の炭素原子を有する低級アルキル基であり、

W は、H または 下式の NH_2 の部位 でイミノ構造により結合する下式の

【化 2】



化合物であり、

リンカーは、ポリエチレングリコールまたは 2 個 ~ 12 個の間の炭素原子を有する、置換または非置換の脂肪族基であり、置換の脂肪族基は、ハロゲン、アルコキシまたはアルキル基で置換される)

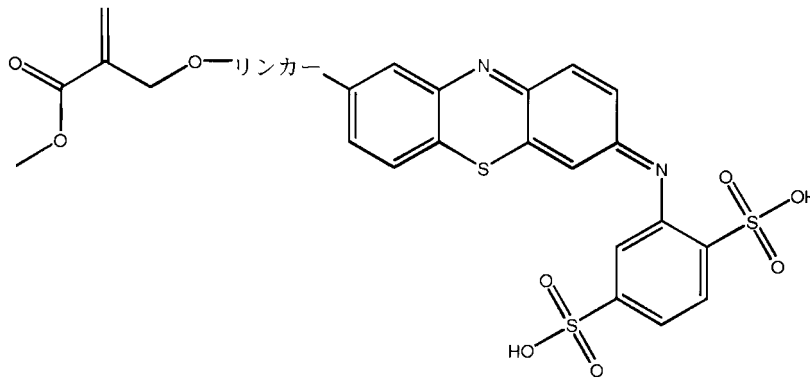
10

を有する化合物。

【請求項 2】

下式 (IX)

【化 3】



20

(IX)

(式中、リンカーは、ポリエチレングリコールまたは 2 個 ~ 12 個の間の炭素原子を有する、置換または非置換の脂肪族基であり、置換の脂肪族基は、ハロゲン、アルコキシまたはアルキル基で置換される)

30

を有する化合物。

【請求項 3】

請求項 1 又は 2 に記載の化合物を含む少なくとも 1 つのユニットを含むポリマー。

【請求項 4】

請求項 3 に記載のポリマーを含むフィルムコーティング。

【請求項 5】

請求項 3 に記載のポリマーを含むコーティングを含む医療デバイス。

40

【請求項 6】

請求項 3 に記載のポリマーを含む粘性溶液。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、その開示が参照によって本明細書に組み込まれる、2010年9月23日に
出願された「RADICALLY POLYMERIZABLE MACROMONOMER」という表題の出願番号第 61 / 385 , 737 号の利益を主張する。

【背景技術】

50

【 0 0 0 2 】

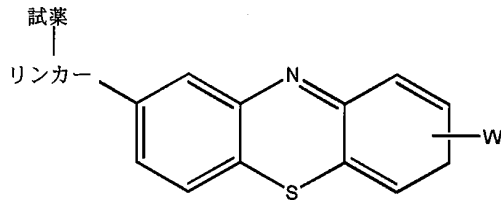
B l o c z y n s k iらに対する米国特許第 5 , 5 2 0 , 7 8 6 号 (以下「 ' 7 8 6 」という)は、電子移動メディエーターとしての使用に適したフェノチアジンおよびフェノキサジンの化合物のファミリーを記載している。

【 発 明 の 概 要 】

【 0 0 0 3 】

本発明の一態様は、下式 (I)

【 化 1 】



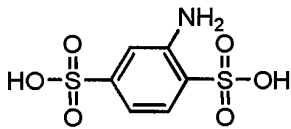
(I)

10

(式中、「リンカー」は、酵素または生体分子を反応させる、結合するまたは捕捉することができる脂肪族基または P E G であり、

W は、H または下式

【 化 2 】



20

を有する群から誘導された成分からなる群から選択され、

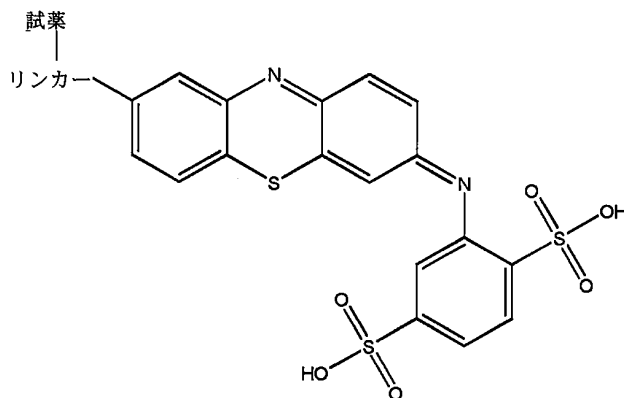
「試薬」(r e a g e n t)は、別の分子とさらに反応、架橋または重合することができる成分である)

のフェノチアジンベースのマクロモノマー化合物およびこれを製造する方法に関する。

【 0 0 0 4 】

本発明の別の態様は、下式 (I a)

【 化 3 】



(Ia)

30

40

(式中、「リンカー」は、脂肪族基または P E G であり、酵素または生体分子を反応させる、結合するまたは捕捉することができる、

「試薬」は、別の分子とさらに反応、架橋または重合することができる成分である)

のフェノチアジンベースのマクロモノマー化合物およびこれを製造する方法に関する。

【 0 0 0 5 】

本発明は、式 (I a) のマクロモノマーを、互いにまたはその他のモノマー、ポリマー、マクロモノマーと反応、架橋または重合させることにも関する。いくつかの実施形態において、式 (I a) の化合物のモノマーを含むホモポリマーまたはヘテロポリマーが形成

50

される。その他の実施形態において、式 (I a) の化合物のモノマーならびにその他のモノマー、ポリマーおよびマクロモノマーを含むホモポリマーまたはヘテロポリマーが形成される。

【 0 0 0 6 】

本発明は、さらに、架橋または重合した式 (I) のマクロモノマーのフィルムまたは層を形成することに関する。本発明は、さらに、架橋または重合した式 (I) のマクロモノマーを、トランスデューサー、電極またはその他のデバイスの表面上に薄い膜として施すことにも関する。

【 0 0 0 7 】

いくつかの実施形態において、本発明は、ラジカル重合などによって重合することができるように、フェノチアジン、すなわち M L B (本明細書でさらに記載する) の官能性を変化させることに関する。

【 0 0 0 8 】

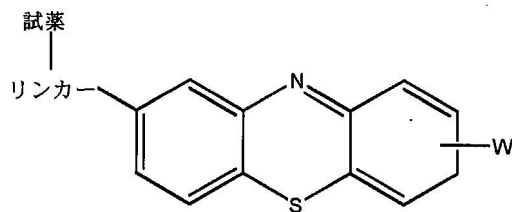
いずれの特定の理論に縛られるものではないが、式 (I) または (I a) のマクロモノマーを反応、架橋またはそうでなければ重合させることによって、フラビンアデニンジヌクレオチド (「 F A D 」) および / またはニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (「 N A D 」) を含めた対象の酵素および / またはその他の生体分子を捕捉、結合および / またはこれらと反応することができるポリマー、コポリマー、ゲル、ヒドロゲルまたは粘性溶液を形成することができると考えられる。本発明は、捕捉、結合または反応した生体材料を含有し得る形成したポリマー、コポリマー、ゲル、ヒドロゲルまたは粘性溶液を、デバイス、トランスデューサーまたは電極の表面上にフィルムまたは層として施すことも考慮している。また、捕捉、結合または反応した生体材料を含有し得るポリマー、コポリマー、ゲル、ヒドロゲルまたは粘性溶液は、デバイス、トランスデューサーまたは電極の表面上にフィルムまたは層として成長または固定化することができる。

【 発明を実施するための形態 】

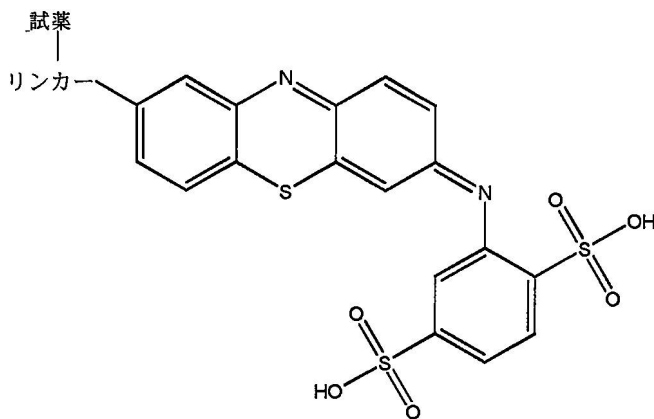
【 0 0 0 9 】

本発明は、式 (I) または (I a)

【 化 4 】



(I)

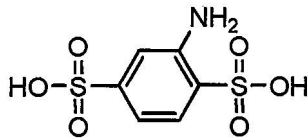


(Ia)

(式中、「リンカー」は、脂肪族基または P E G であり、酵素または生体分子を反応させる、結合するまたは捕捉することができる、

Wは、Hまたは下式

【化5】



を有する群から誘導された成分からなる群から選択され、
「試薬」は、必須ではないが、別の分子とさらに反応、架橋または重合することができる成分である)

10

のマクロモノマー化合物およびこれを製造する方法に関する。

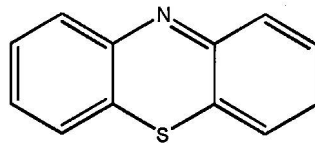
【0010】

式(I)および(IIa)を含む各構成成分ならびにその合成方法は、本明細書でさらに詳細に記載されるであろう。

【0011】

リンカーが付着している基礎部分は、フェノチアジン、フェノチアジン-前駆体またはフェノチアジン-誘導体(以後「フェノチアジン系」)を含む。いくつかの実施形態において、フェノチアジン系は、式(II)：

【化6】



(II)

20

に示される一般構造を有する。

【0012】

式(II)の化合物は、任意の位置で、例えば任意の環炭素またはヘテロ原子の位置で、誘導体化し得る。このようなさらなる誘導体化は、追加的な架橋および/またはポリマーを基質上に添加することを可能にし得ると考えられる。式(II)の化合物は、例えば

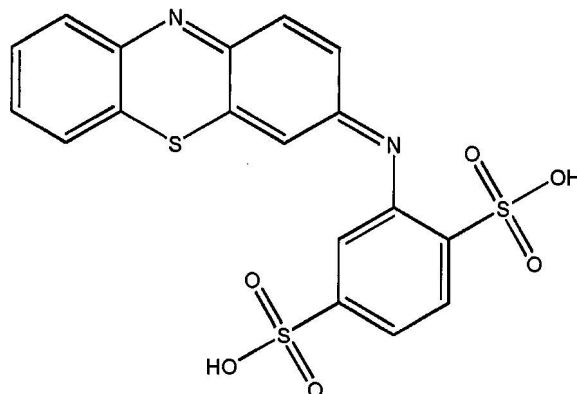
30

式(IIa)において、任意の環の位置でカルボン酸基およびスルホン酸基を含む基で誘導化され得る。

【0013】

一実施形態において、式(II)および(IIa)のフェノチアジンは、式(III)：

【化7】



(III)

40

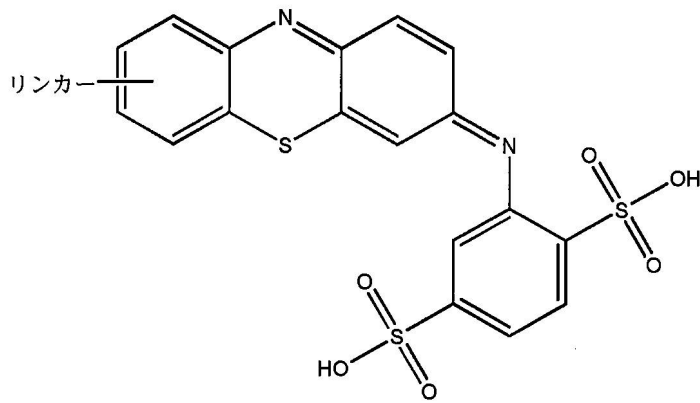
に示される構造、すなわち(Z)-2-(3H-フェノチアジン-3-イリデンアミノ)ベンゼン-1,4-ジスルホン酸を有する。

【0014】

50

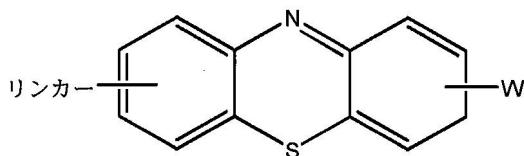
特に興味深いものとして、例えば式(IVa)および(IVb)における1つまたは複数の連結部分(「リンカー」)を含有する、式(II)または式(III)のフェノチアジン化合物がある。このリンカーは、任意の環の位置に存在し得る。

【化8】



10

(IVa)、



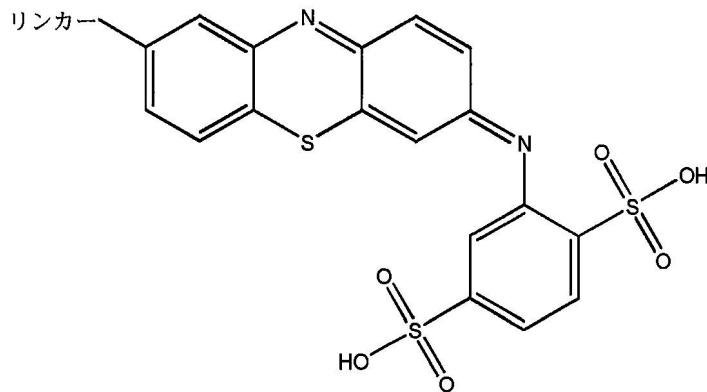
20

(IVb)

【0015】

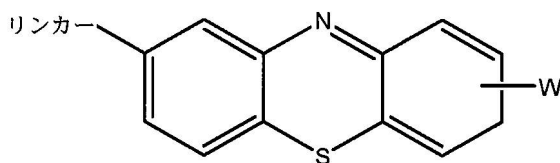
いくつかの実施形態において、式(IVa)および(IVb)の化合物は、式(IVc)および(IVd)に示される構造を有する。

【化9】



30

(IVc)、および



40

(IVd)

【0016】

リンカーは、試薬(「試薬」)分子をフェノチアジン系にカップリングすることができる任意の基とすることができる。いくつかの実施形態において、リンカーは、約2個~約

50

12個の間の炭素原子を有する、置換または非置換の脂肪族基である。その他の実施形態において、リンカーは、約2個～約8個の間の炭素原子を有する、置換または非置換の脂肪族基である。さらにその他の実施形態において、リンカーは、約2個～約4個の間の炭素原子を有する、置換または非置換の脂肪族基である。いくつかの実施形態において、脂肪族基は、ハロゲン、アルコキシまたはアルキル基で置換される。

【0017】

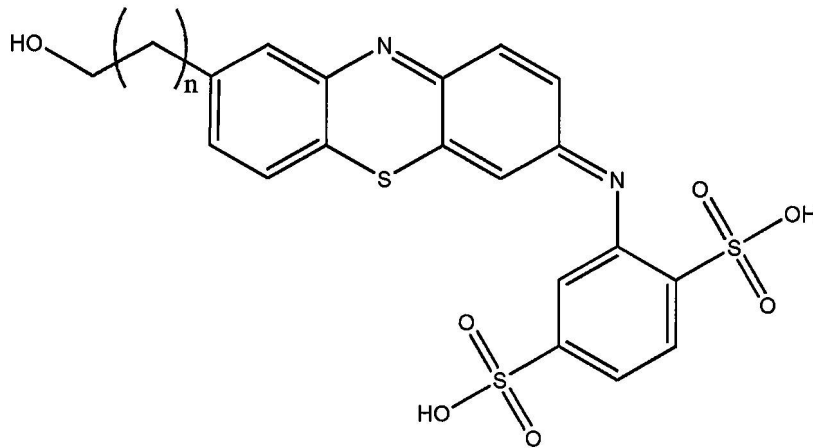
当業者は、さらなる反応のための適切な末端官能性および/または脱離基を有するリンカーを選択するであろう。いくつかの実施形態において、リンカーの末端官能基および/または脱離基は、ヒドロキシル基またはハロゲン化物基である。好ましい実施形態において、リンカーは、末端ヒドロキシル基を有する。

10

【0018】

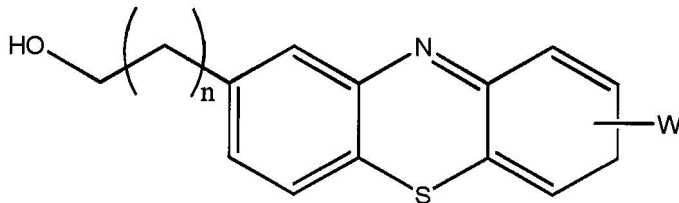
その他の実施形態において、フェノチアジン-リンカー複合体は、式(Va)または(Vb)

【化10】



20

(Va)、および



30

(Vb)

(式中、nは、1～12の範囲の整数である)の構造を有する。

【0019】

さらにその他の実施形態において、リンカーは、ポリエチレングリコール分子(以後「PEG」)から誘導される。その最も一般的な形態において、PEGは、その両端がヒドロキシル基で終端している直鎖のポリマー(n が正の整数である $\text{HO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_n-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ (より簡素に $\text{HO}-\text{PEG}-\text{OH}$ と表される))である。いくつかの実施形態において、PEGは、アルコキシ-PEG-OHとして一般的に使用され、その1つの末端は比較的不活性なアルコキシ基であるが、もう一方の末端は、化学修飾を受けやすいヒドロキシル基である。

40

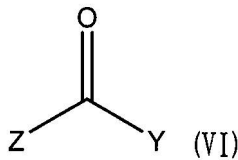
【0020】

式(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(Va)および(Vb)の化合物は、スキーム1にあるような試薬と反応して、式(I)および(Ia)のマクロモノマー化合物を形成することができる出発物質である。

50

と反応すると考えられる。いくつかの実施形態において、試薬は、下式 (VI)

【化12】



(式中、Yは、O-R、F、Cl、BrまたはIであり、
Rは、Hまたは1~4個の間の炭素原子を有する低級アルキル基であり、
Zは、約2個~約8個の間の炭素原子を有し、少なくとも1つのビニル基またはエチレン
不飽和基を含む、置換または非置換の脂肪族基である) 10
を有する。

【0024】

いくつかの実施形態において、Zは、約2個~約6個の間の炭素原子および少なくとも
1つのビニル基またはその他のエチレン不飽和基を有する脂肪族基である。その他の実施
形態において、Zは、約2個~約4個の間の炭素原子および少なくとも1つのビニル基ま
たはその他のエチレン不飽和基を有する脂肪族基である。これらの実施形態のいずれか
において、ビニル基またはその他のエチレン不飽和基は、脂肪族鎖内または末端位置にあっ
てよく、任意の立体化学構造(E、Z、シス、トランス)をさらに有してもよい。

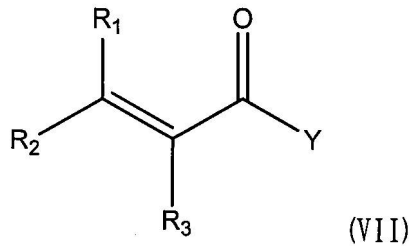
【0025】

いくつかの実施形態において、式(VI)の化合物は、当業者に知られている様々なア
クリル酸、メタクリル酸、またはエチレン不飽和試薬である。 20

【0026】

いくつかの実施形態において、試薬は、下式(VII)

【化13】



[式中、Yは、O-R、F、Cl、BrまたはIであり、
Rは、Hまたは1~4個の間の炭素原子を有する低級アルキル基であり、
R₁、R₂およびR₃は、H、OH、F、Cl、Br、I、O-R(Rは、既に定義した
通りである)、または1~4個の炭素原子を有する置換または非置換の低級アルキル基(
アルキル基は、1つまたは複数のヒドロキシル基またはハロゲン化物基で置換されてい
てもよい)から独立に選択される。例えば、R₁およびR₂は、共にHであってよく、一方
、R₃は、-CH₂-Cl、-CH₂-Br、CH₂-IまたはCH₂-OHである] 40
を有する。

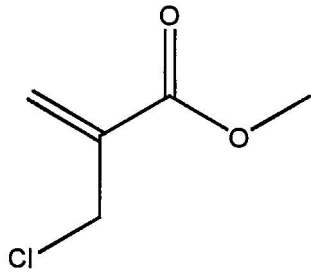
【0027】

好ましい実施形態において、R₁、R₂およびR₃のそれぞれは、Hである。その他の
好ましい実施形態において、式(VII)の化合物は、アクリル酸メチル、アクリル酸エ
チル、アクリル酸プロピルおよびアクリル酸ブチルを含めたアクリル酸エステルである。

【0028】

いくつかの実施形態において、試薬は、式(VIII)

【化14】



(VIII)

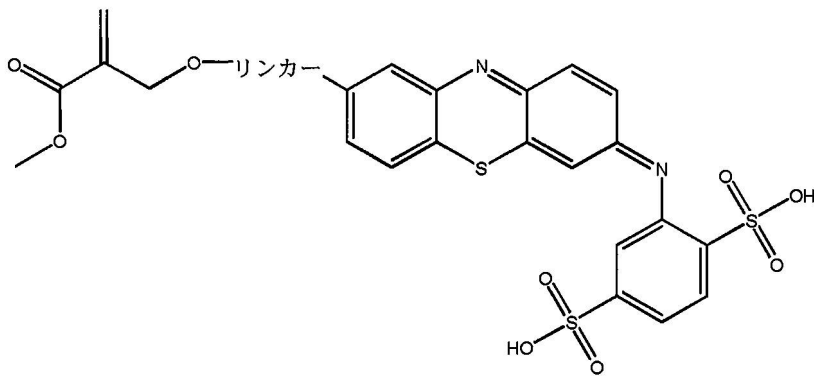
10

を有する。

【0029】

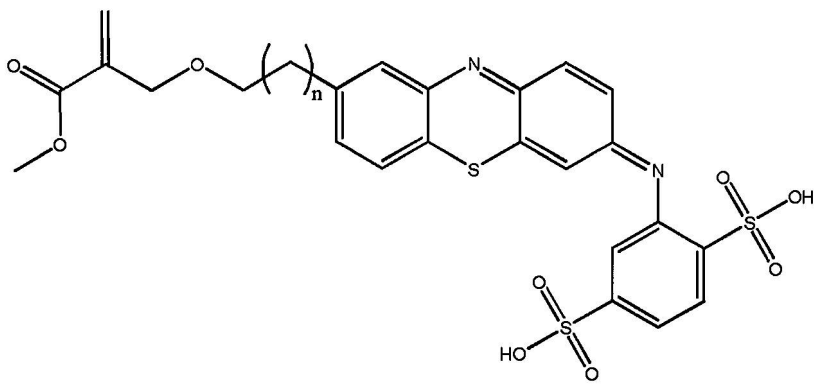
リンカーおよび試薬を有する式(I)のマクロモノマーの例として：

【化15】



(IX) および

20

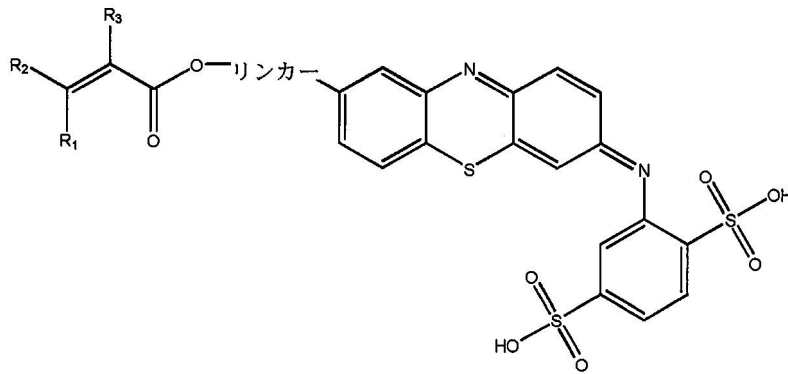


(IXa)

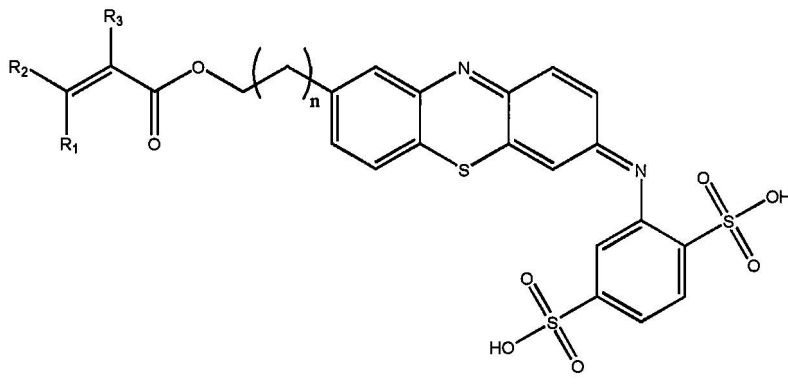
30

(式中、nは、1～12の範囲の整数である)

【化 1 6】



10



20

(式中、nは、1～12の範囲の整数である)
が挙げられる。

【0030】

アゾ化合物を含めたその他の反応性モノマー（試薬）も、本発明によって考慮される。

【0031】

式(I)または(Ia)のマクロモノマーは、開始剤、触媒、熱またはUV-照射の存在下で架橋または重合され得る。架橋または重合は、生体分子の存在下で行うことができる。別法として、生体分子は、架橋および/または重合の後に導入することができる。

30

【0032】

さらなる架橋および/または重合を助けるために、その他の架橋成分が添加され得る。

【0033】

架橋または重合されたマクロモノマーは、エンドキャップされ得る、すなわち、末端反応性官能基が、さらなる架橋または重合を遅らせるまたは阻止する部分と反応し得る。「エンドキャッピング(end-capping)」が、さらに多くの生体分子を捕捉する、結合するまたは反応させることが可能である。さらに、ポリマーまたはコポリマーのサイズ(分子量)が、制御され得る。

40

【実施例】

【0034】

(追加的な実施形態)

(実施例1)

フェノチアジン-モノマー(ここでは、式(II)または(III))、開始剤、架橋剤(PEGベースの架橋剤を含める)ならびに生体適合性および酵素固定のためのその他のモノマーの混合物を、トランスデューサーの表面上に直接重合することができた。まず、この表面は、得られたポリマーの接着を補助するために、最初に修飾することができる。得られたポリマーは、高度に架橋することができた、または好ましくは適切に固定された酵素を有するヒドロゲルは、グルコースの検出を仲介することができた。

【0035】

50

(実施例2)

フェノチアジン - モノマーブラシ (brush) は、トランスデューサーの表面から成長することができた。このことが達成できた1つの可能な方法は、場合によりシランカップリングを介して、トランスデューサーにイニフーターを固定し、UV - 放射を介してブラシを成長させることである。これによって、センサー表面の近くに高密度のフェノチアジン誘導体をもたらすことができた。また、重合は、酵素固定モノマー、モノマーおよび架橋剤の存在下で行われ、得られたブラシの特性を変えることができた。

【0036】

(実施例3)

式(I)の重合性マクロモノマーを重合して、短いポリ(フェノチアジン)鎖とすることができた。次いで、これらの鎖を、上述のセンサー表面上に固定することができた。得られたポリマーは、マクロモノマーが局所的に高濃度で固定されることを除いて、実施例1の通りであった。このことは、特にこれらの短いポリ(フェノチアジン)鎖が、架橋剤に対して高濃度で存在した場合、電子の移動および仲介を補助することができたと考えられる。

10

【0037】

本発明を、特定の実施形態に関して本明細書に記載してきたが、これらの実施形態は、本発明の原則および適用を単に例示しているものと理解されたい。したがって、多数の変更が、例示的な実施形態に対してなされ得ること、およびその他の構成が、添付の特許請求の範囲によって定義された通り、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく考案され得ることを理解されたい。

20

フロントページの続き

- (74)代理人 100125380
弁理士 中村 綾子
- (74)代理人 100142996
弁理士 森本 聡二
- (72)発明者 フェイ, ジアンフェン
アメリカ合衆国ニューヨーク州10591, スリーピー・ホロウ, ウェッパ―・アヴェニュー 1
49
- (72)発明者 アート, ヘンリー
アメリカ合衆国インディアナ州46514, エルクハート, ベインブリッジ・ドライブ 2277
2
- (72)発明者 ファウラー, スティーヴン
アメリカ合衆国ニューヨーク州10591, タリータウン, ノース・ワシントン・ストリート 7
7, アパートメント 1

審査官 黒川 美陶

- (56)参考文献 特開平08-334490(JP, A)
特開2003-185619(JP, A)
米国特許第05264092(US, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D
CAplus/REGISTRY(STN)