(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3898241号
(P3898241)
(45)発行日　平成19年3月28日(2007.3.28)　(24)登録日　平成19年1月5日(2007.1.5)

(51)Int.Cl.　　F I
C08F 20/56 (2006.01)　　C08F 20/56
C07D 233/61 (2006.01)　　C07D 233/61　102

請求項の数 14　(全 8 頁)

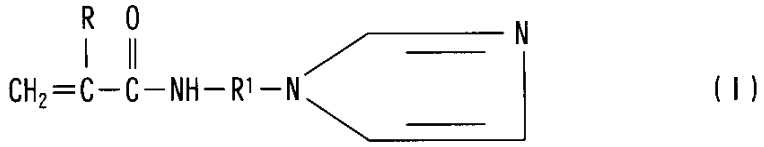
(21)出願番号　特願平7-231286
(22)出願日　平成7年9月8日(1995.9.8)
(65)公開番号　特開平8-176236
(43)公開日　平成8年7月9日(1996.7.9)
審査請求日　平成14年7月23日(2002.7.23)
(31)優先権主張番号　306341
(32)優先日　平成6年9月15日(1994.9.15)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者　594199337
オルソークリニカル　ダイアグノスティクス，インコーポレイティド
アメリカ合衆国，ニューヨーク　１４６５０，ロチェスター，インディゴ　クリーク　ドライブ　１００
(74)代理人　100077517
弁理士　石田　敬
(74)代理人　100088269
弁理士　戸田　利雄
(74)代理人　100082898
弁理士　西山　雅也

最終頁に続く

(54)【発明の名称】弱塩基性重合性モノマー及びそれから製造したポリマー

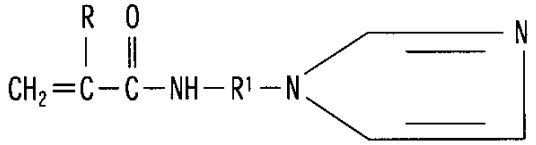
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
構造式（Ｉ）：
【化１】



(I)

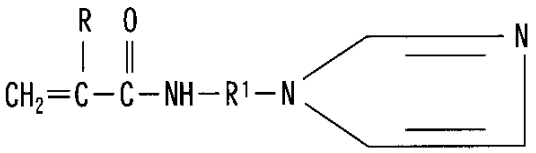
（式中、Ｒは水素又はメチルであり、そしてＲ^{1}は炭素数１～３のアルキレンであるが、Ｒが水素でＲ^{1}がトリメチレンである場合は除く）
の化合物又はその酸付加塩。
【請求項２】
Ｒがメチルであり、そしてＲ^{1}が炭素数２又は３のアルキレンである請求項１記載の化合物。
【請求項３】
Ｒ^{1}がトリメチレンである請求項２記載の化合物。

【請求項４】
酸性pHで弱塩基性であり、そして構造式（Ｉ）：
【化２】



(Ⅰ)

（式中、Ｒは水素又はメチルであり、そしてＲ^{1} は炭素数１～３のアルキレンであるが、Ｒが水素でＲ^{1}がトリメチレンである場合は除く）
の弱塩基性エチレン性不飽和重合性モノマー又はその酸付加塩の付加重合によって誘導される繰り返し単位からなるポリマー。
【請求項５】
Ｒがメチルであり、そしてＲ^{1} が炭素数２又は３のアルキレンである請求項４記載のポリマー。
【請求項６】
該弱塩基性モノマーがＮ－（３－イミダゾリルプロピル）メタクリルアミドである請求項４記載のポリマー。
【請求項７】
該弱塩基性モノマーのホモポリマーである請求項４記載のポリマー。
【請求項８】
該弱塩基性モノマー及び少なくとも１種の他のエチレン性不飽和重合性モノマーから製造されたコポリマーである請求項４記載のポリマー。
【請求項９】
酸性pHで弱塩基性で且つ水溶性であり、そして
（ａ）１０～９９．９重量％の構造式（ＩＩ）：
【化３】



(Ⅱ)

（式中、Ｒは水素又はメチルであり、そしてＲ^{1} は炭素数１～３のアルキレンであるが、Ｒが水素でＲ^{1} がトリメチレンである場合は除く）の弱塩基性エチレン性不飽和重合性モノマー又はその酸付加塩、
（ｂ）０．１～８０重量％のノニオン性親水性エチレン性不飽和重合性モノマー、及び
（ｃ）０～６０重量％のノニオン性疎水性エチレン性不飽和重合性モノマーから付加重合によって誘導される繰り返し単位からなるポリマー。
【請求項１０】
Ｒがメチルであり、そしてＲ^{1} が炭素数２又は３のアルキレンである請求項９記載のポリマー。
【請求項１１】
モノマー（ａ）がＮ－（２－イミダゾリルエチル）メタクリルアミド、Ｎ－（イミダゾリルメチル）アクリルアミド又はＮ－（３－イミダゾリルプロピル）メタクリルアミドで

ある請求項９記載のポリマー。
【請求項１２】
モノマー（ｂ）がアクリルアミド、Ｎ－ビニルイミダゾール、２－ヒドロキシエチルアクリレート、２，３－ジヒドロキシプロピルアクリレート、２，３－ジヒドロキシプロピルメタクリレート、３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）プロピルアクリレート塩酸塩、２－アミノエチルメタクリレート塩酸塩、Ｎ，Ｎ－ジメチルアクリルアミド又は２～１０個のエチレンオキシ基を有するポリ（エチレンオキシ）エチルメタクリレートである請求項９記載のポリマー。
【請求項１３】
モノマー（ｃ）がビニル芳香族又はアクリルエステルである請求項９記載のポリマー。
【請求項１４】
ポリ［Ｎ－（３－イミダゾリルプロピル）メタクリルアミド塩酸塩］、ポリ［Ｎ－（３－イミダゾリルプロピル）メタクリルアミド塩酸塩－共－アクリルアミド］又はポリ［Ｎ－（３－イミダゾリルプロピル）メタクリルアミド塩酸塩－共－２－ヒドロキシエチルメタクリレート］である請求項９記載のポリマー。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【発明の属する技術分野】
本発明は新規なエチレン性不飽和重合性モノマー及びそれから製造されるポリマーに関する。このようなポリマーは診断方法を行う前の核酸捕捉材としてのその用途を含む種々の用途を有している。
【０００２】
【従来の技術】
種々の研究技術及び工業技術に於いて、有用なポリマーに重合することができるエチレン性不飽和重合性モノマーについての継続したニーズがある。例えば、写真技術分野に於いては、ある種の性質を与えるために写真要素の種々の層に於けるポリマーについてのニーズがある。更に、商品名EKTACHEM^{TM}分析スライドで市販されているもののような種々の分析要素では、バインダー、バリヤー及び媒染剤（mordant ）として層中の種々のポリマーが必要である。
【０００３】
更に、分子生物学及び関連する診断技術の分野に於いては、細胞又はビリオンから抽出した核酸の迅速で正確な分析を行うための継続したニーズがある。このような核酸は、感染性物質（infectious agents)又は癌性状態の存在の指標であるか又は遺伝子特性の同定のために使用することができる。これらの目的を達成するために近年広範囲の種々の診断方法が開発されてきた。
【０００４】
分析の前に核酸を単離することが普通必須である。現在の分析方法の一つの大きな制限は、時間的及び費用的に有効な方法で目的とする核酸を有効に単離及び濃縮することができないことである。現在の単離方法には普通、フェノール／クロロホルム抽出、エタノール沈殿、種々のマトリックスへの結合及びそれに続く溶出が含まれている。これらの方法は人手がかかり、冗長であり、高価な又は環境的に有害な物質を含むかもしれない。それで、これらの方法は分析研究室や診療室で日常的に使用するには実際的ではない。
【０００５】
核酸の捕捉は、ポリエチレンイミンを用いて核酸を沈殿させ、次いでフッ素化リン酸エステルを用いて沈殿から放出させるために行われる。この方法は幾らかの成功裡に使用することができるが、２種の別々になっている試薬を注意深く調節した量で使用することが必要である。改良が探索されてきた。
【０００６】
Handel他による発表、Macromolecules 20 巻、264 ～267 頁（1987年）には、重合性モノマーであるＮ－（１，１－ジメチル－３－イミダゾリルプロピル）アクリルアミド及びそ

のホモポリマーが記載されている。イミダゾリル基を結合している長い側鎖の影響が研究された。用途は記載されていない。

【０００７】

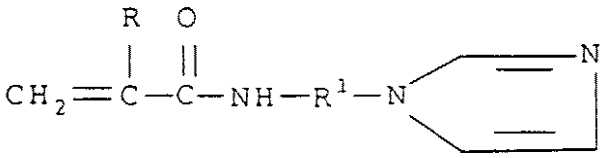
【課題を解決するための手段】

本発明はこのような改良を与える一群の弱塩基性ポリマーについて記載する。

即ち、本発明は構造式（Ｉ）：

【０００８】

【化４】



（Ｉ）

【０００９】

（式中、Ｒは水素又はメチルであり、そしてＲ^{1} は炭素数１～３のアルキレンであるが、Ｒが水素でＲ^{1}がトリメチレンである場合は除く）

の化合物又はこの化合物の酸付加塩を提供する。

【００１０】

更に、酸性pHで弱塩基性であるポリマーは、上記構造式（Ｉ）を有する弱塩基性エチレン性不飽和共重合性モノマーから付加重合によって誘導される繰り返し単位からなっている。

【００１１】

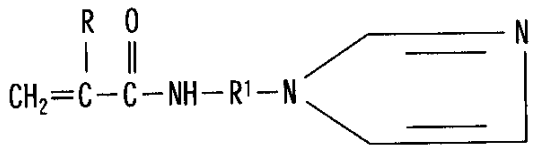
本発明はまた酸性pHで弱塩基性で水溶性であるコポリマーを提供し、このコポリマーは

（ａ）約１０～約９９．９重量％の下記構造式（ＩＩ）を有する弱塩基性エチレン性不飽和重合性モノマー、

（ｂ）約０．１～約９０重量％の、好ましくは約０．１～約８０重量％のノニオン性親水性エチレン性不飽和重合性モノマー、及び

（ｃ）０～約８０重量％の好ましくは０～約６０重量％の、ノニオン性疎水性エチレン性不飽和重合性モノマーから付加重合によって誘導される繰り返し単位からなっている。

【化５】



(II)

【００１２】

本発明のポリマーは、後で塩基性pHで放出させ検出するために、酸性pHで沈殿を形成することによって核酸を捕捉するために有利に使用することができる。本発明の特定のモノマーは、Ｎ－ビニルイミダゾール又は２－メチル－Ｎ－ビニルイミダゾールのような類似のモノマーが同様に共重合できるよりも一層容易に且つ一層均一に他のアクリレート又はアクリルアミドと共重合することができる。これらのモノマーはまた高pH及び低pHの両方で加水分解的に安定である。

【００１３】

本発明のポリマーはまた蛋白質若しくは全ての種類の殺菌剤を結合するための媒染剤として又は種々の要素中のpHバリヤーフィルムとして使用することができる。

【００１４】

このポリマーは弱塩基性であり、このことはこれらが酸性pHではカチオン性であるが、塩

基性pHでは遊離塩基として存在することを意味している。更に、これらは酸性pHでは水溶性であり、塩基性pHでは水不溶性である。

【００１５】

【発明の実施の形態】

本発明のモノマーはホモポリマー又はコポリマーのいずれの製造にも使用することができる。これらのモノマーは構造式（Ｉ）又は（ＩＩ）によって示される。

【００１７】

上記式中、Ｒは水素又はメチルであり、好ましくはＲはメチルである。更に、$Ｒ^{1}$ は（メチレン、エチレン、トリメチレン又はプロピレンのような）炭素数１～３の分枝鎖又は直鎖アルキレンであり、好ましくは $Ｒ^{1}$ は炭素数２又は３のアルキレンである。更に好ましくは $Ｒ^{1}$ はトリメチレンである。但し構造式（Ｉ）においては、Ｒが水素で $Ｒ^{1}$ がトリメチレンである場合は除く。これらの化合物の酸付加塩も製造することができる。

【００１８】

特に有用な構造式（Ｉ）又は（ＩＩ）を有するモノマーには、Ｎ－（３－イミダゾリルプロピル）メタクリルアミド、Ｎ－（２－イミダゾリルエチル）メタクリルアミド及びＮ－（イミダゾリルメチル）アクリルアミド並びにこれらの酸付加塩が含まれるが、これらに限定されるものではない。最初の化合物が最も好ましい。

【００１９】

構造式（Ｉ）又は（ＩＩ）のモノマーはまた（塩酸塩のような）それらの酸付加塩の形で得られ、使用することもできる。

【００２０】

構造式（Ｉ）又は（ＩＩ）によって表わされる本発明の化合物は一般的に、ポリマー化学分野の当業者に容易に明らかな適当な条件を用いて１－（アミノアルキル）イミダゾールと（メタ）アクリロイルクロリドとの縮合によって製造することができる。代表的な製造を下記の例１に示す。

【００２１】

上記のモノマーはホモポリマーを形成するために重合することができるが、好ましくはこれらは１種又はそれ以上の他のエチレン性不飽和重合性モノマーと付加重合によって共重合される。

【００２２】

得られるポリマーは酸性pHで弱塩基性で水溶性であり、

（ａ）約１０～約９９．９重量％の上記同定した構造式（ＩＩ）によって定義される１種又はそれ以上のモノマー又はその酸付加塩、

（ｂ）約０．１～約９０重量％の１種又はそれ以上のノニオン性親水性エチレン性不飽和重合性モノマー、及び

（ｃ）０～約８０重量％の１種又はそれ以上のノニオン性疎水性エチレン性不飽和重合性モノマー

から付加重合によって誘導される繰り返し単位からなっている。

【００２３】

（ｂ）で同定されるモノマーは、ホモ重合したとき水溶性ホモポリマーを形成するような、ヒドロキシ基、第一級、第二級若しくは第三級アミン基（イミダゾリル及びピリジルのような環式アミン基を含む）、アミド基、スルホンアミド基及びポリオキシエチレン基のような極性基（即ち、親水性基）を有するものとして最も良く定義される。これらには、アクリルアミド、Ｎ－ビニルイミダゾール、２－ヒドロキシエチルアクリレート、２，３－ジヒドロキシプロピルアクリレート、２，３－ジヒドロキシプロピルメタクリレート、３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）プロピルアクリレート塩酸塩、２－アミノエチルメタクリレート塩酸塩、ポリ（エチレンオキシ）エチルメタクリレート（２～１０個のエチレンオキシ基を含む）及びＮ，Ｎ－ジメチルアクリルアミドが含まれるが、これらに限定されるものではない。アクリルアミドが好ましい。

【００２４】

（ｃ）についてのモノマーは、ホモ重合したとき水不溶性（疎水性）ホモポリマーを形成するものとして最も良く定義される。一般的にこのようなモノマーはビニル芳香族であるか又はアルキルエステル基を有する。上記（ｃ）に同定される代表的モノマーにはスチレン、ビニルトルエン、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、アクリル酸ブチル及び当業者に容易に明らかなその他のものが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【００２５】

好ましくは、このコポリマーは約２０～約９９．９重量％の（ａ）、約０．１～約８０重量％の（ｂ）及び０～約５０重量％の（ｃ）から誘導される繰り返し単位からなっている。

【００２６】

本明細書でモノマーの量を定義する際に使用するとき、修飾語「約」は±５％の最大変動を指す。

【００２７】

上記モノマーの何れも、得られるコポリマーが酸性pHでカチオン性で且つ水溶性であり、塩基性pHで電荷が中性である限り、従来の方法を用いて共重合させてコポリマーを形成させることができる。

【００２８】

本発明のホモポリマー及びコポリマーは当該技術分野で公知である標準的溶液重合法を用いて製造されるが、下記の例２～４に示すある種の好ましい条件がある。

【００２９】

溶液重合には、一般的に、モノマーを適当な溶媒（水又は種々の水混和性有機溶媒を含む）に溶解し、そして適当な水溶性触媒の存在下で重合させることが含まれている。得られるポリマーは水溶性であり、それでこれはアセトンのような溶媒を用いて沈殿させ、精製し、後で使用するために水中に再溶解させる。

【００３０】

本発明の代表的ポリマーには、ポリ［Ｎ－（３－イミダゾリルプロピル）メタクリルアミド塩酸塩］、ポリ［Ｎ－（３－イミダゾリルプロピル）メタクリルアミド塩酸塩－共－アクリルアミド］（９０：１０重量比）、ポリ［Ｎ－（３－イミダゾリルプロピル）メタクリルアミド塩酸塩－共－２－ヒドロキシエチルメタクリレート］（２０：８０重量比）及びポリ［Ｎ－（３－イミダゾリルプロピル）メタクリルアミド塩酸塩－共－アクリルアミド－共－２－ヒドロキシエチルメタクリレート］（３０：４０：３０重量比）が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【００３１】

実施例

下記の例は本発明の実施を示すために含めるが、どのような方法によっても限定することを意味するものではない。全ての％は他に示さない限り重量％である。

【００３２】

例１　Ｎ－（３－イミダゾリルプロピル）メタクリルアミドの製造

この方法は本発明の最も好ましいモノマーの製造を示すが、この製造は本発明の範囲内の他のモノマーを如何にして容易に製造するかについての代表である。

水酸化ナトリウム（１２．８ｇ、０．３２モル）を含む水（１００mL）及び１－（３－アミノプロピル）イミダゾール（３７．５ｇ、０．３モル）を含むジクロロメタン（２００mL）を混合することによって溶媒混合物を製造し、氷浴中で冷却した。この冷却した混合物に、ジクロロメタン（１００mL）中のメタクリロイルクロリド（３４．８ｇ、０．３モル）を窒素雰囲気下で激しく攪拌しながら一度に全部添加した。熱が発生して混合物の温度が約６０℃に上昇し、混合物を更に１０分間激しく攪拌し、次いで有機層を分離させた。水層をジクロロメタン（各回１００mL）で２回抽出した。一緒にした有機溶液（有機溶媒層及び抽出物）を飽和食塩水（１００mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を除去した。残渣をクロロホルム（５０mL）に溶解し、次いで曇点までエチルエーテル（５０mL）を添加した。

得られた反応生成物は約０℃で結晶化し、これを濾過して４５～４６℃の融点を有する白色固体を得た。収率は７０％であった。
分析データは次の通りであった。ｍ／ｅ（Ｍ－１９３）、
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ　ｄ６）１．８（ｍ，２Ｈ，Ｃ－CH_2－Ｃ，CH_3）、３．０２（ｍ，２Ｈ，Ｎ－CH_2）、３．９５（ｔ，２Ｈ，ｉｍ－CH_2）、５．２５及び５．６（ＡＢ，２Ｈ，ビニル－CH_2）、６．８２及び７．１５（ＡＢ，２Ｈ，ｉｍの４，５－Ｈ）、７．６（ｓ，１Ｈ，ｉｍの２－Ｈ）、７．９５（ｍ，１Ｈ，ＮＨ）。

【００３３】

例２　ホモポリマーの製造

２，２′－アゾビス（２－メチルプロピオニトリル）（３００ｍｇ）を、窒素雰囲気下に保持された水（９０ｍＬ）及びイソプロパノール（１０ｍＬ）中のＮ－（３－イミダゾリルプロピル）メタクリルアミド（１２．５ｇ、０．０６５モル）の溶液に添加することによって、本発明の好ましいホモポリマーを製造した。得られた溶液を攪拌しながら水浴中で６５～７０℃に３時間加熱した。この時間の約１．５時間後に、濃塩酸（３ｍＬ）を添加し、残りの時間窒素下で攪拌を続けた。次いで溶液をロータリーエバポレーターで約２５ｍＬまで濃縮し、得られたポリマー生成物をアセトン（４Ｌ以上）中に沈殿させ、濾過し、脱イオン水（８０ｍＬ）に溶解した。この溶液には固体１２％が含まれていた。収率７５％。

【００３４】

例３　コポリマーの製造

２，２′－アゾビス（２－メチルプロピオニトリル）（４００ｍｇ）を、窒素雰囲気下に保持された脱イオン水（１２０ｍＬ）及びイソプロパノール（１５ｍＬ）中のＮ－（３－イミダゾリルプロピル）メタクリルアミド（１８ｇ、０．０９モル）及びアクリルアミド（２ｇ、０．０２８モル）の溶液に添加することによって、ポリ[Ｎ－（３－イミダゾリルプロピル）メタクリルアミド塩酸塩－共－アクリルアミド]（９０：１０重量比）を製造した。この溶液を攪拌しながら６５～７０℃に４時間加熱し、次いで希塩酸を添加することによってｐＨを約２まで下げた。攪拌及び加熱を更に１時間続け、次いで溶液を一夜室温にまで到達させた。

【００３５】

この溶液をロータリーエバポレーターを用いて約７５ｍＬまで濃縮し、得られたポリマーをアセトン（約４Ｌ）中に沈殿させ、濾過し、脱イオン水（１５０ｍＬ）に溶解した。更に約１２５ｍＬまで濃縮して残留アセトンを除去した。このポリマーは固体１５．５％で存在した。収率１００％。

【００３６】

例４　第二のコポリマーの製造

２，２′－アゾビス（２－メチルプロピオニトリル）（３００ｍｇ）を、窒素雰囲気下に保持された脱イオン水（１８０ｍＬ）、濃塩酸（２ｍＬ）及びエタノール（２０ｍＬ）中のＮ－（３－イミダゾリルプロピル）メタクリルアミド（４ｇ、０．０２モル）及び２－ヒドロキシエチルメタクリレート（１６ｇ、０．１２モル）の溶液に添加することによって、ポリ[Ｎ－（３－イミダゾリルプロピル）メタクリルアミド塩酸塩－共－２－ヒドロキシエチルメタクリレート]（２０：８０重量比）を製造した。この溶液を攪拌しながら６５～７０℃に５時間加熱し、次いで一夜室温にまで到達させた。
このポリマーをアセトン（約４Ｌ）中に沈殿させ、濾過し、脱イオン水（４００ｍＬ）に溶解した。ロータリーエバポレーターで約３５０ｍＬへの濃縮を行って、残留アセトンを除去した。このポリマーは固体５．３％で存在した。収率９２％。

【００３７】

本発明をその好ましい態様を特に参照して詳細に記載したが、変形及び修正が本発明の精神及び範囲内で有効であることが理解されるであろう。

フロントページの続き

(72)発明者 イグナジオ エス. ポンティセロ
アメリカ合衆国, ニューヨーク １４５３４, ピッツフォード, コッパーウッズ ストリート ２１
(72)発明者 ジェローム シー. スワーツ
アメリカ合衆国, ニューヨーク １４６１８, ロチェスター, ニュートン ドライブ ４８０
(72)発明者 トビアス イー. イケズ
アメリカ合衆国, ニューヨーク １４４２０, ブロックポート, コベル ロード １５８５

審査官 佐々木 秀次

(56)参考文献 特表平０９－５０１１４４（ＪＰ, Ａ）
特開平０２－００３６８１（ＪＰ, Ａ）
特開昭４８－０２７７３２（ＪＰ, Ａ）
特開昭４６－００６５４７（ＪＰ, Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
C08F 20/56
CA(STN)
REGISTRY(STN)