

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4526832号
(P4526832)

(45) 発行日 平成22年8月18日(2010.8.18)

(24) 登録日 平成22年6月11日(2010.6.11)

(51) Int. Cl.		F I	
C07C 235/48	(2006.01)	C O 7 C 235/48	
A61L 17/00	(2006.01)	A 6 1 L 17/00	
A61L 27/00	(2006.01)	A 6 1 L 27/00	Z
C08G 65/333	(2006.01)	C O 8 G 65/333	

請求項の数 3 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2004-42011 (P2004-42011)
(22) 出願日	平成16年2月18日 (2004.2.18)
(65) 公開番号	特開2005-232061 (P2005-232061A)
(43) 公開日	平成17年9月2日 (2005.9.2)
審査請求日	平成18年12月7日 (2006.12.7)

(73) 特許権者	000173924 財団法人野口研究所 東京都板橋区加賀 1-8-1
(72) 発明者	佐藤 玲子 神奈川県横浜市南区井土ヶ谷下町 2 1 5 - 1 - 2 - 1 1 0 8
(72) 発明者	川上 宏子 神奈川県川崎市多摩区登戸 3 1 9 2 - 3 0 1
(72) 発明者	戸潤 一孔 神奈川県相模原市陽光台 4 - 8 - 3 6
審査官	福島 芳隆

最終頁に続く

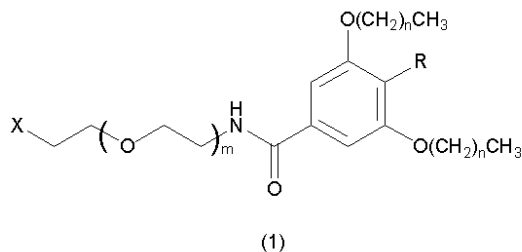
(54) 【発明の名称】 生体適合性付与剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(1)で示されるベンズアミド誘導体。

【化 1】



(ただし、式中で、XはOHまたはNH₂を、RはO(CH₂)_nCH₃またはHを、mは1から100までの整数を、nは11から17までの整数を表す。)

【請求項 2】

請求項 1 記載のベンズアミド誘導体を有効成分とする生体適合性付与剤。

【請求項 3】

請求項 1 記載のベンズアミド誘導体を有効成分とする生体適合性材料。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

本発明は、新規なベンズアミド誘導体に関するものである。さらに詳しくは、生体適合性付与剤等として使用可能なベンズアミド誘導体に関するものである。

【背景技術】

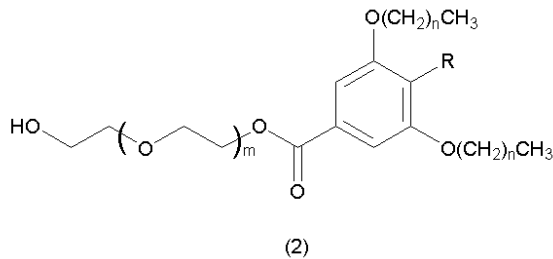
【 0 0 0 2 】

医療用材料には、様々な観点からの生体適合性が求められている。その代表的なものとして、細胞に異物認識され難く、蛋白質との相互作用が弱い表面、また、その反対に、蛋白質との相互作用が強く、細胞が接着しやすい表面が挙げられる。

我々はこれまでに、式(2)で示される化合物(ただし、式中で、Rは $O(CH_2)_nCH_3$ またはHを、mは1から5までの整数を、nは11から17までの整数を表す。)を合成し、得られた化合物は疎水性表面に固定化可能であり、化合物が固定化された表面は蛋白質との相互作用が弱いことを示した(特許文献1参照)。

10

【化2】

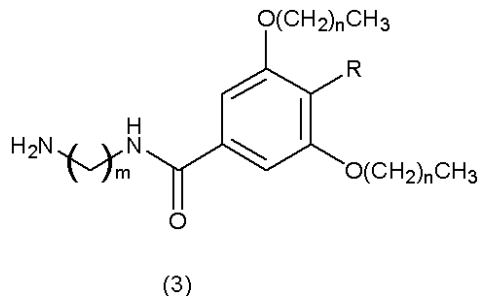


20

【 0 0 0 3 】

また、式(3)で示される化合物(ただし、式中で、Rは $O(CH_2)_nCH_3$ またはHを、mは2から6までの整数を、nは11から17までの整数を表す。)を合成し、得られた化合物は疎水性表面に固定化可能であり、化合物が固定化された表面は細胞接着能が高いことを示した(特許文献2参照)。

【化3】



30

【 0 0 0 4 】

しかし、式(2)で示される化合物は、生体成分との接触によりエステル結合が加水分解され易いという問題点があった。また、式(3)で示される化合物は、式(2)で示される化合物と混合して細胞接着能を制御して用いようとする場合、化合物の長さや疎水性が不具合を生じる可能性があった。

40

従って、生体による異物反応が少なく、かつ、容易に加水分解されない生体適合性付与剤、および、その生体適合性付与剤と混合して使用することが可能で、かつ、細胞接着性を有する生体適合性付与剤が求められていた。

【特許文献1】特開2003-252835

【特許文献2】特開2002-265427

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 5 】

本発明の目的は、生体による異物反応が少なく、かつ、容易に加水分解されない生体適合性付与剤、および、その生体適合性付与剤と混合して使用することが可能で、かつ、細

50

胞接着性を有する生体適合性付与剤、および、それらの生体適合性付与剤を使用した生体適合性材料を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0006】

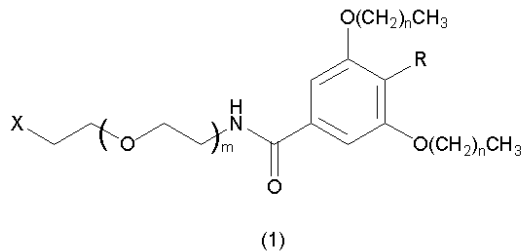
上記課題を鋭意検討した結果、本発明者らは、エチレングリコールのオリゴマーまたはポリマーの一端をアミノ基に変換し、長鎖アルキルオキシ基を有する安息香酸誘導体とアミド結合することによって得られる加水分解に安定な化合物が蛋白質との相互作用が弱いこと、および、エチレングリコールのオリゴマーまたはポリマーの両末端をアミノ基に変換し、長鎖アルキルオキシ基を有する安息香酸誘導体とアミド結合することによって得られる加水分解に安定な化合物が蛋白質との相互作用が強いことを見出して、本発明を完成するに至った。

10

【0007】

すなわち、本発明は、式(1)で示されるベンズアミド誘導体、および、式(1)で示される化合物を有効成分とする生体適合性付与剤、および、式(1)で示される化合物を有効成分とする生体適合性材料を提供するものである。

【化4】



20

(ただし、式中で、XはOHまたはNH₂を、RはO(CH₂)_nCH₃またはHを、mは1から100までの整数を、nは11から17までの整数を表す。)

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

式(1)で示される化合物は、例えば、エチレングリコールのオリゴマーまたはポリマーの一端を、まず、トシル化して、次いで、トシル基をヨウ素に置換し、さらに、フタルイミドに変換した化合物をヒドラジンで脱保護して得られるエチレングリコールのオリゴマーまたはポリマーの一端がアミノ基に置換された化合物、あるいは、エチレングリコールのオリゴマーまたはポリマーの両端を同様に置換して得られるエチレングリコールのオリゴマーまたはポリマーの両端がアミノ基に置換された化合物を、長鎖のアルキル基がエーテル結合した3,5-ジヒドロキシ安息香酸あるいは3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸(バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー(Bioorg. Med. Chem.) 2002年、10巻、p. 4013-4022)と、ジシクロヘキシルカルボジイミドや1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等の適当な縮合剤を用いて縮合することによって得られる。

30

式(1)で示される化合物を、例えば、エタノール、プロパノール等の溶媒に溶解させ、プラスチックディッシュ、細胞培養容器、中空糸等、様々な形状を持った疎水性表面に接触させることによって固定化することにより、生体適合性材料が得られる。

40

以下に、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明は以下の記述に限定されるものではない。

【実施例1】

【0009】

(N-(8-ヒドロキシ-3,6-ジオキサオクチル)-3,5-ビス(ドデシロキシ)ベンズアミドの合成)

3,5-ビス(ドデシロキシ)安息香酸(1.24g, 2.53mmol)をジクロロメタン(100ml)に溶解し、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.

50

58g, 3.03mmol) と 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.41g, 3.03mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。その後、8 - アミノ - 3, 6 - ジオキサオクタノール (0.45g, 3.03mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液をクロロホルムで抽出した後、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤をろ別し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 13 : 1) により精製し、目的物 (1.40g, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600MHz) 6.92 (d, 2H, $J = 2.1$ Hz)、6.82 (s, 1H)、6.56 (s, 1H)、3.96 (t, 4H, $J = 6.5$ Hz)、3.72 ~ 3.61 (m, 12H)、1.77 (m, 4H)、1.43 (m, 4H)、1.26 (m, 32H)、0.88 (t, 6H, $J = 6.5$ Hz)。

MALDI-TOFMS (2,5-Dihydroxybenzoic acid) m/z 645 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)。 10

【実施例 2】

【0010】

(N - (8 - アミノ - 3, 6 - ジオキサオクチル) - 3, 5 - ビス(ドデシロキシ)ベンズアミドの合成)

3, 5 - ビス(ドデシロキシ)安息香酸 (0.50g, 1.02mmol) をジクロロメタン (20ml) に溶解し、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.23g, 1.22mmol) と 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.17g, 1.22mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。その後、1, 8 - ジアミノ - 3, 6 - ジオキサオクタン (0.24ml, 2.04mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液をクロロホルムで抽出した後、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤をろ別し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) により精製し、目的物 (0.25g, 39%) を得た。 20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600MHz) 6.91 (s, 2H)、6.54 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz)、3.94 (t, 4H, $J = 7.2$ Hz)、3.68 (m, 12H)、3.11 (s, 2H)、1.74 (m, 4H)、1.41 (m, 4H)、1.26 (m, 32H)、0.88 (t, 6H, $J = 7.2$ Hz)。

MALDI-TOFMS (2,5-Dihydroxybenzoic acid) m/z 622 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

【実施例 3】

【0011】

(N - (8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジオキサオクチル) - 3, 4, 5 - トリス(ドデシロキシ)ベンズアミドの合成) 30

3, 4, 5 - トリス(ドデシロキシ)安息香酸 (4.60g, 6.81mmol) をジクロロメタン (100ml) に溶解し、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (1.69g, 8.86 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.19g, 8.86mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。その後、8 - アミノ - 3, 6 - ジオキサオクタノール (2.99g, 20.1mmol) を加え、室温でさらに 1 時間攪拌した。反応溶液は飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤をろ別し、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1) により精製し、目的物 (4.99g, 6.19mmol, 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) 7.02 (2H, s), 6.68 (1H, s), 4.01 (4H, t, $J = 6.19$ Hz), 3.98 (2H, t, $J = 6.19$ Hz), 3.71-3.65 (10H, m), 3.64 (2H, t, $J = 4.1$ Hz), 1.80 (4H, quint, $J = 6.9$ Hz), 1.73 (2H, quint, $J = 6.9$ Hz), 1.46 (6H, m), 1.33-1.24 (48H, m), 0.88 (9H, t, $J = 6.9$ Hz)。 40

MALDI-TOFMS (Dithranol) m/z 806.84 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

【実施例 4】

【0012】

(N - (8 - アミノ - 3, 6 - ジオキサオクチル) - 3, 4, 5 - トリス(ドデシロキシ)ベンズアミドの合成)

3, 4, 5 - トリス(ドデシロキシ)安息香酸 (1.10 g, 1.63 mmol) をジクロロメタン (100 ml) に溶解し、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.381 g, 1.96 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.261g, 1.96mm 50

ol) を加え、室温で1時間攪拌した。その後、1, 8 - ジアミノ - 3, 6 - ジオキサオクタタン (1.21g, 8.15 mmol) を加え、室温でさらに1時間攪拌した。反応溶液は飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤をろ別し、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム : メタノール = 50 : 1) により精製し、目的物 (922mg, 1.14mmol, 70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600MHz) 6.99 (2H, s), 6.72 (1H, brs), 4.01 (4H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.98 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.66 (8H, m), 3.50 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 2.84 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 1.80 (4H, quint, $J = 6.8$ Hz), 1.73 (2H, quint, $J = 6.8$ Hz), 1.34 - 1.26 (54H, m), 0.88 (9H, t, $J = 6.8$ Hz).

MALDI-TOFMS (Dithranol) m/z 806.08 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10

【実施例 5】

【0013】

(N - (17 - ヒドロキシ - 3, 6, 9, 12, 15 - ペンタオキサヘプタデシル) - 3, 5 - ビス(ドデシロキシ)ベンズアミドの合成)

3, 5 - ビス(ドデシロキシ)安息香酸 (0.29g, 0.59mmol) をジクロロメタン (30ml) に溶解し、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.14g, 0.71mmol) と 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.09g, 0.71mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。その後、17 - アミノ - 3, 6, 9, 12, 15 - ペンタオキサヘプタデカノール (0.20g, 0.71mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応液をクロロホルムで抽出した後、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤をろ別し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム : メタノール = 50 : 1 - 20 : 1 - 10 : 1) により精製し、目的物 (0.15g, 32%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600MHz) 6.91 (d, 2H, $J = 2.8$ Hz), 6.55 (t, 1H, $J = 2.8$ Hz), 3.96 (t, 4H, $J = 6.5$ Hz), 3.71-3.58 (m, 24H), 1.76 (m, 4H), 1.43 (m, 4H), 1.34-1.26 (m, 32H), 0.88 (t, 6H, $J = 6.9$ Hz).

MALDI-TOFMS (2,5-Dihydroxybenzoic acid) m/z 755 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

【実施例 6】

【0014】

(N - (17 - アミノ - 3, 6, 9, 12, 15 - ペンタオキサヘプタデシル) - 3, 5 - ビス(ドデシロキシ)ベンズアミドの合成)

3, 5 - ビス(ドデシロキシ)安息香酸 (0.58g, 1.19mmol) をジクロロメタン (30ml) に溶解し、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.29g, 1.55mmol) と 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.21g, 1.55mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。その後、1, 17 - ジアミノ - 3, 6, 9, 12, 15 - ペンタオキサヘプタデカン (2.33g, 3.09mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、反応液をクロロホルムで抽出した後、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。ろ過した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) により精製し、目的物 (0.33g, 37%) を得た。

30

40

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 600MHz) 6.96 (d, 2H, $J = 2.1$ Hz), 6.62 (t, 1H, $J = 2.1$ Hz), 3.99 (t, 4H, $J = 6.5$ Hz), 3.70 (t, 2H, $J = 5.2$ Hz), 3.62 (m, 20H), 3.56 (t, 2H, $J = 5.5$ Hz), 3.09 (t, 2H, $J = 5.2$ Hz), 1.77 (m, 4H), 1.48 (m, 4H), 1.34 (m, 32H), 0.89 (t, 6H, $J = 7.2$ Hz).

MALDI-TOFMS (2,5-Dihydroxybenzoic acid) m/z 754 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

【実施例 7】

【0015】

(N - (17 - ヒドロキシ - 3, 6, 9, 12, 15 - ペンタオキサヘプタデシル) - 3, 4, 5 - トリス(ドデシロキシ)ベンズアミドの合成)

3, 4, 5 - トリス(ドデシロキシ)安息香酸 (360mg, 0.533mmol) をジクロロメタン (

50

100ml) に溶解し、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (99.3mg, 0.518 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (86.5mg, 0.640mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。その後、17 - アミノ - 3 , 6 , 9 , 12 , 15 - ペンタオキサヘプタデカノール (150mg, 0.533mmol) を加え、室温でさらに 1 時間攪拌した。反応溶液は飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤をろ別し、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1) で精製し、目的物 (356mg, 0.379mmol , 72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) 7.01 (2H, s), 6.89 (1H, brs), 4.01(4H t, J = 6.5 Hz), 3.98 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.70 - 3.60 (22H, m), 3.54 (2H, t, J = 3.4 Hz), 2.92 (1H, brs), 1.80 (4H, quint, J = 6.8 Hz), 1.74 (2H, quint, J = 6.8 Hz), 1.45 (6H, m), 1.34 - 1.24 (48H, m), 0.88 (9H, t, J = 6.9 Hz) .

MALDI-TOFMS (Dithranol) m/z 939.00 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

【実施例 8】

【0016】

(N - (17 - アミノ - 3 , 6 , 9 , 12 , 15 - ペンタオキサヘプタデシル) - 3 , 4 , 5 - トリス (ドデシロキシ) ベンズアミドの合成)
3 , 4 , 5 - トリス (ドデシロキシ) 安息香酸 (250mg, 0.371mmol) をジクロロメタン (20ml) に溶解し、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (84.4mg, 0.440mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (60.0mg, 0.440mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。その後、1 , 17 - ジアミノ - 3 , 6 , 9 , 12 , 15 - ペンタオキサヘプタデカン (415mg, 1.48mmol) を加え、室温でさらに 1 時間攪拌した。反応溶液は飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤をろ別し、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1) により精製し、目的物 (184mg, 0.196mmol , 53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) 7.01 (2H, s), 6.99 (1H, brs), 4.01 (4H, t, J = 6.5 Hz), 3.98 (2H, J = 6.5 Hz), 3.75 - 3.60 (22H, m), 3.49 (2H, t, J = 5.1 Hz), 2.84 (2H, t, J = 5.1 Hz), 1.80 (4H, quint, J = 6.8 Hz), 1.73 (2H, quint, J = 6.8 Hz), 1.29 (6H, m) 1.28 - 1.26 (48H, m), 0.88 (9H, t, J = 7.2 Hz) .

MALDI-TOFMS (Dithranol) m/z 938.85 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

【実施例 9】

【0017】

(N - (ヒドロキシ P E G 400) - 3 , 4 , 5 - トリス (ドデシロキシ) ベンズアミドの合成)
3 , 4 , 5 - トリス (ドデシロキシ) 安息香酸 (1.55g, 2.30mmol) をジクロロメタン (100ml) に溶解し、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (651mg, 3.40mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (464 mg, 3.40mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。その後、アミノ P E G 400 (2.84g, 7.10mmol) を加え、室温でさらに 1 時間攪拌した。反応溶液は飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤をろ別し、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1) で精製し、目的物 (2.13g, 2.01mmol , 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) 6.99 (2H, s), 6.71 (1H, brs), 4.01 (4H t, J = 6.5 Hz), 3.98 (2H t, J = 6.5 Hz), 3.72 - 3.58 (m), 1.80 (4H, quint, J = 6.8 Hz), 1.72 (2H, quint, J = 6.8 Hz), 1.46 (6H, m), 1.35-1.26 (48H, m), 0.88 (9H, t, J = 6.9 Hz) .

MALDI-TOFMS (Dithranol) m/z 938.83, 1026.84, 1070.82, 1114.78, 1158.82, 1204.21($[\text{M}+\text{H}]^+$).

【実施例 10】

10

20

30

40

50

【 0 0 1 8 】

(N - (ヒドロキシ P E G 1 0 0 0) - 3 , 4 , 5 - トリス (ドデシロキシ) ベンズアミドの合成)

3 , 4 , 5 - トリス (ドデシロキシ) 安息香酸 (780mg , 1.16mmol) をジクロロメタン (100ml) に溶解し、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (345mg , 1.80mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (243mg , 1.80mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。その後、アミノ P E G 1 0 0 0 (4.04g , 4.00mmol) を加え、室温でさらに1時間攪拌した。反応溶液は飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤をろ別し、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 5 0 : 1) により精製し、目的物 (1.41g , 0.851 mmol , 73%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃ , 600 MHz) 6.99 (2H, s), 6.69 (1H, brs), 4.01 (4H t, J = 6.5 Hz), 3.98 (2H t, J = 6.5 Hz), 3.72-3.61 (m), 2.60 (1H, brs), 1.80 (4H, quint, J = 6.8 Hz), 1.74 (2H, quint, J = 6.8 Hz), 1.46 (6H, quint, J = 6.8 Hz), 1.35-1.26 (48H, m), 0.88 (9H, t , J = 6.9 Hz).

MALDI-TOFMS (Dithranol) m/z 1554.50, 1599.56, 1643.80, 1688.79, 1731.48, 1774.53, 1818.58, 1863.68 ([M+H]⁺).

【 実施例 1 1 】

【 0 0 1 9 】

(N - (アミノ P E G 1 0 0 0) - 3 , 4 , 5 - トリス (ドデシロキシ) ベンズアミドの合成)

3 , 4 , 5 - トリス (ドデシロキシ) 安息香酸 (1.60 g , 2.37 mmol) をジクロロメタン (100 ml) に溶解し、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (736mg , 38.4mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (519mg , 38.4mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。その後、ジアミノ P E G 1 0 0 0 (8.29g , 8.31mmol) を加え、室温でさらに1時間攪拌した。反応溶液は飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤をろ別し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1) により精製し、目的物 (373mg , 0.231mmol , 9%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃ , 600 MHz) 7.00 (2H, s), 6.73 (1H, brs), 4.01 (4H, t, J = 6.5 Hz), 3.98 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.72-3.58 (m), 3.23 (2H, brs), 1.80 (4H, quint, J = 6.8 Hz), 1.72 (2H, quint, J = 6.8 Hz), 1.46 (6H, quint, J = 6.8 Hz), 1.35-1.26 (48H, m), 0.88 (9H, t, J = 6.9 Hz).

MALDI-TOFMS (Dithranol) m/z 1333.30, 1377.25, 1422.30, 1466.25, 1509.25, 1553.20, 1598.20, 1642.23, 1686.18 ([M+H]⁺).

【 実施例 1 2 】

【 0 0 2 0 】

(ベンズアミド誘導体と蛋白質との相互作用解析)

ベンズアミド誘導体と蛋白質との相互作用は、分子間相互作用解析装置である I A s y s p l u s (A f f i n i t y S e n s o r s 社製) を用いて解析した。

I A s y s p l u s の疎水性キュベットを、界面活性剤水溶液、バッファー、イソプロパノールで洗浄の後、各ベンズアミド誘導体の 1 m M 溶液 (クロロホルム : メタノール : イソプロパノール = 1 : 3 : 1 6) 6 0 μ l を添加して固定化を行った。このキュベットを、バッファー、塩酸水溶液、水酸化ナトリウム水溶液、バッファーで洗浄の後、1 m g / m l の濃度のウシ血清アルブミン (B S A) 溶液 5 0 μ l を添加して5分間放置、さらに、バッファーに置換して3分間放置して、B S A の吸着量を求めた。

【 0 0 2 1 】

N - (8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジオキサオクチル) - 3 , 5 - ビス (ドデシロキシ) ベンズアミドの固定化量は 7 7 8 . 2 A r c s e c o n d s 、 B S A の吸着量は 3 0 . 2 A r c s e c o n d s だった。

10

20

30

40

50

N - (8 - アミノ - 3 , 6 - ジオキサオクチル) - 3 , 5 - ビス (ドデシロキシ) ベンズアミドの固定化量は 7 4 3 . 2 Arc seconds、B S Aの吸着量は 3 1 9 . 1 Arc seconds だった。

N - (8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジオキサオクチル) - 3 , 4 , 5 - トリス (ドデシロキシ) ベンズアミドの固定化量は 7 9 1 . 8 Arc seconds、B S Aの吸着量は 7 . 1 Arc seconds だった。

N - (8 - アミノ - 3 , 6 - ジオキサオクチル) - 3 , 4 , 5 - トリス (ドデシロキシ) ベンズアミドの固定化量は 8 7 1 . 9 Arc seconds、B S Aの吸着量は 4 3 2 . 6 Arc seconds だった。

N - (1 7 - ヒドロキシ - 3 , 6 , 9 , 1 2 , 1 5 - ペンタオキサヘプタデシル) - 3 , 5 - ビス (ドデシロキシ) ベンズアミドの固定化量は 8 0 9 . 5 Arc seconds、B S Aの吸着量は 0 . 0 Arc seconds だった。 10

N - (1 7 - アミノ - 3 , 6 , 9 , 1 2 , 1 5 - ペンタオキサヘプタデシル) - 3 , 5 - ビス (ドデシロキシ) ベンズアミドの固定化量は 7 4 8 . 6 Arc seconds、B S Aの吸着量は 3 0 9 . 7 Arc seconds だった。

N - (1 7 - ヒドロキシ - 3 , 6 , 9 , 1 2 , 1 5 - ペンタオキサヘプタデシル) - 3 , 4 , 5 - トリス (ドデシロキシ) ベンズアミドの固定化量は 7 6 0 . 2 Arc seconds、B S Aの吸着量は 8 . 8 Arc seconds だった。

N - (1 7 - アミノ - 3 , 6 , 9 , 1 2 , 1 5 - ペンタオキサヘプタデシル) - 3 , 4 , 5 - トリス (ドデシロキシ) ベンズアミドの固定化量は 8 1 1 . 5 Arc seconds、B S Aの吸着量は 3 7 1 . 4 Arc seconds だった。 20

【産業上の利用可能性】

【 0 0 2 2 】

本発明は、生体適合性付与剤および生体適合性材料を与えるものであり、医療用材料、細胞培養材料、医療用機器等への利用が可能である。

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開2001-122889(JP,A)
特開2002-030091(JP,A)
特開2002-265427(JP,A)
特開2003-252835(JP,A)
特開2005-232278(JP,A)
日本化学会編,実験化学講座 22 有機合成IV 酸・アミノ酸・ペプチド,日本,丸善株式会社,
1992年11月30日,第4版、第2刷,p.6

- (58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)
C07C 235/48
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)