

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6800107号
(P6800107)

(45) 発行日 令和2年12月16日(2020.12.16)

(24) 登録日 令和2年11月26日(2020.11.26)

(51) Int.Cl.		F I			
C07F	7/10	(2006.01)	C07F	7/10	CSPW
C08F	30/08	(2006.01)	C08F	30/08	
A61L	27/18	(2006.01)	A61L	27/18	
C07B	61/00	(2006.01)	C07B	61/00	300

請求項の数 21 (全 26 頁)

(21) 出願番号	特願2017-149112 (P2017-149112)
(22) 出願日	平成29年8月1日 (2017.8.1)
(65) 公開番号	特開2019-26607 (P2019-26607A)
(43) 公開日	平成31年2月21日 (2019.2.21)
審査請求日	令和1年7月25日 (2019.7.25)

(73) 特許権者	000002060 信越化学工業株式会社 東京都千代田区大手町二丁目6番1号
(74) 代理人	100085545 弁理士 松井 光夫
(74) 代理人	100118599 弁理士 村上 博司
(74) 代理人	100160738 弁理士 加藤 由加里
(72) 発明者	岡村 薫 群馬県安中市松井田町人見1番地10 信越化学工業株式会社 シリコン電子材料技術研究所内

審査官 桜田 政美

最終頁に続く

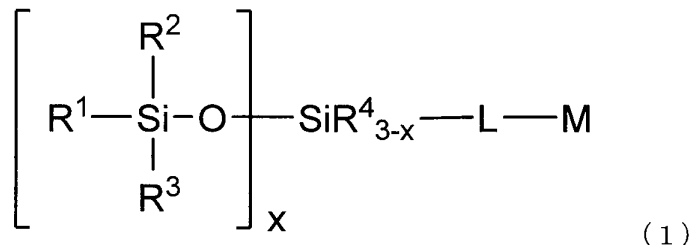
(54) 【発明の名称】 シロキサン化合物及びその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

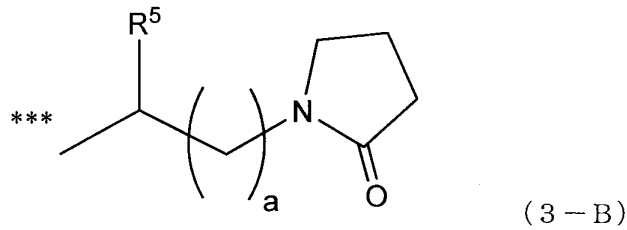
下記式(1)で表される化合物

【化1】



(式中、Mはラジカル重合性基であり、Lは、エーテル結合及びウレタン結合から選ばれる1以上を含んでよい、炭素数2~20の二価炭化水素基であり、炭素原子に結合した水素原子の一部が水酸基で置換されていてもよく、R¹は、互いに独立に、下記式(3-B)で表される基であり、R²及びR³は、互いに独立に、炭素数1~6のアルキル基であり、R⁴はメチル基であり、xは2又は3である。

【化 2】



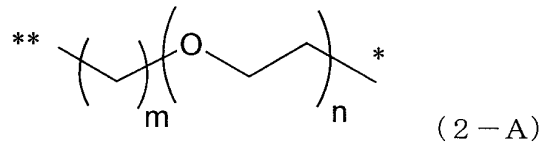
式中、 R^5 は、水素原子又はメチル基であり、 a は 1 ~ 3 の整数であり、及び、式中 ** * 示される箇所は式 (1) のケイ素原子との結合手である。

10

【請求項 2】

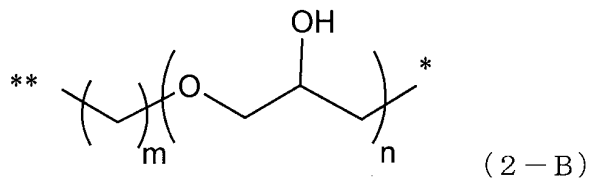
L が下記式 (2-A) 又は下記式 (2-B) で表される、請求項 1 記載の化合物。

【化 3】



【化 4】

20



(式中、 m は 2 又は 3 であり、 n は 0 ~ 5 の整数であり、式中 ** * 示される箇所は式 (1) のケイ素原子との結合箇所であり、及び、* 示される箇所は式 (1) の M との結合箇所である)。

30

【請求項 3】

n が 0 または 1 である、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

m が 3 であり、 n が 1 である、請求項 3 記載の化合物。

【請求項 5】

m が 3 であり、 n が 0 である、請求項 3 記載の化合物。

【請求項 6】

a は 1 又は 2 である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 7】

a は 1 又は 2 であり、 R^5 が水素原子である、請求項 6 記載の化合物。

40

【請求項 8】

R^2 及び R^3 が、いずれもメチル基である請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 9】

M が、アクリロイル基又はメタクリロイル基を有する基である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 10】

M が、アクリロイルオキシ基、メタクリロイルオキシ基、アクリルアミド基、又はメタクリルアミド基である、請求項 9 記載の化合物。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物のラジカル重合性基 M の付加重合から導か

50

れる繰返し単位を含む重合体。

【請求項 1 2】

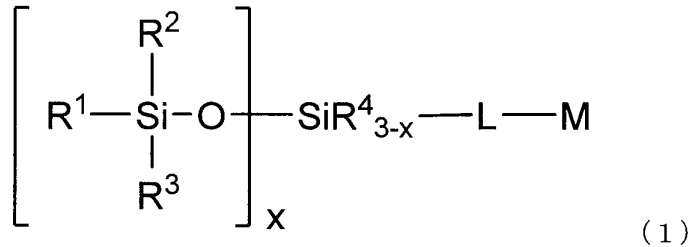
請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項記載の化合物のラジカル重合性基 M と、これと重合性の基を有する他の化合物との重合から導かれる繰返し単位を含む共重合体。

【請求項 1 3】

請求項 1 2 記載の共重合体からなる眼科デバイス。

【請求項 1 4】

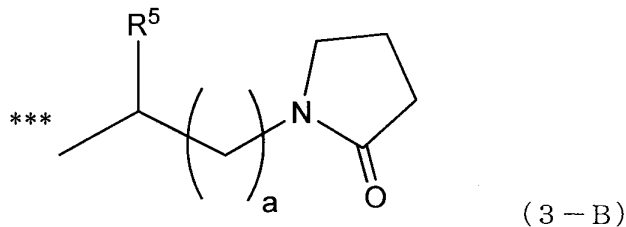
下記式 (1) で表される化合物の製造方法において、
【化 5】



10

(式中、M はラジカル重合性基であり、L は、エーテル結合及びウレタン結合から選ばれる 1 以上を含んでよい、炭素数 2 ~ 2 0 の二価炭化水素基であり、炭素原子に結合した水素原子の一部が水酸基で置換されていてもよく、R¹ は、互いに独立に、下記式 (3 - B)
【化 6】

20

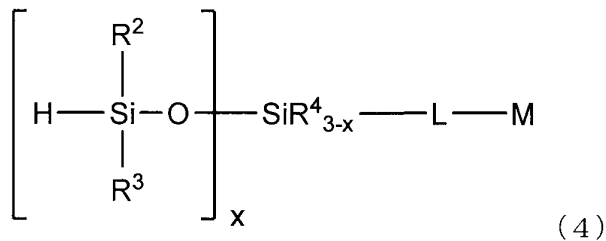


30

式中、R⁵ は、水素原子又はメチル基であり、a は 1 ~ 3 の整数であり、及び、式中 * * * 示される箇所は式 (1) のケイ素原子との結合手である)

下記式 (4) で表されるシロキサン化合物と

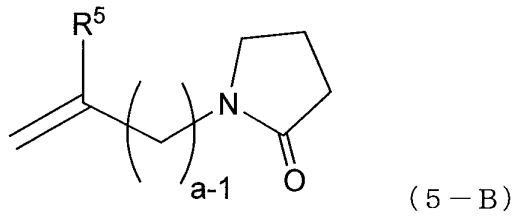
【化 7】



40

(式中、M、L、R²、R³、R⁴、及び x は上記の通りである)
下記式 (5 - B) で表される不飽和基含有化合物

【化 8】



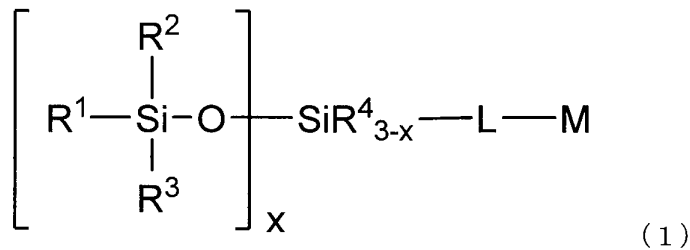
10

(式中、 R^5 、及び a は上記の通りである)
 とを反応させて、上記式(1)で表される化合物を得る工程を含む、前記製造方法。

【請求項 15】

下記式(1)で表される化合物の製造方法において、

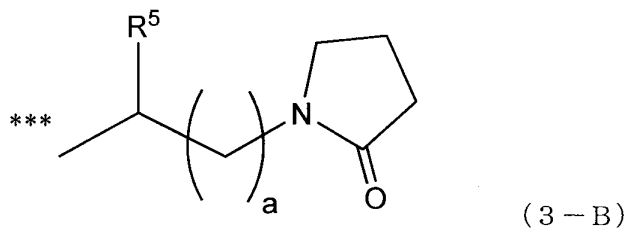
【化 9】



20

(式中、 M はラジカル重合性基であり、 L は、エーテル結合及びウレタン結合から選ばれる1以上を含んでよい、炭素数2~20の二価炭化水素基であり、炭素原子に結合した水素原子の一部が水酸基で置換されていてもよく、 R^1 は、互いに独立に、下記式(3-B)で表される基であり、 R^2 及び R^3 は、互いに独立に、炭素数1~6のアルキル基であり、 R^4 はメチル基であり、 x は2又は3である。)

【化 10】

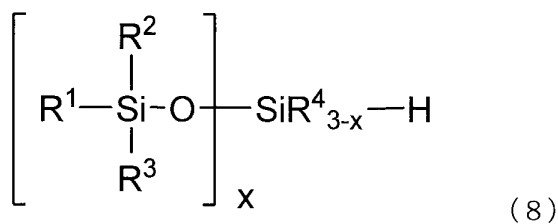


30

式中、 R^5 は、水素原子又はメチル基であり、 a は1~3の整数であり、及び、式中***で示される箇所は式(1)のケイ素原子との結合箇所である)

下記式(8)で表されるシロキサン化合物と

【化 11】



40

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 x は上記の通りである。)

下記式(9)で表される不飽和基含有化合物

50

【化 1 2】

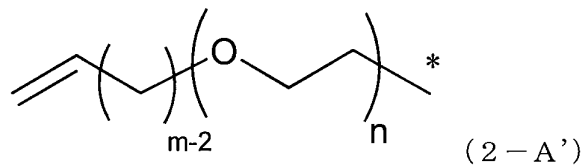


(式中、Mはラジカル重合性基であり、L'は、エーテル結合及びウレタン結合から選ばれる1以上を含んでよい、末端に不飽和結合を有する炭素数2~20の一価炭化水素基であり、炭素原子に結合した水素原子の一部が水酸基で置換されていてもよい)とを反応させて、上記式(1)で表される化合物を得る工程を含む、前記製造方法。

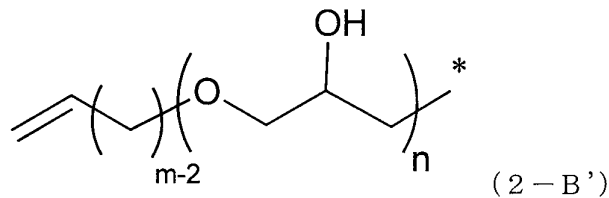
【請求項 1 6】

L'が下記式(2-A')あるいは式(2-B')で表される、請求項15記載の製造方法。 10

【化 1 3】



【化 1 4】



(式中、式中、mは2又は3であり、nは0~5の整数であり、式中*で示される箇所は上記式(9)のMとの結合箇所である) 20

【請求項 1 7】

nは0~1の整数である、請求項16記載の製造方法。 30

【請求項 1 8】

aは1又は2である、請求項14~17のいずれか1項記載の製造方法。

【請求項 1 9】

R²又はR³が、いずれもメチル基である、請求項14~18のいずれか1項記載の製造方法。

【請求項 2 0】

Mが、アクリロイル基又はメタクリロイル基を有する基である、請求項14~19のいずれか1項記載の製造方法。

【請求項 2 1】

Mが、アクリロイルオキシ基、メタクリロイルオキシ基、アクリルアミド基又はメタクリルアミド基である、請求項20記載の製造方法。 40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

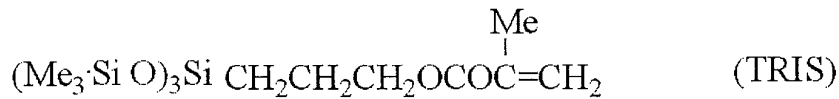
本発明は医療用デバイス製造に好適な湿潤性に優れるポリシロキサンモノマー及びその製造方法に関する。詳細には、(メタ)アクリル系モノマー等の他の重合性モノマーとの相溶性に優れ、(共)重合されることにより耐加水分解性に優れた、眼科用デバイス等を含む医療用デバイスに適用するのに好適な重合体を与える化合物、及びその製法に関する。

【背景技術】

【0002】

眼科用デバイスの製造用モノマーとして、様々なシロキサン化合物が知られている。例えば、下記式で示されるTRIS(3-[トリス(トリメチルシロキシ)シリル]プロピルメタクリレート)

【化1】



10

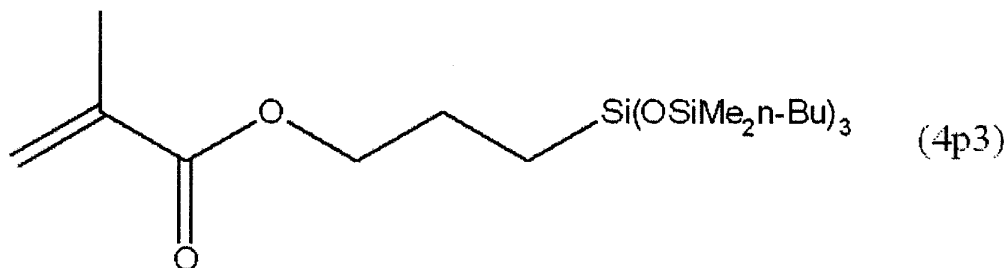
は、ソフトコンタクトレンズ用モノマーとして広く用いられている。このTRISと親水性モノマーであるN,N-ジメチルアクリルアミドやN-ビニル-2-ピロリドンを共重合して得られるポリマーは、透明であり、かつ高酸素透過性を有するという利点を有する。しかし、疎水性の高いポリシロキサンモノマーはこれらの親水性モノマーとの相溶性が高いとは言えず、眼科用デバイスとなるシリコーンハイドロゲルを作製した際に相分離が起こり、白濁してしまうという問題がある。また、シロキサン結合は加水分解が生じやすく、水やアルコール等の活性水素を含有する化合物と接触させた場合、シロキサン成分が徐々に分解されて、長期間保存する際にコンタクトレンズの物性低下を招くという問題がある。

20

【0003】

特許文献1には、耐加水分解性が改善されたシロキサンモノマーとして、下記式で表される3-[トリス(n-ブチルジメチルシロキシ)シリル]プロピルメタクリレートのような、ケイ素原子上に長鎖アルキル鎖を有する化合物が記載されている。

【化2】



30

【0004】

しかし、疎水性の高いポリシロキサンモノマーにアルキル鎖を加えたこれらの化合物は親水性モノマーとの相溶性が高いとは言えず、眼科用デバイスとなるシリコーンハイドロゲルを作製した際に相分離が起こり、白濁してしまうという問題が依然として存在する。

40

【0005】

また、特許文献2では、ポリシロキサンと重合性基との連結基にポリエーテルを導入した化合物が記載されている。ポリエーテル構造を有する該化合物は、親水性モノマーとの相溶性が改善されるが、ポリシロキサン構造の含有量が相対的に減少することで十分な酸素透過性が得られにくいという問題が存在する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】特表2011-503242号公報

【特許文献2】特開2001-323024号公報

50

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

上記の通り、従来のポリシロキサンモノマーは、眼科用デバイス等を製造するのに好適な、高酸素透過性、親水性モノマーとの相溶性、耐加水分解性を提供できない。従って、これらの欠点を克服する化合物及び組成物に対する需要が依然として存在する。

【0008】

本発明は、ポリシロキサン構造を有する重合性モノマーであって、眼科用デバイスとして有益な高い酸素透過性を有しつつ、十分な相溶性と耐加水分解性を有する重合体を与えることができるモノマー化合物、及びその製造方法を提供することを目的とする。

10

【課題を解決するための手段】

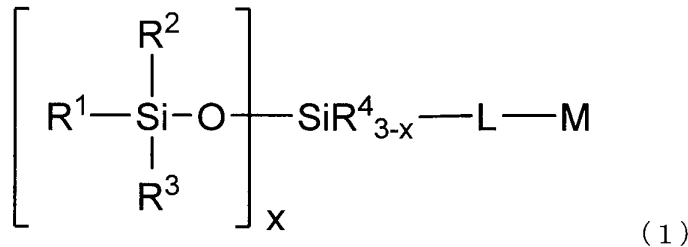
【0009】

本発明者は上記課題を解決するために鋭意検討した結果、ポリシロキサンのケイ素原子上に嵩高く親水的な置換基を有する化合物が、有益な酸素透過性を有しつつ、十分な相溶性と耐加水分解性を有する重合体を与えることができることを見出し、本発明を成すに至った。

【0010】

すなわち本発明は、下記式(1)で表されるシロキサン化合物を提供する。

【化3】

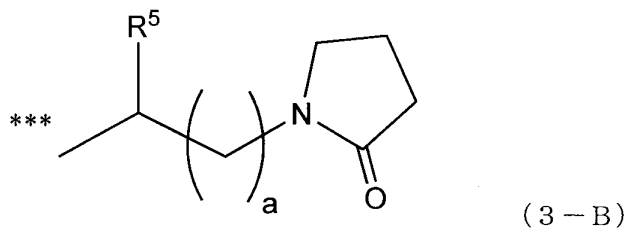


20

(式中、Mはラジカル重合性基であり、Lは、エーテル結合及びウレタン結合から選ばれる1以上を含んでよい、炭素数2~20の二価炭化水素基であり、炭素原子に結合した水素原子の一部が水酸基で置換されていてもよく、R¹は、互いに独立に、下記式(3-B)で表される基であり、R²及びR³は、互いに独立に、炭素数1~6のアルキル基であり、R⁴はメチル基であり、xは2又は3である。)

30

【化4】



40

式中、R⁵は、水素原子又はメチル基であり、aは1~3の整数であり、及び、式中**で示される箇所は式(1)のケイ素原子との結合手である)。

更に本発明は、上記シロキサン化合物の製造方法を提供する。

【発明の効果】

【0011】

本発明のシロキサン化合物は他の親水性モノマーに対する十分な相溶性を有し、且つ、有益な酸素透過性を有し、及び耐加水分解性を有する重合体を与える。従って、本発明のシロキサン化合物及び該化合物の製造方法は眼科デバイス製造用として好適である。

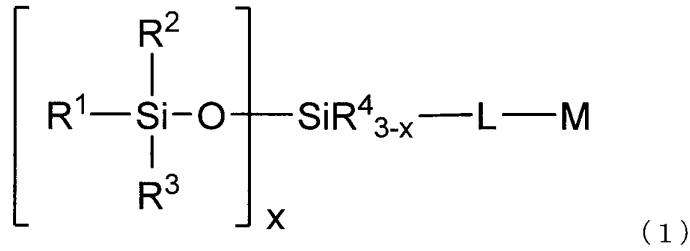
【発明を実施するための形態】

【0012】

50

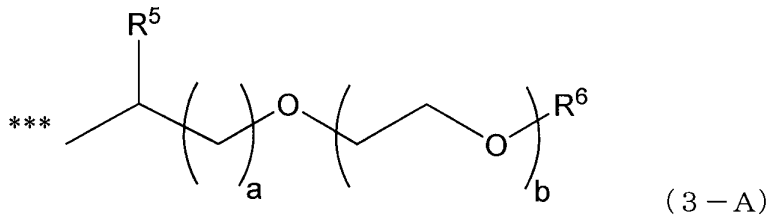
本発明のシロキサン化合物は下記式(1)で表される。

【化6】

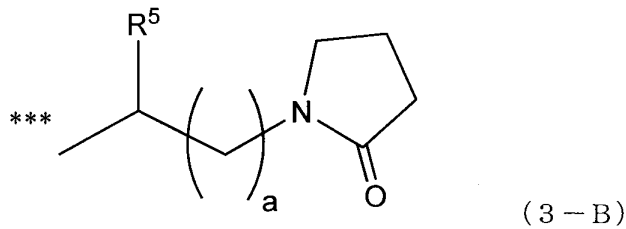


(式中、Mはラジカル重合性基であり、Lは、エーテル結合及びウレタン結合から選ばれる1以上を含んでよい、炭素数2~20の二価炭化水素基であり、炭素原子に結合した水素原子の一部が水酸基で置換されていてもよく、R¹は、互いに独立に、下記式(3-A)又は下記式(3-B)で表される基であり、R²及びR³は、互いに独立に、炭素数1~6のアルキル基であり、R⁴はメチル基であり、xは1~3の整数である)

【化7】



【化8】



式中、R⁵は、水素原子又はメチル基であり、R⁶は、水素原子あるいは炭素数1~4のアルキル基であり、aは1~3の整数であり、bは0~20の整数であり、及び、式中***で示される箇所は式(1)のケイ素原子との結合箇所である)。

【0013】

上記式(1)で示されるシロキサン化合物は、ケイ素原子に結合する置換基が親水的であり、かつ嵩高い立体構造を有することを特徴とする。このように相溶性と耐加水分解性の両方を付与する置換基をシロキサン部位に有することで、高い酸素透過性と安定性を有する重合体を与えることができる。

【0014】

上記式(1)において、Mはラジカル重合性基である。例えば、アクリロイルオキシ基、メタクリロイルオキシ基、アクリルアミド基、及びメタクリルアミド基等のアクリル基又はメタクリル基を有する基、N-ビニルアミド基、アルキニル基、スチリル基、インデニル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、ノルボレニル基、及び、共役又は非共役アルカジエン基等である。中でも、アクリロイルオキシ基、メタクリロイルオキシ基、アクリルアミド基、メタクリルアミド基、N-ビニルアミド基、及び、スチリル基が好ましく、反応の容易さから、アクリル基及びメタクリル基を有する基が好ましく、特に好ましくはアクリロイルオキシ基、メタクリロイルオキシ基、アクリルアミド基、又はメタクリルアミド基であり、さらに好ましくはアクリロイルオキシ基又はメタクリロイルオキシ基で

10

20

30

40

50

ある。

【0015】

上記式(1)において、Lは、エーテル結合及びウレタン結合から選ばれる1以上を含んでよい、炭素数2~20の、好ましくは炭素数2~10の二価炭化水素基である。該二価炭化水素基は、炭素原子に結合した水素原子の一部が水酸基に置換されていてよい。該二価炭化水素基としては、例えば、エチレン、プロピレン、1-メチルプロピレン、1,1-ジメチルプロピレン、2-メチルプロピレン、1,2-ジメチルプロピレン、1,1,2-トリメチルプロピレン、ブチレン、2-メチル-1,4-ブチレン、2,2-ジメチル-1,4-ブチレン、3-メチル-1,4-ブチレン、2,2-ジメチル-1,4-ブチレン、2,3-ジメチル-1,4-ブチレン、2,2,3-トリメチル-1,4-ブチレン、ペンチレン、ヘキサニレン、ヘプタニレン、オクタニレン、ノナニレン、デカニレン等の2価の基、及びこれらの基が、エーテル結合、ウレタン結合で結合した基、並びに、これらの基の炭素原子に結合した水素原子の一部が水酸基に置換された基が挙げられる。エーテル結合を含む基としては、例えば、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド、ポリエチレン-プロピレンオキシド等のポリアルキレンオキシドが挙げられる。ウレタン結合を含む基としては、例えば、エトキシカルボニルアミノエチルエステル、プロポキシカルボニルアミノエチルエステル、ブトキシカルボニルアミノエチルエステル等のアルコキシカルボニルアミノエステルが挙げられる。Lがウレタン結合を含む基である場合は、 $Si-(CH_2)_y-OC(=O)NH-(CH_2)_x-M$ のように2価アルキルを介して結合する。

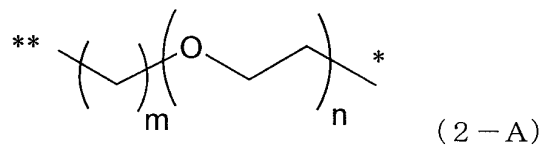
10

20

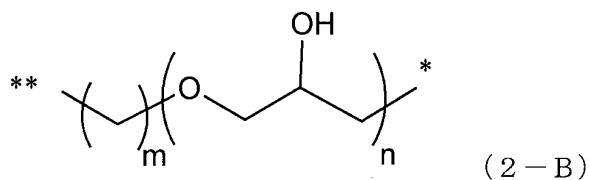
【0016】

Lは、好ましくは下記式(2-A)又は式(2-B)で表される。

【化9】



【化10】



30

(式中、mは2又は3であり、nは0~5の整数であり、式中**で示される箇所は式(1)のケイ素原子との結合箇所であり、及び、*で示される箇所は式(1)のMとの結合箇所である)。

40

【0017】

上記の中でも、Lは好ましくは上記式(2-A)又は(2-B)で表され、 $n=0\sim 2$ であり、 $m=2\sim 3$ である、炭素原子数2~9の基である。特に好ましくは、Lは上記式(2-A)又は(2-B)で表され、 $n=0\sim 1$ であり、 $m=2\sim 3$ である、炭素原子数2~7の基であるのがよい。

【0018】

上記式(1)において、 R^1 は、互いに独立に、上記式(3-A)あるいは(3-B)で表される基である。 R^2 及び R^3 は、互いに独立に、炭素数1~6のアルキル基であり、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等であり、好ましくはメチル基である。 R^5 は水素原子あるいはメチル基である。 R^6 は、水素原子ある

50

いは炭素数 1 ~ 4 のアルキル基であり、好ましくはアルキル基であり、さらに好ましくはメチル基、エチル基、又はプロピル基である。a は 1 ~ 3 の整数であり、好ましくは 1 又は 2 である。b は 0 ~ 20 の整数であり、好ましくは 0 ~ 12 の整数であり、より好ましくは 0 又は 1 ~ 5 である。炭素原子数が多すぎると、立体障害性が大きくなる一方、シロキサン成分の含有量比が少なくなるためにシロキサン由来の特性が低下する恐れがある。

【0019】

好ましくは、上記式において、 R^5 が水素原子あるいはメチル基であり、 R^6 がメチル基、エチル基、又はプロピル基であり、a が 1 又は 2 であり、b が 0 ~ 12 の整数であり、 R^2 及び R^3 が、互いに独立に炭素数 1 ~ 3 のアルキル基である。

【0020】

特に好ましくは、上記式において、 R^5 が水素原子であり、 R^6 がメチル基、エチル基、又はプロピル基であり、a が 1 又は 2 であり、b が 0 ~ 5 の整数であり、 R^2 及び R^3 がメチル基である。

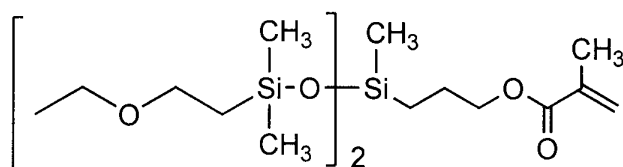
【0021】

上記式(1)において x は 1 ~ 3 の整数である。好ましくは 2 または 3 である。

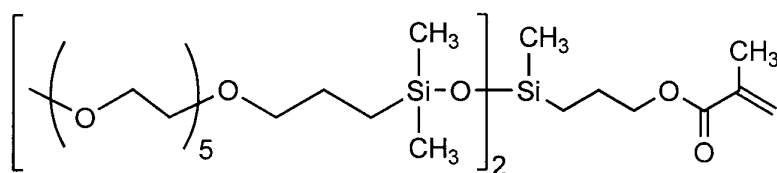
【0022】

上記式(1)で表される化合物としては、例えば、以下の構造が挙げられる。但し、下記構造に制限されるものではない。

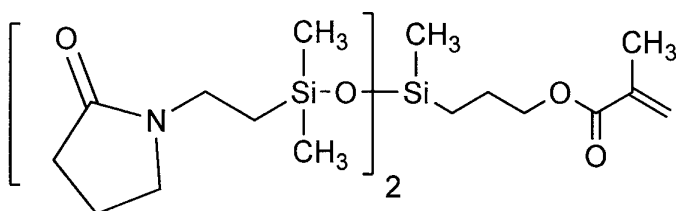
【化11】



【化12】



【化13】



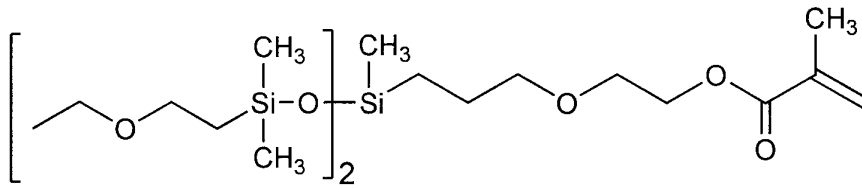
10

20

30

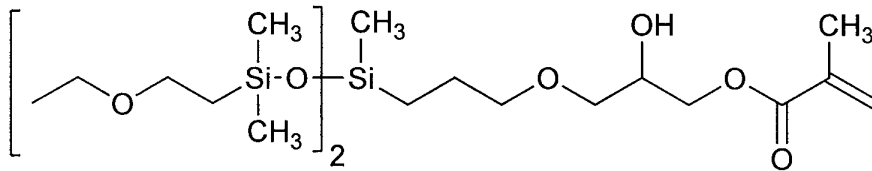
40

【化 1 4】



【化 1 5】

10



【 0 0 2 3】

本発明のシロキサン化合物は耐加水分解性に優れる重合体を与えることができる。該加水分解耐性とは、例えば、該化合物を5質量%の酢酸を含む水/2-プロパノール溶液中で80℃下168時間加熱し、加熱開始時点(0時間)で該化合物をガスクロマトグラフィー(GC)測定して得られるGC面積%を100と定めた場合の、加熱後の該化合物をGC測定して得られるGC面積%の比率で評価することができる。本発明のシロキサン化合物は、加熱開始時点(0時間)での該化合物のGC面積100%に対し、加熱後の該化合物のGC面積80%以上であることができる。

20

【 0 0 2 4】

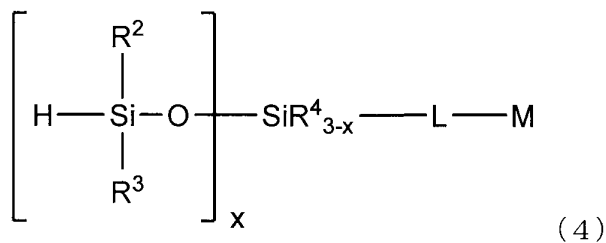
本発明は更に上記式(1)で示される化合物の製造方法を提供する。

(製造方法1)

第1の製造方法として、上記式(1)で示される化合物は、下記式(4)で表されるシロキサン化合物と

30

【化 9】

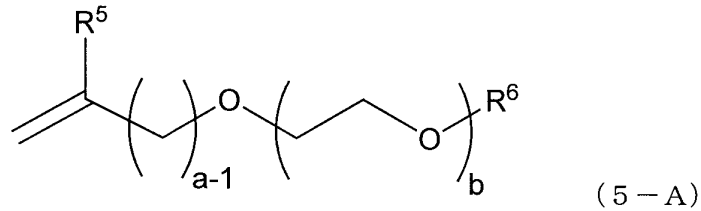


(式中、M、L、R²、R³、R⁴、及びxは上記の通りである)

下記式(5-A)または(5-B)で表される不飽和基含有化合物とを反応させて得られる。

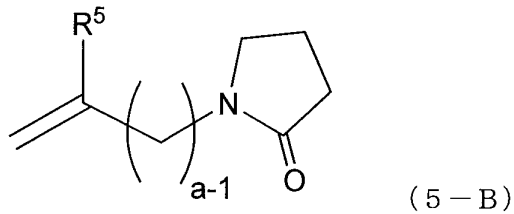
40

【化10】



【化11】

10

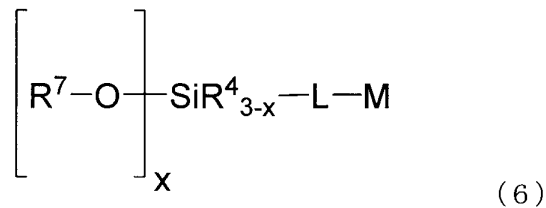
(式中、 R^5 、 R^6 、 a 、及び b は上記の通りである)

20

【0025】

また、上記式(4)で示される化合物は、下記式(6)で表されるアルコキシシラン化合物と

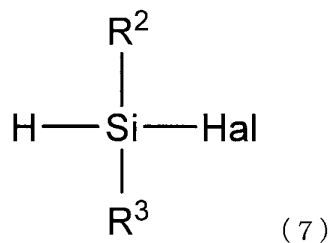
【化16】



30

(M 、 L 、 R^4 、 x は上記の通りであり、 R^7 は炭素数1~5の一価炭化水素基である)
下記式(7)で表されるハロゲン化シラン化合物と

【化17】



40

(R^2 、 R^3 は上記の通りであり、 Hal はハロゲン原子である。)を反応させて得ることができる。

【0026】

R^7 は炭素数1~5の炭化水素基である。好ましくは、メチル基、エチル基、及びプロピル基、ブチル基であり、特に好ましくは、メチル基、及びエチル基である。

【0027】

Hal はハロゲン原子である。ハロゲン原子は好ましくは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ

50

素であり、特に好ましくは、塩素、臭素であり、更に好ましくは、塩素である。ハロゲン原子は特に制限はないが、入手の容易さおよび反応性から塩素が好ましい。

【0028】

上記製造方法1は、従来公知の方法に従い行うことができる。例えば、上記アルコキシシラン化合物(6)に、1モル当量以上のハロゲン化シラン化合物(7)と水を添加して反応させることで上記式(4)で示される化合物を得る。例えば、3-メタクリロキシプロピルトリメトキシシランとクロロジメチルシランを反応させると3-メタクリロキシプロピルトリス(ジメチルシロキシ)シランが得られる。また、この際に、メタノール及び塩化水素も副生する。次いで、得られた化合物(4)に1モル当量以上の不飽和基含有化合物(5-A)または(5-B)を添加し、付加反応を行うことで上記式(1)で示されるシロキサン化合物を得る。また、この際に、付加反応はヒドロシリル化触媒の存在下で行われるのがよい。これらの反応は典型的には、約0 から約150 の温度で行われる。反応温度は特に限定されるものではないが、使用する溶媒の沸点を超えない程度の温度が好ましい。

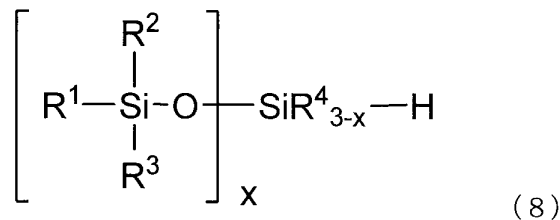
10

【0029】

(製造方法2)

第2の製造方法として、上記式(1)で示される化合物は、下記式(8)で表されるシロキサン化合物と

【化18】



20

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 x は上記の通りである。)

下記式(9)で表される不飽和基含有化合物とを反応させて得られる。

【化19】



30

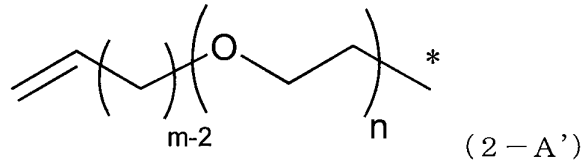
式(9)中、Mはラジカル重合性基であり、上記した通りの基が例示される。反応の容易さから、アクリル基及びメタクリル基を有する基が好ましく、特に好ましくはアクリロイルオキシ基、メタクリロイルオキシ基、アクリルアミド基、又はメタクリルアミド基であり、さらに好ましくはアクリロイルオキシ基又はメタクリロイルオキシ基である。L'は、エーテル結合及びウレタン結合から選ばれる1以上を含んでよい、末端に不飽和結合を有する炭素数2~20の、好ましくは炭素数2~10の一価炭化水素基であり、炭素原子に結合した水素原子の一部が水酸基に置換されていてよい。

40

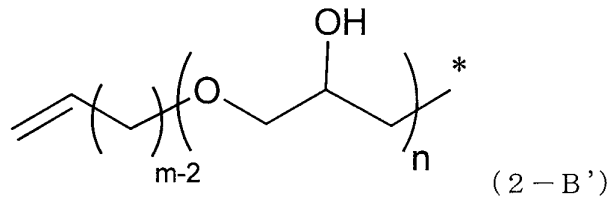
【0030】

L'は、上記したLで示される二価炭化水素基を与えるものであり、Mと結合していない末端に炭素-炭素不飽和結合を有する一価炭化水素基である。L'は、好ましくは、下記式(2-A')あるいは式(2-B')で表される。

【化20】



【化21】



(式中、m及びnは上記の通りであり、式中*で示される箇所は式(9)のMとの結合箇所である)

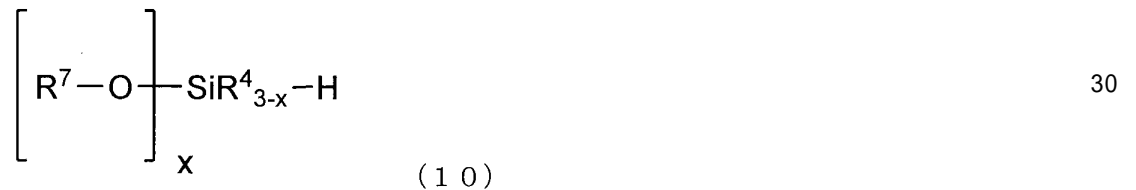
【0031】

上記式(9)で表される不飽和基含有化合物としては、例えば、アリル(メタ)アクリレート、2-アリロキシエチル(メタ)アクリレート、3-アリロキシ-2-ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレート、及びN-アリルアクリルアミドが挙げられるが、これらに制限されるものではない。

【0032】

また、上記式(8)で示される化合物は、下記式(10)で表されるアルコキシシラン化合物と

【化22】



(R⁴、R⁷、及びxは上記の通りである)

下記式(11)で表されるハロゲン化シラン化合物と

【化23】



(R¹、R²、R³、及びHalは上記の通りである)を反応させて得ることができる。

【0033】

上記製造方法2は、従来公知の方法に従い行うことができる。例えば、上記アルコキシシラン化合物(10)に、1モル当量以上のハロゲン化シラン化合物(11)と水を添加して反応させることで上記式(8)で示される化合物を得る。例えば、トリメトキシシランとクロロ(2-エトキシエチル)ジメチルシランを反応させるとトリス(2-エトキシ

10

20

30

40

50

エチルジメチルシロキシ)シランが得られる。また、この際に、メタノール及び塩化水素も副生する。次いで、得られた化合物(8)に1モル当量以上の不飽和基含有化合物(9)を添加し、付加反応を行うことで上記式(1)で示されるシロキサン化合物を得る。また、この際に、付加反応はヒドロシリル化触媒の存在下で行われるのがよい。これらの反応は典型的には、約0 から約150 の温度で行われる。反応温度は特に限定されるものではないが、使用する溶媒の沸点を超えない程度の温度が好ましい。

【0034】

上記製造方法1及び製造方法2において、ハロゲン化シラン化合物(7)または(11)および水の添加量は、典型的にはアルコキシシラン化合物(6)または(10)に対して1モル当量以上となる量比で行われる。下限より少ないと、アルコキシ基が残存する為に好ましくない。また、上記に上限値は無いが、好ましくは1モル当量~3モル当量となる量比で行われる。ハロゲン化シラン化合物および水の添加量が多いと、収率や経済性等の点から好ましくない。

10

【0035】

上記式(5-A)(5-B)及び(9)で表される不飽和基含有化合物の添加量は、典型的には化合物(4)または(8)に対して1モル当量以上となる量比であればよい。上記値より少ないと、ヒドロシリル基が残存するため好ましくない。また、上限値は制限されないが、好ましくは1モル当量~3モル当量となる量比である。不飽和基含有化合物の添加量が多いと、収率や経済性等の点から好ましくない。

【0036】

ヒドロシリル化触媒は従来公知の触媒であればよい。例えば貴金属触媒、特に塩化白金酸から誘導される白金触媒が好適である。特に、塩化白金酸の塩素イオンを重曹で完全中和して白金触媒の安定性を向上させることがよい。触媒の添加量は上記付加反応を進行させるための触媒量であればよい。付加反応の温度も特に制限されるものでなく適宜調整すればよい。特に20 ~ 150、より好ましくは50 ~ 120 がよい。反応時間は例えば1~12時間、好ましくは3~8時間がよい。

20

【0037】

上記反応は反応溶剤を使用することが好ましい。使用する溶剤は特に制限されるものではないが、例えば、ヘキサン、ヘプタンなどの炭化水素系溶剤、トルエンなどの芳香族系溶剤、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶剤、メチルエチルケトン、N,N-ジメチルホルムアミドなどのケトン系溶剤、酢酸エチルなどのエステル系溶剤、等が好適に使用できる。

30

【0038】

反応終了後は、従来公知の方法に従い精製すればよい。例えば、有機層を水で洗浄した後、溶媒を除去することにより生成物を単離することができる。また減圧蒸留や活性炭処理などを使用してもよい。

【0039】

本発明の製造方法1の一例としては、アルコキシシラン化合物(6)に1.2モル当量のハロゲン化シラン化合物(7)と水を同時に滴下する。この際、内温が30 以下となるように滴下速度を調節する。滴下後、室温下で1時間程度反応させることにより反応は完結する。反応の完結後、有機層を水で洗浄し、洗浄液のpHが中性付近(pH=6~8)になったところで有機層を取り出す。有機層に存在する溶媒および未反応の原料を減圧留去することで、上記式(4)で示されるシロキサン化合物を得ることができる。次いで、シロキサン化合物(4)に1.0モル当量の不飽和基含有化合物(5-A)または(5-B)を添加し、内温80 まで昇温させる。これに塩化白金酸重曹中和物・ビニルシロキサン錯体のトルエン溶液(白金含有量0.5wt%)を白金換算で5ppmで添加する。内温80 以上で3時間程度反応させることにより反応は完結する。反応の完結後、有機層をメタノール水(メタノール:水=2:1)で3回洗浄し、有機層を取り出す。有機層に存在する溶媒および未反応の原料を減圧留去することで、上記式(1)で示されるシロキサン化合物を得ることができる。

40

50

【0040】

本発明の製造方法2の一例としては、アルコキシシラン化合物(10)に1.2モル当量のハロゲン化シラン化合物(11)と水を同時に滴下する。この際、内温が30以下となるように滴下速度を調節する。滴下後、室温下で2時間程度反応させることにより反応は完結する。反応の完結後、有機層を水で洗浄し、洗浄液のpHが中性付近(pH=6~8)になったところで有機層を取り出す。有機層に存在する溶媒および未反応の原料を減圧留去することで、上記式(8)で示されるシロキサン化合物を得ることができる。次いで、シロキサン化合物(8)に1.0モル当量の不飽和基含有化合物(9)を添加し、内温80まで昇温させる。これに塩化白金酸重曹中和物・ビニルシロキサン錯体のトルエン溶液(白金含有量0.5wt%)を白金換算で5ppmで添加する。内温80以上で3時間程度反応させることにより反応は完結する。反応の完結後、有機層にn-ヘキサンを100質量部添加し、有機層をメタノール水(メタノール:水=3:1)で3回洗浄し、有機層を取り出す。有機層に存在する溶媒および未反応の原料を減圧留去することで、上記式(1)で示されるシロキサン化合物を得ることができる。

10

【0041】

本発明のシロキサン化合物は、該シロキサン化合物のラジカル重合性基の付加重合から導かれる繰返し単位を有する重合体を与えることができる。本発明のシロキサン化合物は、(メタ)アクリル基など、上記シロキサン化合物のラジカル重合性基Mと重合する基を有する他の化合物(以下、重合性モノマー、または親水性モノマーという)との相溶性が良好である。そのため、重合性モノマーと共重合することにより無色透明の共重合体を与えることができる。また、単独で重合することも可能である。上述の通り、本発明の化合物は耐加水分解性に優れる重合体を与える。本発明のシロキサン化合物と他の重合性(親水性)モノマーとの重合から導かれる繰返し単位を含む共重合体の製造において、本発明のシロキサン化合物の配合割合は、本発明のシロキサン化合物と重合性(親水性)モノマーとの合計100質量部に対して本発明のシロキサン化合物を好ましくは50~90質量部、より好ましくは60~80質量部となる量が良い。

20

【0042】

重合性モノマーとしては、例えば、(メタ)アクリル酸、メチル(メタ)アクリレート、エチル(メタ)アクリレート、(ポリ)エチレングリコールジ(メタ)アクリレート、ポリアルキレングリコールモノ(メタ)アクリレート、ポリアルキレングリコールモノアルキルエーテル(メタ)アクリレート、トリフルオロエチル(メタ)アクリレート、2-ヒドロキシエチル(メタ)アクリレート、2,3-ジヒドロキシプロピル(メタ)アクリレート等のアクリル系モノマー; N,N-ジメチルアクリルアミド、N,N-ジエチルアクリルアミド、N-アクリロイルモルホリン、N-メチル(メタ)アクリルアミド等のアクリル酸誘導体; その他の不飽和脂肪族もしくは芳香族化合物、例えばクロトン酸、桂皮酸、ビニル安息香酸; 及び(メタ)アクリル基などの重合性基を有するシロキサンモノマーが挙げられる。これらは1種単独でも、2種以上を併用してもよい。

30

【0043】

本発明の化合物と上記他の重合性モノマーとの共重合は従来公知の方法により行えばよい。例えば、熱重合開始剤や光重合開始剤など既知の重合開始剤を使用して行うことができる。該重合開始剤としては、2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニル-プロパン-1-オン、アゾビスイソブチロニトリル、アゾビスジメチルバレロニトリル、ベンゾイルパーオキシド、tert-ブチルヒドロパーオキシド、クメンヒドロパーオキシドなどがあげられる。これら重合開始剤は単独または2種以上を混合して用いることができる。重合開始剤の配合量は、重合成分の合計100質量部に対して0.001~2質量部、好ましくは0.01~1質量部であるのがよい。

40

【0044】

本発明の化合物から導かれる繰返し単位を含む重合体は、酸素透過性に優れ、且つ耐加水分解性に優れる。従って、眼科デバイス、例えば、コンタクトレンズ、眼内レンズ、人工角膜を製造するのに好適である。該重合体を用いた眼科デバイスの製造方法は特に制限

50

されるものでなく、従来公知の眼科デバイスの製造方法に従えばよい。例えば、コンタクトレンズ、眼内レンズなどレンズの形状に成形する際には、切削加工法や鋳型（モールド）法などを使用できる。

【実施例】

【0045】

以下、実施例及び比較例を示し、本発明をより詳細に説明するが、本発明は下記の実施例に制限されるものではない。

【0046】

下記実施例及び比較例で行った分析方法は以下の通りである。

a. 核磁気共鳴分析（NMR）

1H-NMR分析によりシロキサン化合物の構造確認を行った。測定は、JEOL製のECS500を用い、測定溶媒として重クロロホルムを使用した。

【0047】

b. ガスクロマトグラフィー分析（GC）

i. 装置とパラメータ

装置：Agilent製GC system 7890A型。検出器：水素炎イオン化検出器（FID）。カラム：J&W HP-5MS（0.25mm*30m*0.25μm）。キャリアガス：ヘリウム。一定流量：1.0mL/分。サンプル注入量：1.0μL。スプリット比：50：1。注入口温度：250。検出器温度：300。

ii. 温度プログラム

開始温度50。開始時間：2分間。勾配：10 /分；終了時温度：300（保持時間：10分間）。

iii. サンプル調製

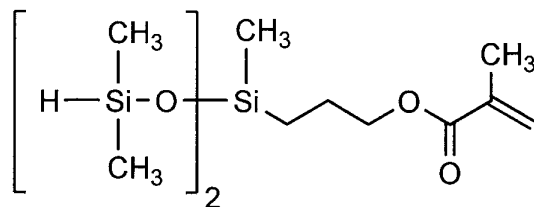
サンプル溶液を希釈することなくGC用バイアル瓶に直接入れた。

【0048】

[合成例1]

ジムロート、温度計、2つの滴下漏斗を付けた1Lの四口ナスフラスコに、3-メタクリロキシプロピルメチルジメトキシシラン400.0gを添加し、内温が30を超えないようにクロロジメチルシラン320.0g、脱イオン水80.0gを滴下漏斗から滴下した。滴下終了後、反応液を室温で1時間攪拌し、ガスクロマトグラフィー（GC）で出発物質の消失を確認して反応終了とした。反応終了後、有機層を分液漏斗に移して水道水で3回洗浄した。有機層を分離し、溶媒及び未反応の原料を内温50で減圧留去した後、減圧蒸留を行うことで以下の式（12）で表されるシロキサン化合物を得た。収量530.2g。

【化24】

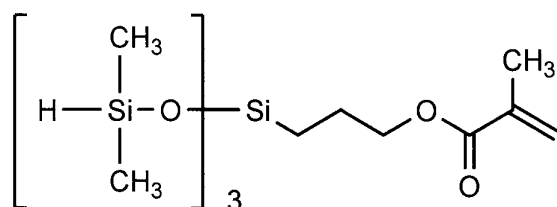


(12)

[合成例2]

3-メタクリロキシプロピルメチルジメトキシシランを3-メタクリロキシプロピルトリメトキシシランに変えた以外は合成例1を繰り返す、以下の式（13）で表されるシロキサン化合物を得た。収量558.0g。

【化 2 5】



(13)

10

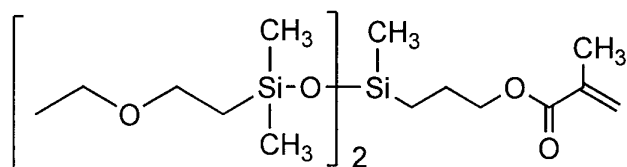
[参考例 1]

ジムロート、温度計、滴下漏斗を付けた 200 mL の三口ナスフラスコに、エチルビニルエーテル 35.0 g、トルエン 35.0 g、塩化白金酸重曹中和物・ビニルシロキサン錯体のトルエン溶液（白金含有量 0.5 wt%）0.04 g を添加し、上記合成例 1 で得たシロキサン化合物（12）50.0 g を滴下漏斗から滴下した。滴下終了後、反応液を 40 で 5 時間攪拌し、ガスクロマトグラフィー（GC）で出発物質の消失を確認して反応終了とした。反応終了後、有機層を分液漏斗に移してメタノール水（メタノール：水 = 2：1）で 3 回洗浄した。有機層を分離し、溶媒及び未反応の原料を内温 50 で減圧留去し、以下の式（14）で表されるシロキサン化合物を得た。収量 65.3 g。以下に ¹H-NMR データを示す。

20

0.0 ppm (15 H)、0.5 ppm (2 H)、0.7 ppm (4 H)、1.1 ppm (6 H)、1.6 ppm (2 H)、2.0 ppm (3 H)、3.5 - 3.6 ppm (8 H)、4.2 ppm (2 H)、5.6 ppm (1 H)、6.1 ppm (1 H)。

【化 2 6】



(14)

30

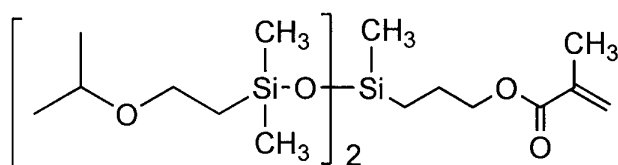
[参考例 2]

エチルビニルエーテルをイソプロピルビニルエーテルに変えた以外は参考例 1 を繰り返して、以下の式（15）で表されるシロキサン化合物を得た。収量 66.0 g。以下に ¹H-NMR データを示す。

0.0 ppm (15 H)、0.5 ppm (2 H)、0.6 ppm (4 H)、1.1 ppm (12 H)、1.6 ppm (2 H)、2.0 ppm (3 H)、3.5 ppm (6 H)、4.2 ppm (2 H)、5.6 ppm (1 H)、6.1 ppm (1 H)。

【化 2 7】

40



(15)

[参考例 3]

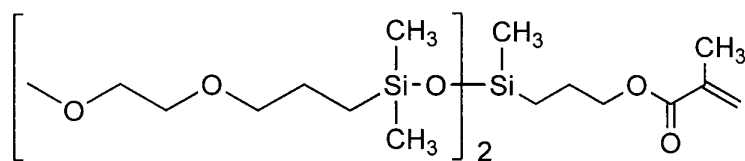
エチルビニルエーテルを 3-メトキシエチルアリルエーテルに変えた以外は参考例 1 を

50

繰り返して、以下の式(17)で表されるシロキサン化合物を得た。収量65.8g。以下に¹H-NMRデータを示す。

0.0ppm(15H)、0.5ppm(6H)、1.6ppm(6H)、2.0ppm(3H)、3.4-3.6ppm(18H)、4.2ppm(2H)、5.6ppm(1H)、6.1ppm(1H)。

【化28】



(17)

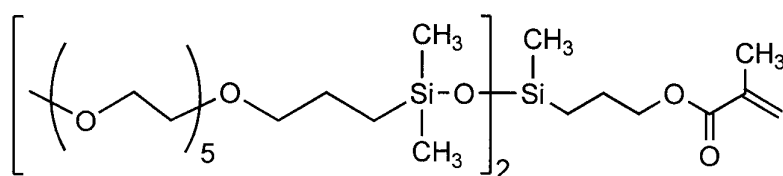
10

[参考例4]

エチルビニルエーテルをメトキシ末端アリルポリエーテル(平均分子量240)に変えた以外は参考例1を繰り返して、以下の式(18)で表されるシロキサン化合物を得た。収量72.5g。以下に¹H-NMRデータを示す。

0.0ppm(15H)、0.5ppm(6H)、1.6ppm(6H)、2.0ppm(3H)、3.4-3.6ppm(50H)、4.2ppm(2H)、5.6ppm(1H)、6.1ppm(1H)。

【化29】



(18)

20

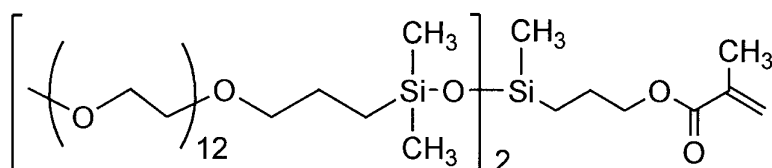
30

[参考例5]

エチルビニルエーテルをメトキシ末端アリルポリエーテル(平均分子量550)に変えた以外は参考例1を繰り返して、以下の式(19)で表されるシロキサン化合物を得た。収量75.3g。以下に¹H-NMRデータを示す。

0.0ppm(15H)、0.5ppm(6H)、1.6ppm(6H)、2.0ppm(3H)、3.4-3.6ppm(106H)、4.2ppm(2H)、5.6ppm(1H)、6.1ppm(1H)。

【化30】



(19)

40

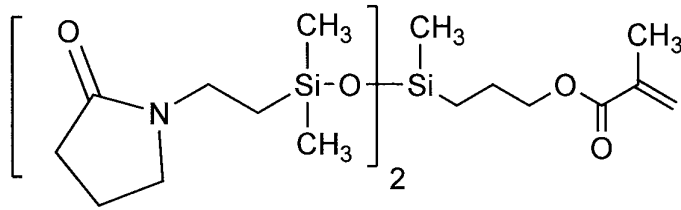
[実施例6]

エチルビニルエーテルをN-ビニルピロリドンに変えた以外は参考例1を繰り返して、以下の式(20)で表されるシロキサン化合物を得た。収量54.6g。以下に¹H-NMRデータを示す。

50

0.0 ppm (15 H)、0.5 ppm (2 H)、1.1 ppm (4 H)、1.6 ppm (2 H)、2.0 ppm (3 H)、2.1 - 2.3 ppm (8 H)、3.3 - 3.4 ppm (8 H)、4.2 ppm (2 H)、5.6 ppm (1 H)、6.1 ppm (1 H)。

【化31】



(20)

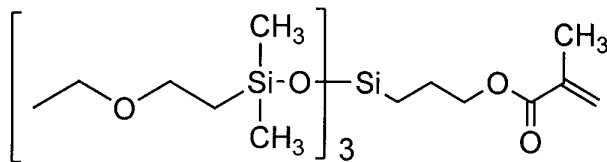
10

[参考例7]

シロキサン化合物(12)を上記合成例2で得たシロキサン化合物(13)に変えた以外は参考例1を繰り返して、以下の式(21)で表されるシロキサン化合物を得た。収量70.4g。以下に1H-NMRデータを示す。

0.0 ppm (12 H)、0.5 ppm (2 H)、0.7 ppm (6 H)、1.1 ppm (9 H)、1.6 ppm (2 H)、2.0 ppm (3 H)、3.5 - 3.6 ppm (12 H)、4.2 ppm (2 H)、5.6 ppm (1 H)、6.1 ppm (1 H)。

【化32】



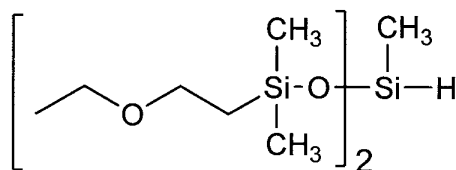
(21)

20

[合成例3]

ジムロート、温度計、2つの滴下漏斗を付けた1Lの四口ナスフラスコに、メチルジメトキシシラン100.0gを添加し、内温が30を超えないようにクロロ(2-エトキシエチル)ジメチルシラン700.0g、脱イオン水100.0gを滴下漏斗から滴下した。滴下終了後、反応液を室温で1時間攪拌し、ガスクロマトグラフィー(GC)で出発物質の消失を確認して反応終了とした。反応終了後、有機層を分液漏斗に移して水道水で2回洗浄した。有機層を分離し、溶媒及び未反応の原料を内温50で減圧留去した後、減圧蒸留を行うことで以下の式(22)で表されるシロキサン化合物を得た。収量460.6g。

【化33】



(22)

30

[合成例4]

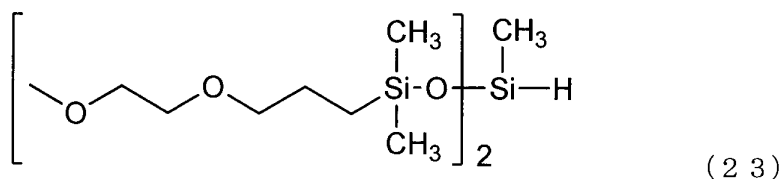
クロロ(2-エトキシエチル)ジメチルシランをクロロ(3-(2-メトキシエトキシ)プロピル)ジメチルシランに変えた以外は合成例1と同様に行い、以下の式(23)で

40

50

表されるシロキサン化合物を得た。収量 453.0 g。

【化 3 4】

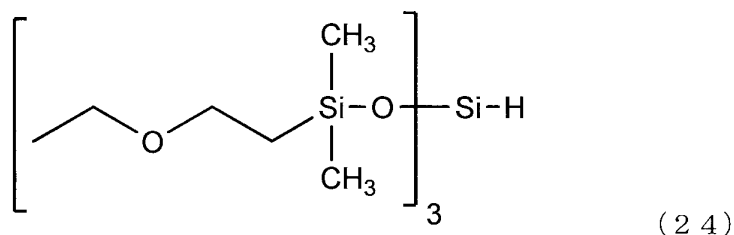


10

【合成例 5】

メチルジメトキシシランをトリメトキシシランに変えた以外は合成例 1 と同様に行い、以下の式 (24) で表されるシロキサン化合物を得た。収量 487.1 g。

【化 3 5】



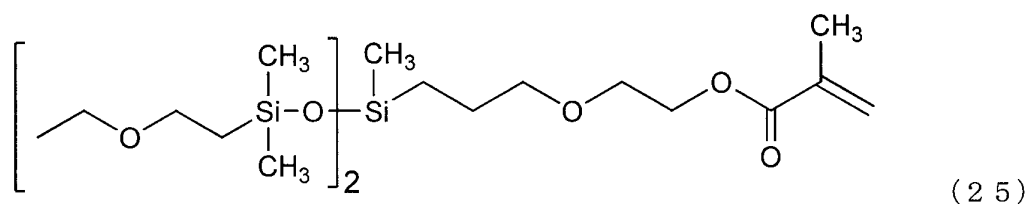
20

【参考例 8】

ジムロート、温度計、滴下漏斗を付けた 200 mL の三口ナスフラスコに、2-アリロキシエチルメタクリレート 50.0 g、トルエン 50.0 g、塩化白金酸重曹中和物・ビニルシロキサン錯体のトルエン溶液 (白金含有量 0.5 wt%) 0.04 g を添加し、上記合成例 3 で得たシロキサン化合物 (22) 50.0 g を滴下漏斗から滴下した。滴下終了後、反応液を 50 で 5 時間攪拌し、ガスクロマトグラフィー (GC) で出発物質の消失を確認して反応終了とした。反応終了後、有機層に n-ヘキサンを 100.0 g 添加し、有機層を分液漏斗に移してメタノール水 (メタノール : 水 = 3 : 1) で 3 回洗浄した。有機層を分離し、溶媒及び未反応の原料を内温 50 で減圧留去し、以下の式 (25) で表されるシロキサン化合物を得た。収量 89.5 g。以下に 1H-NMR データを示す。0.0 ppm (15 H)、0.5 ppm (2 H)、0.7 ppm (4 H)、1.1 ppm (6 H)、1.6 ppm (2 H)、2.0 ppm (3 H)、3.4 ppm (2 H)、3.5 - 3.6 ppm (10 H)、4.2 ppm (2 H)、5.6 ppm (1 H)、6.1 ppm (1 H)。

30

【化 3 6】



40

【参考例 9】

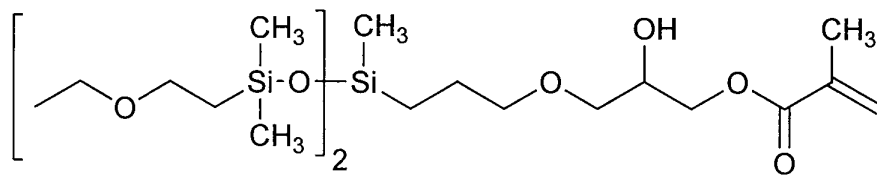
2-アリロキシエチルメタクリレート を 3-アリロキシ-2-ヒドロキシプロピルメタ

50

クリレートに変えた以外は参考例 8を繰り返して、以下の式(26)で表されるシロキサン化合物を得た。収量60.6g。以下に¹H-NMRデータを示す。

0.0ppm(15H)、0.5ppm(2H)、0.7ppm(4H)、1.1ppm(6H)、1.6ppm(2H)、2.0ppm(3H)、3.4-3.6ppm(12H)、4.0ppm(1H)、4.2ppm(2H)、5.6ppm(1H)、6.1ppm(1H)。

【化37】



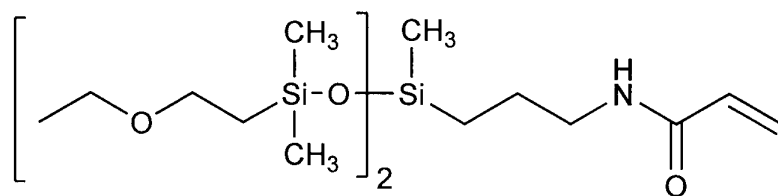
10

[参考例 10]

2-アリロキシエチルメタクリレートを変えた以外は参考例 8を繰り返して、以下の式(27)で表されるシロキサン化合物を得た。収量50.2g。以下に¹H-NMRデータを示す。

0.0ppm(15H)、0.6ppm(2H)、0.7ppm(4H)、1.1ppm(6H)、1.6ppm(2H)、2.0ppm(3H)、3.3ppm(2H)、3.5-3.6ppm(8H)、5.6ppm(1H)、5.7ppm(1H)、6.1ppm(1H)、6.3ppm(1H)。

【化38】



20

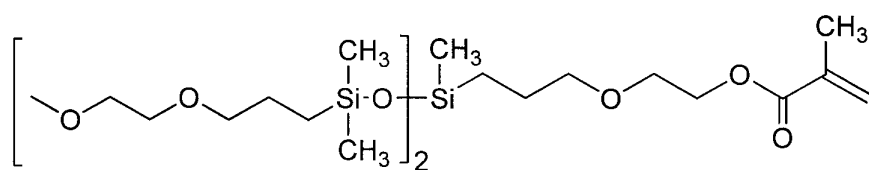
30

[参考例 11]

シロキサン化合物(22)を上記合成例4で得たシロキサン化合物(23)に変えた以外は参考例 8を繰り返して、以下の式(28)で表されるシロキサン化合物を得た。収量53.2g。以下に¹H-NMRデータを示す。

0.0ppm(15H)、0.5ppm(6H)、1.6ppm(6H)、2.0ppm(3H)、3.4-3.7ppm(22H)、4.2ppm(2H)、5.6ppm(1H)、6.1ppm(1H)。

【化39】



40

[参考例 12]

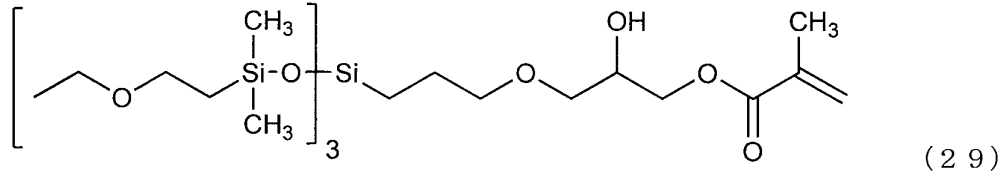
シロキサン化合物(22)を上記合成例5で得たシロキサン化合物(24)に変えた以

50

外は参考例 9 を繰り返して、以下の式 (29) で表されるシロキサン化合物を得た。収量 58.3 g。以下に 1H-NMR データを示す。

0.0 ppm (12 H)、0.5 ppm (2 H)、0.7 ppm (6 H)、1.1 ppm (9 H)、1.6 ppm (2 H)、2.0 ppm (3 H)、3.4 - 3.6 ppm (16 H)、4.0 ppm (1 H)、4.2 ppm (2 H)、5.6 ppm (1 H)、6.1 ppm (1 H)。

【化 40】

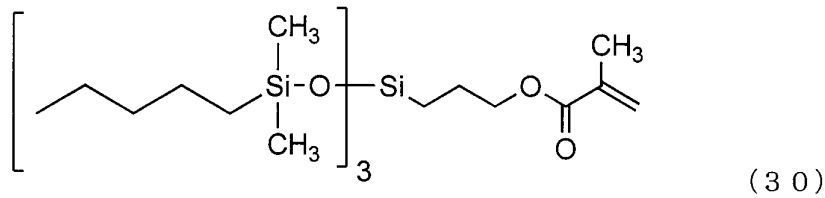


10

[比較例 1]

エチルビニルエーテルを 1 - ペンテンに変えた以外は参考例 7 と同様に行い、以下の式 (30) で表されるシロキサン化合物を得た。収量 73.5 g。

【化 41】

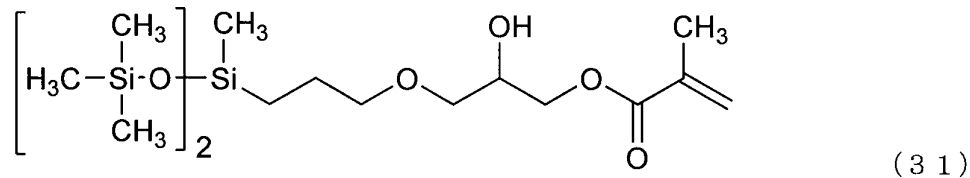


20

[比較例 2]

比較例 2 では、ソフトコンタクトレンズ用モノマーとして広く用いられている以下構造を有する化合物を使用した。

【化 42】



30

【 0 0 4 9 】

[耐加水分解性試験]

上記で得たシロキサン化合物の各々について、下記試験を行った。

20 mL スクリュー管に、シロキサン化合物 0.1 g、2 - プロパノール (3.90 g)、酢酸 (0.24 g)、蒸留水 (0.90 g)、及び重合禁止剤として 2, 6 - ジ - t - ブチル - 4 - メチルフェノール (2 mg) を入れてよく混合し、密閉した。該スクリュー管を 80 °C に 168 時間置いた。混合直後 (0 時間) の混合溶液及び 168 時間置いた後の混合溶液を夫々ガスクロマトグラフィー測定に付した。ガスクロマトグラフィーの測定条件は上記した通りである。

混合直後 (0 時間) のシロキサン化合物のピーク面積 (100%) に対する、168 時

40

50

間後のシロキサン化合物のピーク面積割合(%)を算出した。結果を表1に示す。尚、ガスクロマトグラフィー測定により得られたピーク面積は含まれる成分量に比例する。数値が高いほど加水分解による重量減少が少なく、耐加水分解性に優れることを意味する。

【0050】

【親水性モノマーとの相溶性評価方法】

親水性モノマーとの相溶性は、眼科用デバイスの製造において広く用いられるN-ビニルピロリドン(NVP)を用いて評価した。シロキサン化合物とNVPを同質量比で混合し、25℃の条件下で10分間攪拌を行った。攪拌後、25℃の条件下で5時間静置させ、その外観を目視により観察し、以下の指標に基づき評価した。

○：均一かつ透明 ×：白濁

結果を下記表1に示す。

【0051】

【表1】

	シロキサン化合物番号	耐加水分解性試験 168時間後の GC面積割合(%)	相溶性試験
参考例1	(14)	88.9	○
参考例2	(15)	91.5	○
参考例3	(17)	89.7	○
参考例4	(18)	87.3	○
参考例5	(19)	分解物非検出 ¹⁾	○
実施例6	(20)	82.4	○
参考例7	(21)	92.3	○
参考例8	(25)	90.1	○
参考例9	(26)	83.0	○
参考例10	(27)	81.2	○
参考例11	(28)	82.5	○
参考例12	(29)	84.2	○
比較例1	(30)	89.6	×
比較例2	(31)	19.0	○

¹⁾ 参考例5のシロキサン化合物は、炭素数が多く高分子量であるためGC測定はできなかったが、加水分解による低分子量分解物が検出されなかったことから、耐加水分解性は良好であると判断できる。

【0052】

表1に示す通り、比較例1のシロキサン化合物は、NVPと相溶せず、白濁した。また、比較例2のシロキサン化合物は、上記した条件下、80℃にて168時間置くと加水分解され、成分含有量が著しく減少した。即ち、耐加水分解性に劣る。これに対し、本発明のシロキサン化合物は、親水性モノマーであるNVPとの相溶性に優れ、また、上記条件下でのピーク面積割合の減少が少なく、また分解物もみられず、耐加水分解性に優れる。さらには、本発明のシロキサン化合物はポリシロキサン構造を有するため、他の重合性モノマーと共重合することにより、無色透明であり、酸素透過性に優れる硬化物を与えることができる。

【産業上の利用可能性】

【0053】

本発明のシロキサン化合物は、(メタ)アクリル系モノマー等の他の重合性モノマーとの相溶性に優れ、(共)重合されることにより耐加水分解性に優れた、眼科用デバイス等

10

20

30

40

50

を含む医療用デバイスに適用するのに好適な重合体を与える。本発明の化合物及び該化合物の製造方法は、コンタクトレンズ材料、眼内レンズ材料、及び人工角膜材料など、眼科デバイスの製造のために有用である。

フロントページの続き

- (56)参考文献 国際公開第82/003397(WO, A1)
特開2001-233915(JP, A)
特開2001-220394(JP, A)
特表2005-518826(JP, A)
国際公開第2014/197699(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07F	7/10
A61L	27/18
C08F	30/08
C07B	61/00