

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-2300

(P2004-2300A)

(43) 公開日 平成16年1月8日(2004.1.8)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 493/04

G01N 33/532

F I

C07D 493/04

G01N 33/532

I O I C

B

テーマコード (参考)

4C071

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 39 頁)

(21) 出願番号 特願2003-16454 (P2003-16454)
(22) 出願日 平成15年1月24日 (2003.1.24)
(31) 優先権主張番号 特願2002-64040 (P2002-64040)
(32) 優先日 平成14年3月8日 (2002.3.8)
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)
(31) 優先権主張番号 特願2002-88380 (P2002-88380)
(32) 優先日 平成14年3月27日 (2002.3.27)
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(71) 出願人 000003300
東ソー株式会社
山口県周南市開成町4560番地
(72) 発明者 松本 正勝
東京都町田市原町田1-4-10-508
(72) 発明者 渡辺 信子
神奈川県鎌倉市常盤937-130
(72) 発明者 山田 雅士
神奈川県横浜市鶴見区岸谷1-26-3-402
Fターム(参考) 4C071 AA01 BB01 CC13 EE03 FF03
GG01 GG03 JJ01 JJ04 JJ05
KK01 LL10

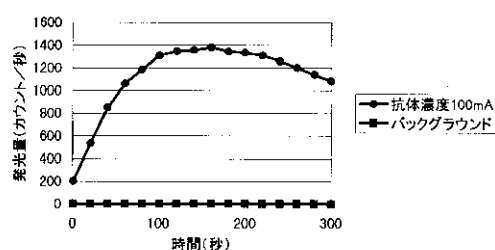
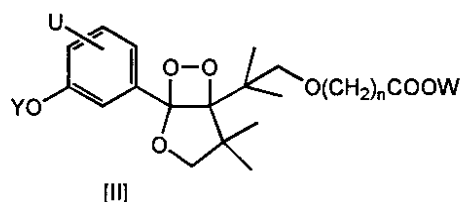
(54) 【発明の名称】 1, 2 - ジオキセタン誘導体及びそれを用いた試薬

(57) 【要約】

【課題】臨床検査等の分野で応用するために、化合物自体が安定で取扱いが容易であり、測定の高感度化のために、測定時においてバックグラウンドの低減が可能となり、有機化合物及び生物学的分子への標識が可能な 1, 2 - ジオキセタン誘導体化合物を提供する。

【解決手段】式 [I I]

【化 1】



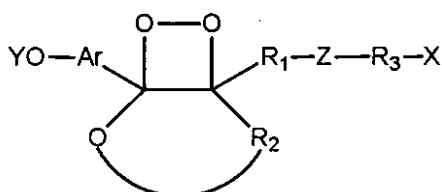
で表される 1, 2 - ジオキセタン誘導体 (式中、Y は水素原子、アシル基、又は - Si (R₄ R₅ R₆) (ただし、R₄、R₅ 及び R₆ は互いに独立にアルキル基又はアリール基であり、n は 1 から 20 までの整数である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 [I]

【化 1】



[I]

10

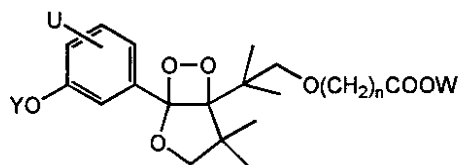
で表される 1, 2 - ジオキセタン誘導体 (式中、A r はアルキル基、アリール基、ハロゲン原子、アルコキシル基、カルボキシル基、ホルミル基、アルキルエステル、アリールエステル、アルキルケトン、アリールケトン又は複素環が結合していてもよいアリール基であり、X は有機化合物又は生物学的分子への標識可能な置換基又はエステルであり、Y は水素原子、アシル基、又は - S i (R₄ R₅ R₆) (ただし、R₄、R₅ 及び R₆ は互いに独立にアルキル基又はアリール基である。) で表される基であり、Z はアルキル基、アリール基、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、- (C O) - O -、- O - (C O) -、- N H -、- N H - C O -、- C O - N H -、- O S i (R₇ R₈) - (ただし、R₇ 及び R₈ は互いに独立にアルキル基又はアリール基である。)、又は - (R₉ R₁₀) S i O - (ただし、R₉ 及び R₁₀ は互いに独立にアルキル基又はアリール基である。) で表される基であり、R₁、R₂ はアルキル基、又はアリール基であり、R₃ はスペーサーである。)。

20

【請求項 2】

請求項 1 に記載の 1, 2 - ジオキセタン誘導体において、式 [I I]

【化 2】



[II]

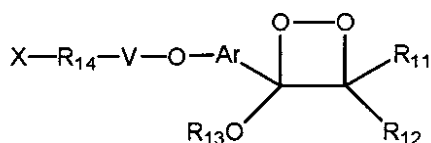
30

で表される 1, 2 - ジオキセタン誘導体 (式中、Y は前記式 [I] の Y と同じであり、n は 1 から 20 までの整数である。W は水素原子、アルキル基、又はスクシンイミド置換基であり、U は水素原子、アルキル基、アリール基、ハロゲン原子、アルコキシル基、カルボキシル基、ホルミル基、アルキルエステル、アリールエステル、アルキルケトン、アリールケトン又は複素環である。)。

【請求項 3】

一般式 [I I I]

【化 3】



[III]

40

50

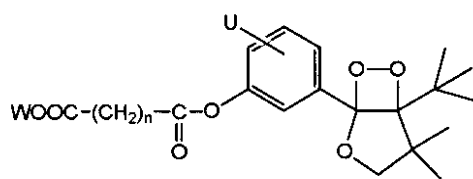
で表される 1, 2 - ジオキセタン誘導体 (式中、Ar はアルキル基、アリール基、ハロゲン原子、アルコキシ基、カルボキシ基、ホルミル基、アルキルエステル、アリールエステル、アルキルケトン、アリールケトン又は複素環が結合していてもよいアリール基であり、X は有機化合物又は生物学的分子への標識可能な置換基又はエステルである。V はカルボニル基又は $-Si(R_{15}R_{16})-$ (ただし、 R_{15} 及び R_{16} は互いに独立にアルキル基又はアリール基である。) で表される基であり、 R_{11} 、 R_{12} はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基又はアリール基であるか、または、 R_{11} 、 R_{12} は一体となり、ジオキセタン環にスピロ結合する環式又は多環式有機環基を形成してもよい。 R_{13} はアルキル基、アリール基であるか、又は R_{13} と R_{11} もしくは R_{13} と R_{12} とが一体となってジオキセタン環とヘテロ原子を含む縮合環を形成してもよい。また、 R_{14} は

10

【請求項 4】

請求項 3 に記載の 1, 2 - ジオキセタン誘導体において、式 [IV]

【化 4】



[IV]

20

で表される 1, 2 - ジオキセタン誘導体 (式中、n は 1 から 20 までの整数である。W は水素原子、アルキル基、又はスクシンイミド置換基であり、U は水素原子、アルキル基、アリール基、ハロゲン原子、アルコキシ基、カルボキシ基、ホルミル基、アルキルエステル、アリールエステル、アルキルケトン、アリールケトン又は複素環である。)

【請求項 5】

請求項 1 乃至 4 のいずれか 1 項に記載の 1, 2 - ジオキセタン誘導体を含有することを特徴とする化学発光試薬。

【請求項 6】

請求項 1 乃至 4 のいずれか 1 項に記載の 1, 2 - ジオキセタン誘導体が、その X 又は W の一部を介して特異的結合性を有する物質と結合しているをことを特徴とする免疫測定試薬。

30

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、1, 2 - ジオキセタン誘導体に関する。本発明の 1, 2 - ジオキセタン誘導体は化学発光を誘導することができる化合物であり、例えば免疫測定等の基質として使用することができる。

【0002】

40

【従来の技術】

1, 2 - ジオキセタン誘導体は、従来より種々合成されており、特に 3 位にスピロアダマンチル基が結合した化合物は化学発光基質として有用であることが知られている (例えば、特許文献 1、特許文献 2 参照)。また、本発明者らが既に製造したものとして、各種の化合物が知られている (例えば、特許文献 3 ~ 6 参照)。これらの 1, 2 - ジオキセタン誘導体は、リン酸エステル基などの酵素認識部位を有しており、酵素によってトリガリングされることにより発光する。これら一連の化合物は、免疫反応後に固相に吸着している抗原または抗体に標識された酵素の活性を化学発光反応で検出する方法に用いられる。この方法においては測定系に 1, 2 - ジオキセタン溶液を添加するので、全く酵素が存在しない場合においても熱、微量不純物など非酵素分解反応による発光を検出し、バックグラ

50

ウンドの上昇を招いている。このバックグラウンドの上昇は検出感度に大きく影響するので問題となっていた。

【 0 0 0 3 】

そのため、各種の化合物が合成されている（例えば、特許文献 7 ～ 9 参照）が、ジオキセタン自体の安定性が依然課題として残っていた。

【 0 0 0 4 】

【特許文献 1】

特公平 5 - 2 1 9 1 8 号公報

【特許文献 2】

特公平 5 - 4 5 5 9 0 号公報

10

【特許文献 3】

特開平 8 - 2 4 5 6 1 5 号公報

【特許文献 4】

特開平 8 - 1 6 9 8 8 5 号公報

【特許文献 5】

特開平 8 - 1 6 5 2 8 7 号公報

【特許文献 6】

特開 2 0 0 2 - 3 3 8 5 7 6 号公報

【特許文献 7】

特許 2 5 7 2 1 7 1 号公報

20

【特許文献 8】

特表平 0 8 - 5 0 2 9 6 8 号公報

【特許文献 9】

特表 2 0 0 2 - 5 0 8 6 5 4 号公報

【 0 0 0 5 】

【発明が解決しようとする課題】

1, 2 - ジオキセタン誘導体に関しては前記のように様々な検討がなされ、種々の化合物が創出されている。しかしながら、臨床検査等の分野で応用するためには化合物自体が安定で取扱いが容易であり、高感度化のために、測定時における低バックグラウンドの性能が要求され、従来化合物よりもさらに優れた化合物の創出が望まれていた。

30

【 0 0 0 6 】

【課題を解決するための手段】

本願発明者らは、前記のような状況の下、従来化合物よりもさらに優れた化合物を創出するために鋭意検討した結果、安定な骨格を有しており、さらに免疫測定等の測定時にバックグラウンド低減が可能となる、有機化合物及び生物学的分子への標識可能な 1, 2 - ジオキセタン誘導体を合成し、本発明を完成したものである。

【 0 0 0 7 】

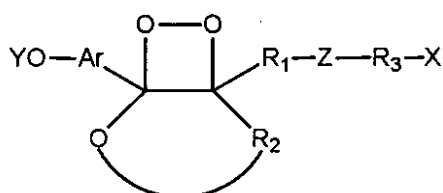
すなわち本発明は、

一般式 [I]

【 0 0 0 8 】

40

【化 5】



[I]

で表される 1, 2 - ジオキセタン誘導体（式中、Ar はアルキル基、アリール基、ハロゲ

50

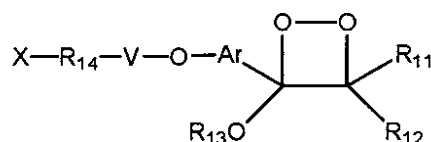
ン原子、アルコキシル基、カルボキシル基、ホルミル基、アルキルエステル、アリールエステル、アルキルケトン、アリールケトン又は複素環が結合していてもよいアリール基であり、Xは有機化合物又は生物学的分子への標識可能な置換基又はエステルであり、Yは水素原子、アシル基、又は $-Si(R_4 R_5 R_6)$ （ただし、 R_4 、 R_5 及び R_6 は互いに独立にアルキル基又はアリール基である。）で表される基であり、Zはアルキル基、アリール基、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、 $-(CO)-O-$ 、 $-O-(CO)-$ 、 $-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-OSi(R_7 R_8)-$ （ただし、 R_7 及び R_8 は互いに独立にアルキル基又はアリール基である。）、又は $-(R_9 R_{10})SiO-$ （ただし、 R_9 及び R_{10} は互いに独立にアルキル基又はアリール基である。）で表される基であり、 R_1 、 R_2 はアルキル基、又はアリール基であり、 R_3 はスペーサーである。）。 10

【0009】

また本発明は、一般式 [I I I]

【0010】

【化6】



20

[III]

で表される 1, 2 - ジオキセタン誘導体（式中、Arはアルキル基、アリール基、ハロゲン原子、アルコキシル基、カルボキシル基、ホルミル基、アルキルエステル、アリールエステル、アルキルケトン、アリールケトン又は複素環が結合していてもよいアリール基であり、Xは有機化合物又は生物学的分子への標識可能な置換基又はエステルである。Vはカルボニル基又は $-Si(R_{15} R_{16})-$ （ただし、 R_{15} 及び R_{16} は互いに独立にアルキル基又はアリール基である。）で表される基であり、 R_{11} 、 R_{12} はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基又はアリール基であるか、または、 R_{11} 、 R_{12} は一体となり、ジオキセタン環にスピロ結合する環式又は多環式有機環基を形成してもよい。 R_{13} はアルキル基、アリール基であるか、又は R_{13} と R_{11} もしくは R_{13} と R_{12} とが一体となってジオキセタン環とヘテロ原子を含む縮合環を形成してもよい。また、 R_{14} はスペーサーである。）。 30

【0011】

さらに本発明は、上述の 1, 2 - ジオキセタン誘導体を含有することを特徴とする化学発光試薬である。また本発明は、上述の 1, 2 - ジオキセタン誘導体が、そのX又はWの一部を介して特異的結合性を有する物質と結合しているをことを特徴とする免疫測定試薬である。以下、本発明を詳細に説明する。

【0012】

本明細書中で「アルキル基」とは、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 20 個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基をいい、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコサニルなどの直鎖の基又は前記のアルキル基が適宜分枝状に結合した基をいう。前記のアルキル基が有していてもよい置換基とは、例えば、ヒドロキシル基、アルコキシル基、アリール基等である。

【0013】

本明細書で「アルコキシル基」とは、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、メトキシエトキシ、メトキシプロポキシ、エトキシ 50

エトキシ、エトキシプロポキシ、メトキシエトキシエトキシ基等の炭素数 1 ~ 20 個のアルコキシル基が直鎖状又は分枝状に 1 ~ 5 個結合したもの等を挙げることができる。本明細書で「アリール基」とは、例えば、フェニル、ナフチル基等の炭素数 6 ~ 20 個の芳香族炭化水素基、又は、フリル、チエニル、ピリジル基等の環内に 1 ~ 5 個の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を有するヘテロアリール基等を挙げることができる。

【0014】

本明細書で「アシル基」とは、例えばホルミル基、アセチル基、スクシニル基、ベンゾイル基、1-ナフトイル基、2-ナフトイル基等があげられる。また、本明細書中で「環式有機環基」とは、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_5 \sim C_{10}$ の環式アルキレンであり、「多環式有機環基」とは、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、ハロゲン及びハロ- $C_1 \sim C_{10}$ アルキルの中から独立して選ばれた 1 ~ 10 個の基で任意に置換された炭素原子数 6 ~ 30 の多環式アルキレンである。例えばアダマンチル基、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル等であり、また、その多環式有機環基の任意の炭素にハロゲン原子、アルキル基、アリール基、シアノ基、アミド基、アルコキシ基あるいはカルボキシル基が結合していても構わない。

10

【0015】

さらに、本明細書中で「複素環」とは、例えば、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、フラザン、ピラン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン等を挙げることができる。「ハロゲン原子」とはフッ素、塩素、臭素等である。

20

【0016】

X は有機化合物又は生物学的分子への標識可能な置換基又はエステルであるが、このうち有機化合物又は生物学的分子への標識可能な置換基としては、カルボン酸、スクシンイミドオキシ置換基、酸クロライド、アミノ基、マレイミド基、スクシニイミドキシカルボニル基などが例示され、エステルとしては $C_1 \sim C_6$ のアルキルエステルなどが例示される。 R_3 及び R_{14} はスペーサーであるが、例えば $-(CH_2)_n-$ 、又は $-(CH_2)_nNH-$ など (n は 1 から 20 までの整数) が例示される。

【0017】

また一般式 [III] において、 R_{13} と R_{11} 又は R_{13} と R_{12} とが一体となってジオキセタン環とヘテロ原子を含む縮合環を形成する場合としては、例えばジオキセタン環とフラン環との縮合環、またはジオキセタン環とピラン環との縮合環を例示することができる。

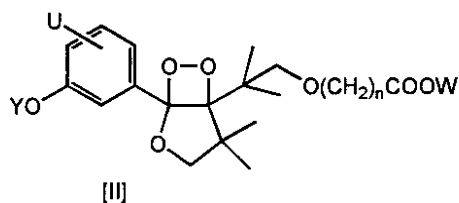
30

【0018】

このうち、一般式 [I] の中では、式 [II]

【0019】

【化 7】



40

(式中、Y は前記式 [I] の Y と同じであり、 n は 1 から 20 までの整数である。W は水素原子、アルキル基、又はスクシンイミド置換基であり、U は水素原子、アルキル基、アリール基、ハロゲン原子、アルコキシル基、カルボキシル基、ホルミル基、アルキルエステル、アリールエステル、アルキルケトン、アリールケトン又は複素環である。) で示される 1, 2-ジオキセタン誘導体が好ましいものである。更に好ましくは、U が水素原子、 n が 1 ~ 15、W が水素原子、エチル基などの炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、又はスクシンイミド、Y が炭素数 1 ~ 6 のアシル基又は $-Si(R_4 R_5 R_6)$ [特に R_4 、 R_5 、

50

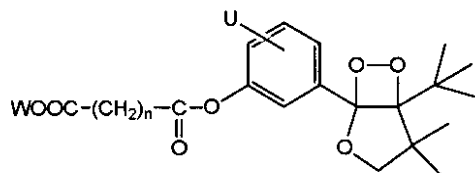
R₆ が炭素数 1 ~ 6 のアルキル基の場合] である。

【 0 0 2 0 】

一般式 [I I I] の中では、式 [I V]

【 0 0 2 1 】

【 化 8 】



[IV]

10

(式中、n は 1 から 2 0 までの整数である。W は水素原子、アルキル基、又はスクシンイミド置換基であり、U は水素原子、アルキル基、アリール基、ハロゲン原子、アルコキシ基、カルボキシ基、ホルミル基、アルキルエステル、アリールエステル、アルキルケトン、アリールケトン又は複素環である。) で示される 1 , 2 - ジオキセタン誘導体が好ましいものである。更に好ましくは、U が複素環、特に C F₃ などの置換基を有していてもよいイソオキサゾール環であり、n が 1 ~ 6 であり、W がスクシンイミド基、水素原子、又はアルキル基である。

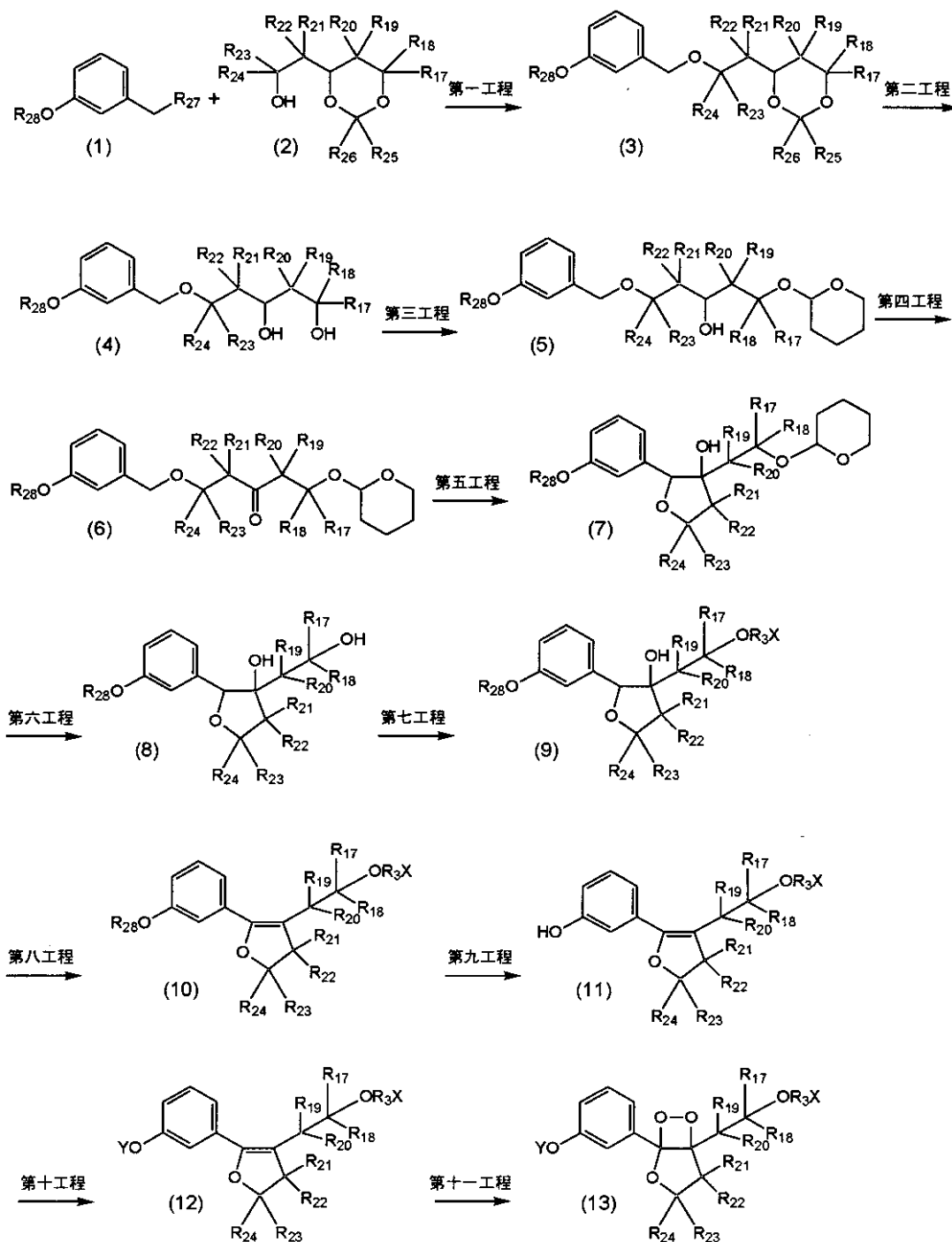
20

【 0 0 2 2 】

前記一般式 [I] で表される化合物がジヒドロフラン誘導体の場合の製造方法は、例えば、下記の方法を挙げることができる。

【 0 0 2 3 】

【 化 9 】



10

20

30

(式中、 R_3 、 X 及び Y は前記一般式〔I〕の R_3 、 X 及び Y と同じである。 $R_{17} \sim R_{26}$ はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基又はアリール基である。 R_{27} はハロゲン原子、置換スルホニルオキシ基又はヒドロキシル基である。 R_{28} はアルキル基である。)

40

(第1工程)本工程は、前記一般式(1)で表される化合物を前記一般式(2)で表される化合物と反応させることによって前記一般式(3)で表される化合物を製造するものである。反応は当業者に熟知された、いわゆる、ウィリアムソン合成により達成することができる。ここで、前記一般式(1)で表される化合物の置換基 R_{27} がハロゲン原子又は置換スルホニルオキシ基である場合は直接反応に付し、 R_{27} がヒドロキシル基である場合には、一旦反応系中でハロゲン化トシル等によりスルホニルオキシ基に変換してから反応に付すことで本工程を達成することができる。

【0024】

(第2工程)本工程は、前記一般式(3)で表される化合物を脱保護することによって、

50

前記一般式(4)で表される化合物を製造するものである。本工程における脱保護反応は、酸を用いることにより行うことができる。前記酸としては塩酸等を用いることができ、この時、溶媒はTHF等のエーテルを用いることができる。

【0025】

(第3工程)本工程は、前記一般式(4)で表される化合物のアルコール性水酸基の一つを保護することによって、前記一般式(5)で表される化合物を製造するものである。本工程における保護反応は、3,4-ジヒドロ-2H-ピランを用いることにより行うことができる。この時、溶媒はジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素を用いることができる。さらに触媒としてPPTS(p-トルエンスルホン酸ピリジニウム)を用いることにより、効率良く目的物を得ることができる。

10

【0026】

(第4工程)本工程は、前記一般式(5)で表される化合物を酸化することによって、前記一般式(6)で表される化合物を製造するものである。本工程における酸化は、クロム系酸化剤又は活性化剤を用いることにより行うことができる。前記クロム系酸化剤としてはピリジニウムクロロクロメート(PPC)、ピリジニウムジクロロクロメート(PDC)等を用いることができ、この時、溶媒はジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素を用いることができる。また、前記活性化剤を用いる場合は、Py・SO₃/トリエチルアミン/DMSO、Ac₂O/DMSO系等のような溶媒との組み合わせで反応を行うことができる。

【0027】

(第5工程)本工程は、前記一般式(6)で表される化合物を閉環させ、前記一般式(7)で表される化合物を製造するものである。反応はリチウムジイソピロピルアミド等の2級アミンのリチウム塩又はt-ブトキシカリウム等の塩基を用いて行うものである。溶媒としては、THF、DMSO等の有機溶媒を用いることができ、0～室温で、1～5時間反応を行うことが好ましい。

20

【0028】

(第6工程)本工程は、前記一般式(7)で表される化合物を脱保護することによって、前記一般式(8)で表される化合物を製造するものである。本工程における脱保護反応は、酸を用いることにより行うことができる。前記酸としては塩酸等を用いることができ、この時、溶媒はメタノール等のアルコールを用いることができる。

30

【0029】

(第7工程)本工程は、前記一般式(8)で表される化合物をR₃X置換基を有する化合物と反応させることによって前記一般式(9)で表される化合物を製造するものである。反応は当業者に熟知された、いわゆる、ウィリアムソン合成等により達成することができる。

【0030】

(第8工程)本工程は、前記一般式(9)で表される化合物を脱水することによって、前記一般式(10)で表される化合物を製造するものである。反応はピリジン等の塩基の存在下、塩化チオニルを作用させるか又はリン酸、p-トルエンスルホン酸等の酸を触媒として用いることができる。溶媒としては、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素又はトルエン等の芳香族炭化水素を用いることができ、作用させる試薬によって、適宜選択することができる。

40

【0031】

(第9工程)本工程は、前記一般式(10)で表される化合物の脱保護反応を行い前記一般式(11)で表される化合物を製造するものである。メトキシ基又はベンジルオキシ基で表される化合物の場合、本反応は当業者に熟知された方法、即ちアルキルチオールのアニオンを反応させ行うかあるいは水素添加反応に付すことにより行うことができるが、どちらの反応を選択するかは脱保護すべき基により適宜選択すればよい。

【0032】

(第10工程)本工程は、前記一般式(11)で表される化合物のフェノール性水酸基に

50

、フッ素イオン存在下もしくはアルカリ性条件下にて脱保護される化合物を導入することによって、前記一般式(12)で表される化合物を製造するものである。アルキルエステル、アリールエステル及び-O-Si(R₄ R₅ R₆) (ただし、R₄、R₅及びR₆は互いに独立にアルキル基及びアリール基である。)で表される基の形成のため対応する、酸無水物あるいはハロゲン化シラン化合物を反応させ、前記一般式(12)で表される化合物を製造するものである。

【0033】

(第11工程)本工程は前記一般式(12)で表される化合物を一重項酸素と反応させ、前記一般式(13)で表される1,2-ジオキセタン誘導体を製造するものである。一重項酸素との反応は、メチレンブルー、ローズベンガル、テトラフェニルポルフィン(TPP)等の光増感剤の共存下、酸素雰囲気の下で可視光照射を行うことにより達成される。このとき、溶媒はジクロロメタン、ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素又はメタノール、エタノール等のアルコール等を用いることができる。なお、反応は-80℃~室温で行うことが好ましい。

10

【0034】

本発明による前記一般式[III]で表される化合物は、例えば特開2002-338576号公報に記載の方法で得られた化合物に、酸無水物を反応させることにより製造することができる。

【0035】

本発明の一般式[I]又は一般式[III]で表される1,2-ジオキセタン誘導体は、フッ素イオン存在下もしくはアルカリ性条件下で化学発光を伴ってカルボニル化合物に分解する。従って、これらは化学発光試薬として使用することができ、例えば免疫測定法、化学検定法、ヌクレオチドプローブ法等に用いることができる。

20

【0036】

特に本発明の一般式[I]又は[III]で表される1,2-ジオキセタン誘導体を、そのX又はWの一部を介して特異的結合性を有する物質と結合させることにより、免疫測定試薬として使用することができる。この免疫測定試薬を用いた免疫測定法としては、例えば本発明の免疫測定試薬と検出物質を含む試料を混合し、一定時間反応させて、試料中の検出物質とそれに特異的に結合性を有する物質とを結合させる工程、及び、結合したか又は結合しなかった特異的結合性を有する物質の量を求める工程より行うことができる。前記の結合したか又は結合しなかった特異的結合性を有する物質の量を求める工程は、本発明の免疫測定試薬を構成している1,2-ジオキセタン誘導体に相当する部分がフッ素イオン存在下もしくはアルカリ性条件下で化学発光を伴って分解するため、その発光強度を測定することにより行うことができる。この時の発光強度は、1,2-ジオキセタン誘導体に相当する部分の量に比例して増大する。

30

【0037】

上記免疫測定法における検出物質としては、例えば、hCG、TSH、LH等のホルモン、AFP、CEA等の癌関連物質、HIV、HTLV-I等のウイルス抗原並びにその抗体及び核酸(DNA、RNA)等を挙げることができる。また本発明の免疫測定試薬を構成する特異的結合性を有する物質とは、検出物質に対して特異的結合性を有するものであり、例えば抗体、レセプターなどがあげられる。

40

【0038】

【実施例】

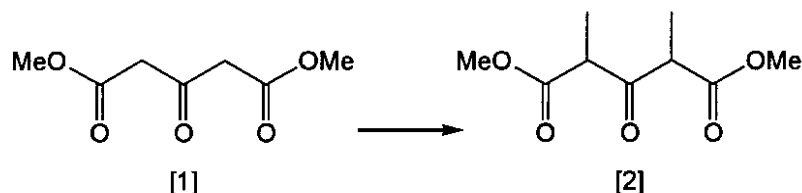
以下、実施例により本発明を詳細に説明する。しかし本発明はこれら実施例にのみ限定されるものではない。

【0039】

(実施例1)

【0040】

【化10】



窒素雰囲気下、0℃にて、炭酸カリウム（73.2 g, 529.6 mmol, 3 eq.）を懸濁させたDMF（100 mL）溶液に、DMF（25 mL）に溶解した1,3-アセトンジカルボン酸ジメチルエステル（化合物〔1〕）（30.9 g, 177.4 mmol）を12分かけて滴下し、ついでDMF（20 mL）に溶解したヨウ化メチル（33 mL, 530.1 mmol, 3 eq.）を40分かけて滴下した。その反応溶液を徐々に室温に戻して攪拌し、DMF（40 mL + 50 mL）を加え、一昼夜攪拌した。この反応溶液を、水に投じ酢酸エチルで抽出を行った。水層を酢酸エチルで再度、抽出を行い、先の有機層と合わせ、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、目的の1,3-ジメチル-2-オキソ-1,3-プロパンジカルボン酸ジメチルエステル（化合物〔2〕）を黄色油状物（39.1 g）として得た。これは精製することなく次の反応に供した。

10

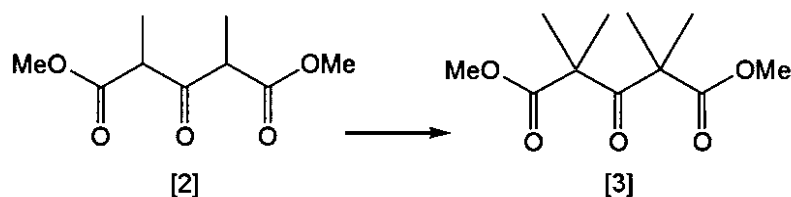
【0041】

（実施例2）

20

【0042】

【化11】



窒素雰囲気下、0℃にて、60%水素化ナトリウム（17.9 g, 447.0 mmol, 2.6 eq.）を懸濁させたTHF（100 mL）溶液にTHF（50 mL）に溶解させた1,3-ジメチル-2-オキソ-1,3-プロパンジカルボン酸ジメチルエステル（化合物〔2〕）の粗生成物（39.1 g）を45分かけて滴下して30分攪拌した。ついでTHF（50 mL）に溶解させたヨウ化メチル（33 mL, 530.1 mmol, 3 eq.）を50分かけて滴下し徐々に室温に戻して、一昼夜攪拌した。この反応溶液を、水に投じ酢酸エチルで抽出を行った。水層を酢酸エチルで再度、抽出を行い、先の有機層と合わせ、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、目的の1,1,3,3-テトラメチル-2-オキソ-1,3-プロパンジカルボン酸ジメチルエステル（化合物〔3〕）を黄色油状物（42.9 g）として得た。これは精製することなく次の反応に供した。

30

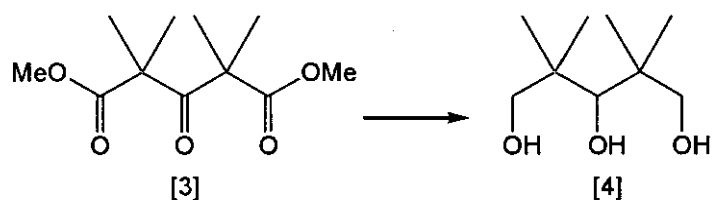
【0043】

（実施例3）

40

【0044】

【化12】



窒素雰囲気下、0℃にて、水素化リチウムアルミニウム（10.2 g, 268.2 mmol, 1.5 eq.）を懸濁させたTHF（150 mL）溶液に、THF（50 mL）に溶解した1,1,3,3-テトラメチル-2-オキソ-1,3-プロパンジカルボン酸ジメチルエステル（化合物〔3〕）の粗生成物（42.9 g）を滴下し、徐々に室温まで戻して一昼夜攪拌した。この反応溶液にTHF（10 mL）に溶解した水（10 mL）を加えクエンチした。その反応溶液を6 N塩酸水溶液に投じ酢酸エチルで抽出を行った。水層を酢酸エチルで再度、抽出を行い、先の有機層と合わせ、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、残留物を黄色固体（28.7 g）として得た。その残留物をヘキサンでリンスし目的の2,2,4,4-テトラメチルペンタン-1,3,5-トリオール（化合物〔4〕）の黄色固体（19.2 g, 109.2 mmol, 61.6%）とそのろ液の濃縮物（8.98 g）を得た。そのろ液の濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに掛け展開溶媒（酢酸エチル：ヘキサン = 1：3）で流した。その結果、さらに黄色固体（2.14 g, 12.13 mmol, 6.8%）を得た（化合物〔4〕の合計収率 68.4%）。

【0045】

無色針状晶（mp. 61.1 ~ 61.5℃）

¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）：

δ_H 1.00（s, 6H）, 1.09（s, 6H）, 2.95（br, 2H）, 3.47（d, J = 10, 6 Hz, 2H）, 3.52（d, J = 10.6 Hz, 2H）, 3.64（s, 12）, 4.25（br, 1H）ppm

¹³C-NMR（125 MHz, CDCl₃）：

δ_C 20.3, 24.7, 40.3, 75.4, 85.7 ppm

IR（KBr）：

3354, 2954, 2878, 1028 cm⁻¹

MASS（EI, 70 eV, m/z, %）：

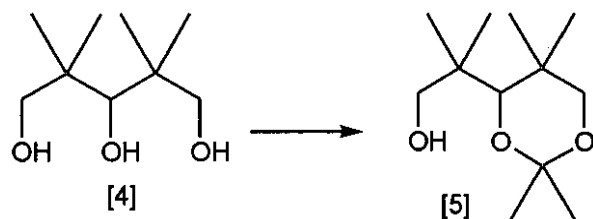
176（M⁺, trace）, 128（8）, 103（38）, 97（35）, 85（24）, 73（36）, 58（2）, 54（100）。

【0046】

（実施例4）

【0047】

【化13】



室温にて、2,2,4,4-テトラメチルペンタン-1,3,5-トリオール（化合物〔4〕）（24.7 g, 139.9 mmol）を攪拌させたジクロロメタン（200 mL）溶液に、アセトンジメチルアセタール（18 mL, 146.4 mmol, 1.1 eq.）を加え、ついでp-トルエンスルホン酸ピリジニウム（3.62 g, 13.99 mmol）

, 0.1 eq.) を加えて一昼夜攪拌した。その反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に投じ酢酸エチルで抽出を行った。水層を酢酸エチルで再度、抽出を行い、先の有機層と合わせ、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、残留物を黄色油状物 (31.2 g) として得た。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに掛け展開溶媒 (酢酸エチル: ヘキサン = 1: 4) で流した。その結果、目的の 2 - メチル - 2 - (2, 2, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3] ジオキサン - 4 - イル) - プロパン - 1 - オール (化合物 [5]) を無色油状物 (27.3 g, 126.3 mmol, 90.3%) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ_{H} 0.89 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 3.01 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.33 (dd, $J = 10.7$ and 5.2 Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 10.7$ and 5.2 Hz, 1H), 3.59 (s, 1H) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ_{C} 18.7, 20.3, 21.2, 24.1, 24.5, 29.0, 35.4, 40.2, 73.0, 74.4, 83.2, 98.5 ppm

IR (liquid film):

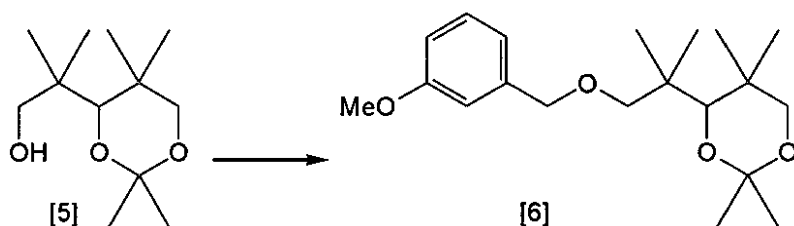
2994, 2858, 1601, 1462, 1264, 1044 cm^{-1} .

【0048】

(実施例 5)

【0049】

【化 14】



窒素雰囲気下、0 にて、60%水素化ナトリウム (968 mg, 24.00 mmol, 1.09 eq.) を懸濁させた THF (30 mL) 溶液に 2 - メチル - 2 - (2, 2, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3] ジオキサン - 4 - イル) - プロパン - 1 - オール (化合物 [5]) (4.76 g, 21.98 mmol) を溶解させた THF (20 mL) 溶液を 15 分かけて滴下し、3 - メトキシベンジルクロライド (3.3 mL, 22.73 mmol, 1.03 eq.) を加え、その後 DMF (5 mL) を加えて徐々に室温に戻し、50 に加熱し 2 時間攪拌した。その反応溶液に水を投じ飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチルで抽出を行った。水層を酢酸エチルで再度、抽出を行い、先の有機層と合わせ、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、残留物を黄色油状物 (7.67 g) として得た。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに掛け展開溶媒 (酢酸エチル: ヘキサン = 1: 10) で流した。その結果、目的の 4 - [2 - (3 - メトキシベンジロキシ) - 1, 1 - ジメチルエチル] - 2, 2, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3] ジオキサン (化合物 [6]) を無色油状物 (6.62 g, 19.68 mmol, 89.6%) として得た。

【0050】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ_{H} 0.88 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 3.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.08 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.37 (d, $J = 8.6$

H z , 1 H) , 3 . 5 1 (d , J = 1 1 . 5 H z , 1 H) , 3 . 6 5 (s , 1 H) , 3 . 8 1 (s , 3 H) , 4 . 4 2 (d , J = 1 2 . 9 H z , 1 H) , 4 . 4 7 (d , J = 1 2 . 9 H z , 1 H) , 6 . 8 2 (d w i t h f i n e c o u p l i n g , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 6 . 9 0 - 6 . 9 1 (m , 2 H) , 7 . 2 5 (t , J = 8 . 1 H z , 1 H) p p m

^{13}C - NMR (1 0 0 M H z , C D C l ₃) :

δ_{C} 1 9 . 1 , 2 1 . 0 , 2 1 . 9 , 2 3 . 4 , 2 4 . 3 , 3 5 . 4 , 4 0 . 5 , 5 5 . 1 , 7 2 . 9 , 7 4 . 7 , 7 8 . 5 , 9 8 . 4 , 1 1 2 . 7 , 1 1 9 . 5 , 1 2 9 . 1 , 1 4 0 . 5 , 1 5 9 . 5 p p m .

【 0 0 5 1 】

10

I R (l i q u i d f i l m) :

3 4 4 1 , 2 9 9 0 , 2 9 5 4 , 2 8 7 3 , 1 1 6 4 , 1 0 1 0 , 9 3 8 c m ⁻¹ M A S S (E I , 7 0 e v , m / z , %) :

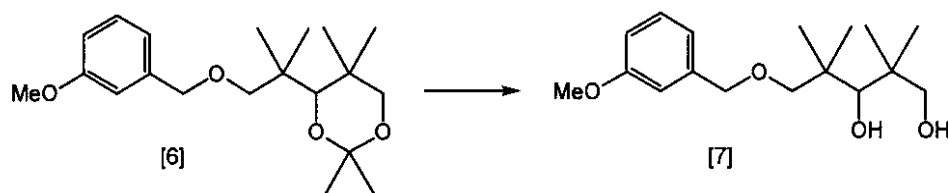
3 3 6 (M ⁺ , 8) , 3 2 1 (6) , 2 7 8 (9) , 2 2 2 (5 5) , 1 9 4 (5) , 1 3 7 (3 6) , 1 2 1 (1 0 0) , 9 7 (1 2) , 5 8 (5 5) .

【 0 0 5 2 】

(実 施 例 6)

【 0 0 5 3 】

【 化 1 5 】



20

室温にて、4 - [2 - (3 - メトキシベンジロキシ) - 1 , 1 - ジメチルエチル] - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3] ジオキサン (化合物 [6]) (1 5 . 6 g , 4 6 . 3 4 m m o l) を攪拌させた T H F (1 2 0 m L) 溶液に、3 N 塩酸水溶液 (1 5 m L) を加え、8 0 ° で 6 時間 4 0 分還流した。その反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に投じ酢酸エチルで抽出を行った。水層を酢酸エチルで再度、抽出を行い、先の有機層と合わせ、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、残留物を黄色油状物 (1 4 . 2 g) として得た。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに掛け展開溶媒 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 7) で流した。その結果、目的の 5 - (3 - メトキシベンジロキシ) - 2 , 2 , 4 , 4 - テトラメチルペンタン - 1 , 3 - ジオール (化合物 [7]) を無色油状物 (1 1 . 5 g , 3 8 . 6 8 m m o l , 8 3 . 5 %) として得た。

30

^1H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) :

δ_{H} 0 . 9 8 (s , 3 H) , 1 . 0 2 (s , 3 H) , 1 . 0 6 (s , 3 H) , 1 . 1 1 (s , 3 H) , 3 . 3 3 (s , 2 H) , 3 . 3 3 - 3 . 5 9 (m , 4 H) , 3 . 8 2 (s , 3 H) , 4 . 2 6 (b r - s , 1 H) , 4 . 4 9 (s , 2 H) , 6 . 8 4 - 6 . 8 9 (m , 3 H) , 7 . 2 5 - 7 . 2 9 (m , 1 H) p p m

40

^{13}C - NMR (1 2 5 M H z , C D C l ₃) :

δ_{C} 2 0 . 1 , 2 1 . 1 , 2 4 . 7 , 2 5 . 0 , 4 0 . 4 , 4 0 . 4 , 5 5 . 1 , 7 3 . 6 , 7 5 . 4 , 8 3 . 0 , 8 5 . 3 , 1 1 2 . 9 , 1 1 3 . 3 , 1 2 0 . 0 , 1 2 9 . 5 , 1 3 9 . 0 , 1 5 9 . 7 p p m

I R (l i q u i d f i l m) :

3 4 1 5 , 2 9 5 7 , 1 6 0 0 , 1 2 6 6 , 1 1 5 5 , 1 0 7 9 , 7 8 2 c m ⁻¹ M A S S (E I , 7 0 e v , m / z , %) :

2 9 6 (M ⁺ , 1 9) , 2 2 2 (8) , 1 3 8 (9 4) , 1 2 1 (1 0 0) , 1 0 9 (8) , 7 3 (1 0) .

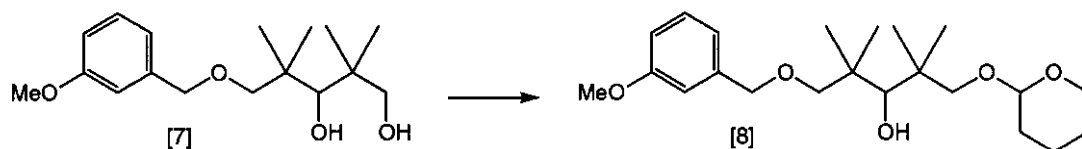
50

【 0 0 5 4 】

(実 施 例 7)

【 0 0 5 5 】

【 化 1 6 】



10

室温にて、5 - (3 - メトキシベンジロキシ) - 2 , 2 , 4 , 4 - テトラメチルペンタン - 1 , 3 - ジオール (化合物 [7]) (1 . 8 7 g , 6 . 3 2 6 m m o l) を攪拌させたジクロロメタン (2 0 m L) 溶液に、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン (0 . 7 m L , 7 . 6 7 2 m m o l , 1 . 2 1 e q .) を加え、p - トルエンスルホン酸ピリジニウム (8 1 . 0 m g , 0 . 3 2 2 3 m m o l , 0 . 0 5 e q .) を加えて一昼夜攪拌した。その反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に投じ酢酸エチルで抽出を行った。水層を酢酸エチルで再度、抽出を行い、先の有機層と合わせ、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、残留物を黄色油状物 (2 . 5 3 g) として得た。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに掛け展開溶媒 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 5) で流した。その結果、目的の 1 - (3 - メトキシベンジロキシ) - 2 , 2 , 4 , 4 - テトラメチル - 5 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) ペンタン - 3 - オール (化合物 [8]) を無色油状物 (1 . 7 4 g , 4 . 5 6 4 m m o l , 7 2 . 2 %) として得た。

20

 $^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) :

δ_{H} 1 . 0 2 (s , 1 . 5 H) , 1 . 0 4 (s , 1 . 5 H) , 1 . 0 4 (s , 1 . 5 H) , 1 . 0 5 (s , 1 . 5 H) , 1 . 0 6 (s , 1 . 5 H) , 1 . 0 9 (s , 1 . 5 H) , 1 . 1 0 (s , 1 . 5 H) , 1 . 1 1 (s , 1 . 5 H) , 1 . 5 3 - 1 . 8 2 (m , 6 H) , 3 . 1 4 - 3 . 7 0 (m , 9 H) 3 . 8 1 (s , 3 H) , 3 . 8 1 - 3 . 8 6 (m , 1 H) , 4 . 4 8 - 4 . 5 8 (m , 3 H) , 6 . 8 1 (d w i t h f i n e c o u p l i n g , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 6 . 9 0 (m , 2 H) , 7 . 2 5 (t , J = 7 . 8 H z , 1 H) p p m

 $^{13}\text{C-NMR}$ (1 2 5 M H z , C D C l ₃) :

δ_{C} 1 9 . 3 , 1 9 . 6 , 2 1 . 6 , 2 1 . 9 , 2 1 . 9 , 2 2 . 0 , 2 4 . 4 , 2 4 . 7 , 2 4 . 9 , 2 5 . 0 , 2 5 . 3 , 2 5 . 4 , 3 0 . 5 , 3 0 . 6 , 4 0 . 4 , 4 0 . 5 , 4 0 . 8 , 5 5 . 1 , 6 1 . 9 , 6 2 . 4 , 7 3 . 1 , 7 7 . 7 , 7 8 . 2 , 8 0 . 4 , 8 0 . 5 , 8 0 . 6 , 8 1 . 1 , 9 9 . 0 , 9 9 . 3 , 1 1 2 . 7 , 1 1 2 . 9 , 1 1 3 . 0 , 1 1 9 . 6 , 1 2 9 . 3 , 1 2 9 . 3 , 1 4 0 . 1 , 1 4 0 . 2 , 1 6 9 . 6 p p m

 MASS (E I , 7 0 e v , m / z , %) :

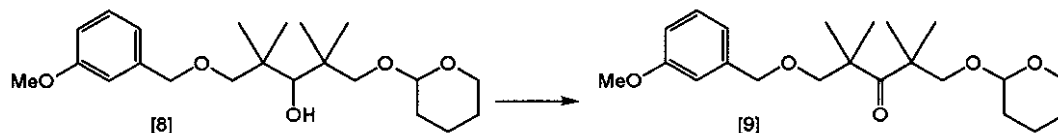
3 8 0 (M ⁺ , 3) , 2 9 5 (2 9) , 2 2 2 (1 3) , 1 3 8 (6 0) , 1 2 1 (1 0 0) , 8 5 (9 7) 。

【 0 0 5 6 】

(実 施 例 8)

【 0 0 5 7 】

【 化 1 7 】



50

室温にて、ピリジニウムクロクロメート (1.31 g, 6.063 mmol, 1.58 eq.) とセライト (3.50 g) を懸濁させたジクロロメタン (15 mL) 溶液にピリジン (0.46 mL, 6.335 mmol, 1.65 eq.) を加え、1-(3-メトキシベンジロキシ)-2,2,4,4-テトラメチル-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)ペンタン-3-オール (化合物 [8]) (1.46 g, 3.837 mmol) を溶解したジクロロメタン (5 mL) を5分かけて滴下し、4日間攪拌した。その反応溶液に2-プロパノール (4 mL) を加え30分攪拌し、ジエチルエーテル (100 mL) を加え30分攪拌し、セライトろ過し、そのろ液を濃縮し、残留物を緑色油状物 (1.46 g) として得た。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに掛け展開溶媒 (酢酸エチル:ヘキサン = 1:7) で流した。その結果、目的の1-(3-メトキシベンジロキシ)-2,2,4,4-テトラメチル-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)ペンタン-3-オン (化合物 [9]) を無色油状物 (1.17 g, 3.099 mmol, 80.8%) として得た。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ_{H} 1.23 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.46 - 1.70 (m, 6H), 3.46 - 3.83 (m, 6H), 3.80 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 4.55 (t, $J = 3.2\text{ Hz}$, 1H), 6.80 (d with fine coupling, $J = 8.1\text{ Hz}$, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.23 (t, $J = 8.1\text{ Hz}$, 1H) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ_{C} 19.3, 23.3, 23.5, 23.6, 23.7, 25.5, 30.5, 50.1, 50.3, 55.1, 61.8, 63.0, 73.0, 76.0, 78.3, 98.9, 112.5, 112.9, 119.5, 129.1, 140.1, 159.5, 215.9 ppm

IR (liquid film):

3441, 2990, 2954, 2873, 1164, 1010, 938 cm^{-1} MASS (E1, 70 eV, m/z, %):

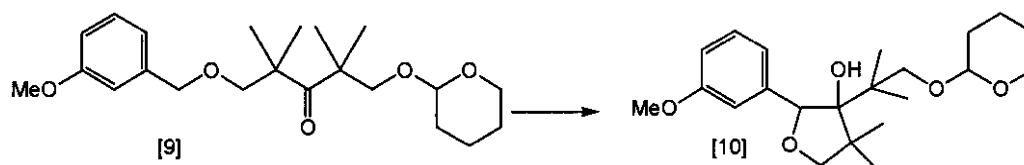
378 (M^+ , 3), 322 (4), 293 (21), 237 (2), 157 (16), 138 (11), 121 (91), 85 (100)。

【0058】

(実施例9)

【0059】

【化18】

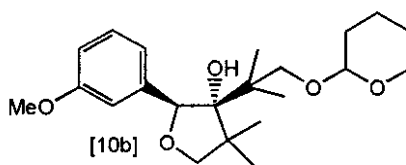
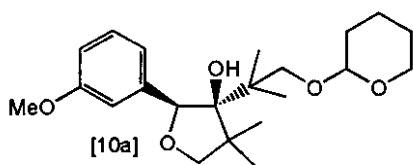


窒素雰囲気下、室温にて、ジイソプロピルアミン (6.5 mL, 46.38 mmol, 2.5 eq.) を溶解させたTHF (40 mL) 溶液に、n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (1.61 M 溶液, 28 mL, 46.08 mmol, 2.4 eq.) を加え、35分攪拌した。その反応溶液を-78℃に冷却し、1-(3-メトキシベンジロキシ)-2,2,4,4-テトラメチル-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)ペンタン-3-オン (化合物 [9]) (7.00 g, 18.50 mmol) を溶解させたTHF (30 mL) 溶液を30分かけて滴下し、2時間40分攪拌した。その反応溶液に水を加え、クエンチした後、その反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に投じ酢酸エチルで抽出を行った。水層を酢酸エチルで再度、抽出を行い、先の有機層と合わせ、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、残留物を黄色油状物 (7.56 g) とし

て得た。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに掛け展開溶媒（酢酸エチル：ヘキサン＝１：４）で流した。その結果、目的の３－ヒドロキシ－２－（３－メトキシベンジロキシ）－４，４－ジメチル－３－〔１，１－ジメチル－２－（テトラヒドロピラン－２－イルオキシ）エチル〕テトラヒドロフラン（化合物〔１０〕）を無色油状物１０

【００６０】

【化１９】



10

10 a

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ_{H} 1.03 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.54 - 1.79 (m, 6H), 2.70 (d, $J = 10.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.45 - 3.48 (m, 1H), 3.76 - 3.80 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.88 (br, 1H), 5.14 (s, 1H), 6.80 (d with fine coupling, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.20 (t, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ_{C} 19.0, 25.3, 25.4, 30.3, 41.5, 47.9, 55.2, 62.0, 78.4, 80.0, 88.0, 90.7, 98.7, 112.7, 113.6, 120.3, 128.5, 142.0, 159.1 ppm

IR (liquid film):

3455, 2940, 2874, 1722, 1603, 1487, 1390, 1281, 1037, 784 cm^{-1}

MASS (EI, 70 eV, m/z , %):

378 (M^+ , 2), 276 (21), 157 (33), 136 (100), 126 (32), 107 (16), 85 (32), 55 (41).

【００６１】

10 b

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ_{H} 1.14 (s, 6H), 1.39 (s, 6H), 1.55 - 1.77 (m, 6H), 3.45 - 3.56 (m, 2H), 3.60 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 - 3.80 (m, 2H), 3.90 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.61 (s with fine coupling, 1H), 5.00 (s, 1H), 6.80 (d with fine coupling, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.12 - 7.26 (m, 3H) ppm

IR (liquid film):

3474, 2934, 1602, 1487, 1389, 1259, 1036, 779 cm^{-1}

MASS (EI, 70 eV, m/z , %):

378 (M^+ , 5), 276 (17), 157 (72), 136 (100), 126 (31), 107 (14), 85 (54), 55 (36).

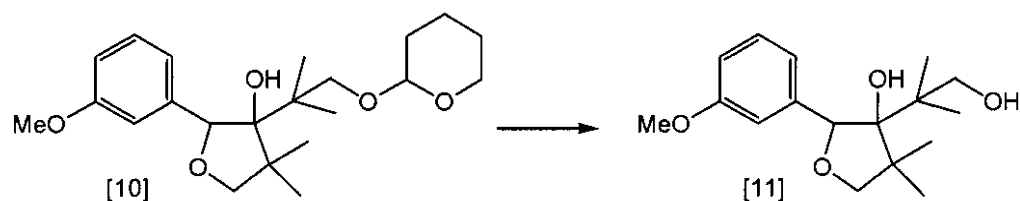
【００６２】

50

(実施例 10)

【0063】

【化20】



10

室温にて、3 - ヒドロキシ - 2 - (3 - メトキシフェニル) - 4, 4 - ジメチル - 3 - [1, 1 - ジメチル - 2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ)エチル]テトラヒドロフラン(化合物[10])(1.05 g, 2.774 mmol)を溶解させたメタノール(10 mL)溶液に、1 N 塩酸水溶液(1滴)を加え、その後、さらに1 N 塩酸水溶液(1滴)を加えて一昼夜攪拌した。その反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に投じ酢酸エチルで抽出を行った。水層を酢酸エチルで再度、抽出を行い、先の有機層と合わせ、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、残留物を黄色油状物(827 mg)として得た。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに掛け展開溶媒(酢酸エチル:ヘキサン=1:2)で流した。その結果、目的の3 - (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル) - 2 - (3 - メトキシフェニル) - 4, 4 - ジメチルテ

20

【0064】

無色粒状晶 (mp. 102.0 ~ 102.2)

 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ_{H} 0.79 (br-s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 2.17 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 1H), 3.22 (dd, $J=10.9$ and 5.0 Hz , 1H), 3.49 - 3.51 (m, 1H), 3.70 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.89 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 4.52 (br-s, 1H), 5.05 (s, 1H), 6.81 (d with fine coupling, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.15 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.22 (t, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H) ppm

IR (KBr):

3295, 2938, 2877, 1607, 1583, 1486, 1456, 1284, 1043, 779 cm^{-1}

MASS (EI, 70 eV, m/z , %):

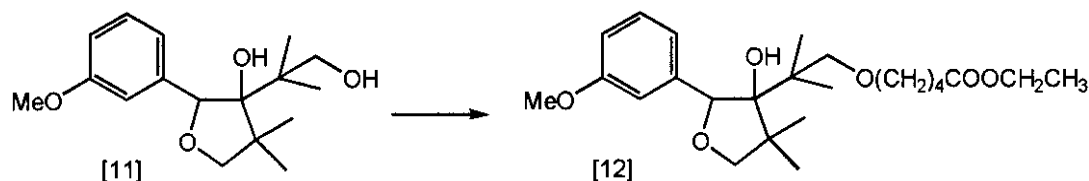
294 (M^+ , 20), 276 (33), 236 (45), 136 (100), 121 (32), 107 (23), 85 (43), 73 (12), 70 (29).

【0065】

(実施例 11)

【0066】

【化21】



40

窒素雰囲気下、0 にて、60%水素化ナトリウム(1.29 g, 32.25 mmol, 1.6 eq.)を懸濁させたDMF(20 mL)溶液に、3 - (2 - ヒドロキシ - 1, 1

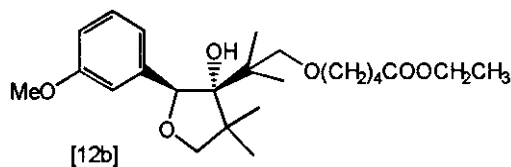
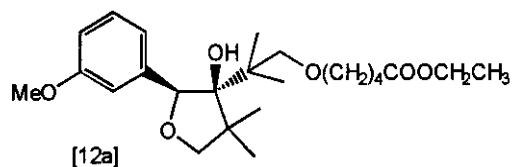
50

- ジメチル) - 2 - (3 - メトキシフェニル) - 4, 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - オール (化合物 [11]) (6.00 g, 20.38 mmol) を溶解した DMF (40 mL) 溶液を 20 分かけて滴下し、5 - プロモ吉草酸 (5 mL, 31.33 mmol, 1.5 eq.) を加えて 5 時間 30 分攪拌した。その反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に投じ酢酸エチルで抽出を行った。水層を酢酸エチルで再度、抽出を行い、先の有機層と合わせ、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、残留物を黄色油状物 (10.5 g) として得た。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに掛け展開溶媒 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) で流した。その結果、目的の 3 - (7 - エトキシカルボニル - 1, 1 - ジメチル - 3 - オキサヘプチル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - (3 - メトキシフェニル) - 4, 4 - ジメチルテトラヒドロフラン (化合物 [12]) を無色油状物 12a (6.03 g, 14.26 mmol, 70.0%)、12a + 12b (1.68 g, 3.988 mmol, 19.6%)、12b (223 mg, 0.5285 mmol, 2.6%)、合計 (7.93 g, 18.77 mmol, 92.1%) として得た。

10

【0067】

【化22】



20

12a

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ_H 0.79 (br-s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.58 - 1.71 (m, 4H), 2.32 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.18 - 3.24 (br, 2H), 3.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.88 (br, 1H), 5.04 (s, 1H), 6.80 (d with fine coupling, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.1 Hz, 1H) ppm

30

¹³C - NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ_C 14.1, 21.6, 23.3, 25.3, 28.8, 33.7, 41.5, 47.7, 55.0, 60.1, 70.6, 80.0, 81.7, 88.4, 92.3, 112.8, 114.0, 120.8, 128.4, 142.2, 159.0, 173.2 ppm

IR (liquid film):

3447, 2936, 2873, 1734, 1603, 1488, 1372, 1093, 784 cm⁻¹

MASS (EI, 70 eV, m/z, %):

422 (M⁺, 8), 245 (100), 243 (53), 188 (9), 147 (13), 136 (57), 107 (18), 101 (41), 83 (26), 55 (22).

【0068】

12b

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ_H 1.01 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.32 - 1.37 (m, 2H), 1.49 - 1.52 (m, 2H), 2.23 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.5

50

5 (dd, $J = 13.5$ and 6.5 Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 2.94 (dt, $J = 13.5$ and 6.5 Hz, 1H), 3.08 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.12 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.83 (dddd, $J = 7.8$ and 2.7 and 1.3 Hz, 1H), 7.10 (d with fine coupling, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 2.7$ and 1.3 Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H) ppm. ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):

δ_{C} 14.3, 21.6, 23.7, 26.9, 28.7, 33.9, 40.4, 48.4, 55.2, 60.2, 70.5, 81.0, 81.7, 83.9, 86.4, 113.5, 115.5, 122.5, 128.3, 142.4, 159.0, 173.2 ppm

IR (liquid film):

3403, 2963, 2873, 1734, 1599, 1486, 1372, 1094, 778 cm^{-1}

MASS (EI, 70 eV, m/z , %):

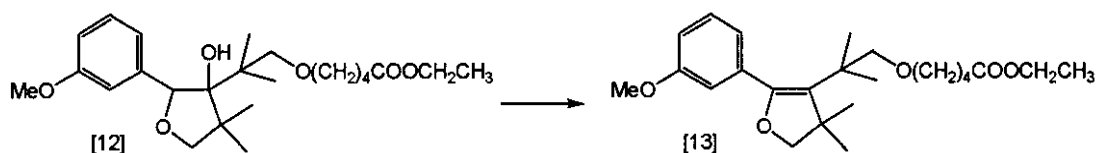
422 (M^+ , 21), 245 (24), 243 (21), 147 (28), 136 (92), 107 (17), 101 (64), 55 (27).

【0069】

(実施例 12)

【0070】

【化 23】



窒素雰囲気下、0 にて、3 - (7 - エトキシカルボニル - 1, 1 - ジメチル - 3 - オキサヘプチル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - (3 - メトキシフェニル) - 4, 4 - ジメチルテトラヒドロフラン (化合物 [12]) (1.39 g, 3.298 mmol) を溶解させたジクロロメタン (14 mL) 溶液にピリジン (2.42 mL, 32.99 mmol, 10.0 eq.) を加え、塩化チオニル (0.3 mL, 4.113 mmol, 1.2 eq.) を加えて徐々に室温に戻し、7 時間 35 分攪拌した。その反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に投じ酢酸エチルで抽出を行った。水層を酢酸エチルで再度、抽出を行い、先の有機層と合わせ、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、残留物を黄色油状物 (1.29 g) として得た。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに掛け展開溶媒 (酢酸エチル: ヘキサン = 1: 6) で流した。その結果、目的の 4 - (7 - エトキシカルボニル - 1, 1 - ジメチル - 3 - オキサヘプチル) - 5 - (3 - メトキシフェニル) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロフラン (化合物 [13]) を無色油状物 (1.04 g, 2.560 mmol, 77.6%) として得た。

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):

δ_{H} 1.04 (s, 6H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.31 (s, 6H), 1.54 - 1.57 (m, 2H), 1.66 - 1.70 (m, 2H), 2.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.10 (s, 1H), 3.25 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.85 - 6.86 (m, 2H), 6.90 (dt, $J = 7.4$ and 1.2 Hz, 1H), 7.21 - 7.25 (m, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):

δ_c 14.3, 21.9, 27.3, 27.4, 29.1, 34.1, 37.0, 47.0, 55.2, 60.1, 70.4, 79.5, 83.0, 113.9, 115.1, 122.3, 122.3, 128.7, 137.0, 151.0, 158.9, 173.5 ppm

IR (liquid film):

2956, 2866, 1735, 1596, 1465, 1370, 1048, 785 cm⁻¹

MASS (EI, 70 eV, m/z, %):

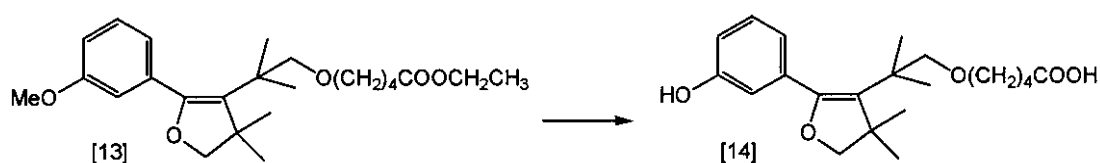
404 (M⁺, 2), 258 (19), 245 (100), 243 (43), 135 (20), 55 (6)。

【0071】

(実施例13)

【0072】

【化24】



窒素雰囲気下、0℃にて、60%水素化ナトリウム(465mg, 11.63mmol, 4.2eq.)を懸濁させたDMF(4mL)溶液に、エタノール(1mL, 13.60mmol, 4.8eq.)を加え、室温に戻した後、4-(7-エトキシカルボニル-1,1-ジメチル-3-オキサヘプチル)-5-(3-メトキシフェニル)-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロフラン(化合物[13])(1.13g, 2.791mmol)を溶解したDMF(7mL)溶液を5分かけて滴下し、11時間還流した。その反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に投じ酢酸エチルで抽出を行った。水層を酢酸エチルで再度、抽出を行い、先の有機層と合わせ、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、残留物を黄色油状物(1.18g)として得た。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに掛け展開溶媒(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で流した。その結果、目的の、4-(7-カルボキシ-1,1-ジメチル-3-オキサヘプチル)-5-(3-ヒドロキシフェニル)-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロフラン(化合物[14])を無色油状物(607mg, 1.674mmol, 60,0%)として得た。

【0073】

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃):

δ_H 1.03(s, 6H), 1.30(s, 6H), 1.56-1.63(m, 2H), 1.70-1.77(m, 2H), 2.42(t, J=7.1Hz, 2H), 3.10(s, 2H), 3.26(t, J=5.9Hz, 2H), 3.86(s, 2H), 6.79(d with fine coupling, J=2.6Hz, 1H), 6.86(s, 1H), 6.85(d, J=11.2Hz, 1H), 7.17(t, J=7.8Hz, 1H) ppm。

¹³C-NMR(100MHz, CDCl₃):

δ_c 21.9, 27.3, 27.5, 28.9, 33.7, 37.1, 47.0, 70.5, 79.5, 82.9, 115.3, 116.9, 122.0, 122.0, 128.9, 136.9, 150.7, 155.2, 178.8 ppm

IR (liquid film):

3376, 2957, 2869, 1709, 1595, 1445, 1047, 787 cm⁻¹

MASS (EI, 70 eV, m/z, %):

362 (M⁺, 3), 244 (22), 231 (100), 229 (46), 121 (3

10

20

30

40

50

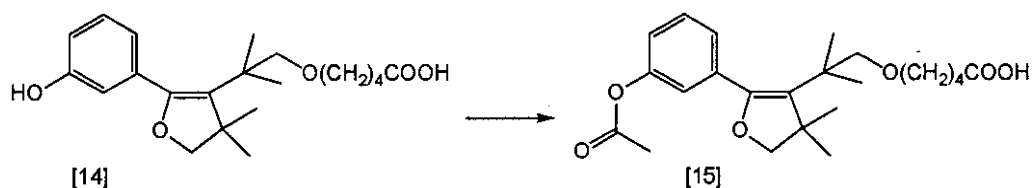
7), 55 (10)。

【0074】

(実施例14)

【0075】

【化25】



10

窒素雰囲気下、室温にて、4-(7-カルボキシ-1,1-ジメチル-3-オキサヘプチル)-5-(3-ヒドロキシフェニル)-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロフラン(化合物[14])(2.17g, 6.000mmol)を溶解させたジクロロメタン(20mL)溶液に、トリエチルアミン(3mL, 21.55mmol, 3.6eq.)を加え、さらに0にして無水酢酸(1mL, 10.60mmol, 1.8eq.)を加えて室温にもどし、8時間10分攪拌した。その反応溶液を飽和食塩水に投じ酢酸エチルで抽出を行った。水層を酢酸エチルで再度、抽出を行い、先の有機層と合わせ、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、残留物を黄色油状物(2.66g)として得た。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに掛け展開溶媒(酢酸エチル:ヘキサン=1:4)で流した。その結果、目的の5-(3-アセトキシフェニル)-4-(7-カルボキシ-1,1-ジメチル-3-オキサヘプチル)-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロフラン(化合物[15])を無色油状物(1.36g, 3.335mmol, 55.6%)として得た。

20

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃):

δ_H 1.05(s, 6H), 1.30(s, 6H), 1.54-1.61(m, 2H), 1.67-1.74(m, 2H), 2.28(s, 3H), 2.38(t, J=7.3Hz, 2H), 3.08(s, 2H), 3.24(t, J=6.1Hz, 2H), 3.86(s, 2H), 7.05(ddd, J=7.8and 2.4and 1.2Hz, 1H), 7.08(t, J=1.2Hz, 1H), 7.19(dt, J=7.8and 1.2Hz, 1H), 7.32(t, J=7.8Hz, 1H)ppm。

30

【0076】

¹³C-NMR(125MHz, CDCl₃):

δ_C 21.1, 21.7, 27.3, 27.4, 28.9, 33.7, 37.0, 47.1, 70.3, 79.5, 83.1, 121.2, 123.0, 123.2, 127.3, 128.7, 137.2, 150.0, 150.1, 169.2, 179.2ppm

IR(liquid film):

2957, 2868, 1767, 1708, 1603, 1583, 1367, 1204, 785, 706cm⁻¹

MASS(EI, 70ev, m/z, %):

404(M⁺, 1), 273(100), 271(47), 229(13), 163(10), 121(21)。

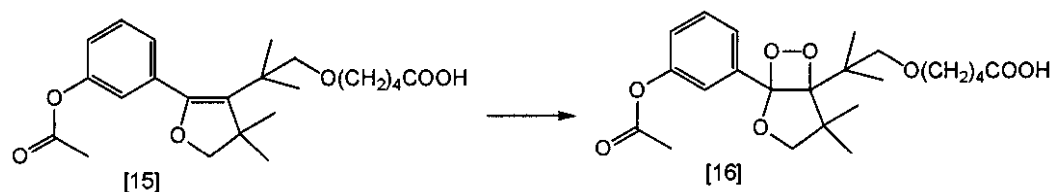
【0077】

(実施例15)

【0078】

【化26】

40



酸素雰囲気下、0 にて、5 - (3 - アセトキシフェニル) - 4 - (7 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチル - 3 - オキサヘプチル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロフラン (化合物 [15]) (104 mg , 0 . 2666 mmol) を溶解させたジクロロメタン溶液に TPP (1 . 0 mg) を加え 940 W ナトリウムランプを 30 分あて、攪拌し、濃縮し、残留物を赤色油状物 (129 mg) として得た。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに掛け展開溶媒 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) で流した。その結果、目的の、1 - (3 - アセトキシフェニル) - 5 - (7 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチル - 3 - オキサヘプチル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 6 , 7 - トリオキサビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタン (化合物 [16]) を黄色油状物 (105 mg , 0 . 2412 mmol , 94 . 0 %) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) :

δ_{H} 0 . 87 (s , 3 H) , 1 . 14 (s , 3 H) , 1 . 15 (s , 3 H) , 1 . 38 (s , 3 H) , 1 . 54 - 1 . 58 (m , 2 H) , 1 . 63 - 1 . 68 (m , 2 H) , 2 . 30 (s , 3 H) , 2 . 35 (t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$, 2 H) , 3 . 24 - 3 . 32 (m , 4 H) , 3 . 82 (d , $J = 8 . 2 \text{ Hz}$, 1 H) , 4 . 58 (d , $J = 8 . 2 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 14 (d with fine coupling , $J = 8 . 0 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 36 (s with fine coupling , 1 H) , 7 . 41 (t , $J = 8 . 0 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 51 (d , $J = 8 . 0 \text{ Hz}$, 1 H) , 9 . 79 (br , 1 H) ppm .

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz , CDCl_3) :

δ_{C} 17 . 7 , 20 . 6 , 21 . 1 , 21 . 5 , 22 . 2 , 24 . 8 , 28 . 8 , 33 . 6 , 41 . 1 , 45 . 6 , 70 . 5 , 75 . 9 , 80 . 3 , 105 . 0 , 116 . 4 , 122 . 0 , 122 . 7 , 125 . 7 , 128 . 9 , 137 . 4 , 150 . 3 , 169 . 1 , 179 . 5 ppm

IR (liquid film) :

2956 , 1767 , 1709 , 1487 , 1370 , 1206 , 793 , 700 cm^{-1}

MASS (EI , 70 eV , m/z , %) :

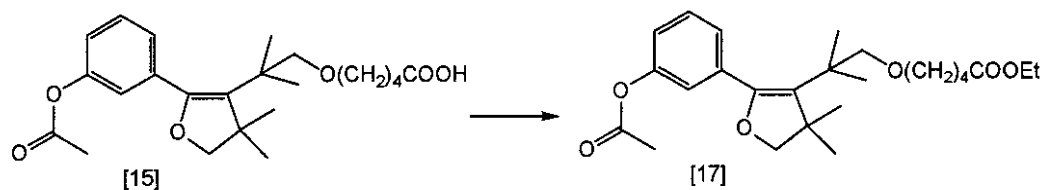
404 (M^+ , 1) , 273 (18) , 163 (91) , 121 (54) , 101 (100) , 83 (30) .

【 0079 】

(実施例 16)

【 0080 】

【 化 27 】



窒素雰囲気下、室温にて、5 - (3 - アセトキシフェニル) - 4 - (7 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチル - 3 - オキサヘプチル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロフラン (化合物 [15]) (209 mg , 0 . 5167 mmol) を溶解させた THF (2 . 5 mL) 溶液に、エタノール (48 mg , 1 . 042 mmol , 2 . 0 eq .) , トリフェニ

ルホスフィン (275 mg, 1.048 mmol, 2.0 eq.) を加え、さらに THF (0.5 mL) に溶解したアゾジカルボン酸ジエチル (185 mg, 1.062 mmol, 2.1 eq.) を加えて 20 分攪拌した。その反応溶液を 1 N 塩酸水溶液, 飽和食塩水に投じ酢酸エチルで抽出を行った。水層を酢酸エチルで再度、抽出を行い、先の有機層と合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液, 飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、残留物を得た。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに掛け展開溶媒 (酢酸エチル: ヘキサン = 1: 20) で流した。その結果、目的の、5 - (3 - アセトキシフェニル) - 4 - (7 - エトキシカルボニル - 1, 1 - ジメチル - 3 - オキサヘプチル) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロフラン (化合物 [17]) を無色油状物 (172 mg, 0.3976 mmol, 77.0%) として得た。

10

【0081】

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):

δ_{H} 1.04 (s, 6H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.53 - 1.58 (m, 2H), 1.64 - 1.70 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.07 (s, 2H), 3.23 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.05 (ddd, $J = 7.9$ and 2.5 and 1.2 Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.18 (td, $J = 7.9$ and 1.2 Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H) ppm.

【0082】

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3):

δ_{C} 14.2, 21.0, 21.9, 27.2, 27.3, 29.0, 34.1, 37.0, 47.1, 60.1, 70.4, 79.4, 83.0, 121.2, 123.0, 123.2, 127.2, 128.6, 137.2, 150.0, 169.0, 173.6 ppm

IR (liquid film):

2957, 2867, 1768, 1735, 1203 cm^{-1}

MASS (EI, 70 eV, m/z, %):

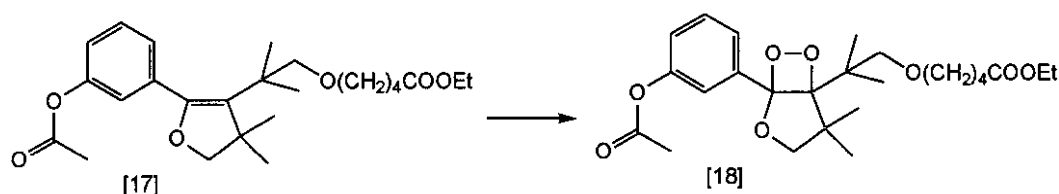
432 (M^+ , 1), 286 (33), 273 (100), 229 (14), 163 (5), 149 (37), 129 (8), 121 (14), 101 (8).

【0083】

(実施例 17)

【0084】

【化 28】



40

酸素雰囲気下、0 にて、5 - (3 - アセトキシフェニル) - 4 - (7 - エトキシカルボニル - 1, 1 - ジメチル - 3 - オキサヘプチル) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロフラン (化合物 [17]) (76 mg, 0.1750 mmol) を溶解させたジクロロメタン (7 mL) 溶液に TPP (0.8 mg) を加え 940 W ナトリウムランプを 45 分あて、攪拌し、濃縮し、残留物を赤色油状物として得た。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに掛け展開溶媒 (酢酸エチル: ヘキサン = 1: 10) で流した。その結果、目的の 1 - (3 - アセトキシフェニル) - 5 - (7 - エトキシカルボニル - 1, 1 - ジメチル - 3 - オキサヘプチル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 6, 7 - トリオキサビシクロ [3.2.0] ヘプタン (化合物 [18]) を黄色油状物 (78 mg, 0.1679 mmol, 95.9%) として得た。

50

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):

δ_{H} 0.86 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.52 - 1.55 (m, 2H), 1.61 - 1.66 (m, 2H), 2.29 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.25 (dd, $J = 9.3$ and 7.7 Hz, 2H), 3.29 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.14 (d with fine coupling, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.37 (s with fine coupling, 1H), 7.41 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H) ppm.

【0085】

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3):

δ_{C} 14.2, 21.1, 21.8, 22.3, 28.9, 34.0, 41.1, 45.6, 60.2, 70.6, 75.9, 80.3, 105.0, 116.4, 121.9, 122.7, 125.7, 128.9, 137.5, 150.4, 169.1, 173.6 ppm

IR (liquid film):

2979, 1767, 1733, 1487, 1370, 1205, 701 cm^{-1} MASS (EI, 70 eV, m/z , %):

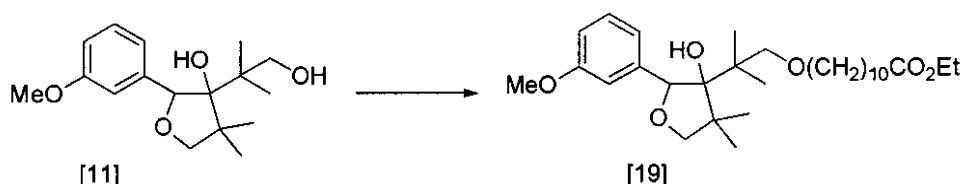
432 (M^+ , trace), 319 (15), 263 (35), 229 (20), 163 (91), 154 (trace), 149 (10), 129 (100), 121 (33), 101 (36).

【0086】

(実施例18)

【0087】

【化29】



水素化ナトリウム (60%油性、412 mg, 10.3 mmol) を窒素気流中、0 で無水DMF (7 mL) に懸濁した溶液に、無水DMF (4 mL) に溶解した3-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-2-(3-メトキシフェニル)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン (化合物 [11]) (1.51 g, 5.13 mmol) を滴下し、0 で30分間、室温で20分間攪拌した。この溶液に0 で、無水DMF (3 mL) に溶解した11-ヨードウンデカン酸エチル (3.51 g, 10.3 mmol) を加え4時間攪拌後、室温で一晩攪拌した。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液に投じ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムにかけ、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒 (4:1) で流しだしたところ3-(13-エトキシカルボニル-1,1-ジメチル-3-オキサトリデカン-1-イル)-2-(3-メトキシフェニル)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン (化合物 [19]) が2.52 g, 97.0%の収率で無色油状物として得られた。

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):

δ_{H} 0.78 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.20 - 1.45 (m, 21H), 1.57 - 1.67 (m, 2H), 1.77 - 1.87 (m, 2H), 2.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.42 - 3.65 (m, 1H), 3.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.

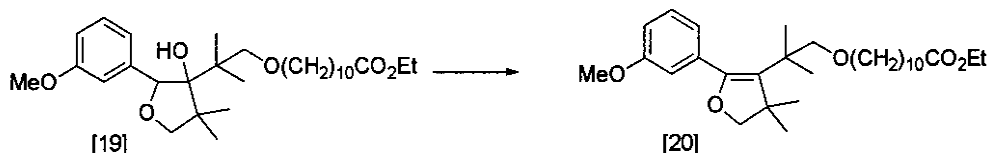
8.9 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.50 - 4.70 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 6.81 (d with fine coupling, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.12 - 7.17 (m, 2H), 7.22 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H) ppm.

【0088】

(実施例19)

【0089】

【化30】



10

3 - (13 - エトキシカルボニル - 1, 1 - ジメチル - 3 - オキサトリデカン - 1 - イル) - 2 - (3 - メトキシフェニル) - 4, 4 - ジメチルテトラヒドロフラン (化合物 [19]) (1.21 g, 2.39 mmol) およびピリジン (2.0 mL, 24.7 mmol) を、窒素気流中、無水ジクロロメタン (12 mL) に溶解し 0 で攪拌した溶液に、塩化チオニル (0.25 mL, 3.43 mmol) を加え 5 分間攪拌後、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液に投じ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムにかけ、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒 (10 : 1) で流しだしたところ 4 - (13 - エトキシカルボニル - 1, 1 - ジメチル - 3 - オキサトリデカン - 1 - イル) - 5 - (3 - メトキシフェニル) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロフラン (化合物 [20]) が 1.06 g、90.8% の収率で無色油状物として得られた。

20

^1H - NMR (400 Hz, CDCl_3)

δ_{H} 1.04 (s, 6H), 1.23 - 1.34 (m, 21H), 1.46 - 1.55 (m, 2H), 1.57 - 1.65 (m, 2H), 2.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.11 (s, 2H), 3.24 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.83 - 6.88 (m, 2H), 6.91 (d with fine coupling, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.22 (t with fine coupling, $J = 7.5$ Hz, 1H) ppm.

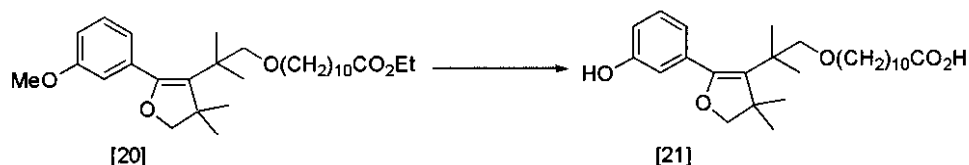
30

【0090】

(実施例20)

【0091】

【化31】



40

水素化ナトリウム (60% 油性、704 mg, 17.6 mmol) を窒素気流中、0 で無水 DMF (30 mL) に懸濁した溶液に、エタンチオール (1.5 mL, 20.3 mmol) を滴下し、室温で数分間攪拌した。この溶液を窒素気流中 4 - (13 - エトキシカルボニル - 1, 1 - ジメチル - 3 - オキサトリデカン - 1 - イル) - 5 - (3 - メトキシフェニル) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロフラン (化合物 [20]) に加え、140 で 20 分間、続いて 150 で 1 時間加熱攪拌した。反応混合物を希塩酸に投じ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃

50

縮した。濃縮物をシリカゲルカラムにかけ、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒（２：１）で流しだしたところ４－（１３－カルボキシ－１，１－ジメチル－３－オキサトリデカン－１－イル）－５－（３－ヒドロキシフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロフラン（化合物〔２１〕）が１．５７９ｇ，９４．２％の収率で無色油状物として得られた。

^1H -NMR（４００Ｈｚ， CDCl_3 ）

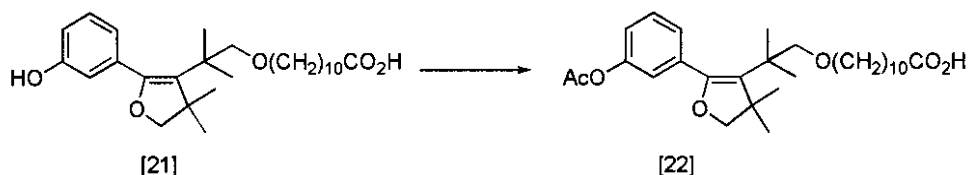
δ_{H} １．０４（ｓ，６Ｈ），１．２０－１．４０（ｍ，１８Ｈ），１．４６－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．６８（ｍ，２Ｈ），２．３５（ｔ， $J = 7.4\text{ Hz}$ ，２Ｈ），３．１２（ｓ，２Ｈ），３．２５（ｔ， $J = 6.6\text{ Hz}$ ，２Ｈ），３．８６（ｓ，２Ｈ），６．７６（ｄ with fine coupling， $J = 8.0\text{ Hz}$ ，１Ｈ），６．７９（ｓ with fine coupling，１Ｈ），６．８８（ｄ，１Ｈ），７．１７（ｄｄ， $J = 8.0$ and 7.6 Hz ，１Ｈ）ppm。

【００９２】

（実施例２１）

【００９３】

【化３２】



４－（１３－カルボキシ－１，１－ジメチル－３－オキサトリデカン－１－イル）－５－（３－ヒドロキシフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロフラン（化合物〔２１〕）（１．５７ｇ，３．５２mmol）およびトリエチルアミン（２．５mL，１７．９mmol）を無水ジクロロメタン（１５mL）に溶解し、窒素雰囲気下、０℃で撹拌した溶液に無水酢酸（０．５０mL，５．３０mmol）を加え、１．５時間撹拌した。反応混合物を希塩酸に投じ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムにかけ、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒（２：１）で流しだしたところ５－（３－アセトキシフェニル）－４－（１３－カルボキシ－１，１－ジメチル－３－オキサトリデカン－１－イル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロフランの無水物が１．３５３ｇ、収率８０．２％無色油状物として得られた。続いて５－（３－アセトキシフェニル）－４－（１３－カルボキシ－１，１－ジメチル－３－オキサトリデカン－１－イル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロフラン（化合物〔２２〕）が１２６mg、収率７．３％で得られた。

^1H -NMR（４００Ｈｚ， CDCl_3 ）

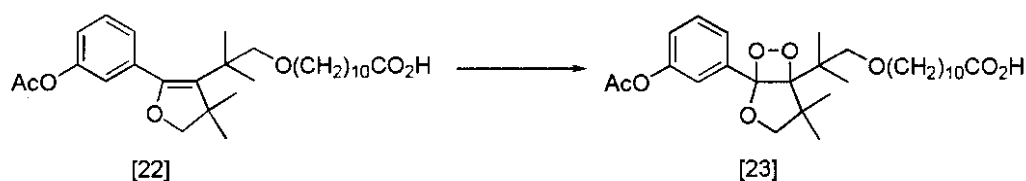
δ_{H} １．０３（ｓ，６Ｈ），１．２０－１．３７（ｍ，１８Ｈ），１．４６－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．５７－１．６７（ｍ，２Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），２．３４（ｔ， $J = 7.5\text{ Hz}$ ，２Ｈ），３．０９（ｓ，２Ｈ），３．２３（ｔ， $J = 6.5\text{ Hz}$ ，２Ｈ），３．８６（ｓ，２Ｈ），７．０５（ｄｄｄ， $J = 8.1$ and 2.4 and 1.1 Hz ，１Ｈ），７．０９（ｓ with fine coupling，１Ｈ），７．２０（ｄ with fine coupling， $J = 7.7\text{ Hz}$ ，１Ｈ），７．３１（ｄｄ， $J = 8.1$ and 7.7 Hz ，１Ｈ）ppm。

【００９４】

（実施例２２）

【００９５】

【化３３】



5 - (3 - アセトキシフェニル) - 4 - (13 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチル - 3 - オキサトリデカン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロフラン (化合物 [22]) (125 mg , 0.256 mmol) および TPP (1 mg) をジクロロメタン (12 mL) に加え、酸素雰囲気下、0 で 30 分間、940 W ナトリウムランプで可視光照射した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムにかけ、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒 (10 : 1 ~ 5 : 1) で流しだしたところ 1 - (3 - アセトキシフェニル) - 5 - (13 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチル - 3 - オキサトリデカン - 1 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 6 , 7 - トリオキサビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタン (化合物 [23]) が 133 mg , 97.6 % で得られた。

10

【 0096 】

¹ H - NMR (400 Hz , CDCl₃)

δ_H 0.86 (s , 3 H) , 1.15 (s , 3 H) , 1.16 (s , 3 H) , 1.20 - 1.40 (m , 12 H) , 1.39 (s , 3 H) , 1.43 - 1.52 (m , 2 H) , 1.58 - 1.67 (m , 2 H) , 2.30 (s , 3 H) , 2.35 (t , J = 7.5 Hz , 2 H) , 3.23 (s , 2 H) , 3.27 (t with fine coupling , J = 6.6 Hz , 2 H) 3.82 (d , J = 8.1 Hz , 1 H) , 4.58 (d , J = 8.1 Hz , 1 H) , 7.14 (ddd , J = 8.1 and 2.3 and 1.1 Hz , 1 H) , 7.37 (s with fine coupling , 1 H) , 7.40 (ddd , J = 8.1 and 7.9 Hz , 1 H) , 7.51 (d , J = 7.9 Hz , 1 H) ppm。

20

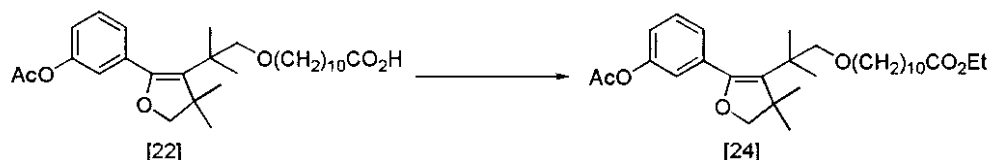
【 0097 】

(実施例 23)

【 0098 】

【 化 34 】

30



エタノール (34 mg , 0.74 mmol) 、トリフェニルホスフィン (204 mg , 0.78 mmol) および 5 - (3 - アセトキシフェニル) - 4 - (13 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチル - 3 - オキサトリデカン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロフラン (化合物 [22]) (126 mg , 0.258 mmol) を窒素気流中、室温で無水 THF (1.0 mL) に溶解し攪拌した溶液に、無水 THF (0.5 mL) に溶かしたアゾジカルボン酸ジエチル (135 mg , 0.77 mmol) を加え、20 分間攪拌した。反応終了後、反応混合物を希塩酸に投じ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムにかけ、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒 (20 : 1 ~ 10 : 1) で流しだしたところ 5 - (3 - アセトキシフェニル) - 4 - (13 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチル - 3 - オキサトリデカン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロフラン (化合物 [24]) が 111 mg , 83.3 % の収率で無色油状物として得られた。

40

¹ H - NMR (500 Hz , CDCl₃)

δ_H 1.03 (s , 6 H) , 1.23 - 1.34 (m , 21 H) , 1.47 - 1.54

50

(m, 2H), 1.57 - 1.65 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.28 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.08 (s, 2H), 3.22 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J = 8.0 and 2.4 and 1.0 Hz, 1H), 7.09 (s with fine coupling, 1H), 7.20 (d with fine coupling, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.0 and 7.6 Hz, 1H) ppm.

【0099】

(実施例24)

【0100】

10

【化35】



5 - (3 - アセトキシフェニル) - 4 - (13 - エトキシカルボニル - 1, 1 - ジメチル - 3 - オキサトリデカン - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチル 2, 3 - ジヒドロフラン (化合物 [24]) (57.8 mg, 0.112 mmol) および TPP (0.6 mg) をジクロロメタン (6 mL) に加え、酸素雰囲気下、0 で 30 分間、940 W ナトリウムランプで可視光照射した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムにかけ、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒 (10 : 1 ~ 5 : 1) で流しだしたところ 1 - (3 - アセトキシフェニル) - 5 - (13 - エトキシカルボニル - 1, 1 - ジメチル - 3 - オキサトリデカン - 1 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 6, 7 - トリオキサビシクロ [3.2.0] ヘプタン (化合物 [25]) が 46 mg、収率 75.0 % で無色油状物として得られた。

20

¹H - NMR (400 Hz, CDCl₃)

δ_H 0.86 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.22 - 1.38 (m, 15H), 1.39 (s, 3H), 1.44 - 1.52 (m, 2H), 1.57 - 1.65 (m, 2H), 2.28 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 3.26 (t with fine coupling, J = 6.6 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.14 (d with fine coupling, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (s with fine coupling, 1H), 7.41 (dd, J = 8.0 and 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H) ppm.

30

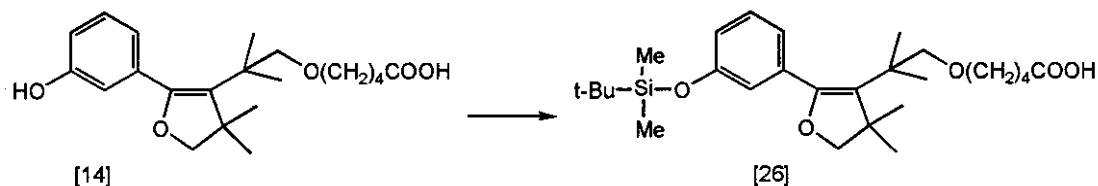
【0101】

(実施例25)

【0102】

【化36】

40



窒素雰囲気下、0 にて、4 - (7 - カルボキシ - 1, 1 - ジメチル - 3 - オキサヘプチル) - 5 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロフラン (化合物 [14]) (500 mg, 1.379 mmol) を溶解させた DMF (10 mL) 溶液に、イミダゾール (282 mg, 4.142 mmol, 3.0 eq.) を加え、さら

50

に *t*-ブチルジメチルクロロシラン (624 mg, 4.140 mmol, 3.0 eq.) を加えて室温にもどし、2時間攪拌した。その反応溶液を飽和食塩水に投じ酢酸エチルで抽出を行った。水層を酢酸エチルで再度、抽出を行い、先の有機層と合わせ、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、残留物を黄色油状物 (806 mg) として得た。その残留物をメタノール (15 mL) に溶解し 0℃ に冷却した。これに炭酸カリウム (380 mg, 2.749 mmol) を溶解した水 (5 mL) を滴下し、30分攪拌した。その反応溶液を飽和食塩水に投じ酢酸エチルで抽出を行った。水層を酢酸エチルで再度、抽出を行い、先の有機層と合わせ、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、残留物を黄色油状物として得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィーに掛け展開溶媒 (酢酸エチル:ヘキサン = 1:1) で流した。その結果、目的の 4-(7-カルボキシ-1,1-ジメチル-3-オキサヘプチル)-5-(3-*t*-ブチルジメチルシロキシフェニル)-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロフラン (化合物〔26〕) を無色油状物 (475 mg, 0.997 mmol, 72.3%) として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

δ_{H} 0.18 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 1.04 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.56 - 1.62 (m, 2H), 1.67 - 1.76 (m, 2H), 2.38 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.10 (s, 2H), 3.25 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H), 3.87 (s, 2H), 6.77 - 6.80 (m, 2H), 6.90 (dd, $J = 8.0 \text{ and } 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.15 - 7.19 (m, 1H) ppm。

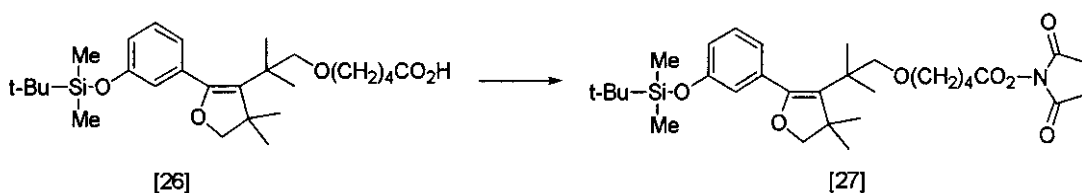
20

【0103】

(実施例 26)

【0104】

【化 37】



30

5-(3-*t*-ブチルジメチルシロキシフェニル)-4-(7-カルボキシ-1,1-ジメチル-3-オキサヘプチル)-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロフラン (化合物〔26〕) (394 mg, 0.827 mmol) を窒素雰囲気下、室温で無水アセトニトリル (5 mL) に溶解した溶液に、ジ(N-スクシニミジル)カーボネート (318 mg, 1.241 mmol) およびトリエチルアミン 1 滴を加え 50 分間攪拌した。反応溶液を濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムにかけ、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒 (1:1) で流しだしたところ 5-(3-*t*-ブチルジメチルシロキシフェニル)-3,3-ジメチル-4-(1,1-ジメチル-7-スクシニミドキシカルボニル-3-オキサヘプチル)-2,3-ジヒドロフラン (化合物〔27〕) が 433 mg、収率 91.2% で無色油状物として得られた。

40

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

δ_{H} 0.18 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 1.04 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.61 - 1.67 (m, 2H), 1.81 (quintet, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H), 2.64 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H), 2.84 (br-d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 4H), 3.10 (s, 2H), 3.26 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.86 (s, 2H), 6.77 - 6.80 (m, 2H), 6.90 (dd, $J = 9.0 \text{ and } 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.17 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H) ppm。

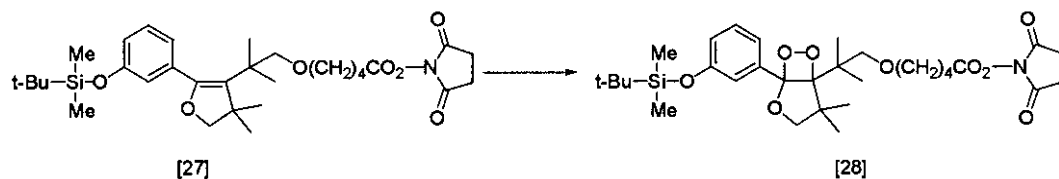
【0105】

(実施例 27)

【0106】

50

【化 3 8】



5 - (3 - t - ブチルジメチルシロキシフェニル) - 3 , 3 - ジメチル - 4 - (1 , 1 - ジメチル - 7 - スクシニミドキシカルボニル - 3 - オキサヘプチル) - 2 , 3 - ジヒドロフラン (化合物 [2 7]) (3 1 3 m g , 0 . 5 4 5 m m o l) および T P P (2 . 5 m g) をジクロロメタン (1 5 m L) に加え、酸素雰囲気下、0 で 1 時間、9 4 0 W ナトリウムランプで可視光照射した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムにかけ、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒 (1 : 1) で流しだしたところ 1 - (3 - t - ブチルジメチルシロキシフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 5 - (1 , 1 - ジメチル - 7 - スクシニイミドキシカルボニル - 3 - オキサヘプチル) - 2 , 6 , 7 - トリオキサビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタン (化合物 [2 8]) が 2 7 6 m g 、 8 3 . 6 % で得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (5 0 0 M H z , CDCl_3) :

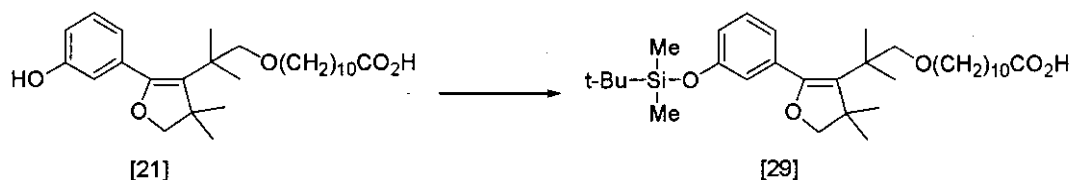
δ_{H} 0 . 1 9 (s , 6 H) , 0 . 8 6 (s , 3 H) , 0 . 9 8 (s , 9 H) , 1 . 1 4 (s , 3 H) , 1 . 1 7 (s , 3 H) , 1 . 3 8 (s , 3 H) , 1 . 6 0 - 1 . 6 6 (m , 2 H) , 1 . 7 8 (q u i n t e t , J = 8 . 0 H z , 2 H) , 2 . 6 2 (t , J = 7 . 0 H z , 2 H) , 2 . 8 4 (b r - d , J = 6 . 0 H z , 4 H) , 3 . 2 4 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 3 . 3 0 - 3 . 3 5 (m , 3 H) , 3 . 8 1 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 4 . 5 7 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 6 . 8 5 - 6 . 8 8 (m , 1 H) , 7 . 1 1 (s , 1 H) , 7 . 2 0 - 7 . 2 7 (m , 2 H) p p m .

【 0 1 0 7 】

(実施例 2 8)

【 0 1 0 8 】

【化 3 9】



4 - (1 3 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチル - 3 - オキサトリデカン - 1 - イル) - 5 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロフラン (化合物 [2 1]) (5 5 3 m g , 1 . 2 4 m m o l) を窒素雰囲気下、室温で無水 D M F (6 m L) に溶解した溶液に、イミダゾール (2 5 7 m g , 3 . 7 7 m m o l) および塩化 t - ブチルジメチルシラン (5 6 6 m g , 3 . 7 6 m m o l) を加え 1 . 5 時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に投じ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムにかけ、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒 (2 : 1) で流しだしたところ 5 - (3 - t - ブチルジメチルシロキシフェニル) - 4 - (1 3 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチル - 3 - オキサトリデカン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロフラン (化合物 [2 9]) が 6 0 7 m g 、収率 8 7 . 4 % で無色油状物として得られた。

【 0 1 0 9 】

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 H z , CDCl_3)

δ_{H} 0 . 1 8 (s , 6 H) , 0 . 9 8 (s , 9 H) , 1 . 0 3 (s , 6 H) , 1 . 2 7 - 1 . 3 0 (m , 1 8 H) , 1 . 4 7 - 1 . 5 2 (m , 2 H) , 1 . 6 3 (q u i n t e t , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 2 . 3 4 (t , J = 7 . 6 H z , 2 H) , 3 . 1 0 (s ,

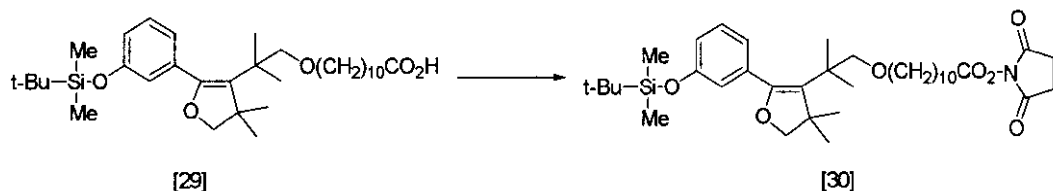
2 H), 3.24 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.86 (s, 2 H), 6.76 - 6.79 (m, 2 H), 6.90 (d with fine coupling, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.16 (t with fine coupling, J = 7.2 Hz, 1 H) ppm.

【0110】

(実施例29)

【0111】

【化40】



10

5 - (3 - t - ブチルジメチルシロキシフェニル) - 4 - (13 - カルボキシ - 1, 1 - ジメチル - 3 - オキサトリデカン - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロフラン (化合物 [29]) (405 mg, 0.722 mmol) を窒素雰囲気下、室温で無水アセトニトリル (5 mL) に溶解した溶液に、ジ (N - スクシニミジル) カーボネート (237 mg, 0.925 mmol) およびトリエチルアミン 1 滴を加え 50 分間撹拌した。反応溶液を濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムにかけ、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒 (2 : 1) で流しだしたところ 5 - (3 - t - ブチルジメチルシロキシフェニル) - 3, 3 - ジメチル - 4 - (1, 1 - ジメチル - 13 - スクシニミドキシカルボニル - 3 - オキサトリデカン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロフラン (化合物 [30]) が 431 mg、収率 90.5% で無色油状物として得られた。

20

【0112】

¹H - NMR (400 Hz, CDCl₃)

δ_H 0.18 (s, 6 H), 0.98 (s, 9 H), 1.03 (s, 6 H), 1.28 - 1.31 (m, 18 H), 1.49 - 1.54 (m, 2 H), 1.74 (quintet, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.82 (s, 4 H), 3.11 (s, 2 H), 3.24 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.86 (s, 2 H), 6.76 - 6.79 (m, 2 H), 6.90 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.16 (t with fine coupling, J = 7.2 Hz, 1 H) ppm.

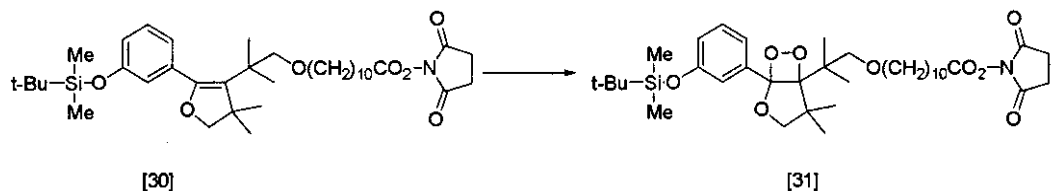
30

【0113】

(実施例30)

【0114】

【化41】



40

5 - (3 - t - ブチルジメチルシロキシフェニル) - 3, 3 - ジメチル - 4 - (1, 1 - ジメチル - 13 - スクシニミドキシカルボニル - 3 - オキサトリデカン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロフラン (化合物 [30]) (177 mg, 0.269 mmol) および TPP (0.8 mg) をジクロロメタン (15 mL) に加え、酸素雰囲気下、0 で 1.5 時間、940 W ナトリウムランプで可視光照射した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムにかけ、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒 (2 : 1) で流しだしたところ 1 - (3 - t - ブチルジメチルシロキシフェニル) - 4, 4 - ジメチル - 5 - (1, 1 - ジメチル -

50

13 - スクシニイミドキシカルボニル - 3 - オキサトリデカン - 1 - イル) - 2, 6, 7 - トリオキサビシクロ[3.2.0]ヘプタン(化合物[31])が181mg、97.5%で得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400Hz, CDCl_3)

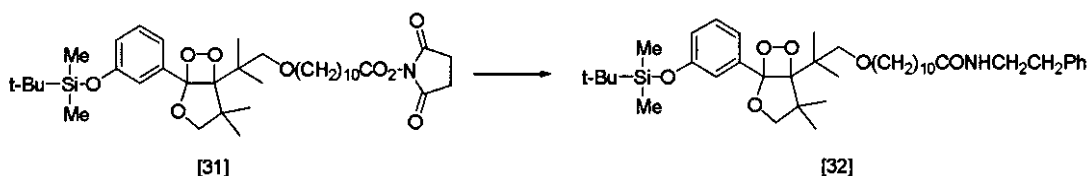
δ_{H} 0.19 (s, 6H), 0.87 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.14 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.26 - 1.40 (m, 12H), 1.38 (s, 3H), 1.46 - 1.50 (m, 2H), 1.74 (quintet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.82 (s, 4H), 3.22 - 3.29 (m, 4H), 3.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.84 - 6.87 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.12 - 7.25 (m, 2H) ppm. 10

【0115】

(実施例31)

【0116】

【化42】



20

1 - (3 - t - ブチルジメチルシロキシフェニル) - 4, 4 - ジメチル - 5 - (1, 1 - ジメチル - 13 - スクシニイミドキシカルボニル - 3 - オキサトリデカン - 1 - イル) - 2, 6, 7 - トリオキサビシクロ[3.2.0]ヘプタン(53.7mg, 0.0778mmol)(化合物[31])を窒素雰囲気下、0 で無水ジクロロメタン(1mL)に溶解した溶液に、無水ジクロロメタン(1mL)に溶解したβ - フェネチルアミン(11mg, 0.0908mmol)を加え1時間20分間攪拌した。反応溶液にさらに無水ジクロロメタン(0.5mL)に溶解したβ - フェネチルアミン(5mg, 0.0413mmol)を加え30分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムにかけ、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒(1:1)で流しだしたところ1 - (3 - t - ブチルジメチルシロキシフェニル) - 4, 4 - ジメチル - 5 - [1, 1 - ジメチル - 13 - (2 - フェニルエチルカルバモイル) - 3 - オキサトリデカン - 1 - イル] - 2, 6, 7 - トリオキサビシクロ[3.2.0]ヘプタン(化合物[32])が51.8mg、95.6%で得られた。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400Hz, CDCl_3)

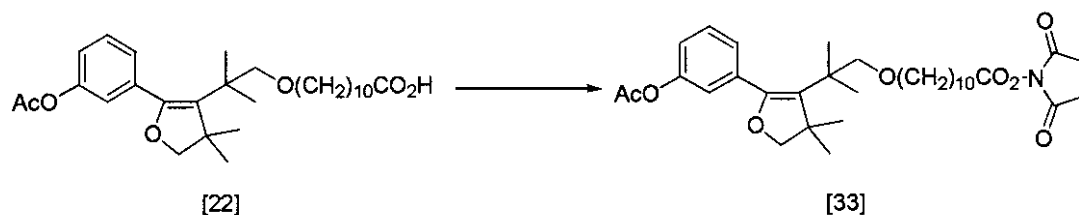
δ_{H} 0.19 (s, 6H), 0.86 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.14 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.24 - 1.40 (m, 12H), 1.38 (s, 3H), 1.45 - 1.50 (m, 2H), 1.52 - 1.60 (m, 2H), 2.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.22 - 3.29 (m, 4H), 3.52 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.84 - 6.87 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.18 - 7.33 (m, 7H) ppm. 40

【0117】

(実施例32)

【0118】

【化43】



5 - (3 - アセトキシフェニル) - 4 - (1 3 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチル - 3 - オキサトリデカン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロフラン (1 9 2 m g , 0 . 3 9 3 m m o l) (化合物 [2 2]) を窒素雰囲気下、室温で無水アセトニトリル (3 m L) に溶解した溶液に、ジ (N - スクシニミジル) カーボネート (1 2 5 m g 、 0 . 4 8 8 m m o l) およびトリエチルアミン 1 滴を加え 1 . 5 時間撹拌した。反応溶液を濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムにかけ、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒 (2 : 1) で流しだしたところ 5 - (3 - アセトキシフェニル) - 3 , 3 - ジメチル - 4 - (1 , 1 - ジメチル - 1 3 - スクシニイミドキシカルボニル - 3 - オキサトリデカン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロフラン (化合物 [3 3]) が 1 9 1 m g 、収率 8 3 . 0 % で無色油状物として得られた。

10

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 H z , CDCl_3)

δ_{H} 1 . 0 3 (s , 6 H) , 1 . 2 6 - 1 . 4 2 (m , 1 8 H) , 1 . 4 7 - 1 . 5 2 (m , 2 H) , 1 . 7 3 (q u i n t e t , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$, 2 H) , 2 . 2 7 (s , 3 H) , 2 . 5 9 (t , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$, 2 H) , 2 . 8 0 (s , 4 H) , 3 . 0 8 (s , 2 H) , 3 . 2 3 (t , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$, 2 H) , 3 . 8 5 (s , 2 H) , 7 . 0 3 - 7 . 0 9 (m , 2 H) , 7 . 1 9 (d w i t h f i n e c o u p l i n g , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 3 1 (t , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$, 1 H) p p m .

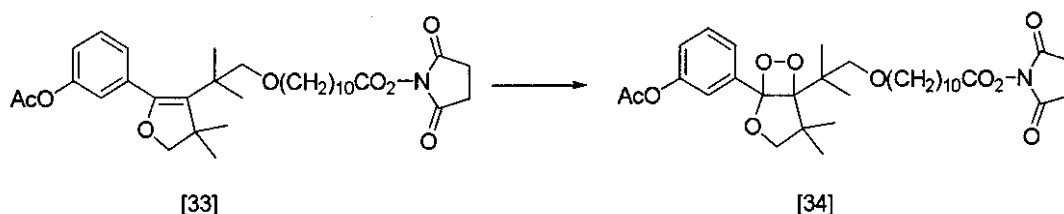
20

【 0 1 1 9 】

(実施例 3 3)

【 0 1 2 0 】

【 化 4 4 】



30

5 - (3 - アセトキシフェニル) - 3 , 3 - ジメチル - 4 - (1 , 1 - ジメチル - 1 3 - スクシニイミドキシカルボニル - 3 - オキサトリデカン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロフラン (化合物 [3 3]) (1 0 0 m g , 0 . 1 7 1 m m o l) および TPP (0 . 8 m g) をジクロロメタン (1 0 m L) に加え、酸素雰囲気下、0 で 1 時間、9 4 0 W ナトリウムランプで可視光照射した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムにかけ、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒 (3 : 2) で流しだしたところ 1 - (3 - アセトキシフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 5 - (1 , 1 - ジメチル - 1 3 - スクシニイミドキシカルボニル - 3 - オキサトリデカン - 1 - イル) - 2 , 6 , 7 - トリオキサビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタン (化合物 [3 4]) が 8 7 m g , 8 2 . 5 % で得られた。

40

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 H z , CDCl_3)

δ_{H} 0 . 8 6 (s , 3 H) , 1 . 1 5 (s , 3 H) , 1 . 1 6 (s , 3 H) , 1 . 2 4 - 1 . 4 0 (m , 1 2 H) , 1 . 3 9 (s , 3 H) , 1 . 4 6 - 1 . 5 0 (m , 2 H) , 1 . 7 4 (q u i n t e t , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$, 2 H) , 2 . 3 0 (s , 3 H) , 2 . 6 0 (t , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$, 2 H) , 2 . 8 3 (s , 4 H) , 3 . 2 3 (s , 2 H) , 3 . 2 7 (t w i t h f i n e c o u p l i n g , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$, 2 H) , 3 . 8 1 (

50

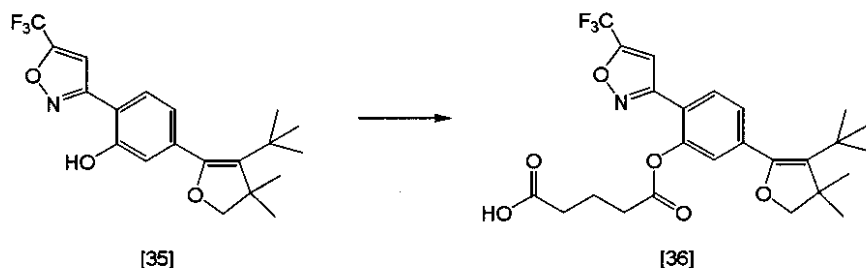
d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 - 7.15 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H) ppm.

【0121】

(実施例34)

【0122】

【化45】



10

特開2002-338576号公報に記載の公知化合物5-(3-tert-ブチル-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロフラン-2-イル)-2-(5-トリフルオロメチルイソオキサゾール-3-イル)フェノール(化合物[35])(500mg、1.31mmol)を室温でピリジン(100mL)に溶解した溶液に、DMA P(20mg)および無水グルタル酸(1.496g、13.11mmol)を加え2時間100にて攪拌した。反応混合物を1N-塩酸水溶液に投じ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムにかけ、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒(1:1)で流しだしたところ5-(3-tert-ブチル-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロフラン-2-イル)-2-(5-トリフルオロメチルイソオキサゾール-3-イル)フェニルグルタレート(化合物[36])が510mg、収率78.5%で白色固体として得られた。

20

¹H-NMR(500Hz, CDCl₃)

δ_H 1.07(s, 9H), 1.34(s, 6H), 2.11(quintet, J = 7.0 Hz, 2H), 2.57(t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.79(t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.89(s, 2H), 7.16(d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.34(dd, J = 8.3 and 1.5 Hz, 1H), 7.55(d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.10(d, J = 7.5 Hz, 1H) ppm.

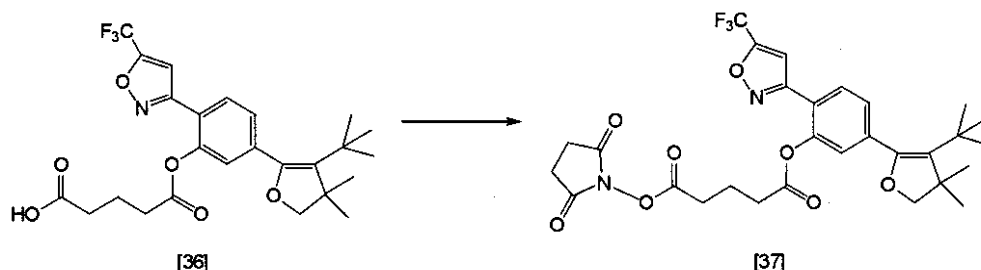
30

【0123】

(実施例35)

【0124】

【化46】



40

5-(3-tert-ブチル-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロフラン-2-イル)-2-(5-トリフルオロメチルイソオキサゾール-3-イル)フェニルグルタレート(化合物[36])(510mg、1.03mmol)を0でDMF(10mL)に溶解した溶液に、N-ヒドロキシスクシンイミド(179mg、1.55mmol)および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(302mg、1.57mmol)を加え4にて一晩攪拌した。反応混合物を飽和食塩水に投じ、酢酸エチルで

50

抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムにかけ、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒（１：１）で流しだしたところ５－（３－*t*－ブチル－４，４－ジメチル－４，５－ジヒドロフラン－２－イル）－２－（５－トリフルオロメチルイソオキサゾール－３－イル）フェニルスクシンイミジルグルタレート（化合物〔３７〕）が５１５ｍｇ、収率８４．４％で白色固体として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ （５００Ｈｚ， CDCl_3 ）

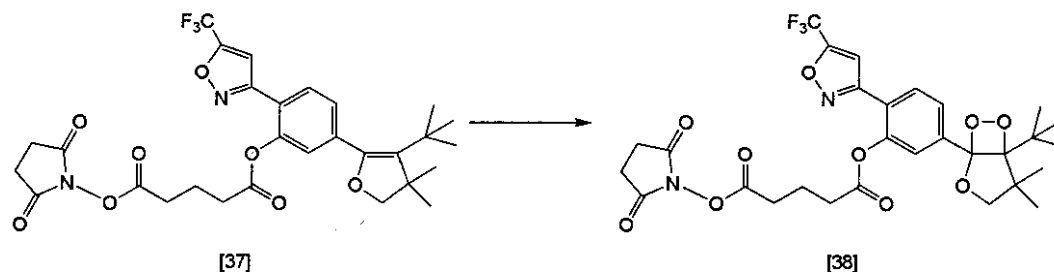
δ_{H} １．０７（*s*，９Ｈ），１．３４（*s*，６Ｈ），２．２１（*quintet*， $J = 7.0\text{ Hz}$ ，２Ｈ），２．８３－２．８７（*m*，８Ｈ），３．８９（*s*，２Ｈ），７．１７（*d*， $J = 1.0\text{ Hz}$ ，１Ｈ），７．３４（*dd*， $J = 8.3\text{ and }1.5\text{ Hz}$ ，１Ｈ），７．６３（*d*， $J = 1.0\text{ Hz}$ ，１Ｈ），８．１０（*d*， $J = 8.5\text{ Hz}$ ，１Ｈ）*ppm*。

【０１２５】

（実施例３６）

【０１２６】

【化４７】



５－（３－*t*－ブチル－４，４－ジメチル－４，５－ジヒドロフラン－２－イル）－２－（５－トリフルオロメチルイソオキサゾール－３－イル）フェニルスクシンイミジルグルタレート（化合物〔３７〕）（５０５ｍｇ，０．８５ｍｍｏｌ）およびＴＰＰ（１５ｍｇ）をジクロロメタン（１５ｍＬ）に加え、酸素雰囲気下、０℃で２時間、９４０Ｗナトリウムランプで可視光照射した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムにかけ、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒（１：１）で流しだしたところ５－（５－*t*－ブチル－４，４－ジメチル－２，６，７－トリオキサビシクロ〔３．２．０〕ヘプト－１－イル）－２－（５－トリフルオロメチルイソオキサゾール－３－イル）フェニルスクシンイミジルグルタレート（化合物〔３８〕）が４４５ｍｇ、収率８３．６％で白色固体として得られた。 $^1\text{H-NMR}$ （５００Ｈｚ， CDCl_3 ）

δ_{H} １．００（*s*，９Ｈ），１．１７（*s*，３Ｈ），１．３９（*s*，３Ｈ），２．２２（*quintet*， $J = 7.0\text{ Hz}$ ，２Ｈ），２．８３－２．８９（*m*，８Ｈ），３．８７（*d*， $J = 8.0\text{ Hz}$ ，１Ｈ），４．６０（*d*， $J = 8.0\text{ Hz}$ ，１Ｈ），７．４９（*s*，１Ｈ），７．６５（*dd*， $J = 1.5\text{ Hz}$ ，１Ｈ），７．６８（*d*， $J = 9.5\text{ Hz}$ ，１Ｈ），８．１７（*d*， $J = 8.0\text{ Hz}$ ，１Ｈ）*ppm*。

【０１２７】

（実施例３７）

甲状腺刺激ホルモン抗体（ＴＳＨ抗体）を透析チューブに入れ、０．１Ｍリン酸緩衝液（ $\text{pH } 7.0$ ）に対して２～８℃で透析を行った。１回に１Ｌの緩衝液を用い、４時間以上透析を行った。透析終了後、０．４５μｍフィルターを装着したシリンジに抗体溶液を取り、ろ過を行った。この時の体積は０．４５ｍＬ、濃度は１７．７ｍｇ／ｍＬであった。この抗体溶液のタンパク濃度が５ｍｇ／ｍＬとなるように０．１Ｍリン酸緩衝液（ $\text{pH } 7.0$ ）を加えた。この溶液を反応容器に移し４±１℃に制御された恒温槽に３０分に浸漬した。これに５－（５－*t*－ブチル－４，４－ジメチル－２，６，７－トリオキサビシクロ〔３．２．０〕ヘプト－１－イル）－２－（５－トリフルオロメチルイソオキサゾール－３－イル）フェニルスクシンイミジルグルタレート（化合物〔３８〕）のＤＭＦ溶液（

濃度：10.4 mg/mL)を0.015 mL投入した。滴下終了後、ボルテックスを用いて静かに攪拌した後攪拌を止め、 4 ± 1 で17時間恒温槽に放置した。反応終了後、反応溶液を透析チューブに移し、0.1 Mリン酸/NaCl緩衝液(0.1% Na₃N) (pH 7.0)に対して2~8 で透析を行った。1回に1 L以上の緩衝液を用い、4時間以上、3回透析を行った。透析終了後、0.22 µmフィルターを装着したシリンジに抗体溶液をとり、ろ過を行った。この結果、0.88 mLの化学発光基質標識甲状腺刺激ホルモン抗体が得られ、その濃度は7599 mAであった。

【0128】

(実施例38)

実施例37で作製した化学発光基質標識甲状腺刺激ホルモン抗体を、20 mMアセス(0.1% BSA, 0.1% Na₃N)緩衝液(pH 6.5)にて濃度が100 mAとなるように希釈した。この溶液33 µLにトリガーとして0.5 N水酸化ナトリウム水溶液200 µLを添加して、発光測定装置を用いて発光測定を行った。得られた発光曲線を図1に示す。

【0129】

【発明の効果】

本発明の1, 2 - ジオキセタン誘導体[I]及び[III]は化合物自体が安定であるので、取扱いが容易である。

【0130】

また本発明の1, 2 - ジオキセタン誘導体[I]及び[III]は、例えばその構造中のX又はWなどの基の一部を介して有機化合物及び生物学的分子への標識が可能であり、このため特異的結合性を有する物質を結合させることにより本発明の免疫測定試薬を得ることができる。本発明の免疫測定試薬を用いることにより、免疫測定等の測定時にバックグラウンド低減が可能である。この効果により、さらなる免疫測定等の高感度測定が可能となる。

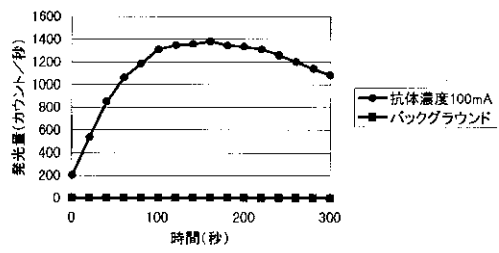
【0131】

さらに、1, 2 - ジオキセタン誘導体[I]において、Zが-O Si(R₇ R₈) - (ただし、R₇ 及びR₈ は互いに独立にアルキル基又はアリール基である。)、又は-(R₉ R₁₀) Si O - (ただし、R₉ 及びR₁₀ は互いに独立にアルキル基又はアリール基である。)で表される基の場合、及び1, 2 - ジオキセタン誘導体[III]の場合は、それらにより本発明の免疫測定試薬を得、それを用いて固相上に免疫反応生成物を形成させ検出する場合には、以下のような効果がある。即ち、固相上に形成された免疫反応生成物中の1, 2 - ジオキセタン誘導体に相当する部分は、フッ素イオン存在下もしくはアルカリ性条件下において分解するが、その構造による特性のため1, 2 - ジオキセタン構造を有する部分が固相上の免疫反応生成物から切断され、溶液中へ放出されるような形で分解し、それと同時に発光が起きる。従って発光は固相上ではなく、溶液中で生じることとなる。このため、発光の検出が容易で、ノイズが少なく、高感度な測定が可能となる。また固相上での発光を検出するのではないため、固相の形状により検出にばらつきを生じる恐れがない。このように液相(均一系)での発光をもれなく検出するのに適したものとなる。

【図面の簡単な説明】

【図1】実施例38で得られた発光曲線を示す図である。

【図 1】



フロントページの続き

【要約の続き】

Wは水素原子、アルキル基、又はスクシンイミド置換基であり、Uは水素原子、アルキル基、アリール基、ハロゲン原子、アルコキシル基、カルボキシル基、ホルミル基、アルキルエステル、アリールエステル、アルキルケトン、アリールケトン又は複素環である。)等を、化学発光試薬または免疫測定試薬として使用する。

【選択図】 図1

专利名称(译)	1,2-二氧杂环丁烷衍生物和使用它们的试剂		
公开(公告)号	JP2004002300A	公开(公告)日	2004-01-08
申请号	JP2003016454	申请日	2003-01-24
[标]申请(专利权)人(译)	东曹株式会社		
申请(专利权)人(译)	Tosoh公司		
[标]发明人	松本正勝 渡辺信子 山田雅士		
发明人	松本 正勝 渡辺 信子 山田 雅士		
IPC分类号	G01N33/532 C07D493/04		
FI分类号	C07D493/04.101.C G01N33/532.B G01N21/76 G01N21/78.C		
F-TERM分类号	4C071/AA01 4C071/BB01 4C071/CC13 4C071/EE03 4C071/FF03 4C071/GG01 4C071/GG03 4C071/JJ01 4C071/JJ04 4C071/JJ05 4C071/KK01 4C071/LL10 2G054/AA06 2G054/AB02 2G054/AB04 2G054/AB05 2G054/CA22 2G054/CA23 2G054/CE02 2G054/EA01		
优先权	2002064040 2002-03-08 JP 2002088380 2002-03-27 JP		
其他公开文献	JP4453256B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

化合物本身稳定并且易于在临床测试等领域中应用，由于测量的灵敏度高，有机化合物和生物学的原因，有可能减少测量时的背景 提供一种能够标记靶分子的1, 2-二氧杂环丁烷衍生物。 解决方案：公式[I] [化学1] 由下式表示的1,2-二氧杂环丁烷衍生物：（其中Y是氢原子，酰基或-Si（R₄R₅R₆））（其中R₄和R₅和R₆分别独立地为烷基或芳基，n为1至20的整数。W为氢原子，烷基或琥珀酰亚胺取代基，并且U为氢原子，烷基。基团，芳基，卤素原子，烷氧基，羧基，甲酰基，烷基酯，芳基酯，烷基酮，芳基酮或杂环）等用作化学发光试剂或免疫测定试剂。 [选型图]图1

